

**Alimento para nutrição enteral ou
oral (Impact®) no pré-operatório de
cirurgias oncológicas gastrointestinais
eletivas de grande porte**

Nº 198
Janeiro/2016



produto/procedimento

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**



2016 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA.....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	5
3.	A TECNOLOGIA	6
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	9
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	10
4.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	16
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	23
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	26
7.	CONSULTA PÚBLICA	26
8.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	29
9.	DECISÃO	29
10.	REFERÊNCIAS.....	31



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alimento para nutrição enteral ou oral (IMPACT®)

Indicação: Pré-operatório de cirurgias oncológicas gastrointestinais eletivas de grande porte

Demandante: Nestlé Brasil Ltda.

Contexto: Pacientes oncológicos que são eletivos para cirurgia de grande porte do trato gastrointestinal tem como fator preditivo o estado nutricional pré-operatório. Dessa forma, a melhora da condição nutricional desses pacientes poderia gerar desfechos mais favoráveis, tanto para o próprio paciente, como para o sistema de saúde.

Pergunta: O uso do alimento para nutrição enteral ou oral (Impact®) em pacientes que serão submetidos a cirurgias oncológicas eletivas de grande porte do trato gastrointestinal é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado à nutrição padrão (sem arginina, nucleotídeos e ácidos graxos –mega-3)?

Evidências científicas: A metanálise de 10 ensaios clínicos randomizados mostrou benefícios do uso de agentes imunomoduladores, em relação à nutrição padrão, nos desfechos de complicações infecciosas (Risco Relativo = 0,60; IC95% 0,45 a 0,80) e diminuição de dias de internação (Diferença Média = -1,87 dias; IC95% -2,62 a -1,12). No entanto, esses estudos não são claros quanto ao grau de nutrição da população e quanto ao uso da nutrição padrão nos grupos de comparação.

Avaliação econômica: O estudo de custo-efetividade realizado pelo demandante mostrou uma economia de R\$ 288,30 por cada complicação infecciosa a menos, com o uso do Impact® quando comparado ao uso da nutrição padrão. No entanto, o modelo utilizado não considerou o cenário real de implementação da tecnologia e os resultados estão potencialmente influenciados por viés.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A análise de impacto orçamentário feita pelo demandante estimou uma economia para o SUS de aproximadamente R\$ 2,8 milhões no primeiro ano após a incorporação e de R\$ 14,9 milhões em 5 anos. Entretanto, o demandante não considerou pontos importantes relacionado à implementação do uso do Impact® no SUS, como a organização da assistência sem definição de produtos específicos e a disponibilização da suplementação com o imunomodulador 5 dias antes da cirurgia.



Recomendação da CONITEC: Considerando as evidências clínicas, econômicas e suas limitações, a CONITEC recomendou não incorporar o Alimento para nutrição enteral ou oral (Impact®) no pré-operatório de cirurgias oncológicas gastrintestinais eletivas de grande porte. A matéria seguirá para Consulta Pública.

Consulta Pública: Foram recebidas 116 contribuições. A maioria dos profissionais de saúde relataram que fazem uso frequente de imunomoduladores na prática clínica. Foram enviadas contribuições a favor que indicaram que com o uso da fórmula há menos complicações no pós-operatório (redução de 51% baseada na experiência de especialistas). Foram enviados artigos científicos, entretanto, não houve nenhuma contribuição científica nova.

Deliberação Final: Não incorporação Fórmula Alimentar – Impact® para uso enteral ou oral no pré-operatório de cirurgias oncológicas eletivas gastrointestinais de grande porte. Foi assinado o Registro de Deliberação nº163/2015.

Decisão: Não incorporar a fórmula alimentar - Impact® para uso enteral ou oral no pré-operatório de cirurgias oncológicas eletivas gastrointestinais de grande porte, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 1, de 18 de janeiro de 2016, publicada no Diário Oficial da União nº 11 de 18 de janeiro de 2016, pág. 657.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer representa um grande problema de saúde pública e está associado com alta morbidade, mortalidade e carga econômica(1). A cirurgia continua a ser a ferramenta mais importante para o tratamento de tumores sólidos, mas sua indicação depende da condição do paciente e do estágio da doença. Além disso, muitos dos pacientes que realizam a cirurgia desenvolvem complicações pós-operatórias(2).

Os pacientes com câncer gastrointestinal são particularmente suscetíveis à depleção nutricional devido aos efeitos combinados da doença maligna e de seu tratamento. Quase 20% dos pacientes com câncer mostram alguma relação entre o estado de nutrição e a morbimortalidade(3). Além da doença e do tratamento, um estado de estresse considerável, como uma cirurgia de grande porte, pode submeter o paciente a importantes mudanças metabólicas e fisiológicas. O organismo responde a tal situação com o aumento da sua taxa metabólica basal (definida como o mínimo de energia necessária para manter as funções do organismo em repouso), utilizando assim todos os seus estoques de nitrogênio e criando um balanço negativo de nitrogênio, o que impacta de maneira desfavorável no estado nutricional.

Gupta et al., 2011(4), estudaram a relação entre o estado nutricional e o tempo de hospitalização em pacientes com câncer gastrointestinal. Após revisão da literatura, foi observado que o estado nutricional, quando avaliado por ferramentas confiáveis, é um preditor do tempo de hospitalização. Ou seja, quanto pior o estado de nutrição, maior o tempo de hospitalização. Os autores também sugeriram que o rastreamento de pacientes com estado nutricional não apropriado deveria ser implementado para possível intervenção e melhora dos resultados pós-operatório.

As condições pré-operatórias dos pacientes, especialmente as condições nutricionais e imunológicas, foram diretamente associadas ao prognóstico pós-operatório de curto e longo prazo. A metanálise realizada por Sun et al. (2014) demonstrou que o baixo Índice de Prognóstico Nutricional (Prognostic Nutritional Index - PNI) foi associado com menor sobrevida global (OR = 1,80; IC 95% 1,59-2,04) e com a presença de complicações pós-operatórias (OR = 2,45; IC 95% 1,31-4,58) em pacientes com câncer. Os autores da metanálise concluíram que o



PNI pode ser um indicador efetivo e preditivo do prognóstico do câncer, especialmente dos carcinomas digestivos sistêmicos(5).

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral e da Associação Brasileira de Nutrologia(6) apontaram que ocorreram mais de 11 milhões de internações no país, sendo mais de 3 milhões de internações para procedimentos cirúrgicos (27,5%), segundo dados do DATASUS de 2006. O estudo IBRANUTRI, realizado no Brasil, identificou que quase 50% dos pacientes internados na rede pública de saúde (SUS) encontram-se desnutridos de forma moderada a grave(7).

Assim, a terapia imunomoduladora nos períodos pré e perioperatório poderia gerar benefícios para pacientes que são submetidos à cirurgia eletiva de grande porte do trato gastrointestinal(8)

2.2. Tratamento recomendado

As recomendações do Projeto Diretrizes para Terapia Nutricional no Perioperatório elaborado pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral e pela Associação Brasileira de Nutrologia(6) encontram-se na



Tabela 1. Essas recomendações estão alinhadas com aquelas feitas pelas diretrizes da European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)(9), da American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)(10) e pelas diretrizes canadenses para suporte nutricional em pacientes criticamente doentes(11).



TABELA 1. RECOMENDAÇÕES SOBRE A TERAPIA NUTRICIONAL(6)

A terapia nutricional (TN) pré-operatória está indicada por um período de 7 a 14 dias, **no paciente com risco nutricional grave** candidato a operações eletivas de médio e grande porte.

- Risco nutricional grave (quando existe pelo menos um desses itens):

- Perda de peso > 10% em 6 meses;
- IMC < 18,5 kg/m²;
- Avaliação Global Subjetiva = C;
- Albumina sérica < 3 mg/dL (sem evidência de disfunção hepática e renal).

Em pacientes desnutridos submetidos a operações para tratamento de câncer do aparelho digestivo e de cabeça e pescoço recomenda-se a TN pré-operatória com imunonutrientes por 7 a 14 dias, sendo que a TN deve ser continuada no pós-operatório por mais 5 a 7 dias.

Em operações de grande porte para ressecção de câncer, mesmo não havendo desnutrição grave, a TN pré-operatória com suplementos contendo imunonutrientes por 5 a 7 dias está indicada e também deve ser continuada no pós-operatório.

Pacientes com tubo digestivo apto para receber nutrientes e com apetite preservado devem receber terapia nutricional com suplementos contendo imunonutrientes (tais como arginina, ácidos graxos omega-3 e nucleotídeos, com ou sem glutamina) no período perioperatório.

Se o tubo digestivo não estiver apto, a terapia nutricional deve ser implementada por via enteral, preferencialmente por meio de sonda nasoentérica.

Fórmulas contendo imunonutrientes (arginina, ácidos graxos ômega-3 e nucleotídeos) devem ser preferidas na terapia nutricional de pacientes com câncer de cabeça e pescoço e do tubo digestivo.

3. A TECNOLOGIA

O Impacto[®] é um alimento para nutrição oral ou enteral para situações metabólicas especiais. Está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como um produto para a saúde sob a denominação de “alimento para situações metabólicas especiais para nutrição enteral ou oral formulado para situações de pré e pós operatório até 7 dias de grandes cirurgias; ou em terapia intensiva com sepse leve a moderada ou trauma”.

Segundo o demandante, possui em sua formulação a combinação de arginina, nucleotídeos e ácidos graxos ômega-3, que exercem um papel na modulação (autorregulação)



da função imunológica. Sua distribuição energética inclui 53% de carboidratos, 23% de lipídeos e 24% de proteínas(12). As informações nutricionais do produto encontram-se na Tabela 2.

Todavia, não foi possível comprovar a composição por meio da lista de ingredientes ou análise bromatológica com quantificação desses nutrientes. Ademais, caso a quantidade adicionada desses nutrientes ultrapasse a da Ingestão Diária Recomendada (IDR), o produto deveria ser registrado na Anvisa como medicamento específico, de acordo com a Resolução RDC nº 24 de 2011. Da mesma forma, a ANVISA não reconhece a imunomodulação como alegação de propriedade funcional ou de saúde aludida aos alimentos (Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999).

TABELA 2. INFORMAÇÕES NUTRICIONAIS

	Quantidade por 100 mL	% VD (*)
Valor energético	109 kcal = 458 KJ	**
Carboidratos dos quais:	14 g	**
Açúcares***	0,7 g	**
Lactose	0 g	**
Sacarose	0 g	**
Proteínas	6,5 g	**
Gorduras totais	2,8 g	**
Gorduras saturadas	1,3 g	**
Gorduras trans	0 g	**
Fibra alimentar	0 g	**
Sódio	130 g	5%
Cálcio	37 g	4%
Ferro	1,1 mg	8%
Potássio	75 mg	**
Cloreto	156 mg	**
Fósforo	60 mg	9%
Magnésio	18 mg	7%
Zinco	1,0 mg	14%
Manganês	0,11 mg	5%



Cobre	110 µg	12%
Molibdênio	22 µg	49%
Iodo	15 µg	12%
Cromo	4,0 µg	11%
Selênio	13 µg	37%
Vitamina A	115 mg RE	19%
Vitamina D	0,46 µg	9%
Vitamina E	2,7 mg α RE	27%
Vitamina C	50 mg	111%
Niacina	1,4 mg	9%
Ácido Pantotênico	1,2 mg	24%
Vitamina B6	0,18 mg	13%
Riboflavina (Vit. B2)	0,17 mg	13%
Tiamina (Vit. B1)	0,11 mg	9%
Biotina	6,4 µg	21%
Ácido fólico	25 µg	10%
Vitamina K	9,5 µg	15%
Vitamina B12	0,60 µg	25%
Colina	24 mg	4%

Tipo: Alimento para suplementação de nutrição enteral ou oral

Princípio Ativo: Não se aplica.

Nome comercial: Impact®

Fabricante: Nestlé Brasil Ltda

Indicação aprovada na Anvisa: Alimento para situações metabólicas especiais para nutrição enteral ou oral formulado para situações de pré e pós operatório até 7 dias de grandes cirurgias; ou em terapia intensiva com sepse leve a moderada ou trauma.

Indicação proposta pelo demandante: Uso pré-operatório de cirurgias oncológicas eletivas gastrointestinais de grande porte.

Posologia e Forma de Administração: Enteral ou Oral



Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*
Impact Tetra Square® 1000 ml	R\$ 65,00

*Preço apresentado pelo demandante.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Nestlé Brasil Ltda

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Nestlé sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Impact® (agentes imunomoduladores para uso enteral ou oral em situações metabólicas especiais, formulado com arginina, nucleotídeos e ácidos graxos ômega 3) como alimento para nutrição enteral ou oral no pré-operatório de cirurgias oncológicas eletivas de grande porte do trato gastrointestinal, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

A tabela 3 apresenta a pergunta estruturada apresentada pelo demandante. Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na referida pergunta.

TABELA 3. PERGUNTA ESTRUTURADA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

População	Pacientes que serão submetidos a cirurgias oncológicas eletivas de grande porte do trato gastrointestinal ^a
Intervenção (tecnologia)	Agente imunomodulador de uso enteral ou oral contendo arginina, nucleotídeos e ácidos graxos ômega 3 (Impact®)
Comparação	Nutrição padrão ^b sem a adição de agentes imunomoduladores
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: incidência de complicações cirúrgicas infecciosas e não infecciosas; parâmetros de imunidade; duração da internação hospitalar; diminuição do uso de antibióticos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR)

Nota: ^a Independente do estado nutricional pré-operatório (ou pré-intervenção).

^b O comparador apresentado não caracteriza a nutrição padrão por alimentação ou composição, deixando aberto para qualquer tipo de nutrição em que não seja utilizado o produto em análise.



Pergunta: O uso do agente imunomodulador de uso enteral ou oral contendo arginina, nucleotídeos e ácidos graxos ômega 3 (Impact®) em pacientes que serão submetidos a cirurgias oncológicas eletivas de grande porte do trato gastrointestinal é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado à nutrição padrão sem a adição de agentes imunomoduladores?

4.1. Evidência Clínica

O demandante realizou uma busca na literatura por revisões sistemáticas avaliando o uso de Impact® no período pré-operatório de pacientes submetidos a cirurgias oncológicas eletivas de grande porte do trato gastrointestinal. A partir da estratégia de busca (enteral[All Fields] AND immunonutrition[All Fields]) AND systematic[sb] realizada na base de dados Pubmed/MEDLINE, foram selecionadas oito revisões: Osland 2014(13), Casas Rodera 2012(14), Zhang 2012(15), Cerantolla 2011(16), Marik 2010(17), Wilhelm 2010(18), Stableforth 2009(19) e Zheng 2007(20).

A partir das revisões sistemáticas incluídas, o demandante selecionou 6 ensaios clínicos randomizados: Okamoto Y et al. 2009 (21); Gunerhan Y et al. 2009(22); Xu J et al. 2006(23); Braga M et al. 2002(24); Wachtler P et al. 1995(25); Horie H et al. 2006(26).

Em seguida, o demandante realizou uma busca complementar por ensaios clínicos randomizados a partir da data final da busca da revisão sistemática mais recente, Osland 2014(13), cobrindo o período de 01/01/2012 a 15/05/2014 nas bases de dados eletrônicas Pubmed/MEDLINE, Cochrane Library, LILACS (via BVS) e CRD. A partir dessa busca, foi selecionado mais um ensaio clínico randomizado: Mikagi K et al. 2011(27).

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos. Utilizando as mesmas estratégias de busca realizadas pelo demandante, nenhuma revisão sistemática adicional foi incluída neste relatório. No entanto, como as revisões sistemáticas encontradas foram realizadas em anos diferentes com inclusão de estudos diferentes e desfechos diferentes, foram recuperados todos os ensaios clínicos randomizados que estavam diretamente relacionados com o cenário de incorporação proposto pelo demandante. Desta forma, foram identificados 19 ensaios clínicos adicionais, mas somente 6 foram selecionados para leitura de texto integral e extração de dados. Assim, após leitura dos textos completos, foram incluídos 5 estudos adicionais. Três estudos(25–27) apresentados pelo demandante



foram excluídos deste relatório pelos critérios de exclusão. Assim, foi incluído um total de 9 estudos.

A Tabela abaixo lista todos os estudos incluídos para análise da evidência.

TABELA 4. TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS (CONITEC)

Autores	Publicação	Ano
1 – Braga M et al. (28)	Arch Surg	2002
2 – Braga M et al. (24)	Surgery	2002
3 - Gianotti L et al.(29)	Gastroenterology	2002
4 – Xu J et al.(23)	World J Surg	2006
5 - Gunerhan Y et al.(22)	World JGastroenterol	2009
6 – Okamoto Y et al.(21)	World J Surg	2009
7 – Fujitani K et al.(30)	British J Surg	2012
8- Barker LA et al.(31)	Eur J Clin Nut	2013
9- Giger-Pabst U et al.(32)	Nutrition	2013

A Tabela mostra a qualidade da evidência dos estudos incluídos, de acordo com a escala da Jadad(33).

TABELA 5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (CONITEC)

Estudo	Escore de Jadad(33)
1 - Braga M et al. 2002	3
2- Braga M et al. 2002	3
3 - Gianotti L et al.	3
4 - Xu J et al.	2
5 - Gunerhan Y et al.	2
6 - Okamoto Yet al	2
7 - Fujitani K et al.	3
8 - Barker LA et al.	5
9 - Giger-Pabst U et al.	5



A

Tabela mostra todos os estudos excluídos pela busca realizada e descreve os motivos da exclusão.

TABELA 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS (CONITEC)

Artigo	Motivo da exclusão
1 –Wachtler P et al. Clin Nutr 1995(25)	Não utilizou desfechos clínicos, apenas desfechos laboratoriais
2 – Braga et al., Arch Surg 1999(34)	Uso perioperatório
2- McCarter MD et al. JPEN 1998(35)	Não utilizou desfechos clínicos, apenas desfechos laboratoriais
3- Senkal M et al., Arch Surg 1999(36)	Utilizou suplementação de Impact por 10 dias no pós-operatório
4 – Horie H et al., Surg Today 2006(26)	Estudo não randomizado
4- Giger U et al. Ann Surg Onc 2007(37)	Utilizou suplementação de Impact por 10 dias no pós-operatório
5- Helminen H et al. Scand J Surgery 2007(38)	Utilizou suplementação de Impact por 10 dias no pós-operatório
6- Mikagi K et al. Kurume Med J 2011(27)	Aborda também pacientes em outras situações clínicas (Hepatectomia).
7 – Hübner M et al. Eur J Clin Nutr. 2012(39)	O agente imunomodulador utilizado não se tratava de Impact®
8- Sultan J et al. Br J Surg 2012(40)	Utilizou suplementação de Impact por 10 dias no pós-operatório
9- Chen B et al. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2013(41)	Artigo em Chinês
10- Falewee MN et al. Clin Nutr. 2014(42)	Aborda também pacientes em outras situações clínicas (Carcinoma de Cabeça e pescoço).
11- Aida T et al. Surgery 2014(43)	Aborda também pacientes em outras situações clínicas (Pacreatoduodectomia).



A dos estudos incluídos.

Tabela resume as características dos estudos incluídos.

TABELA 7. CARACTERÍSTICAS E RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PARA ANÁLISE

Estudos	Desenho
1 - Braga M et al. 2002 <i>Nutritional Approach in Malnourished Surgical Patients. A prospective randomized study</i> Itália	Ensaio clínico randomizado 150 pacientes eletivos para cirurgia do trato gastrointestinal foram randomizados para receber 7 dias pré-operatório de Impact® (n=50) ou uma dieta convencional (n=50), houve um terceiro grupo (n=50) que não foi analisado neste estudo
2 - Braga M et al. 2002 <i>Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer.</i> Itália	Ensaio clínico randomizado 200 pacientes cirúrgicos com carcinoma colorretal foram randomizados para receber suplementação nutricional 5 dias antes da cirurgia com Impact® (n=50) ou nenhuma suplementação alimentar antes e depois da cirurgia (dieta convencional; n=50), haviam mais dois grupo (n=50 cada) que não foi avaliado neste estudo
3 - Gianotti L et al. <i>A Randomized Controlled Trial of Preoperative Oral Supplementation With a Specialized Diet in Patients With Gastrointestinal Cancer</i> Itália	Ensaio clínico randomizado 305 pacientes eletivos para cirurgia do trato gastrointestinal foram randomizados para receber 5 dias pré-operatório de Impact® (n=102) ou uma dieta padrão (n=102), houve um terceiro grupo (n=103) que não foi analisado neste estudo
4 - Xu J et al <i>Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer.</i> China	Ensaio clínico randomizado 60 pacientes com câncer gástrico ou com carcinoma colorretal foram randomizados para receber 7 dias pré-operatório de suplementação nutricional com Impact® (n=30) ou dieta convencional (n=30)
5 - Gunerhan Y et al. <i>Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters.</i> Turquia	Ensaio clínico randomizado 42 pacientes com tumores gastrointestinais foram randomizados para receber 7 dias de suplementação nutricional pré-operatória com Impact® (n=16) ou nutrição convencional (n=13). Um terceiro grupo (n=13) não foi avaliado neste estudo.
6 - Okamoto Yet al	Ensaio clínico randomizado



Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition.

60 pacientes com carcinoma gástrico para cirurgia eletiva, randomizados para receber suplementação nutricional pré-operatória com Impact® (n=30) ou fórmulas isoenergéticas padrão (n=30) por 7 dias antes da cirurgia.

Japão

7 - Fujitani K et al.

Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer

Japão

Ensaio clínico randomizado

244 pacientes cirúrgicos com cancer gástrico (gastrectomia total) foram randomizados para receber suplementação nutricional por 5 dias antes da cirurgia com Impact® (n=127) ou nenhuma suplementação alimentar antes e depois da cirurgia (dieta convencional; n=117).

8 - Barker LA et al.

Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: a randomised controlled trial

Austrália

Ensaio clínico randomizado

95 pacientes indicados para cirurgia eletiva gastrointestinal foram randomizados para receber suplementação nutricional por 5 dias pré-operatório com Impact® (n=46) ou fórmulas isoenergéticas padrão (n=49).

9 - Giger-Pabst U et al.

Short-term preoperative supplementation of an immunoenriched diet does not improve clinical outcome in well-nourished patients undergoing abdominal cancer surgery

Alemanha e Suíça

Ensaio clínico randomizado

108 pacientes com cancer gastrointestinal foram randomizados para receber 3 dias pré-operatório de Impact® (n=55) ou uma dieta isoenergética padrão (n=53)

Após extração dos dados desses 9 estudos, foi realizada uma metanálise dos resultados dos desfechos considerados clinicamente relevantes: complicações infecciosas e duração da internação hospitalar (em dias). As outras medidas de desfechos não foram consideradas neste relatório por serem medidas intermediárias (desfechos substitutos).

De acordo com os resultados das metanálises, o risco relativo de complicações infecciosas foi de 0,62 (IC 95%: 0,45 a 0,86), teste de heterogeneidade com $p = 0,6$ e $I^2 = 34\%$ e a diferença de médias no número de dias de internação foi de -1,84 dias (IC 95%: -2,75 a -



0,93), teste de heterogeneidade = 0,09 e $I^2=38\%$ do uso pré-operatório de Impact® em relação à nutrição padrão.

A população dos estudos foi considerada representativa da população indicada pelo demandante para uso do agente imunomodulador e todos os estudos selecionados foram randomizados e, em sua maioria, descreveram de forma robusta o processo de randomização. Entretanto foram identificadas algumas limitações nesses estudos:

- Houve um certo grau de variação quanto ao número de dias de uso do imunomodulador (dose total utilizada), variando de 3 a 7 dias (1000ml/dia), sendo que na maioria dos estudos o produto foi utilizado por 7 dias no pré-operatório. No estudo em que o produto foi utilizado por 3 dias(32) não houve benefícios com o uso do Impact®.
- Em relação aos grupos controle, utilizando a nutrição padrão, houve pouca descrição sobre a dieta desse grupo e, dada a variabilidade dos países onde os estudos foram executados, não é possível realizar comparações com as dietas utilizadas nas rotinas dos hospitais brasileiros.
- O cegamento dos pacientes e dos intervencionistas não foram realizados na maior parte dos estudos, esta falta de controle do cegamento é fator relevante, dado que o não cegamento poderia afetar os resultados de forma direta, como o diagnóstico de infecções e no uso de antibióticos e na decisão da alta do paciente, dado que estas dependem da decisão subjetiva que os desfechos apresentam, mesmo que os responsáveis por esta decisão não estivessem envolvidos no estudo.

Assim uma análise de sensibilidade da meta-análise apresentada se fez necessária com a tentativa de observar o efeito do não cegamento dos estudos.

Dos 9 estudos incluídos na análise, somente dois estudos(31,32) obtiveram baixo risco de viés, e os resultados destes dois estudos não mostram diferença estatisticamente significativa em ambos os desfechos analisados número de complicações RR= 0,71 (IC95%: 0,40 a 1,26) e dias de internação -0,59 dias (IC95%: -2,64 a 1,47). No entanto, se considerarmos os três estudos(24,28,29) mais antigos recuperados por este relatório que tentaram controlar a avaliação dos desfechos, apesar dos pacientes não estarem cegados, o uso do Impact® torna-se protetor novamente, estatisticamente significante, $p<0,05$.



Apesar das limitações dos estudos analisados, o uso do agente imunomodulador parece mostrar benefício de proteção para complicações infecciosas no pós-operatório e na diminuição do número de dias de internação dos pacientes que foram submetidos à cirurgia eletiva do trato gastrointestinal.

Todavia, os estudos não deixam claras as informações sobre dois pontos mais relevantes para o uso desta tecnologia: se a população eletiva para o uso do Impact® é de pacientes malnutridos (em estado rebaixado de nutrição) e qual foi a nutrição dada ao grupo controle dos estudos.

4.2. Avaliação Econômica

As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo:

QUADRO 1: CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Imunomodulador (Impact®)	Uso de 1L/dia, por 5 dias pré-operatório
3. Comparador	Nutrição padrão (prática atual no SUS)	Não foi bem definido
4. População-alvo	Pacientes submetidos a cirurgia oncológicas eletivas de grande porte do trato gastrointestinal	Adequado ao PICO
5. Desfecho	Redução de complicações infecciosas Redução do tempo de internação	Adequado
6. Horizonte temporal adequado	30 dias pós internação	Adequado



7. Duração de cada ciclo	Não há ciclos	Adequado – análise em curto período (30 dias)
8. Taxa de desconto	Não foi aplicada	Adequado – análise em curto período (30 dias)

continua

9. Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
10. Modelo	Modelo analítico (árvore de decisão)	Adequado
11. Tipos de custos	Custos diretos	Adequado
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Dose de 1.000 mL por dia durante 5 dias (5 litros por paciente)	De acordo com a literatura que utilizou o padrão de 1 litro de imunomodulador por dia
13. Busca por evidência	Revisão da literatura e seleção de acordo com critérios de inclusão e exclusão pré-definidos	As evidências encaminhadas pelo demandante foram alteradas pela busca realizada pela CONITEC
14. Origem dos dados econômicos	DATASUS	Adequado
15. Origem dos dados de efetividade	3 ECR (320 pacientes): Braga 2002; Okamoto 2002 e Xu 2006	Não adequado, existem outros estudos que modificaram o tamanho do efeito.
16. Razão de custo-efetividade incremental	Economia de R\$288,30 (Cost-saving)	Está subestimada, dado o uso do efeito advindo de 3 ECR. A CONITEC encontrou um benefício menor da tecnologia quando incluiu outros estudos.
17. Análise de sensibilidade	Univariada	Atualmente, análise de sensibilidade multivariada é considerada mais robusta



		para tomada de decisão.
--	--	-------------------------

continua



18. Resultado das análises de sensibilidade	Todas as simulações mantiveram economia no cenário de incorporar a tecnologia de imunossuplemento.	Está subestimada, visto que os dados de variabilidade utilizados foram provenientes de 3 ECR. A CONITEC encontrou limites menores de benefício da tecnologia quando incluiu outros estudos
--	--	--

Métodos

O demandante realizou análise de custo-efetividade para comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no uso do agente imunomodulador (Impact®) no período pré-operatório e seus consequentes desfechos na recuperação de pacientes submetidos a cirurgias oncológicas eletivas de grande porte do trato gastrointestinal comparado à prática atual. De acordo com o demandante, nenhuma preparação nutricional específica é realizada no SUS e uma dieta padrão é utilizada.

A escolha do horizonte temporal de 30 dias buscou quantificar os custos médios envolvidos na internação de pacientes oncológicos submetidos a cirurgias gastrointestinais com ou sem complicações, submetidos ou não ao procedimento de preparação pré-operatória com agentes imunomoduladores, e relacioná-los à taxa de infecção cirúrgica e ao tempo médio de internação do paciente.

Para definir a lista e o número de procedimentos elegíveis ao uso de agente imunomodulador (oncológicos cirúrgicos gastrointestinais) no SUS, o demandante utilizou os subgrupos de procedimentos 04.16.04 (Procedimentos Cirúrgicos em Oncologia relacionados ao Esôfago-gastro duodenal e vísceras anexas e outros órgãos intra-abdominais) e 04.16.05 (Procedimentos Cirúrgicos em Oncologia relacionados a Colo-proctologia) realizados em 2013.

Dentre os procedimentos cirúrgicos gastrointestinais foram segmentados aqueles de grande porte, de acordo com a complexidade. Para estimar o número de complicações decorrentes da cirurgia, para cada procedimento foi obtida a conta médica aberta de cada internação a partir do Datasus e os dados foram avaliados individualmente para caracterizar os procedimentos possivelmente relacionados à ocorrência de infecções. O demandante também considerou os procedimentos cujo diagnóstico secundário ou associado listavam um código



CID10 (Classificação Internacional de Doenças) identificador de uma infecção ou possível complicação. Este mesmo procedimento foi realizado para reinternações ocorridas em até 30 dias após a primeira internação (aquela onde houve a execução do procedimento cirúrgico), considerando-se tanto o diagnóstico principal, quanto o diagnóstico secundário e o diagnóstico associado.

Com base na lista de procedimentos selecionados, o demandante estimou um total de 18.519 procedimentos relacionados a cirurgias gastrointestinais, no ano de 2013. Deste total de procedimentos, 11.124 foram definidos como de grande porte, tendo sido encontrados 2.537 casos com complicações infecciosas, equivalente a uma taxa de aproximadamente 22,8%.

Caracterizados os procedimentos com e sem a ocorrência de complicações, o demandante estimou as diferenças de custo e tempo de internação entre procedimentos cirúrgicos gastrointestinais com ou sem a ocorrência de complicações infecciosas.

Considerando-se o grupo de cirurgias gastrointestinais de grande porte chegou-se a um aumento de aproximadamente 79% no tempo de internação, dada a ocorrência de uma complicação.

Na avaliação de custos, houve um crescimento de aproximadamente 50% no médio de reembolso, dada a ocorrência de complicação infecciosa, sendo o equivalente a R\$ 3.320 em termos absolutos. Estes resultados estão sumarizados na

Tabela .

TABELA 8. RESULTADOS NO SUBGRUPO DE CIRURGIAS GASTROINTESTINAIS DE GRANDE PORTE

Grupos	N	Média de diárias	Valor médio de reembolso
Com complicações	2.537	17,4	R\$ 10.007
Sem complicações	8.587	9,7	R\$ 6.687
Incremental	-----	7,7	R\$ 3.320



A partir desses valores, foi possível definir a taxa de ocorrência de infecções, assim como o valor médio de reembolso para procedimentos cirúrgicos oncológicos gastrointestinais de grande porte nos quais tenha ocorrido ou não uma complicação infecciosa em até 30 dias após a alta hospitalar.

Para popular os dados de eficácia o demandante utilizou como base 3 estudos com um total de 320 pacientes, sendo eles: Braga, 2002(24); Okamoto, 2009(21); Xu, 2006(23). Assim foi realizada uma meta-análise desses estudos, na qual o Impact[®] reduziu a ocorrência de complicações infecciosas (RR = 0,19; IC95%: 0,10 a 0,38) e diminuiu os dias de internação (-2,72 dias; IC95%: -3,74 a -1,70), em relação à nutrição padrão. Para obter a melhor estimativa para o modelo, a saber: Complicações infecciosas RR 0,19 (IC95%: 0,10 a 0,38) e tempo de internação (dias de internação) -2,72 (IC95%: -3,74 a -1,70).

Para os efeitos adversos, chegou-se a uma taxa de ocorrência de complicações de aproximadamente 22,8% para cirurgias oncológicas de grande porte do trato gastrointestinal.

Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). O desfecho principal analisado foi o de redução das taxas de complicações. Portanto, a RCEI foi calculada indicando o total de recursos necessários para que se evite a ocorrência de uma complicação.

Nesta análise foram considerados os desfechos “redução da taxa de complicações” e “tempo médio de internação” com preparação pré-operatória para o grupo de procedimentos de grande porte.

Vale ressaltar que o uso do agente imunomodulador no período pré-operatório pode ser realizado nos pacientes não internados ou em acompanhamento ambulatorial por não haver necessidade da utilização de recursos do ambiente hospitalar (internação) para a sua utilização.

A



Tabela apresenta os resultados de custo-efetividade do uso da preparação pré-operatória de Impact® em relação ao uso da dieta padrão no SUS.



TABELA 9. RESULTADOS DE CUSTO-EFETIVIDADE

	Impact	Dieta padrão	Incremental
Custos			
Agente imunomodulador	R\$325,00	R\$0,00	R\$325,00
Hospitalização	R\$6.686,80	R\$6.686,80	R\$0,00
Tratamento de infecções	R\$143,86	R\$757,15	-R\$613,30
Custo Total	R\$7.155,66	R\$7.443,95	-R\$288,30
Taxa de Infecção	4,3%	22,8%	-18,5%
Tempo médio de internação			-2,72
RCEI (R\$/infecção evitada)			Cost-saving
RCEI (R\$/dia de internação evitado)			Cost-saving

O custo adicional médio por paciente para aquisição do Impact® seria de R\$ 325,00 relacionado ao agente imunomodulador. Em contrapartida, seria esperada uma redução do custo com o tratamento de complicações infecciosas de R\$613,30, resultando em uma redução média de custo por paciente de R\$288,30.

Análise de sensibilidade

Os parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e seus respectivos valores no cenário base e valores limite estão apresentados na

Tabela .

TABELA 10. PARÂMETROS VARIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA

Variável	Cenário Base	Limite Inferior	Limite Superior
Custo da Internação com complicação	R\$ 10.006,70	R\$ 9.661,08	R\$ 10.352,32
Custo da Internação sem complicação	R\$ 6.668,80	R\$ 6.376,20	R\$ 6.997,40
Custo Impact® Tetra Square	R\$ 65,00	R\$ 52,00	R\$ 78,00
RR Incidência infecção com Impact®	0,81	0,62	0,90

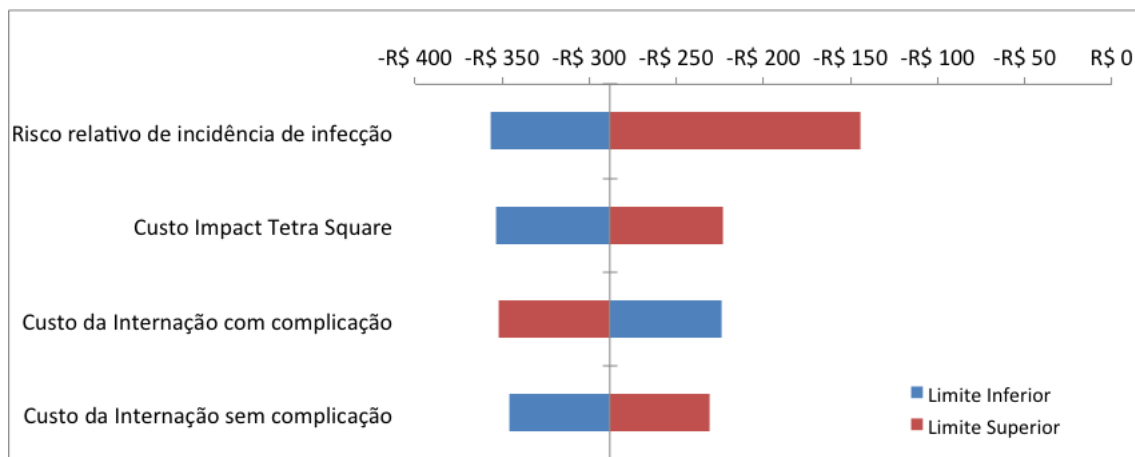


Os limites considerados para os custos de hospitalização foram obtidos a partir da análise de dados do Datasus considerando-se os percentis 2,5% e 97,5%. Os limites considerados para o risco relativo da redução de complicações infecciosas com Impact® foram obtidos a partir do intervalo de confiança de 95% resultante da metanálise apresentada pelo demandante.

Os resultados das análises de sensibilidade univariadas mostraram que as variáveis com maior impacto sobre os resultados foram:

- Risco relativo da incidência de infecção: apesar de ser o parâmetro que apresenta maior impacto nos resultados do modelo, a variação do risco relativo da incidência de complicações infecciosas não trouxe alterações em relação ao cenário base da análise, onde há ganho de efetividade com economia de recursos. Dentre os limites avaliados os resultados se mantiveram favoráveis (*cost-saving*) ao uso do Impact®.
- Custo do produto: mesmo variando o custo do produto em 20% para mais ou menos em relação ao cenário base, os resultados se mantiveram favoráveis (*cost-saving*) ao uso do Impact®.

FIGURA 3. DIAGRAMA DE TORNADO: IMPACT® VS. DIETA PADRÃO



Limitações

De forma geral, o modelo de custo-efetividade apresentou metodologia adequada ao cenário de incorporação. A análise de custo-efetividade foi adequada para o objetivo da incorporação, utilizando o comparador e a perspectiva adequados.



O horizonte temporal, apesar de parecer adequado em primeira análise, deixou uma dúvida quanto ao seguimento de longo prazo deste pacientes oncológicos que são submetidos a cirurgias de grande porte.

Os valores de eficácia utilizados foram superestimados. A meta-análise realizada pela CONITEC, incluindo outros estudos além dos considerados pelo demandante (Tabela), geraram medidas de tamanho do efeito menores do que as utilizadas no estudo de custo-efetividade.

Nenhuma menção foi feita em relação à adesão e à aceitação do paciente ao uso do imunomodulador.

Além disso, não foi mencionada a viabilidade de uso do Impact® no SUS, incluindo uma proposta de implementação que garanta a disponibilização aos pacientes 5 dias antes da cirurgia.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

Para a determinação da população elegível ao uso do Impact®, o demandante considerou os procedimentos de grande porte, durante o período de 2009 a 2013, de acordo com dados do Datasus. Com base nestes dados, projetou-se linearmente a população elegível no período compreendido entre os anos de 2014 a 2018, conforme apresentado na Tabela

TABELA 11. POPULAÇÃO ELEGÍVEL – PROCEDIMENTOS DE GRANDE PORTE

	Datasus					Projeção				
Ano	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Procedimentos	9.056	8.929	8.444	8.379	10.925	9.875	10.093	10.311	10.529	10.748

Para estimar o impacto orçamentário, considerou-se a população elegível entre os anos de 2014 a 2018 e os custos dos procedimentos assumindo uma dieta padrão (Cenário atual) versus o uso de Impact® (Cenário projetado), conforme apresentados na Tabela .



TABELA 12. CUSTOS TOTAIS POR PROCEDIMENTO

Itens de custo	Preparação Pré-Operatória	
	Impact	Dieta padrão
Impact®	R\$325,00	R\$0,00
Hospitalização	R\$6.686,80	R\$6.686,80
Tratamento de infecções	R\$143,86	R\$757,15
Total	R\$7.155,66	R\$7.443,95

A Tabela apresenta os resultados estimados de impacto orçamentário com a incorporação de Impact® para uso pré-operatório em procedimentos cirúrgicos eletivos oncológicos do trato gastrointestinal.

TABELA 13. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – PROCEDIMENTOS DE GRANDE PORTE – USO PRÉ-OPERATÓRIO

Alternativas	2014	2015	2016	2017	2018
Impact®	R\$70.662.136	R\$72.222.070	R\$73.782.004	R\$75.341.937	R\$76.909.027
Dieta padrão	R\$73.509.050	R\$75.131.832	R\$76.754.615	R\$78.377.397	R\$80.007.623
Incremental	(R\$2.846.914)	(R\$2.909.763)	(R\$2.972.611)	(R\$3.035.459)	(R\$3.098.596)

Os resultados na análise de impacto orçamentário apontam uma economia de aproximadamente R\$ 2,8 milhões no primeiro ano e de R\$ 14,9 milhões nos próximos 5 anos após a incorporação do agente imunomodulador Impact® ao Sistema Único de Saúde.

Limitações

Como mencionado anteriormente, existe um grande grau de incerteza sobre os dados de eficácia utilizados, além dos valores economizados com o tratamento das complicações



infecciosas. Tal incerteza poderia influenciar a estimativa de impacto, sobretudo, subestimando.

É importante ressaltar que o SUS não define uma marca comercial de suplementação nutricional enteral que deva ser utilizada. Cabe ao hospital credenciado, a escolha do produto e o seu ressarcimento pelo SUS será realizado através do procedimento de “Nutrição Enteral”. No caso do uso pré-operatório do Impact[®], o paciente teria que receber a suplementação com o imunomodulador 5 dias antes da cirurgia. Dessa forma, a efetiva disponibilização dessa tecnologia encontra barreiras que devem ser consideradas em uma proposta de implementação e os cálculos deveriam considerar tais fatores e possíveis gastos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A suplementação de nutrição enteral ou oral com agente imunomodulador (Impact[®]) demonstrou evidências de benefício, com alto grau de incerteza, quando utilizada no período pré-operatório de pacientes oncológicos eletivos na cirurgia de grande porte GI. Os benefícios são relacionados a menores taxas de complicações infecciosas e redução dos dias de internação pós-operatório.

A evidência atualmente disponível é baseada em ensaios clínicos randomizados que permitiram estimativas do tamanho do efeito gerados por uma meta-análise (sem elevada heterogeneidade estatística). No entanto, fatores como grau de nutrição dos pacientes e nutrição disponibilizada no grupo comparador deixam os resultados com grau elevado de incerteza.

Deve-se considerar que, atualmente, o SUS não define os produtos nutricionais que devem ser administrados aos pacientes, mas ressarcе os hospitais credenciados de acordo com os procedimentos de nutrição fornecidos aos seus pacientes, ficando a cargo do próprio hospital a escolha do produto a ser utilizado. Tal aspecto, aliado à necessidade de disponibilização prévia do produto ao paciente impactam sobre a viabilidade de sua incorporação.



6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 38ª reunião do plenário do dia 05/08/2015, ao considerar as limitações das evidências clínicas e econômicas apresentadas, deliberaram, por unanimidade, não recomendar a incorporação do Alimento para nutrição enteral ou oral (Impact®) no pré-operatório de cirurgias gastrointestinais eletivas de grande porte . A matéria seguirá para Consulta Pública.

7. CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 116 contribuições durante a consulta pública, que tratou da demanda sobre “Agentes imunomoduladores para uso enteral ou oral no pré-operatório de cirurgias oncológicas eletivas gastrointestinais de grande porte”. As contribuições foram encaminhadas pelo site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as 89 contribuições enviadas no formulário de opinião ou experiência (Gráfico 1), 92,2% (n= 82) se referiram a contribuições de profissionais de saúde, 3,4%% (n= 3) de pacientes, 2,2% (n= 2) de familiar, amigo ou cuidador de paciente e 2,2% (n= 2) de interessados no tema.

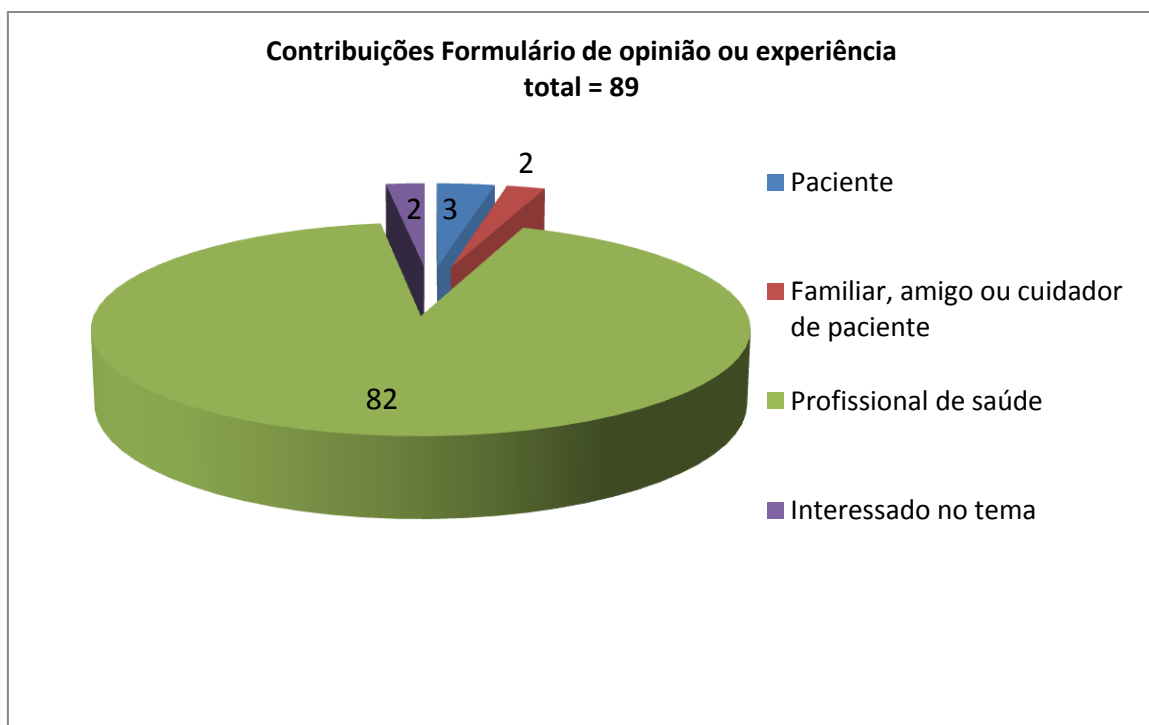




GRÁFICO 1. CONTRIBUIÇÕES ENCAMINHADAS NO FORMULÁRIO DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA.

Além das contribuições no formulário de opinião ou experiência, houve 27 contribuições recebidas no formulário técnico científico (gráfico 2), 48,1% (13) realizadas por profissionais de saúde, 26% (7) de familiar, amigo ou cuidador de paciente, 18,5%(5) de interessados no tema, 3,7%(1) de paciente e 1 contribuição de pessoa jurídica.

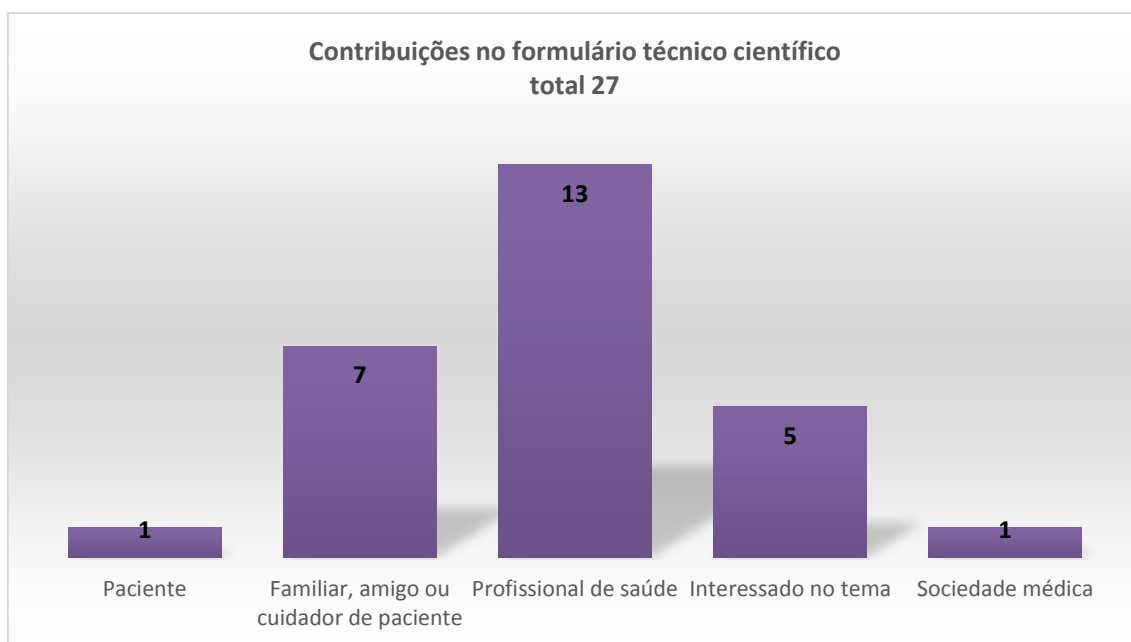


GRÁFICO 2. CONTRIBUIÇÕES ENCAMINHADAS NO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO

As 116 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

Tema	Sugestões dos participantes da consulta pública	Avaliação da sugestão feita pela CONITEC
Eficácia da tecnologia	Os profissionais da saúde se manifestaram dizendo que fazem uso do Impact e que tem bons resultados e que existem diversas publicações em revistas importantes.	Nenhuma contribuição científica adicional relevante foi adicionada neste período de consulta pública. O relatório discute as evidências de eficácia e encontrou magnitude duvidosas dos desfechos



		avaliados como infecção e dias de internação devido ao não cegamento dos sujeitos envolvidos na pesquisa que pode interferir nos resultados a favor da tecnologia, enquanto que os estudos que não encontram diferença no uso dos imunomoduladores tem este processo controlado na metodologia do estudo
Eficácia da tecnologia	Os profissionais apontaram que as diretrizes internacionais (Americana, Europeu e do Brasil) indicam o uso dos imunomoduladores em cirurgias do trato gastrointestinal e que tem sido pauta de congressos.	O relatório da CONITEC analisou as diretrizes e utilizou o material na discussão sobre as evidências. As diretrizes utilizam o mesmo material de artigos científicos que a CONITEC analisou e discutiu neste relatório.
Segurança	As contribuições relataram que o sabor do produto não é agradável e a quantidade de ingestão é grande. Alguns relataram como efeito adverso episódios de diarreia	A análise da evidência não relata dificuldade de posologia, e discute os efeitos adversos em relação a própria doença. A quantidade e o sabor podem interferir na adesão ao uso pré-operatório
Custo da tecnologia	Baseado no pressuposto que os imunomoduladores diminuem os dias de internação e de infecções, houve contribuição no sentido que a prevenção é uma estratégia econômica	O SUS não define os produtos nutricionais que devem ser administrados aos pacientes, mas ressarce os hospitais credenciados de acordo com os procedimentos de nutrição fornecidos aos seus pacientes, ficando a cargo do próprio hospital a escolha do produto a ser utilizado. Tal aspecto aliado à necessidade de disponibilização prévia do produto ao paciente impactam sobre a viabilidade de sua incorporação.



Custo da tecnologia	Houve uma contribuição de um estudo de custo-efetividade realizado no contexto do Sistema Público da Suíça.	O estudo foi avaliado e mostrou que o uso dos imunomoduladores realizado durante um ensaio clínico randomizado, mostrou-se custo-efetivo. No entanto, é muito difícil transferir os resultados entre sistemas de saúde de diferentes países.
----------------------------	---	--

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Assim, os membros da CONITEC presentes na 41ª reunião, nos dias 04 e 05 de novembro de 2015, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação Fórmula Alimentar – Impact® para uso enteral ou oral no pré-operatório de cirurgias oncológicas eletivas gastrointestinais de grande porte. Foi assinado o Registro de Deliberação nº163/2015. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

9. DECISÃO

PORTARIA Nº 1, DE 14 DE JANEIRO DE 2016

Torna pública a decisão de não incorporar a fórmula alimentar - Impact® para uso enteral ou oral no pré-operatório de cirurgias oncológicas eletivas gastrointestinais de grande porte, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:



Art. 1º Fica não incorporada a fórmula alimentar - Impact® para uso enteral ou oral no pré-operatório de cirurgias oncológicas eletivas gastrointestinais de grande porte, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia

estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

EDUARDO DE AZEREDO COSTA

Publicado no DOU nº 11 de 18 de janeiro de 2016, pág. 657.



10. REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde (OMS). International Agency for Research on Cancer [Internet]. [cited 2008 May 20]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>
2. BMJ Best Practice. Câncer de estômago. 2015.
3. Wu B-W, Yin T, Cao W-X, Gu Z-D, Wang X-J, Yan M, et al. Clinical application of subjective global assessment in Chinese patients with gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2009 Jul 28 [cited 2015 Jul 24];15(28):3542–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2715983&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Gupta D, Vashi PG, Lammersfeld CA, Braun DP. Role of nutritional status in predicting the length of stay in cancer: a systematic review of the epidemiological literature. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jul 24];59(2-4):96–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142719>
5. Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2014 Sep [cited 2015 Jul 24];140(9):1537–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24878931>
6. Nascimento J, Camargo A, Borges A, Correia M, Tavares G. Terapia Nutricional no Perioperatório. Projeto Diretrizes [Internet]. 2011. Available from: http://www.projetodiretrizes.org.br/9_volume/terapia_nutricional_no_perioperatorio.pdf
7. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* [Internet]. Jan [cited 2015 Jul 24];17(7-8):573–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11448575>
8. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2015 Jul 24];87(2):172–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23746998>
9. European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) Guidelines [Internet]. [cited 2014 Aug 1]. Available from: <http://espen.info/documents/ENSurgery.pdf>
10. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. Jan [cited 2015 Jul 3];26(1 Suppl):1SA – 138SA. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11841046>
11. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. Jan [cited 2015 Jul 24];27(5):355–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12971736>



12. Nestlé Health Science. Impact® Sistema Fechado [Internet]. [cited 2014 May 1]. Available from: http://www.nestle-nutricaoodomiciliar.com.br/Produtos/detalheProduto.aspx?nome=Impact_Sistema_Fechado
13. Osland E, Hossain MB, Khan S, Memon MA. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Jul 24];38(1):53–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23411423>
14. Casas Rodera P, de Luis DA, Gómez Candela C, Culebras JM. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a systematic review. *Nutr Hosp* [Internet]. Jan [cited 2015 Jul 24];27(3):681–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23114931>
15. Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Jul 24];21(2):e87–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22317969>
16. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jul 24];98(1):37–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20931620>
17. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. Jan [cited 2015 Jul 24];34(4):378–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20631383>
18. Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Combination of arginine and omega-3 fatty acids enteral nutrition in critically ill and surgical patients: a meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2015 Jul 20];3(4):459–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22111677>
19. Stableforth WD, Thomas S, Lewis SJ. A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2009 Feb [cited 2015 Jul 24];38(2):103–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144498>
20. Zheng Y, Li F, Qi B, Luo B, Sun H, Liu S, et al. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* [Internet]. 2007 Jan [cited 2015 Jul 24];16 Suppl 1:253–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392114>
21. Okamoto Y, Okano K, Izuishi K, Usuki H, Wakabayashi H, Suzuki Y. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. *World J Surg* [Internet]. 2009 Sep [cited 2015 Jul 27];33(9):1815–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19629583>



22. Gunerhan Y, Koksal N, Sahin UY, Uzun MA, Ekşioğlu-Demiralp E. Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2009 Jan 28 [cited 2015 Jul 27];15(4):467–72. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2653369&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Xu J, Zhong Y, Jing D, Wu Z. Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. *World J Surg* [Internet]. 2006 Jul [cited 2015 Jul 22];30(7):1284–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16830214>
24. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo V Di. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* [Internet]. 2002 Nov [cited 2015 Jul 27];132(5):805–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12464864>
25. Wachtler P, Axel Hilger R, König W, Bauer KH, Kemen M, Köller M. Influence of a preoperative enteral supplement on functional activities of peripheral leukocytes from patients with major surgery. *Clin Nutr* [Internet]. 1995 Oct [cited 2015 Jul 24];14(5):275–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16843943>
26. Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surg Today* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Jul 24];36(12):1063–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17123134>
27. Mikagi K, Kawahara R, Kinoshita H, Aoyagi S. Effect of preoperative immunonutrition in patients undergoing hepatectomy; a randomized controlled trial. *Kurume Med J* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jul 24];58(1):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22027191>
28. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* [Internet]. 2002 Feb [cited 2015 Jun 22];137(2):174–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822956>
29. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2002 Jun [cited 2015 Jul 27];122(7):1763–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12055582>
30. Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, Miyashiro I, Imamura H, Kimura Y, et al. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2012 May [cited 2015 Jul 27];99(5):621–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367794>
31. Barker LA, Gray C, Wilson L, Thomson BNJ, Shedda S, Crowe TC. Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: a randomised controlled trial. *Eur J Clin*



- Nutr [Internet]. 2013 Aug [cited 2015 Jul 27];67(8):802–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23801093>
32. Giger-Pabst U, Lange J, Maurer C, Bucher C, Schreiber V, Schlumpf R, et al. Short-term preoperative supplementation of an immunoenriched diet does not improve clinical outcome in well-nourished patients undergoing abdominal cancer surgery. Nutrition [Internet]. 2013 May [cited 2015 Jul 27];29(5):724–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352174>
 33. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials [Internet]. 1996 Feb [cited 2015 Jan 7];17(1):1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721797>
 34. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. Arch Surg [Internet]. 1999 Apr [cited 2015 Jul 27];134(4):428–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10199318>
 35. McCarter MD, Gentilini OD, Gomez ME, Daly JM. Preoperative oral supplement with immunonutrients in cancer patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr [Internet]. Jan [cited 2015 Jul 27];22(4):206–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9661120>
 36. Senkal M, Zumbobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. Arch Surg [Internet]. 1999 Dec [cited 2015 Jul 27];134(12):1309–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10593328>
 37. Giger U, Büchler M, Farhadi J, Berger D, Hüsler J, Schneider H, et al. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery—a randomized controlled pilot study. Ann Surg Oncol [Internet]. 2007 Oct [cited 2015 Jul 27];14(10):2798–806. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17632760>
 38. Helminen H, Raitanen M, Kelloso J. Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients. Scand J Surg [Internet]. 2007 Jan [cited 2015 Jul 27];96(1):46–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17461312>
 39. Hübner M, Cerantola Y, Grass F, Bertrand PC, Schäfer M, Demartines N. Preoperative immunonutrition in patients at nutritional risk: results of a double-blinded randomized clinical trial. Eur J Clin Nutr [Internet]. 2012 Jul [cited 2015 Jul 27];66(7):850–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617278>
 40. Sultan J, Griffin SM, Di Franco F, Kirby JA, Shenton BK, Seal CJ, et al. Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. Br J Surg [Internet]. 2012 Mar [cited 2015 Jul 27];99(3):346–55. Available from:



<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3625735&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

41. Chen B, Zhou Y, Yang P, Qin X, Li N, He D, et al. [Clinical observation of preoperative administration of enteral nutrition support in gastric cancer patients at risk of malnutrition]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* [Internet]. 2013 Nov [cited 2015 Jul 27];16(11):1055–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24277400>
42. Falewee MN, Schilf A, Boufflers E, Cartier C, Bachmann P, Pressoir M, et al. Reduced infections with perioperative immunonutrition in head and neck cancer: exploratory results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Nutr* [Internet]. 2014 Oct [cited 2015 Jul 27];33(5):776–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24182765>
43. Aida T, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Jul 27];155(1):124–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24589090>