



CURSO DE MEDICINA

MIGUEL GODEIRO FERNANDEZ

**EMBOLOGIAÇÃO DE ARTÉRIAS UTERINAS VERSUS HISTERECTOMIA NA
HEMORRAGIA PÓS-PARTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

SALVADOR - BA

2023

MIGUEL GODEIRO FERNANDEZ

**EMBOLOGIAÇÃO DE ARTÉRIAS UTERINAS VERSUS HISTERECTOMIA NA
HEMORRAGIA PÓS-PARTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no quarto ano do curso.

Orientador: Dr. Patrick Bastos Metzger.

SALVADOR – BA

2023

Agradeço primeiro a minha família pela oportunidade de alcançar tanto. Sem eles, teria conseguido pouco ou nada, cada palavra, cada amor, cada atitude. Na jornada em pesquisa, agradeço ter conhecido uma das melhores almas que existem, Sarah Fernandez, prima e companheira de muitas batalhas, também sem você esse trabalho não existiria.

RESUMO

Introdução: A hemorragia pós-parto (HPP) é a principal causa de morbimortalidade materna perinatal e possui diversos conceitos, sendo o mais comum: perda de no mínimo 500 mililitros via trato genital após parto vaginal, e até 1000 para o cesariano. A HPP refratária a condutas conservadoras, como medicamentos uterotônicos e massagem uterina, tem abordagem cirúrgica e/ou radiológica, no qual a embolização de artérias uterinas (EAU) e a histerectomia, habitualmente subtotal abdominal, têm papel preponderante. Entretanto, poucos estudos comparam os procedimentos, identificando seus desfechos clínicos e efetividade. Além disso, a EAU repercute pouco sobre a fertilidade, sendo associada a um menor número de complicações e alto sucesso técnico. **Objetivo:** Comparar a efetividade dos procedimentos de EAU versus histerectomia cirúrgica aberta no controle da HPP aguda. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com metanálise. O registro do protocolo se encontra na base PROSPERO (CRD42023400905). Foram utilizados descritores indexados (Medical Subject Headings), como “Hysterectomy”, “Embolization” e “Postpartum Hemorrhage”, e termos variáveis nas bases de dados: MEDLINE, Pubmed, ScienceDirect, Cochrane Library, CINAHL (através do EBSCOhost), Dimensions e Scielo. **Resultados:** De um total de 3328 registros, 5 estudos observacionais foram incluídos após triagem. 4.708 procedimentos, reunindo 2886 histerectomias e 1822 de EAU, foram analisados. O grupo EAU teve maior prevalência em partos vaginais (n=977), e o grupo histerectomia teve maior indicação na via cesariana de parto (n=1920). Nas pacientes primíparas, a EAU teve maior indicação (OR 2,78; IC 95%: 1,54-5,0, p = 0,001). A atonia uterina foi a principal etiologia da HPP tendo a EAU como sua principal abordagem quando comparada à histerectomia (OR 1,94; IC 95%: 1,43-2,64, p < 0,001), ao passo que as anormalidades placentárias, como causa da HPP, ocorreram em 130 casos de EAU e 82 casos de histerectomia, com maior associação à indicação de histerectomia (OR 1,7 (95% IC: 1,225-2,36, p=0,002). A EAU demonstrou efetividade, não exigindo conversão à histerectomia em 82-100% dos casos nos estudos incluídos, e menor frequência de complicações pré-procedimento (0% versus 14,8%) e em todo o período (16,45% versus 28,8%). 35 pacientes (6%) exigiram conversão à histerectomia para controle da hemorragia, e 27 pacientes (4,6%) passaram por reembolização, com 100% de sucesso no controle hemorrágico. Quando comparado desfechos clínicos entre os grupos, o grupo EAU foi relacionado a um melhor controle hemorrágico quanto à utilização média de unidades de hemácias (Mean Difference 8.73 (95% IC: 4.01-13.45, $P=79\%$), e menor incidência de transfusões maciças (RR 0,51 (95% IC: 0,43-0,60, $P=0\%$). As pacientes submetidas à EAU apresentaram tempo de internação hospitalar menor do que as submetidas à histerectomia (mediana de 7 dias versus 9-10 dias, respectivamente). Não houve diferença, quanto à taxa de mortalidade entre os grupos, RR 0,55 (95% IC: 0,18-1,72, $P=0\%$). Nos estudos incluídos, não houve registro de comprometimento da fertilidade pós-EAU, com retorno da menstruação normal após ocorrências de oligomenorreia, em 19 casos (3,3%). **Conclusões:** A EAU para controle da HPP apresenta melhores taxas de morbidade comparada à histerectomia, tanto nas vias cesariana e vaginal de parto. Está também relacionada a uma menor incidência de transfusões maciças e utilização de unidades de hemácias, sugerindo maior efetividade no controle hemorrágico da HPP, além de proporcionar a preservação uterina, manutenção da fertilidade e menor tempo de internação hospitalar, quando comparada à histerectomia.

Palavras-chave: Embolização da Artéria Uterina. Histerectomia. Hemorragia Pós-Parto.

ABSTRACT

Introduction: Postpartum hemorrhage (PPH) is the leading cause of perinatal maternal morbidity and mortality and has various definitions, with the most common being a minimum of 500 milliliters of blood loss via the genital tract after vaginal delivery, and up to 1000 for cesarean. PPH refractory to conservative management, such as uterotonic medications and uterine massage, has a surgical and/or radiological approach, in which uterine artery embolization (UAE) and subtotal abdominal hysterectomy have a preponderant role. However, few studies compare these procedures, identifying their clinical outcomes and effectiveness. In addition, UAE has little impact on fertility, being associated with fewer complications and high technical success. **Objective:** To compare the effectiveness of UAE versus open surgical hysterectomy in the control of acute PPH. **Methods:** A systematic review of the literature with meta-analysis was performed. The protocol registration is available in the PROSPERO database (CRD42023400905). Indexed descriptors (Medical Subject Headings), such as "Hysterectomy," "Embolization," and "Postpartum Hemorrhage," and variable terms in the databases: MEDLINE, Pubmed, ScienceDirect, Cochrane Library, CINAHL (through EBSCOhost), Dimensions, and Scielo were used. **Results:** Out of a total of 3328 records, 5 observational studies were included after screening. 4,708 procedures, comprising 2,886 hysterectomies and 1,822 UAE, were analyzed. The UAE group had a higher prevalence of vaginal deliveries (n=977), and the hysterectomy group had a higher indication for cesarean delivery (n=1920). In primiparous patients, UAE had a higher indication (OR 2.78; 95% CI: 1.54-5.0, p=0.001). Uterine atony was the main etiology of PPH, with UAE being the main approach when compared to hysterectomy (OR 1.94; 95% CI: 1.43-2.64, p<0.001), while placental abnormalities as the cause of PPH occurred in 130 cases of UAE and 82 cases of hysterectomy, with a greater association with the indication of hysterectomy (OR 1.7 (95% CI: 1.225-2.36, p=0.002). UAE demonstrated effectiveness, not requiring conversion to hysterectomy in 82-100% of cases in the included studies, and a lower frequency of pre-procedural complications (0% versus 14.8%) and throughout the period (16.45% versus 28.8%). 35 patients (6%) required conversion to hysterectomy for bleeding control, and 27 patients (4.6%) underwent re-embolization, with 100% success in bleeding control. When clinical outcomes were compared between groups, the UAE group was related to better hemorrhage control regarding the average use of red blood cell units (Mean Difference 8.73 (95% CI: 4.01-13.45, $I^2=79%$), and a lower incidence of massive transfusions (RR 0.51 (95% CI: 0.43-0.60, $I^2=0%$). Patients undergoing UAE had a shorter hospital stay than those undergoing hysterectomy (median of 7 days versus 9-10 days, respectively). There was no difference in mortality rate between groups, RR 0.55 (95% CI: 0.18-1.72, $I^2=0%$). In the included studies, there was no reported impairment of fertility post-uterine artery embolization (UAE), with a return to normal menstruation after occurrences of oligomenorrhea in 19 cases (3.3%). **Conclusions:** UAE for the control of postpartum hemorrhage (PPH) has better morbidity rates compared to hysterectomy, in both cesarean and vaginal delivery routes. It is also associated with a lower incidence of massive transfusions and use of red blood cell units, suggesting greater effectiveness in the hemostatic control of PPH, as well as providing uterine preservation, maintenance of fertility, and shorter hospitalization time compared to hysterectomy.

Keywords: Embolization. Postpartum Hemorrhage. Hysterectomy.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. OBJETIVO.....	8
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	9
3.1 Hemorragia no Pós-Parto.....	9
3.2 Embolização arterial uterina e histerectomia na abordagem da hemorragia pós-parto refratária às condutas conservadoras iniciais.....	10
4. MÉTODOS.....	12
4.1 Desenho do estudo.....	12
4.2 Estratégia de busca.....	12
4.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	12
4.4 Extração de dados.....	12
4.5 Análise de viéses.....	13
4.6 Planejamento de análise estatística.....	13
4.7 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados.....	14
5. RESULTADOS.....	16
5.1 Características Maternas (idade, paridade) e Tipos de Parto.....	18
5.2 Fatores de risco para escolha da histerectomia como primeira abordagem..	18
5.3 Causas de Hemorragia no Pós-Parto.....	19
5.4 Características da EAU no quadro de hemorragia pós-parto.....	20
5.5 Complicações e procedimentos adicionais.....	20
5.6 Comparação entre critérios de condição clínica e efetividade do tratamento.	22
5.7 Relatos de nova gravidez.....	24
5.8 Análise de viéses.....	24
6. DISCUSSÃO.....	25
7. CONCLUSÕES.....	29
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
REFERÊNCIAS.....	31
APÊNDICE A.....	35
ANEXO A.....	36

1. INTRODUÇÃO

A hemorragia pós-parto (HPP) é a principal causa de morbimortalidade materna perinatal em todo mundo e possui diversos conceitos na literatura, sendo o mais comum: a perda de no mínimo 500 mililitros via trato genital após trabalho de parto vaginal, e até 1000ml para o cesariano (1). Estima-se que um quinto das mortes maternas em todo mundo sejam causadas por HPP (2), principalmente em países de baixa e média renda (3), além de ser responsável por sequelas como: falência de órgãos, choque, síndrome compartimental, trombose, síndrome do desconforto respiratório agudo e sepse, o que evidencia sua gravidade e necessidade de tratamento precoce e efetivo (4). A etiologia da HPP pode ser variada, admitindo um espectro amplo de desordens placentárias até a causa principal: atonia uterina, que pode ser a responsável em até 80% dos casos (5).

O tratamento de primeira linha inicialmente é feito por meio de terapias conservadoras como medicamentos uterotônicos, principalmente a ocitocina e as prostaglandinas, massagem uterina externa e a compressão bimanual (4). Quando a HPP se torna refratária a essas medidas, são recomendadas medidas cirúrgicas e radiológicas de maior complexidade, como: tamponamento intrauterino com balão, ligadura arterial, suturas de compressão uterina, embolização arterial e, principalmente às pacientes em coagulopatia, a histerectomia, habitualmente subtotal abdominal, sendo estes últimos os mais comuns (2,6).

Devido à vantagem de preservação da fertilidade, a embolização de artéria uterina é uma alternativa à histerectomia, permitindo que as mulheres tenham retorno do ciclo menstrual normal. Além disso, são registradas poucas complicações maiores ou efeitos adversos quando comparado os procedimentos de embolização em relação à morbidade da histerectomia (7). Todavia, o método ainda é pouco observado na prática clínica (1) e sua segurança pode ser questionada, quanto à necessidade de transferência das pacientes para unidades estruturadas com radiologia intervencionista (5,6), o que representa um risco às pacientes em importante instabilidade hemodinâmica (8,9), gerando divergências para abordagem escolhida no contexto da hemorragia pós-parto.

Entretanto, poucos estudos comparam a histerectomia e a embolização das artérias uterinas, identificando os desfechos clínicos das pacientes refratárias às condutas clínicas iniciais e que requerem estas abordagens, reconhecidamente mais complexas e mais invasivas. Além disso, o método de EAU viabiliza a manutenção do

útero, podendo preservar, assim, a fertilidade, sendo associado a uma baixa incidência de complicações, alto sucesso técnico e segurança, inclusive nos casos de reabordagem e necessidade de reembolização. Tais pontos reiteram a importância de estudos que comparem as duas abordagens no controle da HPP, bem como avaliem o seguimento das pacientes e a incidência de complicações.

2. OBJETIVO

Comparar a efetividade dos procedimentos de embolização de artérias uterinas versus a histerectomia cirúrgica aberta para o controle da hemorragia pós-parto aguda.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Hemorragia no pós-parto

A hemorragia pós-parto (HPP) é registrada como a maior causa de mortalidade obstétrica no mundo, com estimativas de até 140.000 mortes anuais (10). Ela pode ser definida como a perda de sangue pelo trato genital acima de 500 ml após o parto vaginal, no qual um quantitativo superior a 1000 ml representa HPP severa, levando, assim, à instalação clínica de instabilidade hemodinâmica (5). A delimitação dessas definições é divergente dentro da literatura, pela dificuldade de aferição exata da perda sanguínea. Como exemplo, alguns guidelines internacionais definem o limiar de 1000 ml para classificação de hemorragia pós-parto, na cesariana (1,6,11).

A atonia uterina é a causa mais prevalente de HPP, responsável por 50-80% das ocorrências, correspondendo a uma anormalidade na contratilidade uterina, a qual garante hemostasia mecânica, após nascimento. Em seguida, anormalidades placentárias, e outras causas menos frequentes: coagulopatias, rotura uterina, e hematoma retroplacentário (5,10,12).

As anormalidades placentárias representam uma diversidade de apresentações. A placenta prévia representa menor risco de hemorragia pós-parto, ao passo que as anormalidades placentárias invasivas, accreta, increta e percreta, trazem risco de hemorragia massiva e maior necessidade de abordagem por histerectomia no pós-parto (13).

Quanto à etiologia da HPP secundária à atonia uterina, fatores de risco definitivos podem ser delimitados: população asiática, histórico de HPP prévia de qualquer etiologia, diabetes mellitus preexistente ou gestacional, desordens placentárias, trabalho de parto prolongado e trauma no trato genital durante o nascimento (14). Além disso, podem ser definidos fatores de risco prováveis, como: doenças hipertensivas da gestação, nuliparidade, multiparidade, entre outros (10,14).

O manejo da HPP perpassa por uma diversidade de abordagens proporcionais à gravidade do quadro. Em geral, é iniciado a massagem uterina bimanual (manobra de Hamilton), estratégia voltada a principal etiologia: a atonia, estabelecimento de acesso venoso e infusão medicamentosa, como: ocitocina e prostaglandinas (misoprostol). Com permanência do quadro hemorrágico, há a necessidade de reparo de lacerações, curetagem uterina, tamponamento, ligadura, e, em casos mais graves, embolização de

artérias uterinas (EAU) ou realização de histerectomia (6).

3.2 Embolização arterial uterina e histerectomia na abordagem da hemorragia pós-parto refratária às condutas conservadoras iniciais

A terapia por EAU visa a desvascularização de um tecido-alvo, proporcionando tratamento paliativo para uma lesão (15). No contexto da HPP, a EAU visa o interrompimento da via de sangramento, pela oclusão temporária do suprimento sanguíneo miometrial (tempo médio de 2 a 6 semanas), período suficiente para redução do quadro hemorrágico (6).

A EAU admite uma série de dispositivos embolizantes, como: fragmentos (esponja de gelatina/gelfoam), microesferas e molas (15,16). Para HPP, a utilização da esponja de gelatina é mais comum, por ser um agente hemostático temporário, através do método de embolização das artérias uterinas ou ilíacas internas, bilateralmente (1,6).

Atualmente, o método é reconhecido como terapia de escolha para HPP refratária às condutas clínicas e medicamentosas iniciais, com benefício semelhante para ambas as vias de parto: cirúrgico e vaginal (17,18). Todavia, ainda se trata de um método pouco observado na prática hospitalar e pouco comparado a terapias usuais, como a histerectomia, que representam abordagens mais invasivas e idealmente reservadas a pacientes mais graves (1).

Tipicamente, o método por EAU exige transferência da paciente para unidades estruturadas para radiologia intervencionista, algo inviável a pacientes com instabilidade hemodinâmica importante (1,6). Contudo, é sugerido que a recuperação hemodinâmica da paciente possa ser realizada conjuntamente ao preparo e realização do procedimento de EAU (6).

O sucesso técnico no controle da hemorragia pós-parto pode alcançar até 98%, registrando valores semelhantes mesmo nos pacientes que exigem reabordagens e nova embolização, com um baixo número de complicações (4,19). Apesar disso, há registro de complicações raras importantes que merecem atenção, como necrose vesical, lesões de tecidos pélvicos e embolização inadvertida de artérias ovarianas, uma causa de infertilidade relacionada à EAU (1,15).

Um grande benefício da EAU é a manutenção da fertilidade, em comparação a outras opções terapêuticas a hemorragias refratárias ao tratamento menos invasivo, como a histerectomia, no qual podem ser registrados ciclos menstruais regulares de até

97% após seguimento de pacientes embolizadas (20).

A abordagem da HPP pela histerectomia é tida como último recurso às situações refratárias às abordagens clínicas iniciais, em especial para pacientes em quadro de coagulopatia. A realização da histerectomia no pós-parto difere da realizada fora desse contexto, uma vez que a dilatação dos vasos pélvicos circundantes acrescentam risco de hemorragias e comprometimento do campo cirúrgico, sendo indicado por muitos, a histerectomia subtotal abdominal a maioria dos casos. Esse procedimento é constituído pela retirada do corpo uterino com manutenção do colo do órgão (6,21,22).

A histerectomia pode ser relacionada a um importante número de complicações, como: infecção, lacerações genitais, entre outros, que podem totalizar incidência de 10 a 34% dos casos, taxa superior as demais abordagens no pós-parto (9). Em adição, a histerectomia aberta pode representar complicações adicionais, o que exige conhecimento preciso da técnica e anatomia pélvica, como: fístulas vesico-vaginais, perfuração intestinal e lesões ureterais (22).

Um importante ponto é a repercussão psicossocial da HPP e do tratamento por histerectomia. Nesse contexto, a histerectomia de emergência constitui fator de risco para Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), alcançando incidência de até 64%, após o procedimento como tratamento da hemorragia (23).

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com metanálise. O registro do protocolo para esta revisão sistemática se encontra na base PROSPERO, com código de identificação: CRD42023400905.

4.2 Estratégia de busca

A pesquisa foi realizada via descritores indexados na plataforma Medical Subject Heading (MeSH) e via termos variáveis nas seguintes bases de dados: MEDLINE, Pubmed, ScienceDirect, Cochrane Library, CINAHL (através do EBSCOhost), Dimensions e Scielo. Os termos foram relacionados a “Embolização”, “Histerectomia” e “Hemorragia Pós-Parto”. O período de busca dos artigos foi entre 19 e 22 de março de 2022, sendo obtidos todos os resultados desde a criação do banco de dados até o período de busca.

As combinações de descritores para cada base seguiram a estratégia apresentada no **Apêndice A**. Em todas as bases de dados, foram consideradas publicações em inglês, espanhol e português.

O Rayyan Software® foi utilizado para remover duplicatas e para triagem por títulos e resumos, por dois investigadores de forma independente. Possíveis divergências serão resolvidas por um terceiro investigador sênior.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Estudos analíticos originais observacionais prospectivos ou retrospectivos foram obtidos em texto completo e avaliados de forma independente, sendo incluídos se atendessem aos seguintes critérios: estudos com amostras superiores a dez participantes que compararam grupos de pacientes que realizaram embolização ou histerectomia pós-parto e identificação de variáveis de prognóstico clínico, perda de sangue registrada maior que 500 ml após parto vaginal ou maior que 1000 ml após cesariana e hemorragia pós-parto primária ou secundária, com sangramento persistente após tratamentos convencionais. Foram excluídos da revisão estudos que apresentassem duplicatas, revisões teóricas ou relatos de caso.

4.4 Extração de dados

Os dados dos estudos incluídos a partir dos critérios de elegibilidade foram coletados e organizados em tabela preenchida pelos autores. Dois autores, de forma independente, realizaram a extração de dados, e possíveis divergências resolvidas por um investigador sênior. Os dados incluíram:

4.4.1 Dados do estudo: autores, ano de publicação e desenho do estudo;

4.4.2 Dados da parturiente: idade, gravidez prévia, comorbidades e tipo de parto, perda de sangue em mililitros, tempo de operação, procedimentos realizados na tentativa de contenção sanguínea antes da embolização ou histerectomia (balão uterino, suturas uterinas, drogas, etc), intervalo entre o parto e a embolização ou histerectomia, a causa da hemorragia (mioma, placenta acreta, atonia, deficiência de coagulação, etc) e taxas sanguíneas laboratoriais; uso de hemoderivados, bolsas de sangue e realização de transfusão maciça;

4.4.3 Dados do grupo que realizou embolização: número de embolizações, material utilizado, artérias embolizadas; complicações e necessidade de reembolização ou histerectomia; taxa de morbimortalidade.

4.4.4 Dados do grupo que realizou histerectomia: número de histerectomias e complicações, ou taxa de conversão para o tratamento por embolização, taxa de morbimortalidade.

A taxa de sucesso da embolização e da histerectomia foi definida como parada completa da hemorragia com estabilização hemodinâmica, sem cirurgia subsequente.

4.5 Análise de Viéses

A análise de viéses foi feita utilizando a ferramenta da colaboração Cochrane (**Anexo A**), ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions) para estudos observacionais (24). Dois revisores avaliaram o viés dos estudos selecionados independentemente e desacordos foram resolvidos por um terceiro investigador sênior. Através da ferramenta, os estudos podem ser classificados em: baixo, moderado, sério ou crítico risco de viéses. Estudos classificados como moderado, sério ou crítico risco de viés não foram utilizados para análise comparativa de fatores de risco, prognóstico ou efeitos da intervenção através de metanálise.

4.6 Planejamento de análise estatística

A análise estatística foi realizada de acordo com o Cochrane Handbook for

Systematic Reviews of Interventions e o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Para variáveis dicotômicas, foram utilizados valores para a razão de risco (R.R.) com 95% IC. Variáveis contínuas foram expressas como a diferença entre sua média ponderada com 95% IC, e utilizando o valor de P calculado a partir dos dados dos estudos. Para confecção da metanálise, foram considerados efeitos randômicos, por se tratarem de amostras populacionais diferentes e a baixa possibilidade de estudos semelhantes na prática clínica. O teste Q de Cochran e o valor do I^2 para avaliação da heterogeneidade entre estudos foram utilizados, e heterogeneidade importante foi definida pelo valor padronizado de $I^2 > 40\%$. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Cada resultado foi calculado usando o software Review Manager v5.4.

Foi utilizado regressão logística binária para analisar a associação univariada entre variáveis maternas pré-procedimento e a indicação de tratamento, representando os resultados através da medida de associação *Odds Ratio* associado ao intervalo de confiança de 95%. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Para obtenção do número de transfusões maciças (utilização de 8 ou mais unidades de hemácias) e avaliação desse desfecho por metanálise, foi admitido distribuição normal da amostra para os estudos que representaram o número de bolsas de sangue utilizadas por média e realizaram comparação através do teste t de Student entre os grupos embolização e histerectomia. Através dos dados de média e desvio padrão fornecidos em cada grupo, foi utilizado o programa Microsoft Excel 2019, e a função (=NORM.DIST(x; média; desv_padrão; cumulativo)), para obtenção da porcentagem ocupada pelos pacientes que perpassaram por transfusão de 7 unidades ou menos na amostra. Dessa forma, o complemento para 100% representa o número de pacientes que perpassaram por transfusão superior ou igual a 8 unidades (transfusão maciça).

4.7 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados

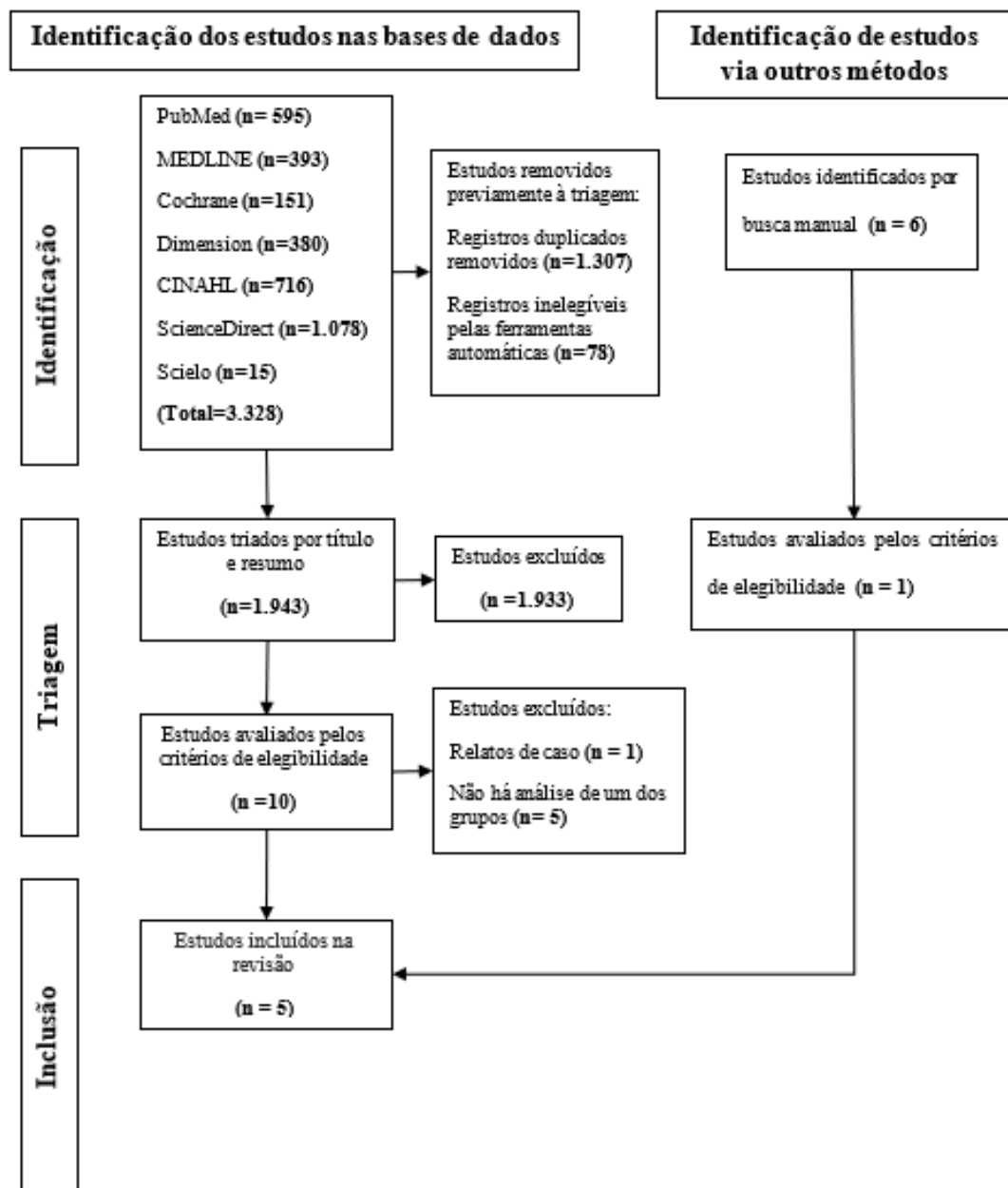
Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados para revisão sistemática foi utilizado a ferramenta STROBE, a qual se traduz pelo emprego de uma lista de checagem (check list) e que avalia informações que deveriam estar presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão de artigos científicos que descrevem estudos observacionais. A ferramenta não foi utilizada como

critério de inclusão dos artigos na revisão, mas, em situação de comprometimento da qualidade metodológica dos estudos incluídos, a avaliação pelo STROBE foi trazida no tópico de limitações. Para cada um dos 22 tópicos da ferramenta, poderia ser dado pontuações de 0, 0,5, ou 1, representando, respectivamente, ausência, apresentação parcial e apresentação completa do requerido.

5. RESULTADOS

Um total de 3.328 citações foram encontradas após as buscas bibliográficas, e, após triagem, 5 artigos (25-29) foram incluídos na revisão sistemática (**Figura 1**), totalizando 4.708 procedimentos, e reunindo um conjunto de 2886 histerectomias e 1822 procedimentos de embolização de artérias uterinas. A **Tabela I** apresenta os dados extraídos dos estudos.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). n = número de estudos.



Autor e ano de publicação	Tipo de estudo	Tamanho amostral	Tipo de parto	Intervenções anti-hemorrágicas	Transfusão de sangue/uso de hemoderivados	Idade média e paridade	Pontuação STROBE
Lee et al, 2019	Coorte retrospectiva	48 a histerectomia e 333 a EAU.	Cesariano e vaginal.	Ocitocina, Agentes de prostaglandina e metilergonovina, massagem uterina.	5,59± 7,02 e 16,81± 11,22 unidades médias de sangue, respectivamente, para os grupos de EAU e histerectomia.	EAU: 33,3 ± 4,4 (idade média) e 0,55 (paridade) Histerectomia: 34,9 ± 3,9 e 0,85.	16/22
Vandenbergh et al, 2017	Coorte prospectiva	84 a histerectomia e 102 a EAU.	Número de cesáreas/parto vaginal: 91/160 (56,8%).	Compressão uterina bimanual, agentes uterotônicos, tamponamento intrauterino (balão), sutura e ligadura do útero ou artérias ilíacas internas.	Transfusão de sangue em 39 mulheres (83,7%), com mediana de 6,0 unidades de RBCs, 4,0 unidades de FFP e 0,5 unidades de plaquetas. 51 mulheres (30,7%) foram transfundidas ≥8 unidades de RBC, e 23 mulheres, fatores de coagulação ou em combinação.	Para toda amostra: idade materna superior ou igual a 35: 72 (43,4%), e paridade superior ou igual a 3: 30 (18%).	20/22
Aas-Eng et al, 2016	Coorte retrospectiva	10 a histerectomia e 34 a EAU (2007–2010: período com disponibilidade de ambos os procedimentos).	Partos vaginais e cesarianos.	Massagem uterina, agentes uterotônicos.	Transfusão média de eritrócitos foi de 12,2 para o grupo histerectomia, e de 5,7 para o de embolização apenas. O grupo de 15 pacientes pós-histerectomia, sem tentativa de embolização prévia, registrou média de 12,1. O grupo de 5 pacientes que perpassaram por embolização malsucedida, seguida de histerectomia, registraram média de 12,8 unidades.	Histerectomia: 2003-2006: idade 33,5 (25-37) e múltiparas 100%; 2007-2010: 36,5 (29-42) e 80%. EAU bem-sucedida: 33 (24-40) e 50%. EAU malsucedida: 31 (29-42) e 67%.	16/22
Zwart et al, 2010	Coorte prospectiva	108 a histerectomia e 114 a EAU.	Cesariano e vaginal.	Agentes uterotônicos, terapia por balão, remoção manual da placenta.	Grupo histerectomia recebeu significativamente mais unidades de eritrócitos (mediana, 14) que as do grupo EAU (mediana, 10). Mulheres no grupo de histerectomia também necessitaram de mais transfusões maciças (superior ou igual a 8 unidades de eritrócitos).	Para toda amostra: Idade superior ou igual a 35 (43,4%) e paridade superior ou igual a 3 (7,3%).	18,5/22
Cho et al, 2013	Coorte retrospectiva	EAU: 1239. Histerectomia: 2636.	Cesariano e vaginal.	Não relatado.	Não relatado.	Não relatado.	17/22

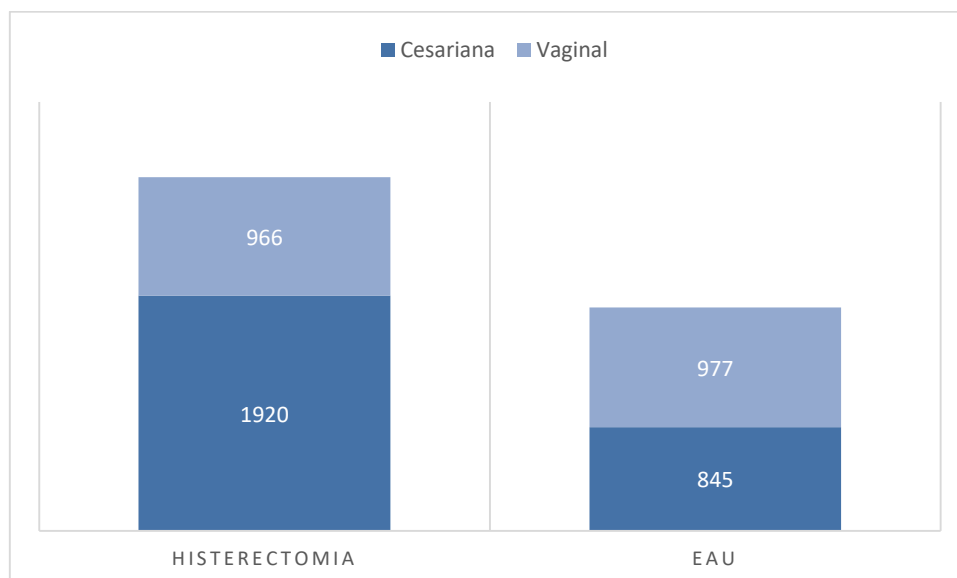
Tabela I - Extração de dados dos artigos incluídos.

5.1 Características maternas e tipos de parto

Dois estudos avaliaram a idade materna e sua associação com o grupo de procedimento (25,27). Lee et al (25) traz a média de $33,3 \pm 4,4$ anos para o grupo de pacientes submetidas à EAU e a média de $34,9 \pm 3,9$ para as pacientes do grupo de histerectomia ($p=0.017$). Ao passo que Aas-Eng et al (27) registra medianas de 33,5 (25-37) e 36,5 (29-42) para o grupo de histerectomia no início e fim da coleta de dados, respectivamente, e mediana de 33 (24-40) para as pacientes embolizadas com sucesso terapêutico e 31 (29-42) para as de falha da terapia endovascular. Em relação à paridade, dois estudos (25, 27) ($n=425$) retrataram presença de mulheres primíparas, sendo que 19 delas foram submetidas à histerectomia após HPP e 211 foram submetidas à EAU. O grupo de primíparas foi mais associado à indicação de EAU (OR 2,78; IC 95%: 1,54-5,0, $p = 0,001$).

Todos os estudos (25-29) especificaram o tipo de procedimento realizado para contenção da hemorragia refratária após cada tipo de parto. Das 2886 histerectomias: 1920 (66,5%) foram realizadas após partos cesarianos e 966 (33,5%) após partos vaginais. Quanto às 1822 embolizações arteriais, 845 (46,4%) foram realizadas após cesáreas e 977 (53,6%) após partos vaginais (**Figura 2**).

Figura 2 – Gráfico demonstrando o número de procedimentos por via de parto.

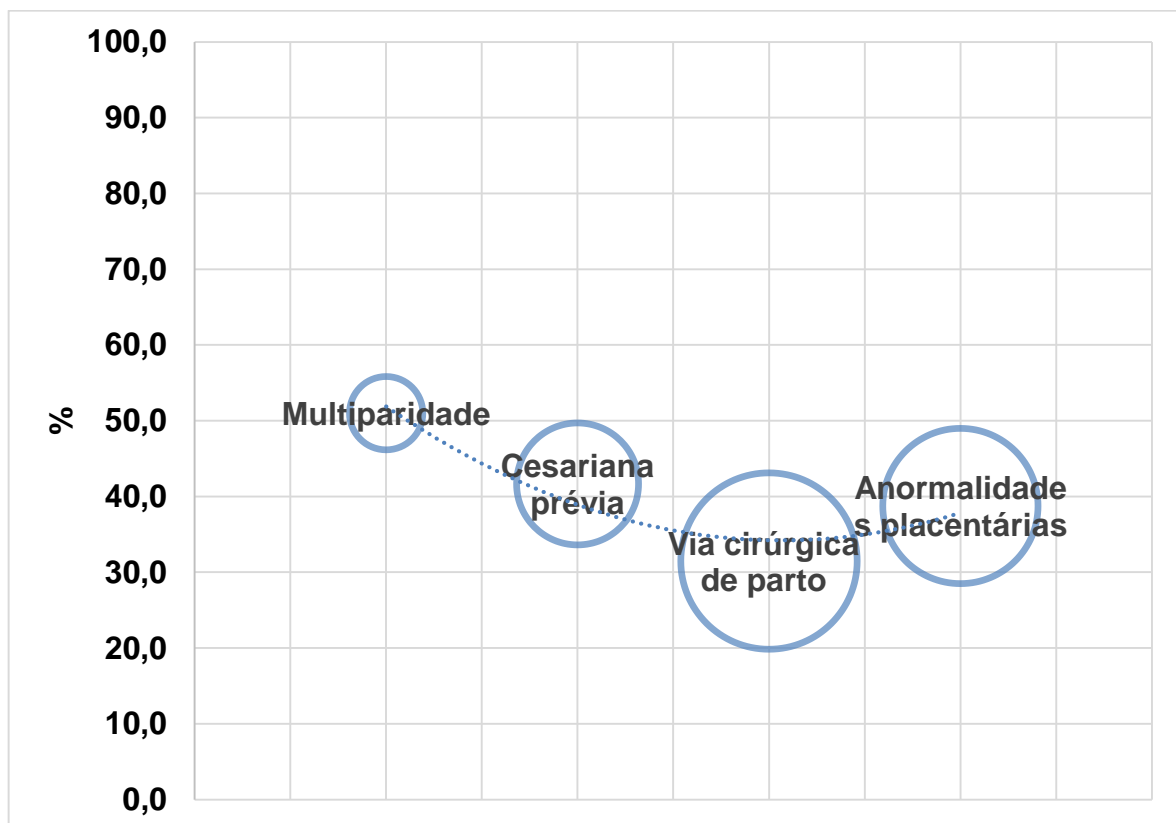


5.2 Fatores de risco para escolha da histerectomia como primeira abordagem

Vandenberghe et al (26) comenta fatores de risco que podem guiar os profissionais pela escolha da histerectomia como primeira abordagem: multiparidade,

via cirúrgica de parto, cesárea prévia e hemorragia secundária a anormalidades placentárias, determinando um perfil aproximado das pacientes que recebem abordagem mais invasiva via histerectomia. Tais fatores de risco são analisados por outros 3 estudos (25,27,28), no qual 51% das multíparas (n=51), 41,7% das pacientes com histórico de cesariana (n=132), 31,5% dos partos cesarianos (n=267) e 38,8% das pacientes com anormalidades placentárias (n=209) perpassaram por histerectomia como primeira abordagem (**Figura 3**).

Figura 3 – Gráfico avaliando a porcentagem de pacientes expostas a determinado fator de risco submetidas à histerectomia como primeira abordagem. As áreas dos círculos são proporcionais ao n absoluto de pacientes expostas e submetidas à histerectomia.



5.3 Causas de Hemorragia no Pós-Parto

Dentre as causas de HPP, atonia uterina, anormalidades placentárias, lacerações genitais, ruptura uterina, e desordens da coagulação sanguínea foram citadas por quatro artigos incluídos (25-28). A distribuição das causas identificadas de HPP refratária a tratamentos conservadores e encaminhadas à realização de histerectomia ou embolização é demonstrada na **Tabela II**. A frequência de anormalidades placentárias foi a mais bem distribuída entre os grupos, e, quando comparados, esta causa está mais

associada à indicação de histerectomia (OR 1,7 (95% IC: 1,225-2,36, $p=0,002$)). A atonia uterina, principal etiologia da HPP, é mais associada à EAU (OR 1,94 (95% IC: 1,43-2,64, $p < 0,001$)).

	Anormalidades placentárias	%	Atonia Uterina	%	Lacerações genitais	%	Ruptura Uterina	%	Desordens da coagulação	%
EAU (n=583)	130	22%	294	50%	41	7%	3	1%	0	0%
Histerectomia (n=250)	82	33%	86	34%	5	2%	20	8%	1	0%

Tabela II - Frequência das causas de HPP por procedimento.

5.4 Características da EAU no quadro de hemorragia pós-parto

Três estudos (25,27,28) descreveram as características técnicas do procedimento de embolização das artérias uterinas. Dentre eles, dois estudos relataram o tipo de embolizante utilizado (25,27). Um estudo (25) realizou primeiro uma arteriografia pélvica não seletiva e depois arteriografia seletiva de artéria ilíaca interna, utilizando em seguida álcool polivinílico (PVA) misturado com 40 ml de mistura salina-contraste (1:1) e espuma, para embolização das artérias uterinas. Outro estudo (27) realizou a embolização com esponjas de gelatina, podendo ou não ser associada a molas. Micromolas foram utilizadas o mais próximo possível da lesão, e 25 (73,5%) pacientes realizaram embolização bilateral de artérias uterinas e quatro (11,8%) realizaram embolização unilateral.

Outro estudo (28) realizou embolização bilateralmente de artérias uterinas em 36,8% dos casos (n=42) e unilateral em 10% (n=11), 3 à esquerda e 8 à direita, representando 46% dos procedimentos. Além disso, para embolização de artérias ilíacas internas, feita em 24 (21%), foi utilizado a embolização bilateral em 23 e, em 1, unilateral para artéria ilíaca esquerda. A embolização de artérias ilíacas e uterina foi feita em 3 (3%) casos, e da artéria hepática em 1 (1%), justificada por quadro de ruptura hepática conjunta à hemorragia pós-parto. 33 (29%) casos foram relatados como desconhecidos.

5.5 Complicações, taxa de mortalidade, taxa de conversão e taxa de reembolização

As complicações dos procedimentos podem ser encontradas na **Tabela III**. Todos os estudos avaliaram a ocorrência de mortalidade após os procedimentos. Após

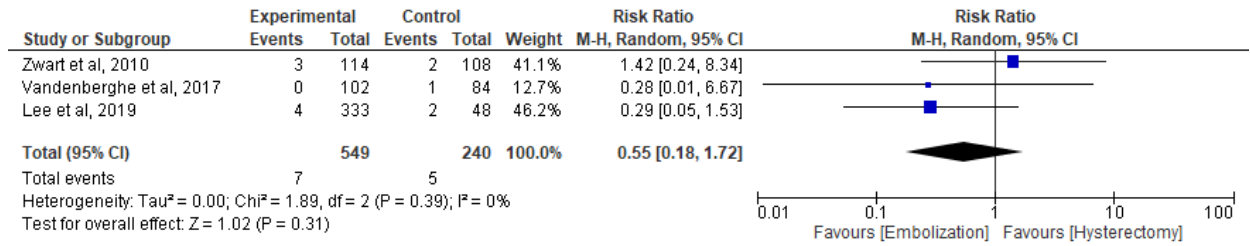
histerectomia, foram relatados 5 óbitos. As causas foram relacionadas a condições clínicas: 1 caso após coagulação intravascular disseminada (CIVD), 2 após choque hipovolêmico, 1 após sepse e 1 após tromboembolismo pulmonar (TEP). Quanto às mortes relacionadas à embolização (n=7), foram resultado de falha do método, impedindo contenção do quadro hemorrágico. Não houve diferença, quanto à taxa de mortalidade entre os grupos, em uma avaliação através de metanálise com efeitos randômicos RR 0,55 (95% IC: 0,18-1,72, $I^2=0\%$, $p = 0,31$) (**Figura 4**). O estudo de Aas-Eng et al (27) não identificou mortalidade entre os grupos.

A falha na primeira abordagem por EAU foi comentada por quatro estudos (25-28), exigindo conversão à histerectomia de emergência ou tentativa de reembolização como terapia seguinte. Nesse sentido, houve necessidade de conversão em 6 (18%) (n=34) (27), 12 (12%) (n=102) (26) e 17 (15%) (n=114) (28), totalizando 35 ocorrências (6%). No estudo de Lee et al (25), nenhuma paciente (n=333), exigiu conversão à histerectomia, com necessidade de reembolização em 27 (8%) (n=333), todas bem-sucedidas. Dessa forma, a taxa de sucesso técnico do método variou de 82 a 100%.

	<i>Histerectomia (n=250)</i>	<i>EAU (n=583)</i>
Taxa de complicações:	28,8%	16,45%
Complicações Pré-procedimento		
Taxa de complicações:	14,8%	0%
	Lesão Vesical (25,28) (n=16)	-
	Lesão Ureteral (25,26,28) (n=13)	-
	Remoção unilateral do ovário (28) (n=8)	-
Complicações no Pós-operatório precoce		
Taxa de complicações:	14%	13,2%
	Morbidade Febril* (25) (n=2)	Morbidade Febril (25) (n=20)
	Íleo (25,26,28) (n=8)	Íleo (25) (n=1)
	Edema Pulmonar e Pneumonia (25) (n=9)	Edema Pulmonar e Pneumonia (25) (n=47)
	-	Complicações isquêmicas (28) (n=2)
	Síndrome de Sheehan (28) (n=4)	-
	Ruptura de Fâscia Abdominal (27) (n=1)	-
	Trombose Venosa Profunda (28) (n=3)	-
	Hematoma (25) (n=1)	-
	Deiscência (25) (n=2)	-
	Morte (25,26,28) (n=5)	Morte (25,28) (n=7)
Complicações no Pós-operatório tardio		
Taxa de complicações:	0%	3,25%
	-	Oligomenorreia (25) (n=19)

Tabela III - Frequência e taxa de complicações registradas segundo tipo de procedimento. *Pode ser definida como temperatura de no mínimo 38°C sustentada por 2 dias após o parto.

Figura 4 - Taxa de mortalidade entre os grupos comparada através de metanálise por efeitos randômicos.

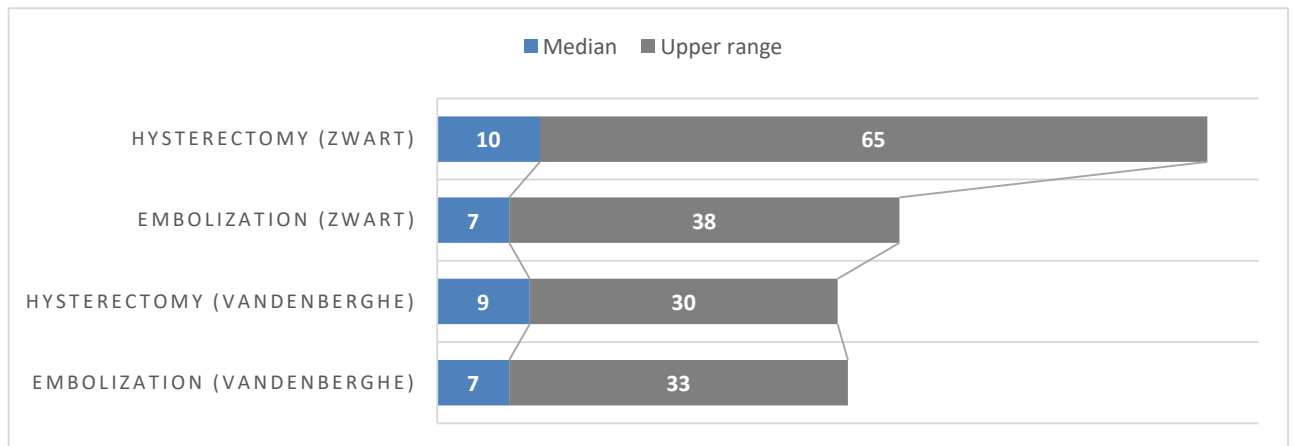


5.6 Comparação entre critérios de condição clínica e efetividade do tratamento

- **Tempo de internação**

Três estudos (25,26,28) compararam o tempo de internação entre os grupos. Lee et al (25) apresentou média de 12,88 dias (DP: 15,37) para o grupo submetido à histerectomia, e 7,37 dias (DP: 15,92) ao de embolização (p<0,025). Os registros em mediana (26,28) são apresentados na **Figura 5**.

Figura 5 - Gráfico demonstrando os dias de internamento pós procedimento (Embolização das artérias uterinas x Histerectomia).



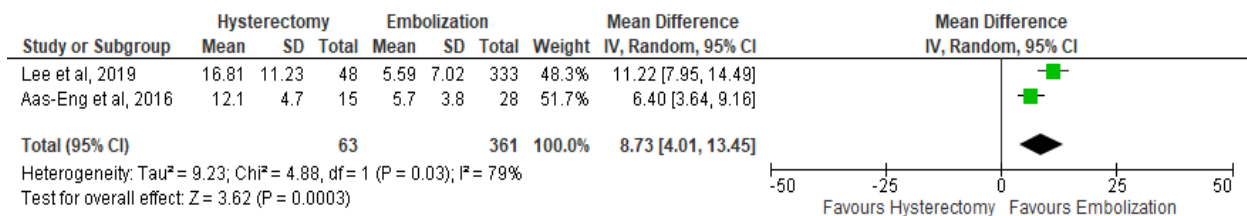
- **Tempo de coagulação entre os grupos**

Um estudo comparou as taxas de TP (tempo de protrombina) e TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada) para ambos os grupos antes dos procedimentos (25). Na análise do TP, a embolização obteve 13,0 ± 8,04 segundos e a histerectomia 16,9 ± 17,06 segundos (p < 0,82). Já, na análise do TTPa, a embolização obteve 38,1 ± 42,88 segundos e a histerectomia 46,0 ± 57,65 (p < 0,631). O mesmo estudo avalia o nível de hemoglobina pré-procedimento: EAU (10,33 ± 2,19) e histerectomia (10,23 ± 2,56) (p < 0,79).

- **Transfusões**

Três estudos (25,27,28) compararam a necessidade de transfusão entre os grupos, através do número de unidades de células vermelhas utilizadas. Zwart et al (28) utilizou medianas para representação do dado, registrando 10 para o grupo embolização, e 14 para o de histerectomia ($p=0.002$). Os dados em média foram avaliados conjuntamente através de metanálise admitindo efeitos randômicos (**Figura 6**), no qual o grupo embolização requer um menor número médio de bolsas (Mean Difference 8.73 (95% IC: 4.01-13.45, $I^2=79%$)).

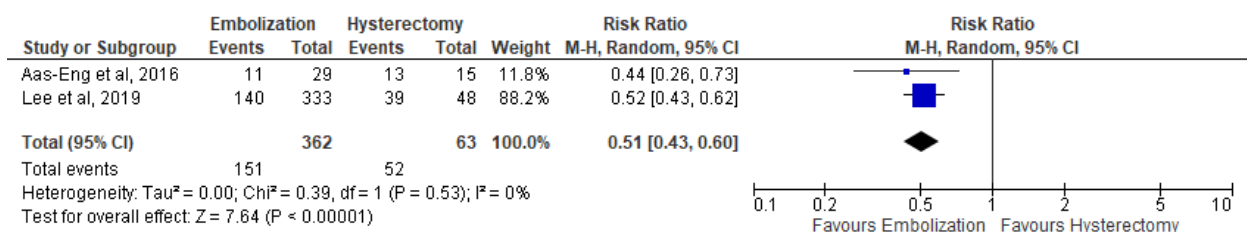
Figura 6 - Diferença no número de unidades de células vermelhas média utilizada avaliada através de metanálise por efeitos randômicos.



- **Realização de transfusão maciça**

A realização de transfusão maciça é conceituada como a utilização de 8 unidades ou mais de hemácias para recuperação volêmica dos pacientes (26). Isto foi registrado por três estudos (25,27,28) e a proporção de pacientes que passaram por transfusão maciça estratificados entre os grupos histerectomia e EAU foram analisados conjuntamente por metanálise admitindo efeitos randômicos. A **Figura 7** demonstra metanálise admitindo efeitos randômicos para o desfecho de transfusão maciça incluindo os estudos de Aas-Eng et al (27) e Lee et al (25), acarretando heterogeneidade baixa. Em ambas as análises, o grupo embolização foi associado a uma menor necessidade de transfusões maciças: RR 0,58 (95% IC: 0,42-0,81, $I^2=81%$) e RR 0,51 (95% IC: 0,43-0,60, $I^2=0%$).

Figura 7 - Incidência de transfusões maciças avaliada por metanálise admitindo efeitos randômicos.



5.7 Relatos de nova gravidez

Dois estudos (25, 27) informaram relatos de nova gravidez. Em um estudo, todas as pacientes embolizadas registraram retorno da menstruação normalmente, mesmo sendo citado oligomenorreia em 19 pacientes, após um seguimento curto pós procedimento, e duas engravidaram novamente, com partos a termo (25). Em outro estudo, nove mulheres (26,5%) engravidaram cinco anos após embolização, resultando em 11 gestações e 8 nascidos vivos (27).

5.8 Análise de viéses

A análise de viéses foi realizada através da ferramenta ROBINS-I da Cochrane Collaboration, o que demonstrou um baixo nível de viéses para quatro estudos (25-28) e moderado a um (29). Os resultados da ferramenta podem ser visualizados nas **Figuras 8 (Gráfico de Barras Ponderadas)** e **9 (Gráfico de Semáforo)**.

Figura 8 - Gráfico de Barras Ponderadas contendo resultado da ferramenta ROBINS-I.

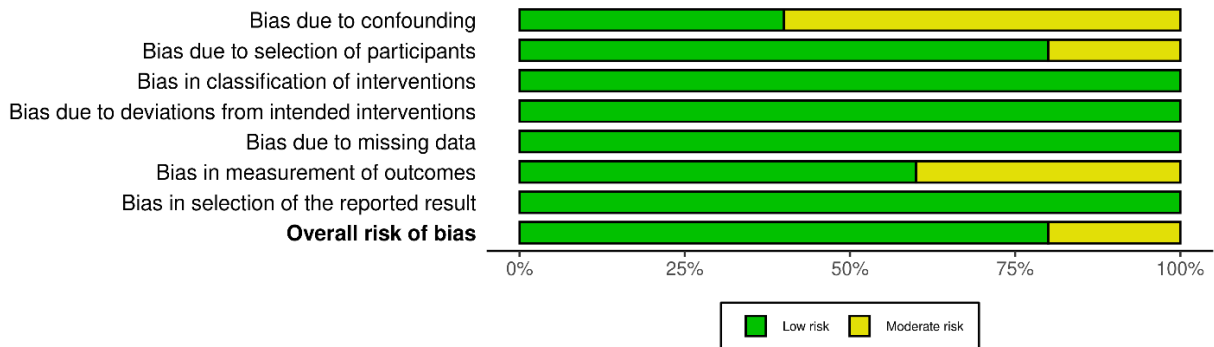
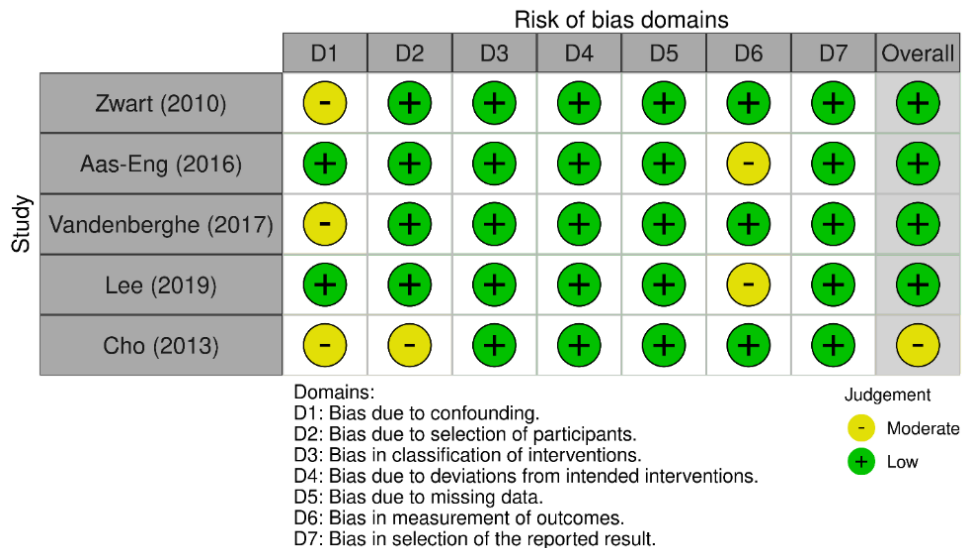


Figura 9 - Gráfico de Semáforo contendo resultado da ferramenta ROBINS-I.



6. DISCUSSÃO

A embolização de artérias uterinas para o controle da hemorragia pós-parto refratária a condutas conservadoras iniciais, segundo os resultados dessa revisão sistemática, é efetiva, representando melhores desfechos clínicos que a abordagem por histerectomia.

O reconhecimento correto e rápido da hemorragia pós-parto e da gravidade quanto ao estado hemodinâmico instalado são vitais para um melhor prognóstico das pacientes (2,30). Todavia, o contexto pós-parto é dinâmico e provas de coagulação comuns, como tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada, são pouco avaliadas nos estudos incluídos nessa revisão (25), comumente relatadas como lentas e de sensibilidade reduzida (30). Em adição, a quantificação do volume de sangue perdido é difícil, o que dificulta a condução clínica e/ou terapêutica (10,31).

As técnicas anti-hemorrágicas conservadoras utilizadas previamente à histerectomia ou embolização foram semelhantes e registradas por quatro estudos (25-28), sendo as principais: o uso de agentes uterotônicos, como ocitocina e metilergometrina, e a compressão/massagem uterina. Um estudo cita ainda suturas uterinas e ligadura da artéria uterina ou artérias íliacas internas (26). Dois estudos citam a utilização de balões intrauterinos, que falharam na contenção hemorrágica (26,28).

O quadro clínico da paciente, a identificação da etiologia da hemorragia, fatores de risco e sinais e sintomas de instabilidade hemodinâmica representam papel importante, previamente a exames complementares, na sistematização do tratamento (31,32). Portanto, a via de parto e a etiologia da hemorragia pós-parto aparentam representar o maior peso para uma hemorragia pós-parto severa (12,17). Tal contexto se reflete nos resultados dos estudos incluídos (25-29), no qual a histerectomia, como terapia de escolha mais radical e invasiva quando comparada à EAU, teve maior ocorrência na via cesariana, variável de maior peso, quando avaliada em relação ao número absoluto de mulheres expostas aos fatores de risco mais comentados nos estudos revisados. Além disso, a identificação da anormalidade placentária como causa da hemorragia também foi importante para indicação de histerectomia como primeira abordagem, e para ocorrência do procedimento como um todo (OR 1,7 (95% IC: 1,225-2,36, $p=0,002$) nos estudos incluídos. Tal resultado pode ser também relacionado à via cesariana de parto, uma vez que desordens placentárias são mais comumente abordadas por via cirúrgica (5,17).

Em contraste, a principal etiologia de hemorragia pós-parto, a atonia uterina, mais relacionada a via de parto vaginal, teve a EAU mais indicada como primeira abordagem OR 1,94 (95% IC: 1,43-2,64, $p < 0,001$), fato condizente com guidelines internacionais (15,33). A vista disso, o sucesso técnico do método foi alto, variando entre 82 e 100% nos estudos incluídos (25-28), congruente à literatura sobre o tema que apresenta variações entre 80-100% (34-42). Todavia, além da atonia, é relatado sucesso técnico também nos casos secundários a anormalidades placentárias. E, nesse sentido, a literatura já demonstra a utilização prévia da EAU, mesmo com indicação de tratamentos mais invasivos como a histerectomia, para prevenção de hemorragias severas secundárias a essa etiologia (43). Outro parâmetro relacionado à indicação da EAU foi a primiparidade (OR 2,78; IC 95%: 1,54-5,0, $p = 0,001$), fato suscitado em 2 estudos (25,27), no qual medidas conservadoras tendem a ser priorizadas ao auxiliarem a manutenção da fertilidade.

A EAU tem aplicabilidade ampla na ginecologia e obstetrícia, fornecendo ótimos resultados clínicos para condições como: adenomiose (44), miomas (45) e malformações arteriovenosas uterinas (46). A taxa total de complicações pós-EAU é registrada em até 8,5% dos casos, com 1,25% apresentando complicações reconhecidas como maiores, definidas como as que exigem hospitalização prolongada, que supera 21 dias, e/ou acréscimo no nível de assistência à saúde (47). Um grande percentual das complicações é associado ao contraste endovenoso (48), fato pouco mencionado nos estudos incluídos, não havendo registros de injúria renal aguda ou reações alérgicas. Em contraste, a histerectomia pode alcançar complicações em até 13%, com incidência preponderante de complicações infecciosas e lesão do trato genitourinário, alcançando 1-2% de todos os procedimentos ginecológicos maiores, 75% dos quais são histerectomias (49). Esse perfil se reflete nos estudos incluídos, em que complicações previamente à abordagem do útero e histerectomia, principalmente as lesões de órgãos pélvicos, alcançaram taxa de 14,8% para o grupo histerectomia, porém sem lesões documentadas no grupo de EAU.

Todavia, quando avaliado o período pós-operatório nos estudos incluídos, a taxa de complicações foi de 16,45% ao grupo EAU e 28,8% ao grupo histerectomia, por uma preponderância de complicações no pós-operatório precoce (13,2% versus 14%), principalmente infecciosas e comentadas pelo estudo de Lee et al (25). Apesar de pouco incidente para a EAU, registrando taxa inferior a 1%, há elevada morbimortalidade após infecção uterina no procedimento, produzindo elevado risco de sepse (50). Esse registro

para as complicações infecciosas no período pós-operatório merece avaliação por novos estudos prospectivos, visando a identificação se, no contexto da HPP, a EAU tem risco de complicações infecciosas ou se reflete um resultado pouco reprodutível em maiores escalas.

Outro benefício da EAU é o menor impacto sobre a fertilidade. Apesar de um comprometimento inicial da perfusão ovariana durante o procedimento, repercussões clínicas sobre a fertilidade ou disfunções do metabolismo ovariano são pouco relatadas (51,52). Apesar disso, há uma escassez de estudos que avaliem o desfecho de fertilidade em seguimentos maiores (52). Em um estudo incluído (25), é comentado oligomenorreia, complicação do pós-operatório tardio, e retorno da menstruação ao padrão prévio ao procedimento nesse grupo de pacientes, em um tempo de seguimento curto não relatado. Para as mulheres em idade fértil, população sob risco de hemorragia pós-parto refratária a condutas conservadoras, a probabilidade de comprometimento metabólico ou hormonal após EAU é ainda menor. Em pacientes mais velhas, superior a faixa etária dos 45 anos, é relatado maior repercussão clínica, apesar de pouco frequente, pós-EAU (51,52).

Em adição, o período de internamento para EAU, na HPP, representa menor chance de hospitalização prolongada, quando comparada à histerectomia (53), fato que se refletiu nos estudos incluídos (26,28), registrando medianas de 7 dias para EAU, com intervalo máximo de 38, e medianas de 9 e 10 à histerectomia, com intervalo máximo de 65 dias.

A técnica de escolha para EAU variou entre os estudos incluídos (25,27,28) em relação à lateralidade e escolha do agente embolizante para o procedimento. No tratamento de miomas, a literatura demonstra maior consenso quanto à técnica recomendada à EAU, no qual o acesso arterial é comumente obtido via artéria femoral, e as artérias uterinas são embolizadas, com utilização de álcool polivinílico ou partículas de gelatina como embolizantes (54,55).

Quanto aos desfechos clínicos avaliados por esse estudo metanalítico, o grupo de EAU apresentou um menor período de internação e foi associado a um menor número médio de transfusões de hemácias, e transfusões maciças (≥ 8 unidades), quando comparado ao grupo histerectomia, sugerindo melhor controle da hemorragia pós-parto através da EAU. É importante ressaltar que um fator confundidor na comparação entre as efetividades da embolização e da histerectomia no manejo da HPP é o maior risco de hemorragias severas na cesariana, mais relacionado à indicação de

histerectomias (15). Todavia, nesse estudo, a distribuição aproximadamente semelhante da EAU entre partos cesarianos e vaginais reforça a literatura quanto à efetividade da embolização na via cirúrgica de parto (18). Além disso, dado o contexto de emergência eminentemente cirúrgica, a comparação desses procedimentos é pouco viável através de ensaios clínicos randomizados, que poderiam atenuar fatores de confusão importantes, requerendo análise por estudos observacionais, como os incluídos nessa revisão sistemática.

A avaliação da mortalidade em cada grupo demonstrou taxa de mortalidade de 2% para o grupo histerectomia, e 1,2% à EAU, no entanto, não foi demonstrado diferença significativa entre os métodos quanto à taxa de mortalidade RR 0,55 (95% IC: 0,18-1,72, $I^2=0\%$, $p = 0,31$). Mesmo com o pequeno número de desfechos ($n=12$), o mesmo resultado é registrado em estudos retrospectivos de grande escala (53), sugerindo que apesar dos benefícios clínicos, a EAU apresenta mortalidade semelhante à abordagem por histerectomia.

Apesar de pouco comentado nos estudos incluídos, é necessário um melhor entendimento do perfil das pacientes que são submetidas à EAU ou histerectomia, visto que condições do período gestacional, como hipertensão, diabetes gestacional e eclampsia, são determinantes para diversos desfechos maternos, como a mortalidade (56).

Considerando sua aplicabilidade diversa e efetividade reconhecidas, a EAU ainda é pouco realizada, principalmente em unidades de baixa complexidade, levando a escolha pela histerectomia como abordagem da HPP refratária, sendo influenciada pela disponibilidade de recursos, mesmo em países desenvolvidos (37,53). A logística e encaminhamento eficientes para a assistência em radiologia intervencionista pode ser essencial para atenuação da incidência de desfechos obstétricos após HPP severa.

Limitações

Os estudos de Zwart et al (28) e Vandenberghe et al (26) fizeram inclusão de unidades obstétricas com indisponibilidade de radiologia intervencionista 24h, o que influencia a escolha do tratamento a cada paciente com HPP refratária a condutas conservadoras iniciais. Além disso, foi registrado nível alto de heterogeneidade ($I^2 > 40\%$) para o desfecho de unidades de hemácias média, fato que pode ser explicado pelo tamanho amostral diferente entre os estudos. Há uma escassez de artigos com baixa heterogeneidade na literatura, para adequada comparação do desfecho.

7. CONCLUSÕES

A EAU para o tratamento da HPP refratária a condutas conservadoras iniciais, apresenta melhores taxas de morbidade comparada à histerectomia, podendo ser usada nas vias cesariana e vaginal de parto, com aplicabilidade a diversas etiologias da HPP. Está também relacionada a uma menor incidência de transfusões maciças e utilização de unidades de hemácias, sugerindo maior efetividade no controle hemorrágico da HPP, além de proporcionar a preservação uterina, manutenção da fertilidade e menor tempo de internação hospitalar, quando comparada à histerectomia.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A introdução da abordagem da hemorragia pós-parto refratária a condutas conservadoras via embolização de artérias uterinas representa um ganho clínico importante quanto à possibilidade de manter a fertilidade de mulheres antes abordadas por histerectomia, e um maior benefício clínico pós-operatório. Além disso, este estudo demonstra que a embolização é efetiva para as diversas etiologias e vias de parto, e diversas etiologias da HPP, e ainda representa um melhor controle da hemorragia. A incorporação do método aos serviços em obstetrícia, a mobilização ativa da comunidade científica em uniformizar a abordagem da hemorragia no pós-parto agudo e a avaliação de seguimentos maiores das pacientes pós-embolização devem ser focos para um tratamento e abordagem mais efetiva para essa população.

REFERÊNCIAS

1. Lindquist JD, Vogelzang RL. Pelvic Artery Embolization for Treatment of Postpartum Hemorrhage. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(1):41–7.
2. Henriquez DDCA, Bloemenkamp KWM, van der Bom JG. Management of postpartum hemorrhage: how to improve maternal outcomes? *J Thromb Haemost*. 2018;16(8):1523–34.
3. Suarez S, Conde-Agudelo A, Borovac-Pinheiro A, Suarez-Rebling D, Eckardt M, Theron G, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;222(4):293.e1-293.e52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1287>
4. Sathe NA, Likis FE, Young JL, Morgans A, Carlson-Bremer D, Andrews J. Procedures and uterine-sparing surgeries for managing postpartum hemorrhage: A systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(2):99–113.
5. Sentilhes L, Merlot B, Madar H, Sztark F, Brun S, Deneux-Tharaux C. Postpartum haemorrhage: prevention and treatment. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2016;9(11):1043–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2016.1245135>
6. Zugaib M FR. Zugaib obstetrícia 4a ed. 4th ed. Barueri: Manole; 2014.
7. Soyer P, Dohan A, Dautry R, Guerrache Y, Ricbourg A, Gayat E, et al. Transcatheter Arterial Embolization for Postpartum Hemorrhage: Indications, Technique, Results, and Complications. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(5):1068–81.
8. Van Den Akker T, Brobbel C, Dekkers OM, Bloemenkamp KWM. Prevalence, Indications, Risk Indicators, and Outcomes of Emergency Peripartum Hysterectomy Worldwide: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2016;128(6):1281–94.
9. Wright JD, Bonanno C, Shah M, Gaddipati S, Devine P. Peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 PART 1):429–34.
10. Deneux-Tharaux C, Bonnet MP, Tort J. Epidemiology of post-partum haemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod* [Internet]. 2014;43(10):936–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.09.023>
11. Borovac-Pinheiro A, Pacagnella RC, Cecatti JG, Miller S, El Ayadi AM, Souza JP, et al. Postpartum hemorrhage: new insights for definition and diagnosis. *Obstet Gynecol Surv*. 2022;77(2):94-104
12. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynaecol*. 2010;53(1):147–56.
13. Jansen CHJR, Kastelein AW, Kleinrouweler CE, Van Leeuwen E, De Jong KH, Pajkrt E, Van Noorden CJF. Development of placental abnormalities in location and anatomy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2020;99(8):983–993. doi: 10.1111/aogs.13834.
14. Ende HB, Lozada MJ, Chestnut DH, Osmundson SS, Walden RL, Shotwell MS, et al. Risk Factors for Atonic Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021;137(2):305–23.
15. Brito CJ, Amorim AC, Cassou MF, et al. *Cirurgia Vascular: Cirurgia Endovascular – Angiologia* [Internet]. 4th ed. Rio de Janeiro: Thieme Brazil; 2020. Available from: https://www.researchgate.net/publication/269107473_What_is_governance/link/548173090cf22525dcb61443/download%0Ahttp://www.econ.upf.edu/~reynal/Civilwars_12December2010.pdf%0Ahttps://think-asia.org/handle/11540/8282%0Ahttps://www.jstor.org/stable/41857625

16. Carnevale FC. *Tratado de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular*. 1st ed. Rio de Janeiro: Thieme Brazil; 2017.
17. Sentilhes L, Vayssière C, Deneux-Tharoux C, Aya AG, Bayoumeu F, Bonnet MP, et al. Postpartum hemorrhage: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): In collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;198:12–21.
18. Lee HJ, Jeon GS, Kim MD, Kim SH, Lee JT, Choi MJ. Usefulness of pelvic artery embolization in cesarean section compared with vaginal delivery in 176 patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(1):103–9.
19. Cheong JY, Kong TW, Son JH, Won JH, Yang JI, Kim HS. Outcome of pelvic arterial embolization for postpartum hemorrhage: A retrospective review of 117 cases. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57(1):17.
20. Lee HY, Shin JH, Kim J, Yoon HK, Ko GY, Won HS, et al. Primary postpartum hemorrhage: Outcome of pelvic arterial embolization in 251 patients at a single institution. *Radiology*. 2012;264(3):903–9.
21. Tsolakidis D, Zouzoulas D, Pados G. Pregnancy-Related Hysterectomy for Peripartum Hemorrhage: A Literature Narrative Review of the Diagnosis, Management, and Techniques. *Biomed Res Int*. 2021;2021.
22. Baggish MS. Total and subtotal abdominal hysterectomy. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. 2005 Jun;19(3):333-56. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.12.002. PMID: 15833511.
23. Zaata TR, van Steijnb ME, de Haan-Jebbinka JM, Olffc M, Stramroode CAI, van Pampusa MG. Posttraumatic stress disorder related to postpartum haemorrhage: A systematic review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2021 Aug;263:56-61. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.031. Epub 2021 May 3. PMID: 33940157.
24. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2019 Mar;111:105-114. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.01.012. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29409745.
25. Lee HJ, Cho HY, Peck MJ, Ki HJ, Moon MJ, Kim HC, et al. Uterine artery embolization versus cesarean hysterectomy in the management of postpartum hemorrhage. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 2019;28(6):351-8. doi: 10.1080/13645706.2018.1562943. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30626247.
26. Vandenberghe G, Guisset M, Janssens I, Van Leeuw V, Roelens K, Hanssens M, et al. A nationwide population-based cohort study of peripartum hysterectomy and arterial embolisation in Belgium: Results from the Belgian Obstetric Surveillance System. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018823. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018823. PMID: 29150463; PMCID: PMC5694543.
27. Aas-Eng MK, Qvigstad E, Kløw NE, Hald K. The impact of uterine artery embolization to reduce postpartum hysterectomy. *Gynecological Surgery*. 2016 Sep;13(3):153-158. doi: 10.1007/s10397-016-0936-6. Epub 2016 Jul 20. PMID: 28721287; PMCID: PMC5500494.
28. Zwart JJ, Dijk PD, van Roosmalen J. Peripartum hysterectomy and arterial embolization for major obstetric hemorrhage: a 2-year nationwide cohort study in the Netherlands. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010 Feb;202(2):150.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.003. Epub 2009 Nov 14. PMID: 19914520.
29. Cho GJ, Kim LY, Hong HR, Lee CE, Hong SC, Oh MJ, et al. Trends in the Rates of Peripartum Hysterectomy and Uterine Artery Embolization. *PLoS One*. 2013;8(4):1–

- 5.
30. Guasch E, Gilsanz F. Massive obstetric hemorrhage: Current approach to management. *Hemorragia masiva obstétrica: enfoque terapéutico actual. Med Intensiva.* 2016;40(5):298-310. doi: 10.1016/j.medin.2016.02.010
31. Newsome J, Martin J, Bercu Z, Shah J, Shekhani H, Peters G. Postpartum Hemorrhage (PPH). *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017;20(4):286-293. doi: 10.1053/j.tvir.2017.10.007
32. Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, Shakur H, Alfirovic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD003249. doi: 10.1002/14651858.CD003249.pub3
33. Robinson D, Basso M, Chan C, Duckitt K, Lett R. Guideline No. 431: Postpartum Hemorrhage and Hemorrhagic Shock. *J Obstet Gynaecol Can.* 2022 Dec;44(12):1293-1310.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.10.002
34. Pelage J-P, Le Dref O, Mateo J, et al. Life-threatening primary postpartum hemorrhage: treatment with emergency selective arterial embolization. *Radiology.* 1998;208(2):359-62. doi: 10.1148/radiology.208.2.9680573
35. Hansch E, Chitkara U, McAlpine J, et al. Pelvic arterial embolization for control of obstetric hemorrhage: a five-year experience. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(6 Pt 1):1454-60. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70045-4
36. Deux JF, Bazot M, Le Blanche AF, et al. Is selective embolization of uterine arteries a safe alternative to hysterectomy in patients with postpartum hemorrhage? *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(6):145-9. doi: 10.2214/ajr.177.6.1770145
37. Tourne G, Collet F, Seffert P, et al. Place of embolization of the uterine arteries in the management of post-partum haemorrhage: a study of 12 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110(2):29-34. doi: 10.1016/s0301-2115(03)00249-7
38. Hong TM, Tseng HS, Lee RC, et al. Uterine artery embolization: an effective treatment for intractable obstetric haemorrhage. *Clin Radiol.* 2004;59:96–101.
39. Soncini E, Pelicelli A, Larini P, et al. Uterine artery embolization in the treatment and prevention of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;96:181–185.
40. Chauleur C, Fanget C, Tourne G, et al. Serious primary post-partum hemorrhage, arterial embolization, and future fertility: a retrospective study of 46 cases. *Hum Reprod.* 2008;23:1553–1559.
41. Hardeman S, Decroisette E, Marin B, et al. Fertility after embolization of the uterine arteries to treat obstetrical hemorrhage: a review of 53 cases. *Fertil Steril.* 2010;94:2574–2579
42. Kim TH, Lee HH, Kim JM, et al. Uterine artery embolization for primary postpartum hemorrhage. *Iran J Reprod Med.* 2013;11:511–518.
43. Radaelli T, Ferrari MM, Duiella SF, et al. Prophylactic intraoperative uterine artery embolization for the management of major placenta previa. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(17):3359-3364. doi: 10.1080/14767058.2020.1818218
44. de Bruijn AM, Smink M, Lohle PNM, et al. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(12):1629-1642.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2017.07.034
45. Costa KR, Metzger PB. Tratamento endovascular da miomatose uterina: uma revisão sistemática. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20190149. doi: 10.1590/1677-5449.190149.
46. Gao F, Ma X, Xu Y, Fu L, Guo X. Management of acquired uterine arteriovenous malformations associated with retained products of conception. *J Vasc Interv Radiol.* 2022;33(5):547-553. doi: 10.1016/j.jvir.2022.01.004
47. Siddiqui N, Nikolaidis P, Hammond N, Miller FH. Uterine artery embolization: pre- and post-procedural evaluation using magnetic resonance imaging. *Abdom*

- Imaging. 2013 Oct;38(5):1161-7. doi: 10.1007/s00261-013-9990-y.
48. Schirf BE, Vogelzang RL, Chrisman HB. Complications of uterine fibroid embolization. *Semin Intervent Radiol*. 2006 Jun;23(2):143-9. doi: 10.1055/s-2006-941444.
49. Clarke-Pearson DL, Geller EJ. Complications of Hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2013 Mar;121(3):654-673. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182841594.
50. Mollier J, Patel NR, Amoah A, Hamady M, Quinn SD. Clinical, Imaging and Procedural Risk Factors for Intrauterine Infective Complications After Uterine Fibroid Embolisation: A Retrospective Case Control Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020 Dec;43(12):1910-1917. doi: 10.1007/s00270-020-02622-2.
51. Kaump GR, Spies JB. The impact of uterine artery embolization on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(4):459-467. doi: 10.1016/j.jvir.2012.12.002
52. Mohan PP, Hamblin MH, Vogelzang RL. Uterine artery embolization and its effect on fertility. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(7):925-930. doi: 10.1016/j.jvir.2013.03.014
53. Webster LA, Newsome J, Guo M, Lee S, Majdalany BS, Gichoya J, Platner M, Garcia-Reyes K, Duszak R Jr, Liu Y, Risk B, Cwiak CA, Kokabi N. Utilization and Comparative Effectiveness of Uterine Artery Embolization versus Hysterectomy for Severe Postpartum Hemorrhage: A National Inpatient Sample Study. *J Vasc Interv Radiol*. 2022;33(4):427-435.e4. doi: 10.1016/j.jvir.2021.12.004
54. Ganguli S, Stecker MS, Pyne D, Baum RA, Fan CM. Uterine artery embolization in the treatment of postpartum uterine hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(2):169-176. doi: 10.1016/j.jvir.2010.09.031
55. Keung JJ, Spies JB, Caridi TM. Uterine artery embolization: A review of current concepts. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;S1521-6934(17)30136-0. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.003
56. Pacagnella RC, Nakamura-Pereira M, Gomes-Sponholz F, Aguiar RALP, Guerra GVQL, Diniz CSG, Campos BBN, Amaral EM, Moraes Filho OB. Maternal Mortality in Brazil: Proposals and Strategies for its Reduction. *Mortalidade materna no Brasil: propostas e estratégias para sua redução*. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(9):501-506. doi: 10.1055/s-0038-1672181

APÊNDICE A

Database	Search Strategy	Number of articles
PUBMED	((((postpartum hemorrhage[Title/Abstract] OR (puerperal bleeding[Title/Abstract])) OR (puerperal hemorrhage[Title/Abstract])) AND (artery embolization[Title/Abstract])) OR (embolization therapy[Title/Abstract])) OR (embolization, therapeutic[Title/Abstract])) OR (uterine artery embolization[Title/Abstract]) AND (hysterectomy[Title/Abstract])	595
ScienceDirect	("postpartum hemorrhage" OR "puerperal hemorrhage" OR "postpartum bleeding") AND (embolization OR "embolization therapeutic" OR "embolization therapy" OR uterine artery embolization) AND (Hysterectomy)	1.078
MEDLINE	(((postpartum hemorrhage) or (postpartum bleeding)) and ((artery embolization) or (embolization therapy) or (embolization, therapeutic) or (uterine artery embolization)) and (hysterectomy))	393
SCIELO	(((((((Postpartum period) OR (postpartum hemorrhage)) OR (puerperal hemorrhage)) AND (embolization, therapeutic)) OR (embolization therapy)) OR (uterine artery embolization)) AND (hysterectomy))	15
COCHRANE	(((((((Postpartum period) OR (postpartum hemorrhage)) OR (puerperal hemorrhage)) AND (embolization, therapeutic)) OR (embolization therapy)) OR (uterine artery embolization)) AND (hysterectomy))	151
DIMENSIONS	("postpartum hemorrhage" OR "puerperal hemorrhage" OR "puerperal bleeding") AND (embolization OR "embolization therapy" OR "artery embolization" OR "uterine artery embolization") AND (Hysterectomy)	380
CINAHL (EBSCOhost)	("postpartum hemorrhage" OR "puerperal hemorrhage" OR "puerperal bleeding") AND (embolization OR "embolization therapy" OR "artery embolization" OR "uterine artery embolization") AND (Hysterectomy)	716

ANEXO A

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Signalling questions	Description	Response options
Bias due to confounding		
<p>1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study?</p> <p>If <u>N/PN</u> to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered</p>		<p>Y / PY / <u>PN / N</u></p>
<p>If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:</p>		
<p>1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received?</p> <p>If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6)</p> <p>If Y/PY, go to question 1.3.</p>		<p>NA / Y / PY / PN / N / NI</p>
<p>1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome?</p> <p>If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6)</p> <p>If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)</p>		<p>NA / Y / PY / PN / N / NI</p>

Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
1.5. If <u>Y/PY</u> to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
1.8. If <u>Y/PY</u> to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable

Bias in selection of participants into the study		
<p>2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention?</p> <p>If N/PN to 2.1: go to 2.4</p> <p>2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?</p> <p>2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?</p>		<p>Y / PY / <u>PN / N</u> / NI</p> <p>NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI</p> <p>NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI</p>
<p>2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?</p>		<p><u>Y / PY</u> / PN / N / NI</p>
<p>2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?</p>		<p>NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI</p>
<p>Risk of bias judgement</p>		<p>Low / Moderate / Serious / Critical / NI</p>
<p>Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?</p>		<p>Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</p>

Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall bias		
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable