Nota Técnica 353726

Data de conclusão: 26/05/2025 16:48:33

Paciente

Idade: 14 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 353726

CID: K50.1 - Doença de Crohn do intestino grosso

Diagnóstico: Doença de Crohn do intestino grosso.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: fórmula para nutrição enteral e oral, polimérica, normocalórica, normoproteica e hiperlipídica, sem glúten, com alto teor de cloreto, zinco, molibdênio e vitaminas A, D, E, C e B6, enriquecida com TGF

O produto está inserido no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: fórmula para nutrição enteral e oral, polimérica, normocalórica, normoproteica e hiperlipídica, sem glúten, com alto teor de cloreto, zinco, molibdênio e vitaminas A, D, E, C e B6, enriquecida com TGF

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: fórmula nutricionalmente completa, polimérica, sem sacarose, isenta de lactose e glúten, normocalórica, normoproteica, com ou sem fibras e com densidade calórica de 1,0 a 1,2 Kcal/ml ou suplemento alimentar em pó, enriquecido com vitaminas e minerais, com lactose e glúten, com ou sem sacarose, para adolescentes e adultos, ambos disponibilizados pelo Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul (resolução Nº 216/14 - CIB/RS).

Custo da Tecnologia

Tecnologia: fórmula para nutrição enteral e oral, polimérica, normocalórica, normoproteica e hiperlipídica, sem glúten, com alto teor de cloreto, zinco, molibdênio e vitaminas A, D, E, C e B6, enriquecida com TGF

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: fórmula para nutrição enteral e oral, polimérica, normocalórica, normoproteica e hiperlipídica, sem glúten, com alto teor de cloreto, zinco, molibdênio e vitaminas A, D, E, C e B6, enriquecida com TGF

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A terapia nutricional na DC pediátrica tem três objetivos bem estabelecidos: como primeira linha de tratamento na indução da remissão, como estratégia de manutenção da remissão e para otimização da nutrição, na manutenção do estado nutricional adequado (diante de ingestão alimentar subótima ou desnutrição) ou no manejo da desnutrição. No primeiro caso, também chamado de nutrição enteral exclusiva (EEN), uma fórmula líquida nutricionalmente completa, será a única fonte alimentar durante o período de tratamento, podendo ser administrada por sonda de alimentação nasogástrica ou ingerida oralmente. Já no segundo formato, o uso da fórmula nutricional é reduzido para suprir, pelo menos, 50% das necessidades nutricionais diárias (NND) da criança, e o restante será proveniente do consumo de alimentos. Ambas formas de terapia nutricional são utilizadas para melhorar o estado nutricional (7).
Como tratamento adjuvante aos medicamentos, existem algumas evidências de estudos observacionais. Um estudo retrospectivo realizado com crianças e adolescentes (idade média 13,6 anos (± 2,1 DP), que atingiram a remissão da DC após 4 semanas de EEN, avaliou o tempo de manutenção da remissão e o crescimento linear (8). Um grupo com 28 crianças manteve o uso de dieta enteral parcial noturno (50-60% da quantidade inicial noturna, por 4-5 vezes por semana), associado à dieta alimentar livre durante o dia, enquanto outras 19

crianças suspenderam a suplementação nutricional e consumiram apenas dieta alimentar livre. Após os 6 e 12 meses as taxas de recaída foram maiores naqueles que não receberam a nutrição parcial noturna (6 meses: 15 de 19 vs.5 de 28, p<0,001; 12 meses: 15 de 19 vs 12 de 28, p<0,001). A mudança média na velocidade de crescimento entre os grupos não foi estatisticamente diferente, em um ano de acompanhamento (2,87cm/ano para o grupo com suplemento nutricional vs. 0,4 cm/ano para os sem suplemento, p=0,057). Entretanto, houve uma mudança significativa, em relação ao ano anterior, apenas no grupo com suplemento nutricional continuado (média de 6,1cm, DP ± 4,2 vs 3,2cm ± 1,6 DP, p<0,001). Um indivíduo que manteve a suplementação nutricional e 2 do grupo que suspendeu, estavam em estágio puberal 5 e atingiram o seu crescimento linear esperado, antes de concluírem o período de acompanhamento do estudo. Cabe ressaltar o caráter observacional e retrospectivo do estudo. Além disso, foram utilizadas dietas enterais poliméricas e a base de aminoácidos e nenhuma delas era enriquecida com TGF-Beta2. Outro aspecto importante deste estudo, foi a administração da dieta parcial noturna por meio de sonda nasogástrica, que apesar de otimizar a oferta nutricional, apresenta baixa aceitação por crianças e adolescentes, no contexto de vida real.

Em relação ao uso do suplemento específico que está sendo solicitado (Fórmula nutricional polimérica enriquecida com TGF-Beta2, Modulen®) os estudos são ainda mais escassos. Para pacientes com DC em atividade, o uso desse suplemento parece ser comparável ao uso de corticoide para induzir remissão (demonstrado em ensaio clínico randomizado com 37 crianças) (9). Um segundo estudo retrospectivo que incluiu 35 pacientes pediátricos com DC ativa e idade média de 14,1 anos (DP± 3,7) (16 que utilizaram o suplemento e 19 que não utilizaram, todos tratados também com corticosteroides) observou uma resposta mais rápida para a remissão da DC naqueles pacientes que utilizaram o suplemento (14 pacientes (88%) vs 8 pacientes (42%); p<0,05), entretanto, após 6 meses essa diferença não permaneceu e todos os pacientes de ambos os grupos alcançaram a remissão. Em relação aos parâmetros antropométricos, na linha de base, encontrou-se importante diferença entre os grupos (p=0,016), enquanto os pacientes do grupo suplemento apresentavam desnutrição grave (peso/idade (P/I) escore-z -2,2 ± 1,6 DP), no grupo sem suplementos o peso estava adequado para idade (peso/idade (P/I) escore-z 1,28 ± 1,2 DP). Para o status de crescimento, os dois grupos encontram-se dentro do esperado para idade, no início do estudo (estatura/idade (E/I) escore-z ?0,2 ± 1,2 DP [grupo suplemento]; escore-z 0,06 ± 1,3 DP [grupo sem suplemento]; p=0,822). Após 1, 3 e 6 meses, não foi identificado diferença entre os grupos, para nenhum dos parâmetros antropométricos e todos os indivíduos já apresentavam peso e estatura adequados para idade (10).

Um recente estudo observacional (11), comparou o efeito na remissão e o custo de tratamento entre duas fórmulas para EEN, com e sem TGF-Beta2, em 171 crianças com DC, de três centros pediátricos diferentes. Não foram observadas diferença entre os grupos para taxa de remissão (fórmula padrão 63% vs Modulen IBD® 64%, p = 0.89), não adesão ao tratamento nutricional (fórmula padrão 7% vs Modulen IBD® 5%, p= 0,57), método de administração (sonda nasogástrica: fórmula padrão 12% vs Modulen IBD® 22%; p= 0,31), ganho de peso médio (escore-z: fórmula padrão ?0,47 ± 0,97 DP vs Modulen IBD® ?0,25 ± 0,94 DP, p= 0,191) e ganho de estatura média (escore-z: fórmula padrão ?0,49 ± 0,98 DP vs Módulo IBD® ?0,17 ± 1,0 DP, p = 0,133). Já o IMC das crianças que receberam fórmula padrão, foram mais baixos, em comparação àquelas tratadas com Módulen IBD® (escore-z médio de IMC: fórmula padrão -0,5 ± 1,1 DP vs Modulen IBD®, -0,1 ± 0,9 DP, p = 0,03). É importante ressaltar que, apesar da duração do tratamento não ter sido diferente entre os grupos, as crianças do grupo Modulen IBD®, receberam uma maior oferta de calorias diária (fórmula padrão oferta mediana 2.100 kcal/dia [2000 a 2550] vs Modulen IBD® 2.400 kcal/dia [2000 a 2550], p = 0,03). Para uma

mediana de tratamento de 56 dias (42 a 56), representando um ciclo de tratamento, o custo estimado com a fórmula padrão foi de £ 460, enquanto o custo com Modulen IBD® foi de £ 960, perfazendo uma diferença média de cerca de £ 500/paciente/ciclo. Em um ano, nos centros estudados, foram prescritos em torno de 24-25 ciclos, representando uma economia anual de £ 12.001 a £ 13.002 com o uso da fórmula padrão, ao invés do Modulen IBD®, no tratamento da remissão de DC em crianças e adolescentes.

Para tratamento de manutenção, um estudo retrospectivo incluiu 28 crianças com DC (idade média 13,1 ± 4,1 DP), que receberam o suplemento pleiteado, comparadas a 18 (idade média 12,71 ± 2,3 DP) que receberam um suplemento polimérico padrão não enriquecido com TGF-Beta2 e outras 18 (idade média 13,3 ± 2 DP), que não receberam nenhum tipo de suplemento. Todas as crianças estavam em tratamento convencional e para os grupos que receberam suplemento nutricional, este tinha o objetivo de complementar uma dieta alimentar regular. Os dois grupos que receberam suplemento nutricional tiveram uma diminuição na atividade da doença (avaliada por um escore específico), porém os dois suplementos não demonstraram diferenças entre si (12). Não houve diferença entre os grupos para os parâmetros antropométricos escore-z de peso, estatura e IMC, conforme idade. Apenas para aqueles que utilizaram Modulen IBD®, foi identificado melhora significativa no IMC/I, quando a comparação foi em relação às medidas da linha de base (escore-z médio -1,3 ± 0,8 DP na linha de base vs. -0,7 ± 0,7 DP no seguimento mediano de 3,4 meses; p=0,01). Cabe ressaltar, que os resultados desse estudo devem ser vistos com extrema cautela, uma vez que se trata de um estudo observacional, retrospectivo, com um número pequeno de pacientes, de diferentes centros e com uso de controles históricos.

Nesse contexto, outro estudo conduzido com 48 crianças com DC, que avaliou o efeito da suplementação parcial de Modulen IBD®, na manutenção da remissão, demonstrou resultados semelhantes. Apenas 15 das 48 crianças que atingiram a remissão após 8 semanas de EEN, mantiveram o uso parcial de Modulen IBD®, por um período mediano de 10,8 meses (variação de 4 a 14 meses). Após 1 ano, a taxa de remissão foi maior no grupo que manteve o uso parcial de Modulen IBD®, quando comparado aqueles que não fizeram uso de nenhum suplemento (60 vs. 15%, P=0,001). Novamente, este estudo deve ser visto com extrema cautela, por se tratar de um estudo retrospectivo, observacional e com tamanho amostral pequeno (n=48) (13).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
Fórmula para nutrição enteral e oral, polimérica, normocalórica, normoproteica e hiperlipídica, sem glúten, com alto teor de cloreto, zinco, molibdênio e vitaminas A, D, E, C e B6, enriquecida com TGF beta-2, para pacientes com Doença de Crohn	Lata de 400g	46	R$ 402,99	R$ 18.537,54

Por tratar-se de um alimento, e não de um medicamento, a fórmula nutricional pleiteada não está sujeita a regulação de preço pela CMED, conforme Lei nº 10.742/2003. Não foram recuperadas compras do item em busca realizada no Banco de Preços em Saúde e Painel de Preços do Ministério do Planejamento. Apresenta-se, portanto, menor valor orçado pela parte, conforme documentos juntados aos autos processuais, considerando a posologia prescrita.
Não foram localizados estudos de custo-efetividade desta tecnologia ou avaliação de agências nacionais ou internacionais.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de resposta da doença e melhora em parâmetros nutricionais, de maneira semelhante à alcançada com suplementos nutricionais disponíveis no SUS.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: fórmula para nutrição enteral e oral, polimérica, normocalórica, normoproteica e hiperlipídica, sem glúten, com alto teor de cloreto, zinco, molibdênio e vitaminas A, D, E, C e B6, enriquecida com TGF

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências científicas disponíveis, de que suplementos alimentares enriquecidos com TGF-B2 apresentam benefícios sobre outros suplementos, são limitadas. Essa estratégia, quando utilizada como terapia de indução, parece acelerar a remissão da doença, porém este achado deriva de evidências de qualidade baixa, que também demonstram que este achado não se sustenta ao longo do tempo. Ademais, os estudos parecem apontar para uma equivalência com outros suplementos não enriquecidos com TGF-B2.
Dessa forma, restam como alternativas o uso da fórmula nutricionalmente completa, polimérica, sem sacarose, isenta de lactose e glúten, normocalórica, normoproteica, com ou sem fibras e com densidade calórica de 1,0 a 1,2 Kcal/ml OU suplemento alimentar em pó, enriquecido com vitaminas e minerais, com lactose e glúten, com ou sem sacarose, para adolescentes e adultos; ambos disponibilizados pelo Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do estado do Rio Grande do Sul (resolução Nº 216/14 - CIB/RS).

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2017/doenca-de-crohn-pcdt.pdf

2. DeLegge, MH. Nutrition and dietary management for adults with inflammatory bowel. UpToDate. 2023. Disponível em: . https://www.uptodate.com/contents/nutrition-and-diet

ary-management-for-adults-with-inflammatory-bowel-disease?search=pediatric%20crohn%27s%20disease&topicRef=5866&source=see_link

3. Setty M, Moran CJ, Bousvaros A. Clinical manifestations and complications of inflammatory bowel disease in children and adolescents. UpToDate. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-complications-of-inflammatory-bowel-disease-in-children-and-adolescents?search=pediatric%20crohn%27s%20disease&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#

4. Teitelbaum JE, Heyman MB, Hoppin AG. Growth failure and pubertal delay in children with inflammatory bowel disease. UpToDate. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/growth-failure-and-pubertal-delay-in-children-with-inflammatory-bowel-disease?search=pediatric%20crohn%27s%20disease&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7

5. Ashton JJ, Green Z, Young A, et al. Growth failure is rare in a contemporary cohort of paediatric inflammatory bowel disease patients. Acta Paediatr. 2021;110(1):326-334. doi:10.1111/apa.15383

6. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. 2020;39(3):632-653. doi:10.1016/j.clnu.2019.11.002

7. van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update [published online ahead of print, 2020 Oct 7]. J Crohns Colitis. 2020;jjaa161. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa161

8. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease M. Gut 1996, 38(4):543-8.

9. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, Russo PM, Cucchiara S. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2006, 4(6):744-53. doi: 10.1016/j.cgh.2006.03.010

10. Agin M, Yucel A, Gumus M, Yuksekkaya HA, Tumgor G. The Effect of Enteral Nutrition Support Rich in TGF-? in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Childhood. Medicina (Kaunas) 2019, 55(10). doi: 10.3390/medicina55100620

11. Dawson R, Wands DIF, Logan M, et al. Comparing Effectiveness of a Generic Oral Nutritional Supplement With Specialized Formula in the Treatment of Active Pediatric Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2022;28(12):1859-1864. doi:10.1093/ibd/izac039

12. Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, Shaoul R, Levine A, Adiv OE, Shapira R, Fradkin A, Wilschanski M, Tamir A, Shamir R. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor-beta 2 for children with Crohn's disease. Isr Med Assoc J 2008, 10(7):503-7.

13. Duncan H, Buchanan E, Cardigan T, Garrick V, Curtis L, McGrogan P, Barclay A, Russell RK. A retrospective study showing maintenance treatment options for paediatric CD in the first year following diagnosis after induction of remission with EEN: supplemental enteral nutrition is better than nothing! BMC Gastroenterol. 2014 Mar 20;14:50. doi: 10.1186/1471-230X-14-50

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos (Evento 1, EXMMED5, Página 1; EXMMED8, Página 3; Evento 15, LAUDO3, Página 1; LAUDO4, Página 1) atestando o diagnóstico de Doença de Crohn (DC), corroborado pelo exame de colonoscopia, com histórico de falha terapêutica ao uso de corticoide, exacerbação da doença, redução de peso e falha no crescimento. Entretanto, não é apresentada a curva de crescimento da parte, referente ao período descrito de déficit no estado nutricional. Segundo o médico assistente, em março de 2023, a parte iniciou tratamento com o anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) adalimumabe, associado ao uso de fórmula nutricional enriquecida com TGF-Beta2, resultando em um ganho de estatura (sem especificação de medidas) e de peso corporal de 4,5kg, em 7 meses. Neste contexto, é prescrito o uso de fórmula nutricional polimérica, normocalórica, normoprotéica e hiperlipídica, com alto teor de vitaminas e minerais, enriquecida com TGF-Beta2 e sem glúten para pacientes com DC.
A DC é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida e caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenosante. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. A prevalência e a incidência em países desenvolvidos situam-se em torno de 5:100.000 e 50:100.000 respectivamente. A DC clínica ou cirurgicamente incurável, e sua história natural é marcada por ativações e remissões (1).
Crianças e adolescentes com DC apresentam elevado risco nutricional, devido à presença de sintomas como dor abdominal, diarreia e náuseas, que podem limitar a ingestão alimentar e reduzir o apetite (2). A falha no crescimento e o atraso puberal são consideradas manifestações mais severas que acometem até 30% das crianças e adolescentes com DC. Estas, de forma geral são secundárias à desnutrição, associada ao processo inflamatório e ao efeito dos glicocorticoides (3). Os principais mecanismos fisiológicos subjacentes destas manifestações são a inibição do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e a modulação do hormônio de crescimento (GH), promovendo um quadro de resistência ao GH e ocasionando a interrupção de processos metabólicos essenciais para o crescimento normal (4).
A falha no crescimento pode ser avaliada clinicamente por meio de diferentes parâmetros, entretanto todos incluem medidas seriadas da altura. São admitidos como indicativo de falha: estatura abaixo de -2 desvios padrões (DP) de escore-z, em relação à média observada para crianças da mesma idade e sexo; queda no percentil de estatura > 0,3 DP ao ano; ganho de estatura < 5 centímetros (cm) ao ano ou diminuição no ganho de estatura ? 2 cm em comparação ao ano anterior, durante o início da puberdade (3,5). O manejo da falha de

crescimento envolve a otimização da nutrição, a supressão da inflamação (através do controle da doença) e o adiamento no uso de terapias com glicocorticoides, além de monitoramento contínuo do crescimento e da progressão puberal (3).
O tratamento clínico da DC é feito com aminossalicilatos, corticosteróides, antibióticos e imunossupressores, e objetiva a indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão (1). Na doença pediátrica, o uso da nutrição enteral exclusiva como primeira linha de tratamento para a indução da remissão, vem sendo preferido ao uso de corticosteroides, devido ao efeito deletério deste medicamento no crescimento e dos prejuízos da subnutrição no desenvolvimento infanto-juvenil (6). O tratamento da DC é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. Sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteróides, imunossupressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais (1). Não há uma recomendação de dieta alimentar específica na DC. Atualmente, preconiza-se o consumo de uma alimentação saudável, entretanto intolerâncias individuais podem surgir, exigindo adaptações alimentares. As mais comuns são: intolerância à lactose e produtos lácteos, alimentos fritos, promotores de gases ou ricos em fibras (6).