

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**EFEITOS MATERNS DO CLAMPEAMENTO TARDIO DO CORDÃO  
UMBILICAL: UM ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Gabriela Franções Rostirolla

Porto Alegre, 2019

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Gabriela Franções Rostirolla

**EFEITOS MATERNOS DO CLAMPEAMENTO TARDIO DO CORDÃO  
UMBILICAL: UM ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção do título de mestre no Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:  
Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Profa. Dra. Janete Vettorazzi

Porto Alegre, 2019

“Quanto mais nos elevamos, menores parecemos  
aos olhos daqueles que não sabem voar.”

[Friedrich Nietzsche]

## **AGRADECIMENTOS**

A dissertação do meu mestrado não existiria sem o apoio e o carinho de algumas pessoas.

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Janete Vettorazzi por todo o tempo e paciência que dedicou à minha formação e, acima de tudo, a motivação diária de que podemos ser cada vez melhores, sem ela esse momento jamais seria possível.

Também desejo igualmente agradecer a todos envolvidos no desenvolvimento desse trabalho, Professora Dra. Edimárlei Gonsales Valério, Professor Dr. Jose Geraldo Lopes Ramos, Professor Dr. Charles Francisco Ferreira; minha querida colega de pós-graduação Fernanda Grossi e a acadêmica de medicina Maria Alexandrina Zanatta. Agradeço também a todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia.

Por último, e com o agradecimento mais visceral e profundo, quero agradecer aos meus pais, Juarez e Valneidi pelo suporte durante a minha formação; à minha irmã Renata pela compreensão da minha ausência; e ao meu noivo, Miguel, pela paciência e carinho. Minha família é minha maior fortaleza e meu porto seguro, sem ela eu não teria conseguido persistir e seguir em frente diante de todas as dificuldades.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS .....	4
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE QUADROS E FIGURAS .....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT .....	11
INTRODUÇÃO .....	13
REVISÃO DA LITERATURA .....	17
1. Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	17
2. Mapa conceitual .....	19
3. Terceiro período do parto e clampeamento de cordão Umbilical ....	21
4. Repercussões no recém-nascido .....	24
5. Anemia gestacional .....	25
6. Repercussões maternas do clampeamento tardio de cordão Umbilical.....	27
JUSTIFICATIVA .....	30
HIPÓTESES.....	31
1.Hipótese nula .....	31
2. Hipótese alternativa.....	31

OBJETIVOS .....	32
1. Objetivo principal .....	31
2. Objetivos secundários.....	31
REFERÊNCIAS .....	33
ARTIGO CIENTÍFICO .....	40
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	63
PERSPECTIVAS .....	65
ANEXOS .....	66
ANEXO 1 – INSTRUMENTO DE PESQUISA .....	66
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	68

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACOG - *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras)

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CI – Clampeamento imediato

CT – Clampeamento tardio

FAMED – Faculdade de Medicina

Hb - Hemoglobina

Ht - Hematócrito

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

RN - Recém-nascido

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UI - Unidades Internacionais

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

WHO - *World Health Organization*

## LISTA DE QUADROS E FIGURAS

<b>Quadro 1.</b> Resultados da busca bibliográfica realizada, segundo as bases de dados consultadas e termos utilizados.....	18
<b>Figura 1.</b> Esquematização da busca bibliográfica e seleção dos artigos.....	19
<b>Figura 2.</b> Mapa conceitual esquemático.....	19



## RESUMO

**Introdução:** A anemia durante a gestação é uma comorbidade comum, podendo atingir 80% das gestantes em países em desenvolvimento. A hemorragia pós-parto é frequente no Brasil, podendo acarretar uma piora da anemia. Dentre as medidas preventivas de hemorragia puerperal, está o manejo ativo do 3º período do parto, que inclui o clameamento imediato do cordão, uso de uterotônicos e tração controlada do cordão para dequitação placentária. Inúmeros estudos demonstram benefícios fetais para adoção rotineira do clameamento tardio (CT) de cordão, entretanto há poucos estudos sobre possíveis efeitos maternos de tal prática, especialmente em relação ao sangramento pós-parto e grau de anemia. **Objetivo:** Verificar os efeitos maternos do CT do cordão umbilical, avaliando a variação de hemoglobina materna antes e após o parto com o clameamento tardio do cordão umbilical. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado entre as parturientes com gestação a termo e de risco habitual do centro obstétrico do HCPA, comparando a realização do CT do cordão umbilical com o clameamento imediato (CI). No momento do nascimento os casos foram randomizados para clameamento rotineiro imediato (CI) ou clameamento tardio (CT) do cordão umbilical. **Resultados:** Todas as 356 mulheres randomizadas (mediana[P25–P75] de idade, 25,00[21,00–31,00] anos) completaram o estudo. O nível médio ( $\pm$ DP) de hemoglobina e hematócrito no pré-operatório foi de 12,13 $\pm$ 1,06 e 35,73 $\pm$ 2,97 g/dl, respectivamente, no imediato e de 12,13 $\pm$ 1,11 e 35,52 $\pm$ 3,08 g/dl, respectivamente, no grupo de clameamento tardio do cordão umbilical. O nível médio ( $\pm$ DP) de hemoglobina e hematócrito no dia 2 pós-operatório foi de 10,19 $\pm$ 1,46 e 30,27 $\pm$ 4,29 g/dl, respectivamente, no imediato e 10,24 $\pm$ 1,42 e 30,33 $\pm$ 4,14 g/dl, respectivamente, no clameamento tardio do cordão umbilical grupo. A mediana [P25-P75] de dose do uso materno de ocitocina foi maior no grupo tardio (10,00[10,00-40,00]) em relação ao grupo de clameamento imediato do cordão umbilical (10,00[10,00 - 30,00]) (teste de

Mann-Whitney,  $p=0,019$ ). A mediana [P25 - P75] dos índices APGAR no 1º e no 5º minutos foi menor no grupo tardio (9,00[8,00–9,00] e 9,00[9,00–10,00], respectivamente) em relação ao grupo de clampeamento imediato do cordão umbilical (9,00[9,00–9,00] e 10,00[9,00–10,00], respectivamente) grupo do cordão umbilical (teste de Mann-Whitney,  $p=0,001$  e  $p=0,005$ , respectivamente), sem efeitos clínicos significativos. A análise de correlação de Spearman revelou que o fórceps e o uso adicional da dose de ocitocina estavam positivamente relacionados ao clampeamento tardio do cordão umbilical. Além disso, o aumento do uso da dose de ocitocina esteve negativamente relacionado ao nível de hematócrito no pré-operatório, ao hematócrito e aos níveis de hemoglobina no pós-operatório (48 horas). Da mesma forma, episiotomia, uso de fórceps e número de uterotônicos usados foram negativamente relacionados aos níveis de hematócrito e hemoglobina no pós-operatório de 48 horas. Além disso, os níveis de hematócrito e hemoglobina de 48 horas estavam relacionados negativamente com sangramento materno grave e atonia uterina, enquanto positivamente relacionados com laceração e IMC materno. **Conclusões:** Entre as mulheres submetidas a parto vaginal de risco habitual ou cesariana programada de gestações a termo, o clampeamento tardio do cordão umbilical, em comparação com o clampeamento imediato do cordão umbilical, resultou em uma redução semelhante do nível de hemoglobina materna no dia 2 do pós-operatório. As equipes médicas devem ter uterotônicos adicionais para realizar ou gerenciar, se necessário, o clampeamento do cordão umbilical em partos a termo vaginal e cesáreo, para minimizar possíveis complicações maternas e neonatais.

**Palavras-chave:** Anemia; Clampeamento de cordão umbilical; Clampeamento tardio; Ensaio clínico randomizado; Hemorragia pós-parto;

## ABSTRACT

**Introduction:** Anemia during pregnancy is a common entity and can reach 80% of pregnant women in developing countries. Iron supplementation is indicated during pregnancy to minimize its complications. Another common pathology in third World countries is post-partum bleeding, which may cause a worsening of anemia in the parturient. Among the preventive measures of puerperal hemorrhage, is the active management of the 3rd period of delivery, with administration of oxytocin for all parturients, controlled traction for placental discharge and immediate cord clamping. Numerous studies have demonstrated fetal benefits for routine adoption of delayed cord clamping (DC), however there are few reports on possible maternal effects of such practice, especially in relation to postpartum bleeding. **Objective:** To verify the maternal effects of DC of the umbilical cord, evaluating maternal hemoglobin variation before and after delivery with delayed clamping of the umbilical cord. **Methods:** A randomized clinical trial was carried out among pregnant women with full term gestation and habitual risk prenatal care at the HCPA obstetric center, comparing the performance of DC with immediate cord clamping (IC). At the time of birth (by vaginal delivery or cesarean section), cases were randomized to one of two situations: immediate clamping (IC) or delayed clamping (DC) of the umbilical cord. **Results:** All of the 356 women who were randomized (median [P25–P75] age, 25.00[21.00–31.00] years) completed the trial. The mean ( $\pm$ SD) preoperative hemoglobin and hematocrit level was  $12.13\pm 1.06$  and  $35.73\pm 2.97$  g/dl, respectively, in the immediate and  $12.13\pm 1.11$  and  $35.52\pm 3.08$  g/dl, respectively, in the delayed umbilical cord clamping group. The mean ( $\pm$ SD) postoperative day 2 hemoglobin and hematocrit level was  $10.19\pm 1.46$  and  $30.27\pm 4.29$  g/dl, respectively, in the immediate and  $10.24\pm 1.42$  and  $30.33\pm 4.14$  g/dl, respectively, in the delayed umbilical cord clamping group. The median [P25–P75] dose of maternal oxytocin use was higher in delayed (10.00[10.00–40.00]) than in the immediate umbilical cord group (10.00[10.00 – 30.00]) (Mann-Whitney test,  $p=0.019$ ). The median [P25 – P75] APGAR in the 1st and 5th minutes were lower in the delayed

(9.00[8.00–9.00] and 9.00[9.00–10.00], respectively) than the immediate (9.00[9.00–9.00] and 10.00[9.00–10.00], respectively) umbilical cord group (Mann-Whitney test,  $p=0.001$  and  $p=0.005$ , respectively), with no significant clinical effects. Spearman's correlation analysis revealed that forceps and additional use of oxytocin dose was positively related to delayed umbilical cord clamping. Additionally, the increased use of oxytocin dose was negatively related to preoperative hematocrit level, to 48-h postoperative hematocrit and hemoglobin levels. Similarly, episiotomy, forceps and the number of used uterotonic were negatively related to 48-h postoperative hematocrit and hemoglobin levels. Besides, 48-h hematocrit and hemoglobin levels were negatively related to maternal severe bleeding and uterine atony, while it was positively related to laceration and maternal BMI. **Conclusions:** Among women undergoing low-risk vaginal or scheduled cesarean delivery of term singleton pregnancies, delayed umbilical cord clamping, compared with immediate cord clamping, resulted in a similar maternal hemoglobin level reduction at postoperative day 2. Medical teams should have additional uterotonics to perform or manage, if necessary, umbilical cord clamping in the vaginal and cesarean sections at term deliveries, to minimize possible maternal and neonatal complications.

**Keywords:** Anemia; Delayed clamp; Postpartum haemorrhage; Postpartum haemorrhage; Umbilical cord clamp

## INTRODUÇÃO

A população brasileira apresenta uma alta taxa de anemia, sendo estimado que 30 a 40% das grávidas apresentam anemia conforme os critérios da OMS, utilizando o parâmetro de hemoglobina abaixo de 11 mg/dL (OMS, 1975). Sabe-se que há uma alteração hematológica fisiológica durante a gestação, aumentando o volume plasmático total e reduzindo a concentração de hemoglobina, levando à uma hemodiluição característica nas gestantes (Sanghavi et al, 2014).

Inúmeras medidas têm sido discutidas e adotadas com objetivo de reduzir as complicações da hemorragia puerperal, que se agrava em mulheres anêmicas, com especial destaque ao manejo ativo do terceiro período do parto. O manejo ativo do terceiro período do parto engloba uma série de medidas e condutas, entre elas: uso rotineiro de ocitocina em todos partos após o desprendimento do ombro, clampeamento imediato do cordão umbilical e tração moderada do cordão umbilical (MS, 2017; OMS 2018).

A ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) recomenda que sempre que possível seja realizado o clampeamento tardio do cordão umbilical, visando o benefício do recém-nascido, porém também orienta que em situações em que haja um risco de hemorragia puerperal, o clampeamento tardio não deve interferir nas medidas de manejo ativo do terceiro período do parto, sendo indicado clampeamento precoce, visando redução do risco da parturiente (ACOG, 2017).

O parto e o período pós-parto imediato são momentos fundamentais e de especial vulnerabilidade para mãe e recém-nascido. A atenção deve ser dividida de forma equitativa entre o binômio mãe-bebê visando o seu bem-estar com práticas seguras. Algumas práticas podem ser simples, mas capazes de produzir efeitos a longo prazo na saúde materna e infantil (MS, 2017). A implementação do clampeamento do tardio do cordão umbilical é uma das práticas que são importantes para a nutrição e saúde neonatal a longo prazo. Em 2004 (Rabe et al, 2004) ainda não havia evidências rotineiras de CT do cordão umbilical, visto que poucos estudos grandes foram publicados demonstrando tal benefício para o recém-nascido. O manejo ativo do terceiro período do parto ainda era rotina na maioria dos serviços de obstetrícia em todo o mundo, desde então vários estudos foram realizados demonstrando efeitos benéficos desta prática principalmente para o neonato (Chaparro et al, 2006; Ceriani Cernadas et al, 2010).

Vários estudos encontraram benefícios para o recém-nascido (RN), devendo ser instituído, sempre que possível, o clampeamento tardio do cordão umbilical. Há trabalhos demonstrando redução na incidência da anemia fisiológica do recém-nascido e aumento no nível de hemoglobina e menor risco de anemia até o 6º mês de vida, apesar do risco aumentado de icterícia do RN (ACOG, 2017; Alzaree et al, 2018).

O benefício ao RN com o CT é de conhecimento bastante antigo, uma vez que 75% da transfusão do sangue da placenta para o feto ocorre no 1º minuto após o nascimento (Yao, 1969). Uma meta-análise com 2989 mulheres (Hutton et al, 2007) entre gestantes a termo comparando o clampeamento imediato (CI) e clampeamento tardio (CT) de cordão umbilical, demonstrou que CT de cordão aumenta significativamente os níveis de hemoglobina e ferritina neonatal nos

primeiros 6 meses de vida, embora tenha ocorrido aumento da incidência de fototerapia por policitemia.

Recentemente a Organização Mundial da Saúde revisou suas recomendações para o manejo fisiológico do parto, incluindo o clampeamento tardio do cordão umbilical, em substituição ao clampeamento imediato. Considerando que jamais se tenha comprovado que o momento do clampeamento do cordão tenha efeito na hemorragia materna e, pelo contrário, que exista evidência de que uma placenta menos distendida é mais facilmente eliminada, não se espera que essa troca afete a eficácia do manejo ativo na prevenção da hemorragia pós-parto. (OMS, 2012)

Até alguns anos, a recomendação habitual era de que o cordão umbilical fosse clampeado imediatamente após o nascimento dentro do manejo ativo do parto. A OMS, o Ministério da Saúde do Brasil e a Sociedade Brasileira de Pediatria questionaram esta prática e desde 2012 recomendam que o CT do cordão umbilical seja instituído, sempre que adequado, pois traz benefícios que podem ter impacto a longo prazo na nutrição e saúde da mãe e do bebê (OMS, 2012).

O CT do cordão pode relacionar-se a um risco aumentado de sangramento materno, visto que faz parte do manejo fisiológico do terceiro período do parto, entretanto, em revisão recente (McDonald et al, 2013) a conclusão foi que CT do cordão umbilical não aumentou de forma significativa o risco de sangramento no pós-parto.

Cabe destacar que na própria recomendação da OMS, confirmada pelo MS, consta que a eficácia do novo protocolo de manejo fisiológico do parto deve

ser formalmente avaliada quanto aos efeitos maternos. Recentemente novas evidências e interesse crescente no assunto trazem trabalhos atuais sobre o clampeamento de cordão e sua correlação com desfechos maternos, porém ainda existem poucos estudos em países em desenvolvimento, onde há grande prevalência de população com anemia. A partir dos dados expostos este estudo tem como objetivo primário avaliar os efeitos maternos do CT do cordão umbilical.



## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

Inicialmente buscou-se termos indexados relacionados a anemia puerperal, hemorragia pós-parto e clampeamento de cordão umbilical a partir do *Medical Subject Heading* – MeSH e dos Descritores em Ciências da Saúde – DeCS. A busca de referências bibliográficas envolveu as seguintes palavras-chave:

#1 (Umbilical cord[mh] OR Umbilical Cord\*[tw] OR Umbilical-Cord\*[tw] OR umbilicus[tw]) AND clamp\*[tw]

#2 Hemoglobins[mh] OR Hemoglobin\*[tw] OR Hematocrit[mh] OR Hematocrit\*[tw] OR Postpartum Hemorrhage[mh] OR Hemorrhag\*[tw] OR Hemorrhag\*[tw] OR Anemia[mh] OR anemi\*[tw]

#1 AND #2

As palavras citadas com [mh] correspondem aos MeSH e com [tw] referem-se aos termos livres buscados na literatura.

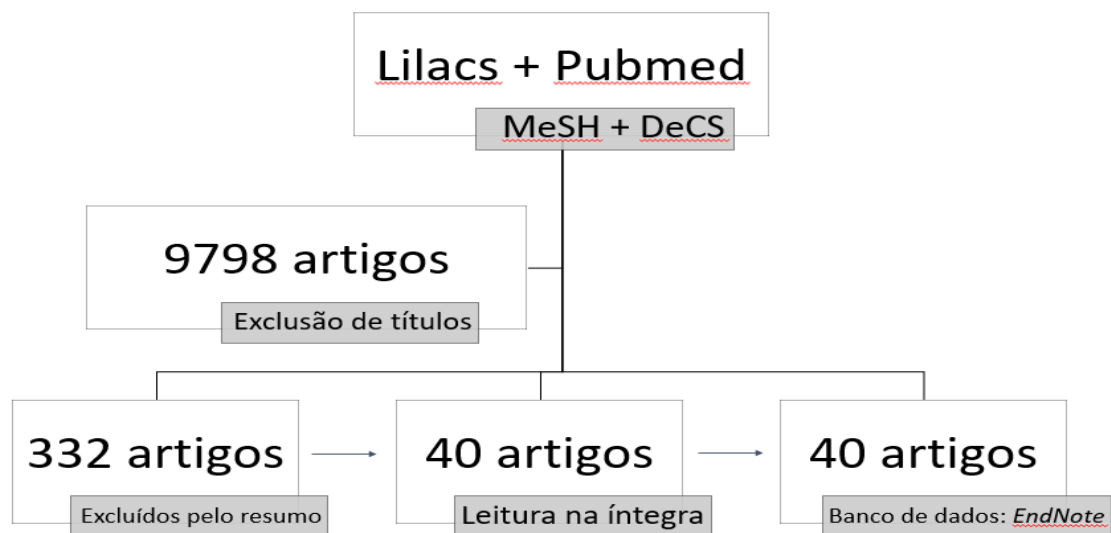
As buscas foram realizadas em 10/10/2019 nas bases de dados: LILACS e PUBMED, sem restrição de data de publicação. Foram pesquisados artigos nos idiomas: inglês, espanhol e português. As referências foram selecionadas

através dos títulos dos artigos que, posteriormente, tiveram seus resumos lidos. Os resultados obtidos encontram-se no Quadro 1.

**Quadro 1.** Resultados da busca bibliográfica realizada, segundo as bases de dados consultadas e termos utilizados.

Palavra-Chave	PubMed	Lilacs
Umbilical cord clamping	1411	36
Post partum hemorrhage	9798	216
Puerperal anaemia	1458	1
Umbilical cord clamping X Post partum hemorrhage	74	0
Umbilical cord clamping X Puerperal anaemia	6	0
Umbilical cord clamping X Post partum hemorrhage X Puerperal anaemia	0	0

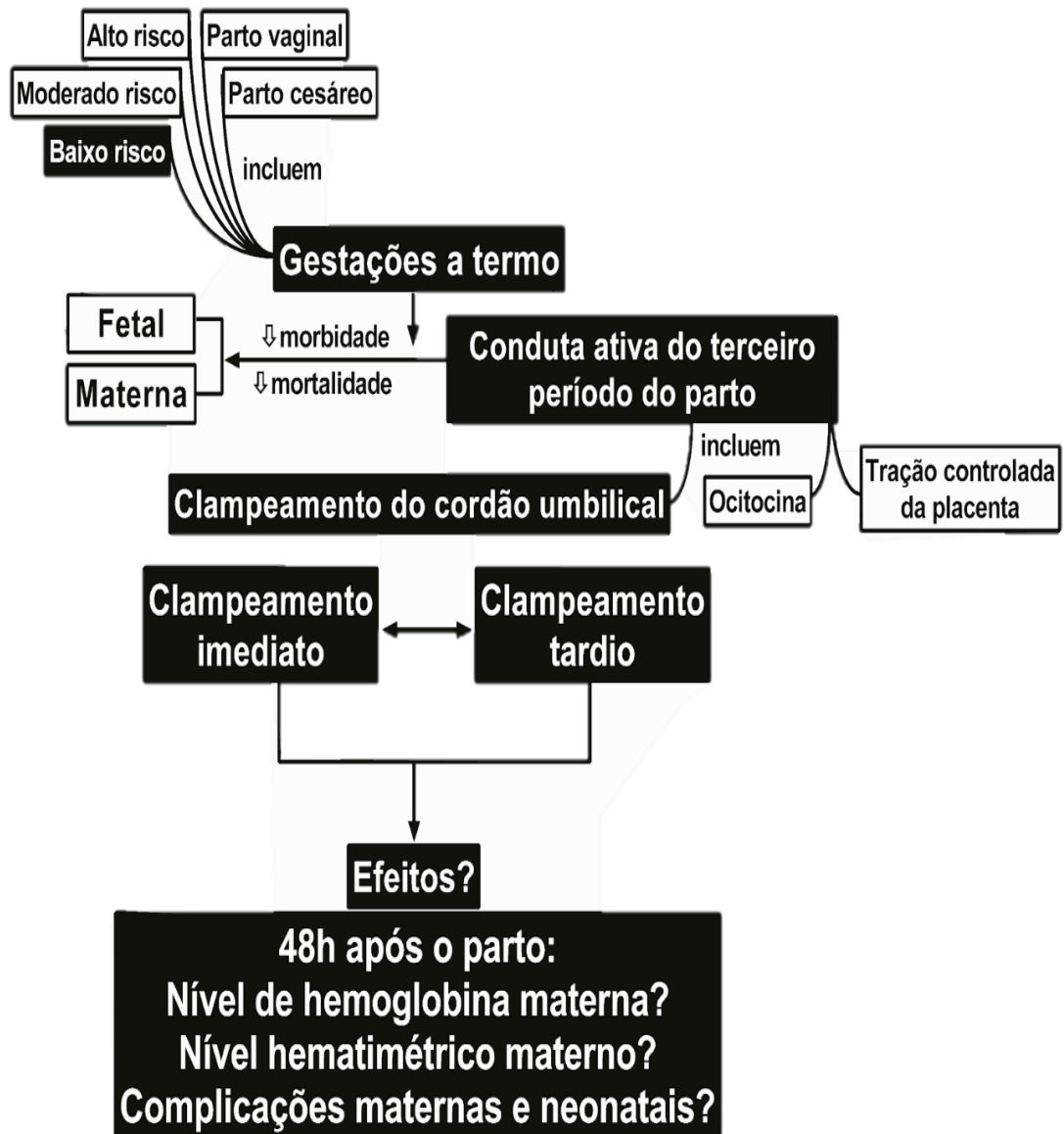
Ao todo, após exclusão de títulos que não correspondiam aos interesses da pesquisa, 332 artigos foram encontrados e, destes, 40 foram selecionados a partir do título e lidos na íntegra. Foram considerados relevantes: estudos de revisão, transversais, ecológicos e longitudinais de dados primários com avaliação do sangramento puerperal e clampeamento do cordão umbilical. Um banco de dados com 40 artigos foi construído na ferramenta *EndNote* (figura 1).



**Figura 1.** Esquematização da busca bibliográfica e seleção dos artigos

## 2. Mapa conceitual

O mapa conceitual (figura 2) relaciona o CT ou CI à anemia materna e aos desfechos neonatais. Outra correlação do mapa conceitual visa relacionar a anemia materna ao clampeamento de cordão umbilical e quais os desfechos neonatais podem estar presentes.



**Figura 2.** Mapa conceitual esquemático.

### **3. Terceiro período do parto e clampeamento de cordão Umbilical**

O terceiro período do parto se caracteriza pelo momento após o nascimento até a expulsão placentária. A evolução fisiológica desse período é dada sem uso rotineiro de uterotônicos, com o clampeamento do cordão sendo realizado após cessar sua pulsação e com expulsão da placenta pelo esforço materno (OMS, 2000).

A conduta ativa do terceiro período do parto é realizada com uso rotineiro de 10 unidades de ocitocina IM após o desprendimento dos ombros do recém-nascido; clampeamento e secção precoce do cordão umbilical e tração controlada da placenta (Elbourne et al, 2001; OMS, 2012).

O clampeamento tardio de cordão (entre 1 e 3 minutos após o nascimento) é recomendado para todos os nascimentos, enquanto o recém-nascido recebe os primeiros cuidados de vida e deve ser prática rotineira atualmente. Desde 2012 no que se refere à saúde do neonato, não se recomenda mais o clampeamento imediato de cordão umbilical, exceto em casos em que o neonato necessite de atendimento de urgência (OMS, 2012).

Em alguns casos específicos que necessitem de reanimação neonatal com uso de ventilação com pressão positiva, o CT não estaria indicado, a menos que o pediatra assistente seja acostumado a realizar tal tipo de atendimento e inicie as manobras de reanimação e ventilação ainda com o cordão ligado à placenta. Já há embasamento na literatura, defendendo não haver mais contraindicação ao CT nos prematuros extremo, inclusive recomendando sua

realização e assistência pediátrica imediata, com redução de risco de morte neonatal e de desfechos neurológicos desfavoráveis (WHO, 2012; Armstrong-Buisseret et al, 2019).

O MS baseado em condutas da OMS, divide o manejo do terceiro período do parto em dois: Manejo ativo e fisiológico. O manejo fisiológico é feito sem o uso rotineiro de uterotônicos, clampeamento do cordão umbilical após cessar sua pulsação e expulsão da placenta por esforço materno. Já o manejo ativo do terceiro período é realizado de tal forma em que se usa rotineiramente 10 UI de ocitocina, clampeamento e secção precoce do cordão umbilical e tração controlada do cordão, após sinais de separação placentária (MS, 2017).

A recomendação é de que seja orientado à gestante sobre as duas opções de manejo do terceiro período, explicando que no manejo fisiológico há um aumento do risco de hemorragia e transfusão sanguínea; independente da escolha da parturiente, seu desejo deve ser apoiado pelo médico assistente. A conduta ativa é recomendada no terceiro período do parto, pois está associada com um menor risco de hemorragia e transfusão sanguínea (MS, 2017).

A última resolução da ACOG sobre o clampeamento tardio de cordão umbilical, mostra que não há aumento do risco de hemorragia puerperal ou necessidade de transfusões sanguíneas, sendo recomendada a sua prática visando redução da anemia na infância. Ao que diz respeito da saúde materna, existe um consenso de que em pacientes com hemorragia, instabilidade hemodinâmica, alterações na placentação, o clampeamento imediato de cordão deve ser realizado, visto que sua não realização acarreta um atraso no manejo ativo e aumenta a morbidade materna (ACOG, 2017).

Não há contraindicação absoluta para o clampeamento tardio de cordão umbilical, sendo essa prática recomendada no terceiro período do parto como forma de promover a saúde materna e do recém-nascido. Há atualmente inclusive a recomendação do clampeamento tardio de cordão para mães HIV positivo e cujo status sorológico é desconhecido, visando o benefício do recém-nascido na prevenção da anemia nos primeiros meses de vida, sem aumento de risco de transmissão vertical (Pogliani et al, 2019).

O clampeamento tardio do cordão umbilical, nos casos em que o recém-nascido não tem indicação para atendimento pediátrico imediato, aumenta o volume de sangue transfundido da placenta para o neonato, melhorando inclusive os desfechos nos prematuros, permitindo uma transição fisiológica em sua circulação sanguínea (Turner et al, 2012).

Nas diferentes sociedades e instituições, há divergências sobre o tempo de clampeamento de cordão no terceiro período do parto, visto que as sociedades de obstetrícia preconizam um clampeamento mais breve e as de pediatria o recomendam mais tardiamente. A ACOG recomenda que nos neonatos prematuros o clampeamento seja instituído entre 30 e 60 segundos e que nos bebês a termo que o seja feito a partir de 1 minuto do nascimento (ACOG, 2017). A *American Heart Association* orienta que os recém-nascidos que não necessitem de medidas de reanimação devem ter seus cordões clampeados no mínimo após o primeiro minuto de vida, se idade gestacional maior que 34 semanas e com pelo menos 30 segundos nos abaixo de 34 semanas (Perlman et al, 2010).

#### 4. Repercussões no recém-nascido

A implementação de medidas como o clampeamento tardio do cordão é uma das práticas que podem ser importantes para a nutrição e saúde do neonato. Vários estudos foram realizados demonstrando efeitos benéficos desta prática para o recém-nascido (Ceriani et al, 2006; Chaparro et al, 2006).

Em revisão recente (Cochrane, 2013) a conclusão foi que clampeamento tardio do cordão umbilical não aumentou de forma significativa o risco de sangramento no pós parto e para o recém-nascido (RN) houve aumento no nível de hemoglobina e menor risco de anemia até o 6º mês de vida, apesar do risco aumentado de icterícia do RN (ACOG, 2017).

O benefício do CT para o recém-nascido é de grande importância, uma vez que 75% da transfusão do sangue da placenta para o feto ocorre no 1º minuto após o nascimento (Yao et al, 1969).

O clampeamento tardio do cordão umbilical previne a anemia neonatal, visto que a sua realização após 1 minuto do nascimento leva à transfusão de 80 ml de sangue da placenta ao RN e no terceiro minuto o equivalente à 100 ml, tal quantidade de sangue é capaz de adicionar 40-50 mg/Kg de ferro à corrente sanguínea do neonato, prevenindo a anemia nos primeiros meses de vida (McDonald et al, 2013).

Concomitante ao aumento no hematócrito e hemoglobina do recém-nascido, há um aumento na incidência de policitemia, com icterícia clínica e necessidade de fototerapia, sendo o clampeamento tardio sugerido apenas se o hospital dispuser de meios para instituição da mesma (McDonald et al, 2013).



Um dos principais benefícios do clampeamento tardio de cordão é a redução da anemia neonatal, patologia comum nos países em desenvolvimento. Sua redução causa grande impacto na saúde da criança, evitando a necessidade de complementação de sulfato ferroso além da dieta. A partir do 6º mês o bebê pode receber a quantidade necessária diária de ferro da dieta complementar (Chaparro et al, 2006).

Estudos revelam uma redução na taxa de hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante e sepse em bebês prematuros quando o clampeamento tardio do cordão umbilical é praticado (WHO, 2012).

Outros estudos constataram benefício na realização do clampeamento tardio de cordão umbilical, havendo redução da necessidade de transfusões sanguíneas e na incidência de hemorragia intraventricular. Além disso, nota-se uma melhora expressiva na cognição na primeira infância, inerente à redução da anemia nessa faixa etária (Bayer et al, 2016; Ceriani Cernadas et al, 2017).

## **5. Anemia gestacional**

A anemia durante a gestação pode estar presente atingir até 80% das grávidas em países em desenvolvimento (Bora et al, 2014). A OMS define como anemia gestacional uma concentração de Hb menor que 11 g/L, menor que 10,5 g/L no segundo e terceiro trimestres e abaixo de 10 g/L no período pós-parto (Pavord et al, 2012).

Na gestação há alterações que ocorrem na fisiologia materna, entre elas algumas hematológicas. Sabe-se que mulheres grávidas têm um aumento de volume plasmático em até 50%, em contrapartida há a redução da concentração

total da hemoglobina, resultando em uma hemodiluição que inicia em torno da sexta semana e atinge seu pico ao redor das 32 semanas de gestação. Existe um mecanismo de vasodilatação fisiológica durante a gravidez, acarretando na ativação dos mecanismos de renina-angiotensina-aldosterona. Sabe-se que uma falha em tal ativação pode culminar em diversas comorbidades e complicações durante a gestação, entre elas a pré-eclâmpsia (Sanghavi et al, 2014).

Em decorrência do aumento da circulação de progesterona e do lactogênio placentário, hormônios produzidos já no início da gestação, ocorre um aumento de produção de eritropoetina, o que leva à um aumento de eritrócitos circulantes durante a gestação, porém não há um aumento tão significativo quando comparado ao volume plasmático. O aumento desproporcional do volume de plasma e dos eritrócitos é o que leva à queda fisiológica da hemoglobina e do hematócrito durante a gravidez (Blackburn et al, 2013).

Existem diversas causas de anemia na gestação, entre elas a mais comum é pela deficiência de ferro, sendo recomendada sua investigação e suplementação com sulfato ferroso 200 mg por dia, durante a gravidez (Tunkyi et al, 2018).

A anemia gestacional está relacionada à diversos desfechos negativos, tanto maternos quanto fetais, como risco aumentado de transfusão sanguínea pós-parto, prematuridade e baixo peso nascer. Os desfechos fetais se dão em grande parte pelo aumento do risco materno de hipóxia, estresse oxidativo e risco de infecção devido à deficiência de ferro (Allen et al, 2001).

Estudos recentes corroboram que provavelmente os mesmos mecanismos de desfechos fetais negativos, atuam no sistema cardiovascular materno levando à um aumento no risco de eventos cardiovasculares e morbidades ao longo da vida (Azulay et al, 2015).

## **6. Repercussões maternas do Clampeamento tardio de cordão Umbilical**

O alto índice de mortes maternas, especialmente nos países mais pobres e em desenvolvimento, tem sido tema de inúmeras discussões e estratégias de saúde pública visando diminuir estes números (OMS, 2012).

Entre as estratégias para a redução da mortalidade materna, há a recomendação de assistência ao parto por profissional capacitado, manejo ativo do terceiro período do parto e assistência pré-natal (MS,2017).

Em uma revisão comparando-se o manejo ativo e expectante do terceiro período, conclui-se que o manejo ativo reduz de forma significativa ( $RR=0,34$ ) a hemorragia (1000 ml) na população em geral. A adoção desta prática reduziu em 60% a incidência de hemorragia pós-parto causada pela atonia uterina e a necessidade de hemoderivados e outras complicações (Begley et al, 2016).

A recomendação rotineira é de que todas as mulheres recebem 10 unidades de ocitocina intramuscular ou intravenosa durante o terceiro período do parto e na cesariana, visto que é o uterotônico de primeira escolha para profilaxia da hemorragia pós-parto (OMS, 2012).

No pós-parto imediato a atonia uterina é responsável por 80% dos casos de sangramento, totalizando 14 milhões de caso por ano e ocorrência em 1 a

cada 20 nascimentos. A prevenção da hemorragia puerperal com a realização do manejo ativo do terceiro período é uma estratégia importante na redução de mortalidade materna (Martins-Costa, 2010; MS, 2011).

Em estudo recente, foram avaliados os níveis hematimétricos das puérperas comparando o clampeamento tardio e precoce de cordão. Foram avaliadas as amostras sanguíneas apenas 48 horas após o nascimento, não havendo diferenças no hematócrito, hemoglobina, eritrócitos e volume corpuscular médio de ambos os grupos. (De Paco et al, 2016).

Um estudo publicado este ano, realizado na Jordânia, comparou os desfechos maternos e fetais nos diferentes tipos de tempo de clampeamento de cordão umbilical, não mostrando desfechos maternos negativos no clampeamento tardio, por outro lado houve inclusive um aumento da hemorragia puerperal nas pacientes em que foi instituído o clampeamento imediato (Mohammad et al, 2019).

Em uma pesquisa americana realizada recentemente, foram avaliadas 97 pacientes visando avaliar desfechos maternos em pacientes multíparas, comparando os grupos de clampeamento tardio e imediato de cordão umbilical. Não houve aumento das complicações hemorrágicas no grupo do clampeamento tardio. Não houve diferença entre os grupos no número de transfusões sanguíneas. Não houve redução dos níveis hematimétricos, aumento do tempo cirúrgico ou realização de histerectomia puerperal nas pacientes em que foi realizado clampeamento tardio (Ruangkit et al, 2018).

Outro estudo americano avaliou desfechos maternos do clampeamento tardio, evidenciando um aumento na perda sanguínea materna estimada nas

mulheres submetidas à cesariana e com gestação múltipla. Não houve aumento de outros desfechos negativos, como necessidade de transfusão, aumento do tempo cirúrgico, redução da hemoglobina pós-parto ou aumento da incidência de hemorragia puerperal (Kuo et al, 2018).

Um estudo piloto publicado em 2018, comparou o CT com o CI em pacientes submetidas à cesariana eletiva, não houve aumento de hemorragia materna no grupo do CT e nos bebês em que tal medida foi instituída, houve um aumento no hematócrito nas primeiras 48 horas de vida. Notou-se um aumento de hipotermia neonatal nos bebês em que foi realizado o CT, sendo recomendado que a equipe obstétrica e pediátrica mantenha o RN aquecido enquanto aguardam os 2 minutos de nascimento para clampeamento de cordão umbilical (Chantry et at, 2018).

## JUSTIFICATIVA

O clampeamento tardio de cordão umbilical tem claros benefícios para o neonato. Entretanto, as repercussões para saúde materna não estão claras, justificando-se a realização de um estudo para avaliar suas repercussões em diferentes grupos de puérperas.

Há poucos trabalhos encontrados na literatura que avaliam como desfecho primário a mortalidade e hemorragia materna, sendo necessários estudos nos diferentes grupos, sendo que neste iremos estudar as gestantes pós-parto ou cesariana em gestações a termo de risco habitual.

## **HIPÓTESES**

### **1. Hipótese nula**

O clampeamento tardio de cordão não está relacionado à uma redução na hemoglobina e no hematócrito materno após o parto.

### **2. Hipótese alternativa**

O clampeamento tardio de cordão está relacionado à uma redução na hemoglobina e no hematócrito materno após o parto.

## **OBJETIVOS**

### **1. Objetivo principal**

Avaliar os efeitos do clampeamento tardio e precoce do cordão umbilical na modificação dos níveis de hemoglobina e hematócrito materno no CT e CI.

### **2. Objetivos secundários**

Avaliar os níveis hematimétricos das parturiente do CO do HCPA; comparar a ocorrência de hipotonia uterina entre o CT e CI; determinar a necessidade de uso de uterotônicos e complicações hemorrágicas maternas após o clampeamento tardio do cordão umbilical; determinar a média de dias de internação no CT e CR; comparar a necessidade de fototerapia no CT e CI; comparar a necessidade de internação em UTI neonatal entre os grupos.



## REFERÊNCIAS

ABRAMSON, J. H. WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists. **Epidemiol Perspect Innov**, 1, n. 1, p. 6, Dec 17 2004.

ALLEN, L. H. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. **J Nutr**, 131, n. 2s-2, p. 581s-589s, Feb 2001.

ALZAREE, F.; ELBOHOTY, A.; ABDELLATIF, M. Early Versus Delayed Umbilical Cord Clamping on Physiologic Anemia of the Term Newborn Infant. **Open Access Maced J Med Sci**, 6, n. 8, p. 1399-1404, Aug 20 2018.

**American College of Obstetricians and Gynecologists**. Delayed umbilical cord clamping after birth. Committee Opinion No. 684. *Obstet Gynecol* 2017;129:e5–10.

ARMSTRONG-BUISSERET, L.; POWERS, K.; DORLING, J.; BRADSHAW, L. *et al*. Randomised trial of cord clamping at very preterm birth: outcomes at 2 years. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, Aug 1 2019.

AZULAY, C. E.; PARIENTE, G.; SHOHAM-VARDI, I.; KESSOUS, R. *et al*. Maternal anemia during pregnancy and subsequent risk for cardiovascular disease. **J Matern Fetal Neonatal Med**, 28, n. 15, p. 1762-1765, 2015.

BAYER, K. Delayed Umbilical Cord Clamping in the 21st Century: Indications for Practice. **Adv Neonatal Care**, 16, n. 1, p. 68-73, Feb 2016.

BEGLEY, C. M.; GYTE, G. M.; DEVANE, D.; MCGUIRE, W. *et al.* Active versus expectant management for women in the third stage of labour. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 3, p. Cd007412, Mar 2 2015.

BLACKBURN S. Chapter 8. Hematologic and hemostatic systems. In: **Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology**. 4th ed. London, United Kingdom: Elsevier; 2013: 216-246

BORA, R.; SABLE, C.; WOLFSON, J.; BORO, K. *et al.* Prevalence of anemia in pregnant women and its effect on neonatal outcomes in Northeast India. **J Matern Fetal Neonatal Med**, 27, n. 9, p. 887-891, Jun 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.459, de 24 de junho de 2011. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, n. 121, 27 jun. 2011. Seção 1, p. 109.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes nacionais de assistência ao parto normal: versão resumida [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

CERIANI CERNADAS, J. M. Timing of umbilical cord clamping of term infants. **Arch Argent Pediatr**, 115, n. 2, p. 188-194, Apr 1 2017.

CERIANI CERNADAS, J. M.; CARROLI, G.; PELLEGRINI, L.; FERREIRA, M. *et al.* [The effect of early and delayed umbilical cord clamping on ferritin levels

in term infants at six months of life: a randomized, controlled trial]. **Arch Argent Pediatr**, 108, n. 3, p. 201-208, Jun 2010.

CHANTRY, C. J.; BLANTON, A.; TACHE, V.; FINTA, L. *et al.* Delayed cord clamping during elective cesarean deliveries: results of a pilot safety trial. **Matern Health Neonatol Perinatol**, 4, p. 16, 2018.

CHAPARRO, C. M.; NEUFELD, L. M.; TENA ALAVEZ, G.; EGUIA-LIZ CEDILLO, R. *et al.* Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. **Lancet**, 367, n. 9527, p. 1997-2004, Jun 17 2006.

DE PACO, C.; HERRERA, J.; GARCIA, C.; CORBALAN, S. *et al.* Effects of delayed cord clamping on the third stage of labour, maternal haematological parameters and acid-base status in fetuses at term. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 207, p. 153-156, Dec 2016.

ELBOURNE, D. R.; PRENDIVILLE, W. J.; CARROLI, G.; WOOD, J. *et al.* Prophylactic use of oxytocin in the third stage of labour. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. Cd001808, 2001.

GHAVAM, S.; BATRA, D.; MERCER, J.; KUGELMAN, A. *et al.* Effects of placental transfusion in extremely low birthweight infants: meta-analysis of long- and short-term outcomes. **Transfusion**, 54, n. 4, p. 1192-1198, Apr 2014.

HUTTON, E. K.; HASSAN, E. S. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. **Jama**, 297, n. 11, p. 1241-1252, Mar 21 2007.

JAHAZI, A.; KORDI, M.; MIRBEHBAHANI, N. B.; MAZLOOM, S. R. The effect of early and late umbilical cord clamping on neonatal hematocrit. **J Perinatol**, 28, n. 8, p. 523-525, Aug 2008.

KUO, K.; GOKHALE, P.; HACKNEY, D. N.; RUANGKIT, C. *et al.* Maternal outcomes following the initiation of an institutional delayed cord clamping protocol: an observational case-control study. **J Matern Fetal Neonatal Med**, 31, n. 2, p. 197-201, Jan 2018.

MCDONALD, S. J.; MIDDLETON, P.; DOWSWELL, T.; MORRIS, P. S. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 7, p. Cd004074, Jul 11, 2013.

MOHAMMAD, K.; TAILAKH, S.; FRAM, K.; CREEDY, D. Effects of early umbilical cord clamping versus delayed clamping on maternal and neonatal outcomes: a Jordanian study. **J Matern Fetal Neonatal Med**, p. 1-7, Apr 15 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carência de hierro: Informe ADI/OIEA/OMS. Série de Informes Técnicos, 580. Genebra: OMS, 1975.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Assistência ao parto normal: um guia prático. Genebra, 2000. 93 p.

WHO recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

PAVORD, S.; MYERS, B.; ROBINSON, S.; ALLARD, S. *et al.* UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. **Br J Haematol**, 156, n. 5, p. 588-600, Mar 2012.

PERLMAN, J. M.; WYLLIE, J.; KATTWINKEL, J.; ATKINS, D. L. *et al.* Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. **Circulation**, 122, n. 16 Suppl 2, p. S516-538, Oct 19 2010.

POGLIANI, L.; ERBA, P.; NANNINI, P.; GIACOMET, V. *et al.* Effects and safety of delayed versus early umbilical cord clamping in newborns of HIV-infected mothers. **J Matern Fetal Neonatal Med**, 32, n. 4, p. 646-649, Feb 2019.

PRENDIVILLE, W. J.; ELBOURNE, D.; MCDONALD, S. Active versus expectant management in the third stage of labour. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 3, p. Cd000007, 2000.

RABE, H.; REYNOLDS, G.; DIAZ-ROSSELLO, J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. Cd003248, Oct 18 2004.

RUANGKIT, C.; LEON, M.; HASSEN, K.; BAKER, K. *et al.* Maternal bleeding complications following early versus delayed umbilical cord clamping in multiple pregnancies. **BMC Pregnancy Childbirth**, 18, n. 1, p. 131, May 4 2018.

SANGHAVI, M.; RUTHERFORD, J. D. Cardiovascular physiology of pregnancy. **Circulation**, 130, n. 12, p. 1003-1008, Sep 16 2014.

SINAVSZKI, M.; SOSA, N.; SILVERA, F.; DÍAZ ROSSELLO, J. L. Clampeo tardío de cordón umbilical: saturación de oxígeno en recién nacidos. **Rev. Soc. Boliv. Pediatr**, 52, n. 1, p. 28-34, 2013/00 2013.

SOLTANI, H.; HUTCHON, D. R.; POULOSE, T. A. Timing of prophylactic uterotonics for the third stage of labour after vaginal birth. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 8, p. Cd006173, Aug 4 2010.

SOUZA, A. I.; BATISTA FILHO, M.; BRESANI, C. C.; FERREIRA, L. O. *et al.* Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. **Cad Saude Publica**, 25, n. 6, p. 1225-1233, Jun 2009.

SUN, D.; MCLEOD, A.; GANDHI, S.; MALINOWSKI, A. K. *et al.* Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach. **Obstet Gynecol Surv**, 72, n. 12, p. 730-737, Dec 2017.

TARNOW-MORDI, W.; MORRIS, J.; KIRBY, A.; ROBLEDO, K. *et al.* Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. **N Engl J Med**, 377, n. 25, p. 2445-2455, Dec 21 2017.

TUNKYI, K.; MOODLEY, J. Anemia and pregnancy outcomes: a longitudinal study. **J Matern Fetal Neonatal Med**, 31, n. 19, p. 2594-2598, Oct 2018.

TURNER, R. M.; DAVEY, J.; CLARKE, M. J.; THOMPSON, S. G. *et al.* Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. **Int J Epidemiol**, 41, n. 3, p. 818-827, Jun 2012.

VENANCIO, S. I.; LEVY, R. B.; SALDIVA, S. R.; MONDINI, L. *et al.* [Effects of delayed cord clamping on hemoglobin and ferritin levels in infants at three months of age]. **Cad Saude Publica**, 24 Suppl 2, p. S323-331, 2008.

WHO recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience. Geneva: World Health Organization; 2018.

WHO. 2012. WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage: Evidence Base. WHO: Geneva.

WHO. 2012. Guidelines on Basic Newborn Resuscitation. WHO: Geneva  
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Assistência ao parto normal: um guia prático. Genebra, 2000. 93 p.

YAO, A. C.; LIND, J. Effect of gravity on placental transfusion. **Lancet**, 2, n. 7619, p. 505-508, Sep 6 1969.

YU, L.; SUN, Y.; SHANG, Y.; YIN, M. Effect of timing of umbilical cord clamping on maternal and neonatal outcomes: A protocol for systematic review and network meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, 98, n. 16, p. e15283, Apr 2019.

## ARTIGO CIENTÍFICO

Artigo a ser submetido para o Jornal *American Journal of Obstetrics and Gynecology* - Elsevier®.

Fator de Impacto: 6.120

QUALIS/CAPES Medicina III: A1



To Dr. Roberto Romero, Editor-in-Chief

American Journal of Obstetrics and Gynecology – Elsevier®

December 2019

Dear Editor,

Enclosed is the reviewed version of the manuscript “Maternal and neonatal effects of late umbilical cord clamping: a randomized clinical trial” by Gabriela Rostirolla, Maria Zanatta, José Ramos, Edimárlei Gonsales and Janete Vettorazzi for publication in your journal as an Original Article.

We would like to thank you for considering our manuscript for publication in your Journal.

Looking forward to hearing from you soon.

Best regards,

Janete Vettorazzi MD. MSc. PhD.

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos 2350 – Largo Eduardo Faraco. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. CEP. 90035-903. Porto Alegre, RS, Brasil. Phone: +55 (051) 3359-8117, e-mail: [jvettorazzi@hcpa.edu.br](mailto:jvettorazzi@hcpa.edu.br).

**Maternal and neonatal effects of immediate versus delayed umbilical cord clamping: a randomized clinical trial.**

**Running Title: Maternal and neonatal effects of delayed umbilical cord clamping.**

Gabriela Françoes Rostirolla<sup>1</sup>, Maria Alexandrina Zanatta<sup>2</sup>, José Geraldo Lopes Ramos<sup>1</sup>, Edimárlei Gonsales Valério<sup>1</sup>, Janete Vettorazzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Postgraduation Program in Health Sciences: Gynecology and Obstetrics (PPGGO). Clinical Hospital of Porto Alegre (HCPA). Faculty of Medicine (FAMED). Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS).

<sup>2</sup>Gynecology and Obstetrics Department. Clinical Hospital of Porto Alegre (HCPA). Faculty of Medicine (FAMED). Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS).

Gabriela Françoes Rostirolla (MD., gabirossti@gmail.com, UFRGS), Maria Alexandrina Zanatta (Undergraduate, malexandrina.zanatta@gmail.com, UFRGS), José Geraldo Lopes Ramos (PhD., jramos@hcpa.edu.br, UFRGS), Edimárlei Gonsales Valério (PhD., evalerio@hcpa.edu.br, UFRGS), Janete Vettorazzi (PhD., jvettorazzi@hcpa.edu.br, UFRGS).

**Conflicts of Interest and Source of Funding:** All authors listed above participated in the study to a significant extent. Gabriela Rostirolla, José Ramos, Edimárlei Valério and Janete Vettorazzi worked on analysis and interpretation of data. Gabriela Rostirolla, Maria Zanatta, Edimárlei Valério and Janete Vettorazzi worked on the conception, design and data collection. All authors read and approved the submitted manuscript. None of the authors has any conflicts of interest related to this study, whether financial or of any other nature. Supported by the National Coordination for Improvement of Higher Education Personnel (CAPES, Brazil) and Research and Events Incentive Funding (FIPE/HCPA, Brazil).

**Corresponding author:** Janete Vettorazzi MD. MSc. PhD. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos 2350 – Largo Eduardo Faraco. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. CEP. 90035-903. Porto Alegre, RS, Brasil. Phone: +55 (051) 3359-8117, e-mail: jvettorazzi@hcpa.edu.br.

## ABSTRACT

**IMPORTANCE** Some International Guidelines recommends a delay of, at least, 60 seconds in umbilical cord clamping in term newborns. On the other hand, few scientific evidences focused on its maternal effects considering different types of deliveries in habitual risk gestations.

**OBJECTIVE** To compare maternal preoperative and 48-h postoperative hemoglobin variation with immediate versus delayed umbilical cord clamping in term deliveries ( $\geq 37$  gestational weeks).

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** Randomized clinical trial performed at a tertiary and academic medical hospital in Porto Alegre/RS (in the Southern region of Brazil) from January to December 2012. A total of 356 women with habitual risk and singleton gestations (vaginal and scheduled cesarean section) were included.

**INTERVENTIONS** In the immediate cord clamping group ( $n = 114$ ), the ligature and section of the umbilical cord was realized immediately after birth (between 0 and 60 seconds after birth). In the delayed cord clamping group ( $n = 242$ ), the ligature and umbilical cord section was realized at least 60 seconds after birth

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** The primary outcome was change in maternal hemoglobin level from preoperative to postoperative day 2, which was used as a proxy for maternal blood loss. Secondary outcomes included maternal hematimetric levels, maternal and neonatal complications.

**RESULTS** All of the 356 women who were randomized (median [P25–P75] age, 25.00[21.00–31.00] years) completed the trial. The mean ( $\pm$ SD) preoperative hemoglobin and hematocrit level was 12.13 $\pm$ 1.06 and 35.73 $\pm$ 2.97 g/dl, respectively, in the immediate and 12.13 $\pm$ 1.11 and 35.52 $\pm$ 3.08 g/dl, respectively, in the delayed umbilical cord clamping group. The mean ( $\pm$ SD) postoperative day 2 hemoglobin and hematocrit level was 10.19 $\pm$ 1.46 and 30.27 $\pm$ 4.29 g/dl, respectively, in the immediate and 10.24 $\pm$ 1.42 and 30.33 $\pm$ 4.14 g/dl, respectively, in the delayed umbilical cord clamping group. The median [P25–P75] dose of maternal oxytocin use was higher in delayed (10.00[10.00–40.00]) than in the immediate umbilical cord group (10.00[10.00 – 30.00]) (Mann-Whitney test,  $p=0.019$ ). The median [P25 – P75] APGAR in the 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> minutes were lower in the delayed (9.00[8.00–9.00] and 9.00[9.00–10.00], respectively) than the immediate (9.00[9.00–9.00] and 10.00[9.00–10.00], respectively) umbilical cord group (Mann-Whitney test,  $p=0.001$  and  $p=0.005$ , respectively), with no significant clinical effects. Spearman's correlation analysis revealed that forceps and additional use of oxytocin dose was positively related to delayed umbilical cord clamping. Additionally, the increased use of oxytocin dose was negatively related to preoperative hematocrit level, to 48-h postoperative hematocrit and hemoglobin levels. Similarly, episiotomy, forceps and the number of used uterotonic were negatively related to 48-h postoperative hematocrit and hemoglobin levels. Besides, 48-h hematocrit and hemoglobin levels were negatively related to maternal severe bleeding and uterine atony, while it was positively related to laceration and maternal BMI (body mass index).

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Among women undergoing habitual risk vaginal or scheduled cesarean delivery of term singleton pregnancies, delayed umbilical cord clamping, compared with immediate cord clamping, resulted in a similar maternal hemoglobin level reduction at postoperative day 2. Medical teams should have additional uterotonics to perform or manage, if necessary, umbilical cord clamping in the vaginal and cesarean sections at term deliveries, to minimize possible maternal and neonatal complications.

**TRIAL REGISTRATION** ReBec, Ref. No. xxxx

## INTRODUCTION

The third period of childbirth is characterized by the moment after birth until placental expulsion. The physiological evolution of this period is given without routine use of uterotonics, with cord clamping being performed after cessation of pulse and expulsion of the placenta by maternal effort<sup>1,2</sup>. The active management of the third period of delivery is performed with routine use of 10 units of intramuscular oxytocin after detachment of the newborn's shoulders; clamping and immediate sectioning of the umbilical cord and controlled traction of the placenta.<sup>3-6</sup> Since 2012 immediate umbilical cord clamping is no longer recommended, except in cases where the newborn needs urgent care<sup>2</sup>, with no absolute contraindication for delayed umbilical cord clamping (between 1 and 3 minutes after birth – for term newborns), being this practice recommended in the third period of delivery as a way to promote maternal and newborn health.

Delayed umbilical cord clamping, when the newborn has no indication for immediate pediatric care, increases the volume of transfused blood from the placenta to the neonate, improving premature outcomes<sup>7</sup>. In fact, this practice costs nothing and can benefit premature and term infants by increasing the amount of placental blood received<sup>8,9</sup> or the time to physiological transition from fetal to newborn life<sup>10</sup>. In the past, immediate umbilical cord clamping was a regular routine in premature infants by concerns about damage from delayed resuscitation, hypothermia, hyperbilirubinemia, or polycythemia<sup>8,9,11-13</sup>. However, increasing evidence suggests that immediate umbilical cord clamping may be harmful. Studies showed that in pre-term infants, delayed umbilical cord clamping, improved blood pressure<sup>8,9</sup> and reduced the incidence of blood transfusion<sup>8,9</sup>, intraventricular hemorrhage<sup>8,9</sup>, necrotizing enterocolitis<sup>8,9</sup> and increased placental transfusion, resulting in lower mortality, incidence of necrotizing enterocolitis and infection in relation to the immediate umbilical cord clamping<sup>14</sup>. Whether delayed umbilical cord clamping alone has benefits in relation to mortality or the incidence of neurodevelopmental disability remains unknown<sup>15,16</sup>. Several professional guidelines recommend delays in excess of 30 seconds<sup>17</sup>, 30 to 60 seconds<sup>12,18</sup>, at least 60 seconds<sup>19,20</sup>, or 30 to 180 seconds<sup>21</sup>, all if resuscitation is not necessary<sup>12,17,18,21</sup>. However, delayed umbilical cord clamping is not universally performed, due to continued anxiety about the risks of delayed resuscitation or hyperbilirubinemia<sup>22,23</sup>. On the other hand, delayed umbilical cord clamping has been shown to result in better neonatal hemoglobin levels at 24 to 48 hours of life, improved iron stores at 3 to 6 months of age, and improved neurodevelopmental rates at 4 years of age<sup>8-12,24-27</sup>. In relation to these benefits, the American College of Obstetricians and Gynecologists in January 2017 expanded the recommendation for delayed umbilical cord clamping by at least 30 – 60 seconds after birth for premature newborns to both, preterm and term infants; the American Heart Association and The American Academy of Pediatrics recommend de umbilical cord clamping between 60 and 180 seconds.<sup>8,9,28</sup> Although evidence for neonatal benefits with delayed umbilical cord clamping is strong, data related to maternal outcomes are lacking<sup>29</sup>, especially after cesarean section.

The high rate of maternal deaths, especially in the poorest and developing countries, has been the subject of numerous public health discussions and strategies aimed at reducing these numbers<sup>1,2</sup>: the administration of oxytocin to all parturient shortly after shoulder removal, immediate umbilical cord clamping and moderate traction for placental removal<sup>6</sup>. In a review comparing active and expectant management of the third period, it is concluded that active management significantly reduces bleeding ( $\pm 1000$  ml) in the general population, reducing by 60% the incidence of postpartum hemorrhage caused by uterine atony and the need for blood products and other complications<sup>30</sup>. The routine recommendation is that all parturient receive 10 units of intramuscular or intravenous oxytocin during the third period of delivery and in cesarean section, as it is the first choice uterotonic for postpartum hemorrhage prophylaxis<sup>5</sup>. In the immediate postpartum period, uterine atony is responsible for 80% of bleeding cases, totaling 14 million cases per year and occurring in 1 out of every 20 births. Preventing puerperal hemorrhage with active management of the third period is an important strategy in reducing maternal morbidity and mortality<sup>31</sup>.

Delayed umbilical cord clamping has clear benefits for the neonate. However, the possible repercussions for maternal health are not clear, justifying a study to evaluate its outcomes. There are few studies found in the literature that assess maternal mortality and hemorrhage as a primary outcome<sup>29</sup>, and further studies are needed to assess maternal and neonatal outcomes after the change in active management of the third period of delivery. In this sense, it was conducted a non-blind, randomized controlled trial comparing delayed versus immediate umbilical cord clamping effects in maternal hematimetric/hemoglobin levels and the occurrence of maternal and newborn postpartum complications.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Trial design and study participants**

It was an interventional, randomized, and non-blind controlled trial involving two groups of parturients admitted in the Clinical Hospital of Porto Alegre (HCPA), a referral maternity at high risk pregnancy, Porto Alegre/RS, Brazil carried out between January and December 2012. The first group had the ligation and section of the umbilical cord immediately after birth (named immediate umbilical cord clamping group – defined as clamping within <60 seconds after birth in the term conceptuses). The second group had the ligation and umbilical cord section between 60 – 180 seconds after birth (named delayed umbilical cord clamping group) in the term conceptuses with evident vitality at birth.

### **Outcome measures**

The primary outcome was maternal hemoglobin variation before (preoperative) and 48-h after (postoperative) delivery with immediate and delayed umbilical cord clamping. The secondary

outcomes evaluated the effects of umbilical cord clamping procedure on maternal hematimetric, the occurrence of maternal (e.g. uterine hypotonia, bleeding, laceration) and neonatal (e.g. neonatal intensive care unit, transient tachypnea of the newborn) complications, as well as the days of hospital discharge.

### **Ethics**

Before the collection of any data, ethical approval was obtained from the Institutional Review Board of HCPA (Group of Research and Postgraduation of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ref. No. 11.0524). The study was conducted in accordance with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments of comparable ethical standards (as revised in 2000). All participants gave their informed consent before participation, and all information about the participants was kept strictly confidential. This research did not involve physical, moral, or psychological harm to the participants. Additionally, the trial was registered with Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBec, Ref. No. xxxx).

### **Sample size**

Winpepi® software, version 11.43, was used to calculate the sample size<sup>32</sup>. The total amount of blood in the fetus-placental circulation during pregnancy is estimated at 110–115 ml/kg, with approximately 30 ml/kg of this volume remaining inside the placenta<sup>16</sup>. Considering the hypothesis that delayed umbilical cord clamping leads to a decrease of 0.3 g/dL in maternal hemoglobin in relation to immediate umbilical cord clamping, a power of 80% and an alpha error of 0.05, 148 participants were necessary (74 in immediate and 74 in delayed umbilical cord clamping). The sample calculation was based on a meta-analysis, since at the time of the study there were no similar studies described in the literature and the delayed cord clamping was not routine.

### **Sample selection and randomization**

Participants were recruited from the HCPA maternity between January and December 2012. Women whose pre-natal was habitual risk were included, and participants with gestational age below 37 weeks, HIV infection, Rh isoimmunization, severe maternal anemia (hemoglobin <9g/dL), gestational diabetes, previous placenta, placenta detachment, HELLP syndrome, maternal coagulopathy, or mothers of newborns who presented cord-round-the-neck, hypotonia and meconium amniotic fluid were excluded.

The participants were randomly allocated to receive immediate or delayed umbilical cord clamping by a statistician, who did not participate in the project, using a computer-generated randomization sequence (randomization.com), which generated the randomization table. Random number codes were placed in envelopes sealed with the participant's sequence number on the outside of the envelope.

In 2012 there was still no recommendation to perform delayed umbilical cord clamping routinely at HCPA. Nowadays there would hardly be a release of the ethics committee for randomization for immediate cord clamping.

### **Procedures**

The researchers were responsible for the clamping of the umbilical cord according to the list generated by randomization. There was no blinding during randomization.

During the study, blood samples (10ml each time point) were collected from parturients before and after delivery. The levels of hematocrit and hemoglobin in both moments were assessed. The analyses were performed at the hematology laboratory from HCPA. Briefly, samples were 8-h stored at room temperature and 24h under refrigeration with EDTA sodium. For hematocrit and hemoglobin, heparin could be used as anticoagulant (in this case, the histological blade was not made). For platelets other than EDTA collection, if EDTA-dependent platelet aggregation is suspected, the material was collected in sodium citrate tube. Total leukocytes, basophils, nucleated erythrocytes, platelets, and reticulocytes were analyzed by the optical detection block based on the specific fluorescent reagent flow cytometry method using a semiconductor laser in the automated Sysmex XN-9000 hematology system. The white blood cell count (neutrophils, eosinophils, lymphocytes and monocytes) was analyzed by lateral light scattering, frontal scattering and fluorescence intensity (nucleus size). Red blood cells and platelet count were analyzed on the same detector using the Hydrodynamic Impedance/Focus method. Samples were analyzed by cyanide-free sodium lauryl sulfate hemoglobin detector method by photometric method. Recommended quality control tests were performed as per Brazilian legislation and relevant guidelines.

### **Data organization and analyses**

Regarding the data processing, the database double entry and review were performed using the SPSS, version 18.0.(SPSS Inc., Released 2009, PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago). Symmetric quantitative data was expressed as mean and standard deviation ( $\pm$ SD), or standard error of mean ( $\pm$ SEM), or by median and interquartile range (percentiles 25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup>, [P25–P75]). Categorical variables were described as absolute (n) and relative (n%) frequencies. To compare means between groups, Student's t test for independent samples was applied. In asymmetry cases, the Mann-Whitney test was used to perform comparisons. Associations between categorical variables were conducted by Chi-Square test with adjusted residual analysis. Spearman's correlations were applied between variables of interest. Significance was set at 5% for all analysis.

## **RESULTS**



Of all 3815 births in 2012, 3459 were not included in the study considering the exclusion criteria (meconium n=180, hypotonic newborn n=180, circular umbilical cord n=726, indication by Pediatrician n=311, prematurity n=294, maternal diseases [anemia, diabetes mellitus, human immunodeficiency virus, arterial hypertension and coagulopathies] n=557, placental change n=76, non-elective cesarian section n=692) or declined to participate/other reasons, for example, in the night shift there was no researcher for data collection (n=443), and a total of 356 women were randomly allocated to immediate (n=176) or delayed (n=180) umbilical cord clamping groups. Considering the umbilical cord clamping performed, 114 (32.0%) women were submitted to immediate umbilical cord clamping and 242 (68.0%) women were submitted to delayed umbilical cord clamping. The schematic diagram of sample selection and randomization is shown in Figure 1.

Maternal, obstetric and newborn baseline characteristics of the study participants are shown in Table 1. On maternal aspects, the median [P25–P75] age and body mass index was 25.00[21.00–31.00] years and 29.02[26.55–32.05] kg/m<sup>2</sup>, respectively, and 69.4% (247/356) participants were white. Considering the obstetrics information, the median [P25–P75] gestational age was 39.57[38.86 – 40.43] weeks, 195(54.8%) gestations were vaginal delivered, and, in most of them, were not performed episiotomy (51.4%) and forceps (94.7%), nor used oxytocin (55.1%), misoprostol (96.1%) and methylergometrine (94.7%). Additionally, on the characteristics of newborns, the mean ( $\pm$ SD) weight was 3304.59  $\pm$  348.10 grams and most of them were not submitted to phototherapy (94.7%). The median [P25–P75] APGAR index in the first and fifth minutes were lower in the delayed umbilical cord clamping group (9.00[8.00–9.00] and 9.00[9.00–10.00], respectively) in relation to the immediate umbilical cord clamping group (9.00[9.00–9.00] and 10.00[9.00–10.00], respectively) (Mann-Whitney test, p=0.001 and p=0.005, respectively).

Maternal and neonatal complications are displayed in Table 2. The rates of maternal laceration (21.3%), uterine atony (21.3%), moderate (19.8%) or severe (0.6%) bleeding, and maternal median [P25–P75] days of hospital discharge (2.00[2.00–3.00] days) were similar between immediate and delayed umbilical cord clamping (Chi-Square or Mann-Whitney test, p>0.05 for all). The median [P25–P75] of additional oxytocin units used were higher in the delayed umbilical cord clamping group (10.00[10.00–40.00]) in relation to the immediate umbilical cord clamping group (10.00[10.00–30.00]) (Mann-Whitney test, p=0.019). Besides, newborn neonatal intensive care unit (NICU) admission (15.7%), transient tachypnea of the newborn (TTN, 5.1%) and sepsis (1.1%) rates were similar between both umbilical cord clamping groups (Chi-Square test, p>0.05 for all).

The comparison of average hemoglobin and hematocrit levels from preoperative to 48-h postoperative are presented in Table 3. Both umbilical cord clamping groups were similar in all assessed characteristics (Student's t test, p>0.05 for all), and the mean ( $\pm$ SD) of preoperative and postoperative hematocrit and hemoglobin levels in immediate and delayed umbilical cord clamping were reduced in the 48-h postoperative period (Student's paired t test, p $\leq$ 0.05 for all, *data not shown*).

Spearman's correlation analysis revealed that forceps ( $r_s=0.109$ ,  $p=0.039$ ) and additional use of oxytocin dose ( $r_s=0.125$ ,  $p=0.018$ ) was positively related to delayed umbilical cord clamping. Additionally, the increased use of oxytocin dose was negatively related to preoperative hematocrit level ( $r_s=-0.106$ ,  $p=0.045$ ), to 48-h postoperative hematocrit ( $r_s=-0.195$ ,  $p\leq 0.0001$ ) and hemoglobin ( $r_s=-0.211$ ,  $p\leq 0.0001$ ). Similarly, episiotomy, forceps and the number of used uterotonic were negatively related to 48-h postoperative hematocrit ( $r_s=-0.216$ ,  $p\leq 0.0001$ ,  $r_s=-0.208$ ,  $p\leq 0.0001$ ,  $r_s=-0.225$ ,  $p\leq 0.0001$ , respectively) and hemoglobin levels ( $r_s=-0.213$ ,  $p\leq 0.0001$ ,  $r_s=-0.221$ ,  $p\leq 0.0001$ ,  $r_s=-0.239$ ,  $p\leq 0.0001$ , respectively). Besides, 48-h hematocrit and hemoglobin levels were negatively related to maternal severe bleeding ( $r_s=-0.140$ ,  $p=0.08$ ,  $r_s=-0.163$ ,  $p=0.002$ , respectively) and uterine atony ( $r_s=-0.170$ ,  $p=0.001$ ,  $r_s=-0.189$ ,  $p\leq 0.0001$ , respectively), while it was positively related to laceration ( $r_s=0.157$ ,  $p=0.003$ ,  $r_s=0.145$ ,  $p=0.006$ , respectively) and maternal BMI ( $r_s=0.143$ ,  $p\leq 0.0001$ ,  $r_s=-0.132$ ,  $p=0.013$ , respectively). The APGAR index in the first and fifth minutes were negatively related to delayed umbilical cord clamping ( $r_s=-0.182$ ,  $p=0.001$ ,  $r_s=-0.148$ ,  $p=0.005$ , respectively).

## DISCUSSION

### Principal Findings

In this randomized clinical trial, delayed umbilical cord clamping (longer than 60 seconds) during vaginal and schedule cesarean term delivery resulted in no alteration of maternal blood loss compared with immediate umbilical cord clamping, since in both umbilical cord clamping groups the 48-h postoperative hemoglobin and hematocrit levels were reduced similarly. In the immediate umbilical cord clamping group, the mean ( $\pm$ SD) difference between pre- and postoperative day 2 was  $5.46\pm 3.88$  g/dl in hematocrit level and  $1.94\pm 1.23$  g/dl in hemoglobin level. In the delayed umbilical cord group, the mean ( $\pm$ SD) difference between pre- and postoperative day 2 was  $5.19\pm 3.93$  g/dl in hematocrit level and  $1.89\pm 1.34$  g/dl in hemoglobin level.

Additionally, the correlation analysis revealed that delayed umbilical cord clamping was positively related to forceps and additional use of oxytocin dose. Furthermore, the additional use of oxytocin dose was negatively related to preoperative hematocrit level, to 48-h postoperative hematocrit., while episiotomy, forceps and the number of used uterotonic were negatively related to 48-h postoperative hematocrit and hemoglobin levels. In this sense, 48-h hematocrit and hemoglobin levels were negatively related to uterine atony and to maternal severe bleeding, and positively related to maternal BMI and to laceration.

Despite the differences between pre- and post-operative hematocrit and hemoglobin levels, and between immediate versus delayed umbilical cord clamping in the 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> minute APGAR indexes,

they did not present any clinically important differences in maternal hemoglobin and hematocrit levels, nor in neonatal complications, consistent with the data from women delivering primarily vaginally in prior randomized trials of delayed cord clamping at term<sup>24,25</sup> and similar to scheduled cesarean delivery at term<sup>29</sup>.

Medical concerns about the effects of delayed umbilical cord clamping during vaginal or cesarean section deliveries at term may be a barrier to perform this practice. To our knowledge, this is the first randomized trial evaluating maternal outcomes with delayed cord clamping specifically in at term vaginal and scheduled cesarean deliveries.

Considering maternal assessment, recent published studies examined the safety of delayed umbilical cord clamping after 60<sup>29</sup>, and 90 – 120 seconds<sup>33</sup>, specific to cesarean delivery. Similar to our results, these authors found no difference in maternal hemoglobin levels. Although our study and the study after 90 – 120 seconds were found to be below the estimated results compared to the 60-seconds study, our results were not subjected to either subjectivity or temporary changes (e.g. use of historical controls) of the estimated blood loss assessment. Similar to our results, the 60-seconds study also found no significant difference in maternal blood loss (e.g. postoperative hemoglobin levels) with at term cesarean delivery<sup>29</sup>, but our study showed a higher use of uterotonic therapy, particularly of additional oxytocin doses, in women undergoing delayed umbilical cord clamping. In addition, considering neonatal assessments, a previous study indicated a higher rate of neonatal jaundice requiring phototherapy in the delayed umbilical cord clamping at term group, which was not evidenced by our study. In addition, previous studies have reported the effect of delayed umbilical cord clamping on possible slight falls or no effects in the umbilical cord blood pH<sup>34-39</sup>, with only one study showing a reduction in arterial pH and increased base excess by delayed umbilical cord clamping<sup>29</sup>. Although significant, this difference may be considered slight (with no clinical significance) and within acceptable physiological limits for both groups (immediate or delayed) in cesarean section at term deliveries, although further studies are recommended to better understand the potential risks of these practices for term newborns, considering the different birth routes.

### **Clinical Implications**

Similar maternal and neonatal outcomes were found between immediate and delayed umbilical cord clamping by actual intervention received rather than by intent to treat studies. Taken together, these results indicate that medical teams should have additional uterotonics (e.g. oxytocin additional doses) to perform or manage, if necessary, umbilical cord clamping in both, the vaginal and the cesarean sections at term deliveries, to minimize possible maternal and neonatal complications when there is early evidence of maternal moderate/severe bleeding. It is noteworthy that oxytocin is not free of side effects, and may cause hypotension, tachycardia, bradycardia, nausea and vomiting, hyponatremia and acute pulmonary edema; should be used with caution. In this randomized controlled trial, it was demonstrated that delayed umbilical cord clamping may be an acceptable alternative to immediate

umbilical cord clamping because there were similar effects on maternal hematocrit and hemoglobin concentrations, and no maternal nor newborn increased risk for complications.

### **Research Implications**

Because it was a negative study that compared immediate versus delayed umbilical cord clamping, future research studies should be considered with a noninferiority design. In addition, our study was powered adequately to evaluate a difference in maternal hemoglobin and hematocrit levels, a surrogate measure for need for transfusion for the whole study population. However, further studies that will evaluate effects in mothers of at term deliveries with certain morbidities (e.g. anemia) are needed, because this group are highest risk for maternal blood loss and other maternal and neonatal adverse outcomes.

### **Strengths and Limitations**

The main strength of our study is its design as a randomized controlled trial with completed sample size across all modes of delivery. In addition, the study included only at term infants, which is a subgroup of patients who have not been included in large numbers in past studies that have evaluated the effects of immediate and delayed umbilical cord clamping. A particular strong point of this study was the exclusion of mothers diagnosed with anemia, although our population has rates of 40%–50% of this morbidity. Additionally, the use of maternal hematocrit and hemoglobin change for blood loss measurement and the rates of umbilical cord clamping performed prior to 60 seconds within the randomized immediate umbilical cord clamping group or performed after 60 seconds in the randomized delayed umbilical cord clamping group in both vaginal and cesarean deliveries were low. The main limitation of the study was the low number of participants in the immediate umbilical cord clamping at term group – only 32.0% of participants were within this group. However, similar effects were found in this population based on previously published literature. Another limitation of the study may be that the sample size calculation was powered for the primary outcome of hemoglobin/hematocrit difference between the delayed versus immediate umbilical cord clamping groups. Although this outcome serves as a surrogate for the risk of transfusion and other neonatal complications, the study was underpowered for the rarer maternal and neonatal secondary outcomes. The possibility of a type 2 error with respect to these secondary outcomes cannot be eliminated. Finally, this study included only vaginal and scheduled at term cesarean deliveries of singleton gestation, and these results may not be generalizable for other conditions (e.g. intrapartum emergency, twin or higher-order multiple gestation, preterm vaginal and cesarean deliveries).

### **CONCLUSIONS**

Among women undergoing low-risk vaginal or scheduled cesarean delivery of term singleton pregnancies, delayed umbilical cord clamping, compared with immediate umbilical cord clamping, resulted in a similar maternal hematocrit and hemoglobin level reduction at postoperative day 2.

Additionally, no clinically significant difference of delayed versus immediate umbilical cord clamping in both, maternal and neonatal complications, were observed. In clinical practice, the implications of primary study outcomes should be considered based on the individual patient. Medical teams should have additional uterotonics to perform or manage, if necessary, umbilical cord clamping in the vaginal and cesarean sections at term deliveries, to minimize possible maternal and neonatal complications.

## REFERENCES

1. WHO. Care in normal birth: a practical guide. Technical Working Group, World Health Organization. *Birth*. 1997;24(2):121-123.
2. WHO. WHO recommendations: Uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. In:2018.
3. Elbourne DR, Prendiville WJ, Carroli G, Wood J, McDonald S. Prophylactic use of oxytocin in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(4):CD001808.
4. Masuzawa Y, Kataoka Y, Fujii K, Inoue S. Prophylactic management of postpartum haemorrhage in the third stage of labour: an overview of systematic reviews. *Syst Rev*. 2018;7(1):156.
5. WHO. WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. In:2012.
6. Pates JA, Satin AJ. Active management of labor. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005;32(2):221-230, viii.
7. Garofalo M, Abenhaim HA. Early versus delayed cord clamping in term and preterm births: a review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(6):525-531.
8. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9:CD003248.
9. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(8):CD003248.
10. Manley BJ, Owen LS, Hooper SB, et al. Towards evidence-based resuscitation of the newborn infant. *Lancet*. 2017;389(10079):1639-1648.
11. Farrar D, Tuffnell D, Airey R, Duley L. Care during the third stage of labour: a postal survey of UK midwives and obstetricians. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10:23.
12. Committee on Obstetric Practice AeCoOaG. Committee Opinion No.543: Timing of umbilical cord clamping after birth. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1522-1526.
13. Strauss RG, Mock DM, Johnson KJ, et al. A randomized clinical trial comparing immediate versus delayed clamping of the umbilical cord in preterm infants: short-term clinical and laboratory endpoints. *Transfusion*. 2008;48(4):658-665.
14. Backes CH, Rivera BK, Haque U, et al. Placental transfusion strategies in very preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):47-56.
15. Tarnow-Mordi WO, Duley L, Field D, et al. Timing of cord clamping in very preterm infants: more evidence is needed. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):118-123.
16. Ghavam S, Batra D, Mercer J, et al. Effects of placental transfusion in extremely low birthweight infants: meta-analysis of long- and short-term outcomes. *Transfusion*. 2014;54(4):1192-1198.

17. Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, et al. Part 7: Neonatal resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2015;95:e169-201.
18. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, et al. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care (Reprint). *Pediatrics*. 2015;136 Suppl 2:S196-218.
19. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-368.
20. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-450.
21. (UK) NCCfWsaCsH. Preterm Labour and Birth. In:2015.
22. Jelin AC, Kuppermann M, Erickson K, Clyman R, Schulkin J. Obstetricians' attitudes and beliefs regarding umbilical cord clamping. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(14):1457-1461.
23. Jelin AC, Zlatnik MG, Kuppermann M, Gregorich SE, Nakagawa S, Clyman R. Clamp late and maintain perfusion (CLAMP) policy: delayed cord clamping in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(11):1705-1709.
24. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(7):CD004074.
25. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Evid Based Child Health*. 2014;9(2):303-397.
26. Andersson O, Lindquist B, Lindgren M, Stjernqvist K, Domellöf M, Hellström-Westas L. Effect of Delayed Cord Clamping on Neurodevelopment at 4 Years of Age: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2015;169(7):631-638.
27. Rana N, Kc A, Målqvist M, Subedi K, Andersson O. Effect of Delayed Cord Clamping of Term Babies on Neurodevelopment at 12 Months: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology*. 2019;115(1):36-42.
28. Practice CoO. Committee Opinion No. 684: Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):e5-e10.
29. Purisch SE, Ananth CV, Arditi B, et al. Effect of Delayed vs Immediate Umbilical Cord Clamping on Maternal Blood Loss in Term Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(19):1869-1876.
30. Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A, Biesty LM. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2:CD007412.
31. Weeks A. The prevention and treatment of postpartum haemorrhage: what do we know, and where do we go to next? *BJOG*. 2015;122(2):202-210.
32. Abramson JH. WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists. *Epidemiol Perspect Innov*. 2004;1(1):6.
33. Chantry CJ, Blanton A, Taché V, Finta L, Tancredi D. Delayed cord clamping during elective cesarean deliveries: results of a pilot safety trial. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2018;4:16.
34. Rhoades JS, Wesevich VG, Tuuli MG, Macones GA, Cahill AG. Implementation and Outcomes of Universal Delayed Umbilical Cord Clamping at Term. *Am J Perinatol*. 2019;36(3):233-242.

35. Wiberg N, Källén K, Olofsson P. Delayed umbilical cord clamping at birth has effects on arterial and venous blood gases and lactate concentrations. *BJOG*. 2008;115(6):697-703.
36. Valero J, Desantes D, Perales-Puchalt A, Rubio J, Diago Almela VJ, Perales A. Effect of delayed umbilical cord clamping on blood gas analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;162(1):21-23.
37. Giovannini N, Crippa BL, Denaro E, et al. The effect of delayed umbilical cord clamping on cord blood gas analysis in vaginal and cesarean-delivered term newborns without fetal distress: a prospective observational study. *BJOG*. 2019.
38. De Paco C, Florido J, Garrido MC, Prados S, Navarrete L. Umbilical cord blood acid-base and gas analysis after early versus delayed cord clamping in neonates at term. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(5):1011-1014.
39. Tang J, Fullarton R, Samson SL, Chen Y. Delayed cord clamping does not affect umbilical cord blood gas analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(3):719-724.

## TABLES

Table 1. Maternal, obstetric and newborn characteristics.

Variable	Total (N=356)	Early cord clamping (n=114)	Late cord clamping (n=242)	*p-value
<b>Maternal variables</b>				
Age (in years) – md[P25–P75]	25.00[21.00–31.00]	26.50[21.00–32.00]	25.00[21.00–31.00]	0.169
(minimum – maximum)	(12.00–43.00)	(12.00–43.00)	(14.00–43.00)	
Ethnicity – n(n%)				1.000
White	247(69.4)	79(69.3)	168(69.4)	
Not white	109(30.6)	35(30.7)	74(30.6)	
Weight (in kg) – md[P25–P75] <sup>a</sup>	76.00[58.00–86.00]	77.00[67.00–88.00]	76.00[68.80–86.00]	0.851
(minimum – maximum)	(49.00–151.00)	(56.00–151.00)	(49.00–135.00)	
Height (in m) – mean ± SD	1.62±0.06	1.63±0.06	1.61±0.07	<b>0.009</b>
(minimum – maximum)	(1.41–1.80)	(1.49–1.78)	(1.41–1.80)	
Body mass index (in kg/m <sup>2</sup> ) – md[P25–P75] <sup>a</sup>	29.02[26.55–32.05]	28.71[25.85–32.00]	29.27[27.10–32.05]	0.140
(minimum – maximum)	(19.37–57.54)	(19.37–57.54)	(20.29–51.44)	
<b>Obstetric variables</b>				
Gestational age (in weeks) – md[P25–P75]	39.57[38.86–40.43]	39.57[38.57–40.43]	39.57[38.86–40.43]	0.628
(minimum – maximum)	(37.00–43.86)	(37.00–41.86)	(37.00–43.86)	
Type of delivery – n(n%)				0.570
Vaginal	195(54.8)	65(57.0)	130(53.70)	
Cesarean section	161(45.2)	49(43.0)	112(46.3)	
Episiotomy – n(n%)				0.734
No	183(51.4)	57(50.0)	126(52.1)	
Yes	173(48.6)	57(50.0)	116(47.9)	
Forceps – n(n%)				0.070
No	337(94.7)	112(98.2)	225(93.0)	
Yes	19(5.3)	2(1.8)	17(7.0)	
Oxytocin use – (n%)				0.068



	No	196(55.1)	71(62.3)	125(51.7)	
	Yes	160(44.9)	43(37.7)	117(48.3)	
Misoprostol use – n(n%)					
	No	342(96.1)	110(96.5)	232(95.9)	1.000
	Yes	14(3.9)	4(3.5)	10(4.1)	
Methylergometrine use – n(n%)					
	No	337(94.7)	110(96.5)	227(93.8)	0.423
	Yes	19(5.3)	4(3.5)	15(6.2)	
<b>Newborn variables</b>					
Newborn weight (in grams) – mean ± SD		3304.59 ± 438.10	3302.72 ± 414.45	3305.47 ± 449.21	
(minimum – maximum)		(1610.00–4650.00)	(2420.00–4440.00)	(1610.00–4650.00)	0.956
APGAR 1 <sup>st</sup> minute – md[P25–P75]		9.00[8.00–9.00]	9.00[9.00–9.00]	9.00[8.00–9.00]	
(minimum – maximum)		(1.00–10.00)	(5.00–10.00)	(1.00–10.00)	<b>0.001</b>
APGAR 5 <sup>th</sup> minute – md[P25–P75]		10.00[9.00–10.00]	10.00[9.00–10.00]	9.00[9.00–10.00]	
(minimum – maximum)		(4.00–10.00)	(8.00–10.00)	(4.00–10.00)	<b>0.005</b>
Phototherapy use – n(n%)					
	No	337(94.7)	108(94.7)	229(94.6)	1.000
	Yes	19(5.3)	6(5.3)	13(5.4)	

Legend: n – absolute frequency. n% – relative frequency. md – median. P25–P75 – interquartile range (percentiles 25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup>). SD – standard deviation. p – statistical index of significance. <sup>a</sup>N=355, early cord clamping n=114, late cord clamping n=241. \*Chi-Square test with adjusted residual analysis, Student's t test for independent samples or Mann-Whitney test. Significance set at 5% for all analysis.

**Table 2.** Maternal e neonatal complications.

Variable	Total (N=356)	Immediate umbilical cord clamping (n=114)	Delayed umbilical cord clamping (n=242)	*p-value
<b>Maternal variables</b>				
Laceration – n(n%)				
No	280(78.7)	84(73.7)	196(81.0)	0.152
Yes	76(21.3)	30(26.3)	45(19.0)	
Uterine atony – n(n%)				
No	280(78.7)	84(73.7)	196(81.0)	0.152
Yes	76(21.3)	30(26.3)	46(19.0)	
Global impression – n(n%)				
Bleeding	282(79.7)	91(79.8)	191(79.6)	0.617
Moderate bleeding	70(19.8)	23(20.2)	47(19.6)	
Severe bleeding	2(0.6)	0(0.0)	2(0.8)	
Uterotonic use – n(n%)				
No	197(55.3)	71(62.3)	126(52.1)	0.086
Yes	159(44.7)	43(37.7)	116(47.9)	
Oxytocin unit use – md[P25–P75]	10.00[10.00–40.00]	10.00[10.00–30.00]	10.00[10.00–40.00]	<b>0.019</b>
(minimum – maximum)	(10.00–70.00)	(10.00–50.00)	(10.00–70.00)	
Hospital discharge (in days) – md[P25–P75]	2.00[2.00–3.00]	2.00[2.00–3.00]	2.00[2.00–3.00]	0.398
(minimum – maximum)	(2.00–22.00)	(2.00–6.00)	(2.00–22.00)	
<b>Newborn variables</b>				
NICU admission – n(n%)				
No	300(84.3)	96(84.2)	204(84.3)	1.000
Yes	56(15.7)	18(15.8)	38(15.7)	
TTN – n(n%)				
No	338(94.9)	110(96.5)	228(94.2)	0.512
Yes	18(5.1)	4(3.5)	14(5.8)	
Sepsis – n(n%)				

No	352(98.9)	113(99.1)	239(98.8)	1.000
Yes	4(1.1)	1(0.9)	3(1.2)	

---

Legend: n – absolute frequency. n% – relative frequency. md – median. P25–P75 – interquartile range (percentiles 25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup>). SD – standard deviation. p – statistical index of significance. NICU – neonatal intensive care unit. TTN – transient tachypnea of the newborn. \*Chi-Square test with adjusted residual analysis, Student's t test for independent samples or Mann-Whitney test. Significance set at 5% for all analysis.

**Table 3.** The comparison of average hemoglobin and hematocrit levels before and after birth between early and late cord clamping.

Variable	Total (N=356)	Immediate umbilical cord clamping (n=114)	Delayed umbilical cord clamping (n=242)	*p-value
<b>Maternal variables</b>				
Preoperative hematocrit level– mean ± SD (minimum – maximum)	35.59 ± 3.04 (26.40–45.10)	35.73 ± 2.97 (28.10–43.10)	35.52 ± 3.08 (26.40–45.10)	0.535
Postoperative hematocrit level – mean ± SD (minimum – maximum)	30.31 ± 4.18 (19.00–41.60)	30.27±4.29 (19.50–41.60)	30.33 ± 4.14 (19.00–41.00)	0.900
Preoperative hemoglobin level – mean ± SD (minimum – maximum)	12.13 ± 1.10 (9.20–15.70)	12.13 ± 1.06 (9.80–14.60)	12.13 ± 1.11 (9.20–15.70)	0.990
Postoperative hemoglobin level – mean ± SD (minimum – maximum)	10.22 ± 1.43 (6.20–14.10)	10.19 ± 1.46 (6.40–13.90)	10.24 ± 1.42 (6.20–14.10)	0.785

Legend: SD – standard deviation. p – statistical index of significance. \*Student’s t test for independent samples. Significance set at 5% for all analysis.

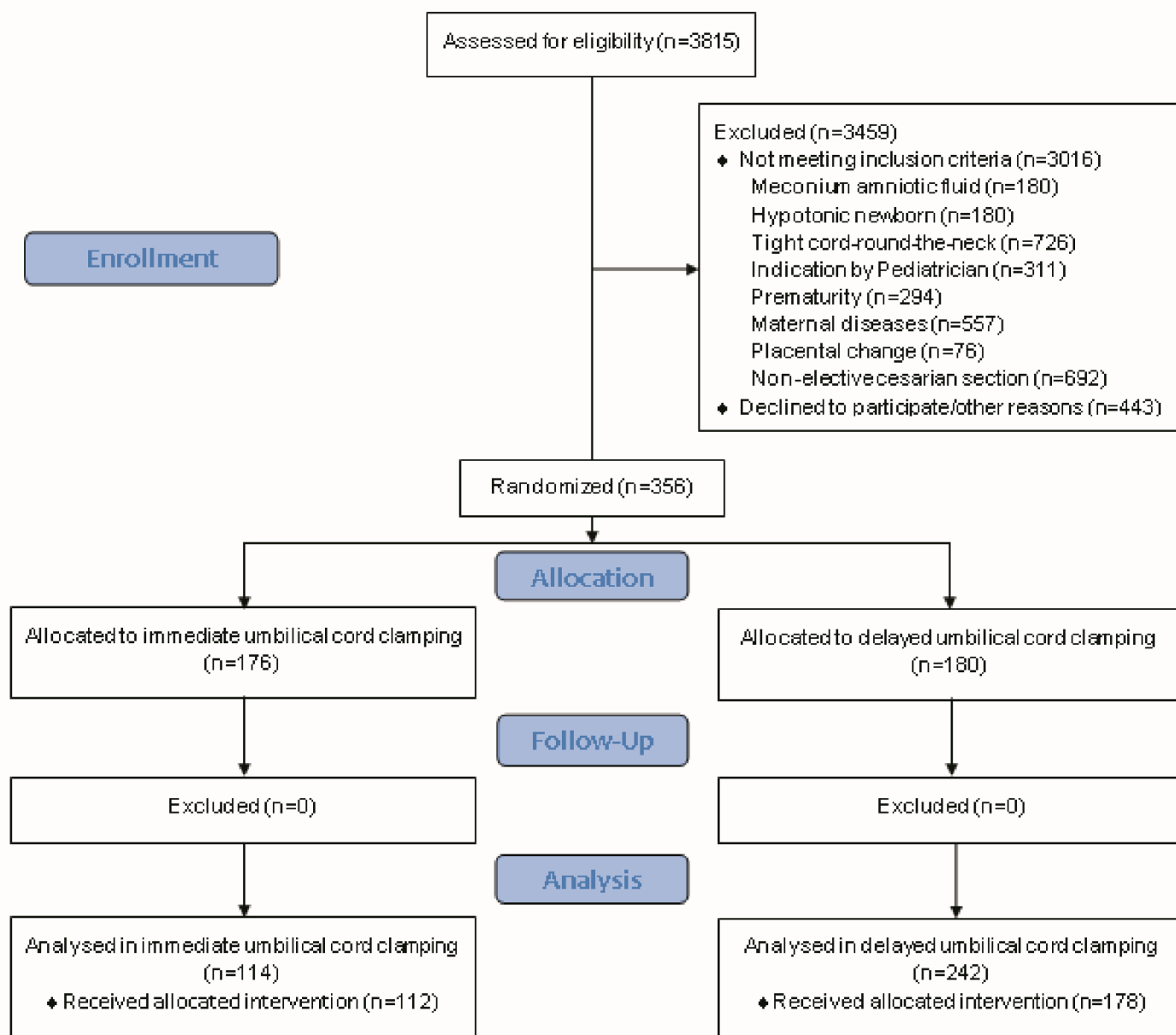
**Table 4.** Spearman's correlation between variables of interest.

Variable	Delayed umbilical cord clamping		Preoperative hematocrit level		Preoperative hemoglobin level		Postoperative hematocrit level		Postoperative hemoglobin level	
	r <sub>s</sub>	*p-value	r <sub>s</sub>	*p-value	r <sub>s</sub>	*p-value	r <sub>s</sub>	*p-value	r <sub>s</sub>	*p-value
Maternal weight (in kg)	0.010	0.852	0.003	0.959	0.027	0.609	<b>0.142</b>	<b>0.007</b>	<b>0.132</b>	<b>0.013</b>
Maternal BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	0.078	0.140	0.026	0.630	0.055	0.302	<b>0.143</b>	<b>0.007</b>	<b>0.132</b>	<b>0.013</b>
Gestational age (in weeks)	0.0026	0.629	0.047	0.381	0.018	0.733	-0.073	0.171	-0.072	0.178
Cesarian section delivery	0.031	0.561	0.009	0.859	0.014	0.793	-0.088	0.098	-0.082	0.121
Episiotomy	-0.019	0.717	0.093	0.079	<b>0.107</b>	<b>0.044</b>	<b>-0.216</b>	<b>≤0.0001</b>	<b>-0.213</b>	<b>≤0.0001</b>
Forceps	<b>0.109</b>	<b>0.039</b>	0.048	0.371	0.030	0.571	<b>-0.208</b>	<b>≤0.0001</b>	<b>-0.221</b>	<b>≤0.0001</b>
Oxytocin use	0.100	0.060	<b>-0.126</b>	<b>0.017</b>	<b>-0.110</b>	<b>0.038</b>	<b>-0.227</b>	<b>≤0.0001</b>	<b>-0.241</b>	<b>≤0.0001</b>
Additional oxytocin dose	<b>0.125</b>	<b>0.018</b>	<b>-0.106</b>	<b>0.045</b>	-0.094	0.076	<b>-0.195</b>	<b>≤0.0001</b>	<b>-0.211</b>	<b>≤0.0001</b>
Misoprostol use	0.015	0.778	<b>-0.115</b>	<b>0.030</b>	<b>-0.114</b>	<b>0.032</b>	<b>-0.189</b>	<b>≤0.0001</b>	<b>-0.197</b>	<b>≤0.0001</b>
Methylergometrine use	0.056	0.293	0.009	0.859	0.048	0.368	-0.086	0.106	-0.098	0.066
Number of used uterotonic	0.101	0.056	<b>-0.123</b>	<b>0.020</b>	<b>-0.107</b>	<b>0.043</b>	<b>-0.225</b>	<b>≤0.0001</b>	<b>-0.239</b>	<b>≤0.0001</b>
Laceration	-0.083	0.117	-0.023	0.663	0.003	0.948	<b>0.157</b>	<b>0.003</b>	<b>0.145</b>	<b>0.006</b>
Uterine atony	0.038	0.473	-0.093	0.078	-0.083	0.116	<b>-0.170</b>	<b>0.001</b>	<b>-0.189</b>	<b>≤0.0001</b>

Maternal severe bleeding	0.005	0.929	-0.008	0.879	-0.014	0.800	<b>-0.140</b>	<b>0.008</b>	<b>-0.163</b>	<b>0.002</b>
Hospital discharge (in days)	0.045	0.399	-0.087	0.103	-0.087	0.130	-0.064	0.227	-0.068	0.198
Newborn weight (in g)	0.009	0.866	<b>-0.115</b>	<b>0.029</b>	<b>-0.133</b>	<b>0.012</b>	<b>-0.114</b>	<b>0.032</b>	<b>-0.131</b>	<b>0.014</b>
Newborn NICU admission	-0.001	0.983	-0.031	0.566	-0.046	0.390	-0.003	0.954	-0.011	0.834
TTN	0.048	0.362	0.039	0.463	0.005	0.918	-0.012	0.826	-0.024	0.648
Newborn sepsis	0.016	0.763	-0.082	0.123	-0.067	0.209	-0.038	0.477	-0.037	0.492
Phototherapy use	0.002	0.966	-0.035	0.516	-0.040	0.456	-0.055	0.299	-0.070	0.188
APGAR 1 <sup>st</sup> minute	<b>-0.182</b>	<b>0.001</b>	-0.035	0.505	-0.015	0.772	-0.002	0.968	0.007	0.888
APGAR 5 <sup>th</sup> minute	<b>-0.148</b>	<b>0.005</b>	-0.053	0.317	-0.037	0.491	0.034	0.522	0.038	0.471

Legend: BMI – body mass index. NICU – neonatal intensive care unit. TTN – transient tachypnea of the newborn. rS – Spearman’s rho coefficient. p – statistical significance index. \*Spearman’s correlation. Significance set at 5% for all analysis.

FIGURE



**Figure 1.** Screening, Enrollment, Randomization, and Follow-up of participants flow chart. Legend: n – absolute frequency.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho não encontrou diferença estatística significativa nos valores hematemétricos das pacientes entre os diferentes grupos avaliados, porém cabe ressaltar que nas participantes em que o clampeamento tardio foi instituído, foi utilizado um maior número de uterotônicos quando a via de parto era a cesariana, parto normal com episiotomia e uso de fórceps.

O achado de uso aumentado de ocitocina nas mulheres do grupo do clampeamento tardio de cordão, é algo pouco explorado na literatura e cabem mais estudos para avaliar seu impacto nessas mulheres, visto que não é uma medicação livre de efeitos colaterais.

De acordo com os achados nesse estudo, fica evidenciado que o clampeamento tardio de cordão é benéfico para o binômio mãe-bebê, desde que a equipe obstétrica assistente esteja atenta ao sangramento puerperal. Um viés do trabalho é a possibilidade de que nas mulheres em que a via de parto teve algum procedimento cirúrgico associado foi utilizada maior dose de ocitocina e uterotônicos justamente para profilaxia da hemorragia puerperal, condição de grande morbimortalidade materna.

Outra questão importante é que não houve aumento no número de transfusões sanguíneas entre os grupos, o que ressalta a importância da experiência e formação da equipe assistente frente às situações de risco, não se sabe se os achados nesse trabalho podem ser reproduzidos em serviços de obstetrícia em outras regiões do país e até mesmo do estado, visto que a



estrutura hospitalar e equipe obstétrica e pediátrica do HCPA são de competência e qualidade reconhecidas nacionalmente.

Um aspecto que reforça a indicação de episiotomia seletiva e cesariana com critérios embasados em evidência, é que a correlação entre o nível de hematócrito e a laceração perineal foi positiva, demonstrando que em pacientes onde não houve um parto com intervenção cirúrgica os níveis hematimétricos apresentaram-se ligeiramente maiores.

Dentre os desfechos secundários, cabe ressaltar que o trabalho não evidenciou aumento de fototerapia nos recém-nascidos em que foi instituído o clampeamento tardio de cordão umbilical. O APGAR dos RN em que foi realizado o CT foi menor do que nos que tiveram o CI, porém tal diferença não tem tradução para a prática clínica, sendo recomendado sempre que possível.

## PERSPECTIVAS

Esse estudo analisou apenas desfechos em mulheres com gestação de baixo risco, excluindo RN prematuros, há a necessidade de mais estudos com RN prematuros para avaliar se na presente população de estudo haveria diferença nos desfechos dos neonatos entre os grupos.

Outra questão a ser abordada futuramente é a inclusão de gestantes com anemia no trabalho, visto que o mesmo não avaliava pacientes com comorbidades, incluído anemia gestacional. Tal estudo poderia inclusive abordar a questão de custo hospitalar, avaliando se nas pacientes com anemia haveria um número maior de transfusões sanguíneas, uso de uterotônicos, aumento de dias de internação e demais desfechos negativos quando o clampeamento tardio fosse realizado.

## ANEXOS

### ANEXO 1 – INSTRUMENTO DE PESQUISA

#### EFEITOS MATERNOS DO CLAMPEAMENTO TARDIO DO CORDÃO

#### UMBILICAL

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia – HCPA

Prontuário:.....DATA NASC.:.....Idade.....

Cor: (1)Branca (2) preta (3)mulata ( ) outra

Nível de Instrução:.....anos de estudo

DATA INTERNAÇÃO: ...../...../.....DATA ALTA:...../...../.....

Número dias internação materna:..... IG .....semanas.

Peso:..... Altura:.....

Dados do Nascimento: Via de parto: ( ) parto ( ) cesariana

Motivo cesariana: ( )DCP ( ) CFNT ( ) pélvico ( ) eletiva sem TP ( ) outro:.....

Sala de parto: Atonia: ( )sim ( ) não .Grau de atonia ( ) ausente ( ) leve ( ) severa

Uso de ocitocina: ( ) rotina 10 UI/ IM ( ) EV:.....UI

Uso de metilergometrina: ( )sim ( ) não. Quantas ampolas:.....

Uso de misoprostol: ( )sim ( ) não Quantas Mcg? .....

Impressão do obstetra quanto ao sangramento: ( ) ausente/normal ( ) leve ( ) severo

Reintervenção pós sangramento? ( )sim ( ) não

Qual? ( ) curetagem ( ) sutura laceração ( ) B - -Lynch ( ) histerectomia ( ) Outro:.....

Uso de hemoderivados: ( )sim ( ) não. ANOTAR UNIDADES/BOLSAS | Qual?

CHAD: ( )sim | ( ) não Plaquetas: ( )sim | ( ) não

CRIO: ( )sim .....( ) não Plasma: ( )sim | ( ) não

Internação materna em UTI: ( ) sim .....dias ( ) não

Tabela de Parâmetros hematemétricos

Exames	1 trimestre	3 trimestre	Antes parto	Pós-parto
Hemoglobina				
Hematócrito				
Ferritina				

Recém-nascido - Data nascimento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Prontuário..... Nome:.....

Peso:.....g Sexo: ( ) F ( ) M

Apgar 1min:... Apgar 5min:... Apgar 10min:.....

Número total de dias internado:.....dias

Internação em UTI: ( ) sim.....dias ( ) não

Taquipnéia transitória: ( ) sim ( ) não

Fototerapia: ( ) sim ( ) não

Outros:.....

## ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### EFEITOS MATERNOS DO CLAMPEAMENTO TARDIO DO CORDÃO UMBILICAL

Serviço de origem: Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350/1125. CEP: 90035-003 Fone: 51-33598117. Pesquisador responsável: Dra. Janete Vettorazzi . Professor da FAMED/UFRGS e Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA. E mail: [jvettorazzi@hcpa.ufrgs.br](mailto:jvettorazzi@hcpa.ufrgs.br) Fone: 33598117 e 33598109. Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA: Fone: (51)33598304

Estamos convidando a Sra. para participar do projeto de pesquisa “EFEITOS MATERNOS DO CLAMPEAMENTO TARDIO DO CORDÃO UMBILICAL” que está sendo realizado no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Este estudo tem como objetivo avaliar o risco de anemia materna após o nascimento quando o cordão umbilical é clampeado (cortado). O clampeamento do cordão umbilical compreende ligadura e secção deste cordão após o nascimento. No nosso serviço, rotineiramente o cordão é seccionado imediatamente após o nascimento do bebê, porém a Organização Mundial de Saúde sugere que seja realizado de forma rotineira o clampeamento tardio (CT) do cordão umbilical em todos parto, ou seja, 2 a 3 minutos após o nascimento do bebe. Este estudo tem como objetivo comparar o nível da anemia em mães que realizam o CT e o clampeamento imediato (CI) do cordão umbilical. No momento do nascimento (parto vaginal ou cesáreo), os casos serão

randomizados (sorteados) para uma das duas situações: clampeamento rotineiro e imediato (CI) ou clampeamento tardio (CT) do cordão umbilical.

Procedimentos a serem utilizados: Você está sendo convidada para uma entrevista com um dos pesquisadores, na qual será perguntado se deseja participar da pesquisa. Caso concorde, após assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, serão perguntados dados de sua história médica passada, dados do pré-natal e coletado um volume de até 5 mL de sangue venoso antes e 24 a 48 horas depois do parto. Também serão consultados os dados de seu prontuário médico.

Riscos e benefícios: Os riscos ou desconfortos dessa pesquisa são relacionados a uma coleta de sangue materno após o nascimento, pois a coleta prévia ao parto já é realizada em todos partos deste hospital. O clampeamento tardio do cordão pode ter benefícios para o bebê, diminuindo o risco de anemia nos primeiros seis meses de vida.

Confidencialidade: Os registros serão mantidos em sigilo e usados somente para fins da presente linha de pesquisa, permanecendo sua identidade em segredo.

Liberdade: A sua participação na pesquisa é totalmente voluntária e a senhora poderá retirar este consentimento a qualquer momento sem dano ao seu tratamento e sem necessidade de dar explicação do motivo da sua saída. Em saindo do estudo, seguirá a rotina de atendimento do serviço.

Eu, \_\_\_\_\_ fui informada dos objetivos e das justificativas dessa pesquisa de forma bem clara e detalhada. Recebi informações sobre cada procedimento que estarei envolvida, dos riscos previstos e dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram

respondidas com clareza, e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Estou ciente que as informações por mim fornecidas serão de caráter confidencial e usadas somente para a presente pesquisa. Fui informada que se existirem danos a minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização, conforme estabelece a Lei. Também sei que se existirem gastos adicionais diretamente relacionados à pesquisa, estes serão absorvidos pelo seu orçamento.

Caso tiver novas perguntas sobre a presente investigação, posso chamar qualquer membro da equipe de pesquisa pelo telefone 33598117, para qualquer dúvida sobre os meus direitos como participante deste estudo. Esta pesquisa tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA. Sob as condições acima mencionadas, concordo em participar do presente estudo. Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovando-o e assinando-o após lê-lo com todo o cuidado possível.

Porto Alegre, .....de.....de 2011.

Nome completo da participante: \_\_\_\_\_

Carteira de Identidade da Participante: \_\_\_\_\_

Assinatura da participante: \_\_\_\_\_

Pesquisador

Nome completo do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_