

Dossiê CONITEC

Duratocin® (carbetocina) para prevenção de hemorragia pós-parto



Versão 7, 04 de Dezembro de 2024

Time Oracle Life Sciences:

Júlia Lima

Senior Analyst RWE, Systematic Literature Review and Medical Writing Specialist

julia.lima@oracle.com

Luciana Bello

Real-World Evidence (RWE) Analyst, Health Economics

luciana.bello@oracle.com

Vicky Nogueira Pileggi

Research Consultant

vicky.nogueira.pileggi@oracle.com

Renata Ferreira

Project Manager, RWE

renata.r.ferreira@oracle.com

Sumário

Sumário	2
Abreviaturas.....	7
1. Apresentação	8
1.1 Descrição do documento	8
1.2 Objetivo do parecer	8
2. Resumo executivo	9
3. Introdução do Parecer Técnico-Científico.....	12
3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	12
3.2 Profilaxia, diagnóstico e tratamento	15
3.3. Carga da doença	16
3.4 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais	17
3.5 Tratamento recomendado por diretrizes internacionais	18
4. Tecnologia avaliada	20
5. Tecnologia comparadora.....	22
6. Revisão Sistemática da Literatura	23
6.1 Objetivo do Parecer Técnico-Científico.....	23
6.2 Metodologia da revisão sistemática	23
6.2.1 Definindo a pergunta a ser respondida	23
6.2.2 Critérios de elegibilidade	23
6.2.3 Bases de dados utilizadas	24
6.2.4 Termos de busca utilizados	24
6.2.5 Identificação dos estudos	25
6.2.6 Recuperação e Extração dos Dados	25
6.2.7 Análise do risco de viés dos estudos incluídos	26
6.2.8 Análise da qualidade da evidência	26
6.2.9 Análise estatística	27
6.3 Resultados	27
6.3.1 Seleção dos estudos	27
6.3.2 Caracterização dos estudos incluídos e das meta-análises realizadas	30
6.3.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e da certeza da evidência	52
6.3.4 Caracterização das RSL incluídas	57
7. Ensaios clínicos em andamento	64
8. Recomendações das agências internacionais de avaliação de tecnologias	65

8.1	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	65
8.2	Scottish Medicines Consortium (SMC)	65
8.3	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).....	65
9.	Discussão das evidências clínicas	66
10.	Considerações finais	69
11.	Avaliação econômica	70
11.1.	Pergunta de pesquisa	70
11.2.	Ciclo e horizonte temporal	70
11.3.	Características da população	70
11.4.	Estrutura do modelo.....	71
11.5.	Intervenção	73
11.6.	Comparador	73
11.7.	Desfechos clínicos	73
11.7.1.	Uso adicional de uterotônicos	74
11.7.2.	Manejo cirurgico	74
11.7.3.	Transfusão sanguínea.....	77
11.8.	Efetividade	78
11.9.	Desfechos econômicos.....	78
11.9.1.	Uso de recursos	78
11.9.2.	Custos de aquisição e tratamento.....	79
11.10.	Exames de acompanhamento da HPP	80
11.11.	Avaliação de incertezas	80
11.12.	Resultados.....	81
11.12.1.	HPP com taxa de desperdício de ocitocina	81
11.12.2.	HPP sem taxa de desperdício de ocitocina	88
11.13.	Impacto Orçamentário	94
11.13.1.	População elegível	94
11.13.2.	Resultados.....	95
11.13.2.1.	HPP com taxa de desperdício de ocitocina	95
11.13.2.2.	HPP sem taxa de desperdício de ocitocina	100
11.14.	Discussão	102

12.	Referências bibliográficas	103
13.	Apêndice	113

Figuras

Figura 1 Fluxograma de seleção dos estudos	29
Figura 2 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de HPP (≥ 500 ml)	48
Figura 3 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de uso de agentes uterotônicos adicionais	48
Figura 4 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de transfusão sanguínea	49
Figura 5 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para média de perda sanguínea.....	50
Figura 6 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de dor abdominal	50
Figura 7 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de dor de cabeça	51
Figura 8 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de náuseas	51
Figura 9 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de vômitos	52
Figura 10 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de tremores.....	52
Figura 11 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de febre.....	52
Figura 12 Risco de viés dos ECR incluídos avaliado pela ferramenta RoB 2.0	53
Figura 13 Desenho do modelo econômico.....	72
Figura 14 Análise de sensibilidade determinística no cenário com taxa de desperdício.	83
Figura 15 Painel de custo-efetividade para o cenário com taxa de desperdício.	85
Figura 16 Curva de aceitabilidade para o cenário com taxa de desperdício	86
Figura 17 Simulações de Monte Carlo para o cenário com taxa de desperdício.....	87
Figura 18 Análise de sensibilidade determinística no cenário sem taxa de desperdício.	89
Figura 19 Painel de custo-efetividade para cenário sem taxa de desperdício.....	91
Figura 20 Curva de aceitabilidade para cenário sem taxa de desperdício.	92
Figura 21 Simulações de Monte Carlo para cenário sem taxa de desperdício.....	93
Figura 22 Estimativa de mulheres com HPP em 5 anos.....	97
Figura 23 Análise de sensibilidade determinística no cenário com taxa de desperdício.	99
Figura 24 Análise de sensibilidade determinística no cenário sem taxa de desperdício.	101

Tabelas

Tabela 1 Ficha técnica do produto	21
Tabela 2 Estratégia PICO para RSL	23
Tabela 3 Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados eletrônicas	25
Tabela 4 Características gerais dos ECR estudos incluídos	32
Tabela 5 Avaliação da certeza da evidência avaliada pelo GRADE.....	55
Tabela 6 Características gerais e resultados dos desfechos de eficácia das RSL incluídas	59
Tabela 7 Resultados dos desfechos de segurança das RSL incluídas	61
Tabela 8 Avaliação do risco de viés das RSL incluídas através do checklist AMSTAR 2.....	62
Tabela 9 Medicamentos potenciais para a prevenção de HPP	64
Tabela 10 Proporção de procedimentos para manejo cirúrgico.	74
Tabela 11 Custo relacionado ao lactato de ringer.....	76
Tabela 12 Exames e procedimentos para transfusão sanguínea.	77
Tabela 13 Custeio de balão uterino.....	78
Tabela 14 Custos ligados ao manejo cirúrgico.	79
Tabela 15 Preços de intervenção e comparador.	79
Tabela 16 Exames de acompanhamento da hpp.....	80
Tabela 17 Custo-efetividade entre carbetocina e ocitocina.	81
Tabela 18 Custo-efetividade para o cenário sem taxa de desperdício.	88
Tabela 19 Estimativa da população feminina brasileira em idade fértil.	94
Tabela 20 Códigos CID para rastreamento de partos via cesárea no SUS.....	94
Tabela 21 Proporção de partos via cesárea no SIH-DATASUS para 2023.....	95
Tabela 22 População total contemplada no impacto orçamentário em 5 anos.	95
Tabela 23 População no cenário atual.	95
Tabela 24 População no cenário proposto.....	96
Tabela 25 Cenário atual considerando taxa de desperdício.	97
Tabela 26 Cenário proposto considerando taxa de desperdício.....	98
Tabela 27 Impacto orçamentário considerando taxa de desperdício.	98
Tabela 28 Cenário atual sem considerar taxa de desperdício.....	100
Tabela 29 Cenário proposto sem considerar taxa de desperdício.....	100
Tabela 30 Impacto orçamentário sem considerar taxa de desperdício.	100

Abreviaturas

Sigla	Significado
RSL	Revisão sistemática da literatura
ECR	Ensaio clínico randomizado
HPP	Hemorragia pós parto
DM	Diferença média
RR	Risco relativo
IC	Intervalo de confiança
AMSTAR-2	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2</i>
ODS	Objetivo do desenvolvimento sustentável
OMS	Organização Mundial da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
RCOG	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i>
UTI	Unidade de terapia intensiva
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
CID	Classificação Internacional de Doenças

1. Apresentação

1.1 Descrição do documento

Este documento refere-se à descrição de eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário do Duratocin® (carbetocina) para prevenção de hemorragia pós-parto (HPP) em mulheres submetidas à cesárea, visando sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Demandada pela Ferring Ltda.

Os achados que compõem este relatório foram elaborados pela Oracle Life Sciences.

1.2 Objetivo do parecer

Descrever a eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário de Duratocin® (carbetocina) para prevenção de HPP em mulheres submetidas à cesárea.

2. Resumo executivo

Título/pergunta: O uso de Duratocin® (carbetocina) é eficaz e seguro para prevenção de hemorragia pós parto (HPP) em mulheres submetidas à cesárea quando comparado com ocitocina?

População-alvo: Mulheres submetidas à cesárea

Tecnologia: Duratocin® (carbetocina)

Comparador: Ocitocina

Delineamento de estudos elegíveis: Ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas da literatura (RSLs) de ECRs.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foi conduzida uma RSL em três bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via PubMed), LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde) e CENTRAL (via Cochrane Library), sem restrições de data de publicação. Os resultados dos desfechos de eficácia e segurança identificados nos ECR foram agrupados através da técnica estatística de meta-análise. Foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios, o que é preferível a um modelo de efeito fixo, pois assume *a priori* que não existe um único tamanho de efeito. As estimativas pontuais de cada estudo foram agrupadas pelo método genérico de variância inversa de Der Simonian e Laird. Os desfechos contínuos foram relatados como diferença média (DM) entre os grupos, enquanto os desfechos dicotômicos foram expressos como razão de risco (RR). Todas as análises foram realizadas considerando um intervalo de confiança (IC) de 95%.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram identificadas 36 publicações que atenderam aos critérios de inclusão, sendo 27 ECR e 9 RSL. Oito estudos, com um total de 929 pacientes, avaliaram as taxas de HPP entre os grupos carbetocina e ocitocina e foram agregados na meta-análise. Pacientes do grupo carbetocina apresentaram redução de 28% no risco de HPP em comparação com o grupo ocitocina (RR 0,72; IC 95% 0,53 – 0,99; $I^2 = 48$). Os resultados referente ao desfecho de necessidade de agentes uterotônicos adicionais também favoreceram o grupo carbetocina. No total, 24 ECR envolvendo 4045 pacientes avaliaram esse desfecho e foram agrupados na meta-análise. As taxas de uso de agentes uterotônicos adicionais foram de 12,29% no grupo carbetocina versus 27,55% no grupo ocitocina. A meta-análise demonstrou que a necessidade de agentes uterotônicos adicionais foi 58% menor no grupo carbetocina em comparação com o grupo ocitocina (RR 0,42; IC 95% 0,30 – 0,60; $I^2 = 67$). Em relação à transfusão sanguínea, 19 estudos reportaram esse desfecho e foram agregados na meta-análise. O grupo que recebeu carbetocina apresentou redução de 61% no risco de necessidade de transfusão sanguínea em comparação com o grupo ocitocina (RR 0,39; IC 95% 0,22 – 0,72; $I^2 = 0$). Em relação ao

desfecho de perda sanguínea, a análise agrupada envolvendo 20 estudos com 3172 pacientes revelou que a perda sanguínea foi, em média, 61,08 ml menor no grupo carbetocina em comparação a ocitocina, sendo essa diferença média entre os grupos estatisticamente significativa (DM – 61,08 ml; IC 95% - 110,60 a – 11,15; $I^2 = 95\%$). Os eventos adversos mais comumente avaliados nos ECR foram dor abdominal, dor de cabeça, náusea, vômitos, tremor e febre. De forma geral, as taxas de eventos adversos reportadas nos estudos não foram diferentes entre os grupos carbetocina e ocitocina.

Qualidade da evidência: A maioria dos estudos apresentou algumas preocupações em relação ao risco de viés, principalmente devido a ausência de informações sobre: o método utilizado para garantir o sigilo da alocação dos participantes aos grupos de estudo (domínio 1); como e se foi realizado o cegamento dos envolvidos e a realização da análise por intenção de tratar (domínio 2); e devido à ausência de protocolo pré-especificado, o que dificulta a identificação de relato seletivo de desfecho (domínio 5). Apenas cinco estudos foram classificados com baixo risco de viés.

Avaliação econômica: Foram avaliados dois cenários: o primeiro considera uma taxa de desperdício de ocitocina relacionada a perda de efetividade do medicamento por conta da necessidade de cadeia fria; o segundo caso não considera essa taxa. No cenário em que é considerada a taxa de desperdício, o custo incremental é de -R\$ 4,77 e a efetividade incremental é de 0,087. Dessa forma, a Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) é de -R\$ 54,80. Ao analisar o cenário em não há desperdício de ocitocina, o custo incremental é de R\$ 0,59, valor maior que no caso anterior uma vez que há um custo menor atrelado ao ramo do comparador, e a efetividade incremental mantém a mesma. O resultado representado pela RCEI para esse cenário é de R\$ 6,82. Em ambos os cenários foi realizada a análise de sensibilidade determinística e probabilística.

Análise de Impacto Orçamentário: Para esta análise também considerou-se dois cenários: com e sem taxa de desperdício de ocitocina. Para o primeiro cenário, com taxa de desperdício de ocitocina, o valor de impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de -R\$ 9,070,620.43. No segundo cenário, em que não há desperdício de ocitocina, o valor acumulado foi de R\$ 1,128,970.06. Em ambos os casos foi realizada a análise de sensibilidade determinística.

Recomendação das agências internacionais de avaliação de tecnologias: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) emitiu decisão favorável a incorporação de carbetocina para a prevenção de HPP em mulheres que realizaram parto via cesárea. A carbetocina foi considerada a opção mais custo-efetiva e, de acordo com o comitê, seria mais vantajosa economicamente em comparação com a ocitocina. Em julho de 2019, o

comitê concluiu que, para partos via cesárea, a carbetocina é tão ou mais eficaz em comparação à ocitocina para vários desfechos avaliados em ECR, como a redução das taxas de HPP e da necessidade de uterotônicos adicionais. Em 2017, a *Scottish Medicines Consortium* (SMC) avaliou a incorporação de carbetocina ao sistema de saúde pública da Escócia para a utilização em partos via cesáreas. No entanto, o parecer foi desfavorável à incorporação da medicação. O principal fator foi a avaliação econômica ter apresentado robustez insuficiente.

Considerações finais: A HPP é uma condição crítica e uma das principais causas de mortes maternas evitáveis no mundo, especialmente em países de baixa e média renda. A alta incidência de HPP e suas graves complicações ressaltam a necessidade urgente de medidas eficazes de prevenção. A ocitocina é o principal agente uterotônico utilizado no SUS para prevenir a HPP. No entanto, possui algumas limitações, como meia-vida curta (4-10 minutos), o que demanda administração frequente ou contínua de várias doses. Além disso, a ocitocina é altamente sensível ao calor, exigindo armazenamento e transporte em cadeia fria, desde a sua produção até o uso, o que pode comprometer sua eficácia. A carbetocina surge como uma alternativa promissora e eficiente no manejo da HPP. Apresenta meia-vida longa, efeito rápido e a vantagem de ser administrada em dose única. Além disso, é estável em temperatura ambiente, eliminando a necessidade de cadeia fria.

Os achados desta RSL com meta-análise demonstraram que a carbetocina é eficaz e segura na prevenção da HPP em mulheres submetidas à cesariana. Comparada à ocitocina, a carbetocina mostrou eficácia estatística e clinicamente relevante em desfechos importantes, como redução de HPP, menor necessidade de agentes uterotônicos adicionais, menor necessidade de transfusão sanguínea e redução da perda de sangue. Além disso, a carbetocina apresentou um perfil de segurança semelhante ao da ocitocina. A agregação dos estudos primários em uma meta-análise proporcionou um maior tamanho amostral e poder estatístico para demonstrar diferenças significativas entre os tratamentos. A carbetocina, por não exigir armazenamento em cadeia fria, mantém sua qualidade e eficácia em todas as regiões do país. Sua administração em dose única, além de ser eficaz, reduz a carga de trabalho dos profissionais de saúde, minimiza erros potenciais e elimina a necessidade de equipamentos como bombas de infusão. Dessa forma, a carbetocina representa uma solução eficiente para a prevenção da HPP, com superioridade em eficácia e um perfil de segurança comparável à profilaxia atual.

3. Introdução do Parecer Técnico-Científico

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a taxa de mortalidade materna global foi estimada em 223 mortes por 100.000 nascidos vivos em 2020, significativamente acima da meta estabelecida pelos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), que visa reduzir esse número para menos de 70 até 2030. O progresso na redução dessas taxas tem sido lento nos últimos anos, conforme destacado pela OMS (1).

A mortalidade materna varia consideravelmente conforme a região geográfica, oscilando de 15 por 100.000 nascidos vivos em países de alta renda a 443 por 100.000 nascidos vivos em países de baixa renda (2). O Brasil ainda tem regiões com a inaceitável ocorrência de 300 mortes maternas para cada 100.000 nascidos vivos (3). Isso mostra que, apesar dos avanços na área de obstetrícia, a mortalidade materna continua sendo um desafio global persistente.

De acordo com os dados do Ministério da Saúde, entre 1996 e 2018 foram registradas 38.919 mortes maternas, das quais 5.160 (13,2%) foram decorrentes de hemorragia pós-parto (HPP) (4). Dados do boletim epidemiológico nº 29 reportaram que, em 2019, cerca de 65,7% dos óbitos maternos foram decorrentes de causas obstétricas diretas, sendo a HPP responsável por 195 óbitos (12,4%) (5). É preciso salientar que esses números podem ser subestimados devido à subnotificação dos casos de mortalidade materna no país. Em 2009, apenas 55% dos óbitos de mulheres em idade fértil eram investigados. Esforços intensivos para melhorar essa situação elevaram o percentual de investigações para 88,3% em 2019 (4,5). Existe grande dificuldade na classificação das mortes de mulheres gestantes ou puérperas, pois muitas vezes o atestado de óbito é preenchido sem indicar que se trata de uma morte materna. Frequentemente, o CID registrado é de uma doença geral, e não o CID relacionado à gestação (6).

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), é possível que o advento da COVID-19 tenha tido um efeito devastador sobre o progresso de mais de 20 anos na redução da mortalidade materna, particularmente devido às interrupções dos serviços de saúde reprodutiva e materna. De fato, a hipótese se confirmou, pois a razão de mortalidade materna aumentou 94% no Brasil durante a pandemia (6).

Diversos fatores contribuem para as elevadas taxas de mortalidade materna em países de baixa e média renda. Entre eles, destacam-se a falta de cuidados pré-natais, a ausência de conscientização e o atraso na busca por assistência médica, além de partos não supervisionados ou supervisionados por profissionais não qualificados. Outros problemas incluem o reconhecimento tardio de complicações, monitoramento inadequado e a não conformidade da prática assistencial com as diretrizes clínicas baseadas em evidências. Adicionalmente, existem ainda as dificuldades no acesso aos serviços de saúde que agravam a situação (7–10).

A falta de disponibilidade de serviços, infraestrutura deficiente, dificuldade de transporte, longas distâncias entre a residência da mulher e as unidades de saúde, redes de referência ineficazes e instalações inadequadas para lidar com complicações são fatores críticos. Além disso, medicamentos essenciais transportados e armazenados inadequadamente, carência de serviços essenciais como bancos de sangue, laboratórios, salas cirúrgicas, unidades de cuidados intensivos e a escassez de equipamentos contribuem para as altas taxas de mortalidade materna. É essencial implementar estratégias eficazes e seguras que reduzam o risco de complicações relacionadas à mortalidade materna, reconhecendo que a morte materna por condições evitáveis é uma grave violação dos direitos humanos (7–10).

Dentre as causas evitáveis de morte materna, uma das principais é a HPP: uma emergência obstétrica grave que afeta anualmente cerca de 14 milhões de mulheres (11). Globalmente, são registradas mais de 520 mil mortes maternas por ano, das quais 27% são atribuídas à HPP, podendo chegar a 37% em países de baixa e média renda, incluindo o Brasil (12–14). Além do risco de morte, a HPP pode resultar em complicações, como síndrome do desconforto respiratório do adulto, insuficiência renal, coagulopatia, choque hipovolêmico, histerectomia, necrose pituitária (síndrome de Sheehan) e baixa produção de leite (15).

De acordo com a OMS, a HPP é definida como a perda sanguínea cumulativa ≥ 500 ml e HPP como grave como perda sanguínea ≥ 1000 ml em 24 horas após o nascimento (16). Essa definição também é adotada por outras diretrizes internacionais de alta qualidade (17,18). Dentre causas mais prevalentes de HPP tem-se: tônus (atonia uterina), trauma (laceração, hematomas e rotura uterina), tecidos (retenção de tecido placentário, coágulos) e trombina (coagulopatias, embolia de líquido amniótico) (19).

A atonia uterina é a causa mais comum de HPP, responsável por até 80% dos casos (20). Durante o terceiro estágio do trabalho de parto, a separação da placenta do miométrio uterino é uma etapa crítica para a expulsão da placenta. O sangramento nessa etapa é controlado pela contração e retração das fibras musculares lisas uterinas, que envolvem as

artérias maternas no leito placentário. A contração da musculatura lisa uterina comprime as paredes arteriais, interrompendo o fluxo sanguíneo. A atonia uterina é definida pela falha mecânica do útero em contrair e retrair adequadamente após o parto, fazendo com que o sangramento continue através dos vasos sanguíneos cortados. Um dos possíveis fatores para a ocorrência da atonia uterina é a resposta insuficiente à ocitocina produzida de forma endógena e liberada durante o parto (21–24).

Alguns fatores são associados a aumento de risco de HPP. Dentre eles, destacam-se parto via cesárea, cirurgia uterina prévia, pré-eclâmpsia, hipertensão, anemia, história prévia de HPP, obesidade materna, placenta prévia ou de inserção baixa, sangramento ativo na admissão, coagulopatias, uso de anticoagulantes, gestação múltipla e macrosomia fetal (25). Entretanto, o conhecimento dos fatores de risco para HPP tem utilidade limitada porque muitas pacientes sem fatores de risco apresentam HPP grave. Um estudo que analisou a maior base de dados dos Estados Unidos (*Nationwide Inpatient Sample*), com mais de 870 mil pacientes admitidas para parto, demonstrou que 38,8% das pacientes que desenvolveram HPP não apresentavam nenhum fator de risco (26). Ainda, a maioria das pacientes de alto risco não apresentaram hemorragia significativa (26–29).

Com relação à epidemiologia de HPP, a incidência varia amplamente entre os países (6 - 11% globalmente) podendo alcançar taxas de até 33% em algumas regiões (12,16,30). Esses dados são obtidos principalmente de ensaios clínicos controlados. Sendo assim, a verdadeira incidência de HPP é provavelmente muito maior do que a relatada (31). Diversos estudos observaram um aumento na incidência de HPP em países de alta renda. No Canadá, houve um aumento na incidência de HPP de 5,1% em 2003 para 6,2% em 2010 (32), enquanto nos EUA a taxa variou de 2,7% a 4,3% entre 2009 e 2019 (33). Na Holanda, observou-se um crescimento na incidência de HPP de 4,1% em 2000 para 6,4% em 2013 (34). Esse aumento na incidência de HPP pode estar associado ao aumento na taxa de cesáreas, que resulta em perda sanguínea significativamente maior comparado ao parto via vaginal (35).

Estudos realizados no Brasil indicam taxas elevadas de HPP, variando de 12,5% a 30% (36,37). Um estudo multicêntrico envolvendo 9.555 mulheres que tiveram complicações relacionadas à gravidez mostrou que 12,5% delas foram devido à HPP (36). Estudo transversal realizado em um hospital universitário demonstrou que 30% da amostra apresentou HPP (37). Um ponto importante é que no Brasil cerca de 49% dos partos realizados no SUS são via cesárea (38). Trata-se de uma das maiores taxas de cesáreas do mundo, muito acima dos 10-15% recomendados pela OMS (39). Isso agrava os desafios relacionados à HPP, uma das principais complicações desse tipo de parto (35,40,41).

Pode-se dizer então que, embora os avanços na obstetrícia tenham melhorado os cuidados maternos, a alta incidência de HPP e suas complicações graves destacam a necessidade urgente de medidas eficazes de prevenção e manejo. O aumento das taxas de mortalidade materna durante a pandemia de COVID-19 evidencia ainda mais a fragilidade dos sistemas de saúde e a importância de manter e fortalecer os serviços de saúde reprodutiva e materna. Esforços contínuos para melhorar a detecção precoce e a prevenção com agentes uterotônicos são essenciais para reduzir a incidência de HPP e salvar vidas maternas.

3.2 Profilaxia, diagnóstico e tratamento

A principal forma de reduzir as taxas de HPP e, conseqüentemente, a mortalidade materna, é a administração de agentes uterotônicos e o manejo ativo do terceiro estágio do trabalho de parto. Este manejo inclui o clampeamento e corte do cordão umbilical (entre um e três minutos), a tração controlada do cordão umbilical e a massagem uterina (42).

A administração profilática de agentes uterotônicos é essencial para a redução do risco de HPP, promovendo a contração e retração uterina após o parto, prevenindo a atonia e acelerando a expulsão da placenta. A maioria das complicações associadas à HPP pode ser evitada com o uso profilático de uterotônicos. (42). Portanto, a administração profilática de agentes uterotônicos é recomendada para todas as pacientes, independentemente da presença ou ausência de fatores de risco e do tipo de parto (16).

Ainda assim, em determinadas situações, as medidas preventivas não são suficientes, tornando importante diagnosticar e iniciar o tratamento da HPP o mais rapidamente possível. A avaliação contínua do risco e a observação atenta permitem o reconhecimento precoce do sangramento excessivo e a mobilização rápida dos recursos necessários para o manejo adequado. Um dos grandes desafios no manejo da HPP é o diagnóstico precoce da perda sanguínea, devido à dificuldade de mensuração adequada. O diagnóstico pode ser realizado de diferentes formas, incluindo o método visual, pesagem de compressa, uso de dispositivos coletores e a mensuração de parâmetros clínicos (42).

O método visual é subjetivo e pode subestimar a perda sanguínea em até três vezes. A pesagem das compressas e insumos utilizados na assistência ao parto pode ser útil, mas requer uma fórmula de estimativa de perda volêmica, conhecimento e padronização do tamanho e peso dos insumos. Outra opção é o uso de dispositivos coletores, que são mais precisos do que a estimativa visual e a estimativa pela pesagem das compressas (25,42).

O estado clínico geral da paciente (ex: frequência cardíaca, pressão arterial) reflete as adaptações hemodinâmicas maternas às perdas volêmicas. Esses parâmetros podem ser úteis no estabelecimento do diagnóstico, na determinação da gravidade do choque hipovolêmico, na avaliação do tratamento instituído e na indicação de terapêutica adicional (ex: hemotransfusão) (25,42–44). Entretanto, são marcadores diagnósticos tardios.

Diante das limitações dos métodos utilizados para estimar a perda sanguínea, que frequentemente resultam em subestimações (45), a adoção de um ponto de corte mais baixo é uma estratégia crítica para garantir a detecção precoce de HPP. Sendo assim, a identificação de HPP com base em um ponto de corte de perda sanguínea de 500 ml, ao invés de 1000 ml, é fundamental para que os profissionais de saúde possam agir prontamente no início do tratamento.

O tratamento da HPP pode envolver tanto medidas não cirúrgicas quanto procedimentos cirúrgicos. Entre as principais medidas não cirúrgicas estão o uso de agentes uterotônicos. Além disso, destacam-se a compressão uterina bimanual por meio das manobras de Hamilton (em pacientes anestesiadas ou com boa tolerância) ou de Chantrapitak, o uso de dispositivo anti-choque pneumático para controle temporário, a inserção de balão de tamponamento intrauterino, e o uso de medicamentos antifibrinolíticos como ácido tranexâmico e fator VIIa recombinante (16,25,42).

Os procedimentos cirúrgicos são reservados para casos em que há falha da terapia farmacológica e das outras estratégias não cirúrgicas mencionadas. Incluem curetagem uterina, ligadura da artéria uterina, laparotomia exploratória, sutura com cinta uterina, ligadura da artéria hipogástrica, embolização arterial e histerectomia (16,25,42). Em geral, opta-se pelo método menos invasivo que preserve a fertilidade da paciente.

3.3. Carga da doença

A HPP é uma condição crítica que representa uma das principais causas de mortalidade e morbidade materna em todo o mundo, especialmente em países de baixa e média renda. As mulheres que sobrevivem a HPP grave geralmente passam por intervenções cirúrgicas urgentes para controlar o sangramento, o que pode resultar em diversas complicações a curto e longo prazo. As complicações físicas imediatas incluem choque hipovolêmico, anóxia cerebral, insuficiência renal e sepse puerperal, o que pode acarretar em necessidade de transfusão sanguínea, histerectomia e consequente perda de fertilidade, hospitalização prolongada, transferência para a unidade de terapia intensiva (UTI), falência de múltiplos órgãos e óbito. A longo prazo, as pacientes podem enfrentar anemia, síndrome de Sheehan, infecção pós-parto, lesão na bexiga e infertilidade permanente (16,46,47).

Além das complicações físicas, a HPP também pode causar sérios impactos psicológicos, como transtorno de estresse pós-traumático, ansiedade, depressão, disfunção sexual e problemas pessoais e matrimoniais. Muitas mulheres que sobrevivem a HPP vivem com o medo de que essa condição ocorra em uma próxima gestação, o que pode influenciar a decisão de não engravidar novamente (17).

Complicações da HPP podem afetar não apenas a mãe, mas também o recém-nascido, aumentando o risco de mortalidade neonatal e problemas de saúde a longo prazo (48,49). Além disso, apresenta forte impacto negativo para a economia. Um estudo reportou que as cerca de 147 mil mortes maternas que ocorreram em países da África em 2010 resultaram em uma perda de produto interno bruto (PIB) não relacionado à saúde de PPP\$ 4,5 bilhões (50).

Além de afetar a qualidade de vida das mulheres, gerar impactos negativos para o recém-nascido, família e sociedade, a HPP tem um impacto significativo no sistema de saúde. A ocorrência de HPP geralmente aumenta o tempo de hospitalização, pode demandar internação em UTI, resultando em maiores custos financeiros diretos para o sistema de saúde (51).

A taxa de mortalidade materna é um indicador do bem-estar e da saúde de uma população, refletindo o estágio de desenvolvimento de um país. A maioria dos óbitos maternos ocorre em nações em desenvolvimento devido a fatores como educação limitada e falta de acesso a serviços de saúde de qualidade. A HPP é uma das principais causas de mortes maternas evitáveis em escala global, destacando a urgência de implementar estratégias eficazes e seguras para reduzir complicações relacionadas à mortalidade materna. É crucial reconhecer que óbitos maternos por condições que poderiam ser evitadas representam uma séria violação dos direitos humanos. Dessa forma, a inclusão de medicamentos preventivos para aumentar as opções disponíveis na hora do parto é urgente em um país como o Brasil.

3.4 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais

- *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Diretrizes de Atenção à Gestante: a operação cesariana, 2016*

Publicado em 2016, o PCDT específico de parto via cesárea não descreve nenhuma recomendação direcionada para prevenção de HPP (52).

- *FEBRASGO – Hemorragia pós-parto: prevenção, diagnóstico e manejo não cirúrgico, 2024*

Publicado em 2024, o posicionamento da FEBRASGO recomenda a administração de ocitocina imediatamente após o nascimento, associada ao manejo ativo do terceiro período para prevenção de HPP. Entretanto, a sociedade reforça que a ocitocina exige refrigeração para garantia da sua qualidade, e nos locais onde a ocitocina não estiver disponível ou quando sua qualidade não estiver garantida, é recomendado o uso de outros uterotônicos, como a carbetocina.

3.5 Tratamento recomendado por diretrizes internacionais

- *WHO recommendations Uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage, 2018*

A OMS recomenda ocitocina para prevenção de HPP. Entretanto, o uso de carbetocina é recomendado no contexto em que seus custos sejam comparáveis ao de outros uterotônicos (16).

- *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on the management of postpartum hemorrhage, 2022*

Recomenda ocitocina como primeira escolha. Entretanto, em locais onde a ocitocina não está disponível, ou quando sua qualidade não pode ser garantida, o uso de outro uterotônicos, como carbetocina, é recomendado (43).

- *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) - Guideline No. 431: Postpartum Hemorrhage and Hemorrhagic Shock, 2022*

Recomenda carbetocina como primeira linha para prevenção de HPP em pacientes submetidas à cesárea, considerando sua termo estabilidade, comodidade posológica, eficácia e segurança (53).

3.6 Limitações do tratamento atual e necessidades médicas não atendidas

Conforme discutido anteriormente, a HPP é a principal causa de morte materna globalmente, especialmente associada a partos por cesárea. Estudo realizado em 8 estados brasileiros com mais 9 mil pacientes demonstrou que mulheres submetidas à cesárea apresentam três vezes mais chances de óbito devido à HPP quanto comparadas às que realizam parto vaginal (OR 3,0; IC 95% 1,4 – 6,6) em análise multivariada ajustada para tipo de hospital, idade, escolaridade, paridade, parto prematuro e cesárea prévia (35). Além disso, o risco de HPP com necessidade de histerectomia é duas vezes maior em mulheres submetidas à cesárea quando comparado ao parto via vaginal (OR 2,1; IC 95% 1,2 – 3,8)

(40). Esses achados indicam que a HPP tende a ser mais frequente e mais grave em mulheres submetidas à cesárea.

O Brasil é um dos países com as maiores taxas de cesáreas do mundo. Entre 2000 e 2018 foram realizados 56 milhões de partos no Sistema Único de Saúde (SUS), dos quais 51% foram partos por via vaginal e 49% por cesárea (38). Nesse contexto, o Brasil enfrenta desafios específicos relacionados à HPP, uma vez que se trata de um país em desenvolvimento, com grandes disparidades socioeconômicas e regionais no acesso aos cuidados de saúde, além de apresentar alta taxa de cesárea. Entre 2020 e 2023, o país registrou 10.373 internações por HPP no sistema público, com o Sudeste apresentando a maior frequência (4.219 internações, 40,7%), enquanto a região Norte teve a menor (533 internações, 5,1%). Mulheres pardas foram as mais afetadas, com 4.666 internações (45%). Essas hospitalizações representaram um custo total de R\$ 4.390.583,32. Apesar de provavelmente subestimados, esses dados destacam as disparidades no acesso à saúde conforme a região e raça (54).

No Brasil, os uterotônicos disponíveis com indicação em bula aprovada pela ANVISA para prevenção de HPP são a ocitocina, a metilergometrina e mais recentemente a carbetocina. A ocitocina é o principal agente uterotônico disponível e utilizado para prevenção de HPP no SUS. Ela tem ação rápida e perfil de segurança favorável, reduzindo a incidência de HPP em 40% em estudos controlados (55). No entanto, sua curta meia-vida (4+-10 minutos) requer administração, frequente ou contínua, de várias doses (56). Além disso, a saturação dos receptores uterinos pode reduzir sua eficácia no reestabelecimento das contrações adequadas no pós-parto, e doses excessivas podem levar a complicações como hipotensão e intoxicação hídrica devido aos efeitos antidiuréticos (57). Ademais, para reduzir os eventos adversos (diminuição da pressão arterial, náuseas, vômitos, arritmias cardíacas, edema pulmonar, intoxicação por água e convulsões) é recomendado a administração intravenosa lenta de ocitocina, preferencialmente por bomba de infusão, o que também acaba onerando ainda mais o sistema que já opera com recursos limitados (25,58).

Outro fator a ser considerado em relação à ocitocina, além de sua meia-vida curta e da necessidade de administrações frequentes, é sua alta sensibilidade ao calor, que impõe a necessidade de armazenamento e transporte em cadeia fria (2º a 8ºC) desde o momento em que é produzida até o início da sua administração. Em ambientes com recursos limitados, onde a cadeia fria não está amplamente disponível, a integridade do ingrediente ativo e a pureza da ocitocina podem ser diretamente afetados (59). A termosensibilidade pode comprometer sua eficácia na prática clínica, especialmente em países e regiões de baixa e

média renda com climas quentes, como o Brasil. A extensa variação climática, com zonas equatoriais ao norte e climas temperados ao sul, amplia os desafios no transporte e acondicionamento de produtos termolábeis no país (60).

De acordo com a OMS, até 50% dos imunizantes, que enfrentam desafios semelhantes de transporte e armazenamento à ocitocina, são perdidos devido à falta de controle de temperatura e logística para manutenção da cadeia fria contínua (61). Especificamente em relação à ocitocina, 45,6% das amostras não atenderam aos padrões de qualidade em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, principalmente devido a quantidade insuficiente do princípio ativo (62).

Um estudo recente no país revelou que aproximadamente 60% dos medicamentos termolábeis, incluindo a ocitocina, podem chegar alterados ao destino final devido a falhas na cadeia fria (63). Além disso, constatou-se que até 55% dos profissionais de saúde desconhecem a durabilidade térmica das embalagens, o que compromete a confiabilidade dos produtos termolábeis e evidencia a falta de treinamento adequado para lidar com esse aspecto (63).

Além dos desafios relacionados à manipulação e armazenamento inadequados, problemas no transporte também contribuem significativamente para esse cenário. Três pontos principais são destacados: equipamentos térmicos e caminhões refrigerados sem qualificação adequada, ausência de análise de risco no transporte e falhas no monitoramento contínuo da temperatura ao longo da cadeia fria (60).

Essas questões comprometem diretamente a qualidade da ocitocina utilizada em países de baixa e média renda, e podem potencialmente contribuir para as altas taxas de morbidade e mortalidade materna nessas regiões.

Neste cenário, o Brasil necessita urgentemente de mais opções de agentes uterotônicos eficazes para prevenir a HPP e, consequentemente, reduzir a mortalidade materna. A carbetocina surge como uma solução promissora para essas necessidades, proporcionando uma alternativa eficiente e segura no manejo dessa complicação obstétrica. A inclusão desse medicamento no SUS poderia representar um avanço significativo na melhoria dos cuidados maternos, ajudando a salvar vidas e a promover a saúde das mulheres brasileiras. Além disso, ampliaria as chances de alcançar a meta de redução da mortalidade materna estabelecida pela OMS.

4. Tecnologia avaliada

A carbetocina é um análogo sintético de longa duração da ocitocina, utilizado para prevenção de HPP devido à atonia uterina para parto cesárea e parto via vaginal. Ao

contrário da ocitocina, oferece uma ação uterotônica prolongada a partir de cerca de dois minutos após administração. É capaz de manter as contrações rítmicas durante 60 a 120 minutos em injeções intravenosas e intramusculares, respectivamente (64).

A estrutura molecular da carbetocina foi modificada para aumentar sua estabilidade e afinidade pelos receptores, evitando a clivagem por aminopeptidases e compostos de dissulfeto. Essa alteração molecular contribui para sua ação prolongada e eficaz na manutenção da tonicidade uterina pós-parto. Sua meia-vida prolongada, de 4 a 10 vezes superior à da ocitocina, permite que seja administrada em dose única, o que representa uma opção muito mais conveniente, que economiza tempo e utilização de recursos humanos em comparação à ocitocina, já que não necessita de dose de manutenção. Para os partos via cesárea, administra-se, imediatamente após o nascimento da criança, antes ou depois da retirada da placenta, 1 mL da solução contendo 100 mg de carbetocina de forma lenta por 1 minuto (por meio de uma injeção intravenosa em bolus). Para parto via vaginal, a carbetocina deve ser administrada imediatamente após o parto, de preferência antes da remoção da placenta, por injeção intramuscular (65).

Uma das grandes vantagens da carbetocina é sua estabilidade térmica. Ela pode ser transportada e armazenada em temperatura ambiente, resistindo inclusive a ambientes quentes e úmidos sem comprometer sua qualidade. Estudos para avaliação da sua estabilidade mostram que a carbetocina permanece estável por pelo menos 36 meses a 30°C e 75% de umidade relativa, e até três meses em temperaturas extremas de 50°C (66). Isso representa um avanço significativo para regiões que enfrentam desafios com a cadeia fria.

Além de sua estabilidade, ensaios clínicos controlados demonstraram que a carbetocina é superior à ocitocina na redução das taxas de HPP, diminuindo também a necessidade de outros agentes uterotônicos e transfusão sanguínea em pacientes submetidas à cesárea (57,67–72). Seu perfil de segurança é comparável ao da ocitocina, mas com a conveniência de ser administrada uma única vez. A carbetocina representa uma opção promissora para melhorar os desfechos maternos, especialmente em locais com recursos limitados para o manejo adequado da cadeia fria, proporcionando maior segurança e eficácia na prevenção de HPP.

Tabela 1 Ficha técnica do produto

Tipo	Medicamento
Tecnologia	Carbetocina
Nome comercial	Duratocin®

Apresentação	Solução injetável de 100 mcg/mL de carbetocina disponível em embalagem com 5 frascos-ampola com 1 mL de solução.
Dententor do registro	Laboratórios Ferring Ltda.
Fabricante	Ferring GmbH Kiel, Alemanha.
Número de registro na ANVISA	128760024
Indicação aprovada pela ANVISA	Duratocin® está indicado para a prevenção da hemorragia pós-parto devido à atonia uterina
Posologia e forma de administração	Há duas indicações de uso, sendo a cesárea a indicação pleiteada no presente dossiê. Para cesariana eletiva realizada sob anestesia epidural ou raquidiana: Retire 1 mL do frasco-ampola de Duratocin® contendo 100 mcg de carbetocina e administre somente por injeção intravenosa por profissional de saúde em hospital. A administração deve ser feita lentamente durante 1 minuto, somente após a retirada da criança por cesariana eletiva. Para parto vaginal: Retire 1 mL do frasco-ampola de Duratocin® contendo 100 mcg de carbetocina e administre somente por injeção intramuscular por profissional de saúde em hospital.
Patente	WO2012/042371
Contra-indicações	Devido à longa duração de ação do Duratocin® quando comparado à ocitocina, as contrações uterinas produzidas pela carbetocina não podem ser interrompidas apenas pela suspensão da medicação. Portanto, a carbetocina não pode ser administrada durante o período gestacional e antes do nascimento da criança. O uso inadequado de carbetocina durante a gravidez mimetiza os sintomas da ocitocina em relação à dosagem, incluindo hiperestimulação do útero com contrações fortes (hipertônicas) e/ou prolongadas (tetânicas), parto trabalhoso, ruptura uterina, lacerações cervicais e vaginais, hemorragia pós-parto útero-placentária, hipoperfusão e desaceleração variável do batimento cardíaco fetal, hipóxia fetal, hipercapnia ou morte. Duratocin® não deve ser utilizado para a indução do trabalho de parto. A carbetocina não deve ser utilizada em pacientes com histórico de hipersensibilidade à ocitocina, carbetocina ou qualquer outro excipiente da fórmula. A carbetocina não deve ser utilizada em pacientes com distúrbios cardiovasculares graves, doença renal ou hepática e com epilepsia. Este medicamento está classificado na categoria X conforme "Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas". Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas.

5. Tecnologia comparadora

A alternativa escolhida como comparador para a análise de carbetocina foi a ocitocina. No Brasil, encontra-se disponível na forma farmacêutica de solução injetável (5 UI/mL) para a seguinte indicação: durante a operação cesárea (após o nascimento do bebê), e prevenção e tratamento de atonia uterina e HPP.

A ocitocina é um nonapeptídeo cíclico sintético semelhante ao hormônio natural. Atua em receptores da musculatura lisa do útero no final da gravidez, durante e após o parto, provocando contrações rítmicas do útero. Após a infusão intravenosa de ocitocina, observa-se a resposta uterina em geral dentro de 20 a 40 minutos (estado de equilíbrio). Após a injeção intramuscular ou intravenosa o medicamento age após um período de latência inferior a 1 minuto por injeção intravenosa, e de 2 a 4 minutos por via intramuscular. O produto deve sempre ser mantido sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) desde o

momento em que foi produzida, durante seu transporte e armazenamento. O intervalo da meia-vida plasmática da ocitocina é de 3 a 20 minutos.

6. Revisão Sistemática da Literatura

6.1 Objetivo do Parecer Técnico-Científico

Esta Revisão Sistemática de Literatura (RSL) tem por objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança de Duratocin® (carbetocina) para prevenção de HPP em mulheres submetidas à cesárea, para avaliação da sua incorporação no SUS.

6.2 Metodologia da revisão sistemática

6.2.1 Definindo a pergunta a ser respondida

O acrônimo PICO-S: Paciente, Intervenção, Comparador, Desfecho (Outcome, em inglês) e delineamento (Study Design, em inglês) indicado na Tabela 2 Estratégia PICO para RSL descreve os componentes da pergunta de pesquisa, guiando a estratégia de busca que foi utilizada na identificação das evidências relevantes para os objetivos do estudo.

Tabela 2 Estratégia PICO para RSL

P	Mulheres submetidas à cesárea
I	Carbetocina
C	Ocitocina
O	<i>Desfecho primário:</i> - HPP (≥ 500 ml) <i>Desfechos secundários:</i> - Transfusão sanguínea - Necessidade de agentes uterotônicos adicionais - Perda sanguínea (ml) - Eventos adversos (dor abdominal, dor de cabeça, náusea, vômito, tremor e febre)
S	Ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas de ECRs com meta-análise

Pergunta de Pesquisa: Carbetocina é eficaz e segura para prevenção de HPP em mulheres submetidas à cesárea quando comparada com ocitocina?

6.2.2 Critérios de elegibilidade

Foram considerados para inclusão nesta RSL ensaios clínicos randomizados (ECR) que recrutaram mulheres submetidas à cesárea. Não foi realizada nenhuma restrição para o tipo de cesárea (eletiva ou emergencial), para risco de HPP (presença ou ausência de

fatores de risco prévios), para idade gestacional (termo ou pré-termo), para paridade (nulíparas ou múltiparas) e para o número de fetos (gestação única ou múltipla). Os estudos deveriam comparar carbetocina *versus* ocitocina. Foram incluídos estudos independentemente da dose administrada e da via de administração das medicações.

Também foram consideradas elegíveis RSL de ECR com meta-análise que respondessem à pergunta PICO. Em casos onde a RSL incluiu estudos com pacientes que realizaram parto via vaginal e cesárea, mas apresentou análise de subgrupo para cesárea, essas RSL foram consideradas elegíveis e os dados específicos dos desfechos envolvendo mulheres submetidas à cesárea foram coletados.

Não foi feita restrição para data de publicação, mas foram incluídas apenas publicações em inglês, português ou espanhol. Resumos de congressos foram considerados elegíveis desde que apresentassem informações suficientes para a confirmação da elegibilidade e extração dos dados. No entanto, os resumos de congressos foram descritos de forma qualitativa, e os dados não foram incluídos na meta-análise devido à dificuldade de avaliar o risco de viés, decorrente das informações escassas fornecidas na metodologia.

Critérios de exclusão

Estudos observacionais, ensaios clínicos de braço único, relatos de caso ou série de casos, estudos em animais, artigos de opinião e/ou comentários, revisões narrativas, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados, editoriais e diretrizes. Foram excluídos estudos que incluíram pacientes que realizaram parto via vaginal e estudos que não avaliaram nenhum dos desfechos de interesse.

6.2.3 Bases de dados utilizadas

Foram elaboradas estratégias de busca direcionadas à pergunta de estudo com amplo escopo de exploração. As seguintes bases de dados foram utilizadas:

- MEDLINE (via PubMed);
- LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde);
- CENTRAL (via Cochrane Library).

6.2.4 Termos de busca utilizados

A Tabela 3 descreve as estratégias e termos de busca que foram utilizados nas bases de dados eletrônicas. Os termos de busca definidos foram adaptados conforme os requerimentos individuais de cada base de dados. O número total de artigos encontrados para cada pesquisa pode variar substancialmente a depender da data de realização da pesquisa.

Tabela 3 Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca	N [estudos]
MEDLINE (via PubMed)	(((((carbetocin[Title/Abstract]) OR (carbetocina[Title/Abstract])) OR (duratocin[Title/Abstract])) OR (Pabal[Title/Abstract])) OR (Lonactene[Title/Abstract])	308
LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde)	(carbetocin) OR (duratocin) OR (carbetocina) OR (pabal) OR (lonactene) Filtro: Título, resumo, assunto	7
CENTRAL (via Cochrane Library)	carbetocin:ti,ab OR duratocin:ti,ab OR carbetocina:ti,ab OR pabal:ti,ab OR lonactene:ti,ab	307

Os resultados demonstrados nesta tabela, referem-se a busca realizada no dia 15 de abril de 2024. As buscas realizadas posteriormente a esta data poderão apresentar resultados diferentes.

Além da busca de estudos nas bases de dados, também foi avaliada a lista de referência dos estudos incluídos para identificação de estudos não indexados nas bases de dados avaliadas.

6.2.5 Identificação dos estudos

A busca nas bases de dados foi realizada e as duplicidades foram removidas. A triagem de título e resumo conforme critérios de elegibilidade foi realizada através do *website* Rayyan®. As publicações selecionadas foram então avaliadas em sua íntegra com base nos critérios de inclusão e exclusão. Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, decidida por meio de consenso.

6.2.6 Recuperação e Extração dos Dados

Os artigos que atenderam todos os critérios de inclusão e que não preencheram nenhum dos critérios de exclusão foram recuperados eletronicamente via *website* da revista, base de dados apropriada ou em forma impressa. Foram extraídos dados dos estudos primários e das RSL identificadas. Essa decisão foi realizada por três motivos principais: 1) a RSL mais recente foi publicada em 2022 por Jaffer D (73), que realizou as buscas em 2020. A nossa busca realizada em abril de 2024 identificou 6 estudos adicionais elegíveis publicados a partir de 2020; 2) as RSL identificadas apresentaram inconsistência dos estudos primários incluídos e 3) as RSL identificadas apresentaram limitações metodológicas de acordo com o *checklist A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)* (74). Sendo assim, para garantir a avaliação do corpo da evidência como um todo e a robustez da presente RSL, optou-se por coletar e extrair os dados tanto dos ECR quanto das RSL elegíveis.

A descrição dos ECR incluirá os seguintes dados: autor, ano; delineamento do estudo; local de realização do estudo; número de participantes; população; tecnologia avaliada

versus comparador; dosagem/frequência/duração do tratamento; desfechos de interesse (eficácia e segurança); resultados por braço do estudo e tamanho do efeito (IC 95%). Para os estudos com múltiplos braços (além de ocitocina e carbetocina), foram extraídos apenas os dados dos grupos de intervenção e controle de interesse.

A descrição das RSL incluirá os seguintes dados: autor, ano, bases de dados avaliadas, data da busca, número de estudos e número de pacientes incluídos nas meta-análises relacionadas com os seguintes desfechos: HPP (≥ 500 ml), uso de agentes uterotônicos adicionais, transfusão sanguínea, perda sanguínea, dor de cabeça, dor abdominal, náusea, vômito, tremor e febre.

6.2.7 Análise do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados foi avaliado pelo instrumento *Risk of bias of randomized trials* (RoB 2.0) (75). Para cada desfecho serão avaliados cinco domínios referentes a possíveis vieses do estudo:

1. Viés no processo de randomização
2. Viés devido a desvios da intervenção pretendida
3. Viés devido a dados faltantes
4. Viés na aferição dos desfechos
5. Viés no relato dos desfechos

Cada domínio pode ser avaliado como a) baixo risco de viés, b) alguma preocupação ou c) alto risco de viés. O julgamento sobre o risco de viés decorrente de cada domínio é proposto por um algoritmo, com base em questões sinalizadoras, que auxiliam o revisor a avaliar os fatores importantes para a avaliação de cada domínio.

Para avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas, foi aplicada a ferramenta AMSTAR-2. Esta ferramenta é composta por 16 perguntas, que foram respondidas online através do site (https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php), e a qualidade metodológica foi classificada como alta, moderada, baixa ou criticamente baixa (74).

6.2.8 Análise da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada de acordo com o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Os critérios GRADE são utilizados para determinar a confiança nos achados de um conjunto de evidências, sintetizadas em uma meta-análise. Para cada desfecho, a qualidade é inicialmente

considerada 'alta' e subsequentemente pode ser graduada para baixo aos níveis 'moderada', 'baixa', ou 'muito baixa', a depender da avaliação de cinco critérios: 1) risco de viés dos estudos individuais, 2) evidência indireta, 3) heterogeneidade, 4) imprecisão e 5) viés de publicação. Foram utilizados os resultados agrupados na meta-análise gerada pela presente RSL para avaliação do GRADE.

6.2.9 Análise estatística

Os resultados dos desfechos de eficácia e segurança identificados nos ECR foram agrupados através da técnica estatística de meta-análise. Foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios, o que é preferível a um modelo de efeito fixo, pois assume *a priori* que não existe um único tamanho de efeito. A diversidade entre os estudos em relação às características da amostra e à avaliação da intervenção é esperada, e o modelo de efeito randômico permite que a heterogeneidade e a variabilidade dentro dos estudos sejam incorporadas na ponderação dos resultados. As estimativas pontuais de cada estudo foram agrupadas pelo método genérico de variância inversa de Der Simonian e Laird. Os desfechos contínuos foram relatados como diferença média (DM) entre os grupos, enquanto os desfechos dicotômicos foram expressos como razão de risco (RR). Todas as análises foram realizadas considerando um intervalo de confiança (IC) de 95%. Foi utilizada a DM para agrupar as variáveis contínuas pois as mensurações desses desfechos foram feitas na mesma unidade de medida em todos os estudos (ml). Para a meta-análise de RR, usamos os dados brutos obtidos dos estudos primários. A heterogeneidade estatística foi avaliada através do I^2 juntamente com a inspeção visual da sobreposição dos IC. A heterogeneidade estatística foi considerada moderada (30-60%), substancial (50-90%) ou considerável (75-100%) de acordo com o I^2 . As análises foram realizadas utilizando as funções incluídas no pacote *meta* do *software* R, versão 3.6.2.

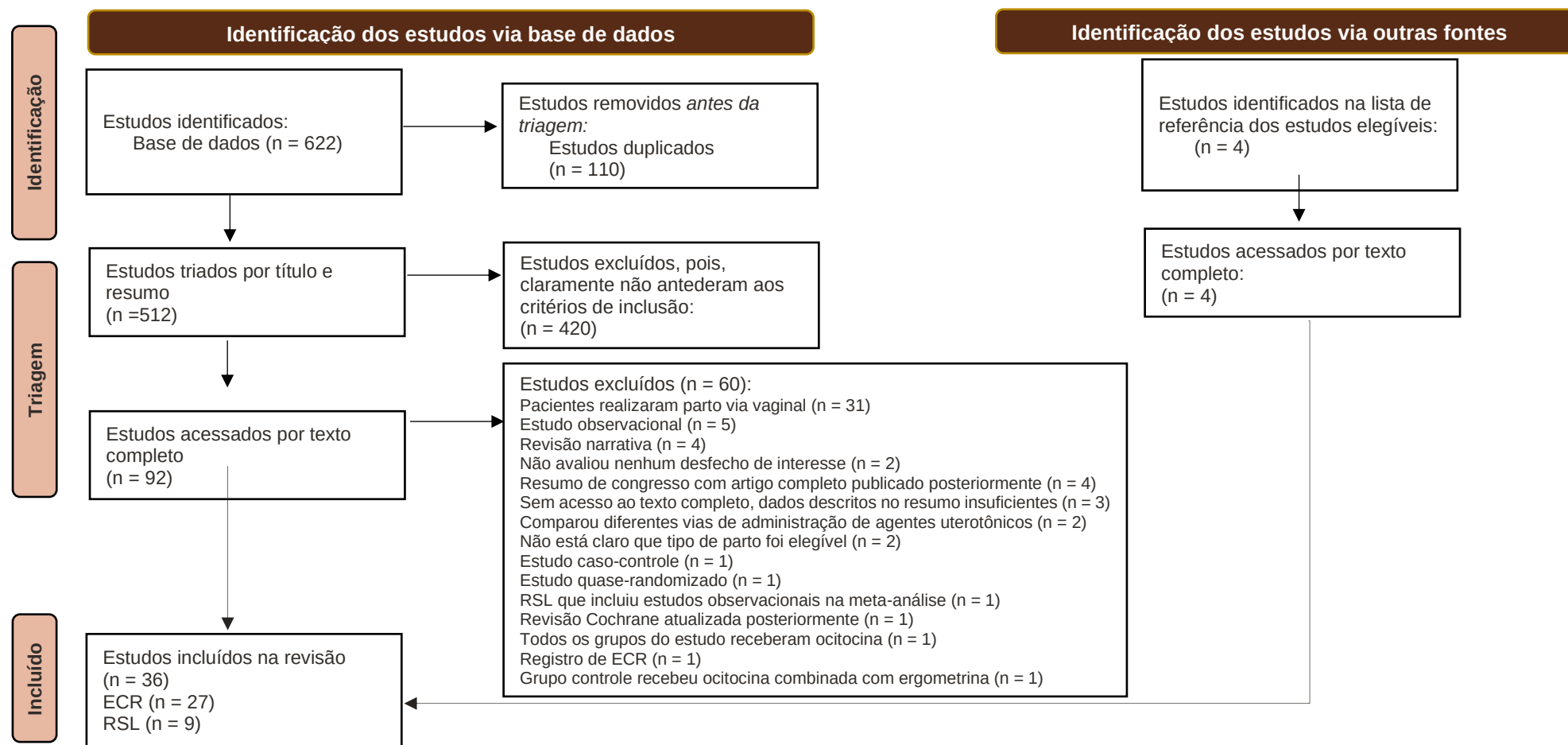
6.3 Resultados

6.3.1 Seleção dos estudos

Foram obtidos 308 resultados do Pubmed, 7 resultados do LILACS e 307 resultados da Cochrane Library, totalizando 622 resultados dentre todas as bases bibliográficas. Após a exclusão de 110 duplicatas, 512 artigos remanescentes foram triados a partir de seus títulos e resumos, dos quais 92 foram considerados potencialmente elegíveis. Após a leitura do texto completo, 32 publicações atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídas na presente revisão sistemática. Foram identificados mais 4 estudos potencialmente elegíveis na lista de referências dos estudos incluídos. Após leitura do texto completo, esses 4 estudos

também foram incluídos na RSL. Sendo assim, no total foram incluídas 36 publicações, sendo 27 ECR (57,67–72,76–95) e 9 RSL (59,73,96–102) (Figura 1). Foi incluído um resumo de congresso que atendeu aos critérios de elegibilidade (86), e os demais estudos incluídos foram artigos completos publicados em periódico com revisão por pares. Os estudos excluídos na fase de leitura do texto completo com suas respectivas justificativas estão descritos no Apêndice.

Figura 1 Fluxograma de seleção dos estudos



6.3.2 Caracterização dos estudos incluídos e das meta-análises realizadas

Foram incluídos 27 ECR (57,67–72,76–95), publicados entre 1998 (76) e 2023 (92–95). Todos os ECR foram paralelos, sendo 17 deles duplo-cegos (67–70,72,76–80,83,87,88,91,92,94,95), 4 abertos (71,89,90,93), um com o investigador principal e o obstetra cegos (84) e o restante não reportou essa informação (57,81,82,85,86). A maioria dos estudos não descreveu a fonte de financiamento (n = 15) (57,67–69,71,72,81,82,84–86,88,89,93), a *Ferring Pharmaceuticals* financiou 6 estudos (76–78,80,91,94), a *CNSystems Medizintechnik AG* forneceu o sistema Task Force® Monitor 3040i, que foi usado para medir os parâmetros hemodinâmicos dos pacientes de um estudo (79), e os 6 estudos restantes foram financiados por instituições acadêmicas, hospitais ou diretamente pelos pesquisadores (70,83,87,90,92,95).

A maioria dos estudos foi conduzida no Egito (n = 8) (67,68,70,81,82,84,85,95), seguido de Bangladesh (n = 3) (71,86,89), Canadá (n = 3) (76,77,91) e Noruega (n = 2) (80,94). Foi identificado um estudo conduzido em cada um dos seguintes países: Alemanha (79), Austrália (83), Bélgica (88), China (90), Inglaterra (78), Irã (72), Itália (57), México (69), Suécia (92), Tailândia (87) e Turquia (93). Nenhum dos estudos identificados foi conduzido no Brasil. O número total de pacientes incluídos nos estudos foi 4618, variando de 40 (94) a 852 (90).

Em relação ao tipo de cesárea realizada, 16 estudos envolveram cesárea eletiva (68,70,76,77,79–82,84,88,90–95), 4 estudos cesárea de emergência (67,72,83,85), 4 estudos tanto cesárea eletiva quanto de emergência (57,78,86,89), e três estudos não reportaram essa informação (69,71,87). A maioria dos estudos incluiu mulheres com gravidez única (n = 11) e a termo (n = 12). Um total de 6 estudos incluiu pacientes com fatores de risco para HPP (57,69,72,85,89,90). Os principais fatores de risco considerados foram: período expulsivo prolongado no parto vaginal, episiotomia médio-lateral, episiotomia mediana, HPP anterior, parada de descida, lacerações de tecidos moles, trabalho de parto via vaginal intensificado, parto com fórceps ou extração a vácuo, etnia asiática ou hispânica, nuliparidade, gravidez múltipla, duas ou mais cesáreas anteriores, miomas uterinos, histórico de miomectomia, posição pélvica e idade ≥ 35 anos.

O grupo intervenção recebeu carbetocina e o grupo controle monoterapia com ocitocina em todos os estudos (n = 27) (57,67–72,76–95). O método de administração de ocitocina mais comumente empregado nos estudos foi intravenoso (n = 26) (57,67–72,76–85,87–95), e apenas um estudo realizou administração intramuscular (86). A dose de ocitocina ofertada variou nos estudos de 5 UI a 40 UI. Em relação à carbetocina, todos os



estudos realizaram administração intravenosa de 100 mcg em dose única. As informações detalhadas dos estudos incluídos estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4 Características gerais dos ECR estudos incluídos

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
Boucher M, 1998 (76)	ECR paralelo, duplo-cego <i>Ferring Pharmaceuticals</i>	Canadá	57	Mulheres com mais de 18 anos, saudáveis, com gravidez única, placenta com localização normal, submetidas a cesárea eletiva sob anestesia epidural	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado ocitocina IV (1 dose de 2,5 UI seguido de 3 doses com 10 UI cada) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg + 3 doses com solução de salina como placebo para garantir o cegamento)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 3 (10,71%) Carbetocina: 0 (0%) p = NR HPP (> 500ml): Ocitocina: 0 (0%) Carbetocina: 0 (0%) p = NR Transfusão sanguínea: Ocitocina: 0 (0%) Carbetocina: 0 (0%) p = NR Perda sanguínea: Ocitocina: 188 ± 115 ml Carbetocina: 159 ± 92 ml p = 0,30 Náusea: Ocitocina: 6 (21,4%) Carbetocina: 6 (20,7%) p = NR Vômito: Ocitocina: 5 (17,9%) Carbetocina: 2 (6,9%) p = NR Dor de cabeça: Ocitocina: 0 (0%) Carbetocina: 1 (3,4%) p = NR Dor abdominal: Ocitocina: 1 (3,57%)

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
							Carbetocina: 0 (0%) p = NR Tremor: Ocitocina: 0 (0%) Carbetocina: 1 (3,4%) p = NR Febre: Ocitocina: 0 (0%) Carbetocina: 0 (0%) p = NR
Dansereau J, 1999 (77)	ECR paralelo, duplo- cego <i>Ferring Pharmaceuticals</i>	Canadá	635	Mulheres submetidas a cesárea eletiva	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado ocitocina IV (5 UI seguido de 10 UI) ou carbetocina IV (100 mcg)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 32 (10,1%) Carbetocina: 15 (4,7%) p < 0,05 Tranfusão sanguínea: Ocitocina: 2 (0,62%) Carbetocina: 2 (0,63%) p > 0,05 Náusea: Ocitocina: 97 (29%) Carbetocina: 88 (27%) p > 0,05 Vômito: Ocitocina: 29 (9%) Carbetocina: 30 (9%) p > 0,05 Tremor: Ocitocina: 49 (15%) Carbetocina: 37 (11%) p > 0,05 Dor de cabeça:

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
							Ocitocina: 43 (13%) Carbetocina: 46 (14%) $p > 0,05$ Dor abdominal: Ocitocina: 127 (38%) Carbetocina: 131 (40%) $p > 0,05$
Borruto F, 2009 (57)	ECR paralelo NR	Itália	104	Mulheres com gravidez única a termo (≥ 36 semanas), com pelo menos um fator de risco para HPP, submetidas a cesárea eletiva ou de emergência	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado ocitocina IV (10 UI) ou carbetocina IV (100 mcg)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 5 (9,6%) Carbetocina: 2 (3,8%) $p < 0,01$ HPP (> 500ml): Ocitocina: 23 (44,23%) Carbetocina: 12 (23,07%) $p = 0,05$ Perda sanguínea: Ocitocina: 400,5 ml Carbetocina: 370,1 ml $p = 0,5$ Vômito: Ocitocina: 20 (38,46%) Carbetocina: 4 (7,69%) $p = \text{NR}$ Dor de cabeça: Ocitocina: 15 (28,8%) Carbetocina: 7 (13,4%) $p = \text{NR}$ Dor abdominal: Ocitocina: 20 (38,4%) Carbetocina: 21 (40,3%) $p = \text{NR}$

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
							Tremor: Ocitocina: 0 (0%) Carbetocina: 6 (11,5%) p = NR
Attilakos G, 2010 (78)	ECR paralelo, duplo-cego <i>Ferring Pharmaceuticals</i>	Inglaterra	377	Mulheres com gravidez única a termo (≥ 37 semanas) submetidas a cesárea eletiva ou de emergência	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado ocitocina IV (5 UI) ou carbetocina IV (100 mcg)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 86 (45,5%) Carbetocina: 63 (33,5%) p = 0,023 Transfusão sanguínea: Ocitocina: 5 (2,6%) Carbetocina: 4 (2,1%) p > 0,99 Perda sanguínea: Ocitocina: 500 $\pm$ 148,3 ml Carbetocina: 500 $\pm$ 222,4 ml p = 0,39 Náusea:* Ocitocina: 8 (4,23%) Carbetocina: 10 (5,31%) p = NR Vômito:* Ocitocina: 5 (2,64%) Carbetocina: 5 (2,65%) p = NR Tremor: Ocitocina: 4 (2,11%) Carbetocina: 2 (1,06%) p = NR Dor de cabeça: Ocitocina: 1 (0,52%) Carbetocina: 0 (0%)

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
							p = NR Dor abdominal: Ocitocina: 1 (0,52%) Carbetocina: 1 (0,53%) p = NR
Moertl MG, 2011 (79)	ECR paralelo, duplo- cego A CNSystems Medizintechnik AG forneceu o sistema Task Force® Monitor 3040i, que foi usado para medir os parâmetros hemodinâmicos	Alemanh a	56	Mulheres saudáveis, com gravidez a termo submetidas à cesárea eletiva com anestesia local	Ocitocina versus Carbetocina	Foi administrado: ocitocina IV (5 UI) ou carbetocina IV (100 mcg)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 0 (0%) Carbetocina: 0 (0%) p = NR Náusea: Ocitocina: 4 (%) Carbetocina: 3 (%) p = NR Dor de cabeça: Ocitocina: 2 (%) Carbetocina: 2 (%) p = NR
Rosseland LA, 2013 (80)	ECR paralelo, duplo- cego Ferring Pharmaceuticals	Noruega	50	Mulheres com mais de 18 anos, saudáveis, com gravidez única com ≥36 semanas submetidas a cesárea eletiva	Ocitocina versus Carbetocina	Foi administrado: ocitocina IV (10 U/ml) ou carbetocina IV (100 mcg/ml)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 7 (26,92%) Carbetocina: 6 (24%) p > 0,05 HPP (> 500ml):* Ocitocina: 4 (15,38%) Carbetocina: 6 (24%) p = NR Perda sanguínea: Ocitocina: 841 ± 556 ml Carbetocina: 579 ± 623 ml p = NR Dor de cabeça: Ocitocina: 3 (11,53%)

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
							Carbetocina: 2 (8%) p = NR
Fahmy NG, 2015 (81)	ECR paralelo NR	Egito	100	Mulheres submetidas à cesárea eletiva	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado ocitocina IV (10 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 10 (20%) Carbetocina: 6 (12%) p = NR Perda sanguínea: Ocitocina: 449 ± 68,96 ml Carbetocina: 398,7 ± 60,36 ml p > 0,05 Transfusão sanguínea: Ocitocina: 0 (0%) Carbetocina: 0 (0%) p = NR
El Behery MM, 2015 (67)	ECR paralelo, duplo- cego NR	Egito	180	Mulheres nulíparas a termo (≥37 semanas), com obesidade (IMC >30 kg/ m²) e submetidas à cesárea de emergência	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado ocitocina IV (125 ml/h - 2 ampolas de 20 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg + 1000 ml de solução de ringer de lactato 125 ml/h como placebo para garantir o cegamento)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 64 (71,11%) Carbetocina: 2 (2,22%) p = 0,002 HPP (> 500ml):* Ocitocina: 19 (21,11%) Carbetocina: 8 (8,88%) p = NR Transfusão sanguínea: Ocitocina: 14 (15,55%) Carbetocina: 0 (0%) p = 0,04 Perda sanguínea: Ocitocina: 1027 ± 659 ml Carbetocina: 689 ± 580 ml p = 0,002 Náusea e vômitos:

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
							Ocitocina: 23 (57,5%) Carbetocina: 3 (7,5%) $p < 0,001$ Dor de cabeça: Ocitocina: 30 (75%) Carbetocina: 23 (57,5%) $p = 0,09$ Febre: Ocitocina: 0 (0%) Carbetocina: 8 (20%) $p = 0,003$
Mohamed HF, 2015 (82)	ECR paralelo NR	Egito	172	Mulheres com gravidez única a termo (≥ 37 semanas) submetidas à cesárea eletiva	Ocitocina versus Carbetocina	Foi administrado ocitocina IV (5 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg)	Perda sanguínea: Ocitocina: $434,7 \pm 171,7$ ml Carbetocina: $366,4 \pm 165$ ml $p = 0,01$
Whigham C, 2016 (83)	ECR paralelo, duplo-cego <i>Peninsula Health Grant for Health Research</i>	Australia	114	Mulheres submetidas à cesárea de emergência sob anestesia epidural	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado ocitocina IV (5 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg).	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 7 (13,2%) Carbetocina: 13 (22%) $p = 0,323$ HPP (> 500ml):* Ocitocina: 37 (69,81%) Carbetocina: 42 (71,18%) $p = \text{NR}$ Transfusão sanguínea: Ocitocina: 1 (1,88%) Carbetocina: 1 (1,69%) $p = \text{NR}$ Perda sanguínea: Ocitocina: 561 ml Carbetocina: 586 ml $p = 0,591$

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
Carrillo-Gaucín, 2016 (69)	ECR paralelo, duplo-cego NR	México	117	Mulheres submetidas à cesárea com fatores de risco para HPP	Ocitocina versus Carbetocina	NR	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 9 (15,8%) Carbetocina: 1 (1,7%) p = 0,007 Transfusão sanguínea: Ocitocina: 2 (3,5%) Carbetocina: 1 (1,7%) p = 612 Perda sanguínea: Ocitocina: 464,04 ± 180,72 ml Carbetocina: 482,5 ± 126,5 ml p = 0,522
Fahmy AA, 2015 (81)	ECR paralelo NR	Egito	100	Mulheres submetidas a cesárea eletiva	Ocitocina versus Carbetocina	Foi administrado ocitocina IV (10 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg)	Perda sanguínea: Ocitocina: 449 ± 68,9 ml Carbetocina: 398,7 ± 60,4 ml p < 0,001
Fahmy NG, 2016 (84)	ECR paralelo, investigador principal e obstetra cegados NR	Egito	60	Mulheres com gravidez gemelar entre 28 e 36 anos, classificadas como 1 de acordo com a classificação de status físico da ASA, submetidas a cesárea eletiva	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado ocitocina IV (20 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 15 (50%) Carbetocina: 4 (13,3%) p < 0,001 Transfusão sanguínea: Ocitocina: 4 (13,3%) Carbetocina: 1 (3,33%) p < 0,001 Perda sanguínea: Ocitocina: 721 ± 50 ml Carbetocina: 437 ± 45 ml p < 0,001
Mohamed MA, 2016 (85)	ECR paralelo NR	Egito	100	Mulheres entre 21 e 35 anos, com idade gestacional de 35 a 40 semanas, com	Ocitocina versus Carbetocina	Foi administrado ocitocina IV (120 ml/h - 20 UI)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 4 (8%) Carbetocina: 2 (4%)

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
				pelo menos um fator de risco para HPP submetidas a cesárea de emergência		ou carbetocina IV em dose única (100 mcg)	p = 0,3503 Transfusão sanguínea: Ocitocina: 3 (6%) Carbetocina: 2 (4%) p = NR Perda sanguínea: Ocitocina: 878,8 ± 218,09 ml Carbetocina: 865 ± 197,82 ml p = 0,003
Elbohoty AEH, 2016 (68)	ECR paralelo, duplo-cego NR	Egito	174	Mulheres com gravidez única a termo (≥37 semanas) submetidas a cesárea eletiva	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado ocitocina IV (10 UI seguido de 20 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 11 (13%) Carbetocina: 5 (6%) p = 0,004 HPP (> 500ml): Ocitocina: 34 (39,53%) Carbetocina: 21 (26,86%) p = 0,001 Transfusão sanguínea: Ocitocina: 1 (1%) Carbetocina: 0 (0%) p = NR Perda sanguínea: Ocitocina: 536 ± 182,2 ml Carbetocina: 559 ± 208,9 ml p = 0,054 Náusea: Ocitocina: 12 (14%) Carbetocina: 12 (14%) p = 0,996 Vômito: Ocitocina: 7 (8%)

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
							Carbetocina: 6 (7%) $p = 0,728$ Dor de cabeça: Ocitocina: 24 (28%) Carbetocina: 20 (23%) $p = 0,706$ Dor abdominal: Ocitocina: 44 (51%) Carbetocina: 72 (82%) $p < 0,001$ Febre: Ocitocina: 12 (14%) Carbetocina: 12 (14%) $p > 0,05$ Tremor: Ocitocina: 16 (19%) Carbetocina: 8 (9%) $p = 0,001$
Siddiqua F, 2017 (86) Resumo de congresso	ECR paralelo NR	Bangladesh	200	Mulheres com gravidez única submetidas a cesárea eletiva ou de emergência sob anestesia local	Ocitocina versus Carbetocina	Foi administrado ocitocina IM (10 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg).	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 10 (10%) Carbetocina: 2 (2%) $p = \text{NR}$ Transfusão sanguínea: Ocitocina: 8 (8%) Carbetocina: 4 (4%) $p = \text{NR}$
Taheripanah R, 2017 (72)	ECR paralelo, duplo-cego NR	Irã	220	Mulheres com pelo menos um fator de risco para HPP submetidas à cesárea de emergência (casos como período expulsivo no parto	Ocitocina versus Carbetocina	Foi administrado ocitocina IV (30 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 40 (36,4%) Carbetocina: 11 (10%) $p < 0,05$ Transfusão sanguínea:

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
				via vaginal prolongado, episiotomia médio-lateral, HPP anterior, parada de descida, lacerações de tecidos moles, trabalho de parto via vaginal intensificado, parto com fórceps ou extração a vácuo, etnia asiática ou hispânica, episiotomia mediana e nuliparidade)			Ocitocina: 0 (0%) Carbetocina: 0 (0%) p > 0,05 Náusea: Ocitocina: 19 (17,2%) Carbetocina: 17 (15,4%) p = 0,710 Vômito: Ocitocina: 8 (7,2%) Carbetocina: 7 (6,3%) p = 0,550 Dor de cabeça: Ocitocina: 13 (11,9%) Carbetocina: 2 (1,8%) p = 0,003 Tremor: Ocitocina: 14 (12,7%) Carbetocina: 7 (2,7%) p = 0,005
Jenkumwong P, 2017 (87)	ECR paralelo, duplo-cego, não inferioridade Instituições acadêmicas	Tailândia	122	Mulheres com ≥ 18 anos, gravidez única a termo não complicada submetidas a cesárea.	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado ocitocina IV (10 UI - 120 ml/h) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg + 1000ml de solução de salina como placebo para manter o cegamento)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 22 (36,1%) Carbetocina: 6 (9,8%) p = 0,001 Transfusão sanguínea: Ocitocina: 2 (3,3%) Carbetocina: 2 (3,3%) p = 1,00 Náusea: Ocitocina: 13 (21,3%) Carbetocina: 19 (31,13%) p = 0,363

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
							Vômito: Ocitocina: 22 (36,06%) Carbetocina: 12 (19,67%) p = NR Dor de cabeça: Ocitocina: 1 (1,63%) Carbetocina: 0 (0%) p = NR
Mannaerst D, 2018 (88)	ECR paralelo, duplo-cego NR	Bélgica	58	Mulheres com gravidez única a termo (≥ 37 semanas) submetidas a cesárea eletiva sob anestesia combinada raquidiana/epidural	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado ocitocina IV (5 UI seguido de 10 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg + 1000ml de cristalóides para como placebo para manter o cegamento)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 2 (7,7%) Carbetocina: 0 (0%) p = 0,2 Náusea: Ocitocina: 4 (15,3%) Carbetocina: 2 (6,2%) p = 0,3
Nahaer MK, 2020 (71)	ECR paralelo, aberto NR	Bangladesh	100	Mulheres com gravidez única submetidas a cesárea	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado ocitocina IV (10 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 18 (36%) Carbetocina: 2 (4%) p < 0,001 Transfusão sanguínea: Ocitocina: 10 (20%) Carbetocina: 1 (2%) p = 0,001 Náusea: Ocitocina: 2 (4%) Carbetocina: 1 (2%) p = 0,25 Vômito: Ocitocina: 3 (6%)

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
							Carbetocina: 1 (2%) $p = 0,75$ Dor de cabeça: Ocitocina: 3 (6%) Carbetocina: 0 (0%) $p = 0,33$ Febre: Ocitocina: 3 (6%) Carbetocina: 0 (0%) $p = 0,33$ Dor abdominal: Ocitocina: 3 (6%) Carbetocina: 0 (0%) $p = 0,33$ Tremor: Ocitocina: 0 (0%) Carbetocina: 0 (0%) $p = \text{NR}$
Yesmin S, 2020 (89)	ECR paralelo, aberto NR	Bangladesh	64	Mulheres com gravidez a termo submetidas a cesárea eletiva ou de emergência sob anestesia espinal, com fatores de risco para HPP (gravidez múltipla, duas ou mais cesáreas anteriores, miomas uterinos, histórico de HPP e miomectomia)	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado uma dose de ocitocina IV (10 UI) ou carbetocina IV (100 mcg)	Perda sanguínea: Ocitocina: $526,3 \pm 234,1$ ml Carbetocina: $452,8 \pm 122,8$ ml $p = 0,121$
Ibrahim ZM, 2020 (70)	ECR paralelo, duplo-cego Financiado pelos próprios autores, que	Egito	160	Mulheres de 18 a 35 anos, com gravidez única, cesárea eletiva programada (sem evidência de dor de parto),	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado ocitocina IV (125 ml/h - 10 UI)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 68 (85%) Carbetocina: 0 (0%) $p < 0,001$

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
	não declaram nenhum conflito de interesse			com idade gestacional ≥ 37 semanas e presença transtornos hipertensivos da gravidez		ou carbetocina IV em dose única (100 mcg)	Transfusão sanguínea: Ocitocina: 8 (10%) Carbetocina: 0 (0%) $p = 0,1$ Perda sanguínea: Ocitocina: $679,5 \pm 200,25$ ml Carbetocina: $424,75 \pm 182,59$ ml $p = 0,121$
Kang S, 2022 (90)	ECR paralelo, aberto <i>Suzhou People's Well-being Project da China e Suzhou Introduction of Clinical Expert Team Project</i>	China	852	Mulheres com gravidez a termo, um ou mais fatores de risco para HPP, com cesárea programada. As indicações para cesárea eletiva e fatores de risco para HPP incluíam útero cicatrizado (útero de uma mulher que havia passado por miomectomia ou cesárea anterior), mioma uterino, posição pélvica e idade ≥ 35 anos	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o nascimento foi administrado ocitocina IV (10 UI seguida de 20 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 98 (24,4%) Carbetocina: 81 (18,4%) $p = 0,03$ Transfusão sanguínea: Ocitocina: 6 (1,5%) Carbetocina: 1 (0,2%) $p = 1$ Perda sanguínea: Ocitocina: $513,7 \pm 232,5$ ml Carbetocina: $501,7 \pm 218,1$ ml $p = 0,5$
McDonagh F, 2022 (91)	ECR paralelo, duplo-cego, não inferioridade <i>Ferring Pharmaceuticals</i>	Canadá	138	Mulheres entre 37+0 e 40+6 semanas de gestação submetidas a cesárea eletiva sob anestesia espinhal	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o parto, clampeamento e corte do cordão umbilical, foi administrado ocitocina IV (120 ml/h – 20 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg + 120 ml/h de infusão de ringer de lactato como placebo	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 16 (23,2%) Carbetocina: 14 (20,3%) $p > 0,05$ Náusea: Ocitocina: 20 (29%) Carbetocina: 14 (20%) $p = 0,47$ Vômito: Ocitocina: 1 (2%)

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
						para garantir o cegamento)	Carbetocina: 1 (2%) p = 0,80 Dor de cabeça: Ocitocina: 1 (2%) Carbetocina: 5 (7%) p = 0,17
Rabow S, 2023 (92)	ECR paralelo, duplo-cego <i>Medical Faculty at Lund University</i>	Suécia	61	Mulheres saudáveis de 18 a 40 anos, classificadas como 1–2 de acordo com a classificação de status físico da ASA, com gravidez única planejada para cesárea eletiva sob anestesia espinal na 35ª semana de gestação ou mais	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o parto, clameamento e corte do cordão umbilical, foi administrado uma dose de ocitocina IV (1 ml - 8,3 mcg) ou carbetocina IV em dose única (1 ml - 100 mcg)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 7 (24,1%) Carbetocina: 3 (10,3%) p = 0,2 Perda sanguínea: Ocitocina: 381 ± 223 ml Carbetocina: 618 ± 624 ml p = 0,1
Çetin Ç, 2023 (93)	ECR paralelo, aberto NR	Turquia	104	Mulheres de 18 a 40 anos, classificadas como 1–2 de acordo com a classificação de status físico da ASA, com gravidez única a termo, cesárea eletiva sob anestesia espinal	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o parto, clameamento e corte do cordão umbilical, foi administrado ocitocina IV (125/h– 20 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 11 (21,2%) Carbetocina: 6 (11,5%) p = 0,09 Transfusão sanguínea: Ocitocina: 0 (0%) Carbetocina: 0 (0%) p = 1 Perda sanguínea: Ocitocina: 721,96 ± 370,06 ml Carbetocina: 755,52 ± 533,3 ml p = 0,840
Bahr, 2023 (95)	ECR paralelo, duplo-cego Sem financiamento	Egito	80	Mulheres com pré-eclampsia com gravidez a termo submetidas a cesárea	Ocitocina versus Carbetocina	Foi administrado ocitocina IV (5 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg)	Perda sanguínea: Ocitocina: 851,25 ± 93,02 ml Carbetocina: 849 ± 87,64 ml p = 0,912

Autor, ano	Delinamento Patrocinador	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada Versus Comparador	Dose Frequência	Resultados
				eletiva sob anestesia espinhal			Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 7 (17,5%) Carbetocina: 3 (7,5%) p = NR HPP (> 500ml): Ocitocina: 2 (5%) Carbetocina: 1 (2,5%) p = NR
Bekkenes, 2023 (94)	ECR paralelo, duplo- cego <i>Ferring Pharmaceuticals</i>	Noruega	40	Mulheres saudáveis de 18 a 50 anos submetidas a cesárea eletiva na 36ª semana de gestação ou mais	Ocitocina versus Carbetocina	Imediatamente após o parto, foi administrado ocitocina (2,5 UI) ou carbetocina IV em dose única (100 mcg)	Agentes uterotônicos adicionais: Ocitocina: 8 (38,1%) Carbetocina: 7 (36,8%) p = 0,87 Perda sanguínea: Ocitocina: 551,5 ± 381,8 ml Carbetocina: 559,5 ± 366,7 ml p = 0,95 Dor de cabeça: Ocitocina: 2 (9,52%) Carbetocina: 1 (5,3%) p = NR

Abreviações: ECR: ensaio clínico randomizado; ASA: *American Society of Anesthesiologists*; UI: unidades internacionais; IV: intravenoso; IMC: índice de massa corporal; IM: intramuscular

Notas: variáveis categóricas apresentadas em frequência absoluta (n) e relativa (%), e variáveis contínuas apresentadas em média ± desvio-padrão.

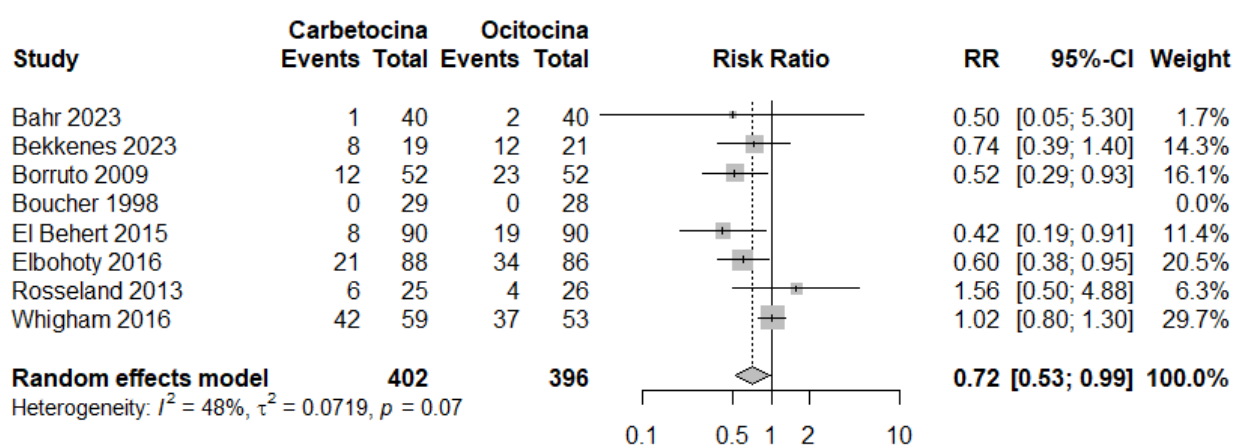
*Dado retirado da meta-análise conduzida por Gallos ID, que obteve resposta após contato com os autores. Esse dado não está apresentado no estudo.

Desfechos de eficácia avaliados:

Desfecho primário:

HPP (≥ 500 ml): oito estudos envolvendo 929 pacientes avaliaram esse desfecho e foram incluídos na meta-análise. As taxas de HPP (≥ 500 ml) foram 24,37% no grupo carbetocina e 33,08% no grupo ocitocina. Sendo assim, pacientes do grupo carbetocina apresentaram redução de 28% no risco de HPP (≥ 500 ml) em comparação com o grupo ocitocina (RR 0,72; IC 95% 0,53 – 0,99; $I^2 = 48$) (Figura 2).

Figura 2 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de HPP (≥ 500 ml)

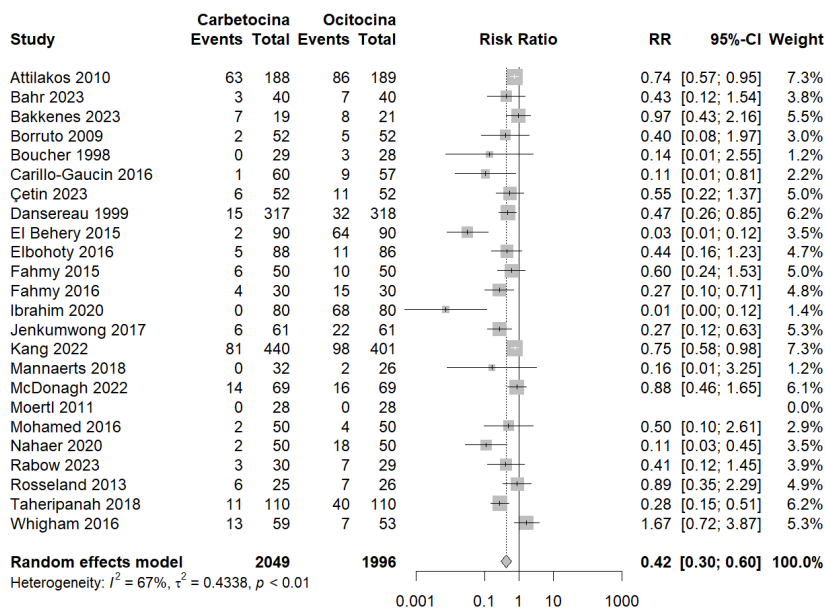


Abreviações: RR: risco relativo; CI: confidence interval

Desfechos secundários:

Uso de agentes uterotônicos adicionais: 24 ECR envolvendo 4045 pacientes avaliaram esse desfecho e foram agrupados na meta-análise. As taxas de uso de agentes uterotônicos adicionais foram de 12,29% no grupo carbetocina versus 27,55% no grupo ocitocina. A meta-análise demonstrou que a necessidade de agentes uterotônicos adicionais foi 58% menor no grupo carbetocina em comparação com o grupo ocitocina (RR 0,42; IC 95% 0,30 – 0,60; $I^2 = 67$) (Figura 3).

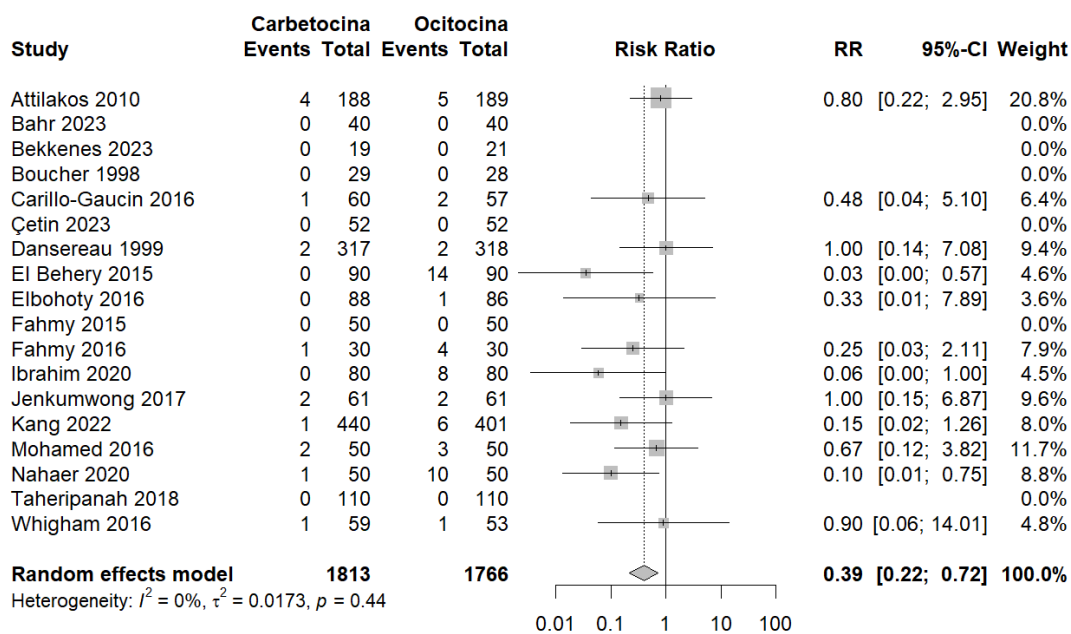
Figura 3 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de uso de agentes uterotônicos adicionais



Abreviações: RR: risco relativo; CI: confidence interval

Necessidade de transfusão sanguínea: 19 estudos reportaram esse desfecho e foram agregados na meta-análise. A taxa de transfusão sanguínea foi de 0,87% no grupo carbetocina e 3,4% no grupo ocitocina. O grupo que recebeu carbetocina apresentou redução de 61% no risco de necessidade de transfusão sanguínea em comparação com o grupo ocitocina (RR 0,39; IC 95% 0,22 – 0,72; $I^2 = 0$) (Figura 4).

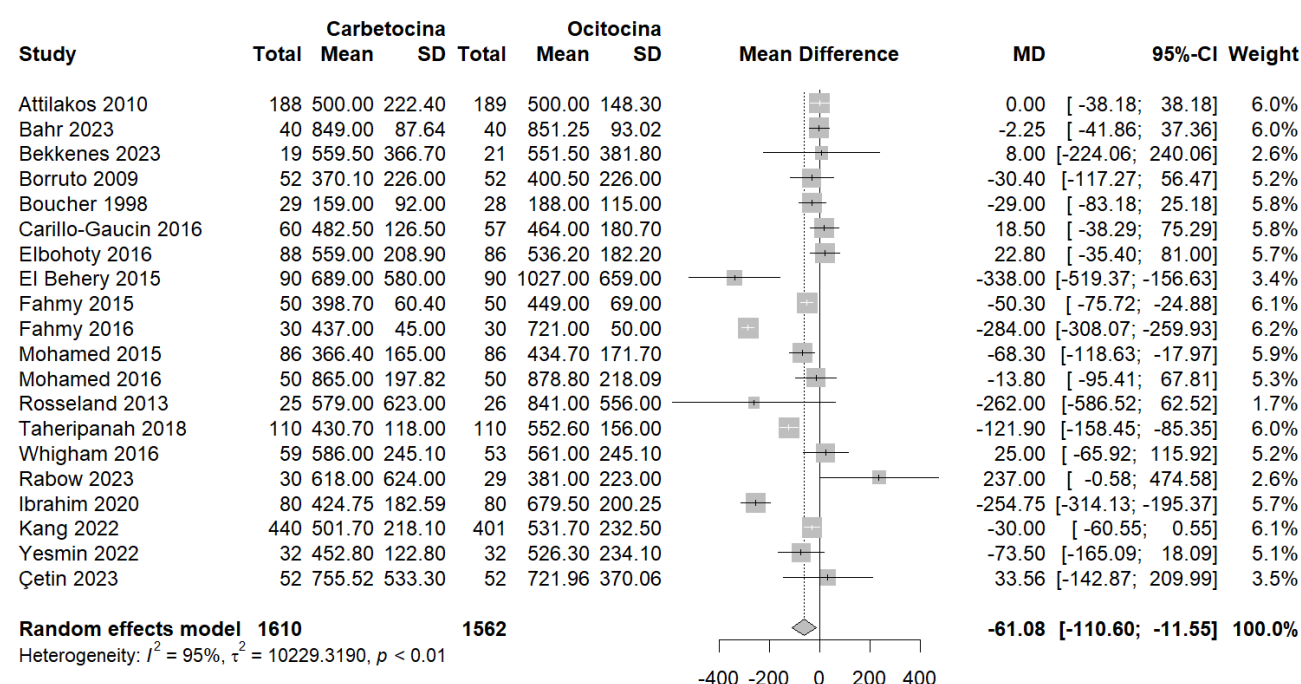
Figura 4 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de transfusão sanguínea



Abreviações: RR: risco relativo; CI: confidence interval

Perda sanguínea (ml): 20 estudos envolvendo 3172 pacientes avaliaram esse desfecho e foram incluídos na meta-análise. A análise agrupada revelou que a perda sanguínea foi, em média, 61,08 ml menor no grupo carbetocina em comparação a ocitocina, sendo essa diferença média entre os grupos estatisticamente significativa (DM – 61,08 ml; IC 95% - 110,60 a – 11,15; $I^2 = 95\%$) (Figura 5).

Figura 5 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para média de perda sanguínea

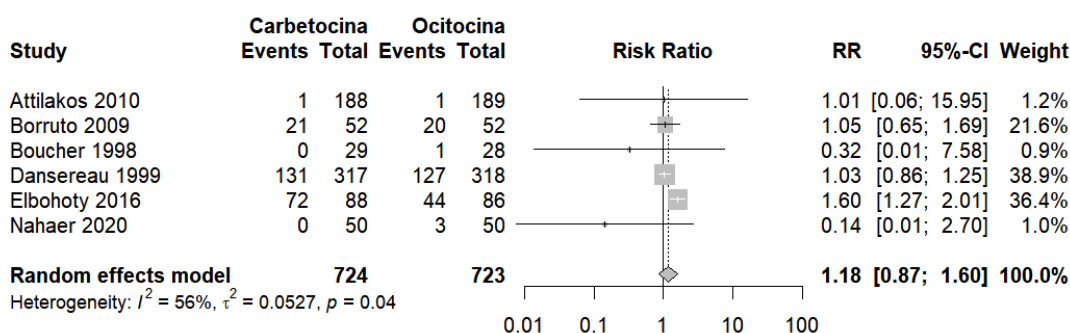


Abreviações: MD: mean difference; CI: confidence interval

Desfechos de segurança avaliados:

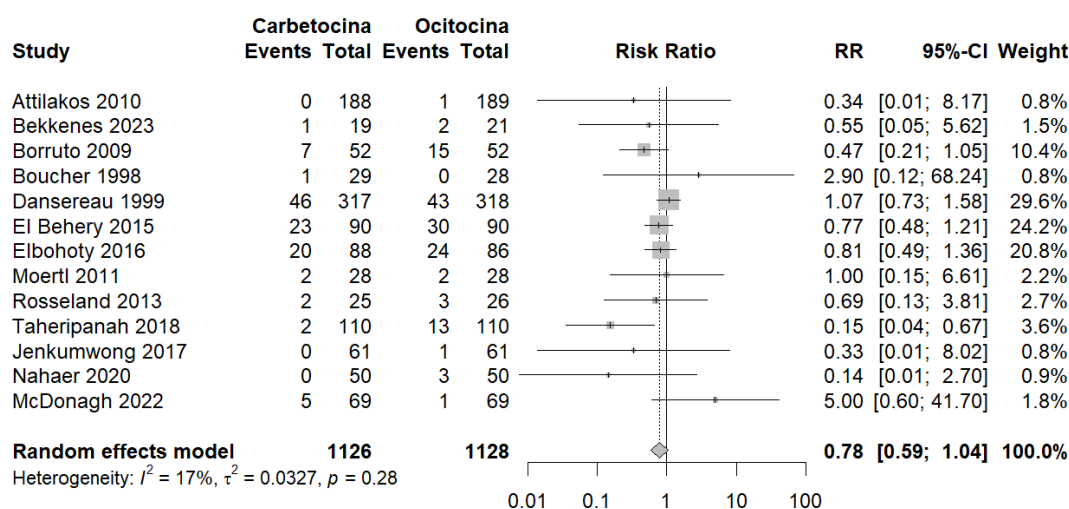
Os eventos adversos mais comumente avaliados nos ECR foram dor abdominal, dor de cabeça, náusea, vômitos, tremor e febre. De forma geral, as taxas de eventos adversos reportadas nos estudos não foram diferentes entre os grupos carbetocina e ocitocina. (Figuras 6-11).

Figura 6 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de dor abdominal



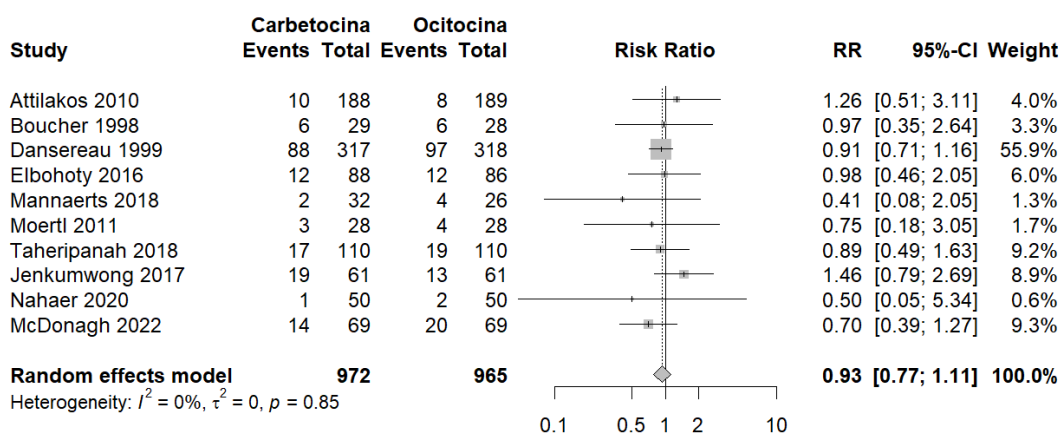
Abreviações: RR: risco relativo; CI: confidence interval

Figura 7 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de dor de cabeça



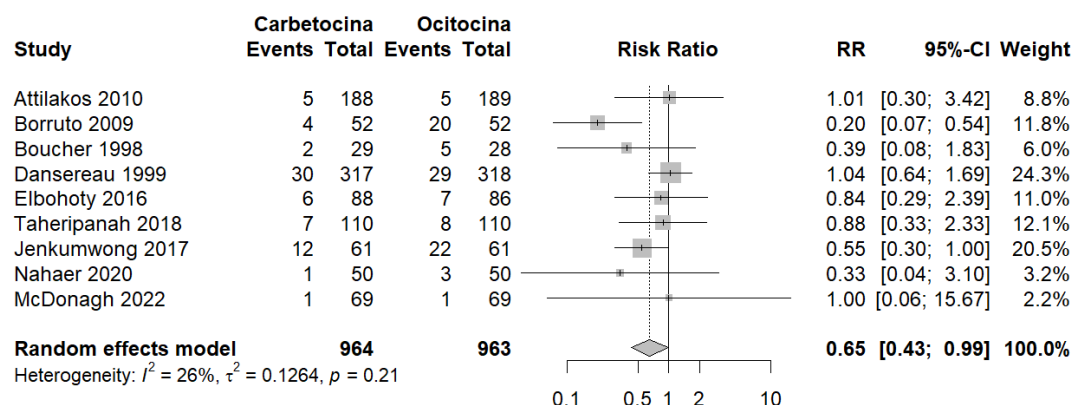
Abreviações: RR: risco relativo; CI: confidence interval

Figura 8 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de náuseas



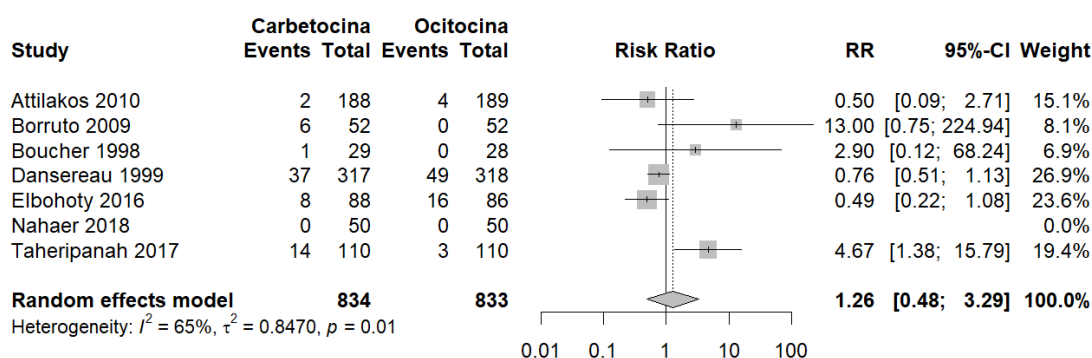
Abreviações: RR: risco relativo; CI: confidence interval

Figura 9 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de vômitos



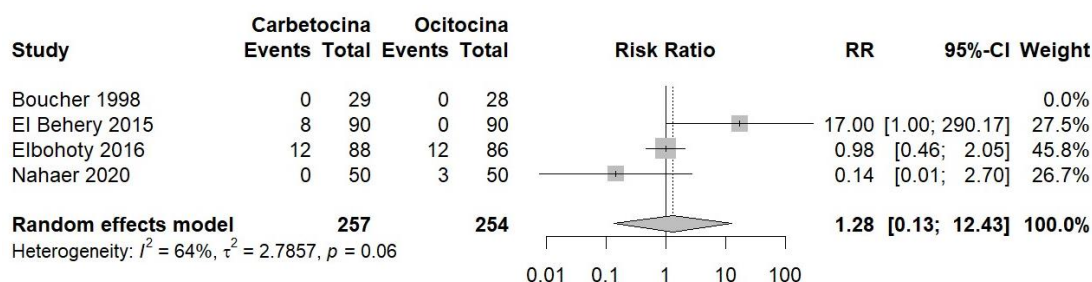
Abreviações: RR: risco relativo; CI: confidence interval

Figura 10 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de tremores



Abreviações: RR: risco relativo; CI: confidence interval

Figura 11 Meta-análise de carbetocina versus ocitocina para taxa de febre



Abreviações: RR: risco relativo; CI: confidence interval

6.3.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e da certeza da evidência

Foi avaliado o risco de viés de todos os ECR incluídos, exceto do resumo publicado por Siddiqua F (86), devido a escassez de informações suficientes para avaliação de todos

os domínios do RoB 2.0. O risco de viés foi reportado para cada estudo, e não por desfecho, devido à grande quantidade de desfechos avaliados em cada estudo e à semelhança na classificação do risco de viés para desfechos diferentes avaliados no mesmo estudo. A maioria dos estudos (n = 18) apresentou algumas preocupações em relação ao risco de viés, principalmente devido a ausência de informações sobre: o método utilizado para garantir o sigilo da alocação dos participantes aos grupos de estudo (domínio 1); como e se foi realizado o cegamento dos envolvidos e a realização da análise por intenção de tratar (domínio 2); e devido à ausência de protocolo pré-especificado, o que dificulta a identificação de relato seletivo de desfecho (domínio 5). Três estudos foram classificados com alto risco de viés: Dansereau J apresentou alto risco no domínio 1 devido a diferenças em características clínicas relevantes dos pacientes alocados para o grupo intervenção e controle na linha de base. Moertl G foi penalizado no domínio 3 pois um número alto de participantes (n = 28) foi excluído da análise após a randomização. Yesmin S apresentou alto risco de viés para os domínios 2, 3 e 4 pois fornece informações insuficientes para avaliação de desvio de intervenção pretendidas, completude dos dados e avaliação dos desfechos. Apenas cinco estudos foram classificados com baixo risco de viés.

Figura 12 Risco de viés dos ECR incluídos avaliado pela ferramenta RoB 2.0

		D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
1	Boucher M, 1998	!	+	+	+	!	!	+	Low risk
2	Dansereau J, 1999	-	+	+	+	!	-	!	Some concerns
3	Borruto F, 2009	!	+	+	+	!	!	+	Low risk
4	Attilakos G, 2010	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
5	Moertl MG, 2011	!	+	-	+	+	-	!	Some concerns
6	Rosseland LA, 2013	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
7	Fahmy NG, 2015	+	!	+	+	!	!	!	Some concerns
8	El Behery MM, 2015	+	!	+	+	!	!	!	Some concerns
9	Mohamed HF, 2015	!	!	+	+	!	!	!	Some concerns
10	Whigham C, 2016	+	!	+	+	+	!	!	Some concerns
11	Carrillo-Gaucín, 2016	!	!	+	!	!	!	!	Some concerns
12	Fahmy NG, 2016	!	!	+	+	!	!	!	Some concerns
13	Mohamed MA, 2016	!	!	+	+	!	!	!	Some concerns
14	Elbohuty AEH, 2016	+	!	+	+	+	!	!	Some concerns
15	Taheripanah R, 2017	+	+	+	+	!	!	!	Some concerns
16	Jenkumwong P, 2017	!	!	+	+	!	!	!	Some concerns
17	Mannaerst D, 2018	!	!	+	+	+	!	!	Some concerns
18	Nahaer MK, 2018	!	!	+	+	!	!	!	Some concerns
19	Yesmin S, 2020	!	-	-	-	!	-	!	High risk
20	Ibrahim ZM, 2020	!	+	+	+	!	!	!	Some concerns
21	Kang S, 2022	!	!	+	+	+	!	!	Some concerns
22	McDonagh F, 2022	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
23	Rabow S, 2023	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
24	Çetin Ç, 2023	!	+	+	+	+	!	!	Some concerns
25	Bahr, 2023	+	+	+	!	+	!	!	Some concerns
26	Bekkenes, 2023	+	+	+	+	+	+	+	Low risk

D1 Randomisation process
D2 Deviations from the intended interventions
D3 Missing outcome data
D4 Measurement of the outcome
D5 Selection of the reported result

Tabela 5 Avaliação da certeza da evidência avaliada pelo GRADE

Quadro: Carbetocina versus ocitocina para mulheres submetidas à cesárea**População:** Mulheres submetidas à cesárea**Intervenção:** Carbetocina**Comparação:** Ocitocina**Desfechos:** Eficácia (HPP ≥ 500 ml, agentes uterotônicos adicionais, transfusão sanguínea, perda sanguínea) e segurança (dor abdominal, dor de cabeça, náusea, vômitos, tremor e febre)

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Efeitos absolutos (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)	Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação
		Carbetocina	Ocitocina			
Desfechos de eficácia						
HPP ≥ 500 ml	929 (8)	98/402 (24,37%)	131/396 (33,08%)	RR 0,72 (IC95% 0,53 – 0,99)	⊕⊕⊕○ FRACA ^{b,c}	Carbetocina resulta em redução de 28% das taxas de HPP ≥ 500 ml comparado com ocitocina, podendo variar de 1% a 47%
Agentes uterotônicos adicionais	4045 (24)	252/2049 (12,29%)	550/1996 (27,55%)	RR 0,42 (IC95% 0,30 – 0,60)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{a,b,d}	Carbetocina resulta em redução de 58% da necessidade de agentes uterotônicos adicionais, podendo variar de 40% a 70%
Transfusão sanguínea	3414 (16)	15/1709 (0,87%)	58/1705 (3,40%)	RR 0,39 (IC95% 0,22 – 0,72)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{a,b}	Carbetocina resulta em redução de 61% da necessidade de transfusão sanguínea, podendo variar de 28% a 78%
Perda sanguínea (ml)	3132 (20)	-	-	DM – 61,08 (IC95% -110,60 a – 11,15)	⊕⊕⊕○ FRACA ^{b,c}	Carbetocina resulta, em média, em uma perda sanguínea 61,08 ml menor em comparação com ocitocina, sendo que essa diferença pode variar de – 11,15 ml a – 110,60 ml
Desfechos de segurança						
Dor abdominal	1447 (6)	225/724 (31,07)	196/723 (27,10)	RR 1,18 (IC95% 0,87 – 1,60)	⊕⊕⊕○ FRACA ^{b,c}	Não foi evidenciada diferença nas taxas de dor abdominal entre carbetocina e ocitocina

Dor de cabeça	2254 (13)	109/1126 (9,68%)	138/1128 (12,23%)	RR 0,78 (IC95% 0,59 – 1,04)	⊕⊕⊕○ FRACA ^{b,c}	Não foi evidenciada diferença nas taxas de dor de cabeça entre carbetocina e ocitocina
Náusea	1937 (10)	172/972 (17,69%)	185/965 (19,17%)	RR 0,93 (IC95% 0,77 – 1,11)	⊕⊕⊕○ FRACA ^{b,c}	Não foi evidenciada diferença nas taxas de dor de náusea entre carbetocina e ocitocina
Vômito	1927 (9)	68/964 (7,05%)	100/963 (10,38%)	RR 0,65 (IC95% 0,43 – 0,99)	⊕⊕⊕○ FRACA ^{b,c}	Não foi evidenciada diferença nas taxas de dor de vômito entre carbetocina e ocitocina
Tremores	1667 (7)	68/834 (8,15%)	72/833 (8,64%)	RR 1,26 (IC95% 0,48 – 3,29)	⊕⊕⊕○ FRACA ^{b,c}	Não foi evidenciada diferença nas taxas de dor de tremores entre carbetocina e ocitocina
Febre	511 (4)	20/257 (7,78%)	15/254 (5,9%)	RR 1,28 (IC95% 0,13 – 12,43)	⊕⊕⊕○ FRACA ^{b,c}	Não foi evidenciada diferença nas taxas de dor de febre entre carbetocina e ocitocina

Abreviações: RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança; DM, diferença média

Classificação da certeza na evidência de acordo com *GRADE Working Group*

Alta: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito esteja próximo ao da estimativa pontual apresentada

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa pontual do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja próximo da estimativa apresentada, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente

Baixa: nossa confiança na estimativa pontual do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa apresentada

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa pontual de efeito apresentada e o resultado é considerado incerto: o verdadeiro valor provavelmente é substancialmente diferente da estimativa apresentada

Justificativa para rebaixamento da evidência:

^a Imprecisão não reduz a confiança na evidência, pois limite superior do IC95% do desfecho é consistente com redução no risco clinicamente importante

^b Alto risco de viés dos estudos incluídos implica na redução de um nível da confiança na evidência

^c Imprecisão evidenciada pelo amplo intervalo de confiança implica na redução de um nível da confiança da evidência

^d Apesar da heterogeneidade considerável evidenciada pelo I^2 (67%), a sobreposição dos intervalos de confiança da meta-análise não justifica o rebaixamento do nível da evidência

6.3.4 Caracterização das RSL incluídas

Foram incluídas 9 RSL que atenderam aos critérios PICO da presente revisão (59,73,96–102). Essas RSL não incluíram a totalidade dos ECR disponíveis mencionados acima. Entretanto, visando contemplar o corpo geral da evidência, elas serão brevemente descritas abaixo. As RSL foram publicadas entre 2012 (96) e 2022 (73). A avaliação do risco de viés das RSL identificadas através do *checklist* AMSTAR-2 (Tabela 8) demonstrou que a maioria apresentou qualidade metodológica criticamente baixa, o que corrobora para a decisão de extrair e analisar os dados diretamente dos estudos primários, que foram apresentados na seção anterior.

Os detalhes em relação as características gerais das RSL identificadas estão apresentados nas Tabela 6 e 7. Abaixo serão descritos brevemente os resultados dos desfechos de eficácia e segurança avaliados pelas RSL incluídas.

Desfechos de eficácia avaliados:

HPP (≥ 500 ml): três RSL avaliaram esse desfecho. Su LL (96) incluiu 3 estudos em meta-análise envolvendo 820 pacientes e demonstrou que o grupo carbetocina apresentou 45% menos risco de HPP em comparação com o grupo ocitocina (RR 0,55; IC 95% 0,31 – 0,95). Meta-análise conduzida por Jin B (97) incluiu 4 estudos e 1195 pacientes e falhou em demonstrar diferença na taxa de HPP entre os grupos carbetocina e ocitocina, assim como a meta-análise conduzida por Gallos ID envolvendo 678 pacientes (99).

Uso de agentes uterotônicos adicionais: 8 RSL avaliaram esse desfecho e foram unânimes em demonstrar menor risco de uso de agentes uterotônicos adicionais no grupo carbetocina em comparação ao grupo ocitocina (73,96–102). A meta-análise mais atualizada conduzida por Jaffer D (73) incluindo 21 estudos e 2163 pacientes demonstrou que o grupo carbetocina apresentou 78% menos risco de usar de agentes uterotônicos adicionais em comparação com o grupo ocitocina (RR 0,22; IC 95% 0,11 – 0,42).

Necessidade de transfusão sanguínea: 6 RSL avaliaram esse desfecho (96–99,101,102). Voon HY incluiu 4 estudos com 1207 pacientes e demonstrou redução de 69% na necessidade de transfusão sanguínea (98). Entretanto, resultados da meta-análise com maior número de estudos (10 estudos envolvendo 2032 pacientes) não demonstrou diferença nas taxas de transfusão sanguínea entre o grupo carbetocina e ocitocina (99).

Perda sanguínea (ml): 7 RSL avaliaram esse desfecho (73,96,97,99–102). A meta-análise com maior número de estudos (12 estudos) demonstrou que pacientes no grupo carbetocina apresentaram perda sanguínea 101,54 ml menor em comparação a ocitocina,

sendo essa diferença média entre os grupos estatisticamente significativa (DM - 101,54 ml; IC 95% - 178,53 a - 24,55) (99).

Desfechos de segurança avaliados:

Os eventos adversos mais comumente avaliados nas RSL foram dor de cabeça, dor abdominal, náusea, vômitos, tremor e febre (Tabela 7). De forma geral, as taxas de eventos adversos reportadas nas RSL não foram diferentes entre os grupos carbetocina e ocitocina.

Tabela 6 Características gerais e resultados dos desfechos de eficácia das RSL incluídas

Autor, ano	Bases de dados avaliadas Data da busca	Desfechos de eficácia			
		N.º estudos incluídos - N.º pacientes Resultados da meta-análise de HPP (≥ 500 ml):	N.º estudos incluídos - N.º pacientes Resultados da meta-análise de uso de agentes uterotônicos adicionais:	N.º estudos incluídos - N.º pacientes Resultados da meta-análise de necessidade de transfusão sanguínea:	N.º estudos incluídos - N.º pacientes Resultados da meta-análise de perda sanguínea (ml):
Su LL, 2012 (96)	CENTRAL, Medline e Embase Março 2011	3 estudos – 820 pacientes: RR 0,55 (IC 95% 0,31 – 0,95)	4 estudos – 1173 pacientes: RR 0,64 (IC 95% 0,51 – 0,81)	1 estudo – 377 pacientes: RR 0,80 (IC 95% 0,22 – 2,95)	2 estudos – 161 pacientes: DM – 29 ml (IC 95% - 83,18 a 25,18)
Jin B, 2015 (97)	PubMed, Web of Science, Scopus and EBSCOhost Data da busca NR	4 estudos – 1195 pacientes: RR 0,66 (IC 95% 0,42 – 1,06)	5 estudos – 1553 pacientes: RR 0,68 (IC 95% 0,55 – 0,84)	2 estudos – 757 pacientes: RR 0,56 (IC 95% 0,19 – 1,65)	Número de estudos NR – 814 pacientes: DM – 43.19 ml (IC 95% - 105,76 a 19,37)
Voon HY, 2018 (98)	CENTRAL, Medline, DARE, CINAHL Maio 2016	NR	7 estudos – 2012 pacientes: RR 0,57 (IC 95% 0,49 – 0,65)	4 estudos – 1207 pacientes: RR 0,31 (IC 95% 0,15 – 0,64)	NR
Gallos ID, 2018 (99)	CENTRAL, Medline, Embase e CINAHL Maio 2018	6 estudos – 678 pacientes: RR 0,71 (IC 95% 0,47 – 1,07)	15 estudos – 2457 pacientes: RR 0,45 (IC 95% 0,27 – 0,74)	10 estudos – 2032 pacientes: RR 0,50 (IC 95% 0,23 – 1,10)	12 estudos – 1630 pacientes: DM – 101,54 ml (IC 95% - 178,53 a – 24,55)
Onwochei DN, 2019 (100)	Medline, Embase, Web of Science e Cochrane Fevereiro 2019	NR	9 estudos – 1693 pacientes: RR 0,47 (IC 95% 0,34 – 0,64)	NR	6 estudos – 1058 pacientes: DM – 87,77 ml (IC 95% - 197,89 a 22,35)
Kalafat E, 2019 (101)	Medline, Scopus, Embase e Cochrane Fevereiro 2018	NR	16 estudos – 3216 pacientes: RR 0,43 (IC 95% 0,30 – 0,59)	9 estudos – 1991 pacientes: RR 0,57 (IC 95% 0,33 – 0,96)	8 estudos – 1575 pacientes: DM – 51,1 ml (IC 95% - 144,9 a 42,7)
Onwochei DN, 2020 (102)	Medline, Embase, CINAHL, Web of Science e Cochrane Julho 2019	NR	5 estudos – 1214 pacientes: RR 0,30 (IC 95% 0,11 – 0,86)	4 estudos – 994 pacientes: RR 0,46 (IC 95% 0,14 – 1,59)	5 estudos – 1214 pacientes: DM 46,60 ml (IC 95% - 71,95 a 165,15)
Jaffer D, 2022 (73)	Medline, Embase e Cochrane Maio 2020		21 estudos – 2163 pacientes: RR 0,22 (IC 95% 0,11 – 0,42)		11 estudos – 2129 pacientes: DM – 54,83 ml (IC 95% - - 143,78 a 26,48)

Abreviações: NR: não reportado; RR: risco relativo; DM: diferença média; CENTRAL: *Cochrane Controlled Trials Register*; CINAHL: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*; DARE: *Database of Abstract of Reviews of Effects*; IC: intervalo de confiança.

Tabela 7 Resultados dos desfechos de segurança das RSL incluídas

Autor, ano	Desfechos de segurança avaliados					
	N.º estudos incluídos - N.º pacientes Resultados da meta- análise de dor de cabeça:	N.º estudos incluídos - N.º pacientes Resultados da meta- análise de dor abdominal:	N.º estudos incluídos - N.º pacientes Resultados da meta- análise de náusea:	N.º estudos incluídos - N.º pacientes Resultados da meta- análise de vômitos:	N.º estudos incluídos - N.º pacientes Resultados da meta- análise de tremor:	N.º estudos incluídos - N.º pacientes Resultados das meta- análises de febre:
Su LL, 2012 (96)	3 estudos – 820 pacientes: RR 0,83 (IC 95% 0,59 – 1,18)	2 estudos – 716 pacientes: RR 1,03 (IC 95% 0,85 – 1,24)	2 estudos – 716 pacientes: RR 0,91 (IC 95% 0,72 – 1,16)	2 estudos – 716 pacientes: RR 0,94 (IC 95% 0,59 – 1,49)	1 estudo – 659 pacientes: RR 0,76 (IC 95% 0,51 – 1,13)	NR
Jin B, 2015 (97)	5 estudos – 1253 pacientes: RR 0,94 (IC 95% 0,67 – 1,31)	4 estudos – 1197 pacientes: RR 1,01 (IC 95% 0,86 – 1,19)	4 estudos – 1149 pacientes: RR 0,93 (IC 95% 0,74 – 1,17)	3 estudos – 1093 pacientes: RR 0,88 (IC 95% 0,57 – 1,35)	2 estudos – 1036 pacientes: RR 0,74 (IC 95% 0,50 – 1,09)	NR
Gallos ID, 2018 (99)	10 estudos – 2010 pacientes: RR 0,81 (IC 95% 0,61 – 1,08)	5 estudos – 1347 pacientes: RR 1,21 (IC 95% 0,90 – 1,62)	8 estudos – 1733 pacientes: RR 1,10 (IC 95% 0,75 – 1,61)	7 estudos – 1723 pacientes: RR 0,83 (IC 95% 0,44 – 1,60)	6 estudos – 1503 pacientes: RR 0,70 (IC 95% 0,40 – 1,20)	3 estudos – 411 pacientes: RR 2,90 (IC 95% 0,19 – 43,87)
Ai W, 2021 (59)	10 estudos – 1919 pacientes: RR 0,88 (IC 95% 0,59 – 1,32)	NR	10 estudos – 1919 pacientes: RR 0,85 (IC 95% 0,70 – 1,02)	9 estudos – 1865 pacientes: RR 0,48 (IC 95% 0,27 – 0,85)	NR	NR

Abreviações: NR: não reportado; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

Tabela 8 Avaliação do risco de viés das RSL incluídas através do checklist AMSTAR 2

Questões	Revisões sistemáticas da literatura incluídas								
	Su LL, 2012 (96)	Jin B, 2015 (97)	Voon HY, 2018 (98)	Gallos ID, 2018 (99):	Onwochei DN, 2019 (100)	Kalafat E, 2019 (101)	Onwochei DN, 2020 (102)	Jaffer D, 2022 (73)	Ai W, 2021 (59)
1 - As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No	No
2 - O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? (crítico)	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
3 - Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
4 - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? (crítico)	Yes	Partial Yes	Partial Yes	Yes	Partial Yes	Partial Yes	Partial Yes	Partial Yes	Partial Yes
5 - Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
6 - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
7 - Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões? (crítico)	No	No	No	Yes	No	Yes	No	No	No
8 - Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
9 - Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? (crítico)	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes
11 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? (crítico)	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No
12 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	No	No	No	Yes	No	No	No	Yes	No
13 - Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão? (crítico)	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes

14 - Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
15 - Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (crítico)	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Análise final	Qualidade criticamente baixa	Qualidade criticamente baixa	Qualidade criticamente baixa	Qualidade alta	Qualidade criticamente baixa	Qualidade baixa	Qualidade baixa	Qualidade baixa	Qualidade criticamente baixa

Abreviações: NR: não reportado; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

7. Ensaios clínicos em andamento

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e *WHO International Clinical Trials Registry Platform*, a fim identificar medicamentos potenciais para a prevenção de HPP nas pacientes submetidas à cesárea. A busca foi realizada em 27 de junho de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- ClinicalTrials:

Campo *condition/disease*: "Postpartum Hemorrhage" OR "Hemorrhage, Postpartum" OR "Immediate Postpartum Hemorrhage" OR "Hemorrhage, Immediate Postpartum" OR "Postpartum Hemorrhage, Immediate"

Filtros aplicados: Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Phase 3, 4

- *WHO International Clinical Trials Registry Platform*:

Campo *search*: "Postpartum Hemorrhage" OR "Hemorrhage, Postpartum" OR "Immediate Postpartum Hemorrhage" OR "Hemorrhage, Immediate Postpartum" OR "Postpartum Hemorrhage, Immediate"

Filtros aplicados: Phase 3, 4

Foram considerados estudos clínicos intervencionais de fases 3 ou 4, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram detectadas duas tecnologias potenciais.

Tabela 9 Medicamentos potenciais para a prevenção de HPP

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise
Ácido tranexâmico	Agente antifibrinolítico	Intravenosa	Fase 3 ^a	ANVISA, EMA e FDA: sem registro para indicação específica de prevenção de HPP
Misoprostol	Análogo sintético da prostaglandina E1	Sublingual Retal	Fase 3 ^a	ANVISA: sem registro EMA: 2017 FDA: sem registro

^a Completo

O ácido tranexâmico contém o isômero trans do ácido 4-amino-metil-ciclohexano carboxílico, que se liga ao sítio de ligação da lisina no plasminogênio e na plasmina. Essa ligação compete com a ativação e ação da plasmina, afetando a dissolução da rede de fibrina após a formação do coágulo, o que prolonga esse processo (103). Embora aprovado por agências regulatórias para tratar HPP, não é especificamente recomendado para sua prevenção.

O misoprostol, um análogo sintético da prostaglandina E1, atua diretamente nos receptores das prostaglandinas. Ele causa alterações na estrutura física e química do colágeno cervical, resultando no amolecimento, apagamento e maturação do colo uterino. Isso facilita sua dilatação e estimula contrações no músculo uterino. (104). O misoprostol foi aprovado pela EMA em 2017 para prevenir HPP. No entanto, não possui registro para essa indicação na ANVISA e no FDA.

8. Recomendações das agências internacionais de avaliação de tecnologias

8.1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Em 2023, a agência passou a recomendar carbetocina para a prevenção de HPP em mulheres que realizaram parto via cesárea. O NICE destacou que os uterotônicos mais eficazes para reduzir HPP são o misoprostol, em doses de 600 a 800 microgramas, e a carbetocina intravenosa. No entanto, o comitê considerou o misoprostol inadequado para uso rotineiro devido à alta incidência de efeitos adversos, como náusea, vômito, diarreia e dor abdominal. A carbetocina foi considerada a opção mais custo-efetiva e, de acordo com o comitê, seria mais vantajosa economicamente em comparação com a ocitocina (105).

8.2 Scottish Medicines Consortium (SMC)

Em 2017, a Scottish Medicines Consortium avaliou a incorporação de carbetocina ao sistema de saúde pública da Escócia para a utilização em partos via cesáreas. No entanto, o parecer foi desfavorável à incorporação da medicação. O principal fator foi a avaliação econômica ter apresentado robustez insuficiente. O uso de uma modelagem inadequada para a comparação com a ocitocina e a ausência de dados sobre qualidade de vida foram apontados como pontos críticos (106).

8.3 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Em julho de 2019, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) publicou uma revisão sobre a eficácia clínica, custo-efetividade e diretrizes relacionadas à

carbetocina para a prevenção de HPP. O comitê concluiu que, para partos via cesárea, a carbetocina é tão ou mais eficaz em comparação à ocitocina para vários desfechos avaliados em ECR, como a redução das taxas de HPP e da necessidade de uterotônicos adicionais. Além disso, a carbetocina foi considerada mais custo-efetiva do que a ocitocina em certos estudos. No entanto, o comitê ressaltou que, para a formulação de políticas, é necessário realizar mais estudos sobre a eficácia e a custo-efetividade da carbetocina no contexto canadense (107).

9. Discussão das evidências clínicas

A HPP é uma das principais causas de morte materna em todo o mundo. No Brasil, algumas regiões ainda apresentam taxas de 300 mortes maternas para cada 100.000 nascidos vivos, um número alarmante (3). A administração profilática de agentes uterotônicos é crucial para reduzir o risco de HPP (16). Apesar da ocitocina ter sido por muito tempo o agente uterotônico padrão, ela apresenta problemas de estabilidade e qualidade, especialmente em países de baixa e média renda, onde a manutenção em cadeia fria é problemática (108). A carbetocina, um análogo sintético da ocitocina, pode ser usada para prevenir a atonia uterina e a HPP após o parto via cesárea. Com uma meia-vida longa e efeito rápido, a carbetocina pode ser administrada com uma única dose, além de ser estável em temperatura ambiente e não necessitar de cadeia fria (64,109).

Os achados dessa RSL demonstraram que a carbetocina é eficaz e segura para prevenção de HPP em mulheres submetidas à cesárea. Os resultados apontam eficácia estatisticamente significativa e clinicamente relevante da carbetocina em comparação com a terapia padrão com ocitocina (atualmente fornecida pelo SUS). Esta eficácia foi evidenciada pelo benefício do tratamento em desfechos relevantes, como redução de HPP (≥ 500 ml), menor necessidade de uso de uterotônicos adicionais, menor necessidade de transfusão sanguínea, menos perda de sangue. O tratamento com carbetocina apresentou um perfil de segurança semelhante ao de ocitocina. Os estudos primários identificados foram agregados em meta-análise, o que permitiu maior tamanho amostral e poder estatístico para demonstrar diferença nos desfechos relevantes entre os braços de tratamento. O desfecho primário foi definido como a redução de HPP, considerando um ponto de corte de perda sanguínea ≥ 500 ml. Esse valor foi escolhido ao invés de 1000 ml devido à dificuldade no diagnóstico precoce de HPP, principalmente devido à subestimação dos métodos empregados para avaliação da perda sanguínea (45).

Meta-análise de comparação indireta conduzida por pesquisadores da Cochrane em 2018 comparou a eficácia e segurança de sete agentes uterotônicos distintos (99). Três regimes apresentaram eficácia superior à ocitocina isolada para prevenção de HPP: ergometrina combinada ocitocina, misoprostol combinado com ocitocina e monoterapia com carbetocina. No entanto, os dois regimes combinados (ergometrina combinada ocitocina e misoprostol combinado com ocitocina) foram associados a aumento na frequência de vômitos e febre. Sendo assim, os autores concluíram que a carbetocina pode ser mais eficaz quando comparada à ocitocina para reduzir as taxas de HPP e o uso de agentes uterotônicos adicionais, sem aumento nos eventos adversos (99).

Os regimes combinados (ergometrina combinada ocitocina e misoprostol combinado com ocitocina) apresentam limitações importantes, além do aumento de eventos adversos. A administração de misoprostol combinado com ocitocina por rotas distintas (parenteral e oral/retal) é menos viável em cenários clínicos de rotina em comparação com a administração de um agente único (99). A combinação de ergometrina com ocitocina não pode ser administrada em pacientes hipertensas ou cardiopatas. Portanto, é mais seguro evitar o uso de derivados de ergot (99).

A maioria dos estudos incluídos na presente RSL apresentou algumas preocupações em relação ao risco de viés, principalmente devido a ausência de informações sobre o método utilizado para garantir o sigilo da alocação dos participantes aos grupos de estudo, como e se foi realizado o cegamento dos envolvidos, a realização da análise por intenção de tratar, e a falta de protocolo pré-especificado, o que dificulta a identificação de relato seletivo de desfecho. A certeza da evidência foi classificada como fraca a moderada, principalmente devido a imprecisão e a heterogeneidade dos resultados.

A imprecisão e a heterogeneidade das estimativas de efeito podem ser atribuídas a alguns fatores. Os estudos incluídos apresentaram grande variação na dose, duração e perfil de administração de ocitocina. Foi observada heterogeneidade na forma de administração (via intravenosa ou intramuscular) e administração em bolus ou infusão contínua. Por outro lado, a mesma dose de carbetocina (100 mg) foi utilizada em todos os estudos.

Além da heterogeneidade da administração de ocitocina, as características das pacientes incluídas, como o tipo de cesárea (emergência ou eletiva) e a presença de fatores de risco para desenvolvimento de HPP, também podem influenciar os resultados encontrados. Ademais, foi observada heterogeneidade dos critérios usados na decisão de

administrar um uterotônico de segunda linha, que dependem em grande parte do julgamento subjetivo do cirurgião.

Também foi identificado que a avaliação do volume de perda sanguínea foi subjetiva e variada na maioria dos estudos, representando um obstáculo para a síntese dos dados de desfechos relacionados ao sangramento. Esses métodos incluem estimativa visual, ferramentas gravimétricas ou mudança no hematócrito, e cada um desses métodos pode subestimar ou superestimar a perda sanguínea em relação aos demais.

Entre os possíveis desfechos relacionados ao sangramento, a medida contínua de perda sanguínea é preferível em relação à dicotomização arbitrária necessária para medir a incidência de HPP em um determinado limiar (73). A presente RSL demonstrou que a perda sanguínea foi, em média, 61,08 ml menor no grupo carbetocina em comparação a ocitocina, sendo essa diferença média entre os grupos estatisticamente significativa e clinicamente relevante.

Um dos pontos relevantes para a implementação de uma nova tecnologia são os recursos necessários, como equipe capacitada e disponível, treinamento, equipamentos e infraestrutura adequados e disponibilidade de suprimentos. Outras considerações importantes para a tomada de decisão incluem o impacto potencial da tecnologia na equidade em saúde, na aceitabilidade para as partes interessadas, além da viabilidade de utilização desses uterotônicos na prática clínica diária (99).

A carbetocina é capaz de abordar todos esses pontos: não requer armazenamento e transporte em cadeia fria, sendo fornecida com o padrão de qualidade necessário em todas as regiões do país. Apresenta eficácia superior e perfil de segurança comparável à profilaxia atualmente disponível, sendo administrada em uma única dose, o que elimina a necessidade de equipamentos como bombas de infusão e facilita sua implementação na prática clínica diária. A administração em dose única padronizada também reduz a carga sobre os profissionais de saúde e potenciais erros, e minimiza a necessidade de agentes uterotônicos adicionais. Além disso, promove equidade em saúde, garantindo que todas as mulheres do país tenham acesso a uma tecnologia eficaz e segura, com a qualidade adequada e cientificamente comprovada.

10. Considerações finais

A HPP é uma condição crítica e uma das principais causas de mortes maternas evitáveis no mundo, especialmente em países de baixa e média renda. A alta incidência de HPP e suas graves complicações ressaltam a necessidade urgente de medidas eficazes de prevenção. A ocitocina é o principal agente uterotônico utilizado no SUS para prevenir a HPP. No entanto, possui algumas limitações, como meia-vida curta (4-10 minutos), o que demanda administração frequente ou contínua de várias doses. Além disso, a ocitocina é altamente sensível ao calor, exigindo armazenamento e transporte em cadeia fria, desde a sua produção até o uso, o que pode comprometer sua eficácia. A carbetocina surge como uma alternativa promissora e eficiente no manejo da HPP. Apresenta meia-vida longa, efeito rápido e a vantagem de ser administrada em dose única. Além disso, é estável em temperatura ambiente, eliminando a necessidade de cadeia fria.

Os achados desta RSL com meta-análise demonstraram que a carbetocina é eficaz e segura na prevenção da HPP em mulheres submetidas à cesariana. Comparada à ocitocina, a carbetocina mostrou eficácia estatística e clinicamente relevante em desfechos importantes, como redução de HPP, menor necessidade de agentes uterotônicos adicionais, menor necessidade de transfusão sanguínea e redução da perda de sangue. Além disso, a carbetocina apresentou um perfil de segurança semelhante ao da ocitocina. A agregação dos estudos primários em uma meta-análise proporcionou um maior tamanho amostral e poder estatístico para demonstrar diferenças significativas entre os tratamentos. A carbetocina, por não exigir armazenamento em cadeia fria, mantém sua qualidade e eficácia em todas as regiões do país. Sua administração em dose única, além de ser eficaz, reduz a carga de trabalho dos profissionais de saúde, minimiza erros potenciais e elimina a necessidade de equipamentos como bombas de infusão. Dessa forma, a carbetocina representa uma solução eficiente para a prevenção da HPP, com superioridade em eficácia e um perfil de segurança comparável à profilaxia atual.

11. Avaliação econômica

11.1. Pergunta de pesquisa

A avaliação econômica foi construída de forma a responder a seguinte pergunta de pesquisa: A profilaxia para HPP utilizando carbetocina em mulheres que realizarão parto via cesárea é custo-efetiva quando comparada com ocitocina para o sistema único de saúde brasileiro (SUS)?

Na tabela abaixo estão os critérios específicos baseados na pergunta de pesquisa para o desenvolvimento da avaliação econômica:

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Custo-efetividade
Tecnologia avaliada	Duratocin (carbetocina)
Tecnologia comparadora	Ocitocina
População	Mulheres em idade fértil (15-45 anos) elegíveis ao parto via cesárea
Perspectiva de análise	Pagador público (SUS)
Cenário	Estratégia de profilaxia para hemorragia pós parto no âmbito da atenção especializada no SUS
Desfechos de saúde	Desenvolvimento de HPP
Custos considerados	Custos médicos diretos, incluindo custos de aquisição e administração dos medicamentos
Horizonte temporal	24 horas
Ciclo temporal	24 horas
Taxa de desconto	Não aplicável, horizonte temporal menor que 1 ano
Método de modelagem	Árvore de decisão simples
Pressupostos do modelo	- Não foi considerado o custo de equipamento médico específico, como bomba de infusão; - Uso da proporção de 5% para pacientes com HPP que precisarão ser submetidas à histerectomia para controle do sangramento; - Uso da proporção de 10% de internação em UTI para pacientes que realizarem transfusão sanguínea
Análises de incerteza	Análises de sensibilidade determinística e probabilística

11.2. Ciclo e horizonte temporal

Considerando que a HPP pode ocorrer durante o parto e/ou até 24h após o parto (42), o modelo foi desenvolvido para refletir a realidade de profilaxia. Dessa forma, possíveis sequelas em relação ao parto ao longo prazo não foram consideradas.

11.3. Características da população

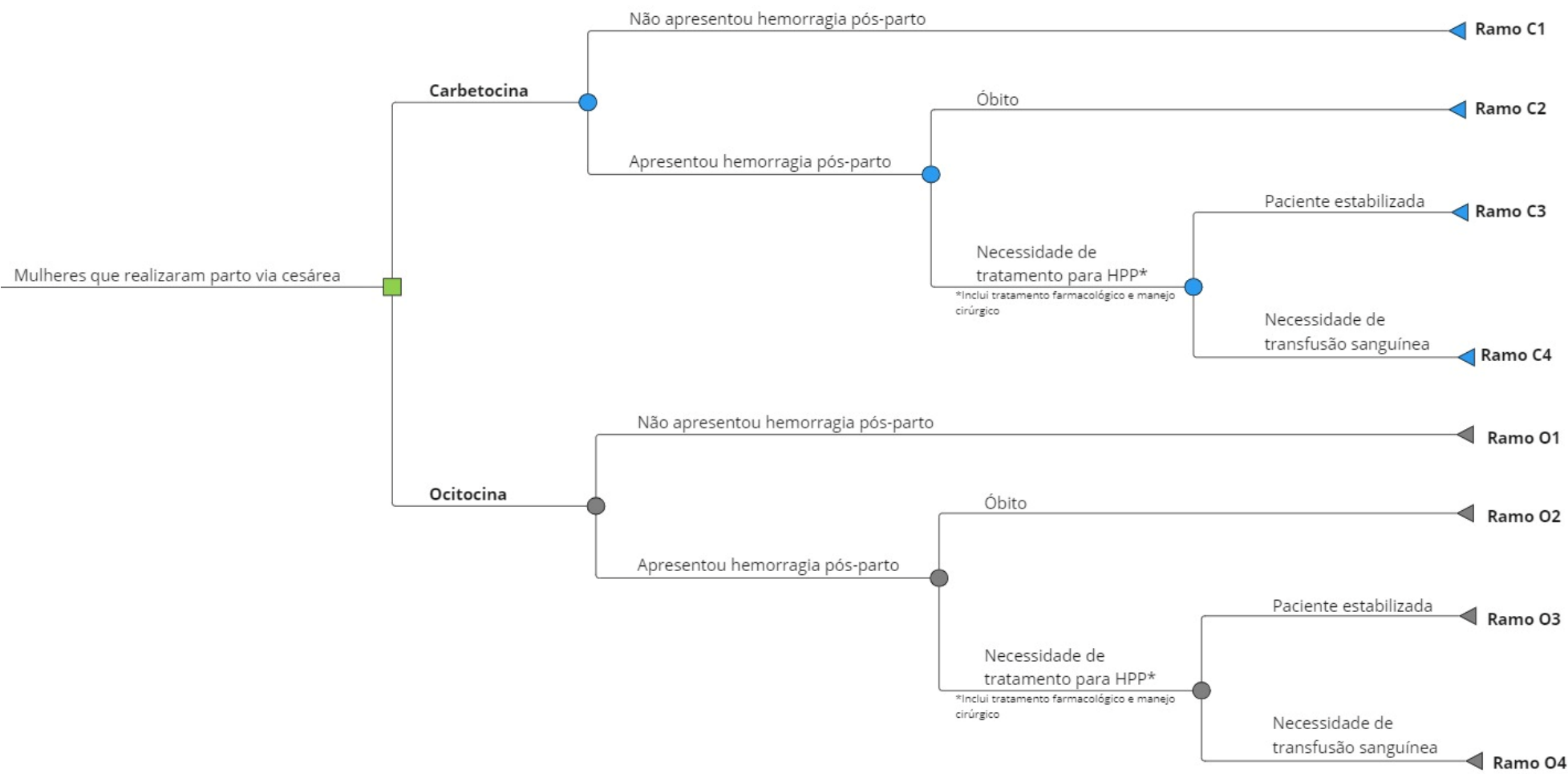
Para o modelo, a população contemplada deve ter realizado o parto via cesárea no SUS e, a partir desse grupo, é possível estimar a população que pode vir a desenvolver

hemorragia pós parto. Dentro do funil epidemiológico não foi considerado qualquer fator de risco prévio que possa indicar maior probabilidade de HPP. Essa decisão baseou-se na evidência que pelo menos quase 40% das pacientes que apresentaram HPP não possuíam qualquer fator de risco (26). A progressão das pacientes depende da resposta clínica baseada em probabilidades. Foram utilizadas as probabilidades apresentas nas meta-análises conduzidas e descritas no presente dossiê.

11.4. Estrutura do modelo

O modelo foi desenvolvido utilizando o software Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 2023) utilizando a estrutura de árvore de decisão simples. Utiliza-se a premissa que toda a população do estudo utilizará uma das medicações no modelo. Em seguida, os ramos de decisão, mutuamente excludentes, consideram mulheres que não irão desenvolver HPP contra mulheres que irão desenvolver HPP. Conforme a linha de tratamento da paciente, ao desenvolver hemorragia pós-parto, há outro nó de probabilidade, o qual segmenta mulheres que vieram a óbito por conta da HPP e mulheres que seguiram tratamento. O cuidado para pacientes que sobrevivem consiste no uso de uterotônicos adicionais e no manejo cirúrgico. Caso a paciente não esteja hemodinamicamente estável, temos outro nó de probabilidade na árvore de decisão, o qual segmenta as mulheres que irão realizar transfusões sanguíneas para compensar a perda volêmica. A estrutura de modelo é apresentada na **Error! Reference source not found.3**.

Figura 13 Desenho do modelo econômico



11.5. Intervenção

A intervenção em questão é o Duratocin® (carbetocina), solução injetável de 100 mcg/mL em bolus por via intravenosa. A administração deve ser feita por um profissional de saúde capacitado de forma lenta por 1 minuto e somente após o nascimento da criança. A partir da administração, o efeito inicia-se em 2 minutos com fortes contrações uterinas a fim de minimizar o sangramento da mulher (65).

11.6. Comparador

Para o comparador, foi escolhida a medicação referência indicada pela ANVISA, a qual refere-se a ocitocina produzida pela Blau Farmacêutica na concentração de 5 U.I./mL. Como profilaxia em partos via cesárea, é indicada a infusão lenta (tempo maior que pelo menos 30 segundos) de três doses de 3 U.I totalizando 9 U.I iniciais. Em seguida é feita a infusão da dose de manutenção de 15 U.I em 500 mL de soro fisiológico. Assim, a dose total utilizada como profilaxia é de 24 U.I.

Alguns pontos em relação à ocitocina devem ser destacados:

1. **Armazenamento em Cadeia Fria:** A ocitocina é um fármaco que deve ser mantido em cadeia fria desde a produção até sua administração para garantir sua eficácia. No modelo utilizado, foram considerados dados de eficácia provenientes de ECR, que geralmente são superiores aos dados obtidos em situações reais.
2. **Impacto em Ambientes de Recursos Limitados:** Em locais com recursos limitados, onde a cadeia fria não é amplamente disponível, a integridade e a pureza da ocitocina podem ser comprometidas. Isso é particularmente relevante em países e regiões de baixa e média renda com climas quentes, como o Brasil.
3. **Desperdício e Custo:** Não é possível estimar com precisão o desperdício de ocitocina devido ao transporte e armazenamento inadequados no Brasil. Como forma de aproximar os custos da realidade, foi utilizada uma taxa de desperdício de 45,60% proveniente de uma RSL com dados de diversos países (108).

11.7. Desfechos clínicos

O modelo utilizou a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) como desfecho clínico principal. A RCEI foi calculada com base nos custos e na quantidade de casos de HPP

evitados entre os pacientes que realizaram profilaxia com carbetocina, em comparação com aqueles que utilizaram ocitocina.

$$RCEI = \frac{Custo_{Intervenção} - Custo_{Comparador}}{Efetividade_{Intervenção} - Efetividade_{Comparador}} \text{ (Equação 1)}$$

11.7.1. **Uso adicional de uterotônicos**

No caso de ocorrência de HPP é indicada a administração de agentes uterotônicos adicionais. O protocolo apresentado a seguir é recomendado pela FEBRASGO (42). Como primeira linha, a indicação de uso é de 5 U.I de ocitocina em infusão lenta (3 minutos), seguida de duas infusões adicionais de 20 a 40 U.I cada (foi considerada a média de 30 U.I por aplicação adicional), totalizando 65 U.I de ocitocina em três aplicações distintas. Foi considerado o custo de administração intravenosa para cada uma das aplicações. Em seguida, é feita a administração inicial de 1 grama de ácido tranexâmico e, caso não haja o controle efetivo dentro de 30 minutos, pode ser feita a infusão de mais 1 grama. Diante da ausência ou resposta inadequada dos fármacos, indica-se a administração de 0,2 mg de metilergometrina via intramuscular inicialmente e, caso não haja resposta adequada, é recomendada a infusão de mais 0,2 mg. Como terceira linha de fármacos, pode ser administrada de 800 a 1000 mcg de misoprostol via retal (considerou-se a dose média de 900 mcg).

11.7.2. **Manejo cirurgico**

A partir da constatação da HPP, segundo Gil-Rojas et. al (110), o manejo cirúrgico é uma opção e pode ser realizado por: uso de balão uterino, sutura uterina ou histerectomia. Como não havia dados disponíveis sobre a proporção de histerectomias, foi assumida uma taxa de 5% após consulta com médicos especialistas. As proporções de uso do balão uterino e da sutura uterina foram ajustadas com base nessa estimativa:

Tabela 10 Proporção de procedimentos para manejo cirúrgico.

Parâmetro	Valor	Fonte
Proporção de uso de balão uterino	57,5%	Gil-Rojas et.al, 2021
Proporção de sutura uterina	37,5%	Gil-Rojas et.al, 2021
Proporção de histerectomia	5%	Painel de especialistas

Para auxiliar no tratamento, a FEBRASGO (42) indica a infusão de cristalóides para equilíbrio volêmico da paciente. Para o seguinte modelo considerou-se a infusão de 2000

mL de lactato de Ringer, conforme recomendado. Sendo assim, utilizou-se a média entre os produtos disponíveis no mercado para calcular o custo por mL e o valor final de infusão:

Tabela 11 Custo relacionado ao lactato de Ringer.

Medicamento	Laboratório	Apresentação	Custo unitário (PMVG – 18%)	Custo por mL
CLORETO DE CÁLCIO 2H2O	FRESENIUS KABI BRASIL LTDA	(8,6+0,33+0,30) MG/ML SOL INJ IV CX FR PLAS PE TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 6.85	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	FRESENIUS KABI BRASIL LTDA	(8,6+0,33+0,30)MG/ML SOL INJ IV CX BOLS PLAS POLIEF SIST FECH X 500ML	R\$ 7.03	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	FRESENIUS KABI BRASIL LTDA	(8,6+0,33+0,30) MG/ML SOL INJ IV CX 30 FR PLAS PE TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 206.13	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	LABORATÓRIOS B. BRAUN S/A	8,6 MG/ML + 0,3 MG/ML + 0,33 MG/ML SOL INJ CX 20 FA PLAS TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 142.12	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	HALEX ISTAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA SA	8,6 + 0,3 + 0,33 MG/ML SOL INJ IV BOLS PP TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 6.77	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	HALEX ISTAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA SA	8,6 + 0,3 + 0,33 MG/ML SOL INJ IV CX 30 BOLS PP TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 212.48	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	JP INDUSTRIA FARMACEUTICA S/A	(9 + 0,3 + 0,3) MG/ML SOL INJ IV CX 20 BOLS PLAS PVC TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 134.66	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	JP INDUSTRIA FARMACEUTICA S/A	(9 + 0,3 + 0,3) MG/ML SOL INJ IV CX 24 FR PLAS PE TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 161.61	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	BAXTER HOSPITALAR LTDA	(860 + 30 + 33) MG/ML SOL INFUS IV CX BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 6.80	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	EQUIPLEX INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	0,86G + 0,03G + 0,033G SOL INJ IV CX 24 FA PLAS PE TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 164.17	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;CLORETO DE SÓDIO USP;CLORETO DE POTÁSSIO	FARMARIN INDUSTRIA E COMERCIO LTDA	(8,6 + 0,3 + 0,33) MG/ML SOL INFUS IV CX FR PLAS TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 7.10	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;LACTATO DE SÓDIO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	FRESENIUS KABI BRASIL LTDA	SOL INJ CX FR PLAS TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 7.42	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;LACTATO DE SÓDIO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	6 MG/ML + 0,3 MG/ML + 0,2 MG/ML + 3 MG/ML SOL INJ IV FA PLAS PP TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 7.50	R\$ 0.02
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;LACTATO DE SÓDIO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	6 MG/ML + 0,3 MG/ML + 0,2 MG/ML + 3 MG/ML SOL INJ IV BOLS PLAS PP TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 7.50	R\$ 0.02
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;LACTATO DE SÓDIO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	LABORATÓRIOS B. BRAUN S/A	SOL INJ IV CX 20 FA PLAS TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 150.28	R\$ 0.02
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;LACTATO DE SÓDIO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.	SOL INJ IV CX 20 BOLS PLAS SIST FECH X 500 ML	R\$ 143.40	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;LACTATO DE SÓDIO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.	SOL INJ CX 20 FR PLAS TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 143.40	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;LACTATO DE SÓDIO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	HALEX ISTAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA SA	(6,00+0,30+0,20+3,20) MG/ML SOL INJ IV CX 30 BOLS PP TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 224.82	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;LACTATO DE SÓDIO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	JP INDUSTRIA FARMACEUTICA S/A	SOL INFUS IV CX 20 ENVOL BOLS PLAS PVC SIST FECH X 500 ML	R\$ 108.26	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;LACTATO DE SÓDIO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	(0,006+0,0003+0,0002+0,0031)G/ML SOL INJ FA PLAS TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 7.46	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;LACTATO DE SÓDIO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	(0,006+0,0003+0,0002+0,0031)G/ML SOL INJ CX 24 FA PLAS TRANS SIST FECH X 500ML	R\$ 179.27	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO;LACTATO DE SÓDIO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	EQUIPLEX INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	SOL INJ IV CX 24 FR PLAS TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 173.59	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	(8,6+0,30+0,33) MG/ML SOL INJ IV CX 24 FA PLAS TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 170.49	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO;LACTATO DE SÓDIO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	HALEX ISTAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA SA	(6,00+0,30+0,20+3,20) MG/ML SOL INJ IV BOLS PP TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 7.18	R\$ 0.01
CLORETO DE CÁLCIO;LACTATO DE SÓDIO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	BAXTER HOSPITALAR LTDA	(6,0 + 0,3 + 0,2 + 3,1)MG/ML SOL INJ IV CX BOLS PVC TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 7.49	R\$ 0.01
CLORETO DE POTÁSSIO	BEKER PRODUTOS FÁRMACO HOSPITALARES LTDA	SOL INJ IV CX 24 BOLS PLAS X 500 ML SIST FECH	R\$ 178.68	R\$ 0.01
LACTATO DE SÓDIO;CLORETO DE CÁLCIO DI-HIDRATADO;CLORETO DE POTÁSSIO;CLORETO DE SÓDIO	BEKER PRODUTOS FÁRMACO HOSPITALARES LTDA	(6+0,3+0,2+3,1) MG/ML SOL INJ IV CX 24 BOLS PP TRANS SIST FECH X 500 ML	R\$ 183.60	R\$ 0.02
Valor médio				R\$ 0.01

O custo final de infusão utilizado no modelo foi de R\$ 30.98, considerando a administração em quatro momentos distintos, cada um com 500 mL.

11.7.3. Transfusão sanguínea

A transfusão sanguínea é utilizada como prática para estabilização da mulher com HPP. A partir da metodologia de Magro et. al (111), foi possível estimar os exames e procedimentos necessários para realizar a transfusão. Com esse estudo, os itens descritos foram adaptados para os códigos correspondentes no SIGTAP. Os itens por transfusão estão descritos abaixo:

Tabela 12 Exames e procedimentos para transfusão sanguínea.

Procedimento	Valor	Código
DETERMINACAO DIRETA E REVERSA DE GRUPO ABO	R\$ 1.37	02.02.12.002-3
PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA O VIRUS DA HEPATITE C (ANTI-HCV)	R\$ 18.55	02.02.03.067-9
PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI-HIV-1 + HIV-2 (ELISA)	R\$ 10.00	02.02.03.030-0
IDENTIFICACAO DE ANTICORPOS SERICOS IRREGULARES C/ PAINEL DE HEMACIAS	R\$ 10.65	02.02.12.004-0
PROVA DE COMPATIBILIDADE PRE-TRANSFUSIONAL (MEIOS SALINOS, ALBUMINOSO E COOMBS)	R\$ 0.00	02.02.02.047-9
PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI-HTLV-1 + HTLV-2	R\$ 18.55	02.02.03.031-8
EXAME PARASITOLOGICO DIRETO P/ LEISHMANIA CHAGASI (LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA)	R\$ 0.00	02.13.01.007-0
PESQUISA DE ANTICORPOS IGG E IGM CONTRA ANTIGENO CENTRAL DO VIRUS DA HEPATITE B (ANTI-HBC-TOTAL)	R\$ 18.55	02.02.03.078-4
TESTE NÃO TREPONEMICO P/ DETECÇÃO DE SIFILIS	R\$ 2.83	02.02.03.111-0
PESQUISA DE ANTIGENO DE SUPERFICIE DO VIRUS DA HEPATITE B (HBSAG)	R\$ 18.55	02.02.03.097-0
DETECÇÃO DE RNA DO VÍRUS DA HEPATITE C (QUALITATIVO)	R\$ 96.00	02.02.03.005-9
IDENTIFICACAO DO VIRUS DA HEPATITE B POR PCR (QUANTITATIVO)	R\$ 0.00	02.13.01.020-8
QUANTIFICAÇÃO DE RNA DO HIV-1	R\$ 18.00	02.02.03.107-1
DETERMINACAO DE ENZIMAS ERITROCITARIAS (CADA)	R\$ 2.73	02.02.02.005-3
ELETROFORESE DE HEMOGLOBINA	R\$ 5.41	02.02.02.035-5
FENOTIPAGEM DE SISTEMA RH - HR	R\$ 10.65	02.02.12.003-1
TRIAGEM CLINICA DE DOADOR(A) DE SANGUE	R\$ 10.00	03.06.01.003-8
COLETA DE SANGUE P/ TRANSFUSAO	R\$ 22.00	03.06.01.001-1
EXAMES IMUNOHEMATOLOGICOS EM DOADOR DE SANGUE	R\$ 15.00	02.12.01.001-8
PROCESSAMENTO DE SANGUE	R\$ 10.15	02.12.02.006-4
TRANSFUSAO DE UNIDADE DE SANGUE TOTAL	R\$ 8.39	03.06.02.014-9

Segundo o protocolo da FEBRASGO (42), quando necessário, inicia-se a infusão de duas bolsas de sangue para auxílio no tratamento da HPP. Dessa forma, para o modelo, foram consideradas apenas duas unidades de bolsa para o cálculo nos custos. De acordo com Barrett et. al (112), quando a paciente chega ao estágio de necessidade de transfusões,

estima-se que 10% dessas mulheres irão necessitar de uma internação em UTI. Esse valor foi considerado no modelo utilizando o código 08.02.01.009-1 referente a DIÁRIA DE UNIDADE INTENSIVA ADULTO (UTI III) no valor de R\$ 700.00, de acordo com o SIGTAP.

11.8. Efetividade

Como Duratocin® é uma medicação para profilaxia, a efetividade foi calculada em número de casos evitados de hemorragia pós-parto. No modelo, os ramos da árvore de decisão que incluem pacientes sem hemorragia são classificados como casos evitados de HPP. Portanto, a efetividade nesses casos é considerada como 1. Nos ramos em que a medida profilática não foi capaz de conter a hemorragia, a efetividade foi 0.

11.9. Desfechos econômicos

Foram incluídos no modelo apenas os custos relevantes na perspectiva do pagador público, como custo de aquisição, administração de medicamentos e custo de tratamento em relação aos eventos adversos.

11.9.1. Uso de recursos

Para cada intervenção, os procedimentos foram calculados com base nos dados disponíveis do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Para o balão uterino, o custo do material foi baseado no artigo de Alvez et al (113). Esse custo foi ajustado de acordo com o dólar PPP (paridades de poder de compra) indicado pela OECD (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico). A taxa de câmbio utilizada foi de US\$ 5,26 em 06/06/2024, com base no valor de fechamento diário do dólar divulgado pelo Banco Central do Brasil. Abaixo, apresentamos o cálculo do custo do balão uterino:

Tabela 13 Custeio de balão uterino.

Parâmetro	Valor	Fonte
Valor do balão	US\$ 5,30	Alves et.al, 2018 (113)
Dólar PPP (Brasil – 2018)	2,226	Organization for Economic Co-operation and Development – Purchasing power parities (PPP)
Valor do balão em dólar PPP	US\$ 11,80	Calculado
Valor do dólar (dia 06/06/2024)	US\$ 5,26	Fechamento diário do dólar - Banco Central do Brasil

Valor do balão em R\$ ajustado para 2024	R\$ 62,06	Calculado
--	-----------	-----------

Para cada uma das opções cirúrgicas, foi utilizado o valor de procedimento correspondente do SIGTAP:

Tabela 14 Custos ligados ao manejo cirúrgico.

Parâmetro	Valor	Fonte
Custo do balão uterino	R\$ 62,06	Calculado
Custo relacionado a sutura uterina	R\$ 434,69	DataSUS/SIGTAP (04.09.06.016-0 0 HISTERORRAFIA)
Custo relacionado a histerectomia	R\$ 487,12	DataSUS/SIGTAP (04.11.02.003-0 – HISTERECTOMIA PUERPERAL)

11.9.2. Custos de aquisição e tratamento

Para os custos de aquisição dos medicamentos, foi utilizado o preço médio indicado pelo Banco de Preços em Saúde (BPS). Para a carbetocina foi utilizada a tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) divulgada em 08/08/2024. Os valores escolhidos referem-se ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com ICMS de 18%. Para a carbetocina foi utilizada a variação de 2,2% para as análises de sensibilidade, uma vez que esse valor foi a taxa de variação do preço da medicação desde sua regulamentação no país. Seguem os valores e apresentações utilizadas na avaliação econômica:

Tabela 15 Preços de intervenção e comparador.

Princípio ativo	Laboratório	Nome comercial	Apresentação	PMVG 18%	BPS
Carbetocina	Laboratórios Ferring LTDA	Duratocin	100 mcg/mL SOL INJ CT 5 FA VD TRANS X 1 mL	R\$ 546,77	-
Ocitocina	-	-	5 U.I/mL SOL INJ IV CT AMP VD TRANS X 1 mL	-	R\$ 2,27

Para os uterotônicos adicionais, foi utilizada a medicação de referência indicada pela ANVISA. As medicações e seus respectivos preços de acordo com o BPS estão listados abaixo:

Princípio ativo	Apresentação	BPS
-----------------	--------------	-----

Ácido tranexâmico	50 mg/mL SOL INJ IV CT AMP VD TRANS X 5 mL	R\$ 5,04
Maleato de metilergometrina	0,2 mg/mL SOL INJ IV CX AMP VD AMB X 1 mL	R\$ 2,13
Misoprostol	25 mcg COM VAG CT AL PLAS INC	R\$ 15,09

Para todos os medicamentos que necessitam de infusão, foi considerado o preço de administração na atenção especializada (SIGTAP: 03.01.10.001-2) com valor de R\$ 0,63.

11.10. Exames de acompanhamento da HPP

Segundo o protocolo da FEBRASGO (42), após diagnóstico de HPP é necessário realizar o acompanhamento com exames. Dessa forma, foi considerado um exame para cada um dos procedimentos abaixo:

Tabela 16 Exames de acompanhamento da HPP.

Procedimento	Valor	Código
TIPAGEM SANGUINEA ABO E OUTROS EXAMES HEMATOLOGICOS EM POSSIVEL DOADOR DE ORGAOS	R\$ 15,00	05.01.07.003-6
PROVAS CRUZADAS EM DOADORES VIVOS DE ÓRGÃOS	R\$ 396,47	05.01.04.012-9
HEMOGRAMA COMPLETO	R\$ 4,11	02.02.02.038-0
DOSAGEM DE FIBRINOGENIO	R\$ 4,60	02.02.02.029-0
DOSAGEM DE SODIO	R\$ 1,85	02.02.01.063-5
DOSAGEM DE POTASSIO	R\$ 1,85	02.02.01.060-0
DOSAGEM DE CLORETO	R\$ 1,85	02.02.01.026-0
DOSAGEM DE LACTATO	R\$ 3,68	02.02.01.053-8
GASOMETRIA (PH PCO2 PO2 BICARBONATO AS2 (EXCESSO OU DEFICIT BASE	R\$ 15,65	02.02.01.073-2

O valor total dos exames é de R\$ 445,06 no sistema público, assumindo que cada exame seja feito apenas uma vez em cada caso de HPP.

11.11. Avaliação de incertezas

Como as avaliações econômicas possuem diversos parâmetros, é esperado que haja um grau de incerteza atrelado aos resultados. Para avaliar essa incerteza, foram empregados dois tipos de análise: a univariada (*one-way sensitivity analysis*) e a probabilística (*probabilistic sensitivity analysis*).

Na análise univariada, o objetivo é verificar quais os principais parâmetros utilizados no modelo, tanto relacionados a proporções quanto a custos, em relação à RCEI. A apresentação dos parâmetros é feita pelo gráfico de tornado em barras, em que o parâmetro que possui maior influência destaca-se com as maiores barras.

Na análise probabilística, a incerteza pode ser apresentada pela simulação de Monte Carlo com 1000 simulações. Ao aplicar esse método, é feita a simulação dos parâmetros de forma aleatória dentro dos limites estabelecidos por tipo de distribuição (beta para percentuais, gama para custos, conforme indicado pelas Diretrizes de Avaliação Econômica em Saúde) (114). As simulações têm como objetivo diminuir o erro estocástico e atingir a maior convergência nos resultados, os quais são apresentados no painel de custo-efetividade e na curva de aceitabilidade.

De acordo com a mesma diretriz (114), é possível utilizar como faixa de variação nas análises de sensibilidade o intervalo de confiança. Para os parâmetros que eram provenientes de dados da literatura, foi utilizado o intervalo de confiança reportado por cada estudo. Nos parâmetros de custo, foi feita uma análise da variabilidade dos preços nos últimos cinco anos. Nos casos em que não foi possível verificar a variabilidade do parâmetros utilizou-se como padrão o valor de 20%.

11.12. Resultados

Para avaliar as tecnologias de forma mais completa, foram feitas duas análises distintas: com e sem taxa de desperdício de ocitocina devido a cadeia fria.

11.12.1. HPP considerando taxa de desperdício de ocitocina

Considerando casos de HPP e a taxa de desperdício de ocitocina, o resultado foi:

Tabela 17: Custo-efetividade entre carbetocina e ocitocina.

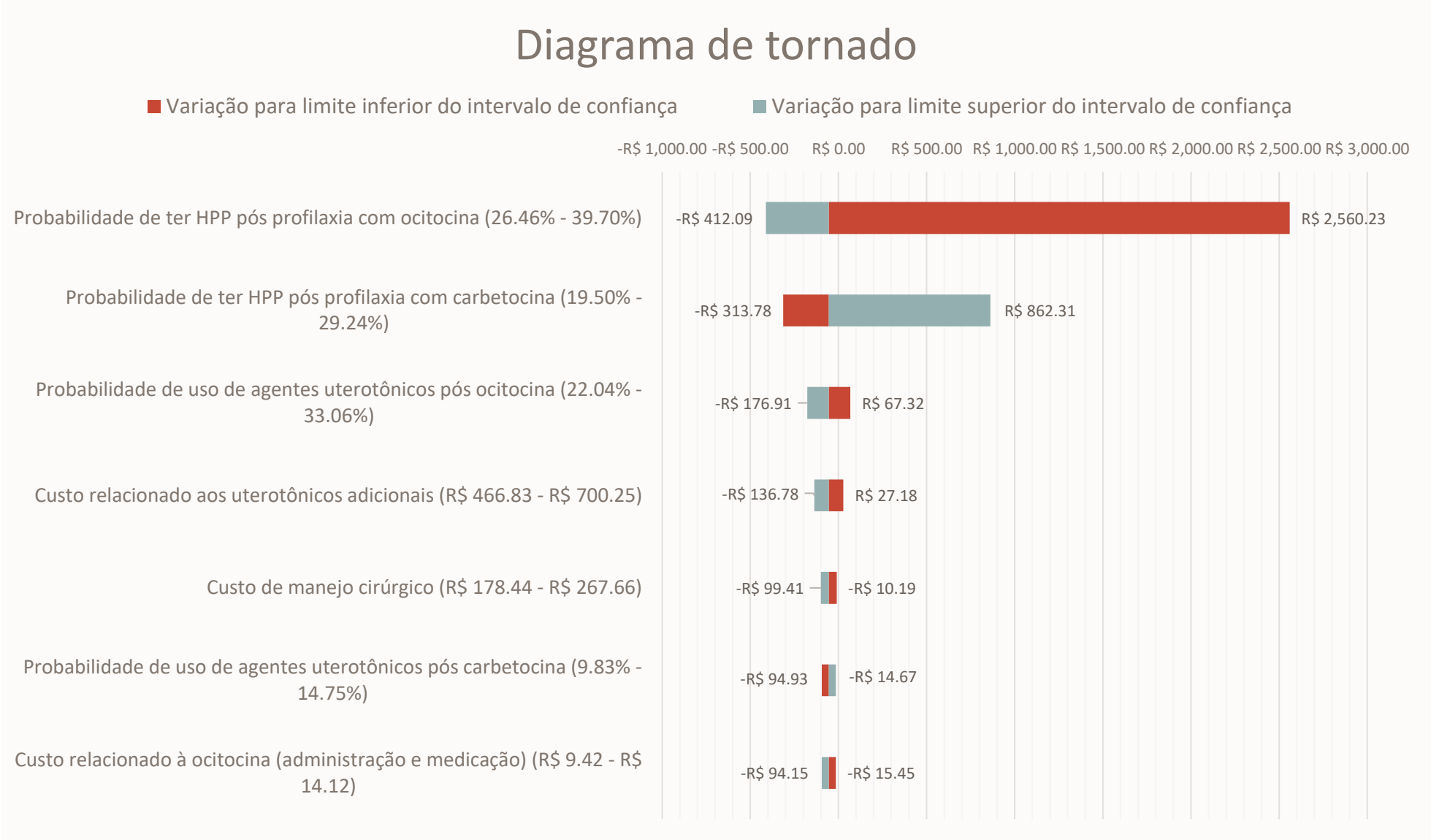
Tecnologia	Custo	Efetividade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Carbetocina	R\$ 304,28	0,756	-R\$ 4,77	0,087	-R\$ 54,80
Ocitocina	R\$ 309,06	0,669			

O uso de carbetocina como medicação para profilaxia de HPP neste cenário resultou em um custo incremental de R\$ -4,77 e uma efetividade incremental de 0,087 quando comparada à ocitocina, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ -54,80. Um custo relevante que não foi considerado é o da administração por bomba de infusão, a qual estima-se ser mais cara do que uma administração intravenosa ou intramuscular comum. Como não há um código específico no SIGTAP que relacione esse custo, o valor de administração considerado para ocitocina provavelmente é um custo mais baixo do que o valor real praticado no sistema público.

Na análise de sensibilidade univariada, observou-se que o valor que mais influencia a Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) é a probabilidade de uma paciente ter HPP

após profilaxia com ocitocina. Em seguida, a probabilidade de HPP após profilaxia com carbetocina, a qual demonstra ter grande impacto na análise. A seguir podemos verificar o gráfico de Tornado com os principais parâmetros:

Figura 14 Análise de sensibilidade determinística no cenário com taxa de desperdício.



Para a análise de sensibilidade probabilística, o painel de custo-efetividade apresentou valores majoritariamente em quadrantes com efetividade maior que zero. Esse resultado refletiu a curva de aceitabilidade acima de 60% para a carbetocina em relação a ocitocina. O resultado de 1000 simulações de Monte-Carlo mostra a relação próxima entre as medicações uma vez que os pontos apresentam grande sobreposição. A seguir estão os gráficos com os resultados dessa análise:

Figura 15 Painel de custo-efetividade para o cenário com taxa de desperdício.

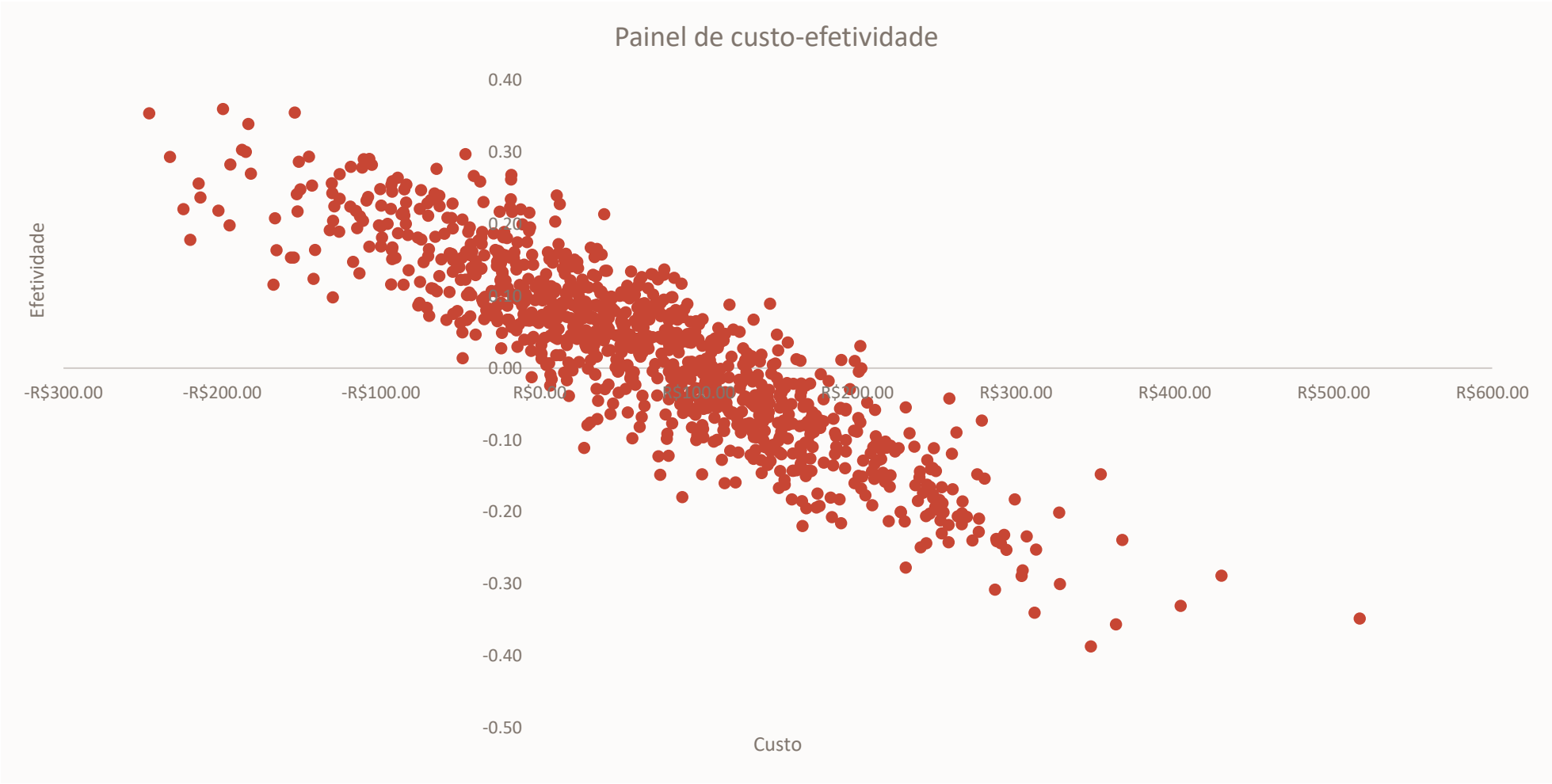


Figura 16 Curva de aceitabilidade para o cenário com taxa de desperdício

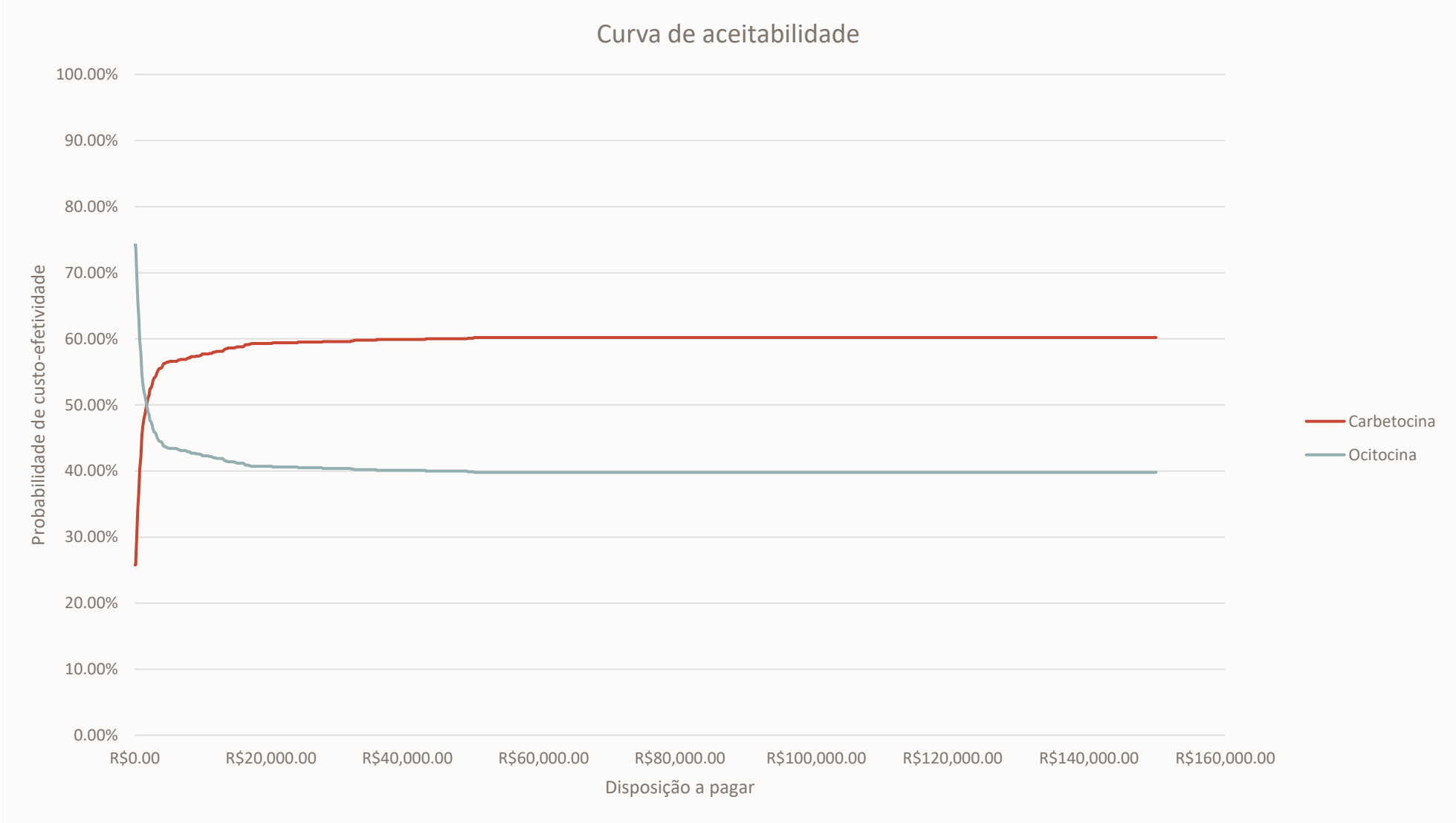
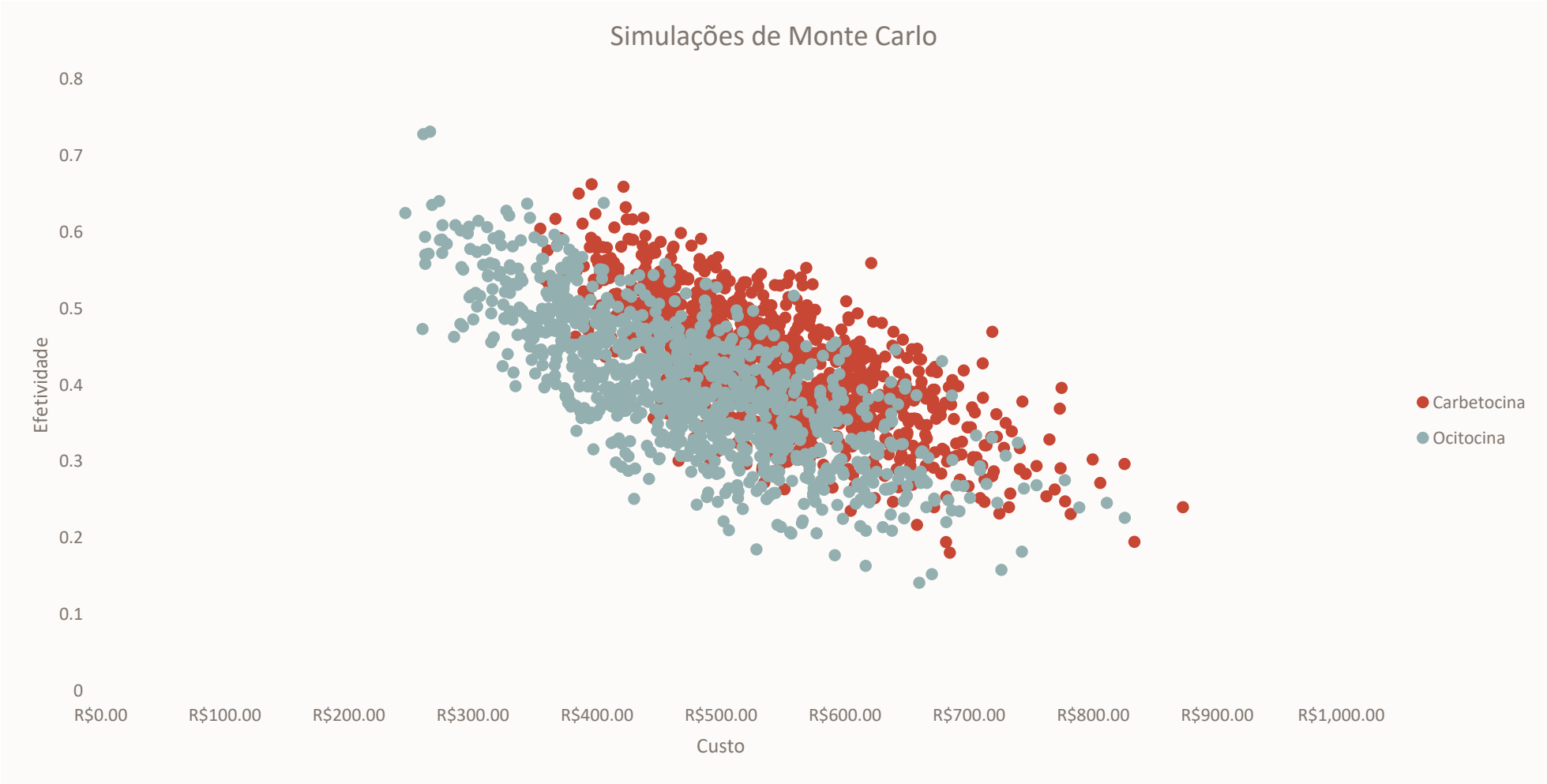


Figura 17 Simulações de Monte Carlo para o cenário com taxa de desperdício.



11.12.2. HPP sem considerar taxa de desperdício de ocitocina

Considerando casos de HPP quando há sangramento a partir de 500 mL e não há taxa de desperdício de ocitocina, o resultado foi:

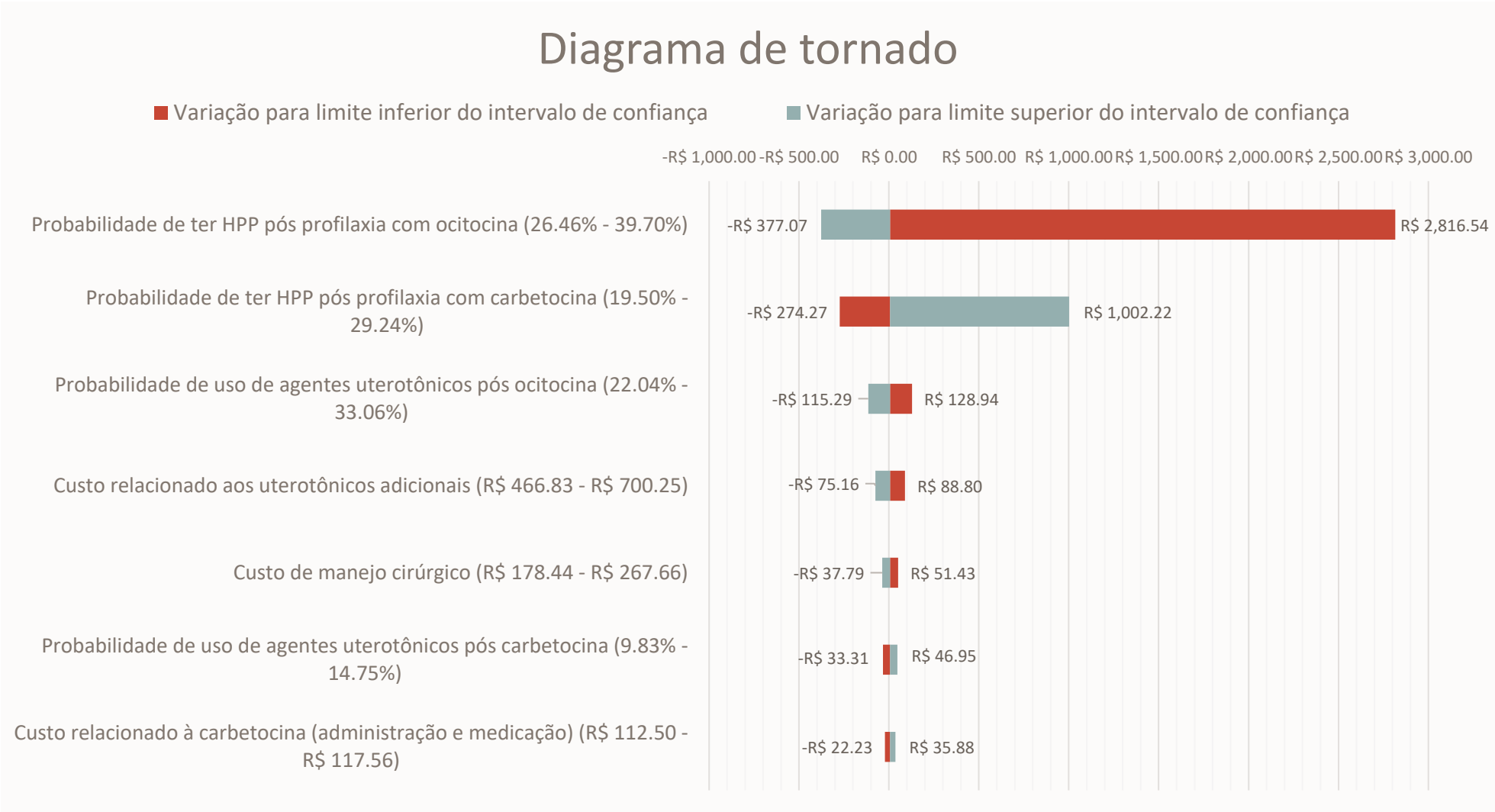
Tabela 18 Custo-efetividade para o cenário sem taxa de desperdício.

Tecnologia	Custo	Efetividade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Carbetocina	R\$ 304,28	0,756	R\$ 0,59	0,087	R\$ 6,82
Ocitocina	R\$ 303,69	0,669			

Neste cenário, a carbetocina permaneceu com custo menor em relação à ocitocina resultando em um custo incremental de R\$ 0,59. Como a mudança na taxa de desperdício implica apenas nos custos, tivemos a mesma efetividade do caso anterior. O RCEI apresentou valor positivo em R\$ 6,82.

Ao analisarmos o Diagrama de Tornado, os parâmetros que mais influenciam o RCEI foram os mesmos do cenário anterior, com a probabilidade de ter HPP pós profilaxia com ocitocina assumindo um grau de influência maior.

Figura 18 Análise de sensibilidade determinística no cenário sem taxa de desperdício.



Na análise de sensibilidade probabilística, o painel de custo-efetividade continuou a apresentar valores majoritariamente em quadrantes com efetividade maior que zero e a curva de aceitabilidade acima de 60% para a carbetocina em relação a ocitocina. O resultado de 1000 simulações de Monte-Carlo mostra a relação próxima entre as medicações uma vez que os pontos apresentam grande sobreposição. A seguir estão os gráficos com os resultados dessa análise:

Figura 19 Painel de custo-efetividade para cenário sem taxa de desperdício.

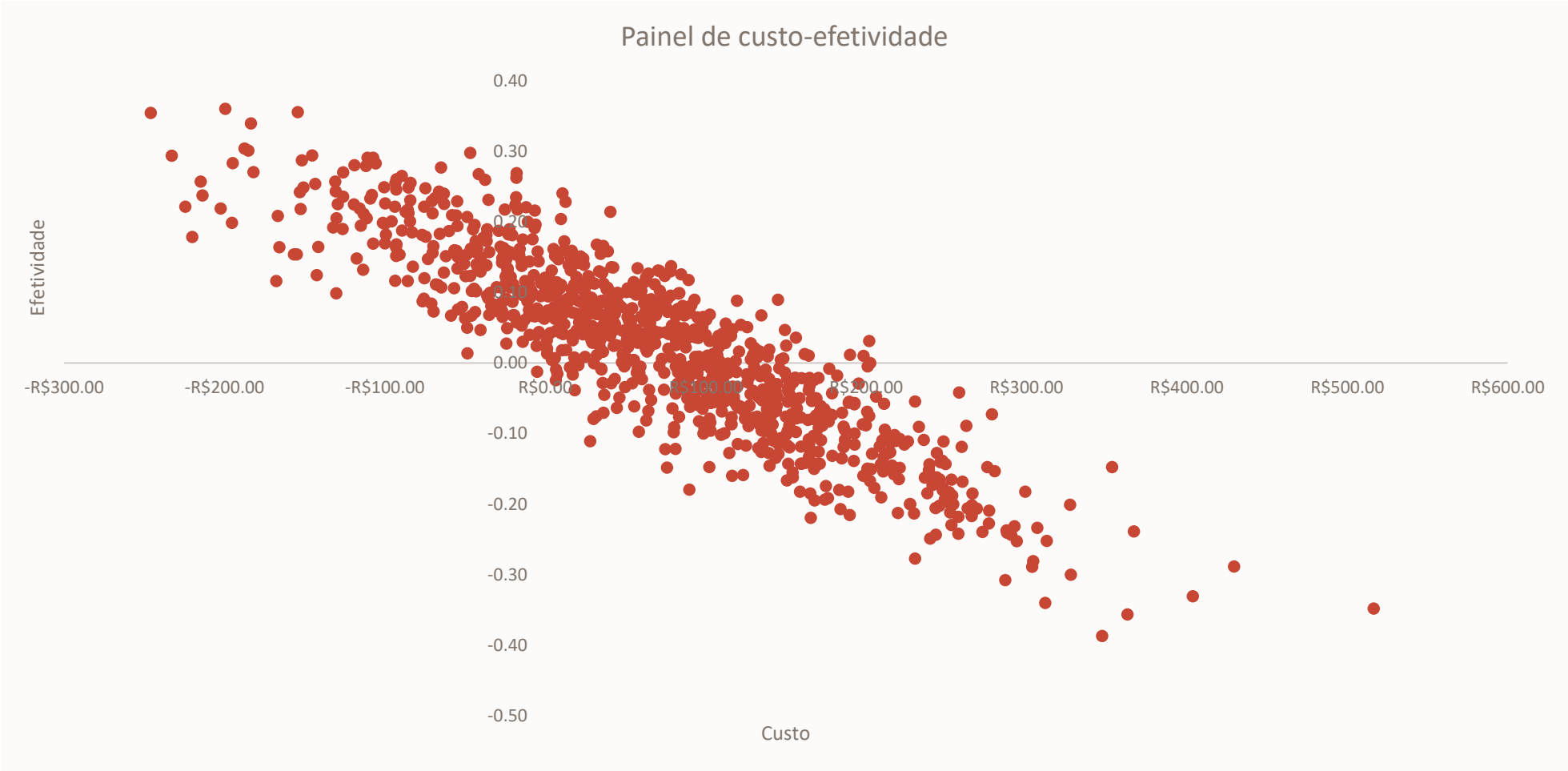


Figura 20 Curva de aceitabilidade para cenário sem taxa de desperdício.

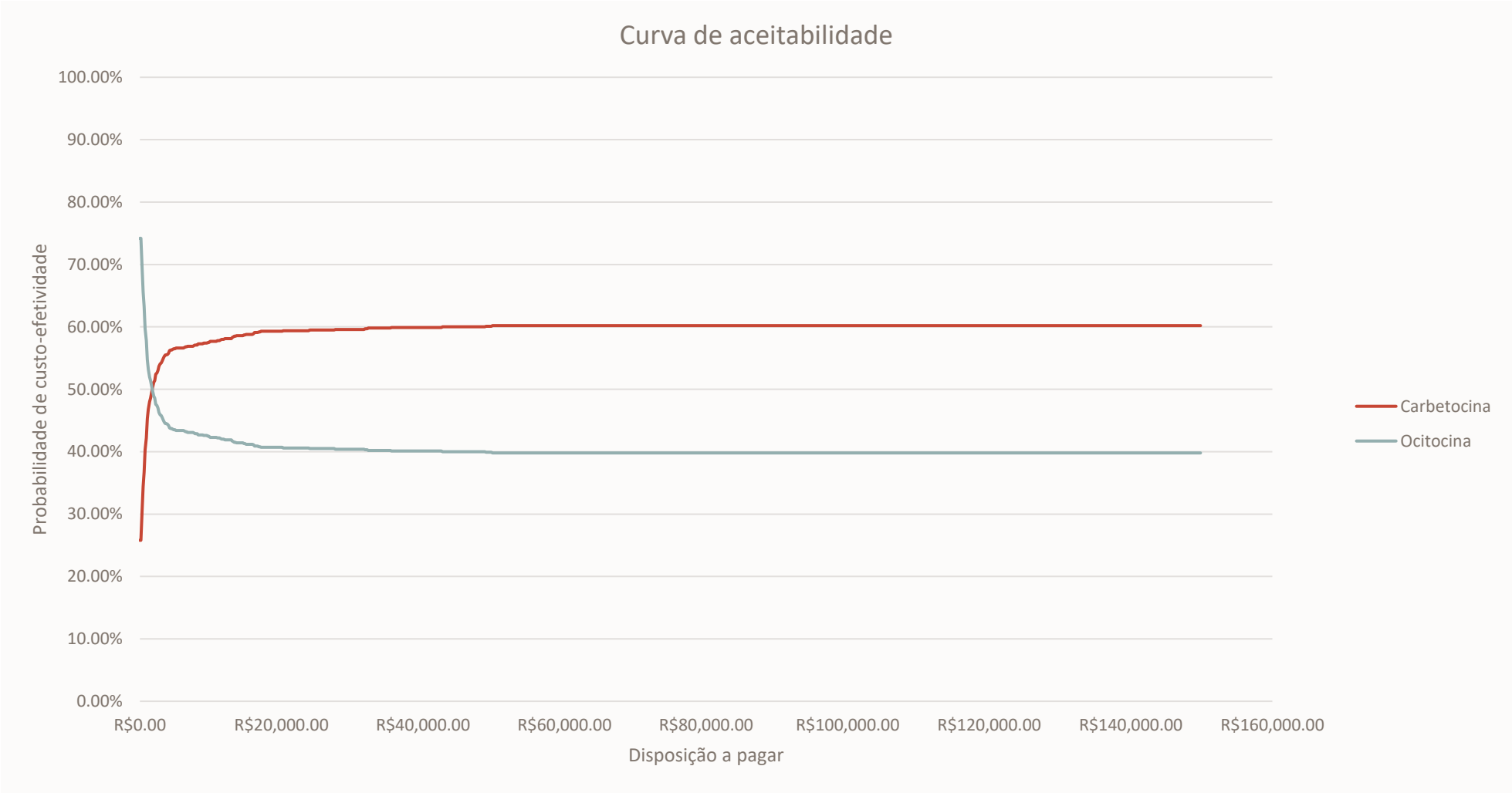
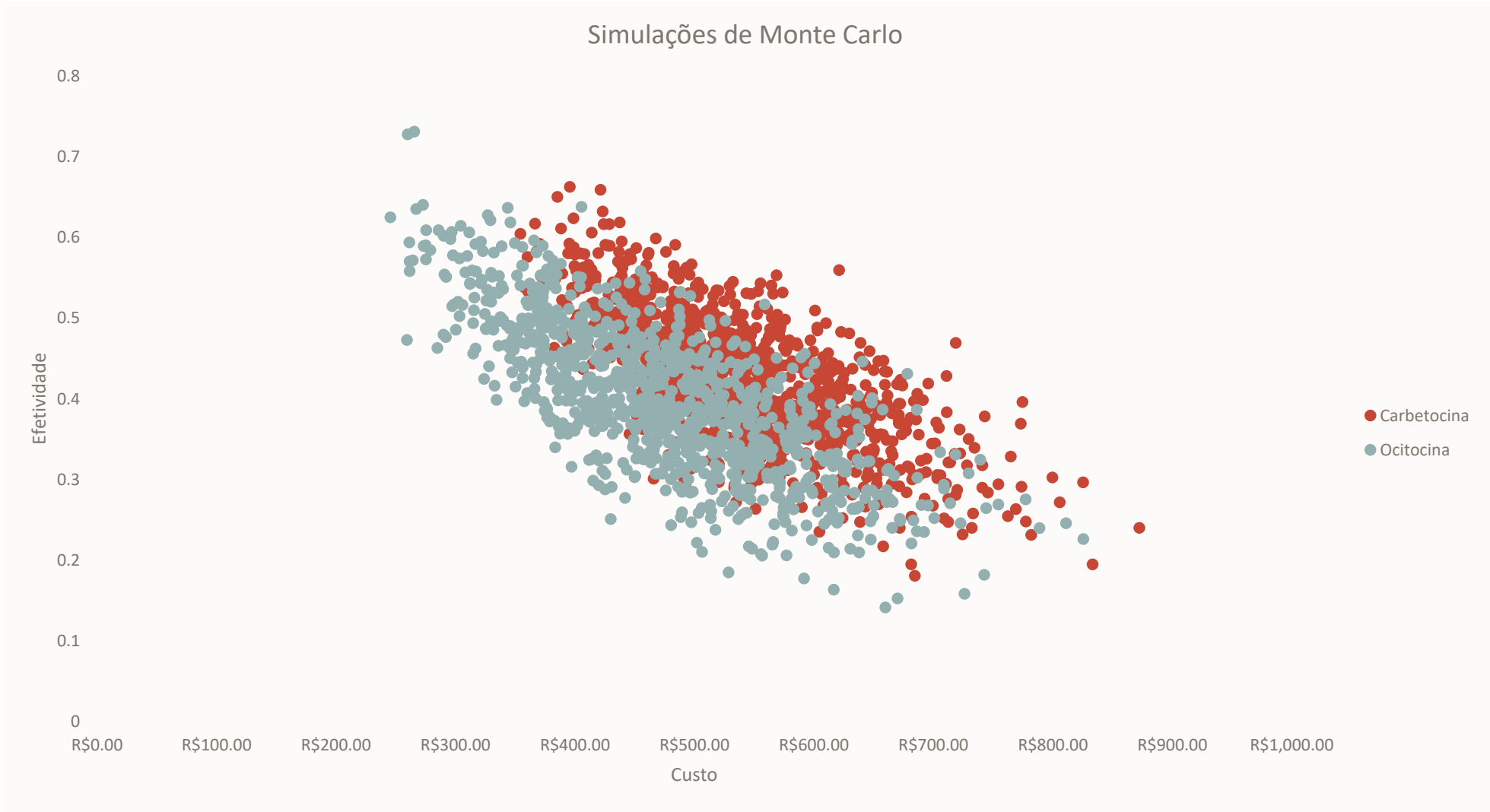


Figura 21 Simulações de Monte Carlo para cenário sem taxa de desperdício.



11.13. Impacto Orçamentário

11.13.1. População elegível

O funil populacional para a análise de impacto orçamentário inicia-se com a projeção da população brasileira feminina em idade fértil (15 a 49 anos) (115) de acordo com o IBGE (116):

Tabela 19 Estimativa da população feminina brasileira em idade fértil.

	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
15-19	7,419,176	7,332,931	7,231,549	7,152,834	7,117,070	7,089,291	7,090,699
20-24	8,058,974	7,877,885	7,732,483	7,601,342	7,495,658	7,404,243	7,318,466
25-29	8,557,655	8,554,527	8,498,854	8,401,581	8,230,970	8,039,027	7,858,757
30-34	8,529,636	8,492,259	8,474,016	8,475,221	8,501,254	8,530,339	8,527,750
35-39	8,701,247	8,669,057	8,632,896	8,591,073	8,541,313	8,492,081	8,455,572
40-44	8,455,331	8,552,992	8,620,632	8,657,882	8,663,516	8,644,914	8,613,835
45-49	7,583,125	7,771,526	7,944,063	8,102,291	8,246,251	8,370,379	8,468,309
Total	57,305,144	57,251,177	57,134,493	56,982,224	56,796,032	56,570,274	56,333,388

Após considerar a população do IBGE, como a perspectiva do presente dossiê é referente ao sistema público brasileiro, utiliza-se a proporção de 71,1% (117) para a população que irá utilizar o SUS.

Para estimar a proporção de partos via cesárea no Brasil foi utilizada a razão entre o número de pacientes com CIDs relacionados a parto via cesárea em 2023 no Sistema de Informações Hospitalares do DataSUS (SIH-DATASUS) e o número de mulheres em idade fértil no país no mesmo ano. O ano de 2023 foi utilizado como base por ser o último com dados completos para um período de um ano. Dessa forma, foi possível calcular a proporção de partos desse tipo e utilizar a taxa na projeção dos próximos cinco anos (2025 a 2029). Entende-se que considerar a mesma taxa de partos via cesárea para todos os anos é uma limitação da análise, uma vez que não foi possível encontrar um valor de tendência nos dados dos últimos 10 anos disponíveis no SIH-DATASUS. Os códigos CIDs utilizados para encontrar o valor de partos via cesárea no país foram:

Tabela 20 Códigos CID para rastreo de partos via cesárea no SUS.

CID	Código SIGTAP
Parto cesariano em gestação de alto risco	04.11.01.002-6
Parto cesariano	04.11.01.003-4
Parto cesariano c/ laqueadura tubaria	04.11.01.004-2

A partir do número de partos via cesárea associados aos códigos CID acima registrados no SIH-DATASUS e o número de mulheres em idade fértil no sistema público em 2023, foi possível calcular a proporção de partos via cesárea no SUS em relação ao número total de mulheres em idade fértil no país dentro dessa perspectiva:

Tabela 21 Proporção de partos via cesárea no SIH-DATASUS para 2023.

Número de pacientes que realizaram parto via cesárea no SUS em 2023	901.592
Número de mulheres em idade fértil no SUS em 2023	40,743,957
Proporção de partos via cesária no SUS em 2023	2,21%

Abaixo está representado o número total como população elegível ao impacto orçamentário:

Tabela 22 População total contemplada no impacto orçamentário em 5 anos.

	2025	2026	2027	2028	2029
População estimada pelo IBGE	40,622,625	40,514,361	40,381,979	40,221,465	40,053,039
População estimada que fará partos via cesárea no SUS	639,123	637,420	635,337	632,811	630,162

Em todos os cenários, para o *market share*, considerou-se que, no cenário atual, não há difusão de carbetocina no sistema de saúde público. Para o cenário proposto, adotou-se uma taxa de 20% de difusão da tecnologia por ano. Isso se deve ao fato de que a medicação é termoestável, a logística de transporte é similar à de outros medicamentos já incorporados, e a administração não exige treinamento especializado.

11.13.2. Resultados

Assim como feito na seção do modelo econômico, para a análise dos resultados do impacto orçamentário serão analisados os cenários com os dois pontos de corte e a inclusão de taxa de desperdício.

11.13.2.1.HPP considerando taxa de desperdício de ocitocina

Utilizando a taxa de difusão de Duratocin® em 20% ao ano, temos a divisão da população em números absolutos da seguinte forma nos cenários apresentados:

Tabela 23: População no cenário atual.

	Cenário atual				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	427,701	426,561	425,167	423,477	421,704

Pacientes que utilizarão ocitocina e não irão apresentar HPP					
Proporção de pacientes que utilizarão ocitocina, apresentarão hemorragia pós-parto e irão a óbito	0	0	0	0	0
Proporção de pacientes que utilizarão ocitocina, apresentarão hemorragia pós-parto e estabilizarão pós uso de uterotônicos adicionais	204,230	203,685	203,020	202,213	201,366
Proporção de pacientes que utilizarão ocitocina, apresentarão hemorragia pós-parto, utilizarão uterotônicos adicionais e terão necessidade de transfusão sanguínea	7,192	7,173	7,150	7,121	7,091
Proporção de pacientes que utilizarão carbetocina e não irão apresentar HPP	0	0	0	0	0
Proporção de pacientes que utilizarão carbetocina, apresentarão hemorragia pós-parto e irão a óbito	0	0	0	0	0
Proporção de pacientes que utilizarão carbetocina, apresentarão hemorragia pós-parto e estabilizarão pós uso de uterotônicos adicionais	0	0	0	0	0
Proporção de pacientes que utilizarão carbetocina, apresentarão hemorragia pós-parto, utilizarão uterotônicos adicionais e terão necessidade de transfusão sanguínea	0	0	0	0	0

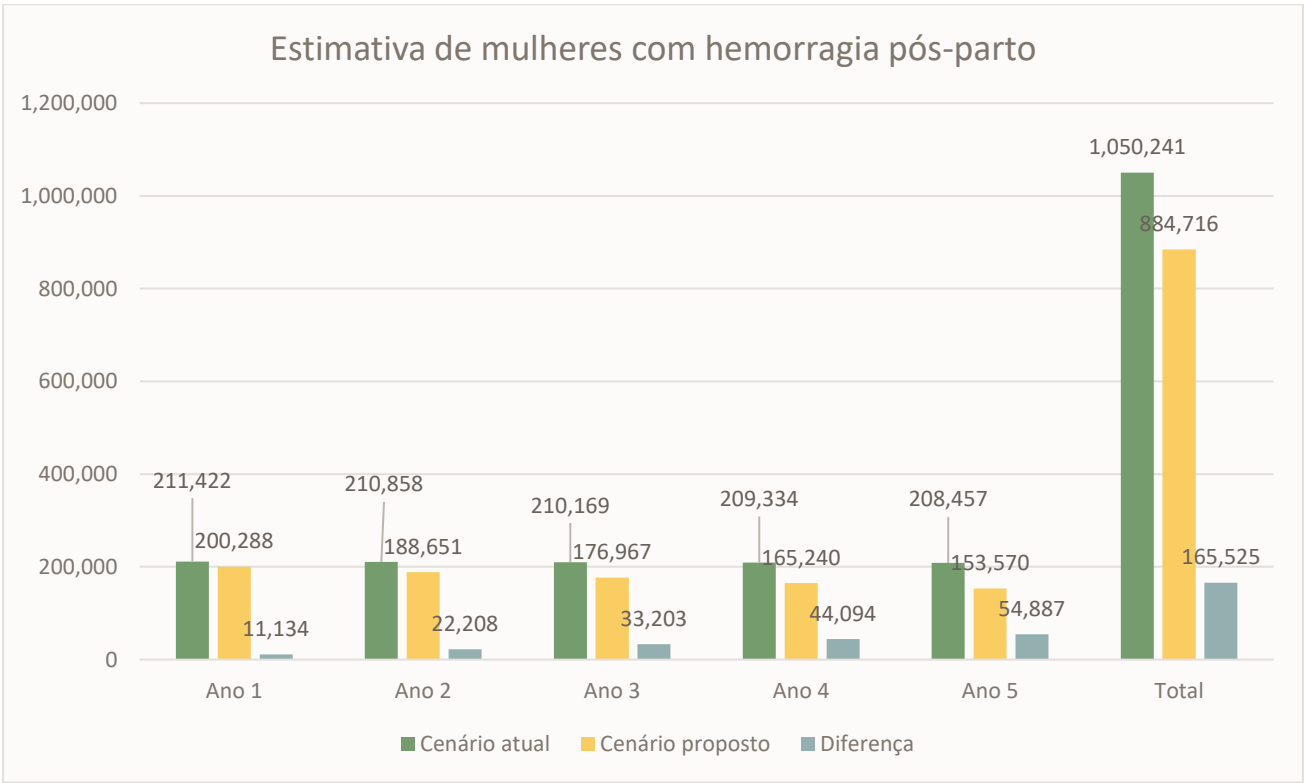
Tabela 24 População no cenário proposto.

	Cenário proposto				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes que utilizarão ocitocina e não irão apresentar HPP	342,161	255,937	170,067	84,695	0
Proporção de pacientes que utilizarão ocitocina, apresentarão hemorragia pós-parto e irão a óbito	0	0	0	0	0
Proporção de pacientes que utilizarão ocitocina, apresentarão hemorragia pós-parto e estabilizarão pós uso de uterotônicos adicionais	163,384	122,211	81,208	40,443	0
Proporção de pacientes que utilizarão ocitocina, apresentarão hemorragia pós-parto, utilizarão uterotônicos adicionais e terão necessidade de transfusão sanguínea	5,754	4,304	2,860	1,424	0
Proporção de pacientes que utilizarão carbetocina e não irão apresentar HPP	96,674	192,832	288,303	382,876	476,591
Proporção de pacientes que utilizarão carbetocina, apresentarão hemorragia pós-parto e irão a óbito	0	0	0	0	0
Proporção de pacientes que utilizarão carbetocina, apresentarão hemorragia	30,880	61,595	92,091	122,300	152,234

pós-parto e estabilização pós uso de uterotônicos adicionais					
Proporção de pacientes que utilizarão carbetocina, apresentarão hemorragia pós-parto, utilizarão uterotônicos adicionais e terão necessidade de transfusão sanguínea	271	541	808	1,073	1,336

Considerando que a carbetocina visa a prevenção de HPP, é possível estimar o número de mulheres que não terão HPP por conta da maior difusão da tecnologia em 5 anos:

Figura 22 Estimativa de mulheres com HPP em 5 anos



Sabendo que os custos inclusos no impacto orçamentário são os mesmos informados no modelo econômico, é possível analisar os resultados de acordo com a população descrita:

Tabela 25 Cenário atual considerando taxa de desperdício.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ocitocina	R\$ 197,526,000.70	R\$ 196,999,574.63	R\$ 196,355,869.59	R\$ 195,575,376.54	R\$ 194,756,411.64
Carbetocina	R\$ 0.00	R\$ 0.00	R\$ 0.00	R\$ 0.00	R\$ 0.00
Total	R\$ 197,526,000.70	R\$ 196,999,574.63	R\$ 196,355,869.59	R\$ 195,575,376.54	R\$ 194,756,411.64

Tabela 26 Cenário proposto considerando taxa de desperdício.

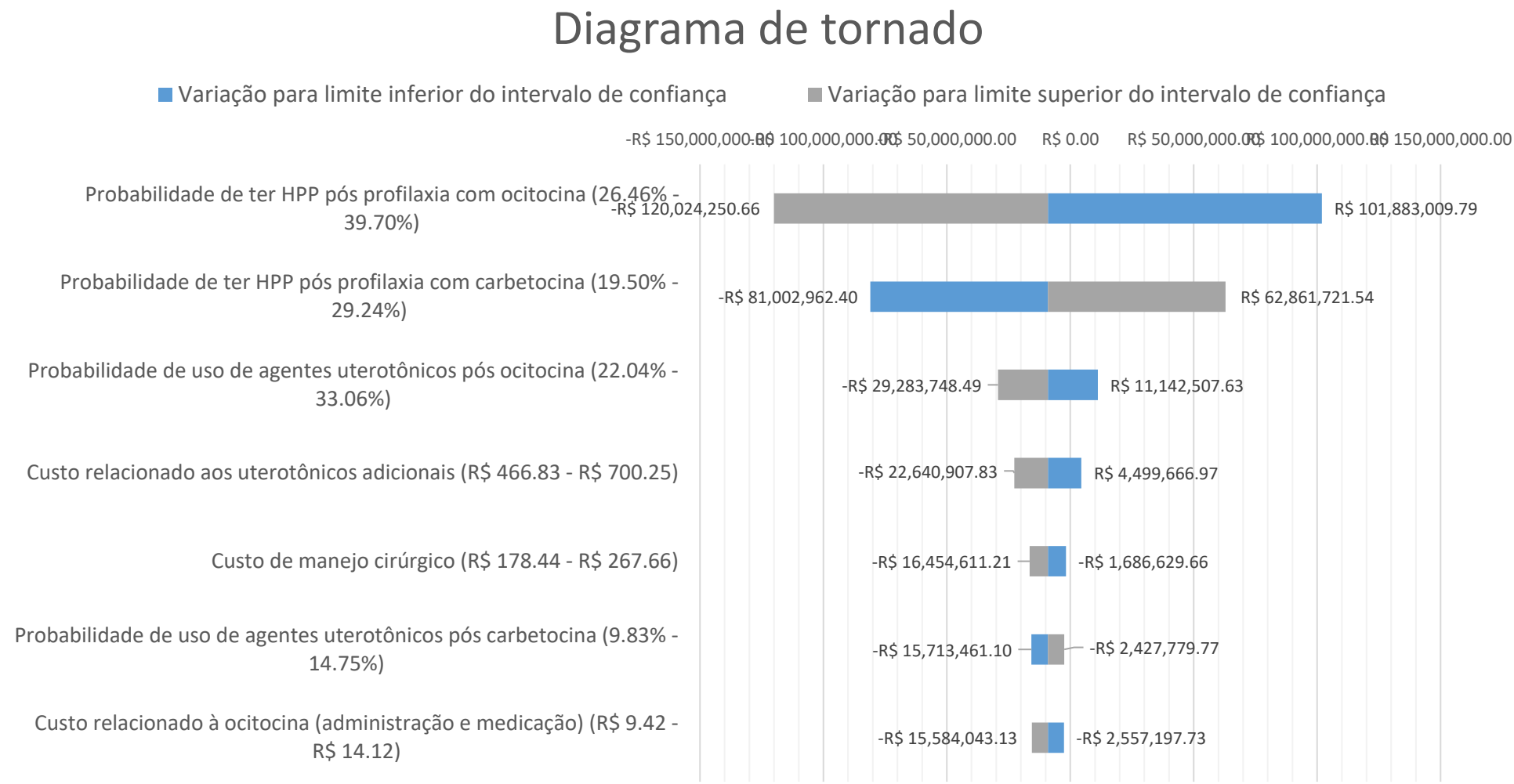
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ocitocina	R\$ 158,020,800.56	R\$ 118,199,744.78	R\$ 78,542,347.84	R\$ 39,115,075.31	R\$ 0.00
Carbetocina	R\$ 38,895,094.30	R\$ 77,582,870.15	R\$ 115,994,046.91	R\$ 154,043,977.73	R\$ 191,748,655.09
Total	R\$ 196,915,894.86	R\$ 195,782,614.93	R\$ 194,536,394.75	R\$ 193,159,053.03	R\$ 191,748,655.09

Tabela 27 Impacto orçamentário considerando taxa de desperdício.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 197,526,000.70	R\$ 196,999,574.63	R\$ 196,355,869.59	R\$ 195,575,376.54	R\$ 194,756,411.64
Cenário proposto	R\$ 196,915,894.86	R\$ 195,782,614.93	R\$ 194,536,394.75	R\$ 193,159,053.03	R\$ 191,748,655.09
Impacto orçamentário	-R\$ 610,105.84	-R\$ 1,216,959.70	-R\$ 1,819,474.84	-R\$ 2,416,323.50	-R\$ 3,007,756.55

Ao analisar o impacto orçamentário em 5 anos, temos uma economia total de R\$ 9,0770,620.43. A análise de sensibilidade determinística indica que os parâmetros de probabilidade de ocorrência de HPP pós profilaxia com ocitocina e carbetocina, e a probabilidade de uso de agentes uterotônicos adicionais exercem maior influência no valor total do impacto orçamentário:

Figura 23 Análise de sensibilidade determinística no cenário com taxa de desperdício.



11.13.2.2.HPP sem taxa de desperdício de ocitocina

Em relação a população, temos o mesmo *market share* da seção anterior, uma vez que a taxa de desperdício influencia apenas nos custos. Sendo assim, os valores para cenário atual, proposto e o impacto orçamentário são:

Tabela 28 Cenário atual sem considerar taxa de desperdício.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ocitocina	R\$ 194,095,788.96	R\$ 193,578,504.74	R\$ 192,945,978.20	R\$ 192,179,039.10	R\$ 191,374,296.24
Carbetocina	R\$ 0.00	R\$ 0.00	R\$ 0.00	R\$ 0.00	R\$ 0.00
Total	R\$ 194,095,788.96	R\$ 193,578,504.74	R\$ 192,945,978.20	R\$ 192,179,039.10	R\$ 191,374,296.24

Tabela 29 Cenário proposto sem considerar taxa de desperdício.

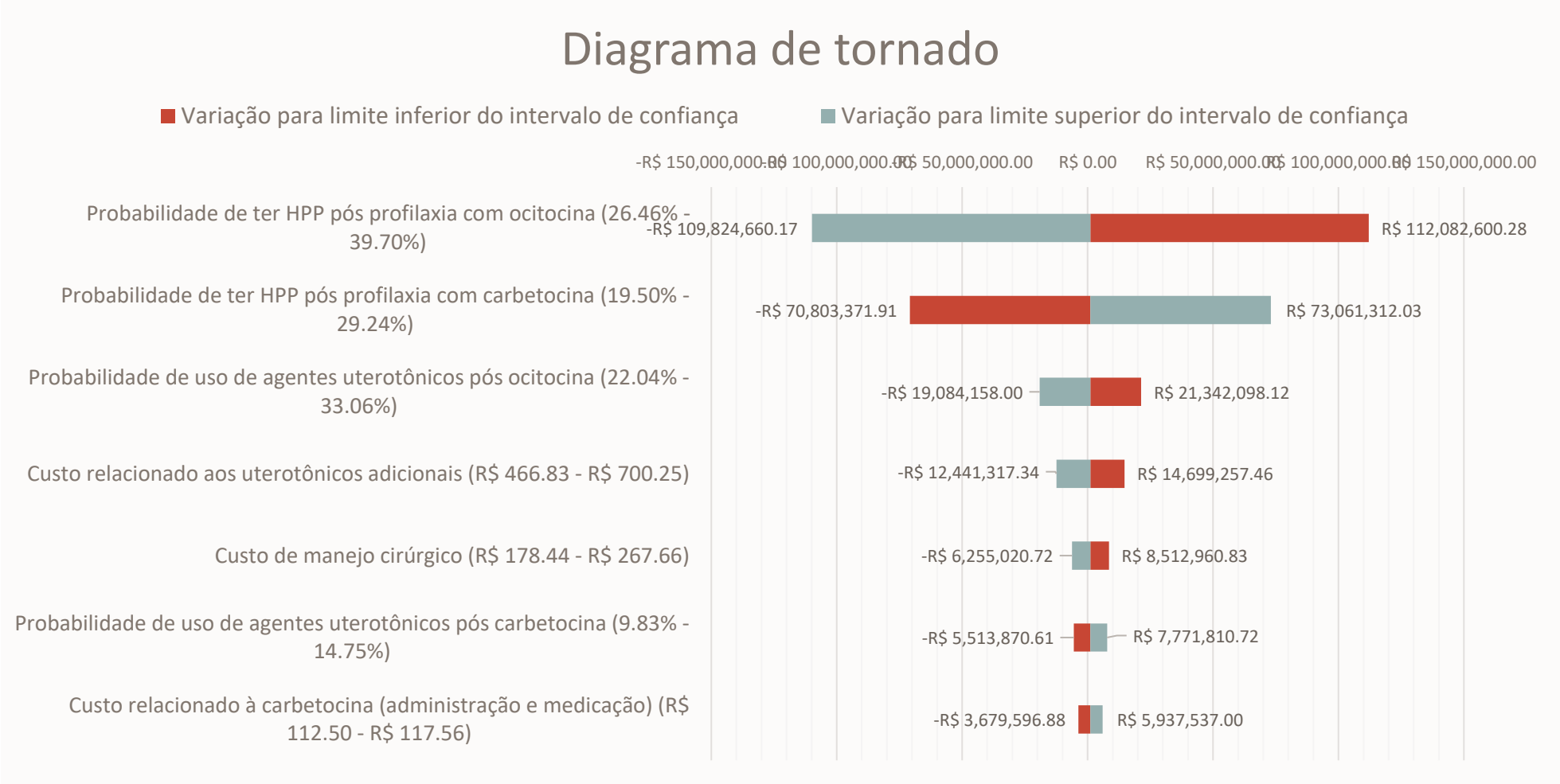
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ocitocina	R\$ 155,276,631.17	R\$ 116,147,102.85	R\$ 77,178,391.28	R\$ 38,435,807.82	R\$ 0.00
Carbetocina	R\$ 38,895,094.30	R\$ 77,582,870.15	R\$ 115,994,046.91	R\$ 154,043,977.73	R\$ 191,748,655.09
Total	R\$ 194,171,725.47	R\$ 193,729,973.00	R\$ 193,172,438.19	R\$ 192,479,785.54	R\$ 191,748,655.09

Tabela 30 Impacto orçamentário sem considerar taxa de desperdício.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 194,095,788.96	R\$ 193,578,504.74	R\$ 192,945,978.20	R\$ 192,179,039.10	R\$ 191,374,296.24
Cenário proposto	R\$ 194,171,725.47	R\$ 193,729,973.00	R\$ 193,172,438.19	R\$ 192,479,785.54	R\$ 191,748,655.09
Impacto orçamentário	R\$ 75,936.51	R\$ 151,468.26	R\$ 226,459.99	R\$ 300,746.45	R\$ 374,358.86

De acordo com o impacto orçamentário em 5 anos, temos um impacto orçamentário total de R\$1,128,970.06. A análise de sensibilidade determinística indica que os mesmos parâmetros da análise anterior exercem maior influência no valor total do impacto orçamentário:

Figura 24 Análise de sensibilidade determinística no cenário sem taxa de desperdício.



11.14. Discussão

Para a avaliação econômica foi realizada a análise de dois cenários distintos: HPP com e sem taxa de desperdício. A apresentação desses cenários consiste em tornar a avaliação mais completa e transparente possível.

O cenário menos favorável em relação à carbetocina ocorreu ao não considerar a taxa de desperdício. O caso apresentou um RCEI de R\$ 6,82 e um impacto orçamentário de R\$ 1,128,970.06 em 5 anos. O RCEI foi abaixo do limiar sugerido pela Diretriz de Avaliação Econômica de Tecnologia em Saúde (114) de 1 PIB per capita (118), e como a razão foi negativa, o impacto orçamentário representou um caso de economia ao sistema público.

Dentre as análises, o cenário com taxa de desperdício demonstrou o melhor resultado de carbetocina em relação à ocitocina. Nesse caso, a RCEI foi de R\$ -54,80, fato que refletiu um impacto orçamentário de R\$ -9,070,620.43 em 5 anos, indicando uma redução ainda maior de custos ao sistema público brasileiro com a incorporação e difusão da tecnologia.

Em todos os cenários, o RCEI foi abaixo do limiar não-oficial de 1 PIB per capita. Além disso, considerando a maior efetividade de carbetocina em relação à ocitocina, é possível estimar que 165,525 mulheres em 5 anos podem ter uma profilaxia mais eficaz com Duratocin® e não irão apresentar a HPP.

12. Referências bibliográficas

1. A roadmap to combat postpartum haemorrhage between 2023 and 2030 [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081802>
2. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl*. 2016 Oct 8;388(10053):1775–812.
3. Organização Pan-Americana da Saúde. Manual de orientação para o curso de prevenção de manejo obstétrico da hemorragia: Zero Morte Materna por Hemorragia. Brasília: OPAS; 2018.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Brasil reduziu 8,4% a razão de mortalidade materna e investe em ações com foco na saúde da mulher. 2020; Available from: <https://aps.saude.gov.br/noticia/8736>.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico no 29: Mortalidade proporcional por grupos de causas em mulheres no Brasil em 2010 e 2019. 2021; Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_29.pdf.
6. UNFPA Brasil [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 19]. A razão da mortalidade materna no Brasil aumentou 94% durante a pandemia. Fundo de População da ONU alerta para grave retrocesso. Available from: <https://brasil.unfpa.org/pt-br/news/razao-da-mortalidade-materna-no-brasil-aumentou-94-durante-pandemia-fundo-de-populacao-da-onu>
7. Maswime S, Buchmann E. A systematic review of maternal near miss and mortality due to postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet*. 2017 Apr;137(1):1–7.
8. Fawcus S. Review: Prevention of postpartum haemorrhage (PPH) and deaths from PPH. *Obstet Gynaecol Forum* [Internet]. 2010 Sep 10 [cited 2024 Jun 20];20(3). Available from: <http://www.ajol.info/index.php/ogf/article/view/59327>
9. Amanuel T, Dache A, Dona A. Postpartum Hemorrhage and its Associated Factors Among Women who Gave Birth at Yirgalem General Hospital, Sidama Regional State, Ethiopia. *Health Serv Res Manag Epidemiol*. 2021 Jan;8:233339282110627.
10. Chauke L, Bhoora S, Ngene NC. Postpartum haemorrhage - an insurmountable problem? *Case Rep Womens Health*. 2023 Feb 1;37:e00482.
11. Lifesaving solution dramatically reduces severe bleeding after childbirth [Internet]. [cited 2024 Jun 23]. Available from: <https://www.who.int/news/item/09-05-2023-lifesaving-solution-dramatically-reduces-severe-bleeding-after-childbirth>
12. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Jun;2(6):e323–33.

13. The World Health Report 2005. Make every mother and child count [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9241562900>
14. Donnay F. Maternal survival in developing countries: what has been done, what can be achieved in the next decade. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2000 Jul;70(1):89–97.
15. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, CLINICAL PRACTICE OBSTETRICS COMMITTEE. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2009 Oct;31(10):980–93.
16. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: WHO; 2012.
17. Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, Resch B, Descamps P, Marpeau L. Long-term psychological impact of severe postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Jun;90(6):615–20.
18. Management of Postpartum Haemorrhage (PPH).
19. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2017 Apr;124(5):e106–49.
20. Reale SC, Easter SR, Xu X, Bateman BT, Farber MK. Trends in Postpartum Hemorrhage in the United States From 2010 to 2014. *Anesth Analg*. 2020 May;130(5):e119–22.
21. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, El-Refaey H, England A, Federici AB, et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion (Paris)*. 2014 Jul;54(7):1756–68.
22. Lalonde A, International Federation of Gynecology and Obstetrics. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2012 May;117(2):108–18.
23. Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Apr 1;95(7):442–9.
24. Magann EF, Evans S, Chauhan SP, Lanneau G, Fisk AD, Morrison JC. The length of the third stage of labor and the risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):290–3.
25. Organização Pan-Americana da Saúde. Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica. Brasília: OPAS; 2018.
26. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg*. 2010 May 1;110(5):1368–73.
27. Giannella L, Mfuta K, Pedroni D, Delrio E, Venuta A, Bergamini E, et al. Delays in the delivery room of a primary maternity unit: a retrospective analysis of obstetric outcomes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2013 Apr;26(6):593–7.

28. Dilla AJ, Waters JH, Yazer MH. Clinical validation of risk stratification criteria for peripartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2013 Jul;122(1):120–6.
29. Kawakita T, Mokhtari N, Huang JC, Landy HJ. Evaluation of Risk-Assessment Tools for Severe Postpartum Hemorrhage in Women Undergoing Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol*. 2019 Dec;134(6):1308–16.
30. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z, et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet Lond Engl*. 2013 May 18;381(9879):1747–55.
31. Muñoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS, Bonnet MP, De Robertis E, Fornet I, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus*. 2019 Mar;17(2):112–36.
32. Mehrabadi A, Liu S, Bartholomew S, Hutcheon JA, Kramer MS, Liston RM, et al. Temporal trends in postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage in Canada from 2003 to 2010. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2014 Jan;36(1):21–33.
33. Corbetta-Rastelli CM, Friedman AM, Sobhani NC, Arditi B, Goffman D, Wen T. Postpartum Hemorrhage Trends and Outcomes in the United States, 2000-2019. *Obstet Gynecol*. 2023 Jan 1;141(1):152–61.
34. van Stralen G, von Schmidt Auf Altenstadt JF, Bloemenkamp KWM, van Roosmalen J, Hukkelhoven CWPM. Increasing incidence of postpartum hemorrhage: the Dutch piece of the puzzle. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Oct;95(10):1104–10.
35. Esteves-Pereira AP, Deneux-Tharaux C, Nakamura-Pereira M, Saucedo M, Bouvier-Colle MH, Leal M do C. Caesarean Delivery and Postpartum Maternal Mortality: A Population-Based Case Control Study in Brazil. *PloS One*. 2016;11(4):e0153396.
36. Rocha Filho EA, Costa ML, Cecatti JG, Parpinelli MA, Haddad SM, Sousa MH, et al. Contribution of antepartum and intrapartum hemorrhage to the burden of maternal near miss and death in a national surveillance study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Jan;94(1):50–8.
37. Betti T, Gouveia HG, Gasparin VA, Vieira LB, Strada JKR, Fagherazzi J. Prevalência dos fatores de risco para hemorragia pós-parto primária em um hospital universitário. *Rev Bras Enferm*. 2023;76(5):e20220134.
38. Guimarães NM, Freitas VC de S, Senzi CG de, Frias DFR, Gil GT, Lima LD dos SC. Partos no sistema único de saúde (SUS) brasileiro: prevalência e perfil das parturientes / Childbirths under the unified health system (SUS) of brazil: prevalence and profile of parturients. *Braz J Dev*. 2021 Feb 8;7(2):11942–58.
39. World Health Organization. WHO Statement on Caesarean Section Rates. Geneva: WHO; 2015.
40. Liu S, Liston RM, Joseph KS, Heaman M, Sauve R, Kramer MS, et al. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned

vaginal delivery at term. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 2007 Feb 13;176(4):455–60.

41. Sheldon WR, Blum J, Vogel JP, Souza JP, Gülmezoglu AM, Winikoff B, et al. Postpartum haemorrhage management, risks, and maternal outcomes: findings from the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2014 Mar;121 Suppl 1:5–13.
42. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Hemorragia pós-parto: prevenção, diagnóstico e manejo não cirúrgico - Edição Especial 2024.
43. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. Int J Gynaecol Obstet. 2022 Mar;157(Suppl 1):3–50.
44. Pacagnella RC, Borovac-Pinheiro A, Silveira C, Siani Morais S, Argenton JLP, Souza JP, et al. The golden hour for postpartum hemorrhage: Results from a prospective cohort study. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. 2022 Mar;156(3):450–8.
45. Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2006 Aug;113(8):919–24.
46. Salati JA, Leathersich SJ, Williams MJ, Cuthbert A, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Apr 29;2019(4):CD001808.
47. Chauleur C, Fanget C, Tourne G, Levy R, Larchez C, Seffert P. Serious primary post-partum hemorrhage, arterial embolization and future fertility: a retrospective study of 46 cases. Hum Reprod Oxf Engl. 2008 Jul;23(7):1553–9.
48. Bazile J, Rigodon J, Berman L, Boulanger VM, Maistrellis E, Kausiwa P, et al. Intergenerational impacts of maternal mortality: Qualitative findings from rural Malawi. Reprod Health. 2015 May 6;12 Suppl 1(Suppl 1):S1.
49. Ricbourg A, Gosme C, Gayat E, Ventre C, Barranger E, Mebazaa A. Emotional impact of severe post-partum haemorrhage on women and their partners: an observational, case-matched, prospective, single-centre pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Oct;193:140–3.
50. Kirigia JM, Mwabu GM, Orem JN, Muthuri RDK. Indirect cost of maternal deaths in the WHO African Region in 2010. BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Aug 31;14:299.
51. Marshall AL, Durani U, Bartley A, Hagen CE, Ashrani A, Rose C, et al. The impact of postpartum hemorrhage on hospital length of stay and inpatient mortality: a National Inpatient Sample-based analysis. Am J Obstet Gynecol. 2017 Sep;217(3):344.e1-344.e6.
52. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Diretrizes de Atenção à Gestante: a operação cesariana. Nº 179. Março/2016.

53. Robinson D, Basso M, Chan C, Duckitt K, Lett R. Guideline No. 431: Postpartum Hemorrhage and Hemorrhagic Shock. *J Obstet Gynaecol Can.* 2022 Dec 1;44(12):1293-1310.e1.
54. Matos D da C, Amorim HMP, Zattar AK, Pelegrini JGR, Anese D, Cabral KCS, et al. Panorama epidemiológico da hemorragia pós-parto no Brasil: Tendências, desafios e intervenções. *Braz J Implantol Health Sci.* 2024 Mar 5;6(3):302–11.
55. Winter C, Macfarlane A, Deneux-Tharaux C, Zhang WH, Alexander S, Brocklehurst P, et al. Variations in policies for management of the third stage of labour and the immediate management of postpartum haemorrhage in Europe. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2007 Jul;114(7):845–54.
56. Rath W. Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Nov;147(1):15–20.
57. Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Nov;280(5):707–12.
58. Amornpetchakul P, Lertbunnaphong T, Boriboonhiransarn D, Leetheeragul J, Sirisomboon R, Jiraprasertwong R. Intravenous carbetocin versus intravenous oxytocin for preventing atonic postpartum hemorrhage after normal vaginal delivery in high-risk singleton pregnancies: a triple-blind randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Aug;298(2):319–27.
59. Ai W, Zeng Y, Ma Y, Liu L, Fan D, Wu S, et al. Side-effects of carbetocin to prevent postpartum hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res Perspect.* 2021 Apr;9(2):e00745.
60. Fagundes AJ, Guelfi B, Neto JS, Yamamoto Y. Desafios da distribuição de medicamentos refrigerados. *Rev Mundo Logística [Internet].* 2021; Available from: [https://crasp.gov.br/centro/conteudo/Distribuição de Medicamentos Refrigerados_1.pdf](https://crasp.gov.br/centro/conteudo/Distribuição%20de%20Medicamentos%20Refrigerados_1.pdf).
61. United Nations Environment Programme (UNEP). Why optimized cold-chains could save a billion COVID vaccines. 2020.
62. Torloni MR, Gomes Freitas C, Kartoglu UH, Metin Gülmezoglu A, Widmer M. Quality of oxytocin available in low- and middle-income countries: a systematic review of the literature. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2016 Dec;123(13):2076–86.
63. Silva TD da, Macêdo DC dos S, Lucena JN dos S, Silva RMF da, Soares LA de L, Pereira MC, et al. Systematic assessment of the drugs cold chain in Brazil by pharmaceutical professionals. *Res Soc Dev.* 2021 Jun 13;10(7):e5010716144–e5010716144.
64. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018 Jan 4;46(D1):D1074–82.
65. Bula profissional ANVISA. Duratocin® Laboratórios Ferring Ltda. Solução injetável 100 mcg/mL.

66. Malm M, Madsen I, Kjellström J. Development and stability of a heat-stable formulation of carbetocin for the prevention of postpartum haemorrhage for use in low and middle-income countries. *J Pept Sci*. 2018 Jun;24(6):e3082.
67. El Behery MM, El Sayed GA, El Hameed AAA, Soliman BS, Abdelsalam WA, Bahaa A. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in obese nulliparous women undergoing emergency cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Apr 17;29(8):1257–60.
68. Elbohoty AEH, Mohammed WE, Sweed M, Bahaa Eldin AM, Nabhan A, Abd-El-Maeboud KHI. Randomized controlled trial comparing carbetocin, misoprostol, and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following an elective cesarean delivery. *Int J Gynecol Obstet*. 2016 Sep;134(3):324–8.
69. Carrillo-Gaucín S, Torres-Gómez LG. Carbetocina y oxitocina: prevención de hemorragia posparto en pacientes con factores de riesgo para atonía uterina. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*.
70. Ibrahim ZM, Sayed Ahmed WA, Abd El-Hamid EM, Taha OT, Elbahie AM. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in hypertensive women undergoing elective cesarean section. *Hypertens Pregnancy*. 2020 Jul 2;39(3):319–25.
71. Nahaer M, Nurunnobi A, Talukder S, Ferdousy H, Sharmin F, Islam G, et al. Carbetocin Versus Oxytocin for Prophylaxis of PPH Used During Caesarean Section: An Open Label Randomized Control Trial. *Bangladesh J Obstet Gynaecol*. 2020 Jul 5;33(2):113–8.
72. Taheripanah R, Shoman A, Karimzadeh MA, Zamaniyan M, Malih N. Efficacy of oxytocin versus carbetocin in prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section under general anesthesia: a prospective randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Nov 2;31(21):2807–12.
73. Jaffer D, Singh PM, Aslam A, Cahill AG, Palanisamy A, Monks DT. Preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a network meta-analysis of available pharmacologic agents. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Mar;226(3):347–65.
74. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
75. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898.
76. Boucher M, Horbay GL, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M, et al. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 1998;18(3):202–7.
77. Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, Doran TA, Lange IR, Luther ER, et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Mar;180(3):670–6.

78. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, Buchanan R, Winter C, Donald F, et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2010 Jul;117(8):929–36.
79. Moertl M, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial: Haemodynamic effects of oxytocin and carbetocin in caesarean section. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2011 Oct;118(11):1349–56.
80. Rosseland LA, Stubhaug A. Changes in Blood Pressure and Cardiac Output during Cesarean Delivery. *Perioper Med.*
81. Fahmy AA. Oxytocin Infusion after Oxytocin Bolus and Carbetocin Bolus to Reduce Blood Loss During and after Cesarean Section - A Randomized Clinical Trial.
82. Mohamed HF, Ibrahim MA. Comparative Study between Intravenous Bolus Dose of Carbetocin Versus Oxytocin during Cesarean Delivery in Healthy Parturients on Blood Loss: A Randomized Control Trial.
83. Whigham CA, Gorelik A, Loughnan TE, Trivedi A. Carbetocin versus oxytocin to reduce additional uterotonic use at non-elective caesarean section: a double-blind, randomised trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec 1;29(23):3866–9.
84. Fahmy NG, Yousef HM, Zaki HV. Comparative study between effect of carbetocin and oxytocin on isoflurane-induced uterine hypotonia in twin pregnancy patients undergoing cesarean section. *Egypt J Anaesth.* 2016 Jan;32(1):117–21.
85. Mohamed Ali Mohamed, Abd El Sattar Farhan, Aseem Anwar Abdo, Mohamed Emad Ahmed. Prophylactic Modified B-Lynch suture versus Medications During Cesarean Section in women at high risk of Atonic postpartum haemorrhage. *J Am Sci* 2016;12(1):56-61]. (ISSN: 1545-1003). <http://www.jofamericanscience.org>. 7. doi:10.7537/marsjas120116.07.
86. Farhad Siddiqua, S; Abbasi, S; Haque, N; Saqif Hasan, A. Carbetocin versus oxytocin in the active management of third stage of labour following caesarean section: An open label randomised control trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2017 Mar;124(S1):26–35.
87. Ratchanon S, Ouitrakul S, Jenkumwong P. Double-Blind Randomized Comparison of Carbetocin Versus Oxytocin for Decrease Blood Loss from Cesarean Section in Low-Risk Uterine Atony. *J Pregnancy Child Health [Internet].* 2017 [cited 2024 May 30];04(05). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/doubleblind-randomized-comparison-of-carbetocin-versus-oxytocin-for-decrease-blood-loss-from-cesarean-section-in-lowrisk-uterine-a-2376-127X-1000350-94513.html>
88. Mannaerts D, Van Der Veeken L, Coppejans H, Jacquemyn Y. Adverse Effects of Carbetocin versus Oxytocin in the Prevention of Postpartum Haemorrhage after Cesarean Section: A Randomized Controlled Trial. *J Pregnancy.* 2018;2018:1–6.
89. Yesmin S, Begum F, Bain S, Parvin S, Jahan FI, Farzana H. Carbetocin versus Oxytocin in the Prevention of Postpartum Haemorrhage after Cesarean Section. 35(2).

90. Kang S, Zhou L, Zhu L, Wang Y, Yue Y, Yan L. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage after elective caesarean section in high risk women: a prospective, randomized, open-label, controlled trial in China. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2022 Jan 18;49(1):1.
91. McDonagh F, Carvalho JCA, Abdulla S, Cordovani D, Downey K, Ye XY, et al. Carbetocin vs. oxytocin at elective caesarean delivery: a double-blind, randomised, controlled, non-inferiority trial of low- and high-dose regimens. *Anaesthesia*. 2022 Aug;77(8):892–900.
92. Rabow S, Jonsson H, Bro E, Olofsson P. Cardiovascular effects of oxytocin and carbetocin at cesarean section. A prospective double-blind randomized study using noninvasive pulse wave analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023 Dec 31;36(1):2208252.
93. Çetin Ç, Dural HR, Özcan P, Tanoğlu FB, Kütük MS, Pasin Ö, et al. The efficacy of three regimes of uterotonic agents for prevention of postpartum blood loss at undergoing cesarean section: a prospective randomized clinical trial. *Ginekolo Pol*. 2023 Aug 29;VM/OJS/J/93374.
94. Bekkenes ME, Fagerland MW, Solberg OG, Aaberge L, Klingenberg O, Norseth J, et al. Exploring Cardiac Effects After Oxytocin 2.5 IU or Carbetocin 100 µg: A Randomised Controlled Trial in Women Undergoing Planned Caesarean Delivery. *Obstet Anesth Dig*. 2023 Sep;43(3):124–5.
95. Bahr MH, Abdelaal Ahmed Mahmoud M Alkhatip A, Ahmed AG, Elgamel AF, Abdelkader M, Hussein HA. Hemodynamic Effects of Oxytocin and Carbetocin During Elective Cesarean Section in Preeclamptic Patients Under Spinal Anesthesia: A Randomized Double-blind Controlled Study. *Anesthesiol Pain Med* [Internet]. 2023 Feb 8 [cited 2024 May 29];13(1). Available from: <https://brieflands.com/articles/aapm-128782.html>
96. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2024 May 28]. p. CD005457.pub3. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005457.pub3>
97. Jin B, Du Y, Zhang F, Zhang K, Wang L, Cui L. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Feb;29(3):400–7.
98. Voon HY, Suharjono HN, Shafie AA, Bujang MA. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials in cesarean deliveries. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 Jun;57(3):332–9.
99. Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, Athanasopoulos N, Tobias A, Price MJ, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Dec 19 [cited 2024 May 28];2018(12). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011689.pub3>
100. Onwochei DN, Van Ross J, Singh Pm, Salter A, Monks DT. Carbetocin reduces the need for additional uterotonics in elective caesarean delivery: a systematic review, meta-

analysis and trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Int J Obstet Anesth*. 2019 Nov;40:14–23.

101. Kalafat E, Gokce A, O'Brien P, Benlioglu C, Koc A, Karaaslan O, et al. Efficacy of carbetocin in the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and Bayesian meta-analysis of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Jul 18;34(14):2303–16.
102. Onwochei DN, Owolabi A, Singh PM, Monks DT. Carbetocin compared with oxytocin in non-elective Cesarean delivery: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomized-controlled trials. *Can J Anesth*. 2020 Nov;67(11):1524–34.
103. Laboratórios EMS S/A. Ácido tranexâmico . Bulário eletrônico da ANVISA. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=%C3%A1cido%20tranex%C3%A2mico>.
104. INFAN- INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL. PROSTOKOS. Bulário eletrônico da ANVISA. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=PROSTOKOS>.
105. NICE. Intrapartum care [Internet]. 2023 Sep. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng235/resources/intrapartum-care-pdf-66143897812933>.
106. SMC. Carbetocin 100 micrograms/mL solution for injection (Pabal®) [Internet]. 2018 January. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3094/carbetocin_pabal_final_dec_2017_for_website.pdf.
107. Chao YS, McCormack S. Carbetocin for the Prevention of Post-Partum Hemorrhage: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 [cited 2024 Jul 4]. (CADTH Rapid Response Reports). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546425/>
108. Torloni MR, Gomes Freitas C, Kartoglu UH, Metin Gülmezoglu A, Widmer M. Quality of oxytocin available in low- and middle-income countries: a systematic review of the literature. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2016 Dec;123(13):2076–86.
109. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res*. 2016 Jan 4;44(D1):D1202–13.
110. Gil-Rojas Y, Lasalvia P, Hernández F, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Cost-effectiveness of Carbetocin versus Oxytocin for Prevention of Postpartum Hemorrhage Resulting from Uterine Atony in Women at high-risk for bleeding in Colombia. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet*. 2018 May;40(5):242–50.
111. Magro FJB, Ribeiro RA, Sekine L, Marinato AF, Nabhan SK, Stefani SD, et al. Cost of chronic red blood cell transfusion in the Brazilian private healthcare sector from a payer perspective/Custo de transfusao cronica de concentrado de hemacias na perspectiva do

sistema de saúde suplementar brasileiro. J Bras Econ Sauacutede. 2020 Dec 1;12(3):226–31.

112. Barrett J, Ko S, Jeffery W. Cost Implications of Using Carbetocin Injection to Prevent Postpartum Hemorrhage in a Canadian Urban Hospital. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC. 2022 Mar;44(3):272–8.
113. Alves ALL. Avaliação de diferentes técnicas cirúrgicas na abordagem da hemorragia pós-parto com e sem preservação uterina. 2018 May 15 [cited 2024 Jul 20]; Available from: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-B5CFPM>
114. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Ministério da Saúde. 2ª edição. Brasília. 2014.
115. Manual dos Comitês de Mortalidade Materna. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Pragmáticas Estratégicas. 3ª edição. Brasília. 2009.
116. Projeções da População. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. Último acesso em: 16 de jul. 2024.
117. Casa Civil. Presidência da República. Disponível em: <https://www.gov.br/casacivil/pt-br/assuntos/noticias/2015/junho/71-dos-brasileiros-tem-os-servicos-publicos-de-saude-como-referencia>. Último acesso em: 28 ago 2024.
118. PIB cresce 2,9% em 2023 e fecha o ano em R\$ 10,9 trilhões. Agência IBGE Notícias. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: [https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/39303-pib-cresce-2-9-em-2023-e-fecha-o-ano-em-r-10-9-trilhoes#:~:text=O%20PIB%20per%20capita%20alcan%C3%A7ou,%2C8%25%20de%202022\).](https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/39303-pib-cresce-2-9-em-2023-e-fecha-o-ano-em-r-10-9-trilhoes#:~:text=O%20PIB%20per%20capita%20alcan%C3%A7ou,%2C8%25%20de%202022).) Último acesso em 15 ago 2024.

13. Apêndice

Tabela S1. Lista dos estudos excluídos na fase de leitura de texto completo com suas respectivas justificativas

Autor	Ano	Título	Justificativa da exclusão
Gallos I, Williams H, Price M e colaboradores	2018	Uterotonic drugs to prevent postpartum haemorrhage: a network meta-analysis	Revisão Cochrane atualizada posteriormente
Ghosh R, Owa O, Santos N; e colaboradores	2024	Heat stable carbetocin or oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage among women at risk: A secondary analysis of the CHAMPION trial	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Jin XH, Li D, Li X e colaboradores	2019	Carbetocin vs oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery: A meta-analysis	Incluiu estudos com pacientes que realizaram parto via vaginal
Feduniw S, Warzecha D e Szymusik I e colaboradores	2020	Epidemiology, prevention and management of early postpartum hemorrhage - a systematic review	Revisão narrativa
Kumari K, Haque SMI, Singh A e colaboradores	2024	Comparison of Carbetocin and Oxytocin for Prevention of Postpartum Haemorrhage	Estudo observacional
Rath W	2009	Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin	Revisão narrativa
Peters NC e Duvekot JJ	2009	Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review	Revisão narrativa
Huang X, Xue W, Zhou J e colaboradores	2022	Effect of Carbetocin on Postpartum Hemorrhage after Vaginal Delivery: A Meta-Analysis	Incluiu estudos com pacientes que realizaram parto via vaginal
Sun H, Xu L, Li Y e colaboradores	2022	Effectiveness and safety of carboxytocin versus oxytocin in preventing postpartum hemorrhage: A systematic review and meta-analysis	Incluiu estudos observacionais na meta-análise
Cetin C, Tanoglu FB, Hanligil E e colaboradores	2023	Carbetocin versus Oxytocin with or without Tranexamic Acid for Prophylactic Prevention of Postpartum Hemorrhage after a Vaginal Delivery: A Randomized Clinical Trial	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Chen, H, Xiong, H, Chen C e colaboradores	2023	Effect of carboprost tromethamine and carbetocin on coagulation factors and prognosis in puerpera with postpartum hemorrhage due to uterine inertia	Todos os grupos receberam ocitocina
Jha A, Kaul KK, Choubey, R e colaboradores	2023	Efficacy and Safety of Carbetocin versus Oxytocin for Prevention of Postpartum Haemorrhage in Women Undergoing Normal Vaginal Delivery in Tertiary Care Centre of Bihar,2023	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Vernekar SS, Goudar SS, Metgud M e colaboradores	2022	Effect of heat stable carbetocin vs oxytocin for preventing postpartum haemorrhage on post delivery hemoglobin-a randomized controlled trial	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Al Zubaidi S e Alhaidari	2022	Heat stable carbetocin vs. oxytocin for the prevention of post-partum hemorrhage in emergency caesarean delivery: a randomized controlled trial	Sem acesso ao texto completo, dados descritos no resumo insuficientes

Papadopoulos A, Tournas G, Georgiopoulos G e colaboradores	2024	Preventing postpartum hemorrhage: A network meta-analysis on routes of administration of uterotonics	Comparou diferentes rotas de administração de agentes uterotônicos
Paljk Likar I, Becic E, Pezdirc N e colaboradores	2022	Comparison of Oxytocin vs. Carbetocin Uterotonic Activity after Caesarean Delivery Assessed by Electrohysterography: A Randomised Trial	Não avaliou nenhum desfecho de interesse
Abdel Fatah M, Salama K. Edris Y e colaboradores	2022	Carbetocin versus oxytocin in the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery in high risk patients	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
van der Nelson H, O'Brien S e Burnard S	2021	Intramuscular oxytocin versus Syntometrine(Â®) versus carbetocin for prevention of primary postpartum haemorrhage after vaginal birth: a randomised double-blinded clinical trial of effectiveness, side effects and quality of life	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Chikkamath SB, Katageri GM, Mallapur AA e colaboradores	2021	Duration of third stage labour and postpartum blood loss: a secondary analysis of the WHO CHAMPION trial data	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Liu H, Xu X-Y, Gu N e colaboradores	2020	Intravenous Administration of Carbetocin Versus Oxytocin for Preventing Postpartum Hemorrhage after Vaginal Delivery in High Risk Women: a Double-blind, Randomized Controlled Trial	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Widmer M, Piaggio G, Nguyen TMH e colaboradores	2018	Heat-Stable Carbetocin versus Oxytocin to Prevent Hemorrhage after Vaginal Birth	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Gizzo S, Patrelli TS, Gangi SD e colaboradores	2013	Which uterotonic is better to prevent the postpartum hemorrhage? Latest news in terms of clinical efficacy, side effects, and contraindications: a systematic review	Revisão narrativa
Akhter P, Pal SN e Begum S	2018	Comparison between Carbetocin and Oxytocin in Active Management of 3rd Stage of Labour in Preventing Post Partum Hemorrhage	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Amornpetchakul P, Lertbunnaphong T, Boriboonhiransarn D e colaboradores	2018	Intravenous carbetocin versus intravenous oxytocin for preventing atonic postpartum hemorrhage after normal vaginal delivery in high-risk singleton pregnancies: a triple-blind randomized controlled trial	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Maher MA, Sayyed TM e Elkhoully NI	2017	Different routes and forms of uterotonics for treatment of retained placenta: a randomized clinical trial	Comparou diferentes rotas de administração de agentes uterotônicos
Seow KM, Chen KH, Wang PH e colaboradores	2017	Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in infertile women with twin pregnancy undergoing elective cesarean delivery	Estudo observacional
Maged AM, Hassan AM e Shehata NA	2016	Carbetocin versus oxytocin in the management of atonic post partum haemorrhage (PPH) after vaginal delivery: a randomised controlled trial	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Razali N, Md Latar IL, Chan YK e colaboradores	2016	Carbetocin compared to oxytocin in emergency cesarean section: a randomized trial	Estudo quasi randomizado
Maged AM, Hassan AM e Shehata NA	2016	Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery in high risk women	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Elfayomy AK	2015	Carbetocin versus intra-umbilical oxytocin in the management of retained placenta: a randomized clinical study	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal

Brzozowska M, Lisiecki D, Kowalska-Koprek U e colaboradores	2015	Comparison of carbetocin and oxytocin effectiveness for prevention of postpartum hemorrhage after caesarean delivery	Estudo observacional
Jagielska I, Kazdepka-Ziemińska A, Kaczorowska A e colaboradores	2015	Evaluation of carbetocin and oxytocin efficacy in prevention of postpartum hemorrhage in women after cesarean section	Estudo observacional
Kabir N, Akter D, Daisy TA e colaboradores	2015	Efficacy and safety of carbetocin in comparison to oxytocin in the active management of third stage of labour following vaginal delivery: an open label randomized control trial	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Holleboom CA, van Eyck J, Koenen SV e colaboradores	2013	Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands	Estudo observacional
Larciprete G, Montagnoli C e Frigo M	2013	Carbetocin versus oxytocin in caesarean section with high risk of post-partum haemorrhage	Estudo caso-controle
De Bonis M, Torricelli M, Leoni L e colaboradores	2013	Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage	Não avaliou nenhum desfecho de interesse
Whigham CA, Gorelik A, Loughnan e colaboradores	2012	Carbetocin versus oxytocin in active labour	Resumo de congresso, artigo completo publicado em 2016 e incluído
Qui Y e Xie H	2014	The effect of carbetocin on preventing postpartum hemorrhage in vaginal delivery	Registro de ECR
Askar AA, Ismail MT, El-Ezz AA e colaboradores	2011	Carbetocin versus syntometrine in the management of third stage of labor following vaginal delivery	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Ting TC, Lim PS e Ng BK	2015	Intra-umbilical carbetocin in the management of retained placenta-a pilot study	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Reyes OA e Gonzalez GM	2011	Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in patients with severe preeclampsia: a double-blind randomized controlled trial	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Reyes OA	2011	Carbetocin vs oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage in grand multiparous patients: a randomized controlled trial	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Su LL, Rauff M, Chan YH e colaboradores	2009	Carbetocin versus syntometrine for the third stage of labour following vaginal delivery--a double-blind randomised controlled trial	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Nirmala K, Zainuddin, Ghani NA e colaboradores	2009	Carbetocin versus syntometrine in prevention of post-partum hemorrhage following vaginal delivery	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Leung SW, Ng PS, Wong WY e colaboradores	2006	A randomised trial of carbetocin versus syntometrine in the management of the third stage of labour	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Boucher M, Nimrod CA, Tawagi GF e colaboradores	2004	Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery:a double-blind randomized trial	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal

Rosales-Ortiz S, Aguado RP, Hernandez RS e colaboradores	2014	Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum haemorrhage: a randomised controlled trial	Não está claro que tipo de parto foi elegível
Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME e colaboradores	1996	Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in preventing uterine atony post cesarean section	Resumo de congresso, artigo completo publicado em 1999 e incluído
Hosni M, Al-Moghazy D, Mahran, A e colaboradores	2015	The role of carbetocin in prevention of postpartum hemorrhage in high risk patients,	Não está claro que tipo de parto foi elegível
Jaafar JD, Ismail H, Ishak NA e colaboradores	2019	Carbetocin versus syntometrine in the prevention of postpartum haemorrhage among women with risk factors following vaginal delivery	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J e colaboradores	2008	The haemodynamic effects of oxytocin and carbetocin following caesarean section: the results of a double-blind randomised study	Resumo de congresso, artigo completo publicado em 2010 e incluído
Boucher M, Nimrod C e Tawagi G	2001	Carbetocin IM injection vs oxytocin IV infusion for prevention of postpartum hemorrhage in women at risk following vaginal delivery	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Fenix AM	2012	Double-blind randomized controlled trial comparing the effect of carbetocin with oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage among high risk women following vaginal delivery	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Van Der Nelson H, O'Brien S, Burnard S e colaboradores	2021	Intramuscular oxytocin versus syntometrine versus carbetocin for prevention of primary postpartum haemorrhage after vaginal birth: a randomised double-blinded clinical trial of effectiveness, side effects and quality of life	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Amornpetchakul P, Lertbunnaphong T, Boriboonhiransarn D e colaboradores	2017	Efficacy of intravenous 100 mcg carbetocin versus intravenous 5 units oxytocin for prevention of immediate postpartum hemorrhage after normal vagina delivery among high risk pregnancies - A tripple-blinded randomized controlled trial	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Voltolini C, De Bonis M, Vellucci F e colaboradores	2012	Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage	Resumo de congresso sem descrição numérica dos desfechos avaliados
Rabow S, Jonsson E, Jonsson H e colaboradores	2017	Cardiovascular effects of oxytocin and carbetocin at caesarean section, a prospective double-blind randomised study using non-invasive pulse wave analysis	Resumo de congresso, artigo completo publicado em 2023 e incluído
Egeland Bekkenes M, Stubhaug A, Endresen Reme S e colaboradores	2023	Effects of 2.5 IU oxytocin or 100 µg carbetocin on pain intensity and opioid consumption after planned cesarean delivery; A randomized controlled trial	Resumo de congresso sem descrição numérica dos desfechos avaliados
Samimi M, Imani-Harsini A e Abedzadeh-Kalahroudi M	2013	Carbetocin vs. Syntometrine in Prevention of Postpartum Hemorrhage: a Double Blind Randomized Control Trial	Incluiu pacientes que realizaram parto via vaginal
Mohamed Maged A, Ragab AS, Elnassery N e colaboradores	2017	Carbetocin versus syntometrine for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section	Grupo controle recebeu ocitocina + ergometrina