



Brasília, DF | Junho de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

**Carbetocina para
prevenção de hemorragia pós-parto**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saud.gov.br

Relatório preliminar



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.



Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.



TABELAS

Tabela 1. Comparação entre resultados obtidos pelo demandante e parecerista, conforme desfechos.....	19
Tabela 2. Custos utilizados pelo demandante.....	25
Tabela 3. Custos incrementais e a RCEI do demandante e os da parecerista.....	26
Tabela 4. Avaliação da certeza da evidência realizada pelo demandante para desfechos de eficácia e segurança.....	47
Tabela 5. Avaliação da certeza da evidência realizada pelo demandante para desfecho de segurança.....	48
Tabela 6. Estudos excluídos na revisão atualizada apresentada pela proponente e incluídos pelo demandante.....	54

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	13
Quadro 2. Preço estimado da tecnologia para incorporação.....	15
Quadro 3. Quadro comparativo das estratégias de busca bibliográfica do demandante e pareceristas.....	16
Quadro 4. Resumo das características do modelo econômico do demandante.....	23
Quadro 5. Resumo das características do modelo econômico do demandante.....	29
Quadro 6. Estratégias de busca nas bases de dados atualizadas.....	50

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.....	17
Figura 2. Metanálise desfecho HPP>=500ml.....	20
Figura 3. Avaliação da certeza da evidência	23
Figura 4. Árvore de decisão sugerida pela parecerista.....	25
Figura 5. Simulação Monte Carlo com taxa de desperdício - demandante.....	27
Figura 6. Simulação Monte Carlo com taxa de desperdício - parecerista	27
Figura 7. Simulação Monte Carlo sem taxa de desperdício – demandante	28
Figura 8. Simulação Monte Carlo sem taxa de desperdício – parecerista.....	28
Figura 9. Pergunta de pesquisa estruturada demandante. Fonte: Extraído do dossiê do demandante.	44
Figura 10. Estratégica de busca do demandante.....	44
Figura 11. Seleção dos estudos realizada pelo demandante.....	45
Figura 12. Avaliação do risco de viés realizada pelo demandante	46
Figura 13. Metanálise desfecho HPP>=1000ml	51
Figura 14. Metanálise desfecho náusea	52
Figura 15. Metanálise – desfecho dor abdominal	52
Figura 16. Metanálise – desfecho transfusão de sangue	53
Figura 17. Metanálise desfecho dor de cabeça	54
Figura 18. Metanálise desfecho uterotônico adicional	54
Figura 20. Gráfico de dispersão do modelo econômico do demandante, em um cenário com taxa de desperdício.....	56
Figura 21. Gráfico de tornado do modelo do demandante, em um cenário sem taxa de desperdício.	57
Figura 22. Gráfico de dispersão do modelo econômico do demandante, em um cenário sem taxa de desperdício.....	57

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE	7
3. RESUMO EXECUTIVO.....	8
4. INTRODUÇÃO	10
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	13
6. DEMANDA	15
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	16
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	23
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	31
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	31
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE	34
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	36
14. CONSULTA PÚBLICA	36
17. REFERÊNCIAS	37
APÊNDICE 1 - Evidência clínica enviada pelo demandante	44
APÊNDICE 2 - Evidência clínica atualizada pela parecerista	50
APÊNDICE 3 – Análises de sensibilidade determinística e probabilística	56

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Ferring Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário carbetocina para prevenção de hemorragia pós-parto (HPP) em mulheres submetidas à cesárea, para fins de avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta análise crítica foi elaborada pelo NATS Cochrane Brazil, em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: carbetocina

Indicação: Prevenção da hemorragia pós-parto que pode ocorrer após o parto vaginal ou cesariana sob anestesia raquidiana ou peridural, devido à diminuição ou perda da capacidade de contração uterina.

Demandante: Laboratórios Ferring Ltda.

Introdução: A hemorragia pós-parto (HPP) é uma das principais causas evitáveis de mortalidade materna, sendo uma emergência obstétrica frequente e potencialmente fatal. Fatores de risco incluem cesariana, pré-eclâmpsia, anemia, placenta prévia, entre outros. O diagnóstico precoce é desafiador, dada a dificuldade em estimar com precisão a perda sanguínea. A prevenção da HPP baseia-se no manejo ativo do terceiro estágio do parto, com o uso profilático de uterotônicos. Esses medicamentos estimulam a contração uterina e são indicados para todas as pacientes, independentemente do tipo de parto. No Brasil, os agentes aprovados para essa finalidade incluem ocitocina, metilergometrina e carbetocina. A carbetocina é um análogo sintético da ocitocina, de ação prolongada, utilizado para prevenir a atonia uterina.

Pergunta: O uso da carbetocina é eficaz e seguro para prevenção de hemorragia pós-parto (HPP) em mulheres submetidas à cesárea quando comparado com ocitocina?

Evidências clínicas: As evidências foram atualizadas e uma revisão foi incluída pela parecerista. A carbetocina provavelmente não oferece benefício clínico relevante em comparação à ocitocina para prevenção de hemorragia pós-parto (HPP) após cesarianas. Para o desfecho de HPP ≥ 500 mL, a revisão atualizada identificou um risco relativo de 1,04 (IC 95%: 0,82 a 1,31; 3 ECRs; $I^2 = 0\%$). Em termos absolutos, isso corresponde a 2 casos a mais de HPP por 100 mulheres tratadas com carbetocina, quando comparada à ocitocina (IC 95%: 7 a menos a 12 a mais). A evidência foi classificada como de baixa certeza, devido à imprecisão e limitações metodológicas dos estudos incluídos. Para os desfechos de segurança como dor abdominal, náusea e cefaleia, os riscos relativos variaram entre 1,03 e 1,15, com intervalos de confiança amplos e cruzando a nulidade. Em termos absolutos, as diferenças variaram de 1 a 2 eventos a mais por 100 mulheres. A certeza da evidência foi considerada baixa ou muito baixa. Além disso, a revisão atualizada excluiu alguns estudos da metanálise originalmente apresentada pelo demandante, devido a preocupações que comprometem a confiabilidade metodológica.

Avaliação econômica: A análise econômica apresentada pelo demandante apontou vantagem para a carbetocina, especialmente no cenário que considera perdas da ocitocina por instabilidade térmica. Nesse a carbetocina apresentou um custo incremental de R\$ 4,77 a menos por paciente, com uma efetividade incremental de 0,087, apresentando uma RCEI de R\$ -54,80, sendo classificada como dominante. No entanto, após atualização das metanálises com evidências mais recentes e ajuste nos custos (com a incorporação do valor do procedimento do componente hospitalar do SUS, que já cobre grande parte dos insumos utilizados), os resultados foram alterados. Com a atualização dos parâmetros clínicos e econômicos, a carbetocina passou a ser considerada mais cara e menos eficaz do que a ocitocina em ambos os cenários analisados. No cenário que inclui a taxa de desperdício da ocitocina, o custo incremental por paciente foi de R\$ 97,76, com efetividade incremental de -0,042 e uma RCEI de R\$ 2.350,01, caracterizando a carbetocina como uma tecnologia dominada. No cenário sem considerar o desperdício, a RCEI foi maior, alcançando R\$ 2.479,03.

Análise de impacto orçamentário: A estimativa do demandante aponta economia com a carbetocina apenas quando consideradas perdas da ocitocina por instabilidade térmica. No cenário com taxa de desperdício, apresentado pelo demandante, a inclusão da carbetocina geraria uma economia, no acumulado de 5 anos, de aproximadamente R\$ 9 milhões. O modelo apresenta limitações, como falta de transparência na demanda aferida, ausência de cenários alternativos de adoção e possível superestimação de custos já contemplados no parto cesáreo pelo SUS.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Experiências internacionais: O NICE (Reino Unido) recomenda seu uso, destacando benefícios logísticos e potencial custo-efetividade. Já o SMC (Escócia) foi contrário à incorporação, citando fragilidades na análise econômica. A agência canadense (CDA-AMC) reconheceu a eficácia, mas apontou a necessidade de mais estudos para embasar decisões políticas.

Considerações finais: A carbetocina possui eficácia semelhante à da ocitocina na prevenção da hemorragia pós-parto, com a vantagem logística de não exigir refrigeração. No entanto, sua efetividade clínica não é superior, seu custo é mais elevado. A ocitocina, por sua vez, é a recomendação padrão da OMS e do Ministério da Saúde, amplamente utilizada e já integrada à rede pública. A alegação de perdas associadas à sua termo-sensibilidade carece de dados do mundo real que comprovem impacto econômico relevante no contexto do SUS. Diante das evidências clínicas e econômicas disponíveis, a carbetocina não se mostra, neste momento, uma alternativa custo-efetiva à ocitocina para uso sistemático na prevenção da hemorragia pós-parto em cesáreas no SUS.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 32/2025, aberta de 1º a 10 de abril de 2025, recebeu duas inscrições, mas os inscritos não atendiam às especificidades da Chamada. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa, mas não identificou um representante para o tema. Portanto, não houve participação.

Discussão do Comitê na apresentação inicial: Os membros do Comitê de Medicamentos teceram comentários sobre as incertezas em relação às vantagens clínicas da carbetocina em relação à ocitocina. Sobre a evidência econômica, ao se ajustar o modelo do demandante, para adequação em relação às críticas realizadas pelo grupo elaborador, principalmente em relação aos custos incluídos e às novas evidências, não foi possível observar a dominância da carbetocina. Ressaltou-se também a necessidade de treinamento ao longo de toda a cadeia logística de utilização da ocitocina, uma vez que se entende que os potenciais desperdícios da ocitocina, que o demandante argumenta como sendo uma desvantagem, por conta de sua necessidade de conservação refrigerada não se resolve exclusivamente com a incorporação de novas tecnologias. Assim, não foram observadas vantagens de eficácia e de economia da carbetocina em relação à ocitocina, droga de utilização ubíqua no SUS. Foi relembrado que recomendações desfavoráveis à incorporação de medicamentos utilizados no âmbito da atenção hospitalar não proíbem a aquisição e utilização pelos gestores locais caso previstos em seus protocolos específicos.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 141ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 04 de junho de 2025, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da carbetocina 100 mcg/mL - solução injetável para a prevenção da hemorragia pós-parto devido à atonia uterina. Para esta recomendação foi considerado que a vantagem da termoestabilidade da carbetocina não foi suficiente em relação aos aspectos econômicos e orçamentários. Outros aspectos levados em consideração foram a não desassistência, dado o uso da ocitocina no SUS e a não proibição a que os gestores locais adquiriram a carbetocina caso prevejam em seus protocolos.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



4. INTRODUÇÃO

A mortalidade materna permanece como um importante desafio para a saúde pública global. Em 2020, a taxa global foi estimada em 223 mortes por 100.000 nascidos vivos, valor ainda distante da meta estabelecida pelos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), que visam reduzir esse número para menos de 70 até 2030 (1). Observa-se ampla variação entre regiões, com taxas de 15 por 100.000 em países de alta renda e até 443 por 100.000 em países de baixa renda (2). No Brasil, algumas regiões ainda apresentam índices elevados, em torno de 300 mortes maternas por 100.000 nascidos vivos (3).

Entre 1996 e 2018, foram registradas 38.919 mortes maternas no país, das quais 13,2% foram atribuídas à hemorragia pós-parto (HPP) (4). Em 2019, aproximadamente 65,7% dos óbitos maternos decorreram de causas obstétricas diretas, sendo a HPP responsável por 12,4% desses casos (5). Tais estimativas, no entanto, podem estar subestimadas devido à subnotificação e à dificuldade na adequada classificação das causas de óbito (4–6). Esforços de qualificação das investigações elevaram a proporção de óbitos de mulheres em idade fértil investigados de 55% em 2009 para 88,3% em 2019 (4,5).

Neste contexto, a HPP se destaca como uma das principais causas evitáveis de mortalidade materna. Trata-se de uma emergência obstétrica frequente e potencialmente fatal, cuja prevenção e manejo adequados são fundamentais para a redução da mortalidade e morbidade maternas.

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Diversos fatores contribuem para as elevadas taxas de mortalidade materna em países de baixa e média renda, incluindo limitações no acesso a cuidados pré-natais, partos não supervisionados, atraso na busca por assistência e infraestrutura inadequada. A ausência de serviços essenciais, transporte e medicamentos apropriados, bem como a não adesão a diretrizes clínicas baseadas em evidências, agravam esse cenário (7–10).

Entre as causas evitáveis de morte materna, destaca-se a hemorragia pós-parto (HPP), que acomete aproximadamente 14 milhões de mulheres por ano. Estima-se que 27% das mortes maternas no mundo sejam atribuídas à HPP, proporção que pode alcançar 37% em países de baixa e média renda (11–14). Além da mortalidade, a HPP pode causar complicações graves, como insuficiência renal, coagulopatias, choque hipovolêmico e histerectomia (15).

A OMS define HPP como perda sanguínea ≥ 500 mL nas primeiras 24 horas após o parto, sendo considerada grave quando ≥ 1000 mL (16). Essa definição é adotada por outras diretrizes internacionais(17,18). As principais causas da HPP são classificadas em quatro categorias: tônus (atonia



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



uterina), trauma, tecidos e trombina (19), sendo a atonia uterina a mais prevalente, responsável por até 80% dos casos (20). A falha na contração uterina após o parto pode estar relacionada à resposta inadequada à ocitocina endógena (21–23).

A incidência de HPP varia entre 6% e 11% globalmente, podendo chegar a 33% em algumas regiões (12,16,24). Estudos sugerem que a incidência real pode ser ainda maior, especialmente devido à limitação dos métodos de medição utilizados (25). Países de alta renda também têm apresentado aumento na incidência de HPP: no Canadá, de 5,1% (2003) para 6,2% (2010) (26); nos EUA, de 2,7% para 4,3% entre 2009 e 2019 (27); e na Holanda, de 4,1% (2000) para 6,4% (2013)(28). Esse aumento pode estar relacionado ao crescimento das taxas de cesárea, que implicam maior perda sanguínea em comparação ao parto vaginal(29).

No Brasil, estudos relatam taxas de HPP entre 12,5% e 30% (30,31). Um estudo multicêntrico com 9.555 mulheres apontou que 12,5% das complicações obstétricas foram por HPP(30), enquanto estudo em hospital universitário observou HPP em 30% das pacientes (31). Aproximadamente 49% dos partos realizados no SUS são cesáreas (32), percentual elevado em comparação à recomendação da OMS de 10–15% (33), o que pode contribuir para o aumento dos casos de HPP (33–35).

Esses dados reforçam a importância de estratégias eficazes para prevenção e manejo da HPP, bem como da manutenção e fortalecimento dos serviços de saúde materna, especialmente em contextos de crise, como a pandemia de COVID-19.

4.2. Fatores de risco

Alguns fatores estão associados a um maior risco de hemorragia pós-parto (HPP), incluindo parto cesáreo, cirurgia uterina prévia, pré-eclâmpsia, hipertensão, anemia, história de HPP, obesidade, placenta prévia, sangramento na admissão, coagulopatias, uso de anticoagulantes, gestação múltipla e macrossomia fetal(36). No entanto, a utilidade clínica desses fatores é limitada, pois muitas pacientes sem fatores de risco desenvolvem HPP grave. Um estudo baseado em dados do *Nationwide Inpatient Sample*, com mais de 870 mil partos, mostrou que 38,8% das mulheres que apresentaram HPP não tinham fatores de risco identificáveis, enquanto a maioria das pacientes de alto risco não apresentou hemorragia significativa (37–40).

4.3. Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico precoce da hemorragia pós-parto (HPP) é um dos principais desafios no manejo da condição, devido à dificuldade em mensurar com precisão a perda sanguínea. Os métodos disponíveis incluem método visual, pesagem de compressas, uso de dispositivos coletores e mensuração de parâmetros



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



clínicos(41). O método visual é subjetivo e pode subestimar a perda sanguínea em até três vezes. A pesagem de materiais utilizados exige padronização e conhecimento técnico, enquanto os dispositivos coletores oferecem maior precisão (36,41). Sinais clínicos como frequência cardíaca e pressão arterial auxiliam na avaliação da gravidade e resposta ao tratamento, mas são indicadores tardios de hipovolemia (36,41–43).

O tratamento da HPP pode incluir intervenções não cirúrgicas e cirúrgicas. Entre as primeiras, destacam-se os agentes uterotônicos, manobras de compressão uterina (Hamilton ou Chantrapitak), dispositivos antichoque, balão intrauterino e o uso de antifibrinolíticos, como ácido tranexâmico e fator VIIa recombinante (16,36,41). Em casos refratários, são indicados procedimentos cirúrgicos como curetagem, ligaduras arteriais, embolização ou histerectomia, priorizando-se técnicas que preservem a fertilidade sempre que possível(16,36,41).

4.4. Prevenção

A prevenção da hemorragia pós-parto (HPP) baseia-se principalmente no manejo ativo do terceiro estágio do parto e na administração profilática de agentes uterotônicos. Esse manejo inclui clampeamento oportuno do cordão umbilical, tração controlada e massagem uterina (41).

4.4.1. Profilaxia com Carbetocina

Os uterotônicos promovem a contração uterina, prevenindo a atonia e facilitando a expulsão da placenta, sendo recomendados para todas as pacientes, independentemente do tipo de parto ou fatores de risco (16,41).

No Brasil, os agentes uterotônicos aprovados pela ANVISA para prevenção da hemorragia pós-parto (HPP) incluem ocitocina, metilergometrina e, mais recentemente, carbetocina. A ocitocina é o principal fármaco utilizado no Sistema Único de Saúde (SUS), devido à sua ação rápida, perfil de segurança favorável e eficácia demonstrada, com redução de até 40% na incidência de HPP em estudos controlados (44).

A carbetocina é um nonapeptídeo sintético de ação prolongada, com propriedades farmacológicas semelhantes às da ocitocina. Atua como agonista seletivo dos receptores de ocitocina na musculatura lisa uterina, promovendo contrações rítmicas, aumento da tonicidade e prevenção da atonia uterina. A dose usual é de 100 microgramas, administrada por via intravenosa ou intramuscular, imediatamente após o parto (45).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A carbetocina é um nonapeptídeo sintético similar à ocitocina. As propriedades clínicas e farmacológicas da carbetocina são as de um agonista da ocitocina de ação prolongada.

No Quadro 1 são apresentados os dados da descrição técnica do medicamento.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Carbetocina
Nome comercial	Duratocin®
Apresentação	Solução injetável de 100 mcg/mL de carbetocina disponível em embalagem com 5 frascos-ampola de 1 mL de solução.
Detentor do registro/ Número de registro na ANVISA	Laboratórios Ferring LTDA/ Registro: 1.2876.0024
Fabricante	Ferring GmbH Kiel, Alemanha.
Indicação aprovada na Anvisa	Duratocin® está indicado para a prevenção da hemorragia pós-parto devido à atonia uterina
Indicação proposta	Prevenção de hemorragia pós-parto (HPP) em mulheres submetidas à cesárea
Posologia e Forma de Administração	Duratocin® só deve ser administrado após o nascimento do bebê. Deve ser administrado o mais rapidamente possível após o parto, de preferência antes da remoção da placenta. <ul style="list-style-type: none">- 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	Depositante: Ferring B.V. Número do pedido: BR 12 2021 001119 2 A2 Data do Depósito: 29/09/2011 Data da Publicação Nacional: 09/02/2021 Vigente até 29/09/2031

Fonte: Bula Anvisa (45) e Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)(46).

Contraindicações:

Devido à sua longa duração de ação, os efeitos da carbetocina não podem ser revertidos apenas com a suspensão do fármaco. Por esse motivo, sua administração é contraindicada durante a gestação e antes do nascimento do bebê. O uso inadequado durante esse período pode causar efeitos adversos graves, como hiperestimulação uterina, ruptura uterina, lacerações, hemorragia, sofrimento fetal e, em casos extremos, morte fetal (45).

A carbetocina não deve ser utilizada para indução do trabalho de parto. Também é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida à ocitocina, carbetocina ou componentes da fórmula, bem como em casos de doenças cardiovasculares graves, disfunção renal ou hepática e epilepsia. Está classificada



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



na categoria X de risco gestacional, sendo contraindicada para uso em mulheres grávidas ou com potencial de engravidar durante o tratamento (45).

Advertência e precauções:

A carbetocina deve ser utilizada em unidades obstétricas bem equipadas e com equipe experiente e qualificada disponível o tempo todo (45).

Casos específicos

A indicação do produto não abrange a utilização da medicação para pacientes idosos e crianças. No desenvolvimento clínico da carbetocina para prevenção da hemorragia pós-parto após o parto vaginal, 151 pacientes entre 12 e 18 anos receberam carbetocina na dose recomendada de 100 µg e 162 receberam ocitocina 10 UI. A eficácia e segurança foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (45).

Não há dados relevantes sobre o uso de carbetocina em crianças com menos de 12 anos de idade. A segurança e eficácia da carbetocina em adolescentes ainda não foi estabelecida. Apesar dos dados atualmente disponíveis, nenhuma recomendação sobre posologia pode ser feita (45).

Reações adversas

As reações adversas observadas com o uso de carbetocina durante os estudos clínicos foram do mesmo tipo e frequência que as reações adversas observadas com a ocitocina (45).

Cuidados de armazenamento do medicamento

A carbetocina deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Quando armazenado nestas condições, possui validade de 36 meses após a data de fabricação impressa no cartucho. Uma vez aberto o frasco-ampola, o produto deve ser imediatamente utilizado (45).

5.1. Preço proposto para incorporação

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 09/05/2025. 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. No Quadro 2, seguem os valores e apresentações utilizadas na avaliação econômica:

Quadro 2. Preço estimado da tecnologia para incorporação.

Medicamento	Apresentação	PMVG 18% ¹	BPS ²
Carbetocina	Solução injetável de 100 mcg/mL de carbetocina disponível em frasco-ampola de 1 mL de solução.	R\$ 560,99	-
Ocitocina	Solução injetável de 5 U.I./mL de ocitocina disponível em ampola de vidro transparente de 1 mL de solução.	R\$ 255,01	R\$ 2,21

Legenda:¹ Preços máximo de venda ao governo (PMVG) 18%, apresentado pelo demandante; Banco de Preços em Saúde (BPS)²

Aspectos regulatórios:

A comercialização da carbetocina ainda não foi aprovada por agências reguladoras internacionais como a Agência Europeia de Medicamentos (EMA – *European Medicines Agency*), a *Health Canada* e a *Food and Drug Administration* EUA (FDA).

6. DEMANDA

Em dezembro de 2024, foi solicitado à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), pelo Laboratório Ferring Ltda., a avaliação da carbetocina para a prevenção da hemorragia pós-parto em mulheres submetidas à cesárea, visando avaliar sua incorporação nos protocolos e pagamentos atuais do SUS, assim como a ocitocina, que é a medicação padrão para essa finalidade.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório tem como objetivo avaliar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da carbetocina na prevenção de hemorragia pós-parto (HPP) em mulheres submetidas à cesárea.

7.1. Evidência clínica enviada pelo demandante

A empresa demandante apresentou em seu relatório a pergunta de pesquisa e informações relacionadas a sua busca e seleção. Um quadro comparativo entre a abordagem metodológica do demandante e da parecerista é apresentado no Quadro 3 e detalhado no Apêndice 1.

Quadro 3. Quadro comparativo das estratégias de busca bibliográfica do demandante e pareceristas.

Descrição	Demandante	Comentário dos Pareceristas
Pergunta de pesquisa: População	Mulheres submetidas à cesárea.	Adequado.
Pergunta de pesquisa: Intervenção	Carbetocina.	Parcialmente adequado. Necessário especificar a rota de administração e dosagem.
Pergunta de pesquisa: Comparador	Ocitocina.	Parcialmente adequado. Necessário especificar a rota de administração e dosagem.
Pergunta de pesquisa: Desfecho	Desfecho primário: - HPP (≥ 500 ml) Desfechos secundários: - Transfusão sanguínea - Necessidade de agentes uterotônicos adicionais - Perda sanguínea (ml) - Eventos adversos (dor abdominal, dor de cabeça, náusea, vômito, tremor e febre)	Adequado.
Pergunta de pesquisa: Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas de ECRs com meta-análise	Adequado. No entanto, o demandante não deixou claro a unidade de pesquisa, visto que as revisões sistemáticas incluem muitos dos ECR incluídos.
Estratégia de busca e bases de dados consultadas	Busca em três bases de dados com estratégia de busca específica para cada base.	Adequado.
Estudos incluídos	Foram incluídas 36 publicações que atenderam aos critérios de inclusão, sendo 27 ensaios clínicos randomizados (ECR) e 9 revisões sistemáticas da literatura (RSL).	O demandante relatou ter incluído 27 ensaios clínicos randomizados (ECR), porém apenas 26 foram efetivamente considerados, pois um estudo foi duplicado (Fahmy NG, 2015 – referência 81) (47). Também foram mencionadas 9 revisões sistemáticas, mas estas não foram analisadas separadamente no dossiê, sendo apenas fonte dos estudos primários utilizados nas metanálises. Além disso, um dos estudos selecionados (Kang S, 2022)(48) utilizou a via intrauterina para administração da ocitocina, distinta da utilizada nos demais estudos da metanálise, o que compromete a comparabilidade e justifica sua exclusão. Recomendações da parecerista: incluir a revisão sistemática atualizada da Cochrane (2025)(49), que contempla todos os estudos previamente identificados pelo demandante e incorpora evidências adicionais não captadas na estratégia inicial. A unidade de análise adotada pela parecerista foi exclusivamente essa revisão, considerando que todos os estudos listados originalmente foram excluídos com base em critérios de confiabilidade metodológica.

7.2. Evidência clínica dos pareceristas

Os principais ajustes metodológicos propostos são:

- A definição clara da unidade de análise incluída na síntese de evidências. Nesta análise crítica, a seleção dos estudos foi refeita e uma revisão sistemática atualizada foi incluída;
- A necessidade de análise de subgrupos entre HPP ≥ 500 mL e ≥ 1.000 mL, que foram tratados de forma conjunta pelo demandante;
- A exclusão de estudo com via de administração distinta (via uterina);
- A reclassificação da certeza da evidência para as novas evidências sugeridas.

A seguir, é apresentado o novo fluxograma da seleção dos estudos, a descrição da nova revisão incluída e os resultados apresentados pelo demandante e os novos resultados apresentados pela parecerista.

7.2.1. Pergunta de pesquisa

O acrônimo PICOS foi revisado, considerando o foco em revisões sistemáticas. As buscas foram realizadas em maio de 2025 nas bases MEDLINE (via PubMed), LILACS (via BVS) e CENTRAL (via Cochrane Library), totalizando 139 referências (Fig. 1). Após remoção de duplicatas, dois estudos foram lidos na íntegra. Todas as etapas foram realizadas por dois pesquisadores, de forma independente. A estratégia de busca proposta encontra-se no Apêndice 2.

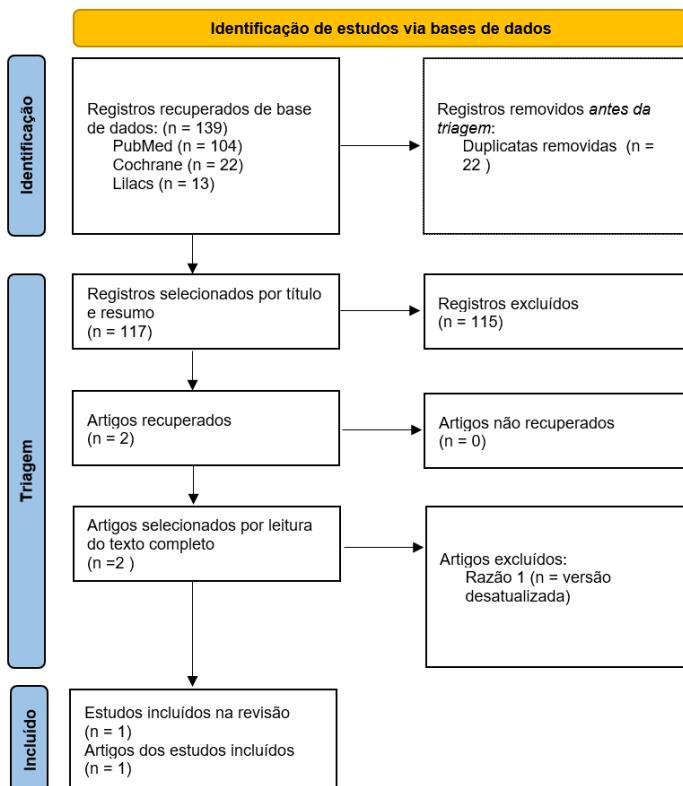


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

7.2.2. Descrição da revisão selecionada

7.2.2.1. Gallos et al, 2025 (49)

Este estudo é uma atualização de uma revisão sistemática da Cochrane, publicada originalmente em abril de 2018, com o objetivo de avaliar a efetividade e os efeitos adversos dos agentes uterotônicos na prevenção da hemorragia pós-parto (HPP), principal causa de mortalidade materna global. A revisão atualizada inclui uma triagem de confiabilidade dos ensaios clínicos elegíveis, conforme ferramenta da *Cochrane Pregnancy and Childbirth* (50). A triagem de confiabilidade é um passo a mais de rigor metodológico, usado por alguns grupos Cochrane (como *Pregnancy and Childbirth*), para garantir que estudos fraudulentos, fabricados ou implausíveis não contaminem as revisões.

As buscas foram realizadas em 5 de fevereiro de 2024, nas bases CENTRAL, MEDLINE, Embase e CINAHL, em colaboração com o especialista em informação da Cochrane. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) ou ECRs por clusters que compararam a efetividade e os efeitos adversos de agentes uterotônicos entre si, com placebo ou nenhuma intervenção, na prevenção da HPP. Estudos quase-randomizados foram excluídos. ECRs publicados apenas como resumo foram incluídos caso houvesse informações suficientes.

Os desfechos primários avaliados foram: $HPP \geq 500 \text{ mL}$ e $HPP \geq 1000 \text{ mL}$. Desfechos secundários incluíram uso de uterotônicos adicionais, necessidade de transfusão sanguínea, vômitos, hipertensão e febre. O risco de viés foi avaliado utilizando a ferramenta RoB 1(51), e a certeza da evidência foi classificada segundo a ferramenta GRADE(52,53). Foram realizadas meta-análises pareadas e meta-análise em rede, com estimativas de efeito relativo e ranqueamento dos agentes uterotônicos.

Neste parecer foram utilizados os resultados das metanálises de comparação direta que respondem à pergunta de pesquisa.

7.2.3. Resultados apresentados.

Os resultados apresentados pelo demandante foram comparados àqueles obtidos pela parecerista e estão resumidos na Tabela 1, considerando apenas os desfechos avaliados por ambas as partes.

A nova metanálise referente ao desfecho primário ($HPP \geq 500\text{ml}$) é apresentada na Figura 2 e demonstra que em mulheres submetidas à cesariana, a carbetocina provavelmente tem pouca ou nenhuma diferença em comparação à ocitocina na prevenção de hemorragia pós-parto $\geq 500 \text{ mL}$. Entre 41 mulheres que receberam ocitocina, aproximadamente 38 em cada 100 mulheres apresentaram $HPP \geq 500 \text{ mL}$. Com carbetocina, estima-se que ocorreram 42 em cada 100.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



As metanálises dos demais desfechos estão disponíveis no Apêndice 2; Figuras 13-18.

Tabela 1. Comparação entre resultados obtidos pelo demandante e parecerista, conforme desfechos.

Desfecho	Demandante	Parecerista
HPP ≥ 500 ml	Risco Relativo: 0,72; IC 95% 0,53 – 0,99; $I^2 = 48$; 8 ECRs Certeza da evidência: fraca (limitação metodológica e imprecisão)	Risco Relativo: 1,04, IC 95% 0,82 a 1,31; $I^2 = 0\%$; 3 ECRs Certeza da evidência: baixa
HPP ≥ 1.000 ml	Risco Relativo: 0,72; IC 95% 0,53 – 0,99; $I^2 = 48$; 8 ECRs Certeza da evidência: fraca (limitação metodológica e imprecisão) *os dados de HPP≥ 500 ml e ≥ 1.000 ml foram tratados na mesma metanálise, sem realização de análise de subgrupos.	Risco Relativo: RR 0,96, IC 95% 0,72 a 1,28; $I^2 = 0\%$; 6 ECRs Certeza da evidência: baixa
Agentes uterotônicos adicionais	Risco Relativo: 0,42; IC 95% 0,30 – 0,60; $I^2 = 67$; 24 ECRs Certeza da evidência: moderada (limitação metodológica)	Risco Relativo: RR 0,77, IC 95% 0,52 a 1,16; $I^2 = 51\%$; 10 ECRs Certeza da evidência: muito baixa
Necessidade de transfusão sanguínea	Risco Relativo: 0,39; IC 95% 0,22 – 0,72; $I^2 = 0$; 18 ECRs Certeza da evidência: moderada (limitação metodológica)	Risco relativo: RR 0,87, IC 95% 0,32 a 2,37; $I^2 = 0$; 4 ECRs Certeza da evidência: muito baixa
Dor abdominal	Risco Relativo: 1,18 ; IC 95% 0,87 – 1,60; $I^2 = 56$; 6 ECRs Certeza da evidência: fraca (limitação metodológica e imprecisão)	Risco Relativo: 1,03 ; IC 95% 0,85 – 1,24; $I^2 = 0$; 6 ECRs Certeza da evidência: baixa
Náusea	Risco Relativo: 0,93; IC 95% 0,77 a 1,11; $I^2 = 0$; 10 ECRs Certeza da evidência: fraca (limitação metodológica e imprecisão)	Risco Relativo: 1,08 ; IC 95% 0,70 – 1,66; $I^2 = 61$; 7 ECRs Certeza da evidência: muito baixa
Dor de cabeça	Risco Relativo: 0,78; IC 95% 0,59 – 1,04; $I^2 = 17\%$; 13 ECRs Certeza da evidência: fraca (limitação metodológica e imprecisão)	Risco Relativo: 1,15 ; IC 95% 0,82 – 1,61; $I^2 = 0$; 7 ECRs Certeza da evidência: baixa

Analysis 38.6: PPH >= 500 mL

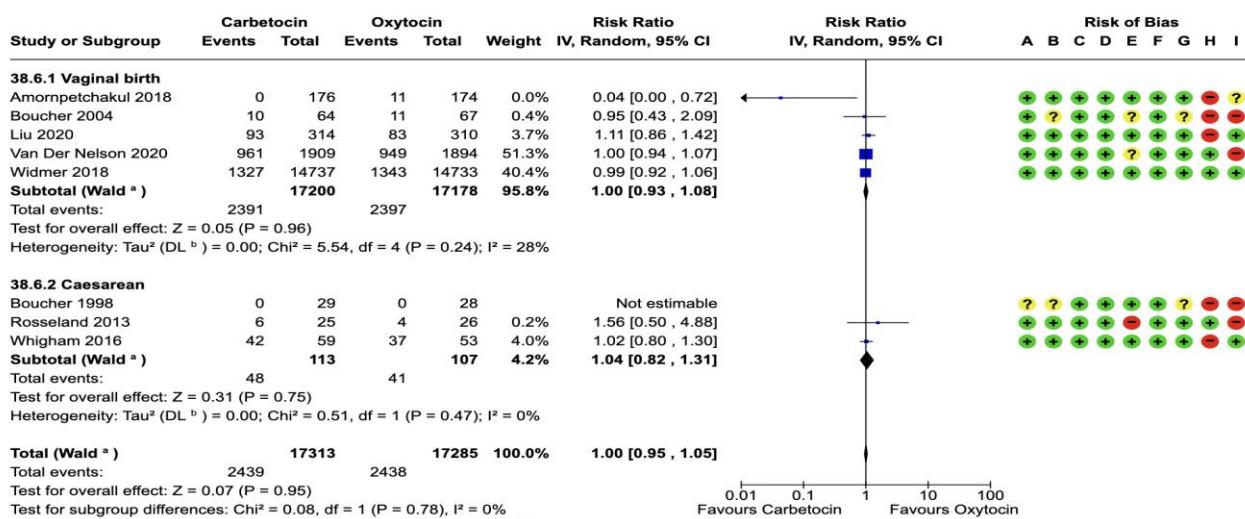


Figura 2. Metanálise desfecho HPP>=500ml.

A maioria dos estudos incluídos pelo demandante foi posteriormente excluída das metanálises da versão atualizada da revisão Cochrane, devido a preocupações relacionadas à confiabilidade metodológica, identificadas por meio da ferramenta de triagem da Cochrane Pregnancy and Childbirth (50). Essa ferramenta tem como objetivo detectar potenciais inconsistências ou falhas que possam comprometer a integridade dos dados dos ensaios clínicos.

Os principais motivos para exclusão foram: ausência de registro prospectivo do protocolo, informações insuficientes ou pouco claras sobre o processo de randomização, e questionamentos éticos em relação à condução dos estudos. Os autores correspondentes foram contatados em pelo menos duas ocasiões para esclarecimentos. Embora alguns tenham enviado dados adicionais, não houve resposta específica às preocupações metodológicas levantadas, impossibilitando a verificação adequada das informações e justificando a exclusão dos estudos por falta de confiabilidade. Os detalhes sobre essas exclusões estão descritos no Apêndice 2.

Além disso, observa-se que o demandante não incluiu em sua metanálise estudos relevantes que respondem diretamente à pergunta de pesquisa, como Attilakos 2010(54), McDonagh 2022(55) e Rabow 2023(56) para o desfecho de hemorragia pós-parto ≥ 1000 mL, e Ortiz-Gomez 2013 para o desfecho de uso de agentes uterotônicos adicionais.

7.2.4. Avaliação do risco de viés

Para a avaliação dos estudos primários utilizados no dossiê, o demandante adotou a ferramenta RoB 2 (Risk of Bias 2.0) (51), enquanto a revisão sistemática incluída pela parecerista utilizou a versão anterior, RoB 1. Apesar da diferença metodológica entre as ferramentas, as críticas centrais coincidem: falta de transparência no processo de alocação dos participantes, cegamento inadequado e ausência de protocolo pré-especificado.

No entanto, o demandante classificou três estudos como de baixo risco de viés, avaliação com a qual a parecerista discorda. As principais razões para a discordância foram: viés de relato (relato seletivo de desfechos), perdas de seguimento sem manejo adequado e análises incorretas, como a não utilização da abordagem por intenção de tratar (ITT).

Destaca-se que um desses três estudos, Bekkenes (2023)(57), foi excluído da revisão Cochrane atualizada por apresentar preocupações metodológicas na triagem de confiabilidade, conforme a ferramenta da Cochrane Pregnancy and Childbirth(50).

A figura com a avaliação de risco de viés realizada pelo demandante está disponível no Apêndice 1. Já a avaliação conduzida pela parecerista pode ser visualizada juntamente com as metanálises no Apêndice 2 – Figuras 13-18 e no corpo do texto Figura 2.

7.2.5. Certeza das evidências

O demandante classificou a certeza da evidência utilizando a abordagem GRADE, porém adotou termos inadequados, como o uso da expressão “fraca”, que se refere ao grau de recomendação e não ao nível de certeza da evidência. Conforme a terminologia padronizada do GRADE para revisões sistemáticas, os níveis corretos de certeza são: alta, moderada, baixa ou muito baixa.

Para o desfecho transfusão sanguínea, a parecerista considerou a certeza da evidência adequada. Embora os resultados apresentem boa precisão estatística (evidenciada por um intervalo de confiança estreito e estatisticamente significativo) o número total de eventos foi relativamente baixo (73 eventos). Essa limitação requer cautela na interpretação. No entanto, como o intervalo de confiança não cruza a linha



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



da nulidade ($RR = 1$) e permanece clinicamente relevante em toda sua extensão, não se justifica rebaixamento isolado por imprecisão.

Como parte da atualização das evidências conduzida pela parecerista, a avaliação da certeza da evidência para os desfechos analisados é apresentada na Figura 3.

Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Sumário de Resultados				
							Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
HPP maior ou igual a 500ml							Com oxi	Com carb	Risco com oxi	Diferença de risco com carb	
220 (3 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{c,d}	41/107 (38.3%)	48/113 (42.5%)	RR 1.04 (0.82 para 1.31)	41/107 (38.3%)	2 mais por 100 (de 7 menos para 12 mais)
HPP maior ou igual a 1000ml											
927 (6 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{c,d}	66/460 (14.3%)	68/467 (14.6%)	RR 0.96 (0.72 para 1.28)	66/460 (14.3%)	1 menos por 100 (de 4 menos para 4 mais)
Agentes uterotônicos adicionais											
1838 (10 ECRs)	grave ^a	grave	não grave	grave ^f	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d,f}	130/939 (13.8%)	170/899 (18.9%)	RR 0.77 (0.52 para 1.16)	130/939 (13.8%)	3 menos por 100 (de 7 menos para 2 mais)
Necessidade de transfusão sanguínea.											
1181 (4 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^g	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d,f,g}	8/588 (1.4%)	7/593 (1.2%)	RR 0.87 (0.32 para 2.37)	8/588 (1.4%)	0 menos por 100 (de 1 menos para 2 mais)
Dor abdominal											
1069 (3 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^f	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{c,d,f}	129/535 (24.1%)	132/534 (24.7%)	RR 1.03 (0.85 para 1.24)	129/535 (24.1%)	1 mais por 100 (de 4 menos para 6 mais)
Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
1069 (3 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^f	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{c,d,f}	129/535 (24.1%)	132/534 (24.7%)	RR 1.03 (0.85 para 1.24)	129/535 (24.1%)	1 mais por 100 (de 4 menos para 6 mais)
Náusea											
1616 (7 ECRs)	grave ^a	grave ^f	não grave	grave ^f	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d,f,g}	162/831 (19.5%)	152/785 (19.4%)	RR 1.08 (0.70 para 1.66)	162/831 (19.5%)	2 mais por 100 (de 6 menos para 13 mais)
Dor de cabeça											
1609 (7 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^f	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{c,d,f}	59/831 (7.1%)	64/778 (8.2%)	RR 1.15 (0.82 para 1.61)	59/831 (7.1%)	1 mais por 100 (de 1 menos para 4 mais)

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

Explicações

- a. Rebaixado um nível por limitações metodológicas.
- b. Rebaixado um nível por IC incluir tanto benefício quanto possível dano, com pequeno tamanho amostral e número de eventos.
- c. Rebaixado um nível por IC amplo, inclui desde redução de 28% até aumento de 28%.
- d. Rebaixado um nível por IC amplo, incluindo tanto benefício quanto possível dano, ou não ter efeito.
- e. Rebaixado dois níveis devido o IC muito amplo, incluindo uma redução importante até grande aumento de necessidade de transfusão.
- f. Rebaixado um nível por heterogeneidade substancial, com variação na magnitude do efeito entre os estudos.
- g. Rebaixado um nível devido o IC amplo, incluindo tanto benefício quanto possível dano, ou não ter efeito e poucos eventos.

Figura 3. Avaliação da certeza da evidência

7.2.6. Considerações sobre as evidências

A análise das evidências disponíveis indica que a carbetocina não apresenta, até o momento, um benefício clínico consistente em relação à ocitocina para a prevenção da hemorragia pós-parto (HPP) em mulheres submetidas à cesariana. Embora alguns estudos apontem tendências favoráveis à carbetocina em determinados desfechos, os resultados são, em sua maioria, imprecisos e estatisticamente não significativos.

A revisão sistemática atualizada incluída, considerada como base deste parecer, reuniu evidências mais robustas, com rigor metodológico superior ao observado no conjunto de estudos apresentados pelo demandante. A exclusão de diversos estudos inicialmente incluídos pelo demandante ocorreu devido a preocupações com a confiabilidade metodológica, como ausência de registro prospectivo de protocolo, falhas no processo de randomização e dúvidas éticas. Tais exclusões reforçam a necessidade de cautela na interpretação dos dados apresentados originalmente.

A reavaliação feita pela parecerista da certeza da evidência, considerando a revisão Cochrane atualizada, indicou predominantemente níveis de certeza baixa ou muito baixa.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1. Avaliação econômica

As principais características do modelo econômico estão resumidas no Quadro 4.

Quadro 4. Resumo das características do modelo econômico do demandante.

Parâmetros	Características	Comentários
Tipo de avaliação	Custo-efetividade	Adequado
Modelo analítico	Árvore de decisão	Adequado
População alvo	Mulheres em idade fértil (15-45 anos) elegíveis ao parto via cesárea	Adequado
Perspectiva	SUS	Adequado
Tecnologia	Carbetocina	Adequado
Comparadores	Ocitocina	Adequado
Horizonte	24 horas	Adequado
Taxa de desconto	Não aplicável, horizonte temporal menor que 1 ano	Adequado
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística	Adequadas
Custos	Aquisição da carbetocina e da ocitocina; uso de uterotônicos adicionais; intervenções cirúrgicas para manejo da hemorragia pós-parto (como balão uterino, sutura e histerectomia); exames de monitoramento após o diagnóstico de	Parcialmente adequado. O procedimento de parto cesáreo, conforme registrado na Tabela SIGTAP, já inclui a maior parte dos custos considerados no modelo, incluindo aqueles associados ao manejo da hemorragia pós-parto (HPP). Esse valor é repassado de forma uniforme a todas as pacientes submetidas à cesariana no SUS, independentemente da ocorrência ou não de

HPP; transfusões sanguíneas; e custos associados à internação em unidade de terapia intensiva (UTI)	complicações como a HPP. Dessa forma, no modelo proposto, foi mantido apenas esse custo base do procedimento, acrescido dos custos adicionais com transfusão sanguínea e internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Adicionalmente, os ramos do modelo que envolviam mortalidade e necessidade de tratamentos específicos para HPP foram excluídos. Isso porque os custos relacionados a essas situações já estão incorporadas no valor do componente serviço hospitalar. Além disso, não foram apresentados dados de prevalência da mortalidade, inviabilizando a modelagem desses cenários de forma fundamentada.
---	--

8.1.1. Análise dos custos das tecnologias avaliadas

O demandante considerou, para a carbetocina (100 mcg/mL, solução injetável, caixa com 5ampolas de 1 mL), o valor integral do Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), acrescido de 18% de ICMS. Com base em uma dose única, o custo por paciente foi estimado em R\$ 546,77. No entanto, não foi aplicado nenhum desconto, o que se distancia da prática habitual de aquisição pública no SUS, onde os preços costumam ser inferiores ao PMVG devido a negociações e processos licitatórios. Considerando a posologia, o custo efetivo por paciente seria de R\$ 115,03. Para a ocitocina (5 UI/mL, ampola de 1 mL), foi adotado o preço médio de R\$ 2,27, conforme registrado no Banco de Preços em Saúde (BPS). Com base na posologia, o custo por paciente foi calculado em R\$ 11,77.

Além dos medicamentos, o modelo incluiu custos adicionais relacionados ao manejo da hemorragia pós-parto (HPP), como: intervenções cirúrgicas, uso de uterotônicos adicionais, infusão de cristaloides, transfusão sanguínea, internação em UTI e exames laboratoriais de acompanhamento. Entre os exames, foi considerado o custo de "provas cruzadas em doadores vivos de órgãos" (R\$ 396,47 – SIGTAP: 05.01.04.012-9), o que representa uma inadequação, pois esse procedimento é exclusivo para transplantes entre vivos e não se aplica ao contexto obstétrico. Em casos de HPP, normalmente realizam-se apenas a tipagem sanguínea e a prova cruzada simples, quando há tempo disponível.

Adicionalmente, o procedimento 04.11.01.003-4 – Parto cesariano, presente na tabela SIGTAP, já contempla, por meio do componente Serviço Hospitalar (SH), os custos com insumos e condutas de rotina, como uterotônicos, cristaloides, balão intrauterino e medicamentos básicos. O valor atualmente associado a esse procedimento é de R\$ 545,73, indicando que parte significativa dos custos incluídos no modelo já está coberta pela remuneração hospitalar vigente no SUS.

Diante disso, o modelo econômico foi revisado pelos pareceristas com o objetivo de alinhar os parâmetros aos custos efetivamente praticados no sistema público, garantindo maior aderência à realidade do SUS. Além disso, não há dados de mortalidade relatados em nenhum dos grupos, e a necessidade de



tratamento da HPP já é contemplada pelo procedimento do componente Serviço Hospitalar. O modelo abaixo é sugerido, considerando que todos os pacientes receberiam a medicação (ocitocina ou carbetocina) mais o procedimento do componente serviço hospitalar (04.11.01.003-4 – Parto cesariano) (Fig.3)

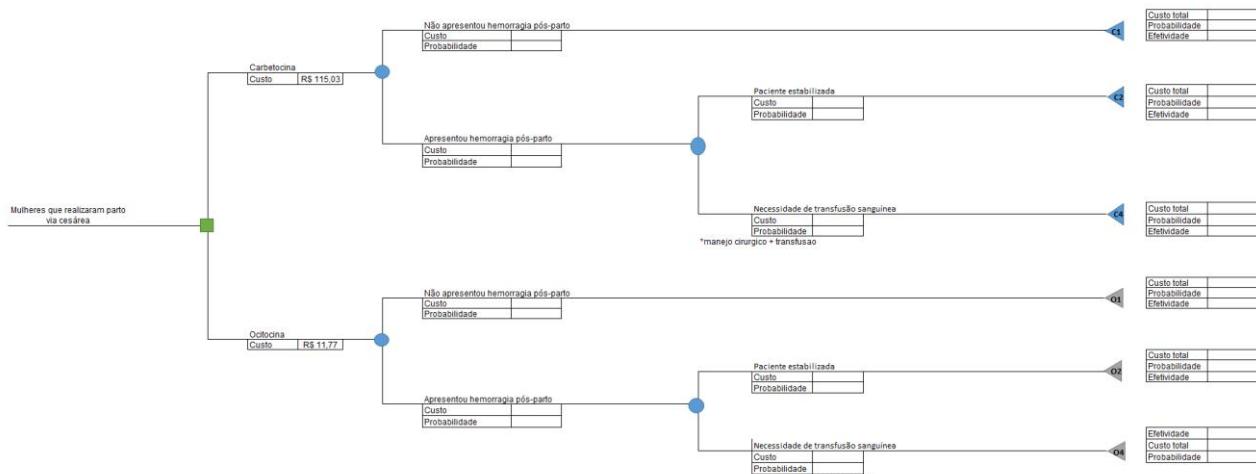


Figura 4. Árvore de decisão sugerida pela parecerista.

8.1.2. Resultado da avaliação econômica

Os resultados foram apresentados pelo demandante com e sem a consideração de perdas associadas à instabilidade da ocitocina na cadeia de frio. Foi aplicada uma taxa de perda de 45,6%, com base em uma revisão sistemática de Torloni et al. (2016), que discute a degradação do medicamento em condições inadequadas de armazenamento.

As metanálises foram atualizadas pela equipe parecerista com base nas evidências mais recentes, o que resultou em novas estimativas para a incidência de hemorragia pós-parto (HPP > 500 mL). Os dados atualizados indicam taxas de 42,47% para carbetocina e 38,31% para ocitocina, em contraste com os valores apresentados pelo demandante, que haviam sido de 24,37% e 33,08%, respectivamente.

Da mesma forma, os dados referentes à necessidade de transfusão sanguínea também foram revistos. Para a carbetocina, a taxa foi ajustada de 0,87% para 1,18%, enquanto para a ocitocina passou de 3,40% para 1,36%. A Tabela 2 apresenta os custos utilizados pelo demandante.

Tabela 2. Custos utilizados pelo demandante.

Custos demandante	Comentário
Custo carbetocina -R\$ 115,03	Adequado
Custo ocitocina -R\$ 11,77	Adequado
Uterotônicos adicionais – R\$ 583,54	Custo já contemplado pelo procedimento do componente Serviço Hospitalar - 04.11.01.003-4 – Parto cesariano – R\$ 545,73

Manejo cirúrgico (balão uterino + sutura + histerectomia) – R\$ 223,05	Custo já contemplado pelo procedimento do componente Serviço Hospitalar - 04.11.01.003-4 – Parto cesariano – R\$ 545,73
Exame para monitoramento da HPP (após diagnóstico de HPP) – R\$ 445,06	Custo já contemplado pelo procedimento do componente Serviço Hospitalar - 04.11.01.003-4 – Parto cesariano – R\$ 545,73
Custo transfusão – R\$ 297,38	Adequado. Utilizado no ramo necessidade de transfusão
Custo com internação UTI – R\$ 700,00	Adequado. Utilizado no ramo necessidade de transfusão

Na Tabela 3 são apresentados os custos incrementais e a RCEI do demandante e os da parecerista, considerando as informações supracitadas.

Tabela 3. Custos incrementais e a RCEI do demandante e os da parecerista.

Demandante	Parecerista
Cenário: Com taxa de desperdício	
Custo incremental: R\$ -4,77 Efetividade incremental: 0,087 RCEI: -54,80 Neste cenário a carbetocina é a tecnologia dominante, sendo a mais eficaz e menos custosa que a ocitocina.	Custo incremental: R\$ 97,76 Efetividade incremental: 0,042 (carbetocina tem uma ligeira menor efetividade) RCEI: 2.350,01 Neste cenário a carbetocina é a tecnologia dominada, sendo mais custosa e menos eficaz que a ocitocina.
Cenário: Sem taxa de desperdício	
Custo incremental: R\$ 0,59 Efetividade incremental: 0,087 RCEI: 6,82 A carbetocina é a tecnologia mais eficaz e ligeiramente mais custosa que a ocitocina, com um RCEI de R\$ 6,82 por unidade de efetividade adicional.	Custo incremental: R\$ 103,13 Efetividade incremental: R\$ 0,042(carbetocina tem uma ligeira menor efetividade) RCEI: 2.479,03 Neste cenário a carbetocina é a tecnologia dominada, sendo mais custosa e menos eficaz que a ocitocina.

8.1.2.1 Análise de sensibilidade

No cenário com taxa de desperdício da ocitocina, a análise de sensibilidade determinística identificou que os dois parâmetros mais influentes na RCEI são a probabilidade de HPP após uso de ocitocina (varia a RCEI entre -R\$ 377,07 a +R\$ 2.816,54) e a probabilidade de HPP com carbetocina (-274,27 a R\$ 1.002,22).



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Também o demandante utilizou uma taxa de variação de 2% para os custos com a carbetocina, no entanto, segundo o manual para elaboração de estudos de avaliação econômica em saúde do Ministério da Saúde do Brasil (3^a edição, 2014), a variação padrão recomendada para análises de sensibilidade univariadas (ou determinísticas) é de $\pm 20\%$ sobre os parâmetros de custo e efetividade. O custo relacionado à carbetocina foi o terceiro parâmetro mais influente na RCEI.

Na simulação de Monte Carlo, a carbetocina apresenta maior efetividade em muitas simulações e, embora geralmente tenha custo mais elevado, há sobreposição de pontos com a ocitocina. Isso significa que em algumas simulações ela pode ser mais custo-efetiva (mais eficaz pelo mesmo custo) (Fig. 4).

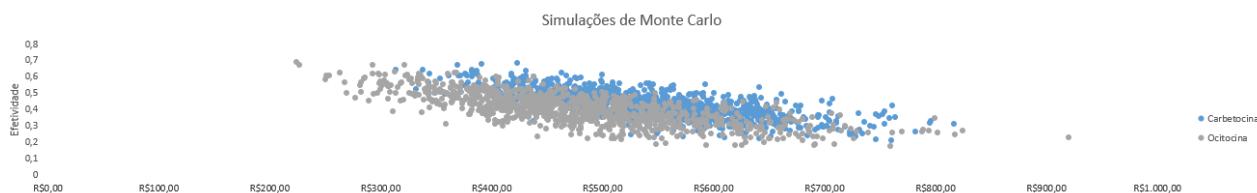


Figura 5. Simulação Monte Carlo com taxa de desperdício - demandante

No novo cenário proposto pela parecerista a probabilidade de ter HPP após uso de ocitocina e a probabilidade de HPP com carbetocina também foram os parâmetros mais influentes na RCEI. O gráfico de Monte Carlo indica ampla sobreposição entre carbetocina e ocitocina em termos de efetividade, com tendência de maior custo associado à carbetocina (Fig. 5).

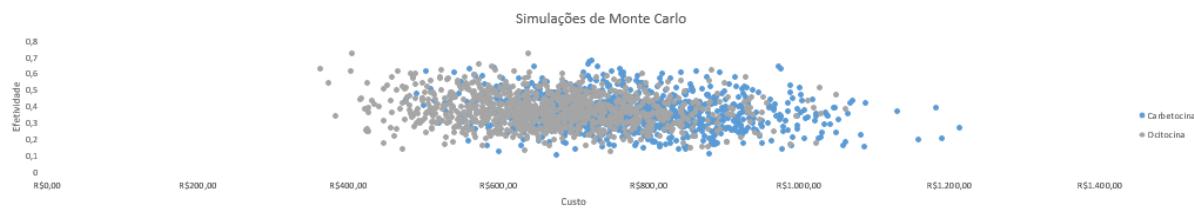


Figura 6. Simulação Monte Carlo com taxa de desperdício - parecerista

No cenário sem taxa de desperdício de ocitocina. A análise determinística também identificou os mesmos parâmetros com maior impacto no modelo. Na simulação de Monte Carlo, a carbetocina apresenta, na maioria das simulações, maior efetividade em comparação à ocitocina, embora com custos geralmente mais elevados. No entanto, observa-se sobreposição relevante, com várias simulações em que a carbetocina tem efetividade maior com custo semelhante — o que sugere que ela não é dominada (Fig.6).

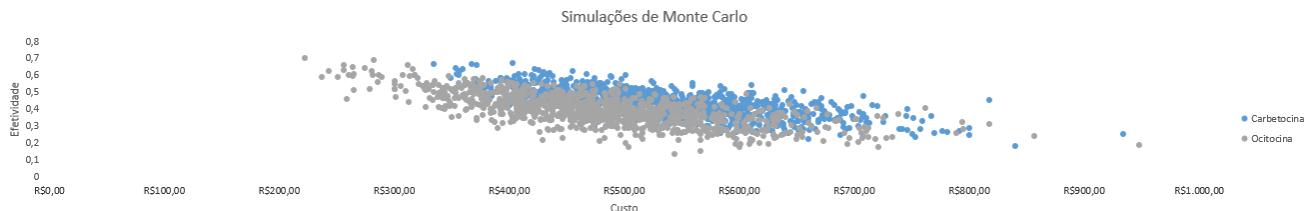


Figura 7. Simulação Monte Carlo sem taxa de desperdício – demandante

No novo cenário proposto pela parecerista a probabilidade de ter HPP após uso de ocitocina e a probabilidade de HPP com carbetocina também foram os parâmetros mais influentes na RCEI. O gráfico de Monte Carlo indicou que, na maioria das simulações, A ocitocina apresenta melhor relação custo-efetividade em comparação à carbetocina, destacando-se como uma alternativa mais barata e, em grande parte das simulações, com efetividade semelhante ou superior (Fig 7).

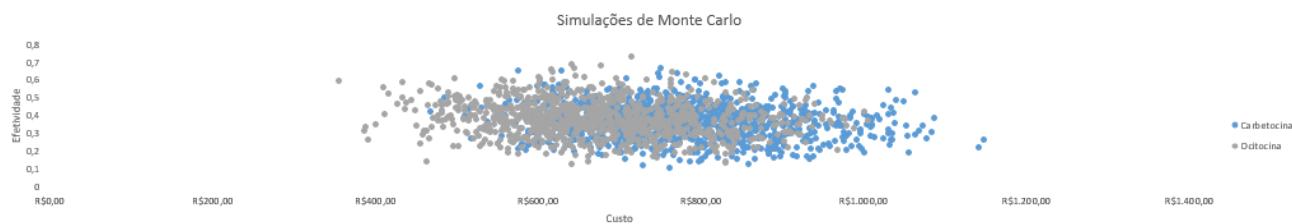


Figura 8. Simulação Monte Carlo sem taxa de desperdício – parecerista

8.1.3. Limitações

A proposta apresentada pelo demandante apresenta as seguintes limitações, identificadas pelas pareceristas:

- Custeio duplicado: já existe um componente hospitalar no SUS que contempla os custos do parto cesáreo, incluindo o uso de uterotônicos adicionais, exames e condutas de rotina para o manejo de complicações. Por esse motivo, alguns itens inicialmente incluídos no modelo do demandante foram considerados duplicados e, portanto, excluídos. Em seu lugar, foi incorporado o valor do procedimento hospitalar como referência mais condizente com a realidade do SUS.
- Atualização da efetividade: os riscos absolutos utilizados para estimar a efetividade foram atualizados com base em evidências mais recentes e robustas, a fim de refletir melhor o cenário clínico atual.
- Ajuste nos desfechos do modelo: os desfechos de mortalidade e necessidade de tratamento específico para HPP foram excluídos do modelo econômico, uma vez que os custos correspondentes já estão contemplados no procedimento do componente do Serviço Hospitalar da Tabela SUS.

8.2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

As principais características do impacto orçamentário apresentadas pelo demandante estão resumidas no Quadro 5.

Quadro 5. Resumo das características do modelo econômico do demandante.

Parâmetros	Características	Comentários
População elegível	O cálculo da população elegível foi baseado em: dados do IBGE sobre mulheres de 15 a 49 anos; ajuste de 71,1% para a cobertura SUS; taxa de 2,21% de cesáreas no SUS, obtida da razão entre partos registrados no SIH/DATASUS e a população SUS	Parcialmente adequado. Para estimar a população elegível, o demandante adotou uma abordagem mista, com base em dados de demanda aferida e epidemiológica. Embora as fontes utilizadas sejam oficiais, o método de cálculo da demanda aferida não está claramente descrito, tratado ou integrado à análise. Além disso, não se justifica por que os dados de demanda aferida não foram utilizados isoladamente, uma vez que representam registros administrativos concretos. Também não foram explicitados o modelo de projeção adotado nem o coeficiente aplicado para estimar os anos subsequentes. A ausência desses detalhes compromete a transparência e a reproduzibilidade da estimativa apresentada.
Tecnologia	Carbetocina	Adequado
Comparadores	Ocitocina	Adequado
Custos	Os mesmos utilizados na avaliação econômica: aquisição da carbetocina e da ocitocina; uso de uterotônicos adicionais; intervenções cirúrgicas para manejo da hemorragia pós-parto (como balão uterino, sutura e histerectomia); exames de monitoramento após o diagnóstico de HPP; transfusões sanguíneas; e custos associados à internação em unidade de terapia intensiva (UTI)	Parcialmente adequado. Os custos considerados na análise foram os mesmos da avaliação econômica, mas alguns deles já fazem parte do valor pago pelo SUS no procedimento de parto cesáreo, como materiais e exames. Ao incluir esses itens separadamente, o modelo pode ter superestimado os gastos, o que reduz a confiabilidade do resultado apresentado.
Market share	20% anual.	Parcialmente adequado. A realização de simulações com diferentes taxas de difusão seria



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Perspectiva	SUS	relevante diante de possíveis barreiras logísticas, regionais ou institucionais à adoção da nova tecnologia.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado
		Adequado

8.2.1. Resultados

Apresenta-se a seguir os resultados descritos pelo demandante. A população final para o ano de 2025 foi 639,123. No cenário 1, que considera perdas associadas à instabilidade térmica da ocitocina (como falhas na cadeia de frio), o demandante estimou um impacto orçamentário acumulado de economia de R\$ 9.070.620,43 ao longo de cinco anos com a adoção da carbetocina. No primeiro ano, essa economia foi de R\$ 610.105,84, decorrente da diferença entre o custo do cenário atual (R\$ 197.526.000,70) e o do cenário com a nova tecnologia (R\$ 196.915.894,86).

Já no cenário 2, em que não se considera o desperdício da ocitocina, o impacto orçamentário acumulado foi de R\$ 1.128.970,06 em custo adicional ao SUS ao longo de cinco anos. No primeiro ano, a carbetocina geraria um custo superior de R\$ 75.936,51 quando comparada à ocitocina (R\$ 194.171.725,47 versus R\$ 194.095.788,96, respectivamente).

É importante destacar que o resultado da análise de impacto orçamentário depende não apenas da estimativa populacional e das premissas de difusão, mas também da forma como os custos diretos foram considerados. Como discutido anteriormente, parte dos itens incorporados ao modelo (como exames, intervenções e insumos) já está contemplada no valor do procedimento de parto cesáreo pago pelo SUS via componente hospitalar. A inclusão isolada desses itens pode superestimar o impacto orçamentário.

8.2.2. Limitações

A proposta de impacto orçamentário apresentada pelo demandante apresenta as seguintes limitações, conforme identificado pelas pareceristas:

- Falta de clareza metodológica na demanda aferida: embora o dossier adote uma abordagem mista (demanda aferida e epidemiológica) para estimar a população elegível, não está claramente descrito como os dados de demanda aferida foram obtidos, tratados ou integrados à análise. Além disso, não se justifica por que os dados de demanda aferida não foram utilizados isoladamente, uma vez que representam registros administrativos concretos. Também não foram explicitados o modelo de



projeção adotado nem o coeficiente aplicado para estimar os anos subsequentes. A ausência desses detalhes compromete a transparência e a reproduzibilidade da estimativa apresentada.

- Redundância na aplicação da taxa de cobertura: utilizar a taxa de adoção da carbetocina (baseada em demanda aferida) sobre uma população total estimada a partir de dados do IBGE, SUS e SIH/DATASUS pode gerar sobreposição de parâmetros. O método seria mais robusto se utilizasse diretamente os registros administrativos de partos via cesárea no SUS, conforme disponíveis na base SIH.
- Ausência de análise de cenários alternativos de difusão: a análise fixa uma taxa de adoção da tecnologia (20% ao ano) com base em justificativas teóricas, como estabilidade térmica e facilidade de uso. No entanto, não foram consideradas barreiras logísticas, regionais ou institucionais que possam dificultar a adoção da carbetocina no SUS, tampouco simulações com diferentes taxas de difusão. Isso compromete a robustez do modelo, especialmente em decisões de incorporação nacional.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2023) recomenda o uso de carbetocina termoestável para prevenção da hemorragia pós-parto em mulheres submetidas à cesariana, considerando sua eficácia e simplicidade de administração. A diretriz considera que a carbetocina é uma alternativa eficaz à ocitocina, com vantagens logísticas e potencial custo-efetividade, especialmente em contextos em que a estabilidade térmica é um fator relevante.

Scottish Medicines Consortium (SMC – Escócia, 2017) avaliou a solicitação de incorporação da carbetocina no sistema público de saúde da Escócia para uso em partos cesáreos. A recomendação foi desfavorável, principalmente pela falta de robustez da avaliação econômica, que utilizou uma modelagem inadequada para comparação com a ocitocina e não incluiu dados sobre qualidade de vida.

Canada's Drug Agency (CDA) (2019) concluiu que a carbetocina é tão ou mais eficaz que a ocitocina na prevenção da HPP em cesáreas, com potencial de maior custo-efetividade em alguns estudos. No entanto, recomendou a realização de mais pesquisas para embasar decisões políticas no contexto canadense.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



medicamentos potenciais para a prevenção de hemorragia pós-parto em mulheres submetidas à cesárea. A busca foi realizada em 28 de fevereiro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(1) Anvisa Ensaios Clínicos: O75.9 - Complicações do trabalho de parto e do parto, não especificadas; O75 - Outras complicações do trabalho de parto e do parto não classificadas em outra parte (58).

(2) ClinicalTrials: (postpartum hemorrhage) OR (Uterine hemorrhage) | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3,4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020 (59)

(3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Uterine hemorrhage)) (60). Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada.

Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias(61–63). Foram excluídas as tecnologias (ocitocina) constantes nas Diretrizes de Atenção à Gestante: a operação cesariana, publicada na portaria conjunta SAES/SECTICS nº 17, de 25 de novembro de 2024. Além disso foram excluídos os medicamentos com registro anterior a cinco anos mesmo em uso off-label como o misoprostol e outros antifibrinolíticos destinados a controle e profilaxia de hemorragias não específica para a condição desse relatório, como o ácido tranexâmico.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico de prevenção de hemorragia pós-parto em mulheres submetidas à cesárea.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A carbetocina parece apresentar uma eficácia clínica semelhante à da ocitocina e perfil de segurança comparável. Sua principal vantagem é a formulação termoestável, que não requer cadeia de frio, o que pode ser útil em determinados contextos. No entanto, a carbetocina ainda não está disponível no SUS, tem custo mais elevado e não demonstrou superioridade clínica em relação à ocitocina, atualmente já incorporada ao sistema.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o protocolo nacional de assistência ao parto do Ministério da Saúde recomendam a ocitocina (10 UI, via intramuscular ou intravenosa) como primeira escolha para a prevenção da hemorragia pós-parto (HPP), devido à sua comprovada eficácia e baixo perfil de efeitos adversos. Entretanto, sua necessidade de refrigeração pode representar um desafio logístico em regiões com infraestrutura limitada.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Embora o demandante destaque a termossensibilidade da ocitocina como uma possível limitação com impacto econômico, é importante considerar que a medicação já está integrada aos fluxos logísticos do SUS, e que essa característica, isoladamente, dificilmente gera custos adicionais significativos. Para que esse argumento seja considerado com maior robustez, seriam necessários estudos com dados do mundo real que quantifiquem efetivamente as perdas relacionadas à falha na cadeia de frio no contexto do SUS.

Relatório preliminar



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 32/2025 esteve aberta durante o período de 1º a 10 de abril de 2025 e recebeu duas inscrições. Contudo, verificou-se que os inscritos não atendiam às especificidades desta Chamada. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para este tema. Portanto, não houve participação.

Relatório preliminar



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



13. DISCUSSÃO DO COMITÊ NA DECISÃO PRELIMINAR

Os membros então iniciaram as discussões, sendo dirigidos questionamentos aos especialistas em relação a potenciais evidências na prática clínica da carbetocina, uma vez que a síntese de evidências não demonstrou efetivamente esta vantagem. O especialista confirmou que a principal vantagem da carbetocina é sua termoestabilidade e ressaltou também os problemas associados à termolabilidade da ocitocina que pode ser inativada por problemas de conservação ao longo da cadeia de frios. O especialista também destacou que as características climáticas do Brasil devem ser consideradas. Sobre a similaridade da carbetocina com a ocitocina o especialista informou que a carbetocina não apresenta as mesmas indicações que a ocitocina. A indicação da carbetocina é apenas para profilaxia da hemorragia pós-parto, e não é utilizada para o tratamento. Indicou-se novamente que o impacto de falhas na cadeia logística do uso da ocitocina no Brasil é incerto.

Membros do Comitê de Medicamentos enfatizaram a incerteza quanto aos dados apresentados sobre os desperdícios sistêmicos na cadeia de frios do SUS, e que não se entende que produtos de uso hospitalar, mesmo em regiões com médias de temperatura mais elevadas, padeçam de problemas sistêmicos de armazenamento da ocitocina. Nesse sentido argumentou-se assim que os desafios impostos pela cadeia de frios sobre um medicamento amplamente utilizado, consagrado e barato deve ser resolvido ao longo de toda a cadeia logística de utilização no nível da gestão, não por meio de incorporações de tecnologias comparativamente menos custo-efetivas.

Foi relembrado que recomendações desfavoráveis à incorporação de medicamentos utilizados no âmbito da atenção hospitalar não proíbem a aquisição e utilização pelos gestores locais caso previstos em seus protocolos específicos.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 141ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 04 de junho de 2025, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da carbetocina 100 mcg/mL - solução injetável para a prevenção da hemorragia pós-parto devido à atonia uterina. Para esta recomendação foi considerado que a vantagem da termoestabilidade da carbetocina não foi suficiente em relação aos aspectos econômicos e orçamentários. Outros aspectos levados em consideração foram a não desassistência, dada a ubiquidade de uso da oxitocina no SUS e a não proibição a que os gestores locais adquiriram a carbetocina por se tratar de medicamento de uso hospitalar.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



18. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. A Roadmap to combat postpartum haemorrhage between 2023 and 2030. [Internet]. 2023 [cited 2025 May 22].
2. Kassebaum NJ, Barber RM, Bhutta ZA, Dandona L, Gething PW, Hay SI, et al. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1775–812. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31470-2
3. Saúde OP-A da. Manual de orientação para o curso de prevenção de manejo obstétrico da hemorragia: zero morte materna por hemorragia. Opas; 2018.
4. Ministério da Saúde (BR). Notícias [Internet]. 2020. Brasil reduziu 8,4% a razão de mortalidade materna e investe em ações com foco na saúde da mulher. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/maio/brasil-reduziu-8-4-a-razao-de-mortalidade-materna-e-investe-em-acoes-com-foco-na-saude-da-mulher#:~:text=sa%C3%BAde%20da%20mulher-,Brasil%20reduziu%208%2C4%25%20a%20raz%C3%A3o%20de%20mortalidade%20materna%20e,foco%20na%C3%BAde%20da%20mulher&text=O%20Brasil%20conseguiu%20reduzir%20em,das%20mulheres%20no%20per%C3%ADodo%20reprodutivo>
5. Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico Vol. 52 - nº 29: Mortalidade proporcional por grupos de causas em mulheres no Brasil em 2010 e 2019. [Internet]. 2021.
6. Fundo de População das Nações Unidas (UNFPA). Notícias [Internet]. 2022. A razão da mortalidade materna no Brasil aumentou 94% durante a pandemia. Fundo de População da ONU alerta para grave retrocesso. [cited 2025 May 22]. Available from: brazil.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. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2017 [cited 2025 May 22];137(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12096>
8. Fawcus S. Review: Prevention of postpartum haemorrhage (PPH) and deaths from PPH. *Obstetrics and Gynaecology Forum*. 2010;20(3). DOI: 10.4314/ogf.v20i3.59327
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 Services Research and Managerial Epidemiology*. 2021;8:23333928211062777. DOI: 10.1177/23333928211062777
10. Chauke L. Postpartum haemorrhage - an insurmountable problem? 2023;37:e00482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2023.e00482>
11. World Health Organization (WHO). News [Internet]. 2023. Lifesaving solution dramatically reduces severe bleeding after childbirth [cited 2025 May 22]. Available from: [who.int/news/item/09-05-2023-lifesaving-solution-dramatically-reduces-severe-bleeding-after-childbirth](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 A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. Elsevier BV; 2014;2(6):e323–33. DOI: 10.1016/s2214-109x(14)70227-x
13. World Health Organization (WHO). The world health report. 2005: Make every mother and child count. [Internet]. 2005 [cited 2025 May 22].
14. Donnay F. Maternal survival in developing countries: what has been done, what can be achieved in the next decade. *Intl J Gynecology & Obstetrics*. 2000;70(1):89–97. DOI: 10.1016/S0020-7292(00)00236-8
15. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB. RETIRED: No. 235-Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2018;40(12):e841–55. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.09.024
16. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO); 2012 [cited 2025 May 22]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/75411>
17. Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, Resch B, Descamps P, Marpeau L. Long-term psychological impact of severe postpartum hemorrhage. 2011;90(6):557–680. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01119.x>
18. Gunaydin B. Management of Postpartum Haemorrhage. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*. 2022;50(6):396–402. DOI: 10.5152/TJAR.2022.21438
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG*. Wiley; 2016;124(5):e106–49. DOI: 10.1111/1471-0528.14178
20. Reale SC, Easter SR, Xu X, Bateman BT, Farber MK. Trends in Postpartum Hemorrhage in the United States From 2010 to 2014. *Anesthesia & Analgesia*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2020;130(5):e119–22. DOI: 10.1213/ane.0000000000004424
21. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy A, El-Refaey H, England A, Federici AB, et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion*. Wiley; 2014;54(7):1756–68. DOI: 10.1111/trf.12550
22. Lalonde A, FIGO Safe Motherhood and Newborn Health (SMNH) Committee. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. Wiley; 2012;117(2):108–18. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.03.001
23. 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. *Obstetrics & Gynecology*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005;105(2):290–3. DOI: 10.1097/01.aog.0000151993.83276.70
24. Souza JP, Gülmезoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet*. 2013;381:1747–55.

25. Muñoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors A-S, Bonnet M-P, De Robertis E, Fornet I, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfusion*. 2019;17(2):112–36. DOI: 10.2450/2019.0245-18
26. 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. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. Elsevier BV; 2014;36(1):21–33. DOI: 10.1016/s1701-2163(15)30680-0
27. Corbetta-Rastelli CM, Friedman AM, Sobhani NC, Arditì B, Goffman D, Wen T. Postpartum Hemorrhage Trends and Outcomes in the United States, 2000–2019. *Obstetrics & Gynecology*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2023;141(1):152–61. DOI: 10.1097/aog.0000000000004972
28. 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*. Wiley; 2016;95(10):1104–10. DOI: 10.1111/aogs.12950
29. Esteves-Pereira AP, Deneux-Tharaux C, Nakamura-Pereira M, Saucedo M, Bouvier-Colle M-H, Leal MDC. Leone T, editor. Caesarean Delivery and Postpartum Maternal Mortality: A Population-Based Case Control Study in Brazil. PLoS ONE. Public Library of Science (PLoS); 2016;11(4):e0153396. DOI: 10.1371/journal.pone.0153396
30. 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*. Wiley; 2015;94(1):50–8. DOI: 10.1111/aogs.12529
31. 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*. FapUNIFESP (SciELO); 2023;76(5):e20220134. DOI: 10.1590/0034-7167-2022-0134pt
32. Guimarães NM, Freitas VCDS, Senzi CGD, Gil GT, Lima LDDSC, Frias DFR. PARTOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS) BRASILEIRO: PREVALÊNCIA E PERFIL DAS PARTUENTES / CHILDBIRTHS UNDER THE UNIFIED HEALTH SYSTEM (SUS) OF BRAZIL: PREVALENCE AND PROFILE OF PARTURIENTS. BJD. Brazilian Journal of Development; 2021;7(2):11942–58. DOI: 10.34117/bjdv7n2-019
33. World Health Organization (WHO). WHO Statement on Caesarean Section Rates. [Internet]. 2015.
34. 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. *Canadian Medical Association Journal*. CMA Impact Inc.; 2007;176(4):455–60. DOI: 10.1503/cmaj.060870
35. Sheldon W, Blum J, Vogel J, Souza J, Gülmезoglu A, 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*. Wiley; 2014;121(s1):5–13. DOI: 10.1111/1471-0528.12636
36. Saúde OP-A da. Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica. Opas; 2018.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



37. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The Epidemiology of Postpartum Hemorrhage in a Large, Nationwide Sample of Deliveries. *Anesthesia & Analgesia*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2010;110(5):1368–73. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181d74898
38. 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. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. Informa UK Limited; 2013;26(6):593–7. DOI: 10.3109/14767058.2012.745500
39. Dilla AJ, Waters JH, Yazer MH. Clinical Validation of Risk Stratification Criteria for Peripartum Hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2013;122(1):120–6. DOI: 10.1097/aog.0b013e3182941c78
40. Kawakita T, Mokhtari N, Huang JC, Landy HJ. Evaluation of Risk-Assessment Tools for Severe Postpartum Hemorrhage in Women Undergoing Cesarean Delivery. *Obstetrics & Gynecology*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2019;134(6):1308–16. DOI: 10.1097/aog.0000000000003574
41. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Hemorragia pós-parto: prevenção, diagnóstico e manejo não cirúrgico - Edição Especial 2024. [Internet]. 2024 [cited 2025 May 22].
42. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Intl J Gynecology & Obste*. Wiley; 2022;157(S1):3–50. DOI: 10.1002/ijgo.14116
43. 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. *Intl J Gynecology & Obste*. Wiley; 2022;156(3):450–8. DOI: 10.1002/ijgo.13823
44. Winter C, Macfarlane A, Deneux-Tharaux C, Zhang W, 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*. Wiley; 2007;114(7):845–54. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01377.x
45. Laboratórios Ferring Ltda. Bula Duratocin® - Solução injetável 100 mcg/mL.
46. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). [Internet]. Base de patentes [cited 2025 May 22]. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>
47. Fahmy A.A., Fawzy M. Oxytocin Infusion after Oxytocin Bolus and Carbetocin Bolus to Reduce Blood Loss During and after Cesarean Section - A Randomized Clinical Trial. *The Medical Journal of Cairo University*. 2015;83:79–83.
48. 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*. IMR Press; 2022;49(1). DOI: 10.31083/j.ceog4901023
49. Gallos ID, Yunas I, Devall AJ, Podesek M, Tobias A, Price MJ, et al. Cochrane Central Editorial Service, editor. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Wiley; 2025;2025(4):CD011689. DOI: 10.1002/14651858.cd011689.pub4

50. Weeks J, Cuthbert A, Alfirevic Z. Trustworthiness assessment as an inclusion criterion for systematic reviews - what is the impact on results? *Cochrane Evidence Synthesis and Methods*. 2023;1(10):e12037.
51. Higgins JP, Altman DG, Sterne JA, editor(s). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JP, Green S editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v51/>.
52. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochwerg B et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2018;93:36–44.
53. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g5630.
54. 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*. Wiley; 2010;117(8):929–36. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02585.x
55. 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*. Wiley; 2022;77(8):892–900. DOI: 10.1111/anae.15714
56. 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. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. Informa UK Limited; 2023;36(1). DOI: 10.1080/14767058.2023.2208252
57. Bekkenes ME, Fagerland MW, Solberg OG, Aaberge L, Klingenberg O, Norseth J, et al. Reply to: exploring cardiac effects after oxytocin 2.5 IU or carbetocin 100 µg – a randomised controlled trial in women undergoing planned caesarean delivery. *European Journal of Anaesthesiology*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2023;40(6):453–4. DOI: 10.1097/eja.0000000000001841
58. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. Ensaio Clínico [cited 2025 May 22]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>
59. National Library of Medicine (NIH). [Internet]. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [cited 2025 May 22]. Available from: [https://clinicaltrials.gov/search?cond=\(postpartum%20hemorrhage\)%20OR%20\(Uterine%20hemorrhage\)&studyComp=2020-01-01_&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int](https://clinicaltrials.gov/search?cond=(postpartum%20hemorrhage)%20OR%20(Uterine%20hemorrhage)&studyComp=2020-01-01_&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int)
60. Clarivate Analytics. [Internet]. Cortellis. “Drug Report” [cited 2025 May 22]. Available from: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
61. Ministério da Saúde (BR). Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consultas - Medicamentos [cited 2025 May 22]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

62. European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Página Inicial [cited 2025 May 22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
63. Food and Drug Administration (FDA). [Internet]. FDA - Approved Drugs [cited 2025 May 22]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
64. 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: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017;124(S1):26–35.
65. 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. *Anesth Pain Med. Brieflands*; 2023;13(1). DOI: 10.5812/aapm-128782
66. Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. Springer Science and Business Media LLC; 2009;280(5):707–12. DOI: 10.1007/s00404-009-0973-8
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. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. Informa UK Limited; 2016;29(8):1257–60. DOI: 10.3109/14767058.2015.1043882
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. *Intl J Gynecology & Obste*. Wiley; 2016;134(3):324–8. DOI: 10.1016/j.ijgo.2016.01.025
69. Santiago Carrillo-Gaucín, Torres-Gómez LG. Carbetocina y oxitocina: prevención de hemorragia posparto en pacientes con factores de riesgo para atonía uterina. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2016;
70. 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. *Ginekol Pol*. VM Media Group sp. z o.o; 2023; DOI: 10.5603/gpl.93374
71. Fahmy N.G., Yousef H.M., Zaki HV. Comparative study between effect of carbetocin and oxytocin on isoflurane-induced uterine hypotonia in twin pregnancy patients undergoing cesarean section. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2016;32:117–21.
72. Ibrahim ZM, Sayed Ahmed WA, Abd El-Hamid EM, Taha OT, Elbahie AM. RETRACTED ARTICLE: Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in hypertensive women undergoing elective cesarean section. *Hypertension in Pregnancy*. Informa UK Limited; 2020;39(3):319–25. DOI: 10.1080/10641955.2020.1768268
73. Jenkumwong P., Ratchanon S., Ouitrakul S. Double-blind randomized comparison of carbetocin versus oxytocin for decrease blood loss from cesarean section in low-risk uterine atony. *ournal of Pregnancy and Child Health*. 2017;4(5):100350.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



74. Mohamed MA, Abdo AA, Ahmed ME, Torky HA. Prophylactic B-Lynch suture (modified technique) versus prophylactic carbetocin and prophylactic oxytocin during cesarean section in women at high risk for atonic postpartum hemorrhage. Journal of Evidence-Based Women's Health Journal Society. 2016;6(2):37–41.
75. 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. Bangladesh Journals Online (JOL); 2020;33(2):113–8. DOI: 10.3329/bjog.v33i2.43562
76. 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. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. Informa UK Limited; 2018;31(21):2807–12. DOI: 10.1080/14767058.2017.1355907

Relatório preliminar



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



APÊNDICE 1 - Evidência clínica enviada pelo demandante

O demandante elaborou um dossiê com objetivo de analisar as evidências científicas sobre eficácia e segurança da carbetocina, estando a pergunta de pesquisa estruturada na Figura 9 a seguir:

P	Mulheres submetidas à cesárea
I	Carbetocina
C	Ocitocina
D	<i>Desfecho primário:</i> - HPP (\geq 500 ml)
O	<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

Figura 9. Pergunta de pesquisa estruturada demandante. Fonte: Extraído do dossiê do demandante.

A busca do demandante foi realizada nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde), CENTRAL (via Cochrane Library) em 15 de abril de 2024. A estratégia de busca do demandante retornou 622 referências e foi considerada muito ampla pelos pareceristas, pois só incluiu o nome da intervenção, conforme Figura 10, sendo realizada nova busca pelos pareceristas incluindo os termos específicos referente a população.

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

Figura 10. Estratégica de busca do demandante.

A seleção do estudo foi realizada, após a remoção das duplicatas, por dois revisores, inicialmente por título e resumo e em uma segunda etapa por texto completo, estando o fluxograma de seleção disponível na Figura 11. Das 622 referências, 110 eram duplicatas, dos quais 512 artigos remanescentes foram triados a partir de seus títulos e resumos, e 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.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



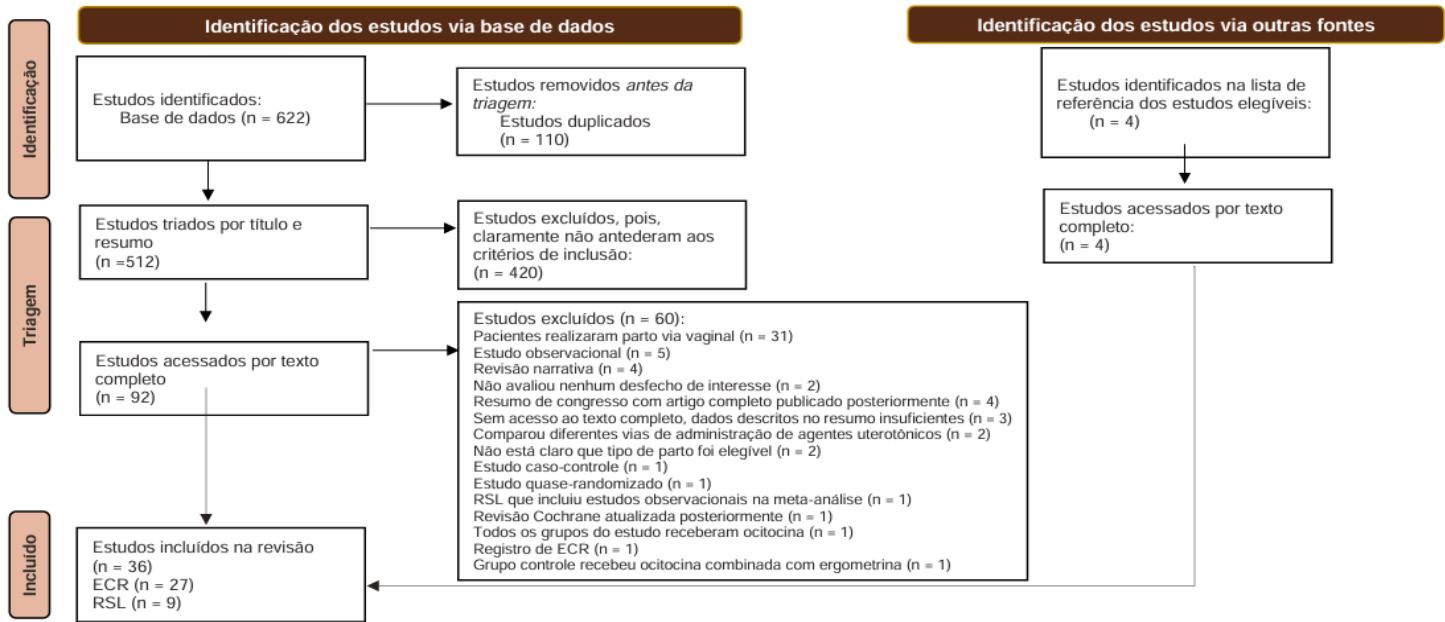


Figura 11. Seleção dos estudos realizada pelo demandante.

A avaliação do risco de viés para os desfechos de eficácia e segurança foram realizadas pelo demandante com a ferramenta da Cochrane RoB-2 (*Risk of Bias 2*). (Figura 12).

		D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	Boucher M, 1998	!	+	+	+	!	!	Low risk
2	Dansereau J, 1999	-	+	+	+	!	-	Some concerns
3	Borruto F, 2009	!	+	+	+	!	!	High risk
4	Attikakos G, 2010	+	+	+	+	+	+	
5	Moerl MG, 2011	!	+	-	+	+	-	D1 Randomisation process
6	Rosseland LA, 2013	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
7	Fahmy NG, 2015	+	!	+	+	!	!	D3 Missing outcome data
8	El Behery MM, 2015	+	!	+	+	!	!	D4 Measurement of the outcome
9	Mohamed HF, 2015	!	!	+	+	!	!	D5 Selection of the reported result
10	Whigham C, 2016	+	!	+	+	*	!	
11	Carrillo-Gaucin, 2016	!	!	+	!	!	!	
12	Fahmy NG, 2016	!	!	+	+	!	!	
13	Mohamed MA, 2016	!	!	+	+	!	!	
14	Elbohoty AEH, 2016	+	!	+	+	*	!	
15	Taheripanah R, 2017	+	+	+	+	!	!	
16	Jenkumwong P, 2017	!	!	+	+	!	!	
17	Mannaerst D, 2018	!	!	+	+	*	!	
18	Nahaer MK, 2018	!	!	+	+	!	!	
19	Yesmin S, 2020	!	-	-	-	!	-	
20	Ibrahim ZM, 2020	!	+	+	+	!	!	
21	Kang S, 2022	!	!	+	+	*	!	
22	McDonagh F, 2022	+	+	+	+	*	!	
23	Rabow S, 2023	+	+	+	+	*	!	
24	Çetin Ç, 2023	!	+	+	+	*	!	
25	Bahr, 2023	+	+	+	!	*	!	
26	Bekkenes, 2023	+	+	+	+	*	+	

Figura 12. Avaliação do risco de viés realizada pelo demandante.

A certeza da evidência dos ensaios clínicos incluídos foi avaliada com a metodologia GRADE pelo demandante para comparação da carbetocina e ocitocina, sendo em relação aos desfechos de eficácia e de segurança, a certeza da evidência (Tabelas 4 e 5) foi classificada como fraca a moderada, principalmente devido a imprecisão e a heterogeneidade dos resultados.

Tabela 4. Avaliação da certeza da evidência realizada pelo demandante para desfechos de eficácia e segurança.

Quadro: Carbetocina versus ocitocina para mulheres submetidas à cesárea

População: Mulheres submetidas à cesárea

Intervenção: Carbetocina

Comparação: Ocitocina

Desfechos: Eficácia (HPP \geq 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 \geq 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 \geq 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

Tabela 5. Avaliação da certeza da evidência realizada pelo demandante para desfecho de segurança.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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 I² (67%), a sobreposição dos intervalos de confiança da meta-análise não justifica o rebaixamento do nível da evidência

APÊNDICE 2 - Evidência clínica atualizada pela parecerista

Quadro 6. Estratégias de busca nas bases de dados atualizadas.

Data	Base de dados	Estratégia	Resultado
11/05/2025	Medline via Pubmed	(("Postpartum Hemorrhage"[Mesh] OR "Postpartum Hemorrhage"[tiab]) AND (Carbetocin[tiab] OR Duratocin[tiab] OR Uterotonic[tiab])) AND ("Systematic Review"[Publication Type:NoExp] OR "Systematic Reviews as Topic"[mesh:noexp] OR (("comprehensive"[TIAB] OR "integrated"[TIAB] OR "integrative"[TIAB] OR "mapping"[TIAB] OR "methodology"[TIAB] OR "narrative"[TIAB] OR "scoping"[TIAB] OR "systematic"[TIAB]) AND ("search"[TIAB] OR "searched"[TIAB] OR "searches"[TIAB] OR "studies"[TIAB])) AND ("cinahl"[TIAB] OR "cochrane"[TIAB] OR "embase"[TIAB] OR "psycinfo"[TIAB] OR "pubmed"[TIAB] OR "medline"[TIAB] OR "scopus"[TIAB] OR "web science"[TIAB] OR "bibliographic review"[TIAB:~1] OR "bibliographic reviews"[TIAB:~1] OR "literature review"[TIAB:~1] OR "literature reviews"[TIAB:~1] OR "literature search"[TIAB:~1] OR "literature searches"[TIAB:~1] OR "narrative review"[TIAB:~1] OR "narrative reviews"[TIAB:~1] OR "qualitative review"[TIAB:~1] OR "qualitative reviews"[TIAB:~1] OR "quantitative review"[TIAB] OR "quantitative reviews"[TIAB])) OR "comprehensive review"[TIAB] OR "comprehensive reviews"[TIAB] OR "comprehensive search"[TIAB] OR "comprehensive searches"[TIAB] OR "critical review"[TIAB] OR "critical reviews" [TIAB] OR (("electronic database"[TIAB:~1] OR "electronic databases"[TIAB:~1] OR "databases searched"[TIAB:~3])) AND (eligibility[tiab] OR excluded[tiab] OR exclusion[tiab] OR included[tiab] OR inclusion[tiab])) OR "evidence assessment"[TIAB] OR "evidence review"[TIAB] OR "exploratory review"[TIAB] OR "framework synthesis"[TIAB] OR "Integrated review"[TIAB] OR "integrated reviews"[TIAB] OR "integrative review"[TIAB:~1] OR "integrative reviews"[TIAB:~1] OR "mapping review"[TIAB:~1] OR "meta-review"[TIAB:~1] OR "meta-synthesis"[TIAB:~1] OR "methodology review"[TIAB:~1] OR ("mixed methods"[TIAB:~0] AND "methods review"[TIAB:~1]) OR ("mixed methods"[TIAB:~0] AND "methods synthesis"[TIAB:~1]) OR "overview reviews"[TIAB:~4] OR ("PRISMA"[TIAB] AND "preferred"[TIAB]) OR "PRISMA-P"[TIAB:~0] OR "prognostic review"[TIAB:~1] OR "psychometric review"[TIAB:~1] OR ("rapid evidence"[TIAB:~0] AND "evidence assessment"[TIAB:~0]) OR "rapid realist"[TIAB:~0] OR "rapid review"[TIAB:~1] OR "rapid reviews"[TIAB:~1] OR "realist review"[TIAB:~1] OR "review of reviews"[TIAB:~1] OR "scoping review"[TIAB:~1] OR "scoping reviews"[TIAB:~1] OR "scoping study"[TIAB:~1] OR ("state art "[TIAB:~2] AND "art review"[TIAB:~1]) OR "systematic evidence map"[TIAB] OR "systematic mapping"[TIAB:~1] OR "systematic literature"[TIAB:~1] OR "systematic Medline"[TIAB:~2] OR "systematic PubMed"[TIAB:~2] OR "systematic review"[TIAB:~1] OR "systematic reviews"[TIAB:~1] OR "systematic search"[TIAB:~1] OR "systematic searches"[TIAB:~1] OR "systematical review"[TIAB:~1] OR	104

		"systematical reviews"[TIAB:~1] OR "systematically identified"[TIAB:~1] OR "systematically review"[TIAB:~1] OR "systematically reviewed"[TIAB:~1] OR "umbrella review"[TIAB:~1] OR "umbrella reviews"[TIAB:~1] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR "evid rep technol assess full rep"[Journal] OR "evid rep technol assess summ"[Journal])	
11/05/2025	LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde)	(mh:(D27.505.954.122.120 "Agentes Uterotônicos") OR "Carbetocina" OR "Carbetocin" OR "Duratocin" OR "Uterotonic") AND (mh:(C13.703.039 "Hemorragia Pós-Parto") OR "Hemorragia Pós-Parto" OR "Hemorragia Posparto" OR "Postpartum Hemorrhage") Filtro aplicado: Lilacs	13
11/05/2025	CENTRAL (via Cochrane Library)	[mh "Postpartum Hemorrhage"] OR "Postpartum Hemorrhage":ti,ab) AND (Carbetocin:ti,ab OR Duratocin:ti,ab OR Uterotonic:ti,ab) filter: Cochrane reviews	22
Total			139

Metanálises atualizadas com as novas evidencias pela parecerista.

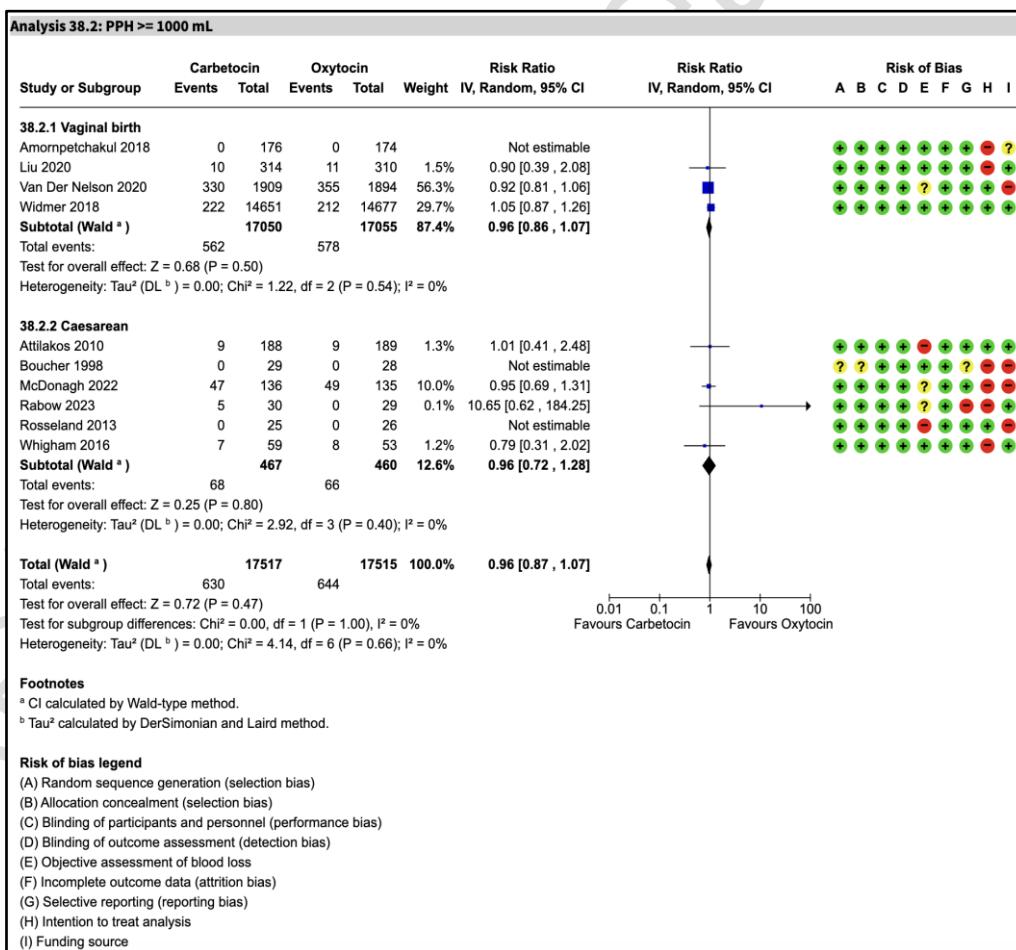
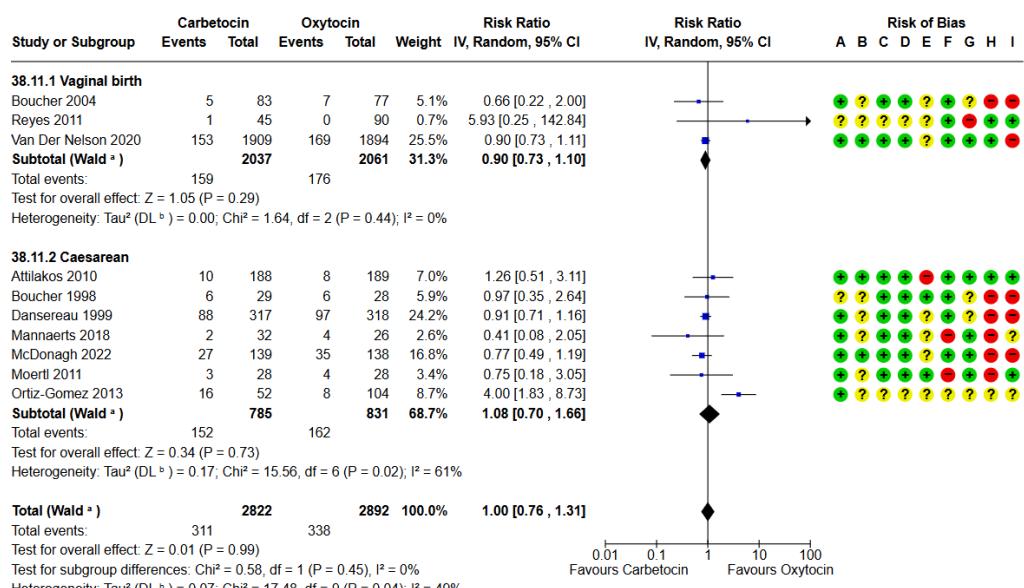
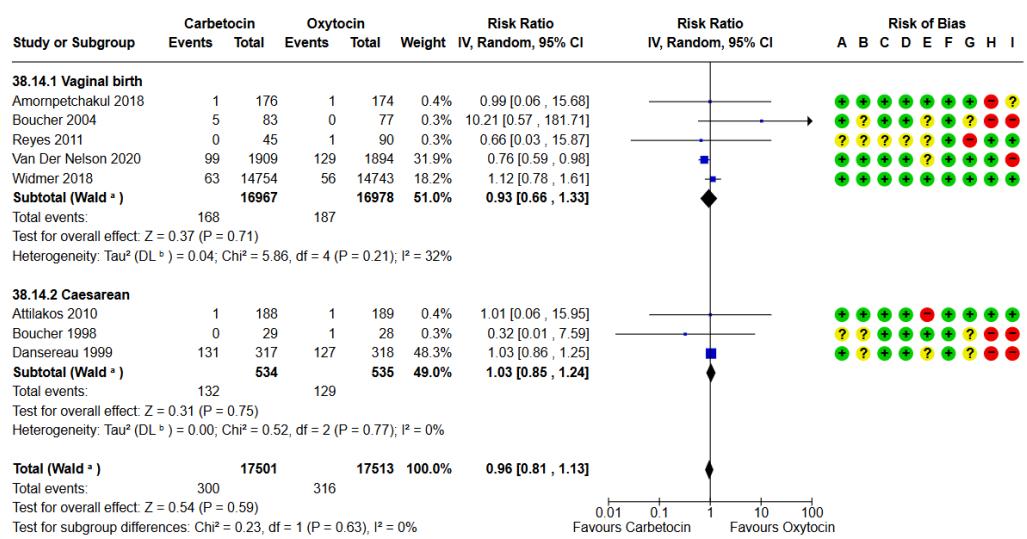


Figura 13. Metanálise desfecho HPP>=1000ml

Analysis 38.11: Nausea

Figura 14. Metanálise desfecho náusea
Analysis 38.14: Abdominal pain

Figura 15. Metanálise – desfecho dor abdominal

Analysis 38.3: Blood transfusion

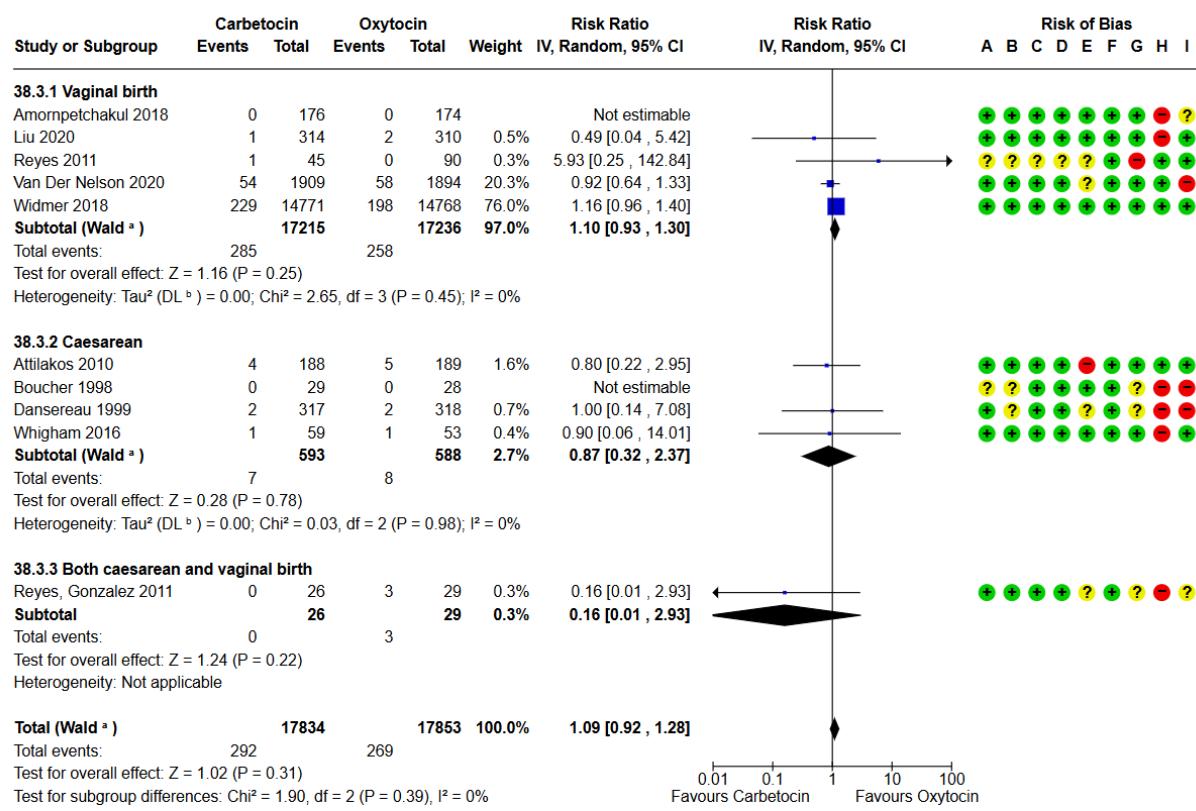
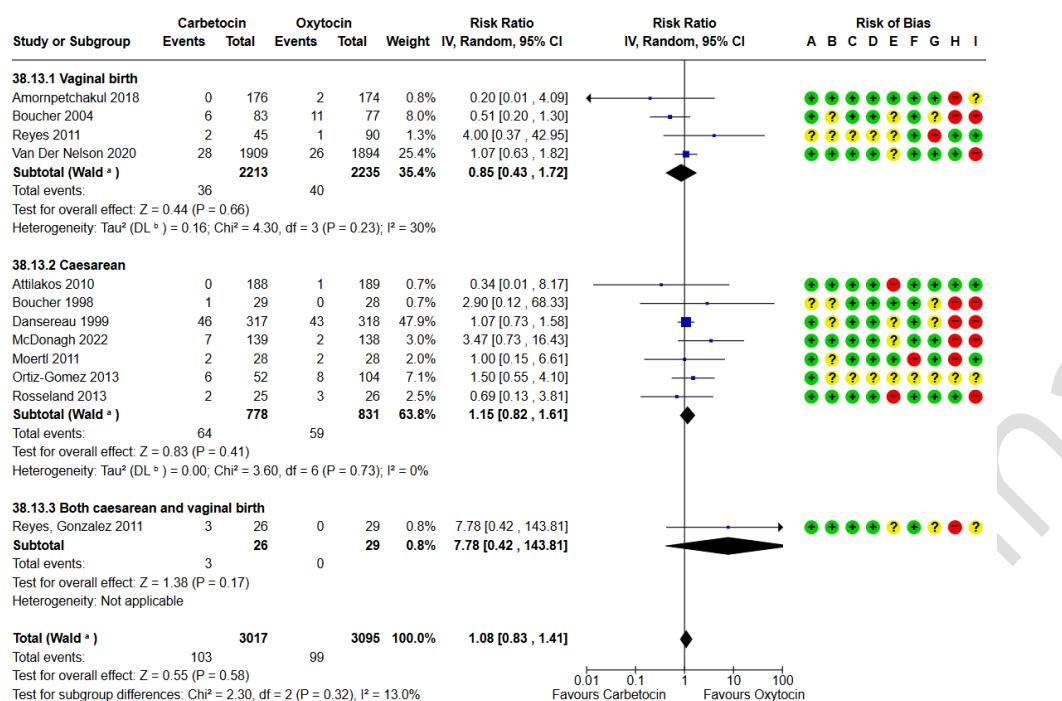


Figura 16. Metanálise – desfecho transfusão de sangue

Analysis 38.13: Headache



Footnotes

^a CI calculated by Wald-type method.

^b Tau² calculated by DerSimonian and Laird method.

Figura 17. Metanálise desfecho dor de cabeça

Analysis 38.7: Additional uterotonicics

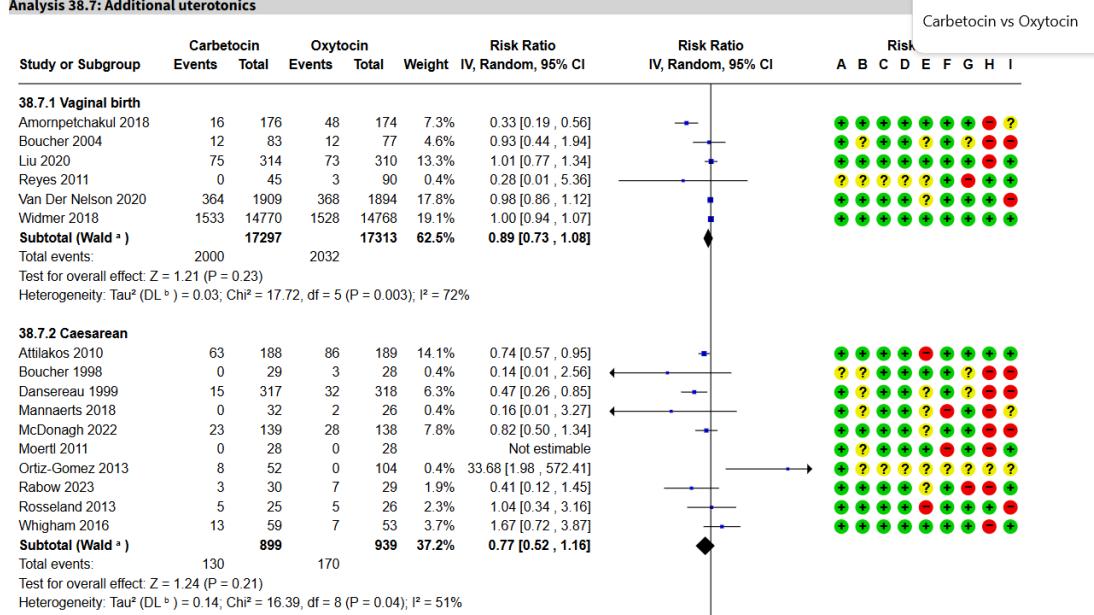


Figura 18. Metanálise desfecho uterotônico adicional

Tabela 6. Estudos excluídos pelos pareceristas na revisão atualizada apresentada e incluídos pelo demandante.

Estudo	Justificativa da Exclusão
Kang S, 2022 (48)	Rota de administração da oxitocina via intrauterina.
Siddiqua F (64)	Resumo sem informações importantes sobre desfechos principais.
Bahr 2023 (65)	Médias e desvios padrão idênticos nos grupos; dúvidas persistentes após contato com o autor. Estudo não incluído na atualização de 2024. Mulheres com pré-eclâmpsia.
Bekkenes 2023 (57)	Dados de linha de base muito semelhantes entre os grupos.
Borruto 2009 (66)	Ausência de aprovação ética, consentimento e dados de linha de base. Sem resposta do autor. Estudo não incluído na atualização de 2024.
El behery 2016 (67)	Sem registro prospectivo. Sem resposta após dois contatos. Estudo não incluído na atualização de 2024.
Elbohoty 2016 (68)	Sem registro prospectivo, dados semelhantes entre grupos, ausência de informações sobre patrocínio. Sem resposta após dois contatos. Estudo não incluído na atualização de 2024.
Carrillo-Gaucin 2016 (69)	Sem registro prospectivo e menos de três autores. Sem resposta após dois contatos. Estudo não incluído na atualização de 2024.
Çetin 2023 (70)	Randomização pouco clara. Não foi possível contatar os autores. Estudo não incluído na atualização de 2024.
Fahmy 2015 (47)	Sem registro prospectivo e menos de três autores. Não foi possível contatar os autores. Estudo não incluído na atualização de 2024.
Fahmy 2016 (71)	Sem registro prospectivo; discrepâncias nos valores de p recalculados. Sem resposta após dois contatos. Estudo não incluído na atualização de 2024.
Ibrahim 2020 (72)	Sem registro prospectivo; randomização pouco clara. Sem resposta após dois contatos. Estudo não incluído na atualização de 2024. Artigo retratado em 2025: https://doi.org/10.1080/10641955.2025.2496570
Jenkumwong 2017 (73)	Sem registro prospectivo; randomização pouco clara. Sem resposta após dois contatos. Estudo não incluído na atualização de 2024.
Mohamed 2016 (74)	Sem registro prospectivo. Não foi possível contatar os autores. Estudo não incluído na atualização de 2024.
Nahaer 2020 (75)	Momento de administração do fármaco não descrito; sem registro prospectivo; discrepâncias nos valores de p. Sem resposta após dois contatos. Estudo não incluído na atualização de 2024.
Taheripanah 2018 (76)	Sem registro prospectivo; discrepâncias nos valores de p dos dados de linha de base e resultados. Sem resposta após dois contatos. Estudo não incluído na atualização de 2024.

APÊNDICE 3 – Análises de sensibilidade determinística e probabilística

Cenário com taxa de desperdício

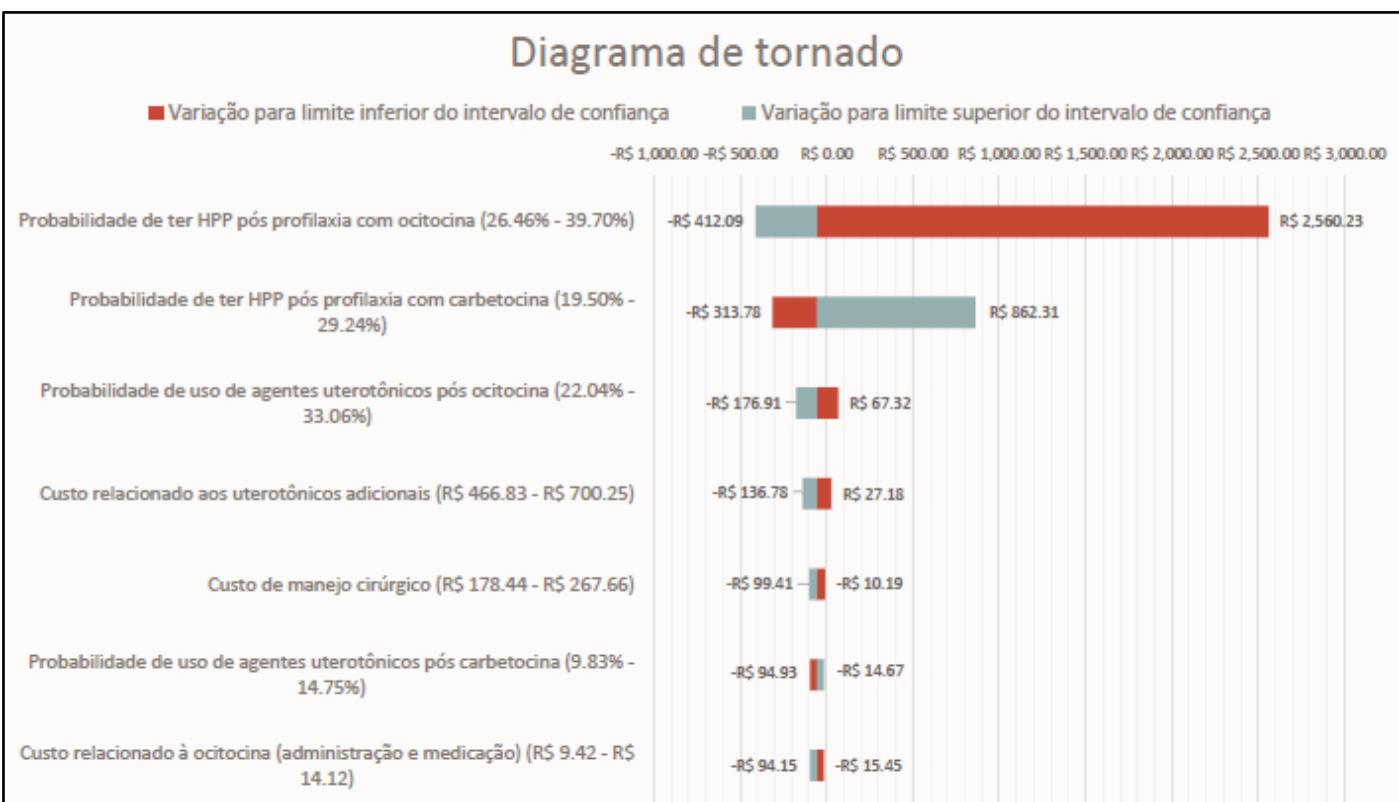


Figura 19. Gráfico de tornado do modelo do demandante, em um cenário com taxa de desperdício.

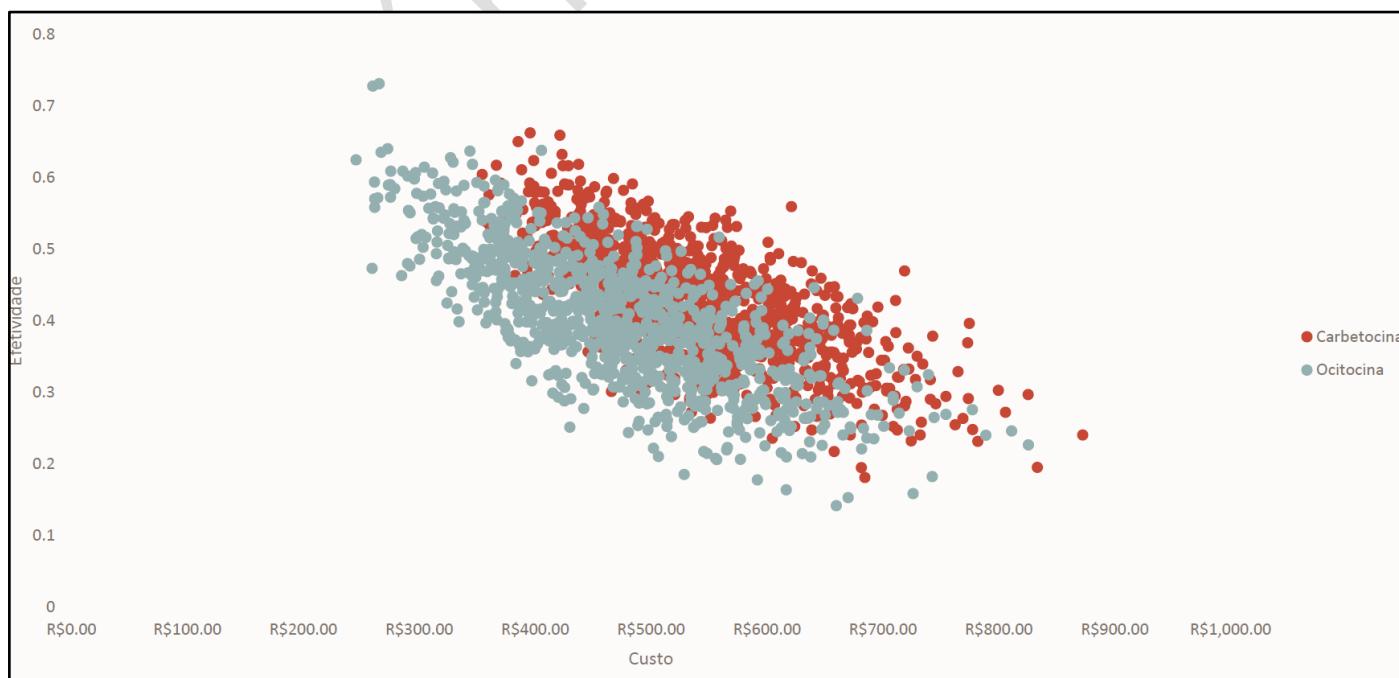


Figura 19. Gráfico de dispersão do modelo econômico do demandante, em um cenário com taxa de desperdício.

Cenário sem taxa de desperdício

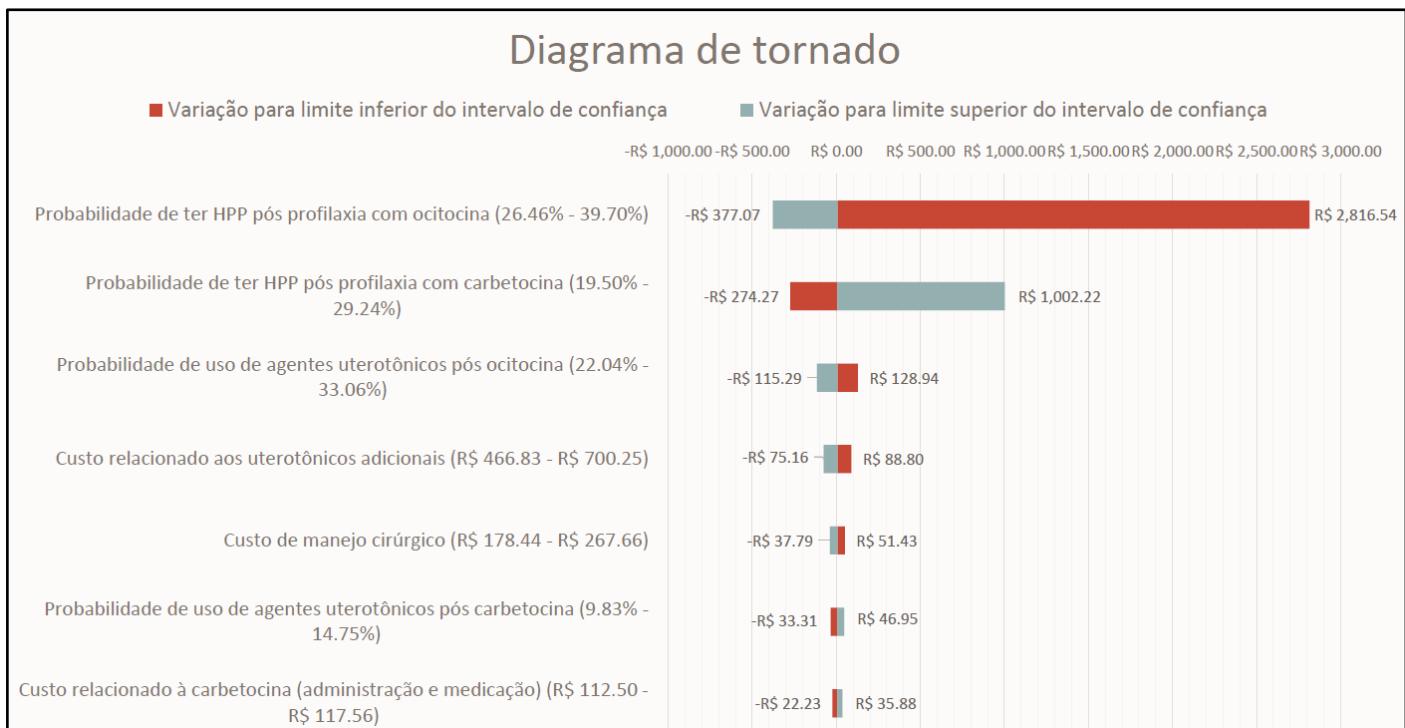


Figura 20. Gráfico de tornado do modelo do demandante, em um cenário sem taxa de desperdício.



Figura 21. Gráfico de dispersão do modelo econômico do demandante, em um cenário sem taxa de desperdício.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**