

# Relatório de **recomendação**

PROCEDIMENTO

Junho de 2021

## **Suplementação nutricional oral para pacientes clínicos ou cirúrgicos desnutridos ou em risco de desnutrição**

Brasília – DF  
2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

***Elaboração do Relatório***

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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, publicadas na literatura, 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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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; e Conselho Federal de Medicina – CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) 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<sup>1</sup>.

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 DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1-** Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
<b>Revisão Sistemática com ou sem meta-análise</b>	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
<b>Parecer Técnico-científico</b>	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
<b>Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)</b>	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
<b>Análise de Impacto Orçamentário</b>	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
<b>Monitoramento do Horizonte Tecnológico</b>	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica, b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica, c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL, Ministério da Saúde, Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde, Brasília: Ministério da Saúde, 2010

## LISTA DE TABELA

Tabela 1. Procedimentos de terapia nutricional disponíveis no SUS em 2021. ....	13
Tabela 2. Diferença entre os dias de permanência hospitalar nos grupos com suplementação oral e controle nos estudos que foram possíveis realizar teste de significância estatística, conforme descrito na revisão sistemática de Avenell <i>et al.</i> , 2016. ....	60
Tabela 3. Custo direto de suplementação oral, da terapia enteral e da terapia parenteral em internação. ....	77
Tabela 4. Razão de custo-efetividade incremental do uso de suplementação oral comparada ao uso de terapia nutricional enteral/parenteral por desfecho de interesse apresentada pelo demandante. ....	79
Tabela 5. Parâmetros de análise univariada e multivariada apresentadas pelo demandante. ....	79
Tabela 6. Análise de sensibilidade univariada de custo-efetividade da suplementação oral comparada à terapia nutricional enteral e parenteral para desfecho morte. ....	81
Tabela 7. Análise de sensibilidade univariada de custo-efetividade da suplementação oral comparada à terapia nutricional enteral e parenteral para desfecho readmissão evitada. ....	81
Tabela 8. Análise de sensibilidade univariada de custo-efetividade da suplementação oral comparada à terapia nutricional enteral e parenteral para desfecho internação evitada. ....	81
Tabela 9. Projeção de pacientes em internação no SUS de 2019 a 2023. ....	84
Tabela 10. Impacto orçamentário da incorporação da suplementação oral em análise apresentada pelo demandante. ....	84
Tabela 11. Cenário alternativo 1 - Impacto orçamentário da incorporação da suplementação oral em análise apresentada pelo demandante.....	85
Tabela 12. Cenário alternativo 2 - Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise apresentada pelo demandante.....	85

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	15
Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	16
Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante..	43
Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) reestruturada pela equipe de revisão.....	45
Quadro 5. Estudos incluídos pelo demandante e pela equipe de revisão. ....	47
Quadro 6. Estudos incluídos apenas pela equipe de revisão. ....	47
Quadro 7. Estudos incluídos pelo demandante, mas excluídos pela equipe de revisão. ....	48
Quadro 8. Estudos excluídos pela equipe de revisão. ....	49
Quadro 9. Avaliação metodológica das revisões sistemáticas incluídas por meio da ferramenta AMSTAR 2.....	71

Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE. ....	72
Quadro 11. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	77

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê da BRASPEN/SBNPE [29].....	44
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.....	46
Figura 3. <i>Forest plot</i> de comparação entre suplementação nutricional (oral ou nasogástrica ou intravenosa) versus controle para o desfecho de mortalidade ao final do tempo de seguimento do estudo [9]. ....	56
Figura 4. <i>Forest plot</i> de comparação entre suplementação nutricional oral versus controle para o desfecho de mortalidade ao final da intervenção [14]. ....	57
Figura 5. <i>Forest plot</i> de comparação entre suplementação nutricional oral versus controle para o desfecho de mortalidade após o tempo máximo de seguimento [14]. ....	58
Figura 6. <i>Forest plot</i> de comparação entre suplementação nutricional oral versus controle para o desfecho de mortalidade, realizada pela equipe de revisão. Fonte: elaboração própria.....	59
Figura 7. <i>Forest plot</i> de comparação entre suplementação nutricional (oral ou nasogástrica ou intravenosa) versus controle para pacientes com complicações ao final do estudo [9]. ....	62
Figura 8. <i>Forest plot</i> de comparação entre suplementação nutricional oral versus controle para o desfecho de peso ao final da intervenção [14]. ....	63
Figura 9. <i>Forest plot</i> de comparação entre suplementação nutricional oral versus controle para o desfecho de IMC ao final do tempo de seguimento do estudo.....	64
Figura 10. <i>Forest plot</i> de comparação entre suplementação nutricional (oral ou nasogástrica ou intravenosa) versus controle para o desfecho de eventos adversos (como vômitos e diarreia) [9]. ....	67
Figura 11. <i>Forest plot</i> de comparação entre suplementação nutricional oral versus controle para o desfecho de eventos adversos graves ao final da intervenção.....	68
Figura 12. Gráfico de sinal dos ensaios clínicos randomizados identificados.....	70
Figura 13. Gráfico de <i>Summary Plot</i> dos clínicos randomizados identificados.....	70
Figura 14. Resultado de meta-análise para o desfecho mortalidade apresentada pelo demandante. ....	76

## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>6</b>
<b>2. CONFLITOS DE INTERESSE</b> .....	<b>6</b>
<b>3. RESUMO EXECUTIVO</b> .....	<b>7</b>
<b>4. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	11
4.2 Triagem e diagnóstico .....	12
4.3 Tratamento recomendado .....	12
<b>5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA</b> .....	<b>15</b>
5.1 Preço proposto para incorporação .....	15
<b>6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS</b> .....	<b>43</b>
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante .....	43
6.2 Evidências selecionadas pela equipe de revisão .....	45
6.3 Síntese da Evidência Clínica .....	53
6.3.1 Revisões Sistemáticas .....	53
6.3.2 Ensaios Clínicos.....	54
6.3.3 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	55
Mortalidade .....	55
Tempo de Internação ou Permanência Hospitalar .....	60
Complicações infecciosas ou não-infecciosas .....	61
Quantidade de Readmissões Hospitalares .....	62
Alteração de Peso Corpóreo ou Índice de Massa Corporal (IMC).....	62
Alteração da força de prensão manual palmar.....	65
Ingestão energética diária .....	65
6.3.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	66
Eventos Adversos (EA).....	66
6.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....	72
6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	74
<b>7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS</b> .....	<b>75</b>
7.1 Avaliação econômica .....	75
7.2 Impacto orçamentário .....	84
<b>8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS</b> .....	<b>86</b>
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>87</b>
<b>10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC</b> .....	<b>88</b>
<b>11. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>89</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>91</b>

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 26/01/2021 pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN/SBNPE) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da suplementação nutricional oral para pacientes hospitalizados, clínicos ou cirúrgicos, desnutridos ou em risco de desnutrição, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). O demandante solicitou a suplementação nutricional oral para pacientes adultos desnutridos ou em risco de desnutrição hospitalizados por indicação clínica ou cirúrgica e que não apresentam doença neoplásica e não necessitam de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

## **2. CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Suplementação nutricional oral.

**Indicação:** Pacientes adultos hospitalizados, clínicos ou cirúrgicos, desnutridos ou em risco de desnutrição, que não apresentam doença neoplásica e não necessitam de internação em UTI.

**Demandante:** Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN/SBNPE).

**Introdução:** A desnutrição, uma das condições clínicas mais comuns no ambiente hospitalar, é considerada um estado secundário a uma deficiência, causada pelo desequilíbrio energético e frequentemente associada ao aumento de morbimortalidade, aumento de complicações e prognóstico desfavorável dos pacientes internados. Estima-se uma ocorrência em aproximadamente 30% dos pacientes hospitalizados no oeste da Europa e cerca de 50% dos pacientes hospitalizados na América Latina e Brasil. Em um grande estudo epidemiológico multicêntrico, conduzido em 2001, denominado IBRANUTRI, foi identificada no Brasil uma prevalência de desnutrição em pacientes internados de 48,1%, sendo que 12,5% dos pacientes foram classificados como desnutridos graves. Na admissão, foi observada uma frequência de 33,2% de desnutrição. Neste estudo, observou-se que em pacientes com mais de 60 anos a prevalência de desnutrição foi particularmente elevada (52,8% vs 44,7%; OR= 1,39; IC 95% = 1,21-1,58;  $p \leq 0,05$ ), assim como em pacientes com infecções (61,4% vs 38,8%; OR = 2,56; IC 95% = 2,24-2,93;  $p < 0,05$ ). Diante deste cenário, estima-se que o envelhecimento da população brasileira se torne em breve um fator ainda mais influente em relação ao risco nutricional, considerando que os pacientes idosos são bastante vulneráveis à desnutrição na hospitalização e suas complicações.

Devido à gravidade e necessidade de intervenção precoce, é importante utilizar instrumentos padronizados para triagem e avaliação nutricional do paciente logo após a admissão hospitalar e durante todo o período de internação. O suporte nutricional poderá ser ofertado ao paciente, quando identificada desnutrição ou risco de desnutrição, por meio de terapia nutricional oral (TNO), enteral por sonda (TNE) ou parenteral (TNP), conforme avaliação do paciente e com indicações distintas. Na TNO, utilizam-se suplementos nutricionais orais (SNO), geralmente complementando a dieta padronizada hospitalar, por um tempo de tratamento variável durante a hospitalização e conforme necessidade do paciente. Existe uma variedade de SNO disponíveis e que devem fornecer quantidades adequadas de nutrientes. Para pacientes com restrição de uso de nutrição oral, o SUS dispõe de procedimentos de TNE e TNP para pacientes adultos em ambiente hospitalar e ainda o procedimento de tratamento de desnutrição, que consiste no conjunto de ações para tratar doenças causadas pela baixa ou insuficiente ingestão de proteínas, carboidratos, vitaminas, lipídios e sais minerais.

**Pergunta:** O suplemento nutricional oral é mais eficaz, seguro e custo-efetivo para tratar desnutrição ou risco de desnutrição em pacientes hospitalizados por indicação clínica ou cirúrgica do que o tratamento hospitalar convencional com dieta hospitalar padrão sem o suplemento nutricional oral?

**Evidências clínicas:** As evidências descritas compararam a suplementação nutricional oral com o tratamento padrão disponibilizado pelo hospital ou placebo. Foram selecionados no total 3 revisões sistemáticas, abrangendo 40 ensaios clínicos, e 7 estudos primários, sendo estes ensaios clínicos randomizados não contemplados nas revisões sistemáticas.

Os pacientes incluídos nos estudos eram adultos, em grande parte idosos, clínicos ou cirúrgicos, desnutridos ou em risco de desnutrição, sem doença neoplásica e sem necessidade de admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Os desfechos avaliados foram mortalidade, tempo de permanência hospitalar, complicações infecciosas e não-infecciosas, quantidade de readmissões hospitalares, alteração de peso corpóreo ou índice de massa corporal, alteração da força de preensão manual palmar, ingestão energética diária, ingestão diária de proteínas e eventos adversos. Em relação aos desfechos primários de mortalidade (RR 0,94; IC 95% 0,77 a 1,15), tempo de permanência hospitalar e quantidade de readmissões hospitalares (RR 0,97; IC 95% 0,74 – 1,28), não foi observado benefício da suplementação oral em comparação ao grupo controle. Em relação a complicações infecciosas e não-infecciosas, a meta-análise de Avenell *et al.* (2016) verificou uma redução significativa na quantidade de pacientes com complicações no grupo suplementado em comparação ao controle (RR 0,71; IC95% 0,59 - 0,86). Em relação aos desfechos secundários, em sua maioria, foram observados resultados discrepantes entre os estudos, sendo considerado incerto o efeito da suplementação nutricional oral para esses desfechos. Em relação à avaliação do risco de viés pelo RoB 2.0, a maioria dos estudos apresentaram limitações em praticamente todos os domínios e alto risco de viés nos domínios 2 e 4 que abordam, respectivamente, os desvios das intervenções pretendidas e viés de medição dos resultados. Além disso, cabe mencionar que grande parte dos ensaios clínicos das revisões sistemáticas também foram descritos como tendo um alto risco de viés. Em relação às três revisões sistemáticas, duas delas foram classificadas como revisões de alta qualidade, seguidas da revisão de Collins & Porter (2015), avaliada como de qualidade moderada. A qualidade do conjunto da evidência foi avaliada para cada desfecho, utilizando a ferramenta GRADE, e verificou-se qualidade muito baixa, baixa e moderada devido principalmente a presença de vieses metodológicos, falta de informações, ausência dos protocolos e imprecisão nos resultados.

**Avaliação econômica:** Foi apresentado um modelo de custo-efetividade, com desenvolvimento de uma árvore de decisão contendo avaliação dos desfechos morte evitada, internação evitada, readmissão evitada e nova internação possível. Foi avaliada a inserção da suplementação oral para uma coorte de pacientes internados, reduzindo a participação de TNE e TNP, comparada ao tratamento atual. Foi considerado um valor de R\$ 30,00 para a suplementação oral, sendo a nutrição enteral e a nutrição parenteral já disponíveis com valores de R\$30,00 e R\$ 60,00, respectivamente. A maior RCEI com inserção de TNO foi demonstrada para o primeiro desfecho, R\$ 10.816,08/morte evitada, quando comparada ao uso somente de TNE e TNP. O menor valor foi associado à internação evitada, com R\$ 236,02/evento evitado. Foi apresentada análise de sensibilidade determinística, atingindo R\$ 20.695,50 com o aumento do parâmetro de participação de TNE associada à TNP e R\$ 18.939,07/óbito evitado a partir do aumento da participação da TNE. Para o desfecho internação evitada, a redução de 0,04 diária conferida pela suplementação oral resultou em RCEI de R\$ 3.905,38 e a redução de até 0,81 diária levou a uma RCEI de R\$ 42,89. Na análise de sensibilidade probabilística para morte evitada, o demandante demonstrou que 72,64% das iterações ficaram abaixo de 3 vezes o PIB *per capita*, sendo 64,11% abaixo de 1 vez o PIB *per capita*. A RCEI média após 10.000 iterações foi de R\$ 14.205,59. Na avaliação de readmissão e internação evitadas, foram observados respectivamente 95,34% e 95,43% dos resultados abaixo de um PIB *per capita*, com R\$ 4.231,70 por readmissão evitada e R\$ 283,06 por internação evitada. Foram observadas limitações importantes no rigor metodológico

da análise econômica. O comparador escolhido, com inserção de SNO para pacientes atualmente em uso e TNE e TNP não é clinicamente adequado. Além disso, há possíveis inconsistências no processamento dos dados de vida real obtidos do SIH/SUS. Também não foi considerado o valor de ressarcimento para tratamento de desnutrição, de R\$ 446,78, já disponível no SUS.

**Análise de impacto orçamentário:** Com um modelo para avaliação em horizonte de cinco anos, foi apresentada uma análise a partir da quantidade de internação no SUS em série histórica, com custos diretos de fornecimento de terapia nutricional oral, enteral ou parenteral e custos de internação. Foi estimada uma população aproximada de 3,2 milhões de pacientes internados ao ano a partir de 2019. Para o caso-base, demonstrou-se um incremento total de R\$ 571,4 milhões de reais no período de cinco anos. Para os cenários alternativos apresentados com variação da proporção de população em risco nutricional entre 26,25 e 57%, o impacto oscilou entre R\$ 402,7 e R\$ 704 milhões de reais, respectivamente. A análise não detalhou a distribuição de pacientes em uso de TNO, TNE e TNP.

**Experiências internacionais:** Foram realizadas buscas nos sites das agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra; *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá; *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia; e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália. O procedimento de suporte nutricional oral isoladamente ou em combinação com enteral e parenteral para pessoas desnutridas ou em risco de desnutrição é recomendado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

**Considerações finais:** Na avaliação dos desfechos primários de mortalidade, tempo de permanência hospitalar e quantidade de readmissões, não se observou benefício da suplementação oral em relação ao tratamento padrão ou placebo. Vale ressaltar que existe uma importante limitação no tempo de internação ou permanência hospitalar relatado nos estudos, provavelmente devido à ausência de normalização dos dados, reduzindo a integridade e confiança destes dados. Em relação as complicações infecciosas e não-infecciosas houve redução na quantidade de pacientes com complicações no grupo suplementado. Nos desfechos secundários avaliados, houve divergências nos resultados observados, sendo considerado incerto o efeito da suplementação oral. A evidência disponível no momento não demonstrou benefício da suplementação oral. Por outro lado, a análise econômica, contendo limitações importantes, apresentou custo incremental e vale considerar a existência de procedimento relacionado à condição clínica atualmente já disponível no SUS.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, no dia 09 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de suplementação nutricional oral - através dos suplementos industrializados Ensure Plus Advance®, Abbott; Novasource Proline®, Nestlé Brasil; Fresubin Protein Energy Drink®, Fresenius Kabi Brasil Ltda e Nutridrink Compact Protein®, Danone Ltda - para pacientes adultos hospitalizados, clínicos ou cirúrgicos, desnutridos ou em risco de desnutrição e que não apresentam doença neoplásica e não necessitam de internação em Unidade de Terapia Intensiva. Os membros do plenário consideraram que existem inconsistências importantes no dossiê apresentado pelo demandante que

comprometem a análise, bem como não houve comprovação da eficácia e segurança da SNO e ainda ampla variação de custo na análise econômica e elevada ampliação de recursos no impacto orçamentário.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A desnutrição nos pacientes hospitalizados é definida como um estado secundário a uma deficiência, causado por um desequilíbrio de energia e/ou nutrientes, comumente associada ao aumento de morbimortalidade, aumento de complicações infecciosas ou não infecciosas e prognóstico desfavorável dos pacientes internados [1-3]. Pode ser considerada uma das condições mais frequentes no ambiente hospitalar, alcançando aproximadamente 30 % dos pacientes hospitalizados no oeste da Europa e cerca de 50 % dos pacientes hospitalizados na América Latina e Brasil [4-6]. Em um grande estudo epidemiológico multicêntrico, conduzido em 2001, e denominado como IBRANUTRI, foi identificado, no Brasil, uma prevalência de desnutrição em pacientes internados de 48,1%, sendo que 12,5% dos pacientes foram classificados como desnutridos graves. Na admissão, foi observada uma frequência de 33,2% de desnutrição. Essas avaliações foram realizadas por meio da Avaliação Subjetiva Global (ASG). Neste estudo, observou-se que em pacientes com mais de 60 anos a prevalência de desnutrição foi particularmente elevada (52,8% vs 44,7%; OU= 1,39; IC 95% = 1,21-1,58;  $p \leq 0,05$ ), assim como em pacientes com infecções (61,4% vs 38,8%; OR = 2,56; IC 95% = 2,24-2,93;  $p < 0,05$ ) [4, 7].). Diante deste cenário, estima-se que o envelhecimento da população brasileira se torne em breve um fator ainda mais influente em relação ao risco nutricional, considerando que os pacientes idosos são bastante vulneráveis à desnutrição na hospitalização e suas complicações [8].

De forma mais específica, a desnutrição pode ocasionar a perda de massa muscular e redução da força muscular, redução da mobilidade, da função cardíaca e da imunidade, quadros de depressão e alterações de humor, aumento de complicações pós-cirúrgicas, como por exemplo, úlcera por pressão, trombose venosa e pneumonia e paralelamente a elevação dos custos em saúde [3, 9, 10]. É relevante destacar que uma parcela importante da população já chega ao hospital desnutrida ou em risco de desnutrição, e que durante o período de internação hospitalar parte dos indivíduos não se alimenta adequadamente, resultando em deterioração e agravamento do estado nutricional [9, 11].

A etiologia da desnutrição pode ser avaliada sob três aspectos, quando a) a entrega de nutrientes é insuficiente, podendo ocorrer devido à baixa ingestão, à baixa absorção ao longo do trato gastrointestinal, à deficiência do organismo em utilizar os nutrientes absorvidos ou ao aumento na eliminação de nutrientes pelo organismo; b) há o aumento no catabolismo do organismo que pode ser devido a uma doença crônica ou a algum tratamento; c) há doença aguda ou estado de injúria com importante resposta inflamatória ou não, como por exemplo em infecções, cirurgias, queimaduras e traumas [12, 13].

Nesse sentido, realizar a triagem e avaliação nutricional do paciente logo após a admissão hospitalar e determinar a classificação de risco nutricional são importantes estratégias para identificar precocemente fatores de risco e planejar

o cuidado e intervenções mais adequadas ao paciente hospitalizado pela equipe multiprofissional dos serviços de saúde. Essas avaliações precisam ainda de periodicidade durante todo o tempo de internação hospitalar [3, 14].

## 4.2 Triage e diagnóstico

Existem diversos instrumentos padronizados que são utilizados na prática clínica para avaliar o quadro nutricional do paciente, como por exemplo o MUST (*Malnutrition Universal Screenings Tool*), o NRS 2002 (*Nutritional Risk Screening 2002*), o SGA (*Subjective Global Assessment*), o MNA (*Mini Nutritional Assessment*), o PNSS (*Pediatric Nutritional Screening Score*), e ainda parâmetros antropométricos (peso; IMC – Índice de Massa Corporal; circunferência muscular), marcadores bioquímicos (dosagem de albumina e outras proteínas), diagnóstico de condições clínicas (confusão mental, depressão, sepse, queimaduras e traumas) e realização de procedimentos relacionados ao favorecimento do risco nutricional (como cirurgias, tratamentos medicamentosos) [1, 9, 11, 14-16].

Na literatura não existe um consenso geral sobre qual instrumento mais adequado para a triagem e classificação do risco nutricional, porém todos os descritos acima são considerados nos estudos e na prática clínica e alguns são descritos preferencialmente para populações específicas, como o MUST para indivíduos adultos na comunidade, NRS 2002 para adultos hospitalizados; o MNA para idosos e o STRONG Kids (*Screening Tool for Risk on Nutritional Status and Growth*) e PNSS para a população pediátrica. Cabe ressaltar que muitas vezes para a utilização dessas ferramentas é necessário quantificar a perda de peso percentual ou total dos pacientes e existe uma importante limitação quanto a obtenção dessas informações na hospitalização [3, 17, 18].

Após a identificação do estado nutricional do paciente hospitalizado é importante iniciar precocemente o aporte nutricional, através de terapia adequada para aquele paciente, que tem como principais objetivos prevenir ou tratar a desnutrição, preparar o paciente para o procedimento cirúrgico e clínico ou modular a resposta do paciente ao tratamento, melhorar a resposta imunológica e de cicatrização, prevenir e tratar as complicações infecciosas e não infecciosas decorrentes da doença base, do estado nutricional ou do tratamento, reduzir o tempo de internação hospitalar, melhorar a qualidade de vida do paciente, reduzir a mortalidade e, bem como, reduzir custos hospitalares e no sistema de saúde [3, 19, 20].

## 4.3 Tratamento recomendado

O suporte nutricional para pacientes hospitalizados é realizado por meio da dieta diária e de procedimentos específicos de terapia nutricional. A alimentação ofertada durante a permanência hospitalar compõe a diária de internação, incluindo todas as refeições previstas. Quando há avaliação de status nutricional prejudicado e fatores adjacentes e de risco de desnutrição, existe a indicação de terapia nutricional, devido à impossibilidade de alcance da oferta necessária de nutrientes por dia através da dieta alimentar. Portanto, a terapia nutricional adequada consiste na

oferta de macro e micronutrientes por via oral, enteral ou parenteral aos pacientes que não estão suprindo suas necessidades nutricionais apenas com a alimentação convencional ou tratamento dietoterápico ou ainda àqueles pacientes que estão sob algum tipo de risco nutricional [19, 21].

O SUS dispõe de dois procedimentos relacionados à terapia nutricional de pacientes adultos em ambiente hospitalar, sendo um para nutrição enteral e um para nutrição parenteral [22]. O suporte nutricional por via enteral de que trata o procedimento consiste na oferta de fórmula nutricional completa por meio de sonda nasoentérica, nasogástrica, jejunostomia ou gastrostomia. A nutrição parenteral contempla a oferta de solução ou emulsão, por via intravenosa, composta por aminoácidos, carboidratos, vitaminas e minerais, com possibilidade de inclusão de lipídios. Adicionalmente, é disponibilizado o procedimento de tratamento de desnutrição (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**), que consiste no conjunto de ações para tratar doenças causadas pela baixa ou insuficiente ingestão de proteínas, carboidratos, vitaminas, lipídios e sais minerais, com aspecto abrangente.

Tabela 1. Procedimentos de terapia nutricional disponíveis no SUS em 2021.

Código	Procedimento	Descrição	Valor
03.09.01.004-7	Nutrição enteral em adulto	É aquela fórmula nutricional completa, administrada através de sondas nasoentérica, nasogástrica, de jejunostomia ou gastrostomia.	R\$ 30,00
03.09.01.007-1	Nutrição parenteral em adulto	Aquela administrada por via intravenosa, sendo uma solução ou emulsão composta obrigatoriamente de aminoácidos, carboidratos, vitaminas e minerais, com ou sem administração diária de lipídios, para suprir as necessidades metabólicas e nutricionais de pacientes impossibilitados de alcançá-la por via oral ou enteral.	R\$ 60,00
03.03.03.002-0	Tratamento de desnutrição	Conjunto de ações para tratar doenças causadas pela baixa ou insuficiente ingestão de proteínas, carboidratos, vitaminas, lipídios e sais minerais	R\$ 446,78

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [23].

É possível oferecer ao paciente hospitalizado o tratamento nutricional necessário através da terapia oral (TNO ou TNVO, terapia nutricional por via oral), da terapia enteral por sondas (TNE) e da terapia parenteral (TNP). A via oral, é preferível quando existe essa possibilidade, ou seja, quando não há disfagia e o TGI do paciente está íntegro e preservado; quando existe adesão adequada ao tratamento; quando o paciente se encontra consciente e quando não existe nenhuma outra condição clínica impeditiva. Nos casos de impossibilidade da TNO, para pacientes incapazes de ingerir alimentos pela via oral ou com baixa ingestão via oral (apesar de integridade do aparelho digestivo), sugere-se utilizar a TNE por meio de um tubo ou sonda flexível que pode ser nasogástrica (introduzida pelo nariz e posicionada no estômago), nasoentérica (introduzida no intestino delgado), gastrostomia (acoplada direto no abdômen e direcionada ao estômago) e jejunostomia (acoplada direto no abdômen e direcionada ao intestino) [24]. Quando o TGI do paciente não pode ser utilizado, está inacessível, não funcional ou ainda não está sendo tolerado o aporte calórico proteico via oral ou por sonda enteral ou o quadro de desnutrição moderado ou grave persiste por 24-72 h, recomenda-se a TNP, que consiste no uso de solução ou emulsão estéril de nutrientes para administração intravenosa nos pacientes [3, 24, 25].

A indicação clínica de terapia nutricional oral deve estar associada ao funcionamento do trato gastrointestinal (TGI), à ingestão alimentar insuficiente e ao grau de desnutrição/catabolismo e percentual de perda de peso [3, 26], sendo a TNO considerada o método mais simples, preferível e menos invasivo para o paciente [19, 21]. Como desvantagens, considera-se a monotonia do sabor dos suplementos nutricionais orais que pode reduzir a aceitação e a adesão do paciente, impactando diretamente na continuidade do tratamento, além de relatos de diarreia e vômitos associados ao seu uso [21, 27].

Atualmente existe uma variedade de suplementos nutricionais orais (SNO) disponíveis, que podem ser líquidos prontos para o consumo, pastas ou pó para serem adicionados a alimentos e bebidas e devem fornecer quantidades adequadas de todos os nutrientes (proteínas, aminoácidos, ácidos graxos, vitaminas e minerais) ou de apenas alguns nutrientes específicos (considerados nutricionalmente incompletos). Podem ser também suplementos artesanais ou industrializados e o tempo do tratamento mostra-se bastante variado, conforme necessidades nutricionais dos pacientes em uso [13, 21, 28].

Para fins de análise crítica do documento apresentado, foi considerada a demanda de inclusão de procedimento de suplementação nutricional oral na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Em relação à ampliação de reembolso na rede de estabelecimentos de saúde, que configura habilitação de serviços para registro de produção hospitalar, há que se salientar que tal competência cabe à Secretaria de Atenção Especializada do Ministério da Saúde, não sendo objeto de avaliação pela Conitec.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Trata-se de oferta adicional de nutrientes por meio de suplemento oral contendo fórmula nutricional incompleta (com alguns nutrientes específicos) ou completa (com todos os nutrientes para o aporte nutricional, como proteínas, aminoácidos, ácidos graxos, vitaminas e minerais), visando promover melhoria de desfechos clínicos durante a internação hospitalar. Os SNO industrializados, foco dessa análise, podem ser líquidos prontos para o consumo, pastas ou pó para serem adicionados a alimentos e bebidas, conforme ratificado pelo dossiê do demandante [29].

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Suporte nutricional
<b>Princípio do procedimento</b>	Suporte adicional de nutrientes por via oral
<b>Nome comercial</b>	Ensure Plus Advance – Abbott, Novasource Proline – Nestlé Brasil, Fresubin Protein Energy Drink – Fresenius Kabi Brasil Ltda, Nutridrink Compact Protein – Danone Ltda.
<b>Apresentação</b>	Os suplementos nutricionais orais podem ser líquidos prontos para beber, pastas ou pós preparados como bebidas ou adicionados a bebidas e alimentos.
<b>Fabricante</b>	Abbott, Nestlé Brasil, Fresenius Kabi Brasil Ltda, Danone Ltda.
<b>Registro na Anvisa</b>	Ensure Plus Advance – 474320366 Novasource Proline – 659650051 Fresubin Protein Energy Drink – 620479949 Nutridrink Compact Protein - 665770094
<b>Indicação</b>	Terapia nutricional

**Fonte:** Dossiê do demandante [29].

**Patente:** Não informado.

**Contraindicações:** Não encontrado.

**Efeitos colaterais:** Não encontrado.

**Cuidados e Precauções:** Não encontrado.

### 5.1 Preço proposto para incorporação

A partir dos produtos relacionados pelo demandante, foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços

em Saúde (BPS). Não foi possível garantir que os registros encontrados pela descrição padronizada estão relacionados aos produtos informados na demanda. Portanto, para fins da análise do valor do procedimento, foi assumido o valor de R\$ 30,00 sugerido pelo demandante.

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Produto	Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante <sup>1</sup>	Preço praticado em compras públicas
Ensure Plus Advance – Abbott Novasource Proline – Nestlé Brasil Fresubin Protein Energy Drink – Fresenius Kabi Brasil Ltda Nutridrink Compact Protein – Danone Ltda.	Líquido ou pó para solução oral	R\$ 30,00 por procedimento	Não encontrado.

<sup>1</sup> Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências conforme estruturação apresentada no Quadro 3. Em relação a pergunta PICO elaborada pelo demandante (Quadro 3), a equipe de revisão identificou inconsistências importantes ao longo do dossiê:

1) Na população-alvo indicada no documento de solicitação de incorporação - *“Este estudo refere-se a pacientes adultos desnutridos ou em risco de desnutrição internados por indicação clínica e que não apresentam doença neoplásica e não necessitam de internação em UTI”* [29], não foram considerados pacientes internados por indicação cirúrgica; na seção que descreve os critérios de inclusão e exclusão. Na pergunta PICO não foi explicitada a exclusão de estudos com pacientes oncológicos internados; e ainda outros critérios de exclusão considerados pelo demandante, como pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva, lares de idosos e pacientes ambulatoriais, também não foram explicitados na pergunta PICO. Nos tópicos do dossiê referente ao resumo executivo, análise de custo efetividade e considerações finais (páginas 9, 46 e 86) [29], considerou-se como critério de exclusão também a população de pacientes que apresenta doença neoplásica. De forma geral, o dossiê apresenta divergências importantes em relação à população de interesse ao longo de todo o documento e que se perpetuaram inclusive na seleção dos estudos, sendo incluídos pelo demandante estudos que apresentaram pacientes com neoplasias (Quadro 7). Cabe ressaltar que, no caso de mais de uma indicação, devem ser protocoladas na Conitec solicitações específicas para cada uma dessas condições, conforme Art. 15 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011 e Art. 26 da Portaria nº 2.009, de 13 de setembro de 2012 [30];

2) Na pergunta PICO do demandante, não foram discriminados os desfechos que seriam considerados para a busca e seleção dos estudos, também sendo considerada uma importante limitação (Quadro 3).

Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

<b>População</b>	Pacientes clínicos ou cirúrgicos que estavam desnutridos ou em risco de desnutrição
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Suplemento oral
<b>Comparador</b>	Tratamento padrão sem qualquer adição de suplemento oral e grupo placebo
<b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b>	Segurança e eficácia

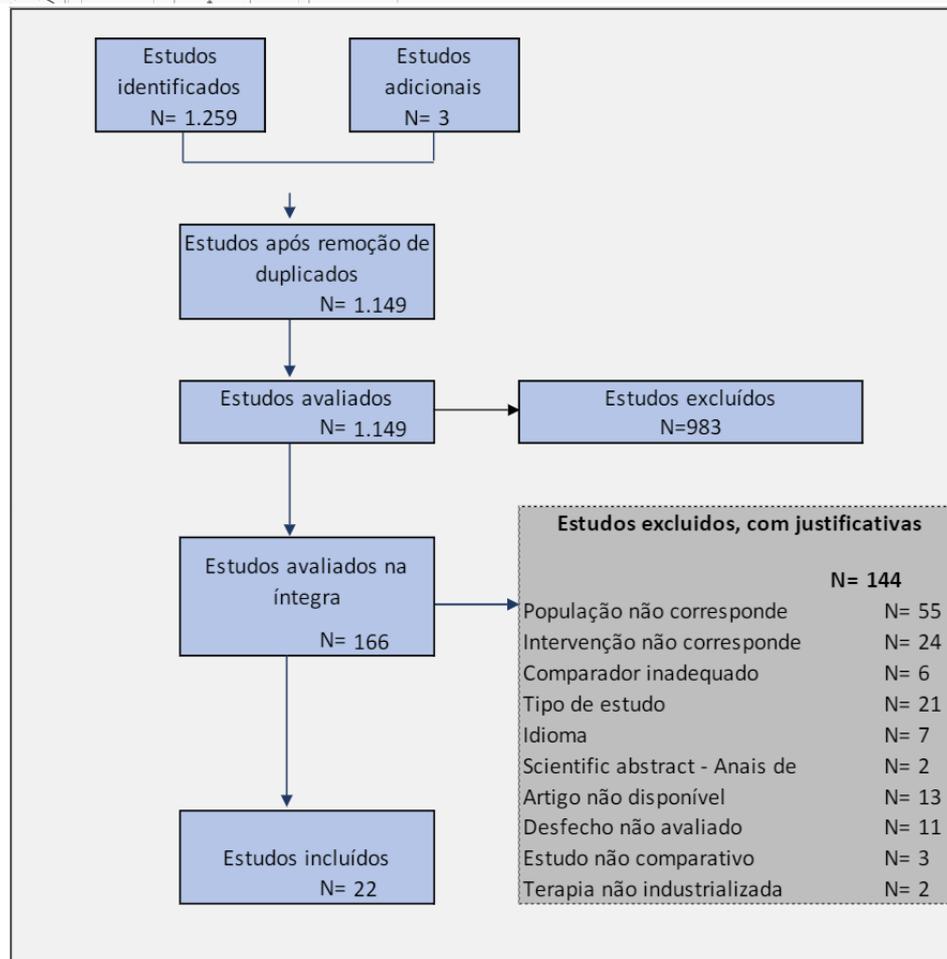


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê da BRASPEN/SBNPE [29].

A partir de estratégias de busca desenvolvidas para as bases de dados Pubmed, EMBASE, Lilacs e Cochrane Library, o processo de busca e seleção de estudos do demandante incluiu vinte e dois artigos (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Porém a busca realizada pelo demandante limitou-se apenas a ensaios clínicos randomizados, sendo desconsideradas as revisões sistemáticas e meta-análises disponíveis na literatura. O dossiê também não apresenta justificativa para exclusão de artigos com ano de publicação inferior a 1998 (página 22 do dossiê) [29].

Em relação à meta-análise realizada pelo demandante [29], também foram observadas inconsistências quanto aos estudos incluídos pois apresentavam divergências em relação à população definida (inclusão de pacientes não hospitalizados ou inclusão de pacientes com neoplasias) e à intervenção utilizada nos estudos (estudos que não utilizavam a suplementação nutricional oral como intervenção ou possuíam outra intervenção associada ao uso da suplementação) (Quadro 7).

## 6.2 Evidências selecionadas pela equipe de revisão

Para avaliação do processo de busca e seleção de evidências clínicas apresentada pelo demandante, considerando as inconsistências observadas na pergunta de pesquisa e na seleção de estudos do dossiê, conforme demonstrado acima, a equipe de revisão propôs pergunta PICO revisada (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**4) e estruturou estratégias de busca específicas para as bases de dados Medline via PubMed, EMBASE e *Cochrane Library*, conforme Anexo I. As buscas foram sensibilizadas e não foram utilizados filtros de data de publicação ou idioma.

Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) reestruturada pela equipe de revisão.

<b>População</b>	Pacientes clínicos ou cirúrgicos internados com desnutrição ou em risco de desnutrição sem doença neoplásica e sem necessidade de admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Suplementação oral
<b>Comparador</b>	Suporte nutricional padrão ou placebo
<b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b>	Mortalidade, tempo de internação, complicações infecciosas ou não-infecciosas, readmissão hospitalar, alteração de peso corpóreo ou índice de massa corporal (IMC), alteração de força de preensão manual palmar, ingestão energética diária, ingestão de proteínas, eventos adversos.
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínicos randomizados e Revisões Sistemáticas

Foram encontrados 1.696 registros, com a exclusão de 216 duplicatas. A triagem de títulos e resumos, bem como a inclusão de estudos a partir da leitura de texto completo, foi realizada por dois avaliadores independentes por meio da plataforma RAYYAN, sendo que as divergências foram resolvidas por consenso e análise independente de terceiro avaliador. Esse processo resultou na seleção de 59 publicações completas para leitura. Ao final, foram incluídos 10 artigos, sendo três revisões sistemáticas e sete ensaios clínicos (Figura 2).

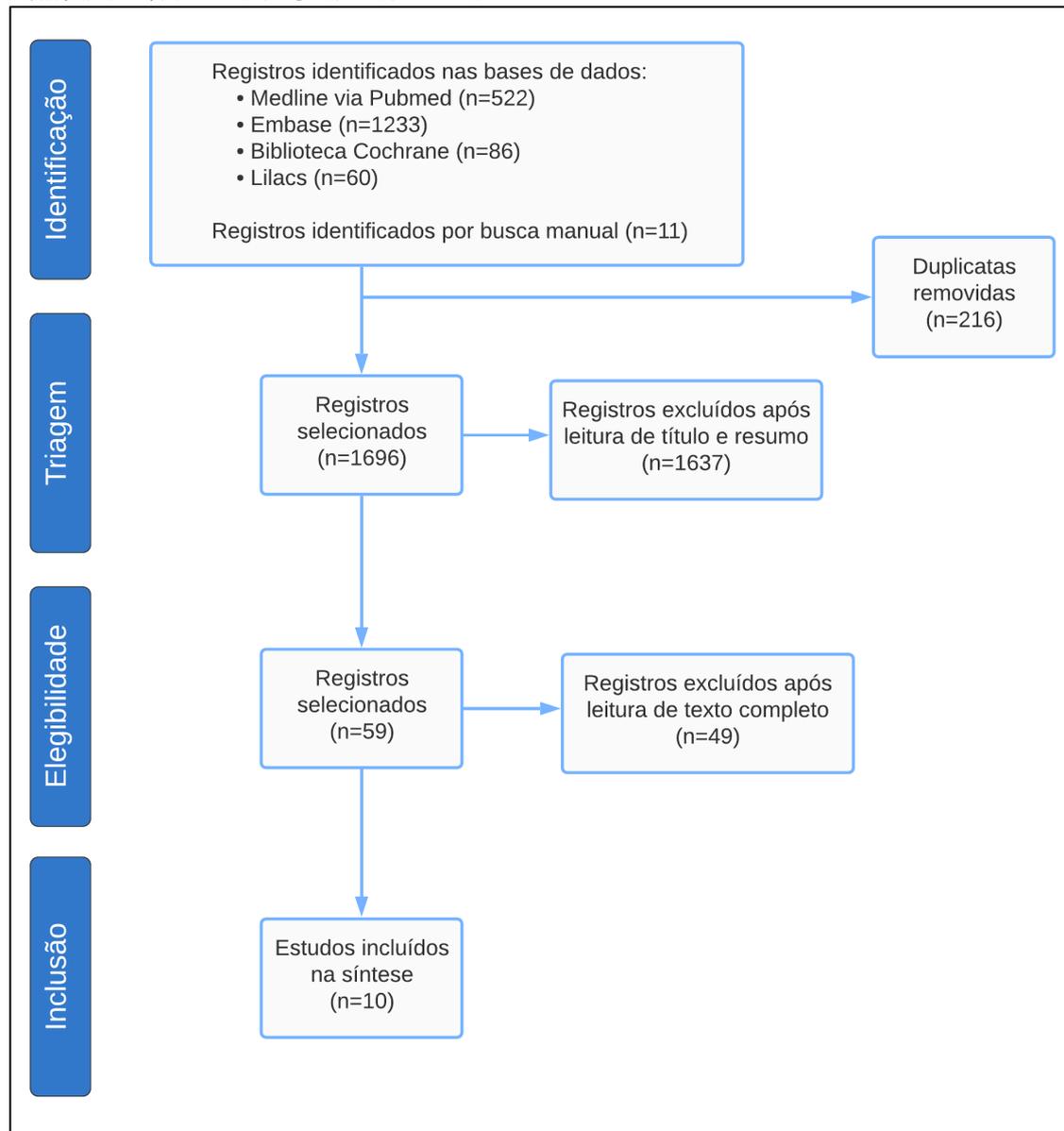


Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.

Em seguida, as evidências encontradas foram avaliadas qualitativamente para verificar: aquelas incluídas pelo demandante e pela equipe de revisão, aquelas incluídas apenas pela equipe de revisão, assim como aquelas apresentadas pelo demandante e que foram excluídas, com justificativa, pela equipe de revisão.

Em relação aos 21 estudos efetivamente incluídos no dossiê do demandante (valor discrepante do descrito na Figura 1), verificou-se qualitativamente quais os estudos em comum recuperados pela busca e incluídos pelo demandante e que também foram incluídos pela equipe de revisão, com suas respectivas justificativas para inclusão (Quadro 5).

Quadro 5. Estudos incluídos pelo demandante e pela equipe de revisão.

Estudos	Título	Justificativa
Barker <i>et al.</i> , 2013	Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: a randomized controlled trial	Todos são ECR e atenderam as especificidades da PICO.
Cameron <i>et al.</i> , 2011	Effectiveness of oral nutritional supplementation for older women after a fracture: rationale, design and study of the feasibility of a randomized controlled study.	
Deutz <i>et al.</i> , 2016	Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: a randomized clinical trial	
Malafarina <i>et al.</i> , 2017	Effectiveness of nutritional supplementation on sarcopenia and recovery in hip fracture patients. A multi-centre randomized trial	
Vermeeren <i>et al.</i> , 2004	Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation; a randomized controlled feasibility trial	
Gariballa <i>et al.</i> , 1998	A randomized, controlled, single-blind trial of nutritional supplementation after acute stroke	Incluídos por meio da revisão sistemática de Feinberg <i>et al.</i> , 2017
Potter <i>et al.</i> , 2001	Protein energy supplements in unwell elderly patients--a randomized controlled trial	
Vlaming <i>et al.</i> 2001	Should the food intake of patients admitted to acute hospital services be routinely supplemented? A randomized placebo controlled trial	
Miller <i>et al.</i> , 2006	Nutritional supplementation and resistance training in nutritionally at risk older adults following lower limb fracture: A randomized controlled trial	Incluído por meio da revisão sistemática de Avenell <i>et al.</i> , 2016

Além disso foram recuperados estudos através da estratégia de busca e seleção da equipe de revisão, e que não foram contemplados no dossiê do demandante, conforme observado no Quadro 6.

Quadro 6. Estudos incluídos apenas pela equipe de revisão.

Estudos	Título	Justificativa
Saluja; Kaur & Shrivastava, 2002	Enteral nutrition in surgical patients	Todos são ECR e atenderam as especificidades da PICO.
Volkert <i>et al.</i> , 1996	Nutrition support and functional status in undernourished geriatric patients during hospitalization and 6-month follow-up	

Arias <i>et al.</i> , 2018	[Identification and early nutritional support in hospitalized malnourished patients].	Incluídos por meio da revisão sistemática de Feinberg <i>et al.</i> 2017
Dennis; Lewis & Warlow, 2005	Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomized controlled trial.	
Espauella <i>et al.</i> , 2000	Nutritional supplementation of elderly hip fracture patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	
Avenell <i>et al.</i> , 2016	Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people (Review)	Revisões que atendem as especificidades da PICO.
Collins & Porter, 2015	The effect of interventions to prevent and treat malnutrition in patients admitted for rehabilitation: a systematic review with meta-analysis	
Feinberg <i>et al.</i> , 2017	Nutrition support in hospitalised adults at nutritional risk (Review)	

Dentre os estudos incluídos na análise realizada pelo demandante, foram identificados doze estudos que não atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos na pergunta PICO revisada (Quadro 4). Estes estudos não foram incluídos pela equipe de revisão e estão listados no Quadro 7, com suas respectivas justificativas para exclusão.

Quadro 7. Estudos incluídos pelo demandante, mas excluídos pela equipe de revisão.

Estudos	Título	Justificativa
Bonnefoy <i>et al.</i> , 2010	Effects of branched amino acids supplementation in malnourished elderly with catabolic status.	Não atende à PICO. A população do estudo é ambulatorial e não de pacientes internados.
Ekinci <i>et al.</i> , 2016	Effect of Calcium $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylbutyrate (CaHMB), Vitamin D, and Protein Supplementation on Postoperative Immobilization in Malnourished Older Adult Patients with Hip Fracture: A Randomized Controlled Study	Os desfechos apresentados incluem o período de internação e após alta, o estudo não separa os resultados pós alta.
Förli <i>et al.</i> , 2001	Dietary Support to Underweight Patients with End-Stage Pulmonary Disease Assessed for Lung Transplantation	A intervenção do estudo é uma dieta rica em energia com adição de suplementos como refeição extra apenas se os pacientes quisessem.
Gazzotti <i>et al.</i> , 2003	Prevention of malnutrition in older people during and after hospitalisation: results from a randomised controlled clinical trial	Não separa os resultados após a hospitalização.
Gomes e Sanchez <i>et al.</i> , 2010	[Perioperative nutritional support in patients with colorectal neoplasms]	Pacientes com neoplasia submetidos a cirurgia ressectiva intestinal.
Gunerhan <i>et al.</i> , 2009	Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters	Pacientes com tumores gastrointestinais.
Hubner <i>et al.</i> , 2012	Preoperative immunonutrition in patients at nutritional risk: Results of a double-blinded randomized clinical trial	Incluiu pacientes com neoplasias gastrointestinais.
Huynh <i>et al.</i> , 2015	Effects of oral nutritional supplementation in the management of malnutrition in hospital and post-hospital discharged patients in India: a randomised, open-label, controlled trial.	Os desfechos apresentados incluem o período de internação e após alta, o estudo não separa os resultados pós alta.

Neelemaat <i>et al.</i> , 2012	Short-term oral nutritional intervention with protein and vitamin D decreases falls in malnourished older adults.	A intervenção considera também suplementação com vitamina D, dieta rica em proteínas e carboidratos e acompanhamento com nutricionista
Neelemaat <i>et al.</i> , 2012	Oral nutritional support in malnourished elderly decreases functional limitations with no extra costs	Não atende à PICO.
Norman <i>et al.</i> 2008	Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease—A randomized controlled trial	A intervenção do estudo se iniciou após a alta hospitalar dos pacientes.
Tidemark <i>et al.</i> , 2004	Effects of protein-rich supplementation and nandrolone in lean elderly women with femoral neck fractures	A intervenção inclui a associação de SNO + nandrolona. Os pacientes incluídos no estudo não estavam hospitalizados durante a realização da intervenção

Também foram excluídos os estudos encontrados pela equipe de revisão que, após a leitura do texto completo, não atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos na pergunta PICO revisada (Quadro 8).

Quadro 8. Estudos excluídos pela equipe de revisão.

Estudos	Título	Justificativa
Avenell & Handoll, 2004	Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in the elderly (Review)	Desatualizada. Foi atualizada pela RS de Avenell, 2016
Avenell & Handoll, 2005	Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people.	Desatualizada. Foi atualizada pela RS de Avenell, 2016
Avenell & Handoll, 2010	Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people	Desatualizada. Foi atualizada pela RS de Avenell, 2016
Baldwin <i>et al.</i> , 2016	Supportive interventions for enhancing dietary intake in malnourished or nutritionally at-risk adults.	Os estudos avaliados incluíram população de pacientes não hospitalizados e pacientes em estado crítico.
Botella-Carretero <i>et al.</i> 2010	Perioperative oral nutritional supplements in normally or mildly undernourished geriatric patients submitted to surgery for hip fracture: a randomized clinical trial	Os desfechos não diferenciam entre os pacientes geriátricos sem desnutrição ou levemente desnutridos.

Bruce <i>et al.</i> 2003	Nutritional supplements after hip fracture: Poor compliance limits effectiveness	Não incluiu pacientes com IMC <20. Os desfechos apresentados incluem o período de internação e após alta, o estudo não separa os resultados pós alta
Cheng <i>et al.</i> , 2018	Systematic review and meta-analysis of the effect of protein and amino acid supplements in older adults with acute or chronic conditions.	Os estudos avaliados incluíram população de pacientes não hospitalizados e pacientes em casas de repouso.
Correa-Pérez <i>et al.</i> , 2019	Efficacy of non-pharmacological interventions to treat malnutrition in older persons: A systematic review and meta-analysis. The SENATOR project ONTOP series and MaNuEL knowledge hub project.	Os estudos avaliados incluíram população de pacientes não hospitalizados e pacientes em casas de repouso.
Ewers; Riserus & Marckmann, 2009	Effects of unsaturated fat dietary supplements on blood lipids, and on markers of malnutrition and inflammation in hemodialysis patients.	Os pacientes incluídos no estudo não estavam internados durante a realização da intervenção, pacientes ambulatoriais
Ferrando <i>et al.</i> 2010	EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly.	Não é ECR
Ha; Hauge; Spenning & Iversen, 2010	Individual, nutritional support prevents undernutrition, increases muscle strength and improves QoL among elderly at nutritional risk hospitalized for acute stroke: A randomized, controlled trial	A intervenção incluiu tanto a SNO quanto alimentação por sonda enteral, os desfechos não fazem distinção entre as duas modalidades
Hatao <i>et al.</i> 2017	Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients	Incluiu pacientes oncológicos em pós operatório
Kawaguchi <i>et al.</i> 2008	Supplement improves nutrition and stresses caused by examination-associated fasting in patients with liver cirrhosis	Incluiu pacientes em tratamento de carcinoma hepatocelular
Kong <i>et al.</i> 2018	Effect of perioperative oral nutritional supplementation in malnourished patients who undergo gastrectomy: A prospective randomized trial.	Incluiu pacientes não hospitalizados, os suplementos eram administrados como complemento à dieta domiciliar
Larsson <i>et al.</i> 1990	Effect of dietary supplement on nutritional status and clinical outcome in 501 geriatric patients – A randomized study	Incluiu pacientes oncológicos. Nos resultados não há discriminação por diagnóstico.

Milne <i>et al.</i> , 2005	Oral protein and energy supplementation in older people: a systematic review of randomized trials.	Os estudos avaliados incluíram população de pacientes não hospitalizados e pacientes em casas de repouso.
Milne <i>et al.</i> , 2009	Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition.	Os estudos avaliados incluíram população de pacientes não hospitalizados e pacientes em casas de repouso.
Munk <i>et al.</i> 2014	Positive effect of protein-supplemented hospital food on protein intake in patients at nutritional risk: a randomised controlled trial	Incluiu pacientes oncológicos SNO faz parte da alimentação padrão, não é a intervenção do estudo.
Potter <i>et al.</i> , 1998	Routine protein energy supplementation in adults: Systematic review	Não atende a PICO. Resultados não tem estratificação entre pacientes desnutridos e hospitalizados.
Rasmussen <i>et al.</i> , 2018	Effectiveness of multidisciplinary nutritional support in older hospitalised patients: A systematic review and meta-analyses.	Os desfechos apresentados incluem o período de internação e após alta, o estudo não separa os resultados pós alta. A intervenção inclui SNO, aconselhamento nutricional e terapia nutricional individualizada.
Re <i>et al.</i> , 2018	[Effectiveness of oral nutritional supplements to prevent hospital malnutrition. Overview of systematic reviews]	Artigo em italiano.
Rodondi <i>et al.</i> 2009	Zinc increases the effects of essential amino acids-whey protein supplements in frail elderly.	A intervenção utilizada no estudo foi a suplementação oral de zinco. Os pacientes foram randomizados para o grupo com SNO ou SNO + zinco, os pacientes que se recusaram a receber qualquer intervenção (n=5) foram acompanhados como controle, logo, não houve randomização do grupo controle.
Schürch <i>et al.</i> 2020	Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Os desfechos apresentados incluem o período de internação e após alta, o estudo não separa os resultados pós alta.
Sharma <i>et al.</i> 2001	A randomized controlled trial comparing a standard postoperative diet with low-volume high-calorie oral supplements following colorectal surgery	Incluiu pacientes com neoplasia colorretal

Singh <i>et al.</i> 2008	Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial.	Pacientes não hospitalizados
Sökülmez <i>et al.</i> 2014	Effects of enteral nutritional support on malnourished patients with inflammatory bowel disease by subjective global assessment	Os desfechos da intervenção são relatados detalhando apenas a doença de base dos pacientes (doença de Crohn, colite ulcerativa e doença inflamatória intestinal)
Teixidó-Planas <i>et al.</i> 2005	Oral protein-energy supplements in peritoneal dialysis: a multicenter study.	Avaliação nutricional foi utilizada apenas como desfecho, não apresentando pacientes desnutridos ou com risco de desnutrição como critérios de inclusão
Tkatch <i>et al.</i> 1992	Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur	O estudo compara formulações diferentes de SNO, uma com proteínas e outra sem proteínas
Tonelli <i>et al.</i> 2015	Trace element supplementation in hemodialysis patients: a randomized controlled trial.	Incluiu pacientes ambulatoriais realizando diálise. O estudo compara 3 formulações de SNO diferentes, porém não compara seu uso à terapia padrão ou placebo
van den Berg <i>et al.</i> , 2021	Effects of nursing nutrition interventions on outcomes in malnourished hospital inpatients and nursing home residents: A systematic review	As intervenções não incluem o uso de suplementação nutricional oral e sim treinamento, práticas assistenciais e planejamentos nutricionais
Wyers <i>et al.</i> 2018	Efficacy of Nutritional Intervention in Elderly After Hip Fracture: a Multicenter Randomized Controlled Trial	Inclui o período de alta dos pacientes. Utilizou como comparador aconselhamento dietético ou SNO
Yun <i>et al.</i> 2019	Potential Nutritional and Metabolomic Advantages of High Fat Oral Supplementation in Pancreatectomized Pancreaticobiliary Cancer Patients.	Incluiu pacientes com câncer pancreático, não é ECR

Para avaliação dos estudos selecionados no escopo desta análise crítica em relação ao desfecho mortalidade, a equipe de revisão desenvolveu meta-análise própria, combinando as medidas de efeito de 40 ensaios clínicos incluídos, diretamente ou por meio das revisões sistemáticas. Foi utilizado o programa R, instalado o pacote “meta” para realização de meta-análises. Devido às discrepâncias consideráveis de avaliação clínica e metodológica referente ao delineamento dos estudos, o modelo de efeitos aleatórios foi escolhido para interpretação da medida de risco relativo. A equipe

considerou que os efeitos observados em cada estudos podem ter variação em relação ao efeito verdadeiro, não somente ligada ao erro amostral [31, 32].

### 6.3 Síntese da Evidência Clínica

Devido às inconsistências importantes observadas no dossiê apresentado pelo demandante, desde a elaboração da PICO até a seleção dos estudos para a meta-análise que foi apresentada no dossiê [29], as evidências descritas a seguir foram aquelas encontradas pela equipe de revisão por meio da reformulação da metodologia, conforme apresentado na seção 5.2 e que demonstra a melhor evidência disponível na literatura até o momento em relação à PICO revisada (Quadro 4).

Sendo assim, através das ferramentas de busca utilizadas pela equipe de revisão foram selecionadas três RS e sete ECR que atenderam à pergunta PICO. As evidências descritas compararam a suplementação nutricional oral com o tratamento padrão disponibilizado pelo hospital ou placebo, em conformidade com a solicitação do demandante [29].

É importante destacar que foram consideradas as três RS que atenderam a pergunta PICO (Quadro 4) e ainda os ensaios clínicos que atenderam a pergunta PICO e que não tinham sido previamente contemplados nestas três RS. Além disso, a seleção dos desfechos avaliados (Quadro 4) foi realizada com auxílio de especialistas da área, considerando a relevância clínica do desfecho para o quadro de desnutrição ou risco de desnutrição em pacientes hospitalizados.

#### 6.3.1 Revisões Sistemáticas

A RS de Collins & Porter (2015) verificou as evidências disponíveis para investigar se as estratégias de intervenção nutricional (por exemplo: uso de SNO, intervenções no processo de alimentação, dietas terapêuticas, acompanhamento clínico do paciente, aprimoramento do ambiente para alimentação e educação nutricional) são capazes de aumentar a ingestão dietética e melhorar os desfechos nutricionais e funcionais em pacientes hospitalizados, em comparação àqueles que realizaram apenas o tratamento hospitalar padrão ou intervenção alternativa [33]. É importante destacar que apesar desta RS apresentar dados de meta-análise, não foi realizada a meta-análise para os desfechos de interesse avaliados neste relatório.

A RS com meta-análise de Avenell *et al.* (2016) consiste na sétima revisão do grupo sobre o tema, primeiramente publicada no ano 2000, com objetivo de atualizar as evidências disponíveis quanto à eficácia e segurança de intervenções nutricionais (suplementação oral, enteral ou parenteral, isolada ou em associação) em pacientes idosos (> 65 anos) após fratura de quadril [9]. É importante destacar que essa população é considerada um importante alvo para a suplementação nutricional oral, devido à associação do quadro clínico desses pacientes à desnutrição e à ingestão inadequada de alimentos durante hospitalização, dificultando a recuperação e o prognóstico favorável [9]. Nesse estudo foram avaliados

ECRs e quasi-randomizados que comparavam um grupo de pacientes submetidos a uma intervenção nutricional e outro grupo sem intervenção ou com placebo para diferentes desfechos, como mortalidade, complicações pós-cirúrgica (infecções respiratória e urinária, lesão por pressão, trombose venosa e alterações cardiovasculares) e eventos adversos do tratamento (diarreia). Foram selecionados 18 ECR que avaliaram o efeito da suplementação nutricional oral em pacientes idosos após fratura de quadril e dentre os quais, cinco ECR focaram em pacientes que estavam desnutridos [9].

Feinberg *et al.* (2017) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise, para avaliar os benefícios do suporte nutricional, entre eles a suplementação nutricional oral, em pacientes adultos com risco nutricional. A revisão incluiu estudos randomizados controlados com pacientes hospitalizados ao início da intervenção, com idade igual ou maior que 18 anos e desnutridos ou com risco nutricional. A classificação do risco nutricional dos estudos incluídos foi realizada por meio de diversos instrumentos, como *Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002)*, *Malnutrition Universal Screenings Tool (MUST)*, *Mini Nutritional Assessment (MNA)*, *Subjective Global Assessment (SGA)*, pela avaliação de parâmetros antropométricos, marcadores bioquímicos, pelo diagnóstico de condições clínicas ou realização de procedimentos relacionados ao favorecimento do risco nutricional, bem como outras ferramentas de avaliação não citadas anteriormente. Foram excluídos estudos realizados em pacientes dialíticos, crianças e/ou adolescentes, gestantes e lactantes [14].

### 6.3.2 Ensaios Clínicos

No estudo de Barker *et al.* (2013), um ECR, foi avaliado o efeito da suplementação oral prévia ao procedimento cirúrgico gastrointestinal, em relação aos desfechos pós-cirúrgicos, considerando pacientes desnutridos ou bem nutridos [27].

O ECR de Cameron *et al.* (2011) foi realizado com pacientes idosas desnutridas e hospitalizadas após fratura de quadril, pélvis, úmero ou fêmur, sendo consideradas desnutridas aquelas que se enquadravam em um dos critérios avaliados (circunferência do braço < 10 % do esperado para a idade ou concentração de albumina sérica  $\leq 35$  g/L) e a desnutrição foi considerada severa nas pacientes que se enquadram nos dois critérios avaliados [34]. Durante 40 dias, o grupo tratado (n = 23) recebeu suplementação oral com elevado índice proteico, acrescido à dieta de escolha; e o grupo controle (n = 21) recebeu o tratamento padrão do hospital que consistia em leite com elevado índice proteico, acrescido à dieta de escolha [34].

Deutz *et al.* (2016) realizaram um ECR denominado NOURISH (*Nutrition effect On Unplanned Readmissions and Survival in Hospitalized patients*), multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido entre maio 2012 e outubro de 2014, para avaliar os efeitos da suplementação nutricional oral contendo elevados índices de proteína e beta-hidróxi-metilbutirato (HMB; um metabólito ativo de leucina), na readmissão hospitalar, nos valores nutricionais e na mortalidade em pacientes idosos desnutridos hospitalizados. Os braços do estudo foram pacientes que receberam a

suplementação oral acima e pacientes que receberam placebo, durante a hospitalização e até completar 90 dias após a alta hospitalar para ambos os grupos [35].

Volkert *et al.* (1996) realizaram um ensaio clínico randomizado para avaliar os efeitos da SNO em pacientes geriátricos, desnutridos e hospitalizados. O estudo incluiu pacientes do sexo feminino, com idade igual ou superior a 75 anos, com avaliação clínica da desnutrição realizada por médico avaliador, e com estimativa de permanência hospitalar de no mínimo 3 semanas. Foram excluídas aquelas pacientes com neoplasias, necessidade de alimentação via sonda ou parenteral e pacientes com expectativa de vida inferior a 6 meses. As pacientes incluídas foram estratificadas aleatoriamente nos grupos intervenção (200 mL de SNO pela manhã e 200 mL após meio dia) ou controle (dieta hospitalar padrão). Os pacientes que receberam a SNO foram divididos em dois grupos: um grupo com boa aceitação da intervenção, consumindo ao menos uma porção de suplemento por dia; e um grupo com baixa aceitação da intervenção, consumindo uma porção de suplemento ou menos a cada dois dias [36].

Vermeeren *et al.* (2004) realizaram um ECR duplo cego, controlado por placebo, com o objetivo de investigar se o uso de SNO é capaz de promover um aumento da ingestão proteica e energética em pacientes hospitalizados devido a exacerbação de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e que apresentavam déficit nutricional. Os pacientes incluídos no estudo apresentavam IMC  $\leq 22$  kg/m<sup>2</sup> ou IMC  $\leq 22$  kg/m<sup>2</sup> associado a perda de peso maior que 5% em 1 mês, ou perda de peso maior que 10% em 6 meses antes da admissão hospitalar [37].

Saluja *et al.* (2002) avaliaram os efeitos da SNO em pacientes desnutridos submetidos a cirurgias abdominais de grande porte. Os pacientes envolvidos no estudo foram considerados desnutridos caso apresentassem um Índice de Risco Nutricional (IRN)  $< 100$  ou peso corporal abaixo de 95% do peso ideal e albumina sérica inferior à 39,2g/L. Após avaliação, os pacientes foram estratificados em três grupos de acordo com o risco nutricional em desnutrição limítrofe (IRN entre 100 e 97,5), desnutrição moderada (IRN entre 97,5 e 83,5) e desnutrição grave (IRN  $< 83,5$ ), dentro de cada grupo os pacientes foram randomizados para receber a SNO ou dieta padrão [38].

Malafarina (2017) avaliou o uso da SNO em adição à dieta padrão em pacientes idosos internados realizando reabilitação para fraturas de quadril. Foram excluídos pacientes que apresentaram status funcional pelo escore de Barthel  $< 40$  antes da fratura, pacientes com fraturas patológicas ou oriundas de acidentes de alto impacto, pacientes que realizaram radioterapia ou quimioterapia para tratamento de tumores e pacientes com deficiências estabelecidas. Os pacientes foram randomizados nos grupos dieta padrão + SNO e apenas dieta padrão hospitalar. As variáveis coletadas no estudo foram registradas nas primeiras 72 horas após admissão nos centros de reabilitação e novamente 48 horas antes da alta hospitalar [39].

### 6.3.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Mortalidade

Na RS de Avenell *et al.* (2016), a meta-análise dos dados de 15 ECR mostrou não haver diferença significativa na mortalidade entre o grupo com suplementação oral e o grupo com tratamento padrão (Risco relativo [RR] 0,81; Intervalo de Confiança [IC] 95% 0,49 - 1,32) Figura 3 [9].

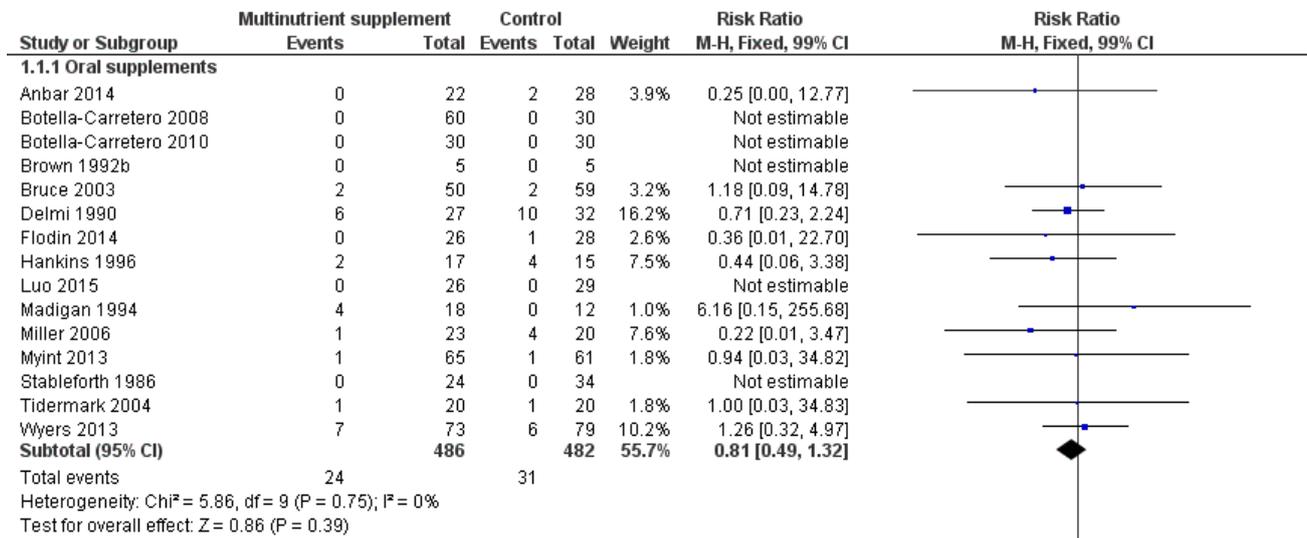


Figura 3. *Forest plot* de comparação entre suplementação nutricional (oral ou nasogástrica ou intravenosa) versus controle para o desfecho de mortalidade ao final do tempo de seguimento do estudo [9].

Feinberg *et al.* (2017) analisaram a mortalidade logo após o término da suplementação nutricional oral e ao final do período máximo de seguimento dos estudos. A mortalidade por todas as causas, avaliada após o final da intervenção, foi similar entre os pacientes que receberam SNO e o grupo controle (RR 0,94; IC95% 0,79 - 1,11; 33 estudos) (Figura 4). Considerando o período máximo de seguimento para o desfecho de mortalidade, não houve significância estatística entre os pacientes que receberam SNO e os do grupo comparador (RR 0,94; IC95% 0,79 - 1,15; 32 estudos, n=8501) (

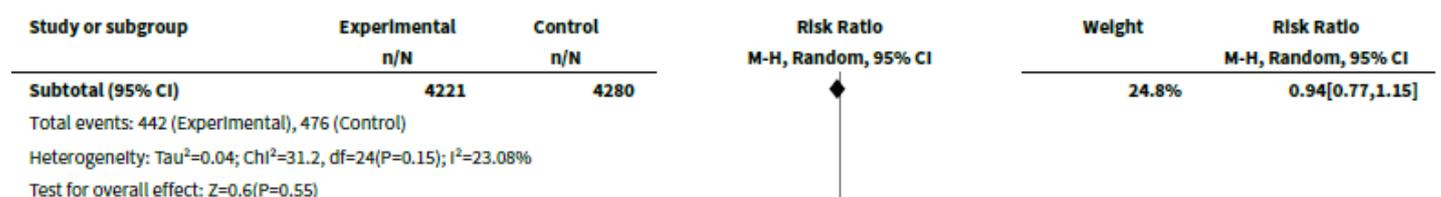


Figura 5). As diferentes características dos estudos quanto às mensurações de medidas antropométricas e bioquímicas, condições clínicas e critérios de avaliação do risco nutricional não provocaram alterações no desfecho de mortalidade desses pacientes, seja ao final da intervenção ou no período máximo de seguimento [14].

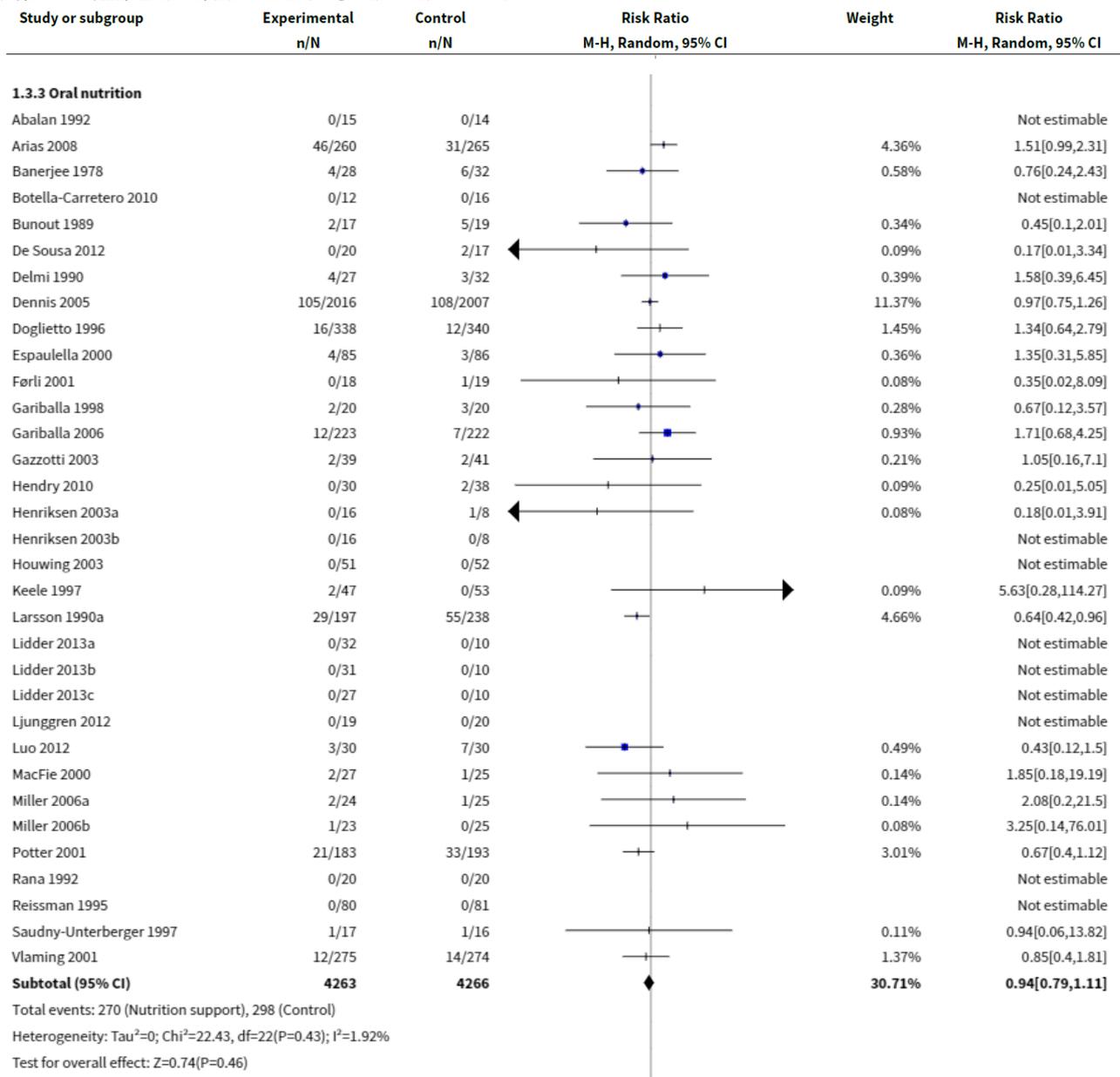


Figura 4. *Forest plot* de comparação entre suplementação nutricional oral versus controle para o desfecho de mortalidade ao final da intervenção [14].

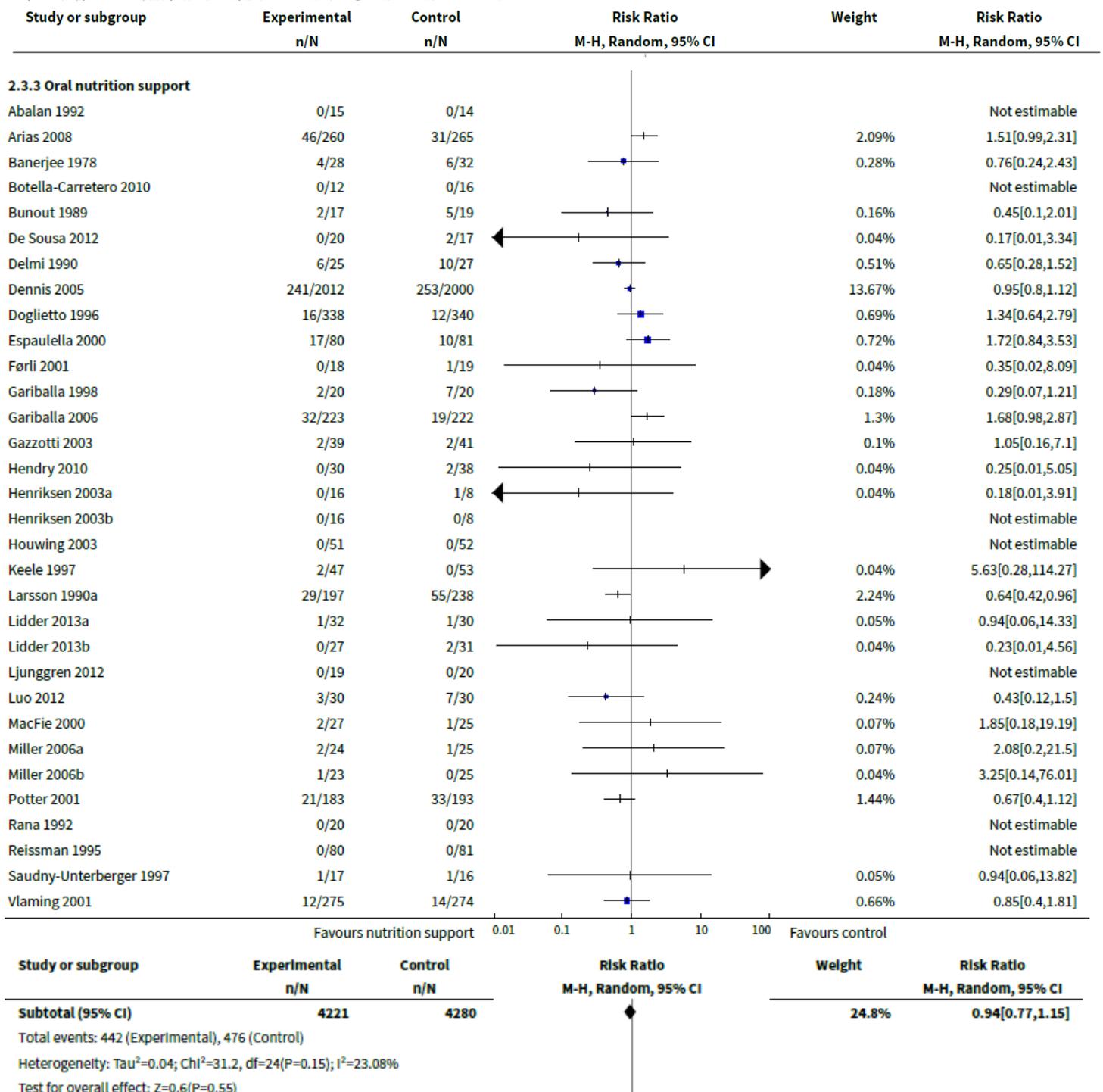


Figura 5. *Forest plot* de comparação entre suplementação nutricional oral versus controle para o desfecho de mortalidade após o tempo máximo de seguimento [14].

O ECR de Deutz *et al.* (2016) foi o único estudo que relatou a mortalidade significativamente menor no grupo de pacientes desnutridos com suplemento oral em relação ao grupo de pacientes desnutridos com placebo após a alta hospitalar (RR 0,49; IC95% 0,27 - 0,90) [35].

Conforme descrito previamente para esse desfecho, foi realizada meta-análise própria pela equipe de revisão, combinando quarenta estudos primários incluídos nesta análise crítica. Não foi observado benefício da suplementação oral em relação aos comparadores RR 0,94 (IC 95% 0,77 a 1,15) (Figura 6), corroborando os resultados das meta-análises de Avenell *et al.* (2016) e Feinberg *et al.* (2017). A heterogeneidade encontrada não se mostrou importante ( $I^2 = 19\%$ ). O demandante também havia apresentado uma meta-análise própria, que não foi considerada por conter estudos excluídos durante a seleção de estudos da presente análise crítica.

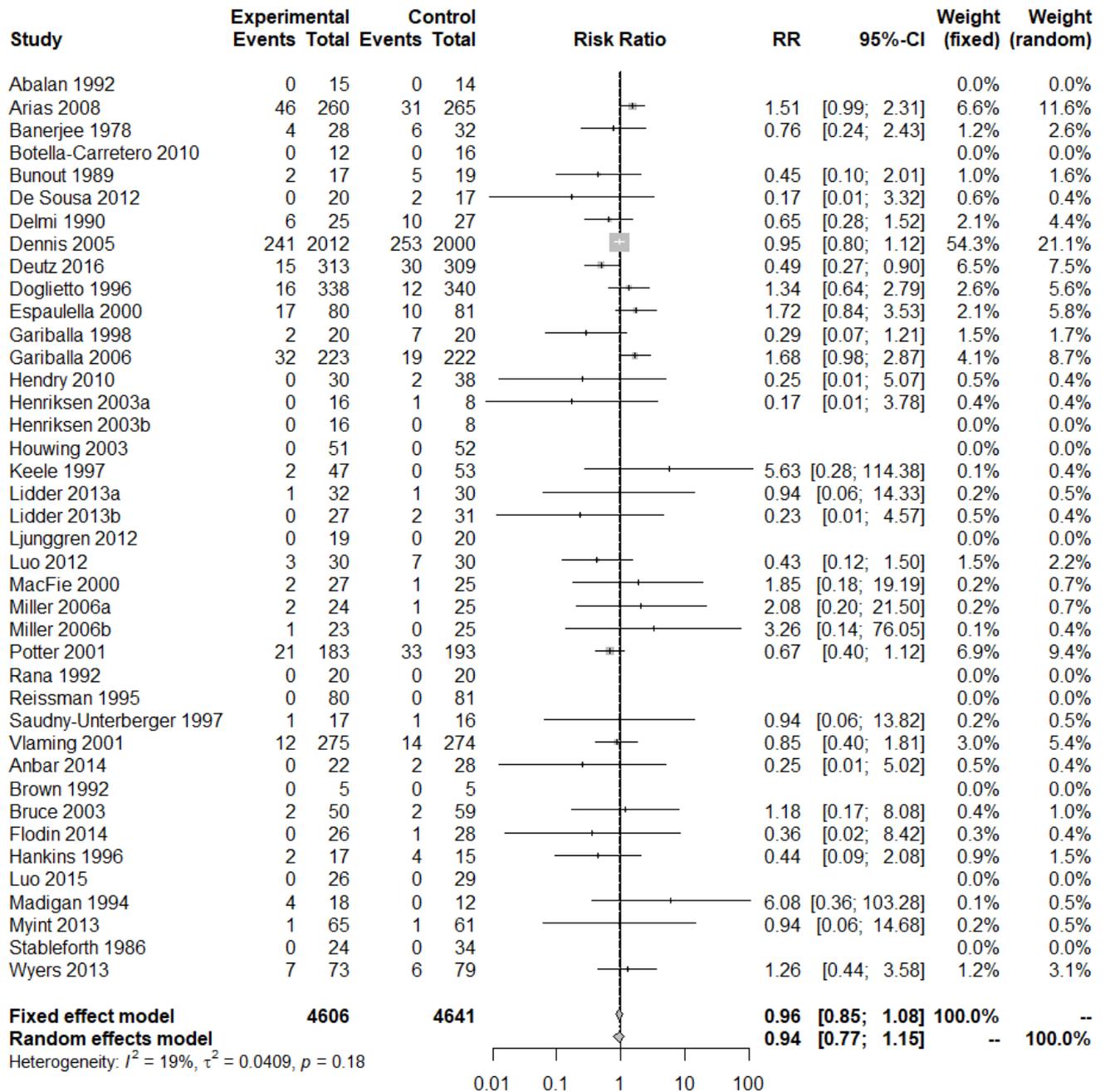


Figura 6. *Forest plot* de comparação entre suplementação nutricional oral versus controle para o desfecho de mortalidade, realizada pela equipe de revisão. Fonte: elaboração própria.

## Tempo de Internação ou Permanência Hospitalar

Na RS de Collins & Porter (2015), um único estudo avaliou o tempo de permanência hospitalar, demonstrando sua redução no grupo com suplementação oral (26,2 dias com desvio padrão [DP] = 8,2) em relação ao tratamento padrão (29,9 dias com DP = 11,2) ( $p = 0,04$ ) [33].

Avenell *et al.* (2016) relataram que o tempo de permanência hospitalar, apesar de ter sido reportado em 13 ECR, não foi considerado nas análises, porque mesmo quando a média e o desvio padrão foram relatados (em apenas 6 ECR e com efeitos variáveis da intervenção, descritos na Tabela 2), entendeu-se que provavelmente esses resultados não foram distribuídos de forma normalizada nos grupos dos estudos, o que reduz a integridade e confiança nos dados [9].

Tabela 2. Diferença entre os dias de permanência hospitalar nos grupos com suplementação oral e controle nos estudos que foram possíveis realizar teste de significância estatística, conforme descrito na revisão sistemática de Avenell *et al.*, 2016.

Estudo	Intervenção			Controle			Diferença média (IC 99%)
	n	média de dias	desvio padrão	n	média de dias	desvio padrão	
Anbar 2014	22	10,1	3,2	28	12,5	5,5	-2,4 dias (-5,60 -0,80)
Botella-Carretero 2010	30	13,3	4,3	30	12,8	4,0	0,5 dias (-2,26 - 3,26)
Brown 1992	5	27,0	10,0	5	48,0	37,0	-21,0 dias (-65,15 - 23,15)
Bruce 2003	50	17,7	9,4	58	16,6	9,2	1,1 dias (-3,53 - 5,73)
Madigan 1994	18	16,0	8,0	12	15,0	11,0	1,0 dia (-8,51 - 10,5)
Myint 2013	61	26,2	8,2	60	29,9	11,2	-3,70 dias (-8,30 - 0,9)

Fonte: Adaptado de Avenell *et al.*, 2016 [9].

No ECR de Barker *et al.* (2013), não houve diferença estatística no tempo de permanência hospitalar ( $p = 0,11$ ) no grupo suplementado em comparação ao grupo com tratamento padrão (tratado =  $7,1 \pm 4,1$ ; controle =  $8,8 \pm 6,5$ ), considerando tanto os pacientes classificados previamente como desnutridos quanto os pacientes bem nutridos, mas com risco de desnutrição devido à posterior submissão cirúrgica. Considerando apenas os pacientes desnutridos, o valor da média de tempo de permanência hospitalar no grupo controle foi maior em 4 dias, no entanto sem diferença estatística (tratado =  $8,3 \pm 3,5$ ; controle =  $12,3 \pm 9,5$ ;  $p = 0,21$ ) [27].

Já no ECR de Cameron *et al.* (2011), não houve diferença significativa no tempo de permanência hospitalar inicial e após readmissões entre o grupo de pacientes com suplementação oral (mediana de 23,5 dias de permanência hospitalar) e o grupo controle (mediana de 14 dias de permanência hospitalar) [34]. Resultado semelhante foi observado

em Deutz et al. (2016), não havendo diferença estatística na média total do tempo de permanência hospitalar entre o grupo suplementado e o grupo placebo, com 5 dias e 5,1 dias, respectivamente [35].

O uso de SNO em pacientes submetidos a cirurgias abdominais de grande porte não resultou em redução do tempo de internação quando comparado ao grupo controle nos pacientes classificados com desnutrição limítrofe e moderada. Nos pacientes com desnutrição grave, o grupo intervenção apresentou um tempo médio de intervenção significativo de  $10,1 \pm 0,3$  dias em comparação com o grupo controle  $10,6 \pm 0,5$  dias [38].

No estudo de Malafarina 2017, o tempo médio de internação dos pacientes incluídos no estudo não foi descrito como desfecho e sim como característica de base dos grupos intervenção e controle. O grupo intervenção apresentou uma média de estada nas unidades de reabilitação de  $42,5 \pm 19,4$  dias, enquanto o grupo controle teve uma média de internação de  $41,9 \pm 20,5$  dias [39].

### Complicações infecciosas ou não-infecciosas

Avenell et al. (2016) avaliou os dados de 11 ECR e verificou uma redução significativa na quantidade de pacientes com complicações no grupo suplementado ao final do tempo de seguimento dos estudos (RR 0,71; IC95% 0,59 - 0,86) (Figura 7), porém os autores consideraram a evidência de baixa qualidade devido ao alto risco de viés [9].

No ECR de Barker *et al.* (2013), considerando tanto os pacientes desnutridos quanto os pacientes bem nutridos com risco de desnutrição devido cirurgia, houve uma redução não significativa de 30 % ( $p = 0,60$ ) na quantidade de pacientes com complicações pós-cirúrgicas infecciosas e não-infecciosas no grupo com suplementação oral em comparação ao grupo controle (RR 0,75; IC 95% 0,31 - 1,79) [27]. Esse desfecho, quando avaliado apenas para os pacientes classificados como desnutridos, não apresentou diferença significativa entre os braços do estudo, seja com suplementação oral ou dieta padrão [27].

No ECR de Cameron *et al.* (2011), cita-se que 13 participantes (5 no grupo suplementado e 8 no grupo com tratamento padrão) apresentaram pelo menos uma complicação durante o estudo, como infecção do trato urinário e de sítio cirúrgico, edema pulmonar, lesão por pressão e delírio (RR 0,57; IC 95% 0,22 – 1,47) [34]. E no estudo de Saluja *et al.* (2002), que avaliou o uso da SNO em pacientes desnutridos submetidos a cirurgias abdominais de grande porte, não houve diferença em relação às complicações entre os dois grupos (RR 0,70; IC 95% 0,31 - 1,59) [38].

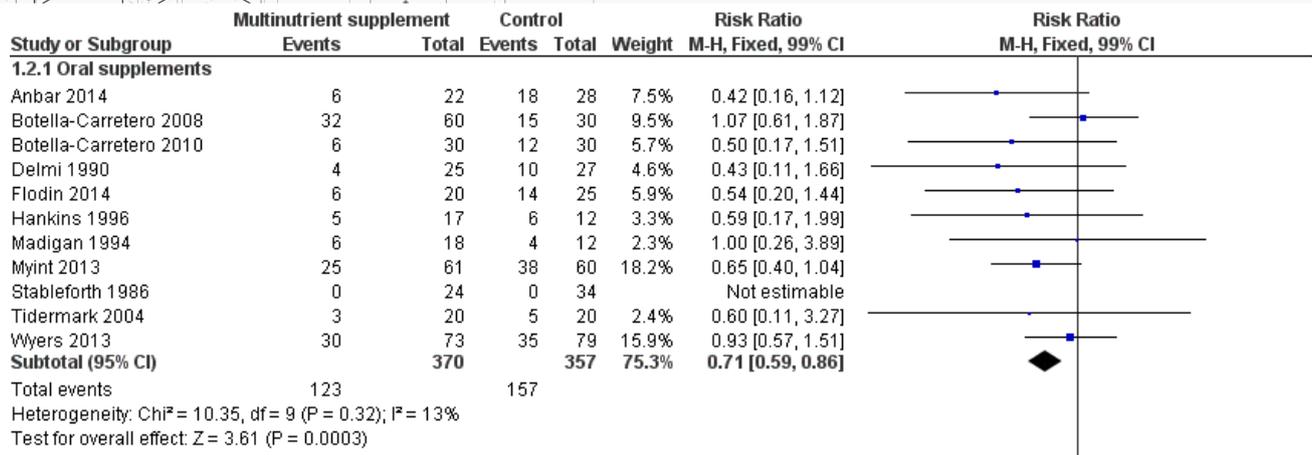


Figura 7. Forest plot de comparação entre suplementação nutricional (oral ou nasogástrica ou intravenosa) versus controle para pacientes com complicações ao final do estudo [9].

### Quantidade de Readmissões Hospitalares

No ECR de Cameron et al. (2011), não houve diferença estatisticamente significativa na quantidade de readmissões hospitalares entre os grupos, sendo que foram readmitidas 6 participantes durante o período de realização do estudo, tanto no grupo tratado quanto no grupo controle (RR 0,79; IC 95% 0,30 – 2,06) [34]. Esse resultado também foi corroborado pelo ECR de Deutz et al. (2016), demonstrando não haver diferença significativa no percentual de readmissões hospitalares durante 30, 60 e 90 dias após a alta hospitalar entre o grupo com suplemento oral e o grupo placebo (RR 0,97; IC 95% 0,74 – 1,28) [35].

### Alteração de Peso Corpóreo ou Índice de Massa Corporal (IMC)

Na revisão sistemática de Collins & Porter (2015), esse desfecho foi reportado em três estudos, sendo que em dois deles não houve diferença significativa entre grupos. Já no estudo realizado com pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, demonstrou-se um aumento significativo no peso corpóreo quando os pacientes receberam suplementação oral (2,15 Kg com DM = 0,27) em relação aos pacientes com tratamento padrão (0,08 Kg com DM = 0,19) ( $p < 0,05$ ) [33].

A revisão sistemática de Feinberg *et al.* (2017) avaliou os efeitos da SNO em relação ao peso de pacientes hospitalizados com risco nutricional ou desnutridos. O desfecho de peso ao final do tratamento com SNO foi relatado em 31 estudos (n=1924). A meta-análise não demonstrou diferença significativa entre os grupos (média 0,33 kg; IC95% -0,21 - 0,87) (Figura 8). Ao final do período máximo de seguimento, a utilização de SNO continuou não apresentando diferenças em relação ao tratamento padrão ou placebo no peso dos pacientes (média 0,29 kg; IC95% -0,22 - 0,80; 32 estudos;

n=2.149). O uso da SNO também não promoveu melhoria dos índices de massa corporal dos pacientes em comparação aos pacientes do grupo controle (média 0,43 kg/m<sup>2</sup>; IC95% -0,16 - 1,02; 8 estudos; n=588) (Figura 9) [14].

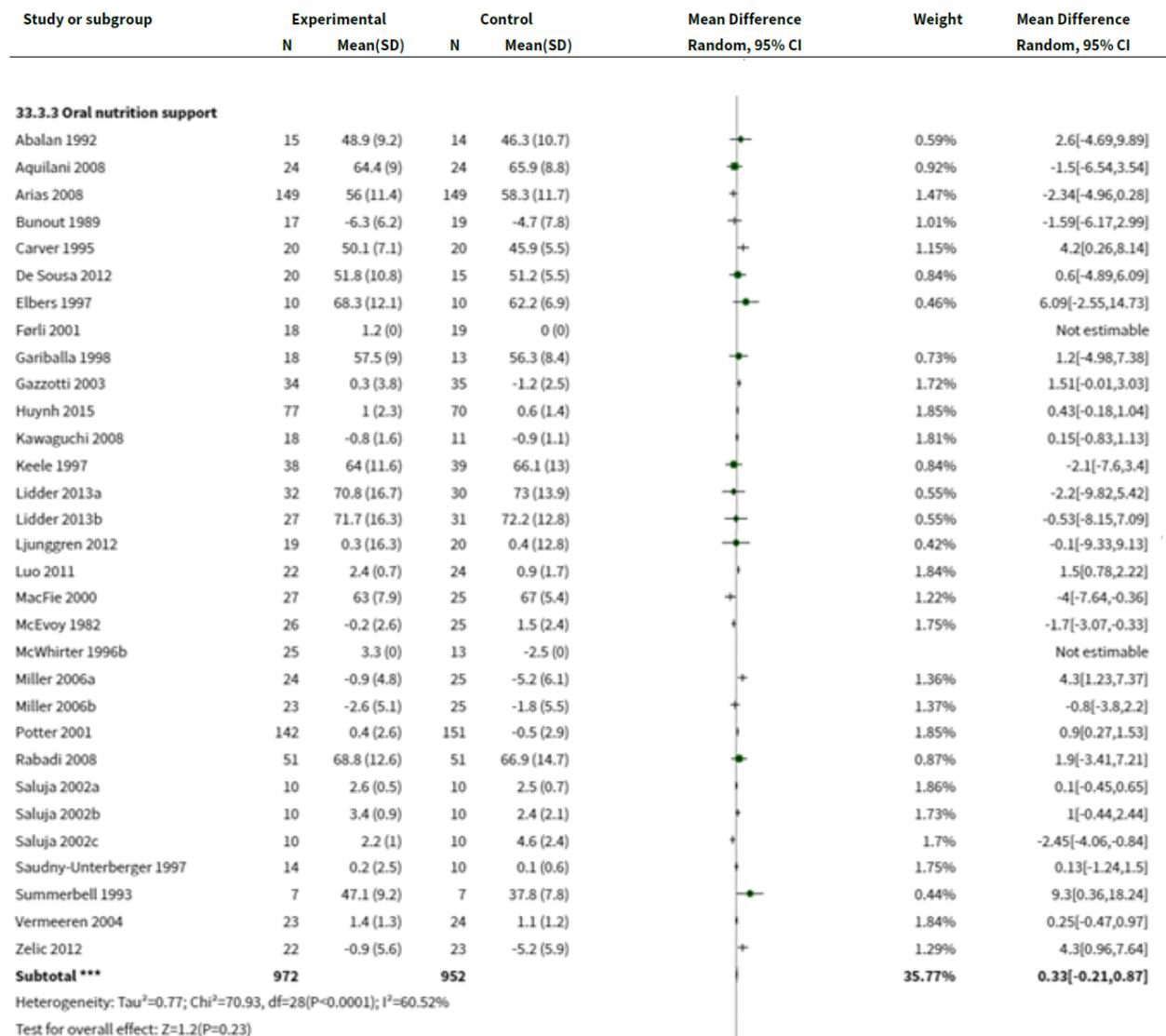


Figura 8. *Forest plot* de comparação entre suplementação nutricional oral versus controle para o desfecho de peso ao final da intervenção [14].

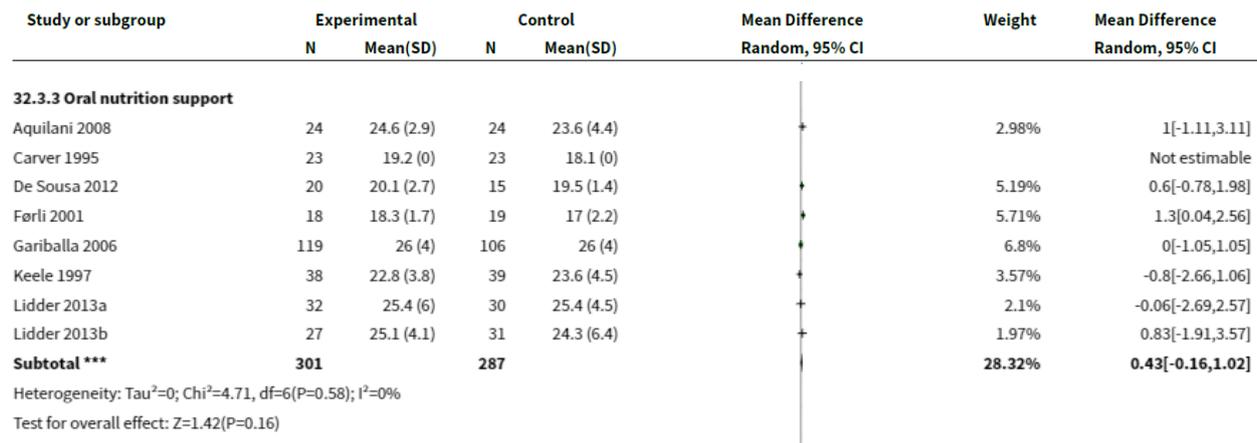


Figura 9. *Forest plot* de comparação entre suplementação nutricional oral versus controle para o desfecho de IMC ao final do tempo de seguimento do estudo.

No estudo de Deutz *et al.* (2016) com 30 dias após alta hospitalar, o peso corporal médio dos pacientes teve um incremento de pelo menos 0,55 kg (erro padrão = 0,32) no grupo com suplementação oral e uma redução de 0,26 kg (erro padrão = 0,34) no grupo placebo, com diferença estatística ( $p = 0,035$ ) [35]. A alteração do peso corporal entre os grupos do estudo com 60 dias e 90 dias após alta hospitalar, não foi significativa [35].

Já no estudo de Cameron *et al.* (2011), realizado com pacientes idosas desnutridas e hospitalizadas após fratura (quadril, pélvis, úmero ou fêmur), o resultado do seguimento de 40 dias com suplementação oral e após 4 meses da suplementação, não demonstrou haver diferença significativa no peso corporal e no IMC entre o grupo suplementado e o grupo com tratamento padrão [34].

No estudo de Volkert *et al.* (1996), avaliou-se o peso médio dos pacientes nos momentos de admissão e alta. O uso da SNO durante o período de internação proporcionou um ganho de peso médio de 0,4 kg no grupo de pacientes com boa aceitação da suplementação ( $n=7$ ), no entanto o grupo de pacientes com baixa aceitação da suplementação ( $n=6$ ) apresentou uma perda de peso significativa 1,6 kg ( $p<0,05$ ) sendo superior à perda de peso média de 0,1 kg observada no grupo controle ( $n=19$ ). No entanto, não foram observadas diferenças significativas no peso corporal entre os grupos quando avaliados no período de alta ou após seis meses de seguimento [36].

No ECR de Vermeeren *et al.* (2004), o peso corporal nos grupos intervenção e controle aumentaram significativamente em pacientes com DPOC durante o período de hospitalização (ganho de peso médio  $1,37 \pm 1,13$  kg no grupo intervenção e  $1,12 \pm 1,2$  kg no grupo placebo, ambos com  $p<0,05$ ). No entanto, não foi possível observar nenhuma diferença no ganho de peso corporal entre os grupos [37].

Segundo Saluja *et al.* (2002), a utilização de SNO não proporcionou mudança significativa no peso corporal dos pacientes com desnutrição limítrofe e moderada. Apenas os pacientes com desnutrição grave apresentaram uma variação no peso corporal significativa com o uso da SNO em relação ao grupo controle, com perda de peso nos dois grupos de  $2,15 \pm 1,0$  kg e  $4,6 \pm 2,4$  kg respectivamente [38].

No estudo de Malafarina *et al.* (2017), os pacientes do grupo controle apresentaram uma perda de peso significativa entre o período de inclusão no estudo e a alta hospitalar. A redução média de peso no grupo controle foi de aproximadamente 3,3 kg e 0,2 kg no grupo intervenção ( $p < 0,001$ ) [39].

### Alteração da força de preensão manual palmar

Collins & Porter (2015) descreveram que não foi observada alteração significativa da força de preensão palmar entre os pacientes que receberam suplementação oral e os que receberam o tratamento padrão [33] semelhante ao observado por Cameron *et al.*, (2011), cuja aferição da força de preensão também não teve diferença significativa entre o grupo de pacientes tratadas e o grupo controle, tanto com tempo de seguimento de 40 dias quanto após 4 meses da suplementação oral [34].

A avaliação da força muscular por meio da força de preensão manual foi realizada por Vermeeren *et al.* (2004), sendo aferida no dia seguinte após a admissão e nos dias 4 e 8. Não foi observada mudança significativa na força muscular entre esses dias e também não houve diferença entre o grupo intervenção e placebo [37].

A avaliação da melhora na força de preensão manual no ECR de Saluja (2002), realizada no período de alta dos pacientes submetidos a cirurgias abdominais de grande porte, não demonstrou nenhum incremento tanto para os pacientes que receberam SNO quanto para os pacientes do grupo controle [38].

Segundo Malafarina 2017, a utilização de SNO em pacientes idosos realizando reabilitação para fraturas de quadril não apresentou diferença em relação à força de preensão manual quando comparada ao grupo controle [39].

### Ingestão energética diária

Na RS de Collins & Porter (2015) observou-se que em relação aos estudos que reportaram esse desfecho, houve um aumento significativo na ingestão energética diária nos pacientes que receberam suplementação oral ( $p < 0,01$  e  $p < 0,001$ ) [33]. Diferentemente do estudo de Cameron *et al.*, (2011) que não encontrou diferença significativa entre o grupo suplementado e o grupo controle após 40 dias de seguimento, em relação a ingestão energética [34].

O estudo de Vermeeren *et al.* (2004) demonstrou que a suplementação nutricional oral em pacientes hospitalizados por agudização de DPOC promoveu um aumento significativo da ingestão energética de  $159 \pm 42$  kJ/kg em comparação com o grupo placebo ( $p=0,022$ ) [37].

Em Saluja *et al.* (2002), o uso de SNO em pacientes submetidos à cirurgias abdominais de grande porte resultou em aumento significativo da ingestão energética em comparação ao grupo controle ( $1798 \pm 385$  kcal e  $1182 \pm 178$  kcal, respectivamente;  $n=60$  pacientes;  $p < 0,01$ ) [38].

## Ingestão diária de proteínas

Conforme descrito por Collins & Porter (2015), nos estudos com análise desse desfecho também houve um aumento significativo na ingestão proteica diária nos pacientes que receberam suplementação oral em comparação ao grupo com tratamento padrão ( $p < 0,05$  e  $p < 0,001$ ) [33].

Já no ECR de Cameron et al., (2011) não houve diferença significativa em relação a ingestão proteica entre os braços do estudo, após os 40 dias de seguimento [34]. O mesmo pode ser observado no estudo de Malafarina (2017), que não apresentou diferença significativa em relação a ingestão proteica entre os grupos intervenção e controle em pacientes idosos realizando reabilitação para fraturas de quadril ( $p=0,118$ ) [39].

O ECR de Volkert et al (1996) não apresentou diferença significativa entre os pacientes que apresentaram boa aceitação da SNO em comparação aos pacientes com baixa aceitação da SNO. No entanto, apenas o grupo com boa aceitação da suplementação oral apresentou uma maior ingestão de proteínas quando comparado ao grupo controle ( $p<0,01$ ) [36].

O estudo de Vermeeren *et al.* (2004) demonstrou um aumento de 35% na ingestão de proteínas no grupo que recebeu SNO  $1,8 \pm 0,4$  g/kg em comparação com o grupo placebo  $1,3 \pm 0,3$  g/kg ( $p<0,01$ ) [37], semelhante ao estudo de Saluja 2002, cuja avaliação do consumo total de proteínas demonstrou um aumento significativo no grupo que recebeu SNO, com uma ingesta total estimada de  $55,71 \pm 11,63$  g de proteínas comparado a  $39,48 \pm 11,14$  g no grupo controle ( $n=60$  pacientes;  $p<0,01$ ) [38].

### 6.3.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

#### Eventos Adversos (EA)

No estudo de Barker *et al.* (2013) foram relatados eventos adversos da suplementação oral ( $n = 2/46$ ), relacionados à elevação dos níveis glicêmicos (em um paciente conhecidamente diabético) e diarreia [27].

Em relação ao ECR de Deutz et al. (2016), a proporção de pacientes em ambos os grupos que reportaram eventos adversos graves e não graves foi semelhante, 47 % no grupo suplementado ( $n = 146$ ) e 44 % no grupo placebo ( $n = 136$ ) (RR 1,00; IC 95% 0,71 – 1,40) e a descontinuidade do estudo devido a eventos adversos não foi estatisticamente diferente entre os grupos (11 % no suplementado e 12 % no placebo) [35].

Avenell *et al.* (2016) demonstraram na meta-análise que não existe diferença significativa dos eventos adversos (EA) entre o grupo suplementado e o grupo controle (18/231 vs. 11/211; RR 0,99; IC95% 0,47 - 2,05) [9]. Os EA, como vômito, diarreia, distensão abdominal, constipação e prurido foram avaliados em 6 estudos, e 3 estudos reportaram nenhum EA em ambos os grupos. A qualidade da evidência foi considerada muito baixa pelos autores [9].

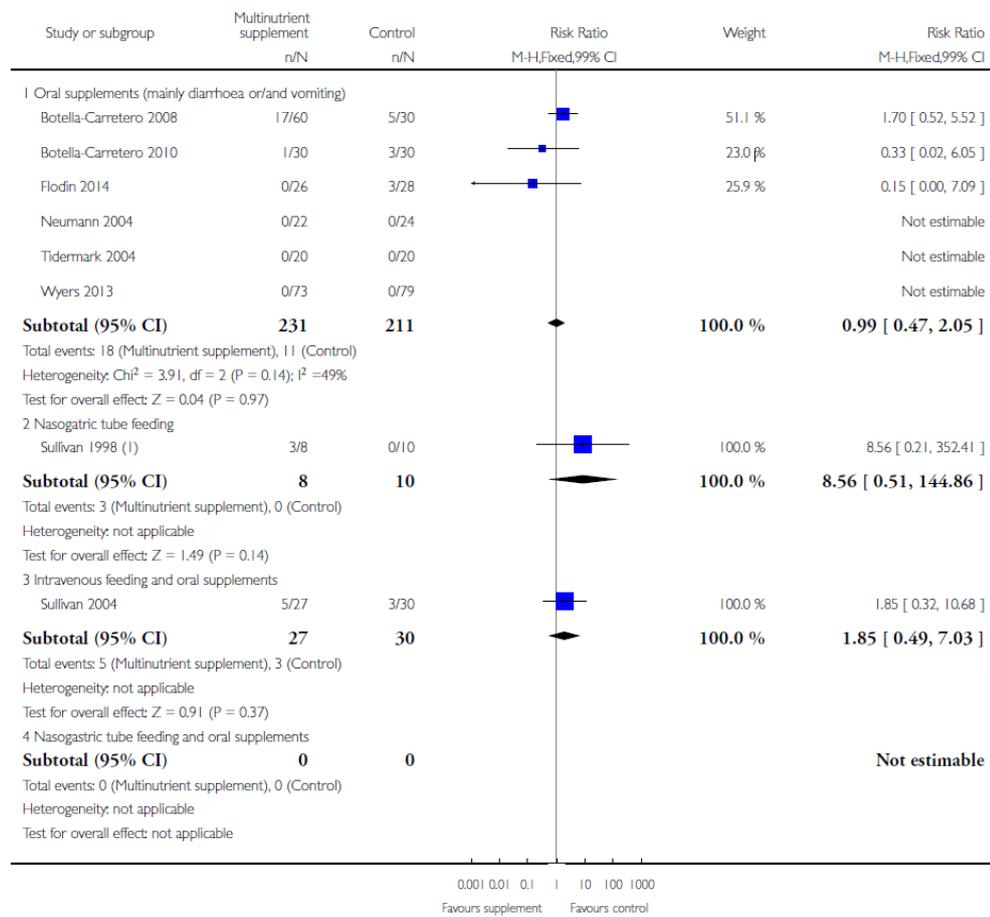


Figura 10. *Forest plot* de comparação entre suplementação nutricional (oral ou nasogástrica ou intravenosa) versus controle para o desfecho de eventos adversos (como vômitos e diarreia) [9].

Segundo a meta-análise de Feinberg et al. (2017), o uso da SNO não implicou em redução dos eventos adversos graves em pacientes com risco nutricional quando avaliados ao final da intervenção (RR 0,92; IC95% 0,79 - 1,06; 33 estudos; n=8569) ou ao final do período máximo de seguimento (RR 0,89; IC95% 0,74 - 1,07; 33 estudos; n=8541) [14].

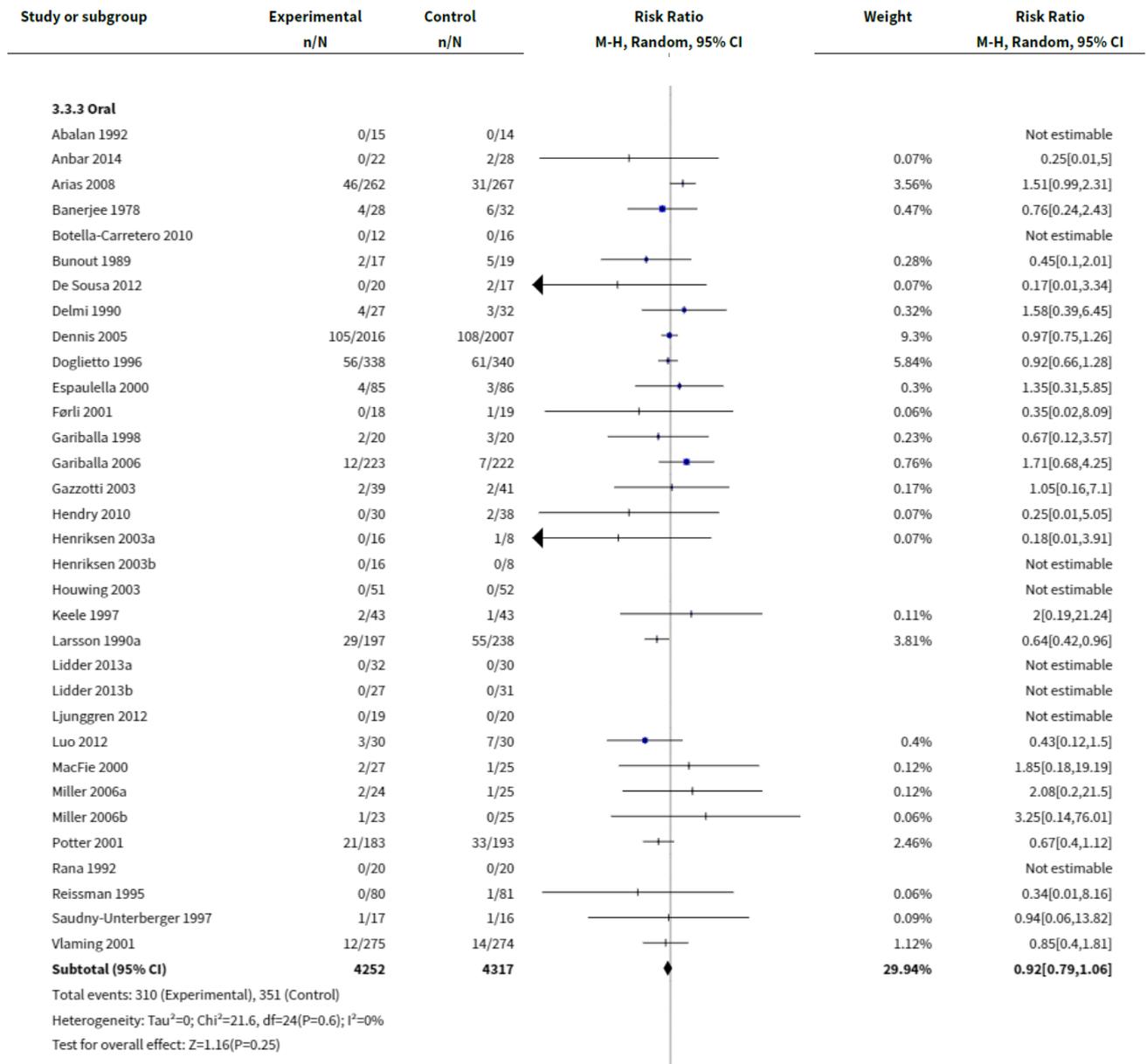


Figura 11. *Forest plot* de comparação entre suplementação nutricional oral versus controle para o desfecho de eventos adversos graves ao final da intervenção.

### Limitações das evidências

Em relação ao estudo de Collins & Porter (2015) são descritas limitações quanto à estratégia de busca utilizada, devido a heterogeneidade de termos na literatura; a quantidade reduzida de estudos recuperados e a qualidade das evidências; e ainda o risco potencial de viés de publicação [33].

Na RS de Avenell et al. (2016), os autores destacam como principal limitação a baixa qualidade metodológica dos estudos primários disponíveis e o consequente risco elevado de viés, inclusive frequentemente vários estudos não foram

claros quanto aos aspectos metodológicos (tentaram resolver entrando em contato com os autores dos estudos primários) ou falharam em reportar os desfechos principais [9].

As limitações do ECR de Barker *et al.*, (2013) encontram-se principalmente na amostragem reduzida de pacientes do estudo e na quantidade também reduzida de eventos clinicamente relevantes observados entre os participantes para os desfechos de interesse, como por exemplo em relação ao número total de complicações cirúrgicas [27].

Cameron *et al.* (2011) descreve que a amostragem reduzida do estudo e incertezas quanto a adesão de ambos os grupos ao protocolo, a qual não foi avaliada durante a sua realização, pode ter contribuído para a ausência de significância estatística entre os grupos nos desfechos avaliados [34]. Além disso, outros fatores como o longo período de recrutamento para inclusão de participantes no estudo (quase 3 anos); os diferentes parâmetros que podem ser utilizados na literatura para classificar os pacientes com desnutrição e o seu nível de desnutrição; o tratamento padrão do hospital do estudo, que utiliza leite com elevada concentração de proteínas associado à dieta do paciente; e demais dificuldades no delineamento do estudo, são consideradas limitações importantes [34].

Em Deutz *et al.* (2016), consideram-se as dificuldades quanto à generalização dos resultados para uma população de pacientes internados com diversos perfis clínicos, por se tratar de uma amostra com causa de hospitalização específica com baixa representatividade, a ausência de dados referentes à ingestão diária de nutrientes dos pacientes do estudo, bem como o tempo de seguimento reduzido [35].

Em Volkert *et al.* (1996), o desfecho de peso corporal apresentou limitações devido à incapacidade de alguns pacientes de subirem em uma balança, ou foram invalidados devido ao edema em 8 pacientes (4 no grupo com boa aceitação da SNO, 3 no grupo com baixa aceitação da SNO e 1 no grupo controle) [36].

Vermeeren *et al.* (2004) ressaltam que o tempo médio de internação dos pacientes envolvidos no estudo (9 dias) é muito breve para que se possa demonstrar a eficácia da SNO para todos os desfechos propostos. Os autores ainda apontam que seria interessante ter analisado o desfecho da readmissão hospitalar visto que nove pacientes com DPOC incluídos no estudo foram readmitidos cerca de três meses após alta [37].

O ECR de Saluja *et al.* (2002) relata que embora o tempo de internação tenha sido menor para os pacientes com desnutrição grave que receberam SNO, este desfecho deve ser avaliado com cautela, pois a definição do dia de alta do paciente pode depender de diversos fatores como a disponibilidade de serviços sociais e comunitários e não somente as condições clínicas do paciente no momento de alta [38].

## **Avaliação do Risco de Viés dos Ensaios Clínicos Randomizados – Rob 2.0**

Importante salientar a maioria dos estudos apresentaram limitações em praticamente todos os domínios e alto risco de viés, principalmente nos domínios 2 (Risco de parcialidade devido a desvios das intervenções pretendidas) e 4 (Risco de viés na medição do resultado). Em relação ao domínio 2, os estudos não relatavam muitas informações e afirmavam que tanto os participantes, quanto os pesquisadores e as pessoas que realizaram as intervenções durante o ensaio, poderiam estar cientes das intervenções realizadas. Tais questões influenciam diretamente no domínio 4, devido

a possível influência na avaliação dos resultados, gerada pelo conhecimento da intervenção recebida, principalmente nos estudos onde as informações não foram reportadas. Somente o estudo de Deutz *et al.* (2016) apresentou um baixo risco de viés.

Importante salientar que, que praticamente todos os estudos apresentaram limitações pelo fato de não mencionarem um protocolo com os planos pré-específico das análises, gerando dúvidas no domínio de viés de seleção dos resultados. Além disso, cabe mencionar que grande parte dos ensaios clínicos das revisões sistemáticas foram descritos como tendo um alto risco de viés, e que as RS da Cochrane mencionam que os ensaios clínicos avaliados por eles foram todos conduzidos de uma forma que pode superestimar os benefícios e subestimar os danos da nutrição.

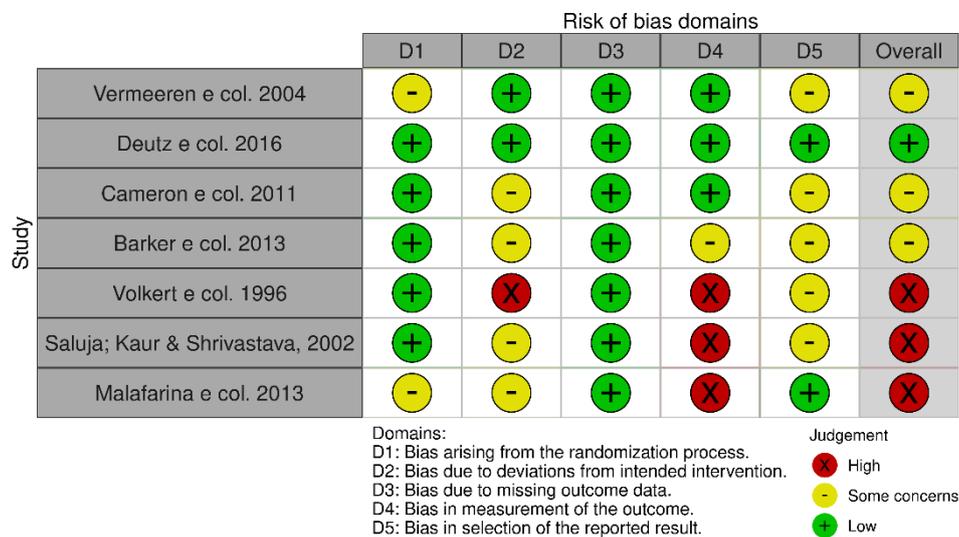


Figura 12. Gráfico de sinal dos ensaios clínicos randomizados identificados.

Fonte: McGuinness, LA; Higgins, JPT. 2020 [40]. ferramenta Robvis (Visualização de Risco de Viés).

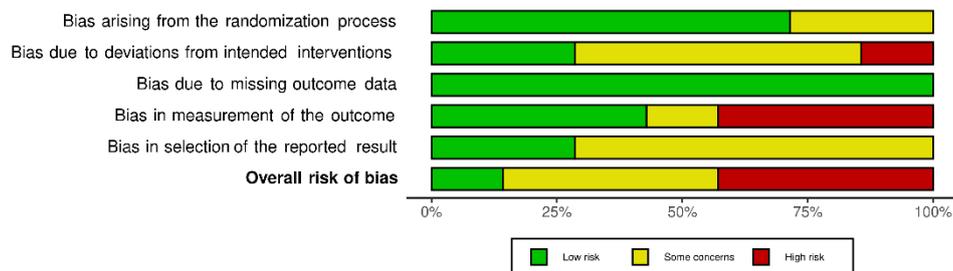


Figura 13. Gráfico de *Summary Plot* dos clínicos randomizados identificados.

Fonte: McGuinness, LA; Higgins, JPT. 2020 [40]. ferramenta Robvis (Visualização Risco de Viés).

## Avaliação da qualidade metodológica para as Revisões Sistemáticas - AMSTAR 2

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada utilizando o instrumento *Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR 2)*, composto por 16 itens, ilustrados no **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Duas revisões foram classificadas como revisões de alta qualidade [9, 14], seguido da revisão de Collins & Porter (2015), que apresentou qualidade moderada. Foram identificados alguns pontos críticos em comum, tais como: não terem uma declaração explícita da elaboração prévia dos protocolos, ambos não realizaram uma estratégia de busca abrangente na literatura e não forneceram informações dos estudos excluídos e suas justificativas e realizaram uma descrição muito superficial dos estudos incluídos, não apresentando o detalhamento adequado exigido.

Quadro 9. Avaliação metodológica das revisões sistemáticas incluídas por meio da ferramenta AMSTAR 2.

Perguntas	Avenell et al., 2016	Collins & Porter, 2015	Feinberg et al., 2017
1. As questões de pesquisa e critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes de PICO?	Sim	Sim	Sim
2. O relato da revisão contém declaração explícita de que os métodos da revisão foram estabelecidos previamente à condução da revisão e foi justificada qualquer desvio significativo em relação ao protocolo?	Sim	Sim	Sim
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia de busca abrangente na literatura?	Sim	Sim parcial	Sim
5. Os autores da revisão realizaram a seleção de estudos em duplicata?	Sim	Sim	Sim
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Sim	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Sim	Não	Sim
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhamento adequado?	Sim	Sim	Sim
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória de avaliação do risco de viés (RoB) nos estudos primários/ individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Sim	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	Sim	Sim	Sim
11. Se foi realizada meta-análise, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados?	Sim	Sim	Sim
12. Se foi realizada meta-análise, os autores da revisão avaliaram o potencial impacto de RoB dos estudos individualmente sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Sim	Sim	Sim
13. Os autores da revisão levaram em conta o RoB nos estudos individuais na interpretação e discussão dos resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim

14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e uma discussão para a heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim
15. Caso tenham realizado uma síntese quantitativa, os autores da revisão desenvolveram uma investigação adequada de risco de viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim	Não	Sim
16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflitos de interesse, incluindo financiamento que receberam para conduzir a revisão?	Sim	Sim	Sim
<b>Avaliação da confiança geral nos resultados da revisão</b>	Revisão de alta qualidade	Revisão de qualidade moderada	Revisão de alta qualidade

### 6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada aplicando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), a partir dos critérios que aumentam ou diminuem a qualidade da evidência, conforme detalhado no Quadro 8. Os desfechos avaliados foram aqueles considerados relevantes, tais como mortalidade, tempo de internação ou permanência hospitalar, complicações infecciosas ou não infecciosas, quantidade de readmissões hospitalares, alteração de peso corpóreo ou Índice de Massa Corporal (IMC), alteração da força de preensão manual palmar, ingestão de proteínas e ingestão energética diária (Kg) e eventos adversos graves. Vale destacar que foram identificados, nas 3 revisões sistemáticas, os ECR que tratavam de suplementação oral e somados com os ECR identificados na busca, justificando o número maior de ECR em alguns desfechos. Grande parte dos desfechos foi avaliada como baixa ou muito baixa qualidade da evidência, pois os estudos, em sua grande maioria, apresentavam sérios riscos metodológicos, falta de informações, ausência dos protocolos, e muita imprecisão nos resultados. Seguem abaixo as avaliações e devidas justificativas (Quadro 6).

Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE.

Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade geral da evidência
<b>Mortalidade</b>						
(37 ECRs)	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
<b>Tempo de Internação ou Permanência Hospitalar</b>						

(5 ECRs)	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
<b>Complicações infecciosas ou não-infecciosas</b>						
(14 ECRs)	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Quantidade de Readmissões Hospitalares</b>						
(2 ECRs)	não grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito <sup>d</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Alteração de Peso Corpóreo ou Índice de Massa Corporal (IMC)</b>						
(39 ECRs)	grave <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	não grave	grave <sup>f</sup>	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA
<b>Alteração da força de preensão manual palmar</b>						
(4 ECRs)	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Ingestão energética diária (Kg)</b>						
(9 ECRs)	grave <sup>b</sup>	grave <sup>g</sup>	não grave	grave <sup>h</sup>	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA
<b>Ingestão diária de proteínas</b>						
(11 ECRs)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA
<b>Eventos Adversos (EA)</b>						
(43 ECRs)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA

Fonte: elaboração própria

### Justificativas

- Taxa de eventos baixa e muita variação no intervalo de confiança.
- A grande maioria dos estudos apresenta risco de viés alto, pela falta de informações e pelo não cegamento dos participantes e avaliadores.
- Analisando a meta-análise do demandante, percebemos que há uma grande diferença na amplitude dos intervalos de confiança dos estudos de Cameron e Deutz sugerindo uma imprecisão.
- Pode ser que tenha viés de publicação pelo fato de ser o único estudo com conflitos de interesse (financiado pela Abbott Nutrition) e o único com análise do risco de viés baixo em todos os domínios.
- Relatada alta heterogeneidade e avaliada nas meta-análises com o I2 alto
- Grande maioria dos estudos com informações ausentes referente aos parâmetros de antropometria

g. Heterogeneidade moderada observada pelo I2 nas RS

h. Amplitude dos intervalos de confiança

#### 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Considerando o desfecho de mortalidade, não houve diferença significativa nas revisões avaliadas em relação ao grupo de pacientes com suplementação oral e o grupo controle. O estudo de Deutz *et al.* (2016) [35] foi o único que relatou a mortalidade significativamente menor no grupo de pacientes desnutridos com suplemento oral quando comparado ao grupo placebo. Considerando o tamanho amostral do estudo, discrepância do resultado em relação aos demais e o fato de não ter sido incluído nas meta-análises selecionadas, a equipe de revisão optou por realizar uma meta-análise própria para esse desfecho, sendo possível novamente confirmar, que ao contrário do que foi exposto no dossiê, não se observou benefício da suplementação oral em relação aos comparadores (RR 0,94; IC 95% 0,77 a 1,15).

Em relação aos demais desfechos primários de tempo de permanência hospitalar e quantidade de readmissões hospitalares, observa-se de uma forma geral, que não houve diferença significativa entre os grupos avaliados. Vale ressaltar que existe uma importante limitação no tempo de internação ou permanência hospitalar relatado nos estudos, provavelmente devido à ausência de normalização dos dados, reduzindo a integridade e confiança destes dados.

Em relação às complicações infecciosas e não-infecciosas, apresentou redução significativa na quantidade de pacientes com complicações no grupo suplementado ao final do tempo de seguimento dos estudos avaliados na meta-análise de Avenell *et al.* (2016) (RR 0,71; IC95% 0,59 - 0,86), porém os próprios autores consideraram baixa qualidade da evidência e elevado risco de viés [9].

Em relação aos desfechos secundários, não houve diferença a favor do procedimento de SNO para alteração na força de prensão manual palmar e resultados discrepantes entre os estudos que relataram os desfechos de alteração de peso corpóreo ou do índice de massa corporal, ingestão energética diária e ingestão diária de proteínas, sendo considerado, dessa forma, incerto o efeito da suplementação nutricional oral para esses desfechos. Em relação aos eventos adversos relacionados a suplementação oral, os estudos no geral não apresentaram análise estatística e quando apresentada não houve diferença significativa entre os grupos suplementados e controle.

Salienta-se que alguns ECR recuperados consideraram em seus protocolos a suplementação oral durante a hospitalização do paciente e sua manutenção ao longo do tempo de seguimento mesmo após alta hospitalar ou até a morte ou readmissão hospitalar, podendo essa suplementação adicional interferir sistematicamente nos resultados das evidências encontradas quando se observa o objetivo do demandante de avaliar a incorporação da suplementação nutricional oral durante a hospitalização [35].

Destaca-se ainda que a maioria dos desfechos dos estudos primários apresentaram baixa ou muito baixa qualidade da evidência e elevado risco de viés. As revisões sistemáticas foram classificadas como alta qualidade [9, 14] e qualidade moderada [33].

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou avaliação econômica contendo estudo de custo-efetividade para solicitar inclusão de procedimento: “Ampliação de reembolso de terapia nutricional no SUS para todo o território nacional com inclusão de procedimento que remunere o uso de suplementos orais”. A equipe de revisão considerou nesta análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo demandante somente o procedimento de suplementação oral na população de interesse. A ampliação de reembolso para todos os estabelecimentos de saúde de interesse não compreende necessariamente ao procedimento em análise. Ou seja, a habilitação de estabelecimentos para registro de procedimentos para fins de reembolso cabe à avaliação técnica da área finalística do Ministério da Saúde. Uma vez que o procedimento se torna disponível na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, a qualificação da unidade de saúde para registrá-lo é necessária para permitir o registro de tal atendimento.

Foi proposto um modelo de árvore de decisão para avaliação da inserção da suplementação oral para uma coorte de pacientes internados, reduzindo a participação de TNE e TNP, comparada ao tratamento atual, não especificando a diferença de indicação entre essas opções. A população alvo definida como pacientes adultos desnutridos ou em risco de desnutrição com internação por indicação clínica, excluindo-se como doença de base condições oncológicas e pacientes com necessidade de terapia intensiva. Foi apresentada uma estimativa de 37,25% de pacientes em desnutrição, baseada em dados de meta-análise realizada pelos autores. Esse percentual é similar ao apontado pelo Inquérito Brasileiro de Avaliação Nutricional Hospitalar (IBRANUTRI), em que 33,2% dos pacientes admitidos em internação hospitalar foram avaliados com este status nutricional e prevalência média de 48,1% de desnutrição durante a internação [3, 4].

Como desfechos de interesse, foram considerados: internação evitada, nova internação possível, readmissão evitada e óbito evitado. Não foram apresentadas definições para diferenciação entre os desfechos “internação evitada” e “nova internação possível” e “readmissão evitada”.

A estimativa de mortalidade foi obtida a partir de meta-análise de ECR incluídos pelo demandante (Figura 14). Os dados demonstrados diferem daqueles reportados na síntese de evidências do dossiê, conforme informado no tópico de limitações.

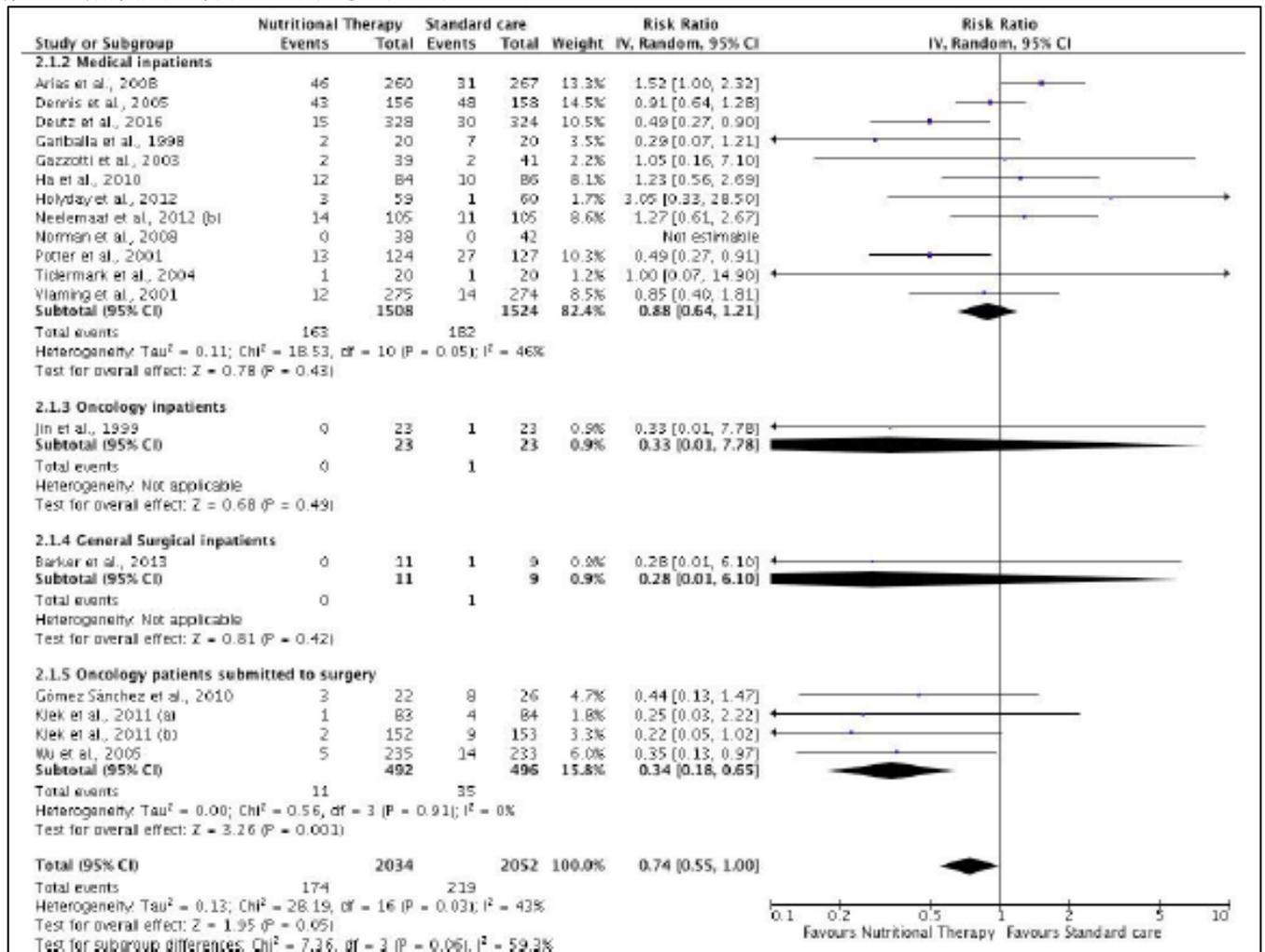


Figura 14. Resultado de meta-análise para o desfecho mortalidade apresentada pelo demandante.

A coorte de pacientes internados utilizada para o modelo foi baseada em dados de vida real extraídos do Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS). Foram apresentados os dados de frequência, óbitos de valor total aprovado referente a autorizações de internação hospitalar (AIH) segundo a quantidade de dias em leito clínico, por linha, variando de zero a “200 dias ou mais” dias de internação. Com base nessa análise, foi proposta uma coorte de pacientes evoluindo na árvore de decisão ao longo da duração de internação.

Foram assumidos como custos diretos de internação aqueles informados e aprovados por meio de registro de AIH no sistema SIH/SUS. O custo da terapia nutricional foi considerado a partir do valor de ressarcimento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, sendo R\$ 60,00 para TNP e R\$ 30,00 para TNE. Foi considerado o custo de R\$ 30,00 para a suplementação oral, guardando equivalência ao valor da terapia enteral (Tabela 3).

Tabela 3. Custo direto de suplementação oral, da terapia enteral e da terapia parenteral em internação.

Procedimento	Valor
Nutrição enteral em adulto	R\$ 30,00
Nutrição parenteral em adulto	R\$ 60,00
Suplementação oral	R\$ 30,00

O Quadro 11 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da equipe de revisão, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde [41].

Quadro 11. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-efetividade	Adequado, a comparação entre a incorporação de procedimento de suplementação oral em relação ao tratamento disponível no SUS. Considerando que as duas alternativas não apresentariam evidências de eficácia similar na avaliação do demandante.
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador)</b> X	Suplementação oral em ambiente hospitalar e o uso somente de terapia nutricional enteral e/ou parenteral  “ampliação do reembolso da terapia nutricional para todos os hospitais do SUS, com a inclusão do reembolso de suplementos nutricionais orais, em pacientes adultos em risco de desnutrição ou desnutridos que estão internados devido a indicação não cirúrgica, não oncológica, que não utilizaram UTI. O comparador é como está configurado o SUS atualmente com relação à terapia nutricional, considerando que apenas 6,9% dos hospitais recebem reembolso para a terapia nutricional, e que, portanto, somente os pacientes internados nesses hospitais têm acesso a terapia nutricional sem o uso dos suplementos nutricionais orais.”	Inadequado. A coorte de pacientes com indicações distintas de TNO, TNE e TNP não é adequada para comparação da suplementação oral versus o tratamento convencional, usualmente a dieta hospitalar.  Os autores propuseram comparar a inclusão da suplementação oral para todos os hospitais da rede pública em relação à terapia já disponível com TNE e TNP para 6,9% dos estabelecimentos.
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Pacientes hospitalizados com desnutrição ou em risco nutricional, exceto por causa neoplásica ou em unidade de terapia intensiva.	Adequado.

<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Internação evitada; Nova internação possível; Readmissão evitada; Óbito evitado.	Parcialmente adequado. Apesar de serem desfechos clinicamente relevantes, não foram apresentadas definições para diferenciação entre os desfechos “internação evitada” e “nova internação possível” e “readmissão evitada”. Os dados de desfecho também poderiam utilizar dados do estudo brasileiro IBRANUTRI com maior profundidade.
<b>Horizonte temporal</b>	Um ano.	Adequado.
<b>Taxa de desconto</b>	Não aplicado	Adequado.
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde	Adequado.
<b>Medidas da efetividade</b>	Dias de internação; Readmissões hospitalares; Mortalidade;	Adequado
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Não aplicado	Adequado.
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custo de internação por meio de apuração dos dados informados no SIH/SUS no ano de 2017, sem causa oncológica ou registro de UTI.	Adequado.
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Real	Adequado
<b>Método de modelagem</b>	Árvore de decisão	Adequado. Considerando a análise de uma sequência de eventos agudos, sem simulação de alternância entre estados de saúde com possibilidade de reentrada em cada estado.
<b>Pressupostos do modelo</b>	Proposta uma coorte de pacientes hospitalizados, a partir de dados de vida real obtidos a partir dos registros de autorização de internação hospitalar no SUS. Foi informado que a partir da entrada no modelo o indivíduo pode evoluir para morte, alta hospitalar com readmissão ou alta hospitalar.  - Braço terapia nutricional atual: Somente 6,9% dos hospitais recebem reembolso dos procedimentos de terapia nutricional enteral ou parenteral. - Braço terapia nutricional para todos os pacientes com risco nutricional. - Duração da terapia nutricional: 80% do tempo de internação; - Custo de suplementação oral igual à terapia enteral.	Parcialmente adequado.  1) Os dados de vida real são adequados para o estudo em avaliação. 2) Os estados de saúde estão aceitáveis para a análise do percurso do paciente no ambiente hospitalar; 3) O braço de terapia nutricional atual que atribui somente 6,9% de reembolso em hospitais com uso de TNE e TNP disponível no SUS desconsidera que esses pacientes não são elegíveis para a suplementação oral;
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	% Pacientes com risco nutricional Redução do número de diária % diárias com terapia nutricional % diárias sem terapia nutricional % Soma Enteral + parenteral % uso Enteral % uso Parenteral % uso Enteral + parenteral % uso Enteral em Enteral + parenteral	Adequado. Apresentados parâmetros para análise de sensibilidade determinística e probabilística.

	% uso Parenteral em Enteral + parenteral Custo enteral artificial Custo enteral oral Custo parenteral Readmissões com risco nutricional Readmissões com TN Redução de readmissões com risco nutricional RR mortalidade (não tratado vs. TN)	
--	--	--

Os resultados foram apresentados diretamente com expressão da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da suplementação oral em relação à terapia nutricional disponível no SUS, para cada desfecho de interesse (Tabela 4). Não foram encontrados os dados discriminados de custos e desfechos relacionados a cada intervenção aplicado para cálculo da RCEI.

Embora o demandante informe que o tempo atribuído de terapia nutricional contemplou 80% do período de internação, os resultados foram apresentados como caso-base, caso-base com terapia nutricional a partir do 6º dia e caso-base com terapia nutricional a partir do 14º dia.

Tabela 4. Razão de custo-efetividade incremental do uso de suplementação oral comparada ao uso de terapia nutricional enteral/parenteral por desfecho de interesse apresentada pelo demandante.

Desfecho de interesse	RCEI sem diferenciação de dias de internação	RCEI com terapia nutricional a partir do 6º dia	RCEI com terapia nutricional a partir do 14º dia
Internação evitada	R\$ 236,02	R\$ 871,62	R\$ 1.636,73
Nova interação possível	R\$ 1.393,41	R\$ 5.145,85	R\$ 9.662,92
Readmissão evitada	R\$ 3.871,17	R\$ 14.966,77	R\$ 28.781,81
Óbito evitado	R\$ 10.816,08	R\$ 26.200,73	R\$ 41.392,56

Na análise de sensibilidade univariada foram apresentadas dezessete avaliações com variação de probabilidades, risco relativo e custos (Tabela 5). Os mesmos parâmetros foram considerados na análise de sensibilidade probabilística, com aplicação de distribuições de probabilidade. Esta escolha de distribuição não foi justificada, podendo influenciar o desenvolvimento da análise de interesse.

Tabela 5. Parâmetros de análise univariada e multivariada apresentadas pelo demandante.

Parâmetros	Valores de base	Valor mínimo	Valor máximo	Distribuição	Referência
------------	-----------------	--------------	--------------	--------------	------------

% Pacientes com risco nutricional	37,25%	26,25%	48,24%	Normal	Intervalo de confiança da meta-análise do demandante
Redução do número de diárias	0,40	0,04	0,81	Normal	Intervalo de confiança da meta-análise do demandante
% diárias com terapia nutricional	80%	70%	90%	Normal	+/-10% de variação
% diárias sem terapia nutricional	20%	10%	30%	Normal	+/-10% de variação
% Soma Enteral + parenteral	79,73%	67%	90%	Normal	Painel de especialistas clínicos
% uso Enteral	69,10%	57%	80%	Normal	Painel de especialistas clínicos
% uso Parenteral	10,63%	10%	10%	Normal	Painel de especialistas clínicos
% uso Enteral + parenteral	20,27%	10%	33%	Normal	Painel de especialistas clínicos
% uso Enteral em Enteral + parenteral	80%	70%	90%	Normal	Painel de especialistas clínicos
% uso Parenteral em Enteral + parenteral	20%	10%	30%	Normal	Painel de especialistas clínicos
Custo enteral artificial	R\$ 30,00	R\$ 30,00	R\$ 45,00	Triangular	Estimativa
Custo enteral oral	R\$ 30,00	R\$ 30,00	R\$ 45,00	Triangular	Estimativa
Custo parenteral	R\$ 60,00	R\$ 60,00	R\$ 90,00	Triangular	Estimativa
Readmissões com risco nutricional	20%	13,90%	33,50%	Normal	Deutz 2016
Readmissões com TN	16,10%	13,80%	29,11%	Normal	Sriram 2017
Redução de readmissões com risco nutricional	13,10%	4,16%	27,10%	Normal	Sriram 2017
RR mortalidade (não tratado vs. TN)	0,88	0,27	0,90	Normal	Intervalo de confiança da meta-análise do demandante

A partir da análise determinística, foram demonstradas as variações para cada desfecho de interesse, conforme intervalo de cada parâmetro constante da Tabela 5. Para o desfecho morte, foi observado que a o aumento da participação de terapia nutricional enteral associada à parenteral ou aumento da terapia enteral foram os parâmetros mais influentes sobre a RCEI, atingindo R\$ 20.695,50 e R\$ 18.939,07/óbito evitado, respectivamente (Tabela 6). Com o início da terapia nutricional a partir do 6º ou 14º dia de internação, a maior frequência de nutrição enteral associada à parenteral elevou a RCEI a R\$ 39.015,58 e R\$ 59.296,38, respectivamente. Foi apresentada análise alterando-se o risco relativo de mortalidade, que naturalmente implicou em redução expressiva dos custos por desfecho evitado. Nesse caso, a suplementação oral seria até mesmo dominante em relação à terapia nutricional atual. A interpretação dessa escolha metodológica é discutida na seção de limitações.

Tabela 6. Análise de sensibilidade univariada de custo-efetividade da suplementação oral comparada à terapia nutricional enteral e parenteral para desfecho morte.

Parâmetro analisado	Varição	RCEI sem diferenciação de dias de internação (R\$/morte evitada)	RCEI com terapia nutricional a partir do 6º dia (R\$/morte evitada)	RCEI com terapia nutricional a partir do 14º dia (R\$/morte evitada)
% de Uso de Terapia enteral + parenteral	10% a 33%	2.851,71 a 20.695,50	15.869,95 a 49.015,58	26.959,27 a 59.296,38
% de Uso de Terapia enteral	70% a 90%	1.794,11 a 18.939,07	14.621,33 a 36.626,33	25.283,91 a 55.896,09
Risco relativo mortalidade	0,27 a 0,90	- 6.180,62 a 3.605,36	-14.971,85 a 8.733,58	-23.652,89 a 13.797,52

Na análise do desfecho readmissão evitada, foi observado que a redução da taxa de readmissões com risco nutricional, naturalmente teve maior peso sobre a RCEI neste desfecho (Tabela 7). Para avaliação de internação evitada, a RCEI foi mais sensível à variação na redução de diárias de internação com uso de suplementação oral (Tabela 8). Ou seja, a RCEI teve comportamento inversamente proporcional à capacidade da intervenção de gerar redução de permanência hospitalar. Para o desfecho internação evitada, a redução de 0,04 diária conferida pela suplementação oral resultou em RCEI de R\$ 3.905,38 e a redução de até 0,81 diária levou a uma RCEI de R\$ 42,89. Esses valores chegaram a R\$ 17.188,73 e R\$ 818,20 em internações cuja terapia nutricional tenha iniciado após o 14º dia.

Tabela 7. Análise de sensibilidade univariada de custo-efetividade da suplementação oral comparada à terapia nutricional enteral e parenteral para desfecho readmissão evitada.

Parâmetro analisado	Varição	RCEI sem diferenciação de dias de internação (R\$/morte evitada)	RCEI com terapia nutricional a partir do 6º dia (R\$/morte evitada)	RCEI com terapia nutricional a partir do 14º dia (R\$/morte evitada)
Redução de readmissões com risco nutricional	4,16% a 27,10%	12.190,47 a 1.871,30 a	47.130,95 a 7.234,86	90.635,03 a 13.912,98
% de Uso de Terapia enteral + parenteral	10% a 33%	1.020,65 a 7.407,11	9.065,47 a 22.287,06	18.745,80 a 41.231,01
Readmissões com risco nutricional	13,90% a 33,50%	5.570,03 a 2.311,15	21.534,93 a 8.935,39	41.412,68 a 17.183,17

Tabela 8. Análise de sensibilidade univariada de custo-efetividade da suplementação oral comparada à terapia nutricional enteral e parenteral para desfecho internação evitada.

Parâmetro analisado	Varição	RCEI sem diferenciação de dias de internação (R\$/morte evitada)	RCEI com terapia nutricional a partir do 6º dia (R\$/morte evitada)	RCEI com terapia nutricional a partir do 14º dia (R\$/morte evitada)
Redução do número de diárias	0,04 a 0,81	3.905,38 a 42,89	9.633,53 a 410,46	17.188,73 a 818,20
% diárias com terapia nutricional	10% a 30%	58,98 a 413,05	517,58 a 1.225,66	1.046,16 a 2.227,30
% de Uso de Terapia enteral + parenteral	10% a 33%	69,35 a 400,59	588,34 a 1.151,31	1.187,97 a 2.079,82

Na análise de sensibilidade probabilística para morte evitada, o demandante demonstrou que 72,64% das iterações ficaram abaixo de 3 vezes o PIB *per capita*, sendo 64,11% abaixo de 1 vez o PIB *per capita*. A RCEI média após

10.000 iterações foi de R\$ 14.205,59. Na avaliação de readmissão e internação evitadas, foram observados respectivamente 95,34% e 95,43% dos resultados abaixo de um PIB per capita, com R\$ 4.231,70 por readmissão evitada e R\$ 283,06 por internação evitada.

### **Limitações**

Inicialmente, foi considerada como limitação importante a proposta de comparação apresentada. Foi assumida coorte de pacientes com indicações distintas de TNO, TNE e TNP, que não é adequada para comparação da suplementação oral versus o tratamento convencional, usualmente a dieta hospitalar. Os autores propuseram comparar a inclusão da suplementação oral para todos os hospitais da rede pública em relação à terapia já disponível com TNE e TNP para 6,9% dos estabelecimentos, sendo que os pacientes em uso de TNE ou TNP não são elegíveis.

Houve fragilidade na identificação de informações sobre a estrutura do modelo apresentado, tendo em vista que não foi apresentada representação gráfica da ramificação da árvore de decisão (Figura 15 do dossiê indisponível) nem arquivo que permitisse validação de escolhas metodológicas realizadas pelos autores. Embora tenha sido considerada a população-alvo apresentada na demanda original, o cenário analisado pode sofrer modificações importantes caso sejam incluídos pacientes com doença oncológica ou pacientes em UTI. Após avaliação pela equipe de revisão, considerou-se que nesse caso trata-se de nova avaliação condicionada a apresentação de demanda de incorporação especificando essa ampliação de população-alvo.

Foram selecionados como desfechos de interesse: internação evitada, nova internação possível, readmissão evitada e óbito evitado. Apesar da relevância clínica, não foi detalhada a diferença conceitual para internação evitada, tendo em vista que a variável utilizada neste caso foi diária de internação, e não foram descritas as definições assumidas para nova internação possível e readmissão evitada. Diante da impossibilidade de definir a aplicabilidade do desfecho nova internação possível para tomada de decisão, esse resultado não foi acolhido nesta análise crítica, sem prejuízo dos demais.

A medida relativa de risco de mortalidade utilizada no modelo econômico foi obtida a partir de meta-análise desenvolvida pelo demandante com resultados diferentes daqueles apresentados na seção de síntese de evidências. Foram incluídos outros ECR e a estimativa de RR foi de 0,88 (IC 95% 0,64 a 1,21) (Figura 14). Apesar da sobreposição de efeito no intervalo de confiança, os autores utilizaram a medida central como parâmetro no caso-base. Na análise de sensibilidade, a referência para a variação entre 0,27 e 0,90 não foi encontrada na seção de avaliação econômica, visto que os resultados das duas meta-análises apresentadas não contemplam este intervalo. Considerando-se ainda a meta-análise própria somente dos resultados de pacientes cirúrgicos, foi demonstrado um RR de 0,28 (IC 95% 0,01 a 6,10). Como consequência desta fragilidade, a avaliação de custo efetividade fica consideravelmente prejudicada,

especialmente para o desfecho óbito evitado. A premissa assumida estabelece um benefício adicional não comprovado claramente.

Alguns parâmetros utilizados nesse processamento de dados do SIH/SUS não foram detalhados pelos autores. Opções metodológicas como os critérios de supressão das AIHs por diagnóstico principal relacionado a doença oncológica, forma de processamento de registros de AIH com identificador igual a 1, referente à internação normal ou AIH por igual a 5, referente à internação de longa permanência, não foram encontradas. Considerando ainda que após cada mês/competência o registro de AIH é finalizado para apuração dos valores da passagem hospitalar e é aberta uma nova AIH com o mesmo número, alterando-se o identificador, é possível que os dados de frequência apresentados pelo demandante possuam inconsistências incluindo o identificador 5. A duração de internação assumida não possui um embasamento robusto, visto que o dado pode conter inconsistências relacionadas a internações de longa duração que não envolvem necessariamente a população de interesse, com risco nutricional ou em desnutrição.

Diante do inquérito IBRANUTRI [4] com quatro mil pacientes, com dados aplicáveis para modelização de desnutrição em pacientes internados, não foi explicado pelo autor o motivo de desconsiderar esta referência para estratificação de desnutrição moderada e grave, do período médio de internação para esses pacientes avaliados, proporção de indicação de TNE e TNP, dentre outros pressupostos.

Tendo em vista que existe um procedimento disponível para tratamento de desnutrição, que compreende o conjunto de ações que possam ser empregadas para manejo da condição nutricional, no valor de R\$ 446,78, cabe avaliação cuidadosa da possibilidade de esse procedimento já conferir cobertura para a solicitação de incorporação da suplementação oral. Conforme informações do Tabnet – Datasus, em 2020 foi aprovada uma produção correspondente a R\$ 23 milhões.

Na apresentação de RCEI por desfecho, foi observada a apresentação de resultados desde o primeiro dia de internação, porém foi estabelecido um pressuposto de que a terapia nutricional foi considerada durante 80% do período de internação. Nesse caso, não fica claro se teriam sido descontados os últimos dias de internação de cada passagem. Na análise de sensibilidade probabilística, a escolha das distribuições não foi acompanhada de justificativa.

## 7.2 Impacto orçamentário

O demandante apresentou modelo de impacto orçamentário com horizonte de cinco anos, a partir da série histórica de pacientes tratados de 2008 a 2017. A base de dados informada para tais estimativas foi o SIH/SUS. Foi realizada uma projeção de número de pacientes a partir de modelo estatístico (Tabela 9).

Tabela 9. Projeção de pacientes em internação no SUS de 2019 a 2023.

Ano	Número de pacientes
2019	3.250.058
2020	3.255.809
2021	3.261.549
2022	3.267.278
2023	3.272.996

À população estimada acima, foi aplicada a proporção de dias de internação obtida por meio do SIH/SUS e a incidência de 37,25% de pacientes com desnutrição, com posterior análise de sensibilidade no intervalo de 26,25 a 48,24%. Em relação a este limite superior, nos resultados foi informada uma proporção de 57% de risco nutricional. Não foi informada a participação de suplementação oral para esse grupo de pacientes, com demonstração da composição de terapia nutricional contemplando as três alternativas juntas, sendo nutrição enteral, nutrição parenteral e a entrada do suplemento oral.

O resultado da análise de impacto orçamentário no caso-base demonstrou um incremento de R\$ 571,4 milhões de reais em cinco anos (Tabela 10). Para os cenários alternativos apresentados com variação da proporção de população em risco nutricional entre 26,25 e 57%, o impacto oscilou entre R\$ 402,7 e R\$ 704 milhões de reais, respectivamente (Tabela 11 e Tabela 12).

Tabela 10. Impacto orçamentário da incorporação da suplementação oral em análise apresentada pelo demandante.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) <sup>1</sup>	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador <sup>1</sup> e a intervenção <sup>2</sup>	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
Ano 1	1.210.647	R\$1.871.761.749,11	ND	R\$1.985.646.190	R\$113.884.441,01
Ano 2	1.212.789	R\$1.875.073.980,96	ND	R\$1.989.159.950	R\$114.085.968,62
Ano 3	1.214.927	R\$1.878.379.762,24	ND	R\$1.992.666.866	R\$114.287.103,75
Ano 4	1.217.061	R\$1.881.679.105,50	ND	R\$1.996.166.953	R\$114.487.847,18

<b>Ano 5</b>	1.219.191	R\$1.884.972.023,29	ND	R\$1.999.660.223	R\$114.688.199,65
<b>Total em 5 anos</b>		<b>R\$9.391.866.621</b>		<b>R\$9.963.300.181</b>	<b>R\$571.433.560,21</b>

<sup>1</sup> Custo de tratamento anual com o comparador

<sup>2</sup> Custo de tratamento anual com a intervenção

Tabela 11. Cenário alternativo 1 - Impacto orçamentário da incorporação da suplementação oral em análise apresentada pelo demandante.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) <sup>1</sup>	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador <sup>1</sup> e a intervenção <sup>2</sup>	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
<b>Ano 1</b>	853.140	R\$1.871.761.749,11	ND	R\$1.952.016.481,14	R\$80.254.732,03
<b>Ano 2</b>	854.650	R\$1.875.073.980,96	ND	R\$1.955.470.730,15	R\$80.396.749,19
<b>Ano 3</b>	856.157	R\$1.878.379.762,24	ND	R\$1.958.918.252,00	R\$80.538.489,76
<b>Ano 4</b>	857.660	R\$1.881.679.105,50	ND	R\$1.962.359.059,80	R\$80.679.954,30
<b>Ano 5</b>	859.161	R\$1.884.972.023,29	ND	R\$1.965.793.166,62	R\$80.821.143,33
<b>Total em 5 anos</b>		<b>R\$9.391.866.621</b>		<b>R\$9.794.557.690</b>	<b>R\$402.691.068,61</b>

<sup>1</sup> Custo de tratamento anual com o comparador

<sup>2</sup> Custo de tratamento anual com a intervenção

Tabela 12. Cenário alternativo 2 - Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise apresentada pelo demandante.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) <sup>1</sup>	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador <sup>1</sup> e a intervenção <sup>2</sup>	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
<b>Ano 1</b>	1.852.533	R\$1.871.761.749,11	ND	R\$2.019.248.667,39	R\$147.486.918,28
<b>Ano 2</b>	1.855.811	R\$1.875.073.980,96	ND	R\$2.022.821.889,12	R\$147.747.908,16
<b>Ano 3</b>	1.859.083	R\$1.878.379.762,24	ND	R\$2.026.388.151,99	R\$148.008.389,75
<b>Ano 4</b>	1.862.348	R\$1.881.679.105,50	ND	R\$2.029.947.469,56	R\$148.268.364,06
<b>Ano 5</b>	1.865.608	R\$1.884.972.023,29	ND	R\$2.033.499.855,36	R\$148.527.832,07
<b>Total em 5 anos</b>		<b>R\$9.391.866.621</b>		<b>R\$10.131.906.033</b>	<b>R\$740.039.412,32</b>

<sup>1</sup> Custo de tratamento anual com o comparador

<sup>2</sup> Custo de tratamento anual com a intervenção

## Limitações

É provável que a análise de impacto orçamentário proposta encontra-se superestimou o cenário atual incluindo como 100% de ressarcimento aos hospitais do SUS, sendo que o valor total aprovado para a produção de nutrição enteral

e parenteral em 2020 é de R\$. 97.916.847,00. Ainda que considerando esse valor correspondente aos 6,9% de hospitais habilitados segundo informação do demandante, o cálculo para todos os estabelecimentos atingiria R\$ 1,4 bilhões no mesmo ano, ainda consideravelmente abaixo do apresentado. A apresentação do cenário alternativo 2 apresenta discrepância entre a proporção de 48,24% de risco nutricional proposta na metodologia e a demonstração do resultado com 57%.

A estimativa de dados projetados a partir de internações observadas no SIH/SUS não é detalhada, impossibilidade avaliação quanto a questões metodológicas do modelo, como utilização adequada do modelo, dos custos de internação considerados. A composição do mix de terapia nutricional com TNE, TNP e TNO também não fica claro. Ademais, cabe salientar que a elegibilidade de pacientes para a modalidade de TNO difere do ponto de vista clínico, e esse tratamento não é explicado na proposta.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas nos sites das agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), como o *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, da Inglaterra; *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, do Canadá; *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, da Escócia; e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, da Austrália, conforme descrito a seguir:

### **NICE - National Institute for Health and Care Excellence (Inglaterra)**

Foi lançada em 22 de fevereiro de 2006 a diretriz clínica “Suporte nutricional para adultos: suporte nutricional oral, alimentação por sonda enteral e nutrição parenteral” e atualizada em 04 de agosto de 2017. Esta diretriz aborda que:

1. Todos os profissionais de saúde que estão diretamente envolvidos no cuidado ao paciente, no rastreamento da desnutrição e do risco de desnutrição devem receber educação e treinamento, relevante para sua função, sobre a importância de fornecer nutrição adequada;

2. Os profissionais de saúde devem garantir: a) alimentos e líquidos em quantidade e qualidade adequadas e um ambiente propício para comer, b) apoio adequado e quando necessário, da utilização de auxiliares alimentares modificados, além de fornecer cuidados por uma equipe multidisciplinar a todos os pacientes.

3. Os profissionais de saúde devem considerar o uso de suporte nutricional oral, enteral ou parenteral, isoladamente ou em combinação, para pessoas desnutridas ou em risco de desnutrição, conforme definido em 1.3.1 e 1.3.2. Devem sempre levar em consideração potenciais problemas de deglutição e devem obter o consentimento do paciente, caso este esteja lúcido, e caso não esteja, os profissionais devem agir no melhor interesse do paciente. Além disso, devem garantir que os pacientes e seus cuidadores sejam mantidos totalmente informados sobre o tratamento.

Relevante frisar que as decisões sobre a retenção ou retirada do apoio nutricional exigem uma consideração dos princípios éticos e legais (tanto na lei comum como no estatuto, incluindo a Lei dos Direitos Humanos de 1998).

### **SMC - Scottish Medicines Consortium (Escócia)**

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro e, portanto, entendemos que a agência não avaliou a suplementação oral para o tratamento da desnutrição em pacientes clínicos ou cirúrgicos.

### **PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália)**

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro e, portanto, entendemos que a agência não avaliou a suplementação oral para o tratamento da desnutrição em pacientes clínicos ou cirúrgicos.

### **CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá)**

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro específico de suplementação oral para o tratamento da desnutrição em pacientes clínicos ou cirúrgicos. Foram encontrados suplementos de vitaminas, ou suplementação para pacientes com câncer.

## **9. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Na análise crítica das evidências apresentadas pelo demandante foi possível observar, de forma geral, que não houve evidências de benefício da suplementação nutricional oral para pacientes adultos hospitalizados por indicação clínica ou cirúrgica, desnutridos ou em risco de desnutrição e que não apresentam doença neoplásica e não necessitam de internação em UTI, em comparação com o tratamento hospitalar convencional (dieta hospitalar padrão) ou placebo.

É importante destacar que para os desfechos primários de mortalidade (RR 0,94; IC 95% 0,77 a 1,15), tempo de permanência hospitalar e readmissões hospitalares (RR 0,97; IC 95% 0,74 – 1,28) não houve diferenças significativas entre os pacientes que receberam ou não a suplementação oral. E em relação ao desfecho primário de complicações infecciosas e não-infecciosas verificou-se uma redução na quantidade de pacientes com complicações no grupo suplementado em comparação ao controle (RR 0,71; IC95% 0,59 - 0,86), porém com sérias críticas dos autores que consideraram a evidência de baixa qualidade devido ao alto risco de viés. Para os desfechos secundários, em sua maioria, foram observados resultados discrepantes entre os estudos, sendo considerado incerto o efeito da suplementação nutricional oral.

Observou-se que os delineamentos dos estudos selecionados foram bastante heterogêneos quanto ao tempo de seguimento, população, amostragem, dentre outros, e várias dúvidas quanto à metodologia utilizada nos ensaios clínicos foram descritas. Esses aspectos se refletiram na baixa qualidade e alto risco de viés dos estudos primários, mostrando-se uma importante limitação, inclusive no único desfecho primário favorável de complicações infecciosas e não-infecciosas.

Essa dificuldade foi relatada em todas as revisões sistemáticas avaliadas, que por sua vez foram consideradas de alta e moderada qualidade. A qualidade do conjunto da evidência variou de muito baixa a moderada para os desfechos de interesse, embora tenha sido selecionado um conjunto amplo de estudos individuais ou combinados nas revisões sistemáticas.

Do ponto de vista econômico, a apresentação de um modelo de custo-efetividade seria adequada para apoiar evidências de benefício relacionado à tecnologia, condição que não foi comprovada durante a análise. Os resultados apontaram para uma variação ampla de custo pelo benefício, demonstrando aparente fragilidade dos pressupostos assumidos. Importante ainda considerar a existência de procedimento já disponível no SUS que permite o ressarcimento de ações voltadas ao tratamento de desnutrição. Esse procedimento contempla o conjunto de ações que possam ser empregadas para manejo da condição nutricional, no valor de R\$ 446,78, sendo cabível análise criteriosa da cobertura para a solicitação de incorporação da suplementação oral. Não foram encontrados critérios de restrição desse procedimento para contemplar a necessidade da demanda inicial. Em relação ao impacto orçamentário, os dados apresentaram uma necessidade elevada de aplicação de recursos frente ao benefício.

## **10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

O Plenário da Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, no dia 09 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de suplementação nutricional oral - através dos suplementos industrializados Ensure Plus Advance®, Abbott; Novasource Proline®, Nestlé Brasil; Fresubin Protein Energy Drink®, Fresenius Kabi Brasil Ltda e Nutridrink Compact Protein®, Danone Ltda - para pacientes adultos hospitalizados, clínicos ou cirúrgicos, desnutridos ou em risco de desnutrição e que não apresentam doença neoplásica e não necessitam de internação em Unidade de Terapia Intensiva.

Os membros do plenário consideraram que existem inconsistências importantes no dossiê apresentado pelo demandante que comprometem a análise; não houve comprovação da eficácia e segurança da SNO e evidências de benefício para a população descrita em comparação com o tratamento hospitalar convencional (dieta hospitalar padrão) ou placebo; na análise econômica, o modelo de custo-efetividade seria adequado para apoiar evidências de benefício relacionado à tecnologia, condição que não foi comprovada durante a análise; os resultados da análise econômica apontaram para uma ampla variação de custo, demonstrando aparente fragilidade dos pressupostos assumidos; em relação ao impacto orçamentário, os dados apresentaram uma necessidade elevada de aplicação de recursos; e também é importante considerar a existência de procedimento já disponível no SUS que contempla ações voltadas ao tratamento de desnutrição.

## 11. REFERÊNCIAS

1. Lochs, H., et al., *Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics*. Clin Nutr, 2006. **25**(2): p. 180-6.
2. Stroud, M., et al., *Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients*. Gut, 2003. **52 Suppl 7**: p. vii1-vii12.
3. Temática, B.M.d.S.S.d.A.à.S.D.d.A.E.e., *Manual de terapia nutricional na atenção especializada hospitalar no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde. 2016. p. 60.*
4. Waitzberg, D.L., W.T. Caiaffa, and M.I. Correia, *Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients*. Nutrition, 2001. **17**(7-8): p. 573-80.
5. Correia, M.I., A.C. Campos, and E.C. Study, *Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: the multicenter ELAN study*. Nutrition, 2003. **19**(10): p. 823-5.
6. Norman, K., et al., *Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease--a randomized controlled trial*. Clin Nutr, 2008. **27**(1): p. 48-56.
7. Waitzberg, D.L., et al., *Hospital and homecare malnutrition and nutritional therapy in Brazil. Strategies for alleviating it: a position paper*. Nutr Hosp, 2017. **34**(4): p. 969-975.
8. Neelemaat, F., et al., *Oral nutritional support in malnourished elderly decreases functional limitations with no extra costs*. Clin Nutr, 2012. **31**(2): p. 183-90.
9. Avenell, A., et al., *Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **11**: p. CD001880.
10. Barker, L.A., B.S. Gout, and T.C. Crowe, *Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system*. Int J Environ Res Public Health, 2011. **8**(2): p. 514-27.
11. Bonnefoy, M., et al., *Effects of branched amino acids supplementation in malnourished elderly with catabolic status*. J Nutr Health Aging, 2010. **14**(7): p. 579-84.
12. Jensen, G.L., et al., *Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2010. **34**(2): p. 156-9.
13. Cederholm, T., et al., *ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition*. Clin Nutr, 2017. **36**(1): p. 49-64.
14. Feinberg, J., et al., *Nutrition support in hospitalised adults at nutritional risk*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **5**: p. CD011598.
15. Arias, S., et al., *[Identification and early nutritional support in hospitalized malnourished patients]*. Nutr Hosp, 2008. **23**(4): p. 348-53.
16. Lu, L., et al., *Development and validation of a pediatric nutritional screening score (PNSS) for hospitalized children*. Asia Pac J Clin Nutr, 2018. **27**(1): p. 65-71.
17. Kondrup, J., et al., *ESPEN guidelines for nutrition screening 2002*. Clin Nutr, 2003. **22**(4): p. 415-21.
18. Huysentruyt, K., et al., *The STRONG(kids) nutritional screening tool in hospitalized children: a validation study*. Nutrition, 2013. **29**(11-12): p. 1356-61.
19. McClave, S.A., et al., *Summary points and consensus recommendations from the North American Surgical Nutrition Summit*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2013. **37**(5 Suppl): p. 99S-105S.
20. Waitzberg, D.L., et al., *Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support*. World J Surg, 2006. **30**(8): p. 1592-604.
21. van Bokhorst-de van der Schueren, M.A., *Nutritional support strategies for malnourished cancer patients*. Eur J Oncol Nurs, 2005. **9 Suppl 2**: p. S74-83.
22. Saúde, B.M.d., *PORTARIA n. 120, DE 14 DE ABRIL DE 2009. Define as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Terapia Nutricional e Centros de Referência de Alta Complexidade em Terapia Nutricional, suas competências e qualidades*. 2009.
23. Saúde., B.M.d., *Sistema de Gerenciamento*

da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2021.

24. Abunnaja, S., A. Cuviallo, and J.A. Sanchez, *Enteral and parenteral nutrition in the perioperative period: state of the art*. *Nutrients*, 2013. **5**(2): p. 608-23.
25. Saúde, B.M.d., *Portaria nº 272/MS/ SNVS, de 8 de abril de 1998. Aprova o Regulamento Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Parenteral*. 1998.
26. Hubbard, G.P., et al., *A systematic review of compliance to oral nutritional supplements*. *Clin Nutr*, 2012. **31**(3): p. 293-312.
27. Barker, L.A., et al., *Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: a randomised controlled trial*. *Eur J Clin Nutr*, 2013. **67**(8): p. 802-7.
28. Milne, A.C., et al., *Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): p. CD003288.
29. Enteral, S.B.d.N.P.e., *Ofício 001/2021 - Ampliação do reembolso da terapia nutricional com a adição da suplementação oral para tratar pacientes desnutridos em internação clínica: parecer técnico científico, custo-efetividade e impacto orçamentário*. 2021. p. 1663.
30. Saúde, B.M.d., *Portaria nº 2.009, de 13 de setembro de 2012. Aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)*. 2012.
31. Michael Borenstein , et al., *Random-Effects Model*, in *Introduction to Meta-Analysis*. 2009. p. 69-75.
32. Borenstein, M., et al., *Fixed-Effect Model*, in *Introduction to Meta-Analysis*. 2009. p. 63-67.
33. Collins, J. and J. Porter, *The effect of interventions to prevent and treat malnutrition in patients admitted for rehabilitation: a systematic review with meta-analysis*. *J Hum Nutr Diet*, 2015. **28**(1): p. 1-15.
34. Cameron, I.D., et al., *Effectiveness of oral nutritional supplementation for older women after a fracture: rationale, design and study of the feasibility of a randomized controlled study*. *BMC Geriatr*, 2011. **11**: p. 32.
35. Deutz, N.E., et al., *Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial*. *Clin Nutr*, 2016. **35**(1): p. 18-26.
36. Volkert, D., et al., *Nutritional support and functional status in undernourished geriatric patients during hospitalization and 6-month follow-up*. *Aging (Milano)*, 1996. **8**(6): p. 386-95.
37. Vermeeren, M.A., et al., *Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation; a randomized controlled feasibility trial*. *Clin Nutr*, 2004. **23**(5): p. 1184-92.
38. Saluja, S.S., N. Kaur, and U.K. Shrivastava, *Enteral nutrition in surgical patients*. *Surg Today*, 2002. **32**(8): p. 672-8.
39. Malafarina, V., et al., *Effectiveness of nutritional supplementation on sarcopenia and recovery in hip fracture patients. A multi-centre randomized trial*. *Maturitas*, 2017. **101**: p. 42-50.
40. McGuinness, L.A. and J.P.T. Higgins, *Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments*. *Res Synth Methods*, 2021. **12**(1): p. 55-61.
41. Brasil, *Diretrizes metodológicas: Diretriz de avaliação econômica de tecnologias em saúde.*, S.-D. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos/ Departamento de Ciência e Tecnologia, Editor. 2014, Ministério da Saúde: Brasília. p. 131.

## ANEXOS

Anexo I - Estratégias de busca específicas elaboradas para pesquisa em cada base de dados selecionadas:

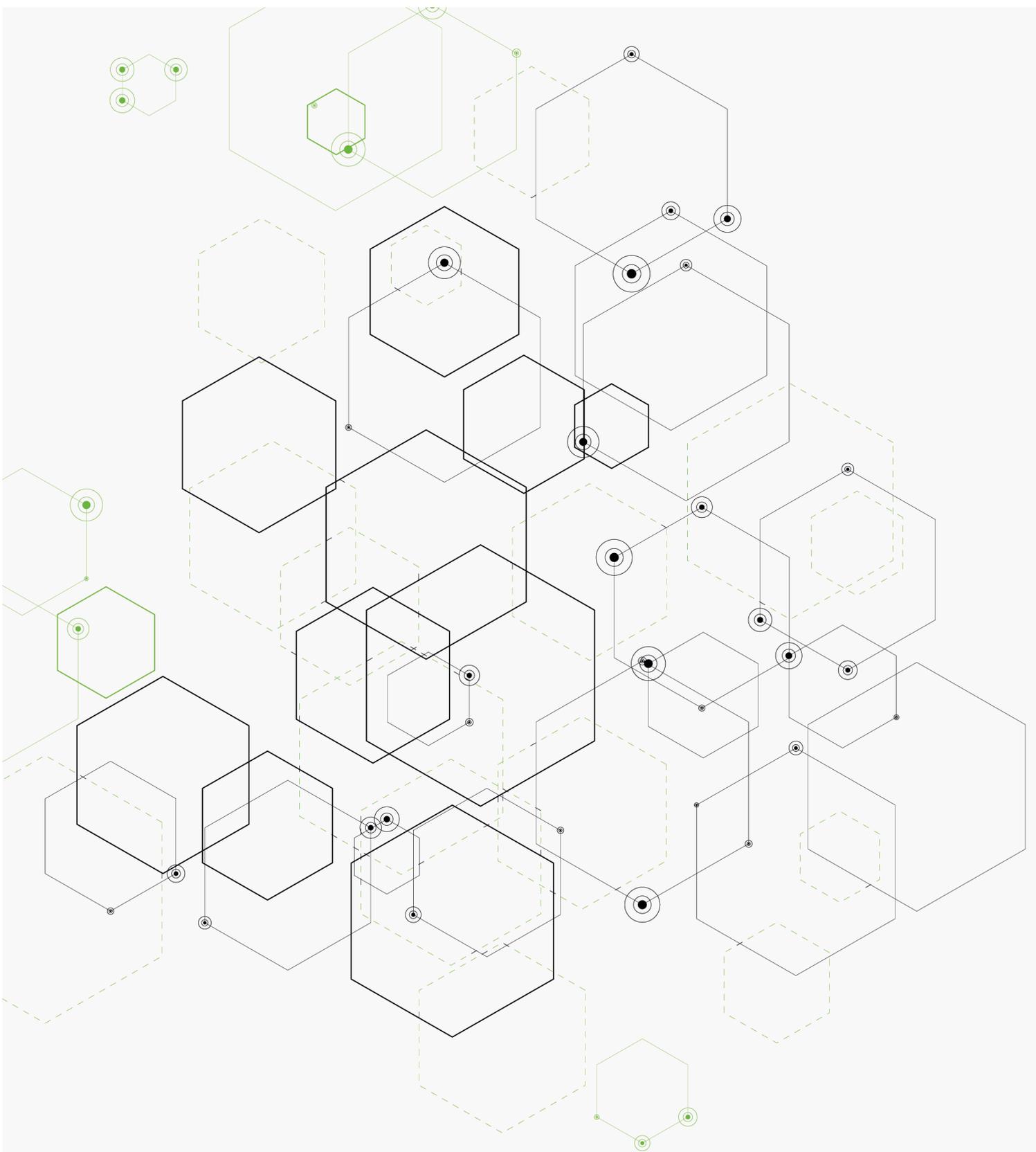
Anexo 1: Estratégias de busca dos ensaios clínicos randomizados

Base	Estratégia	Resultado
Pubmed	(((((malnutrition[MeSH Major Topic]) AND (hospital OR hospitalization)) AND adult))) AND ((Nutritional support [Mesh Terms]) OR (Dietary Supplements))) AND ((epidemiologic studies OR clinical study))) NOT ((vitamin[Title] OR child*[Title]))	484
EMBASE	('dietary supplement'/exp OR 'dietary supplement' OR 'nutritional support'/exp OR 'nutritional support') AND ('malnutrition' OR 'malnutrition'/exp OR malnutrition) AND ('adult'/exp OR 'adult') AND ('hospital' OR 'hospital'/exp OR hospital OR 'hospitalization' OR 'hospitalization'/exp OR hospitalization) AND ('clinical study'/exp OR 'clinical study' OR 'epidemiology'/exp OR 'epidemiology') NOT ('child'/exp OR 'child' OR 'vitamin'/exp OR 'vitamin')	1.193
Lilacs	((Desnutrición) OR (Malnutrición) OR (Subalimentación) OR (Subnutrición)) AND ((Hospitalización) OR (Hospitales) OR (Internación Hospitalaria) ) AND ((Suplementos Dietéticos) OR (Alimentos Nutracéuticos) OR (Complementos Alimenticios) OR (Nutracéuticos) OR (Suplementación Dietética) OR (Suplementos Herbales) OR (Suplementos Nutricionales) ) AND ((Adulto) OR (Adultos)) AND NOT ((Vitaminas OR Niño))	54
Cochrane Library	#1 AND #2 AND #3 AND #6 Malnutrition AND adults AND Hospitalization AND Dietary supplements OR Nutritional Support	81 Ensaios clínicos
<b>TOTAL</b>	<b>2.350 resultados</b>	

Anexo 2: Estratégia de busca das revisões sistemáticas

Base	Estratégia	Resultado
Pubmed	(((((malnutrition[MeSH Major Topic]) AND (hospital OR hospitalization)) AND adult))) AND ((Nutritional support [Mesh Terms]) OR (Dietary Supplements))) NOT ((vitamin[Title] OR child*[Title])) AND (systematic [sb])	38
EMBASE	('dietary supplement'/exp OR 'diet additive' OR 'diet supplement' OR 'dietary supplement' OR 'dietary supplements' OR 'food supplement' OR 'supplementary diet' OR 'nutritional support'/exp OR 'nutritional support' OR 'support, nutritional') AND ('malnutrition'/exp OR 'deficient nutrition' OR 'malnourishment' OR 'malnutrition' OR 'severe acute malnutrition' OR 'underfeeding' OR 'undernourishment' OR 'undernutrition') AND ('adult'/exp OR 'adult' OR 'adults' OR 'grown-ups' OR 'grownup' OR 'grownups') AND ('hospital'/exp OR 'clinic' OR 'emergency hospital' OR 'environment, hospital' OR 'hospital' OR 'hospital data' OR 'hospital environment' OR 'hospital establishment' OR 'hospitals' OR 'hospitals, chronic disease' OR 'hospitals, convalescent' OR 'hospitals, group practice' OR 'hospitals, maternity' OR 'hospitals, osteopathic' OR 'hospitals, packaged' OR 'hospitals, paediatric' OR 'hospitals, pediatric' OR 'hospitals, proprietary' OR 'hospitals, satellite' OR 'hospitals, special' OR 'hospitals, state' OR 'infirmary' OR 'medical clinic' OR 'regional hospital' OR 'state hospital' OR 'voluntary hospital' OR 'hospitalization'/exp OR 'hospital stay' OR 'hospitalization' OR	40

	'short stay hospitalization') AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review') NOT ('child'/exp OR 'child' OR 'children') NOT ('vitamin'/exp OR 'davitamin' OR 'vitamin' OR 'vitaminology' OR 'vitamins')	
Lilacs	(Desnutrición) OR (Malnutrición) OR (Subalimentación) OR (Subnutrición) AND (Hospitalización) OR (Hospitales) OR (Internación Hospitalaria) AND (Adulto) OR (Adultos) AND (Suplementos Dietéticos) OR (Alimentos Nutracéuticos) OR (Complementos Alimenticios) OR (Nutracéuticos) OR (Suplementación Dietética) OR (Suplementos Herbales) OR (Suplementos Nutricionales) AND (revisión sistemática) AND NOT (Vitaminas OR Niño)	6
Cochrane Library	#1 AND #2 AND #3 AND #6 Malnutrition AND adults AND Hospitalization AND Dietary supplements OR Nutritional Support	5
<b>TOTAL</b>	<b>89 resultados</b>	



**Conitec**

Comissão Nacional de Incorporação  
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE  
SAÚDE  
136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

