



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Ocitocina em cesarianas. O que há de novo?



Eduardo Tsuyoshi Yamaguchi^{a,*}, Mônica Maria Siaulys^b e Marcelo Luis Abramides Torres^c

^a Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital e Maternidade Santa Joana, São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 9 de outubro de 2014; aceito em 28 de novembro de 2014

Disponível na Internet em 26 de novembro de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Ocitocina;
Cesariana;
Dessensibilização;
Dose

KEYWORDS

Oxytocin;
Cesarean section;
Desensitization;
Dose

Resumo A ocitocina é o uterotônico de primeira escolha na prevenção e no tratamento da atonia uterina após o parto. Apesar disso, não existe consenso sobre qual a dose e velocidade ideais de seu uso em cesarianas. O uso de altas doses (por exemplo, 10 UI de ocitocina) em bolus pode determinar alterações cardiocirculatórias deletérias para a paciente, especialmente em situações de hipovolemia ou baixa reserva cardíaca. Além disso, altas doses de ocitocina por períodos prolongados podem levar à dessensibilização dos receptores de ocitocina localizados no miométrio e resultar em ineficácia clínica.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Oxytocin in cesarean-sections. What's new?

Abstract Oxytocin is the uterotonic agent of choice in the prevention and treatment of postpartum uterine atony. Nevertheless, there is no consensus on the optimal dose and rate for use in cesarean sections. The use of high *bolus* doses (e.g., 10 IU of oxytocin) can determine deleterious cardiovascular changes for the patient, especially in situations of hypovolemia or low cardiac reserve. Furthermore, high doses of oxytocin for prolonged periods may lead to desensitization of oxytocin receptors in myometrium, resulting in clinical inefficiency.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Primeiro hormônio polipeptídeo a ser sintetizado, em 1953, por Vincent Du Vigneau, a ocitocina é o medicamento de primeira escolha tanto na prevenção quanto no

* Autor para correspondência.

E-mail: eduardo@hu.usp.br (E.T. Yamaguchi).

tratamento da atonia uterina após o parto.¹ A ocitocina liga-se a seu receptor na superfície da célula miometrial, interage com a fosfolipase c e dá origem ao diacilglicerol e ao inositol-trifosfato. O diacilglicerol leva à síntese de prostaglandinas, importantes no mecanismo de contração, enquanto que o inositol-trifosfato aumenta a concentração do cálcio no retículo sarcoplasmático da célula e determina, então, a contração do miométrio.

A atonia uterina é a principal causa de hemorragia no período pós-parto, o que confere à ocitocina importante papel em reduzir a gravidade do sangramento uterino e, conseqüentemente, a mortalidade materna. Segundo o portal do Ministério da Saúde, ocorreu uma diminuição evidente (69,3%) no risco de morte materna por hemorragia entre 1990 e 2010 no Brasil.² A melhor capacitação dos profissionais envolvidos no atendimento dessas gestantes, bem como o uso racional dos fármacos disponíveis para prevenir ou tratar a atonia uterina (como a ocitocina, por exemplo), pode ser um dos fatores responsáveis por essa redução.

O objetivo desta revisão foi fazer uma atualização do artigo sobre o uso de ocitocina em cesarianas publicado por estes autores há sete anos.³ Foi feito um levantamento bibliográfico no banco de dados do PubMed com as palavras-chave "ocitocina" e "cesariana" até abril de 2013 e deu-se preferência aos artigos publicados a partir de 2007 (ano de publicação da revisão anterior). Os autores selecionaram os artigos por eles considerados mais relevantes para a prática do anestesiológista, além de obter possíveis referências bibliográficas a partir dos artigos inicialmente selecionados.

Uso em cesarianas

Apesar de ser prática bastante comum, a ocitocina é usada em cesarianas de maneira empírica. Surpreendentemente, até hoje não existe consenso sobre qual o regime ideal de sua administração, mesmo após 60 anos de sua síntese e uso diário em centros obstétricos. Um exemplo disso é o estudo de Wedisinghe et al.,⁴ que relataram a existência de pelo menos 38 regimes diferentes de infusão de ocitocina no Reino Unido. Apesar de não haver essa documentação, tal fato parece não ser muito diferente do que ocorre nas instituições médicas brasileiras.

A variabilidade de doses e velocidades de infusão de ocitocina dificulta uma metanálise que contribua para o estabelecimento de um consenso sobre o melhor uso da ocitocina na profilaxia da hemorragia no período pós-parto.⁵ De qualquer maneira, deve ser lembrado que a ocitocina é usada profilaticamente na grande maioria das pacientes obstétricas, como suplementação da ocitocina endógena. Dessa forma, o uso de doses elevadas (seja por meio de bolus ou infusão contínua) seria desnecessário e até mesmo prejudicial às pacientes pela possibilidade de efeitos colaterais (especialmente cardiovasculares).

Butwick et al.⁶ tentaram encontrar a dose efetiva mínima (DE) da ocitocina que determinasse contratilidade uterina satisfatória em cesarianas eletivas. Para tal, 75 gestantes primíparas e sem fatores de risco para desenvolver atonia uterina foram estudadas com o método da regressão logística. Os autores concluíram que a contratilidade uterina, considerada satisfatória, poderia ser obtida com o uso de

bolus em baixas doses (0,5 UI a 3 UI) de ocitocina. O cálculo da DE para promover contração uterina em 50% (DE₅₀) e 90% (DE₉₀) das pacientes não foi possível, pois, curiosamente, o tônus uterino foi avaliado como satisfatório em 73% dos casos pela equipe obstétrica no grupo placebo (sem ocitocina). Tal fato ocorreu, provavelmente, pela massagem uterina feita pelo obstetra durante a exteriorização do útero. No entanto, a massagem uterina isolada não dispensa o uso da ocitocina, pois o grupo placebo necessitou de ocitocina de resgate. Isso confirma que o ideal é a combinação de ocitocina profilática e massagem uterina.

A administração de ocitocina por meio de infusão contínua em cesariana diminui a necessidade de uso de outros agentes uterotônicos. Sheehan et al.⁷ fizeram estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico na Irlanda com 2.069 mulheres que se submeteram à cesariana eletiva. Todas as pacientes receberam 5 UI de ocitocina em um minuto, seguidas de 40 UI de ocitocina diluídas em 500 mL de solução fisiológica (SF) por quatro horas ou apenas SF (grupo placebo). Apesar de a infusão de ocitocina não ter afetado a ocorrência geral de hemorragia obstétrica, houve redução significativa da necessidade de outros agentes uterotônicos com o uso do bolus seguido da infusão de ocitocina, quando comparada com o uso somente de bolus de ocitocina (12,2% vs. 18,4%; $p < 0,001$).

Dessa forma, o uso de bolus em baixas doses de ocitocina não dispensa o uso de infusão contínua de ocitocina. Apesar de não haver esse registro, provavelmente, o uso isolado de infusão contínua de ocitocina (diluída em soro e controlada por meio de gotejamento), ou seja, sem bolus inicial, seja a prática mais executada pelos anestesiológistas brasileiros. George et al.⁸ estudaram 50 pacientes em cesariana eletiva sem fatores de risco para atonia uterina. Esses autores demonstraram que a DE₉₀ da ocitocina nessas pacientes seria 0,29 UI/min, o que seria equivalente a diluir 15 UI de ocitocina em 1 L de SF e infundir essa solução em uma hora. Esses resultados correspondem a 50% menos do que a infusão previamente usada na instituição onde o estudo foi feito. No entanto, devido à grande variação do intervalo de confiança (IC 95%, 0,15-0,43 UI/min), essa estimativa da DE₉₀ pode ser imprecisa. Dessa maneira, outros estudos devem ser desenvolvidos para confirmar esses resultados.

King et al.⁹ diferentemente dos autores anteriormente citados, estudaram pacientes que apresentassem pelo menos um fator de risco para o desenvolvimento de atonia uterina (hiperdistensão do útero, exposição prolongada à ocitocina previamente à cesariana, corioamnionite etc.). O uso de bolus inicial de 5 UI de ocitocina, seguido de infusão (40 UI de ocitocina diluídas em 500 mL de SF e infundidas em 30 minutos, seguida de 20 UI diluídas em 1 L por oito horas), não alterou a necessidade de uso de outros agentes uterotônicos nas primeiras 24 horas após a cesariana, quando comparada com a infusão isolada.

Com os riscos e benefícios do uso da ocitocina como base, Tsen & Balki¹⁰ propuseram um regime de administração baseado em evidências e denominado "regra dos três". Os autores sugerem a uso de 3 UI de ocitocina intravenosa (administradas em velocidade maior do que 15 segundos) como dose inicial, que pode ser repetida por mais duas vezes (em intervalos de três minutos) caso o tônus uterino não seja considerado satisfatório. A manutenção seria feita com 3 UI/L em velocidade de 100 mL/h.

Ações extrauterinas

Muito mais complexas do que antes se imaginava, as ações extrauterinas da ocitocina vão além do sistema cardiocirculatório. Por exemplo, a ocitocina poderia aumentar a temperatura materna com consequências deletérias para a mãe e o feto por estimular o aumento da secreção de mediadores inflamatórios (PGE e PGF_{2α}). No entanto, em estudo retrospectivo com gestantes que apresentavam óbito fetal intrauterino no segundo trimestre da gestação, o uso de altas doses de ocitocina (0,267-1,667 UI/min) não determinou elevação da temperatura materna.¹¹

As alterações hemodinâmicas que ocorrem durante a cesariana têm causas multifatoriais, como bloqueio do sistema nervoso autônomo simpático secundário à raquianestesia; descompressão aorto-cava e autotransfusão materna após a dequitação; sangramento; uso de vasopressor etc. O uso da ocitocina é apenas uma dessas causas e é diretamente dependente da maneira como ela é administrada (dose e velocidade de infusão).

A célula endotelial vascular humana apresenta receptores para ocitocina que são estruturalmente idênticos aos receptores presentes no miométrio e na glândula mamária.¹² A interação da ocitocina com seu receptor endotelial determina resposta cálcio-dependente via óxido nítrico, resulta em relaxamento da musculatura lisa dos vasos de resistência e de capacitância. Dessa forma, a vasodilatação é o evento cardiocirculatório primário após o uso da ocitocina. Taquicardia, aumento do volume sistólico e do débito cardíaco (DC) ocorrem como mecanismos compensatórios à vasodilatação. Esses efeitos são mais pronunciados quando a administração da ocitocina é feita em bolus e podem ser prejudiciais em pacientes com reserva cardiovascular comprometida.

O uso de bolus em altas doses (p. ex., 5 UI a 10 UI de ocitocina) vem sendo frequentemente desencorajado, principalmente após o relato de casos de óbito materno após o uso de 10 UI de ocitocina em bolus em paciente hipovolêmica devido à atonia uterina, segundo o levantamento trienal dos casos de óbito materno ocorridos no Reino Unido.¹³

Em cesarianas eletivas, usa-se a monitoração não invasiva padrão (eletrocardioscópio, aparelho de pressão não invasiva e oxímetro de pulso), que pode não detectar as possíveis alterações hemodinâmicas determinadas após o uso da ocitocina, especialmente porque elas são mais pronunciadas em torno do primeiro minuto após a administração da ocitocina. Embora não seja a rotina durante cesariana, métodos invasivos de monitorização têm permitido um melhor entendimento do perfil hemodinâmico dessas pacientes após a administração da ocitocina. Langesaeter et al.,¹⁴ com monitoração invasiva (LiDCOPlus® monitor) em gestantes saudáveis, observaram aumento do índice cardíaco (IC), diminuição da resistência vascular sistêmica (RVS) e da pressão arterial (PA) sistólica (variação de 36 mmHg a 62 mmHg) 45 segundos após a injeção da ocitocina. Esse mesmo grupo de autores estudou 18 pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia que foram submetidas à cesariana.¹⁵ Com a mesma monitoração do estudo anterior (LiDCOPlus®) conectado à artéria radial das pacientes, os autores observaram aumento da frequência cardíaca (FC) e diminuição da RVS e da PA em todas as pacientes que

receberam 5 UI de ocitocina após o nascimento do bebê. A instabilidade hemodinâmica que pode ocorrer durante hemorragia após o parto pode não ser exclusivamente decorrente de hipovolemia, mas da associação dessa com o uso de ocitocina em bolus.¹⁶

As alterações hemodinâmicas determinadas pela ocitocina são diretamente dependentes da dose e da velocidade de sua infusão. Thomas et al.¹⁷ observaram que a administração de 5 UI de ocitocina em bolus (cinco segundos) promove uma maior diminuição da PA média, além de um aumento maior da FC, do que a administração de 5 UI de ocitocina em cinco minutos em pacientes submetidas à cesariana eletiva. Os autores recomendam que a ocitocina deve ser administrada de maneira lenta para minimizar os efeitos cardiovasculares, que podem não ser bem tolerados pela paciente hipovolêmica ou com baixa reserva cardíaca.

A administração de 5 UI de ocitocina em três minutos como dose de ataque, seguida de infusão de 30 UI de ocitocina por quatro horas, não determinou alterações hemodinâmicas significativas quando comparada com a administração da mesma dose de ataque, seguida da infusão de placebo (solução de cristalóide).¹⁸ Com o método de bioimpedância torácica, os parâmetros estudados (IC, trabalho do ventrículo esquerdo e RVS) foram progressivamente retornando aos valores pré-operatórios dessas pacientes durante as quatro horas de infusão de ocitocina, provavelmente pela regressão do bloqueio espinal.

Alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica foram descritas após a administração de 10 UI de ocitocina em bolus (30 segundos) após o clampeamento do cordão umbilical em cesarianas eletivas.¹⁹ Essas alterações foram acompanhadas de hipotensão, taquicardia e desconforto materno, mas foram reversíveis e de curta duração. No entanto, a combinação de hipotensão, taquicardia e vasoconstrição coronariana pode provocar um desbalanço entre a oferta e o consumo de oxigênio no miocárdio e possível isquemia miocárdica, mesmo em paciente sem doença coronariana prévia.

Com a monitoração padrão, alterações na FC correlacionam-se melhor com alterações do DC da paciente quando comparadas com as variações nos valores de PA. Sartain et al.²⁰ demonstraram um aumento maior da FC com o uso de 5 UI de ocitocina quando comparado com o uso de 2 UI de ocitocina (32 bpm ± 17 bpm vs. 24 bpm ± 13 bpm, respectivamente, $p = 0,015$). Essas doses foram diluídas para um volume final de 5 mL e infundidas em cinco a dez segundos. Todas as pacientes receberam infusão de 10 UI/h de ocitocina por quatro horas após a dose de ataque.

Nesse contexto de alterações hemodinâmicas associadas à ocitocina, Dyer et al.²¹ fizeram um importante estudo em que compararam os efeitos hemodinâmicos maternos após o uso de fenilefrina ou efedrina para o tratamento da hipotensão arterial após raquianestesia em cesarianas. Vinte pacientes, que não haviam recebido vasopressor (efedrina), foram randomizadas para receber 2,5 UI de ocitocina ou 2,5 UI de ocitocina associadas a 80 µg de fenilefrina 30 segundos após o nascimento. Os autores concluíram que a fenilefrina atenuaria os efeitos hemodinâmicos maternos da ocitocina. Então, na prática clínica, muitas vezes acabamos tratando os possíveis efeitos hemodinâmicos da ocitocina quando usamos um vasopressor de ação direta (fenilefrina ou metaraminol) no tratamento da hipotensão arterial materna

secundária ao bloqueio do sistema nervoso autônomo simpático da raquianestesia.

Como se pode observar, as alterações hemodinâmicas que a ocitocina determina (ou contribui) têm sido uma das principais preocupações dos pesquisadores na atualidade. A importância clínica desses achados ainda parece pouco clara, pois os efeitos foram transitórios e reversíveis na maioria dos casos. Provavelmente, a ocitocina determinaria alterações hemodinâmicas mais significativas nas pacientes que apresentassem baixa reserva cardíaca ou hipovolemia; por isso, o uso de bolus de ocitocina nesse grupo de pacientes em especial deve ser evitado.²²

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa),²³ a ocitocina pode ser encontrada atualmente no Brasil para uso hospitalar com os seguintes nomes: Syntocinon®, Oxiton®, Naox®, Obstecina®, Ocitoc®. Todos apresentam o preservativo clorobutanol em sua composição. Estudo *in vitro* com miócitos atriais humanos demonstrou que o clorobutanol apresenta ação inotrópica negativa.²⁴

Dessensibilização dos receptores da ocitocina

Em 2004, Carvalho et al.²⁵ demonstraram que a DE₉₀ da ocitocina, ou seja, a dose efetiva mínima para promover contratilidade uterina satisfatória em 90% das pacientes, seria em torno de 0,35 UI. O estudo foi feito com pacientes que se apresentaram para cesariana eletiva, sem fatores de risco para atonia uterina, com o método da regressão logística. Baseado em trabalhos experimentais com miométrio de ratas, o mesmo grupo fez um projeto com desenho de estudo semelhante, mas agora envolvendo gestantes que foram submetidas à cesariana devido à distócia e que receberam ocitocina durante o trabalho de parto. Nesses casos, foi observado um aumento da DE₉₀ da ocitocina em quase nove vezes (2,9 UI).²⁶ A provável explicação para esses resultados seria a ocorrência de dessensibilização dos receptores de ocitocina localizados no miométrio, após a exposição prolongada à ocitocina durante o trabalho de parto.

Dando continuidade a essas investigações, Balki et al.²⁷ estudaram fragmentos de miométrio de ratas grávidas e observaram haver uma diminuição da amplitude das contrações miometriais quando se expunha previamente esses fragmentos à ocitocina em comparação com o grupo controle (solução salina). Embora a contratilidade promovida pela ocitocina tenha sido superior à contratilidade provocada pela ergonovina ou PGF₂α, o efeito uterotônico dessas drogas não foi afetado pela exposição prévia à ocitocina. Esse estudo reforça o conceito de dessensibilização dos receptores miometriais após exposição prolongada à ocitocina. Clinicamente, esses resultados traduzem que o uso de altas doses de ocitocina por períodos prolongados pode levar a uma menor eficácia de ação uterotônica, ou mesmo atonia uterina.

Dosagens sanguíneas de ocitocina

Existem poucos trabalhos que descrevem dosagens sanguíneas de ocitocina. Geralmente esses trabalhos envolvem gestantes em trabalho de parto, ou são estudos experimentais com animais, com a técnica de radioimunoensaio (RIA) para a dosagem da ocitocina.

Dosagens séricas de ocitocina pela técnica de enzimoimunoensaio (Elisa) foram estudadas em gestantes submetidas à cesariana eletiva.²⁸ Apesar de esse estudo não ter sido desenhado para se correlacionarem doses séricas de ocitocina com eficácia clínica, os autores demonstraram que o uso de 80 UI (2,67 UI/min) de ocitocina determinava concentrações séricas de ocitocina maiores aos cinco e 30 minutos, quando comparado com o uso de 10 UI (0,33 UI/min ou 2,67 UI/min). A técnica usada (Elisa) apresentou a vantagem de se manipular material não radiativo, quando comparada com a técnica de RIA. Além disso, o manuseio de peptídeos, como a ocitocina, requer cuidados especiais, pois o armazenamento das amostras deve ser a -70 °C para evitar a degradação da ocitocina pelas aminopeptidases maternas.

Outros estudos devem ser desenvolvidos na tentativa de se correlacionar dosagem sanguínea de ocitocina com contratilidade uterina satisfatória e menor incidência de efeitos colaterais. Aparentemente, a eficácia clínica da ocitocina é mais dependente de sua interação com seu receptor do que propriamente de sua concentração sanguínea.

Carbetocina

Análogo sintético da ocitocina, a carbetocina apresenta a mesma afinidade que a ocitocina pelos receptores miometriais, mas diferencia-se por ter meia-vida plasmática maior do que a ocitocina (40 min vs. 15 min, respectivamente), o que tem despertado especial interesse como opção ao uso da ocitocina na profilaxia da atonia uterina.²⁹

Cordovani et al.³⁰ usaram doses de carbetocina de 80 µg a 120 µg em pacientes com baixo risco para desenvolver hemorragia no período pós-parto e que se submeteram à cesariana eletiva. Nessas pacientes, o tono uterino foi considerado satisfatório em 87% dos casos, não houve diferença significativa entre as doses usadas. Os autores observaram uma alta incidência (55%) de hipotensão arterial com essas doses, já que a carbetocina apresenta perfil hemodinâmico semelhante à ocitocina. Moertl et al.,³¹ em estudo prospectivo randomizado com 56 gestantes submetidas à cesariana eletiva, compararam 100 µg de carbetocina com 5 UI de ocitocina administrados em bolus (10 segundos). Houve aumento da FC (14,20 ± 2,45 bpm vs. 17,98 ± 2,53 bpm, respectivamente) e diminuição da PA nos grupos estudados, especialmente após 30 a 40 segundos da administração de cada um desses uterotônicos. Esses resultados são comparáveis aos encontrados por Rosseland et al.,³² que usaram as mesmas doses (5 UI de ocitocina e 100 µg de carbetocina, além de um grupo placebo) em um grupo semelhante de pacientes, mas que foram monitoradas de maneira invasiva pela cateterização da artéria radial. No Brasil, a carbetocina encontra-se registrada na Anvisa com o nome comercial de Duratocin® em ampolas de 1 mL (100 µg/mL).²³ No entanto, outros estudos deverão ser desenvolvidos para se estabelecer a dose efetiva da carbetocina e se o seu uso diminui a incidência de hemorragia no período pós-parto ou a necessidade de transfusão sanguínea.

Para finalizar, os pontos essenciais desta revisão podem ser revistos na [tabela 1](#).

Tabela 1 O que devo saber com esta revisão

Ocitocina é o uterotônico de primeira escolha na profilaxia e no tratamento da atonia uterina
Não existe consenso sobre qual a dose e a velocidade ideais de sua administração em cesarianas
A infusão por meio de gotejamento, de ocitocina (5 a 20 UI) diluída em solução de cristalóide parece ser a maneira habitual de uso da ocitocina em cesarianas no Brasil
O uso de bolus de ocitocina (p. ex., 10 UI) deve ser evitado, especialmente em pacientes hipovolêmicas ou com baixa reserva cardiovascular
Altas doses ou exposição prolongada à ocitocina podem levar à dessensibilização dos seus receptores e traduzir-se clinicamente por ineficácia terapêutica
Em caso de falha na resposta terapêutica após o uso da ocitocina, considerar outros agentes uterotônicos (derivados do ergot, prostaglandinas)
Carbetocina é um análogo sintético da ocitocina, mas com meia-vida quatro vezes maior, mas sem dose terapêutica estabelecida até o momento

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Referências

- Dyer RA, van Dyk D, Dresner A. The use of uterotonic drugs during caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19:313–9.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Mortalidade materna no Brasil: principais causas de morte e tendências temporais no período de 1990 a 2010. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- Yamaguchi ET, Cardoso MMSC, Torres MLA. Ocitocina em cesarianas. Qual a melhor maneira de utilizá-la? *Rev Bras Anestesiol.* 2007;57:324–30.
- Wedisinghe L, MacLeod M, Murphy DJ. Use of oxytocin to prevent haemorrhage at caesarean section – a survey of practice in the United Kingdom. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;137:27–30.
- Roach MK, Abramovic A, Tita AT. Dose and duration of oxytocin to prevent postpartum hemorrhage: a review. *Am J Perinatol.* 2013;30:523–8.
- Butwick AJ, Coleman L, Cohen SE, et al. Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective caesarean delivery. *Br J Anaesth.* 2010;104:338–43.
- Sheehan SR, Montgomery AA, Carey M, et al. Oxytocin bolus versus oxytocin bolus and infusion for control of blood loss at elective caesarean section: double blind, placebo controlled, randomised trial. *BMJ.* 2011;343:d4661.
- George RB, McKeen D, Chaplin AC, et al. Up-down determination of the ED90 of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing caesarean delivery. *Can J Anesth.* 2010;57:578–82.
- King KJ, Douglas MJ, Unger W, et al. Five unit bolus oxytocin at caesarean delivery in women at risk of atony: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg.* 2010;111:1460–6.
- Tsen LC, Balki M. Oxytocin protocols during caesarean delivery: time to acknowledge the risk/benefit ratio? *Int J Obstet Anesth.* 2010;19:243–5.
- Frölich MA, Esame A, Warren WM III, et al. High-dose oxytocin is not associated with maternal temperature elevation: a retrospective cohort study of mid-trimester pregnancy with intrauterine fetal demise. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20:30–3.
- Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, et al. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology.* 1999;140:1301–9.
- Why Mothers Die. The confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1997-1999. London: RCOG Press; 2001.
- Langesaeter E, Rosseland LA, Stubhaug A. Hemodynamic effects of oxytocin during cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95:46–7.
- Langesaeter E, Rosseland LA, Stubhaug A. Haemodynamic effects of oxytocin in women with severe preeclampsia. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20:26–9.
- Archer TL, Knape K, Liles D, et al. The hemodynamics of oxytocin and other vasoactive agents during neuraxial anesthesia for cesarean delivery: finding in six cases. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17:247–54.
- Thomas JS, Koh SH, Cooper GM. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing caesarean section. *Br J Anaesth.* 2007;98:116–9.
- McLeod G, Munishankar B, MacGregor H, et al. Maternal haemodynamics at elective caesarean section: a randomised comparison of oxytocin 5-unit bolus and placebo infusion with oxytocin 5-unit bolus and 30-unit infusion. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19:155–60.
- Svanström MC, Biber B, Hanes M, et al. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during caesarean section. *Br J Anaesth.* 2008;100:683–9.
- Sartain JB, Barry JJ, Howat PW, et al. Intravenous oxytocin bolus of 2 units is superior to 5 units during elective caesarean section. *Br J Anaesth.* 2008;101:822–6.
- Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective caesarean delivery. *Anesthesiology.* 2009;111:753–65.
- Pursche T, Diedrich K, Branz-Jansen C. Blood loss after caesarean section: depending on the management of oxytocin application? *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286:633–6.
- Anvisa Medicamentos. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br>> Acesso em 13/05/2013.
- Rosaeg OP, Cicutti NJ, Labow RS. The effect of oxytocin on the contractile force of human atrial trabeculae. *Anesth Analg.* 1998;86:40–4.
- Carvalho JC, Balki M, Kingdom J, et al. Oxytocin requirements at elective caesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1005–10.
- Balki M, Ronayne M, Davies S, et al. Minimum oxytocin dose requirement after caesarean delivery for labor arrest. *Obstet Gynecol.* 2006;107:45–50.
- Balki M, Cristian AL, Kingdom J, Carvalho JC. Oxytocin pretreatment of pregnant rat myometrium reduces the efficacy of

- oxytocin but not of ergonovine maleate or prostaglandin F2 α . *Reproductive Sciences*. 2010;17:269–77.
28. Yamaguchi ET, Cardoso MM, Torres ML, Nascimento RC, Ribeiro MC, Frerichs E, Payen D. Serum oxytocin concentrations in elective caesarean delivery: randomized comparison of three infusion regimens. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20:224–8.
 29. Butwick AJ, Gerard W. Ostheimer Lecture – What's new in obstetric anesthesia. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21:348–56.
 30. Cordovani D, Balki M, Farine D, Seaward G, Carvalho JC. Carbetocin at elective cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose. *Can J Anesth*. 2012;59:751–7.
 31. Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. *BJOG*. 2011;118:1349–56.
 32. Rosseland LA, Hauge TH, Grindheim G, Stubhaug A, Langesaeter E. Changes in blood pressure and cardiac output during cesarean delivery The effects of oxytocin and carbetocin compared with placebo. *Anesthesiology*. 2013;119:541–51.