

Fórmula nutricional a base de arroz  
para crianças com alergia à proteína  
do leite de vaca

Nº 378

Setembro/2018



produto/procedimento

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

# Fórmula nutricional a base de arroz para crianças com alergia à proteína do leite de vaca

Brasília – DF  
2018



2018 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

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

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

*Elaboração*

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS



## Sumário

SUMÁRIO.....	3
1. CONTEXTO.....	4
2. APRESENTAÇÃO.....	6
3. RESUMO EXECUTIVO.....	7
4. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	10
4.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	10
4.2. TRATAMENTO RECOMENDADO.....	11
5. A TECNOLOGIA.....	13
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	15
6.1. EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.....	15
6.2. AVALIAÇÃO CRÍTICA DA DEMANDA.....	16
6.3. EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	21
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	28
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	31
9. DIRETRIZES CLÍNICAS.....	35
10. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	37
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	38
12. CONSULTA PÚBLICA.....	38
12.1. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....	39
12.2. CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	46
12.3. AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	53
13. RECOMENDAÇÃO FINAL.....	53
14. DECISÃO.....	54
15. REFERÊNCIAS.....	55
ANEXO 1. ESTRATÉGIAS DE BUSCAS NAS BASES DE DADOS PESQUISADAS.....	59
ANEXO 2. CARACTERÍSTICAS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	61



## 1. 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.



## 2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 21/09/2017, pela Biolab Sanus Farmacêutica sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do hidrolisado de proteína de arroz para lactentes portadores de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) de 0 a 24 meses, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

O demandante alega que, no Brasil, o SUS disponibiliza, para tratamento da APLV, fórmulas nutricionais a base de proteína do leite de vaca extensamente hidrolisada, de aminoácidos e de soja, e solicita a incorporação da tecnologia à base de proteína do arroz extensamente hidrolisada, recentemente aprovada no Brasil pela ANVISA.

Entretanto, as fórmulas nutricionais para crianças com APLV ainda não estão disponibilizadas no âmbito do SUS, embora estejam em processo de análise.

No final de 2012, a Coordenação-Geral de Alimentação e Nutrição (CGAN), da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, solicitou à CONITEC a incorporação de três tipos de fórmulas nutricionais para crianças com APLV: à base de soja, à base de proteína extensamente hidrolisada com ou sem lactose e à base de aminoácidos. Pela falta de definição sobre o responsável pelo financiamento das fórmulas durante negociação no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), a demanda foi encerrada pela própria CGAN, que ficou de reapresentá-la assim que fosse solucionada a questão do financiamento. Em março de 2017, depois de retomadas as negociações sobre a logística de gestão e fornecimento e sobre o financiamento das fórmulas para APLV junto à CIT e SCTIE, a CGAN solicitou a reabertura da proposta de incorporação das fórmulas nutricionais para APLV.

Após recomendação favorável da CONITEC pela incorporação das fórmulas nutricionais para tratamento de crianças de 0 a 24 meses de idade com APLV, em novembro de 2017, o relatório de recomendação da CONITEC foi colocado em consulta pública e as contribuições dos participantes foram apreciadas novamente pela CONITEC em janeiro de 2018. Até o momento, a decisão sobre a incorporação das fórmulas nutricionais no SUS ainda não foi publicada.



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Fórmula nutricional à base de proteína do arroz extensamente hidrolisada (Novamil® Rice)

**Indicação:** Crianças de 0 a 24 meses com diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca (APLV).

**Demandante:** Biolab Sanus Farmacêutica

**Contexto:** A APLV é o tipo de alergia alimentar mais comum nas crianças até vinte e quatro meses e é caracterizada pela reação do sistema imunológico às proteínas do leite. Dados internacionais mostram prevalência de crianças com APLV que variam de 0,3% a 7,5% até os dois anos de idade. Não há pesquisas ou inquéritos nacionais sobre a prevalência da APLV no Brasil. No entanto, em agosto de 2012, o MS realizou um levantamento nos municípios brasileiros, nos quais foi identificada média de acompanhamento de 0,4% (0,2% a 0,7%) de crianças com APLV em serviços/programas de atenção nutricional estruturados nesses municípios pelo SUS. A conduta na APLV baseia-se na exclusão da proteína alergênica da dieta; prescrição de dieta substitutiva que proporcione todos os nutrientes necessários em crianças até 6 meses; prescrição de alimentação complementar (de 6 a 24 meses). As fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas são indicadas para crianças de até vinte e quatro meses de idade. A CONITEC avaliou a incorporação no SUS das fórmulas nutricionais à base de proteína do leite de vaca extensamente hidrolisada (FEH), de aminoácidos (FAA) e de soja (FS). O demandante solicita a incorporação da tecnologia à base de proteína do arroz extensamente hidrolisada, recentemente aprovada pela ANVISA.

**Pergunta:** O uso de fórmula de proteína de arroz extensamente hidrolisada (FAH) é eficaz, seguro e custo-efetivo em lactentes portadores de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) de 0 a 24 meses, quando comparado ao uso das fórmula para APLV à base de soja (FS), à base de proteína de leite de vaca extensamente hidrolisada (FEH) ou à base de aminoácidos (FAA)?

**Evidências científicas:** Foram incluídos 6 ensaios clínicos prospectivos com grupo comparador, dos quais 3 eram randomizados, um era quasi-randomizado e 2 não eram randomizados. Cinco estudos foram realizados na Itália e um na Espanha (Reche). Três estudos avaliaram o crescimento dos bebês, como desfecho primário, através dos z-scores de peso por idade e de altura por idade; 2 estudos avaliaram a duração da APLV, ou o tempo para alcançar a tolerância ao leite de vaca, como desfecho primário; e um estudo avaliou a tolerabilidade como desfecho





primário e o crescimento dos bebês e a duração da doença como desfechos secundários. Três estudos compararam a fórmula hidrolisada de arroz (FHA) com a fórmula de soja (FS) e com a fórmula extensamente hidrolisada a base de leite de vaca (FEH). Um estudo comparou a FHA com a FEH, outro comparou a FHA com a FS e outro comparou cinco fórmulas diferentes, FEH, FEH + lactobacillus, FHA, FS e fórmula de aminoácidos. Não foram encontradas diferenças entre a fórmula hidrolisada de arroz e as fórmulas a base de soja e extensamente hidrolisada em nenhum dos desfechos. Todas as fórmulas foram toleradas e não ocorreram reações adversas a elas.

**Avaliação econômica:** O demandante realizou uma análise de custo-minimização na perspectiva do SUS, comparando a FHA com a FEH. Com o preço considerado para a FEH e o preço proposto para a FHA, os custos de tratamento foram menores com a FHA.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Na análise de impacto orçamentário, o demandante comparou a FHA com a FEH e considerou um Market share de 10% ao ano, iniciando em 10% e terminando em 50% em 5 anos. Com o preço considerado para a FEH e o preço proposto para a FHA, os custos de tratamento foram menores com a FHA e, conseqüentemente, a sua incorporação geraria economia para o SUS em relação à FEH.

**Diretrizes nacionais e internacionais:** As diretrizes nacionais e internacionais recomendam o uso das fórmulas extensamente hidrolisadas à base de proteínas do leite de vaca como primeira opção de tratamento para APLV. Diretrizes internacionais mais recentes passaram a recomendar a fórmula à base de arroz somente para as crianças que não toleram as FEH ou como primeira opção, juntamente com a FEH, nos países onde essas fórmulas estão disponíveis.

**Considerações gerais:** o uso de fórmulas hidrolisadas a base de proteína de arroz ainda é recente para se determinar sua eficácia e segurança em longo prazo, em relação às fórmulas extensamente hidrolisadas à base de proteína do leite de vaca, consideradas primeira opção de tratamento pelas principais diretrizes internacionais.

**Recomendação preliminar da CONITEC:** Os membros do Plenário da CONITEC recomendaram que o tema seja submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da fórmula nutricional à base de proteína do arroz extensamente hidrolisada para crianças de 0 a 24 meses com diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca (APLV).

**Consulta Pública:** Foram recebidas 28 contribuições técnico-científicas e 241 contribuições de experiência e opinião durante o período de consulta pública, entre 28/04/2018 a 17/05/2018. Tanto as contribuições de experiência e opinião (51%) como as de conteúdo técnico-científico



(61%) foram em sua maioria a favor da recomendação inicial da CONITEC. As evidências clínicas adicionadas, corroboram com a versão inicial do relatório, demonstrando que não há diferenças em eficácia e segurança entre as FHA e de proteína do leite de vaca. Outras contribuições alegaram a semelhança de eficácia e segurança entre as fórmulas. A CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

**Recomendação final:** Os membros da CONITEC presentes na 69ª reunião ordinária, no dia 01 de agosto de 2018, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação da fórmula nutricional à base de proteína do arroz extensamente hidrolisada para crianças de 0 a 24 meses com diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 360/2018.

**Decisão:** Não incorporar a fórmula nutricional a base de arroz para crianças com alergia à proteína do leite de vaca no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria nº 40 de 11 de setembro de 2018, publicada no DOU de 12/09/2018.



## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

As reações adversas aos alimentos incluem qualquer reação anormal ocorrida durante ou após a sua ingestão, sendo classificadas em intolerâncias ou alergias alimentares (1).

A intolerância alimentar ocorre devido a componentes tóxicos ou químicos de alimentos ou devido a outras substâncias do próprio organismo do indivíduo. Por exemplo, intolerância à lactose por deficiência enzimática (1).

A alergia alimentar (AA) é uma reação imunológica, na qual estão envolvidas as imunoglobulinas E ou as células T e, em alguns casos, os dois mecanismos. É uma reação imunológica reprodutível, contra um antígeno alimentar específico geralmente proteico (2). A alergia alimentar é mais comum em crianças, com prevalência estimada de aproximadamente 6% em indivíduos menores de 3 anos, sendo ainda maior em indivíduos com dermatite atópica (DA): aproximadamente 35% das crianças com DA de intensidade moderada a grave tem alergia alimentar mediada por IgE.(3)

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é o tipo de alergia alimentar mais comum nas crianças até vinte e quatro meses e é caracterizada pela reação do sistema imunológico às proteínas do leite, principalmente à caseína (proteína do coalho) e às proteínas do soro (alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina) (4,5). É muito raro o seu diagnóstico em indivíduos acima desta idade, visto que há tolerância oral progressiva à proteína do leite de vaca (6,7).

Em países desenvolvidos a suspeita de APLV, a partir dos sintomas clínicos, ocorre em torno de 1 a 17% das crianças. Porém, após a investigação diagnóstica, a prevalência de crianças com APLV oscila de 0,3% a 7,5% até os dois anos, sendo que apenas 0,5% estão em aleitamento materno (8,9,10).

Não há pesquisas ou inquéritos nacionais, nem registros nos sistemas de informação do Ministério da Saúde (MS) sobre o número de crianças com APLV e sua prevalência. No entanto, em agosto de 2012 o MS encaminhou questionário para 178 municípios de médio e grande porte, dos quais 34 responderam, afirmando possuir serviços/programas de atenção nutricional estruturados para acompanhamento de crianças com APLV. Foi identificada média de acompanhamento de 0,4% (0,2% a 0,7%) de crianças com APLV nesses serviços pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

A confirmação diagnóstica da APLV é realizada a partir de história clínica sugestiva, desaparecimento dos sintomas de 1 a 30 dias com dieta de exclusão da proteína do leite de vaca



(fase de exclusão) e reaparecimento dos sintomas ao realizar o teste de provocação oral (TPO). O reaparecimento é imediato nos casos de APLV mediada por IgE (menos de duas horas, sendo mais frequente após poucos minutos). Nos casos de APLV não medida por IgE, ocorre de duas horas a sete dias (4, 5).

Não há exames complementares definitivos para o diagnóstico de APLV. A realização de exames complementares (Dosagem de Imunoglobulina E e Teste Cutâneo de Leitura Imediata - TC) é necessária apenas como apoio na avaliação de gravidade ou no diagnóstico diferencial na APLV não mediada por IgE, no entanto raramente é indicada (4,5). Estes exames devem ser interpretados apenas por médico alergologista.

Os exames endoscópicos e biópsia no trato gastrointestinal raramente são necessários e devem ser indicados apenas por especialista, bem como os outros exames laboratoriais ou radiológicos necessários para o diagnóstico diferencial.

#### **4.2. Tratamento recomendado**

A conduta na APLV baseia-se em três pontos fundamentais: exclusão da(s) proteína(s) alergênica(s) da dieta; prescrição de dieta substitutiva que proporcione todos os nutrientes necessários em crianças até 6 meses; prescrição de alimentação complementar (de 6 a 24 meses) (4,5).

As fórmulas infantis para necessidades dietoterápicas específicas são indicadas para crianças de até vinte e quatro meses de idade que apresentam história clínica sugestiva e resultados positivos no TPO compatíveis para a alergia à proteína do leite de vaca ou reação alérgica generalizada relevante em um ou mais órgão ocorrida imediatamente ou em até duas horas após a ingestão de alimentos contendo proteína do leite de vaca.

As fórmulas nutricionais utilizadas na APLV são as fórmulas à base de soja, à base de proteína extensamente hidrolisada com ou sem lactose e à base de aminoácidos (2,10,11).

A indicação do uso de fórmulas infantis para APLV deve ocorrer para substituição da alimentação em crianças menores de seis meses ou complementação para maiores de seis meses, (4,7,12) conforme descrito a seguir:

- Fórmulas nutricionais à base de soja (FS):

O uso de fórmulas à base de proteína isolada de soja não é recomendado, pelas sociedades científicas internacionais e nacionais, para crianças menores de seis meses, devido



aos riscos de efeitos adversos. Além de haver poucos ensaios clínicos duplo-cegos randomizados e metanálises realizadas com humanos (4,13).

Desta forma, as FS são indicadas como primeira opção somente para crianças de seis a vinte e quatro meses com APLV mediadas por IgE (12, 14).

- Fórmulas nutricionais à base de proteína extensamente hidrolisada (FEH):

As fórmulas extensamente hidrolisadas são toleradas em 90% dos casos de crianças menores de seis meses e em 95% das crianças acima de seis meses (2,15, 16, 17). Assim, as FEH são indicadas como primeira opção para todas as crianças até vinte e quatro meses com APLV não mediada por IgE (4,5).

- Fórmulas nutricionais à base de aminoácidos (FAA):

Somente 10% das crianças menores de seis meses e 5% das crianças acima de seis meses não toleram FEH (2,15, 16, 17), sendo necessário o uso de fórmulas nutricionais à base de aminoácidos (4,5). As FAA também devem ser a primeira opção em casos em que as crianças com APLV apresentem sintomas graves, como desnutrição protéico-energética moderada ou grave com descompensação metabólica (desidratação, acidose), sangramento intestinal intenso e anemia grave, dermatite atópica grave e generalizada, com hipoproteinemia e comprometimento no crescimento (14).

Para todas as crianças com APLV não mediada por IgE, a primeira opção deve ser fórmula extensamente hidrolisada (FEH). Caso haja remissão dos sinais e sintomas, a FEH deve ser mantida. Se houver manutenção ou piora dos sinais e sintomas, deve ser realizada troca para fórmulas à base de aminoácidos (FAA) (4,5).

Para crianças de seis a vinte e quatro meses com formas de APLV mediadas por IgE, a primeira opção deve ser a prescrição de fórmulas à base de proteína de soja (FS). Caso haja remissão dos sinais e sintomas, a FS deve ser mantida. Se houver manutenção ou piora dos sinais e sintomas, deve ser realizada troca para FEH. Caso haja remissão dos sinais e sintomas com uso de FEH, a mesma deve ser mantida. Se houver manutenção ou piora dos sinais e sintomas com uso de FEH, deve ser realizada troca para fórmulas à base de aminoácidos (FAA) (12, 14).

Após início do uso das fórmulas, a remissão de sintomas relacionados à APLV ocorre entre uma a três semanas. Assim, as fórmulas prescritas devem ser mantidas em torno de 15 dias para se concluir que os sintomas apresentados são causados em função do uso da fórmula prescrita e que há necessidade de mudança. Por exemplo: o não desaparecimento de sinais e



sintomas, como cólica infantil, sangramento intestinal ou dermatite atópica, após o uso de FEH por três dias seguidos, não é motivo para alteração imediata da prescrição para FAA.

Destaca-se que as FAA devem ser a primeira escolha nos casos em que a criança encontra-se com sintomas graves, independentemente da faixa etária, como descrito no tópico sobre FAA. Assim que houver estabilização clínica, deve ser realizada a transição para FEH ou, conforme o tipo clínico, FS (14). Caso os sintomas persistam após aproximadamente 15 dias de uso de FAA, o diagnóstico de APLV deve ser desconsiderado, o uso de FAA deve ser interrompido e a criança deve ser encaminhada ao gastroenterologista.

A introdução da alimentação complementar em crianças com APLV deve seguir os mesmos princípios do preconizado pelo Guia Alimentar para Crianças Menores de Dois Anos (18).

Em relação ao quantitativo das fórmulas, o nutricionista responsável deve realizar o cálculo das necessidades nutricionais da criança de acordo com as recomendações oficiais por idade.

Os benefícios esperados são a melhora e remissão dos sintomas; proporcionar à criança adequado crescimento e desenvolvimento adequado; e melhorar qualidade de vida da criança e família. A suspensão/alta do tratamento dar-se-á quando a criança apresentar melhora completa de sinais e sintomas relacionados à APLV; negativar TPO ao longo da conduta adotada; não apresentar TPO de monitoramento conforme protocolado; ou completar vinte e quatro meses de idade.

## 5. A TECNOLOGIA

**Tipo:** alimento infantil

**Produto:** FÓRMULA INFANTIL P/ LACENTES E D SEG. P/LACT OU CRIANÇAS DE PRIM. INF. DEST. A NECES. DIETO. ESPEC. C/REST DE LACTOSE À BASE DE PROT. HIDROL. DE ARROZ

**Nome comercial:** Novamil® Rice

**Detentor do registro:** Biolab Sanus Farmacêutica

**Fabricante:** Biolab Sanus Farmacêutica

**Indicação aprovada na Anvisa:** Crianças de 0 a 24 meses com diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca.



**Indicação proposta pelo demandante:** Crianças de 0 a 24 meses com diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca.

**Composição de nutrientes:**

Novamil® Rice contém mais de 95% dos peptídeos com peso molecular inferior a 3000 Da, sendo a maioria destes inferior a 1500 Da (19).

INFORMAÇÃO NUTRICIONAL			
	Por 100g de pó	Por 100ml da fórmula reconstituída	Por 100kcal
Valor energético	503kcal = 2106kJ	68kcal = 284kJ	100kcal = 419kJ
Carboidratos	55g	7,4g	11g
Proteínas	13g	1,8g	2,7g
Gorduras totais, das quais:	25g	3,4g	5,1g
Gorduras saturadas	12g	1,6g	2,3g
Gorduras <i>trans</i>	0g	0g	0g
Ácido linoléico	4400mg	600mg	900mg
Ácido $\alpha$ -linolênico	425mg	57mg	85mg
Fibra alimentar	0g	0g	0g
Sódio	200mg	27mg	40mg
Cálcio	450mg	61mg	89mg
Ferro	5,6mg	0,80mg	1,1mg
Potássio	500mg	68mg	99mg
Cloreto	350mg	47mg	70mg
Fósforo	250mg	34mg	50mg
Magnésio	45mg	6,1mg	8,9mg
Iodo	65mcg	8,8mcg	13mcg
Cobre	350mcg	47mcg	70mcg
Zinco	5,0mg	0,70mg	1,0mg
Selênio	11mcg	1,5mcg	2,2mcg
Manganês	100mcg	13mcg	20mcg
Cromo	23mcg	3,1mcg	4,6mcg
Molibdênio	23mcg	3,1mcg	4,6mcg
Vitamina A	450mcg RE	61mcg RE	89mcg RE
Vitamina D3	7,5mcg	1,0mcg	1,5mcg
Vitamina E	11mg $\alpha$ -TE	1,5mg $\alpha$ -TE	2,2mg $\alpha$ -TE
Vitamina K	30mcg	4,1mcg	6,0mcg
Vitamina C	60mg	8,1mg	12mg
Vitamina B1	400mcg	54mcg	79mcg
Vitamina B2	800mcg	108mcg	159mcg
Niacina	4,5mg	0,60mg	0,90mg
Vitamina B6	300mcg	40mcg	60mcg
Ácido fólico	60mcg	8,1mcg	12mcg
Ácido pantotênico	2400mcg	300mcg	500mcg
Vitamina B12	1,5mcg	0,20mcg	0,30mcg
Biotina	15mcg	2,0mcg	3,0mcg
Colina	60mg	8,1mg	12mg
Inositol	25mg	3,4mg	5,0mg
Taurina	44mg	5,9mg	8,7mg
L-carnitina	8,0mg	1,1mg	1,6mg
Nucleotídeos, dos quais:	23mg	3,2mg	4,7mg
Adenosina (AMP)	3,5mg	0,5mg	0,7mg
Citidina (CMP)	10mg	1,4mg	2,1mg
Guanosina (GMP)	1,8mg	0,20mg	0,40mg
Uridina (UMP)	5,9mg	0,80mg	1,2mg
Inosina (IMP)	1,8mg	0,20mg	0,40mg

Reconstituição com 13,5g de pó + 90ml de água = 100ml.  
Capacidade da colher-medida 4,5g

**Sobre a possível presença de arsênico no arroz**

Existe uma preocupação sobre a possível presença de arsênico no arroz e em seus produtos derivados. O arsênico é encontrado na natureza em suas formas orgânica e inorgânica, sendo que esta última tóxica.(20)

A Organização Mundial de Saúde, assim como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, estabelecem o limite máximo permitido de arsênico total na água potável de 10 $\mu$ g/L. (20,21) A agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) propôs o limite de 100 partes por bilhão (ppb) de arsênico inorgânico em cereais infantis à base de arroz.(22)



De acordo com o demandante, “Com relação à possível presença de arsênico nas fórmulas infantis à base de proteína de arroz extensamente hidrolisadas, não existem normas sobre a quantidade máxima permitida devendo-se tomar como padrão, portanto, os níveis existentes na água potável. O conteúdo de arsênico em Novamil® Rice é inferior a 10 µg/l (Vandenplas et al, 2014a), abaixo, portanto, do conteúdo máximo permitido na água potável, o que garante sua segurança neste aspecto.”

#### Preço proposto para incorporação:

QUADRO 1. APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO DE NOVAMIL RICE	Preço proposto pelo demandante para a incorporação
Lata com 400g	R\$ 67,27

## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Biolab Sanus Farmacêutica sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do hidrolisado de proteína de arroz para lactentes portadores de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) de 0 a 24 meses, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO) ELABORADA PELO DEMANDANTE

<b>População</b>	Lactentes portadores de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) de 0 a 24 meses
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Hidrolisado de proteína de arroz
<b>Comparação</b>	Proteína hidrolisada do leite de vaca
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia e benefícios farmacoeconômicos





**Pergunta elaborada pelo demandante:** O hidrolisado de proteína de arroz pode ser considerado uma boa opção alimentar aos lactentes portadores de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e/ou soja com benefícios farmacoeconômicos, em relação aos produtos utilizados no SUS?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas Medline (via Pubmed), Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library, Embase e Lilacs, com as palavras-chave: *rice based infant formula* OR *rice-hydrolysate formula* OR *hydrolysed formula based on rice protein*, o demandante selecionou 9 referências (Quadro 2), além de incluir mais uma publicação disponível em base de dados interna, sendo ao total 10 referências avaliadas pelo demandante. Os critérios de elegibilidade para seleção dos estudos foram revisões sistemáticas da literatura relacionadas à tecnologia, substituindo-as na sua ausência ou complementando-as, sempre com estudos com robustez metodológica: prospectivos, randomizados, duplo-cego, com rigor amostral e análise estatística adequada.

Os 10 estudos incluídos pelo demandante foram: Gastanaduy et al. 1990 (23), Fiocchi et al. 2006 (24), Savino et al. 2005 (25), D'Auria et al. 2003 (26), Lasekan et al. 2006 (27), Reche et al. 2010 (28), Vandenplas et al. 2014a (19), Vandenplas et al. 2014b (29), Vandenplas et al. 2014c (30) e Vandenplas et al. 2015 (31).

Os estudos foram avaliados pelo demandante com relação à qualidade e rigor metodológico com base nas Diretrizes publicadas pelo Ministério da Saúde em 2014 (4ª edição) como Orientação Metodológica para elaboração de Parecer Técnico Científico (PTC).

## **6.2. Avaliação crítica da demanda**

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou a avaliação crítica e fez as seguintes observações quanto à demanda apresentada. Em relação ao PICO, a pergunta de pesquisa descrita que objetivou a elaboração do Parecer Técnico Científico pelo demandante não corresponde ao PICO apresentado na Tabela 1. Na pergunta a população inclui pacientes com alergia ao leite de vaca e/ou de soja e os comparadores são todos os disponibilizados pelo SUS. Na estruturação do PICO, a população compreende somente os pacientes com alergia ao leite de vaca e o comparador escolhido foi a fórmula extensamente hidrolisada de proteína do leite de vaca.

Para a avaliação das referências incluídas pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou os lactentes portadores de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) de 0



a 24 meses, conforme a indicação proposta pelo demandante no formulário de submissão, e considerou como comparador qualquer fórmula nutricional incorporada ao SUS para lactentes com APLV.

Em relação ao tipo de estudo, foram considerados revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, quasi-randomizados, ou não randomizados com grupo comparador, com mais de 6 meses de seguimento. Os desfechos escolhidos para avaliação de eficácia foram os padrões de crescimento dos bebês em uso da fórmula de arroz e o desenvolvimento de tolerância ao leite de vaca (cura da APLV), além de aspectos segurança relacionados à tolerabilidade e à ocorrência de eventos adversos. Não foram considerados desfechos de avaliação de parâmetros laboratoriais.

Portanto, dentre as referências selecionadas pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou 3 estudos: Reche et al. 2010 (28), Savino et al. 2005 (25) e D'Auria et al. 2003 (26). Os motivos de exclusão dos estudos não considerados encontram-se no quadro 2 abaixo.

**QUADRO 2. AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE**

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Gastanaduy et al. 1990 (23)		Duração: comparou períodos de 9 dias de uso de fórmula a base de arroz, com 9 dias de uso com fórmula a base de caseína
Fiocchi et al. 2006 (24)		Sem grupo comparador. Avaliação da sensibilidade à fórmula de arroz através de prick test em crianças alérgicas ao leite de vaca
Savino et al. 2005 (25)	X	
D'Auria et al. 2003 (26)	X	
Lasekan et al. 2006 (27)		Ensaio clínico randomizado comparando a fórmula de arroz com a fórmula de soja em crianças saudáveis
Reche et al. 2010 (28)	X	
Vandenplas et al. 2014a (19)		No resumo descreve que a busca foi sistemática, mas no texto não apresenta metodologia, critérios de seleção de estudos, ou estudos selecionados; descreve o tratamento da APLV de forma narrativa com diferentes fórmulas.
Vandenplas et al. 2014b (29)		Estudo prospectivo sobre o uso da fórmula de arroz em crianças com APLV sem grupo comparador



Vandenplas et al. 2014c (30)		Estudo prospectivo sobre a segurança do uso da fórmula de arroz em crianças com APLV sem grupo comparador
Vandenplas et al. 2015 (31)		Revisão Narrativa

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na pergunta estruturada pela Secretaria-Executiva da CONITEC conforme Tabela 2 abaixo.

**TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC**

<b>População</b>	Lactentes portadores de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) de 0 a 24 meses
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Fórmula de proteína de arroz extensamente hidrolisada
<b>Comparação</b>	Fórmulas para APLV à base de soja, à base de proteína de leite de vaca extensamente hidrolisada ou à base de aminoácidos
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia (padrões de crescimento dos bebês e desenvolvimento de tolerância ao leite de vaca) e segurança (tolerabilidade e ocorrência de eventos adversos)
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, quasi-randomizados, ou não randomizados com grupo comparador, com mais de 6 meses de seguimento

**Pergunta:** O uso de fórmula de proteína de arroz extensamente hidrolisada é eficaz, seguro e custo-efetivo em lactentes portadores de alergia à proteína do leite de vaca (APLV) de 0 a 24 meses, quando comparado ao uso das fórmulas para APLV incorporadas ao SUS (à base de soja, à base de proteína de leite de vaca extensamente hidrolisada ou à base de aminoácidos)?

Nova busca por estudos foi realizada nas bases de dados Medline (via Pubmed), The Cochrane Library, Lilacs e Embase. As estratégias de busca encontram-se no Anexo 1.

Foram excluídos estudos em outras condições de saúde, sobre outros tipos de fórmulas infantis, sobre prevenção, em modelos animais, revisões narrativas, resumos de congresso e comentários.

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos os seguintes estudos, além dos selecionados pelo demandante:



Reche et al. 2010 (28), Savino et al. 2005 (25), D'Auria et al. 2003 (26), Berni Canani et al. 2013 (32), Terracciano et al. 2010 (33) e Agostoni et al. 2007 (34). (Figura 1)

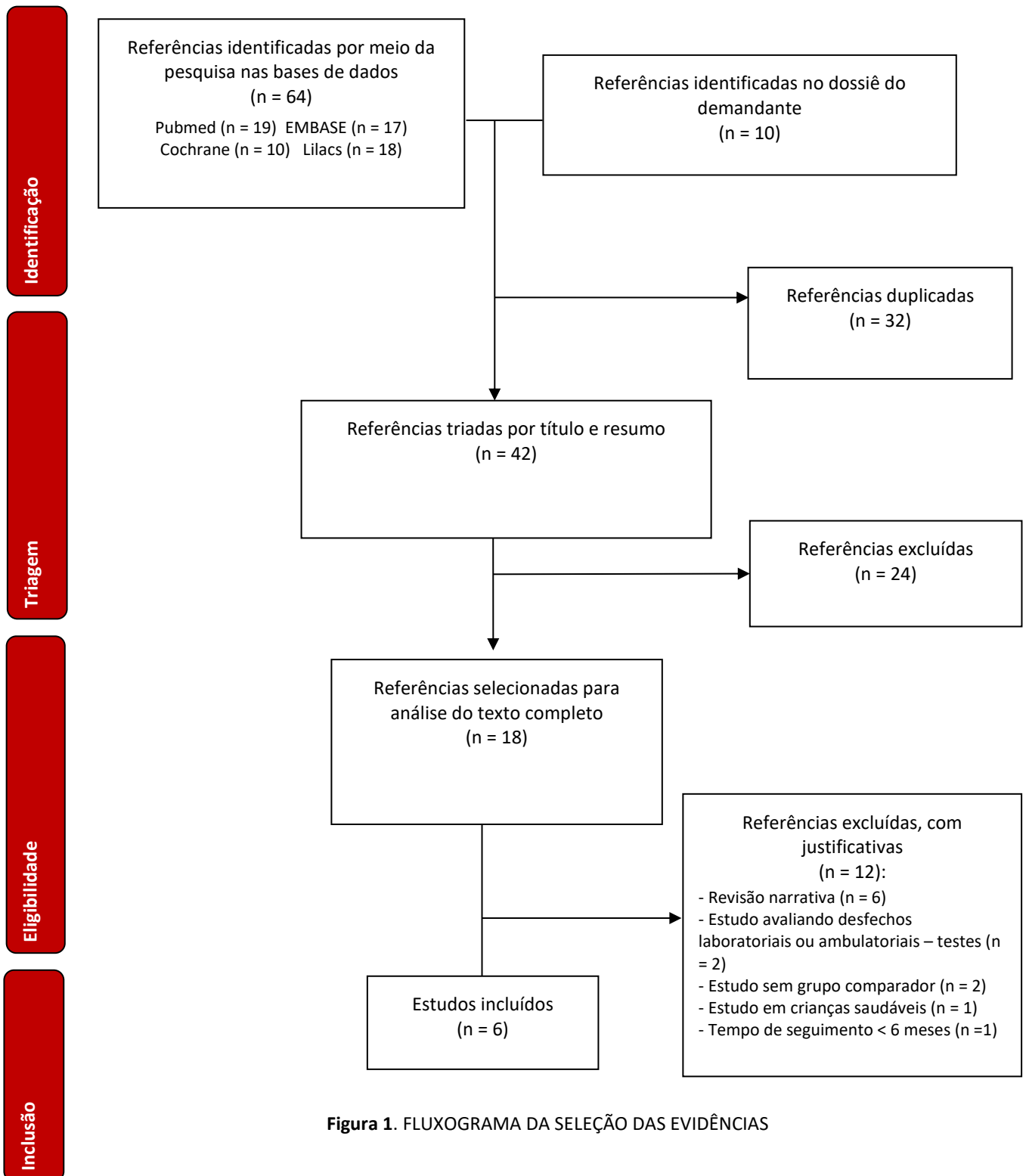


Figura 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS



### 6.3. Evidência Clínica

Foram incluídos 6 ensaios clínicos prospectivos com grupo comparador, dos quais 3 eram randomizados (Reche et al. 2010 (28), Agostoni et al. 2007 (34) e D'Auria et al. 2003 (26)), um era quasi-randomizado (Terracciano et al. 2010 (33)) e 2 não eram randomizados (Savino et al. 2005 (25) e Berni Canani et al. 2013 (32)). Três estudos compararam a fórmula hidrolisada de arroz (FHA) com a fórmula de soja (FS) e com a fórmula extensamente hidrolisada a base de leite de vaca (FEH) (25, 33, 34). Um estudo comparou a FHA com a FEH (28), outro comparou a FHA com a FS (26) e outro comparou cinco fórmulas diferentes, FEH, FEH + lactobacillus, FHA, FS e fórmula de aminoácidos (FAA). Cinco estudos foram realizados na Itália e um na Espanha (28). Três (3) estudos avaliaram o crescimento dos bebês, como desfecho primário, através dos z-scores de peso por idade e de altura por idade (25,32,34); 2 estudos avaliaram a duração da APLV, ou o tempo para alcançar a tolerância ao leite de vaca, como desfecho primário (32,34); e um estudo avaliou a tolerabilidade como desfecho primário e o crescimento dos bebês e a duração da doença como desfechos secundários (28). A duração dos estudos variou de 6 meses (26,34) a mais de 26 meses (33). As características dos estudos e as avaliações de suas qualidades metodológicas encontram-se no Anexo 2.

Os resultados dos estudos serão apresentados a seguir por desfecho.

#### **Parâmetros de crescimento dos bebês**

Esse desfecho foi avaliado em três ECR (Agostoni et al. 2007 (34) e D'Auria et al. 2003 (26), como desfecho primário, e Reche et al. 2010 (28), como desfecho secundário) e um ensaio clínico não randomizado (25).

Um ensaio clínico aberto avaliou bebês com APLV randomizados em três grupos para receber diferentes tipos de fórmulas: proteína de soja (n = 37), arroz hidrolisado (n = 36) e caseína hidrolisada (n = 35). Os grupos de bebês foram comparados entre si de acordo com o tipo de fórmula utilizada e também com um grupo controle não randomizado, que manteve a amamentação com leite materno até os 12 meses de idade. As diferenças entre os 6 e 12 meses de idade de para os z-scores de peso para a idade, de comprimento para a idade e de peso para a altura, desfecho primário, foram significativas somente para o peso para a idade, em comparações bivariadas, para crianças alimentadas com fórmula a base de arroz (média + 0,34 z; p = 0,019) e a base de caseína (média + 0,32 z; p = 0,029) versus a fórmula de soja. Não houve diferenças significativas nos z-scores das fórmulas em comparação ao leite materno. (34) (Tabela 3)



**TABELA 3. DIFERENÇAS DOS Z-SCORES DE PESO POR IDADE (WA), ALTURA POR IDADE (LA) E PELO POR ALTURA (WL) ENTRE 6 E 12 MESES PARA TODOS OS GRUPOS (MÉDIA E IC 95%)**

Table 4. Six to 12 months differences for WA ( $\Delta$  WA), LA ( $\Delta$  LA), and WL ( $\Delta$  WL) z-scores for all the groups (mean and 95% CI)

	Soy (n = 32)	CHy (n = 31)	RHy (n = 30)	BF (n = 32)	p-Value
$\Delta$ WA	-0.16 (-0.36 to 0.04) <sup>a</sup>	0.16 (-0.05 to 0.38) <sup>b</sup>	0.18 (-0.02 to 0.38) <sup>b</sup>	-0.10 (-0.28 to 0.07)	0.023
$\Delta$ LA	0.11 (-0.14 to 0.37)	0.23 (-0.10 to 0.58)	0.24 (0.01-0.47)	0.01 (-0.20 to 0.23)	0.548
$\Delta$ WL	-0.18 (-0.50 to 0.14)	0.08 (-0.17 to 0.33)	0.21 (-0.17 to 0.59)	-0.09 (-0.40 to 0.20)	0.286

Different superscripts (<sup>a</sup>, <sup>b</sup>) indicate significant between-group comparisons at bivariate analysis.

CHy = fórmula de caseína hidrolisada; RHy = fórmula de arroz hidrolisado; BF = breast feeding

O estudo D'Auria (2003) avaliou bebês com dermatite atópica e APLV randomizados para receber fórmula de proteína hidrolisada de arroz (n = 8) ou fórmula a base de soja (n = 8). Em relação aos índices de crescimento durante o estudo, não foi observada nenhuma variação significativa de peso e altura nos dois grupos em relação aos padrões normais e não houve diferenças estatisticamente significativas nos z-scores de peso por idade e de altura por idade entre os grupos. As médias (medianas) de z-scores de peso por idade e de altura por idade variaram de -0,30 (-0,34) até -0,09 (-0,08) e de -0,21 (-0,14) até 0,11 (0,15), respectivamente, no grupo que recebeu o hidrolisado de arroz; e variaram de -0,10 (-0,21) até 0,07 (0,12) e de -0,12 (-0,23) até 0,27 (0,37), respectivamente, no grupo controle. Três bebês (2 no grupo hidrolisado de arroz e 1 no grupo da soja) apresentaram z-scores de peso por idade menores que -1 no início e ao final do estudo. No grupo do hidrolisado de arroz, um bebê do sexo feminino piorou o z-score de peso por idade -0,88 para -1,24. Z-scores de altura por idade menores que -1 foram apresentados por 6 bebês no início do estudo (2 no grupo hidrolisado de arroz e 4 no grupo da soja), mas somente um bebê do sexo masculino apresentou um z-score de altura por idade menor que -1 ao final do estudo. (26)

Em um ECR aberto, não houve diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros de crescimento (z-scores de peso para idade, de altura para idade e de peso por altura) entre as fórmulas parcialmente hidrolisada de proteína de arroz (n = 41) e extensamente hidrolisada (40% caseína e 60% soro de leite de vaca, n = 40) (dados mostrados em gráfico, não sendo possível determinar os valores), até os 24 meses dos bebês que participaram do estudo. Esse desfecho foi secundário no estudo. (28)

O ensaio clínico não randomizado de Savino (2005) avaliou o crescimento de bebês com dermatite atópica e APLV alimentados com uma fórmula hidrolisada de arroz (n = 15), comparados com bebês alimentados com uma fórmula de soja (n = 17) ou uma fórmula extensivamente hidrolisada de caseína (n = 26), nos primeiros 2 anos de vida. Trinta bebês com dermatite atópica sem APLV foram recrutados como grupo controle. (25)



O z-score de peso por idade foi significativamente menor no grupo que recebeu as intervenções do que no grupo controle ( $p < 0,05$ ), exceto no nascimento, quando o z-score do peso por idade do grupo intervenção era maior que do controle. (25)

Não foram encontradas diferenças significativas no z-score de peso por idade entre os subgrupos de crianças que receberam as 3 fórmulas, durante os primeiros 2 anos de vida. Entretanto, foram observadas diferenças entre o subgrupo que recebeu a fórmula hidrolisada de arroz e o grupo controle nos intervalos de 9 meses a 1 ano ( $p = 0,025$ ) e de 1 a 1,5 anos ( $p = 0,020$ ) de idade. Por outro lado, o z-score de peso por idade para os subgrupos que receberam soja ou a fórmula extensamente hidrolisada eram comparáveis ao do grupo controle, mas o da fórmula extensamente hidrolisada foi significativamente menor durante o primeiro trimestre de vida. (25) (Tabela 4)

**TABELA 4. Z-SCORES DE PELO POR IDADE (MÉDIA E DESVIO PADRÃO) DE BEBÊS ALIMENTADOS COM FEH, FS, FÓRMULA HIDROLISADA DE ARROZ E DIETA LIVRE (CG) DURANTES OS PRIMEIROS 2 ANOS DE VIDA**

Table V. Z-score of weight for age (mean and standard deviation) of infants fed with eHCF, SF, RHF and free diet (CG) during the first 2 y of life.

Age (y)	0	0-0.25	0.25-0.5	0.5-0.75	0.75-1	1-1.5	1.5-2
eHCF (1)	0.04 (0.79)	-0.39* (0.55)	-0.24 (1.12)	-0.51 (1.02)	-0.44 (0.82)	-0.42 (0.93)	-0.16 (1.07)
SF (2)	0.06 (0.97)	/	-0.47 (0.57)	-0.62 (0.96)	-0.44 (0.83)	-0.49 (0.97)	0.28 (1.32)
RHF (3)	-0.42 (0.46)	/	-0.44 (0)	-0.74 (0.49)	-1.14§ (0.78)	-0.99# (0.51)	-0.85 (0.51)
CG (4)	-0.35 (0.88)	0.34* (0.69)	-0.04 (0.59)	-0.24 (0.69)	-0.1§ (0.81)	0.03# (0.76)	0.3 (1.01)
Statistics	F=1.58 $p=0.201$	F=18.76 $p=0.000$	F=1.29 $p=0.284$	F=1.13 $p=0.342$	F=3.28 $p=0.025$	F=3.49 $p=0.020$	F=2.77 $p=0.047$

\* 4 vs 1,  $p < 0.05$ .

§ 4 vs 3,  $p < 0.05$ .

# 4 vs 3,  $p < 0.05$ .

### Duração da doença

Esse desfecho foi apresentado por três estudos: 1 ECR, 1 ensaio clínico quasi-randomizado e 1 ensaio clínico não randomizado.

Em um ECR aberto, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que receberam fórmula hidrolisada de arroz e fórmula extensamente hidrolisada, no número de bebês que não se tornaram tolerantes ao leite de vaca durante o seguimento do estudo (desfecho secundário). No grupo da fórmula extensamente hidrolisada, 21 bebês foram tolerantes ao leite de vaca aos 12 meses, 28 aos 18 meses e 31 aos 24 meses. No grupo da





fórmula hidrolisada de arroz, 18 foram tolerantes ao leite de vaca aos 12 meses, 26 aos 18 meses e 31 aos 24 meses. (28)

Um estudo quasi-randomizado (33) avaliou a duração da APLV em 72 bebês recebendo 3 tipos diferentes de fórmulas: a base de soja, extensivamente hidrolisada de proteína de leite de vaca e a base de proteína hidrolisada de arroz. Cinquenta e um (51) pacientes adquiriram tolerância ao leite de vaca durante o estudo e 21 permaneceram sintomáticos. Em toda a amostra, a duração mediana da APLV estimada foi de 28 (variação de 18 a 36) meses e a média foi de  $30 \pm 2,4$  meses, estimadas pela análise de Kaplan-Meier. Os participantes que adquiriram tolerância durante o estudo alcançaram com  $34,1 \pm 15,2$  (10 a 78) meses, em média. A idade média dos 19 bebês que não adquiriram tolerância ao final do estudo, no último teste de provocação oral positivo, foi de  $57 \pm 14,6$  (34 a 93) meses. (33)

Na análise das curvas Kaplan-Meier de duração da doença, estratificadas pelo tipo de fórmula, houve uma diferença estatisticamente significativa entre as 3 fórmulas após 20 meses. A mediana estimada de duração da doença, ou o tempo para alcançar a tolerância, foi de 56 meses (IC 95% não aplicável; média:  $40,2 \pm 4,8$  DP meses) no grupo que recebeu a fórmula extensamente hidrolisada; 20 (IC 95% 10-33; média  $24,3 \pm 3,6$  DP) meses no grupo com a fórmula hidrolisada de arroz; e 28 (IC 95% 11-37; média  $24,3 \pm 2,6$  DP) meses no grupo com a fórmula de soja. As fórmulas hidrolisadas de arroz e de soja, mas não a extensamente hidrolisada, geraram altos e significativos valores de *hazard ratios* (HR) preditivos de uma menor duração da APLV. As comparações entre as fórmulas de arroz e de soja não resultaram diferenças significativas em HR. Os achados foram confirmados após ajuste de outros fatores em análises multivariadas. A amamentação com leite materno não alterou de forma significativa as diferenças entre os grupos na duração da doença. (33) (Tabela 5)

Numa análise de subgrupos sensibilizados ou não à soja, foi observado que no grupo sensibilizado, o uso das fórmulas a base de arroz ou de soja não foram preditores de menor duração da doença. (33)



**TABELA 5. IMPACTO DA DIETA NA DURAÇÃO DA APLV (HAZARD RATIOS - HR MAIORES PREDIZEM UMA MENOR DURAÇÃO DA DOENÇA)**

Table 2. Impact of dietary regimen on cow's milk allergy duration [higher hazard ratio (HR) predicts a shorter duration]

Variable	HR	95% CI		P
Whole population (N = 72)				
HRF vs. Soy	1.32	0.72	2.42	0.37
HRF vs. eHF	3.01	1.35	6.71	0.007
Soy vs. eHF	2.29	1.03	5.08	0.04
HRF vs. Soy*	1.22	0.66	2.24	0.53
HRF vs. eHF*	3.09	1.37	6.97	0.007
Soy vs. eHF*	2.54	1.13	5.71	0.02
Not sensitized to soy (N = 50)				
Soy vs. eHF	6.53	1.44	29.68	0.015
HRF vs. eHF	8.02	1.82	35.31	0.006
Soy-sensitized (N = 22) <sup>†</sup>				
Soy vs. eHF	0.81	0.25	2.63	0.729
HRF vs. eHF	0.96	0.22	4.27	0.958

\*Adjusted for factors identified as relevant for onset of tolerance in reference [7].

<sup>†</sup> $\chi^2$ -test P for the interaction of soy sensitization with treatment = 0.095.

eHF, extensively hydrolysed formula; HRF, hydrolysed rice formula.

Um ensaio clínico prospectivo não randomizado avaliou a taxa de bebês com APLV que adquiriu tolerância clínica ao leite de vaca, após 12 meses em dieta de exclusão com as diferentes fórmulas prescritas pelo médico. Os bebês foram avaliados em grupos de acordo com o tipo de fórmula nutricional que estavam recebendo: Grupo 1: Fórmula de caseína extensivamente hidrolisada (FCEH; n = 55); Grupo 2: FCEH + *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG; n = 71); Grupo 3: Fórmula de proteína hidrolisada de arroz (FHA; n = 46); Grupo 4: Fórmula à base de soja (FS; n = 55); e Grupo 5: Fórmula à base de aminoácidos (FAA; n = 33). (32)

Os grupos 1 e 2 demonstraram maiores taxas de tolerância ao leite de vaca em relação aos outros grupos (Tabela 6). Aos bebês com um teste de provocação oral negativo aos 12 meses, foi permitido o consumo de pelo menos um copo cheio de leite de vaca por dia, sem sinais e sintomas relacionados à APLV, nos 6 meses seguintes. A taxa de bebês alcançando tolerância aos 12 meses de estudo também foi subdividida de acordo com o mecanismo da APLV, mediada por IgE ou não mediada por IgE. Após análises de regressão, a taxa de alcance de tolerância ao final do estudo foi influenciada pelo mecanismo da APLV: foi menor nos bebês com APLV mediada por IgE (OR = 0,12; IC 95% 0,06 a 0,26; p < 0,001) e pelo tipo de fórmula, sendo aumentada com o uso de FCEH e FCEH + LGG (Tabelas 7 e 8). (32)



**TABELA 6.** TAXA DE PACIENTES QUE ALCANÇARAM TOLERÂNCIA AO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL APÓS 12 MESES DE DIETA DE EXCLUSÃO COM USO DE DIFERENTES FÓRMULAS

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
<b>EHCF vs EHCF + LGG</b>	4.822	2.210-10.521	<.001
<b>EHCF vs SF</b>	0.400	0.176-0.907	.026
<b>EHCF vs RHF</b>	0.625	0.277-1.412	.257
<b>EHCF vs AAF</b>	0.287	0.102-0.806	.015
<b>EHCF + LGG vs SF</b>	0.083	0.036-0.193	<.001
<b>EHCF + LGG vs RHF</b>	0.130	0.056-0.300	<.001
<b>EHCF + LGG vs AAF</b>	0.060	0.021-0.170	<.001
<b>SF vs RHF</b>	1.563	0.651-3.753	.316
<b>SF vs AAF</b>	0.718	0.243-2.117	.547
<b>RHF vs AAF</b>	0.459	0.156-1.350	.152

**TABELA 7.** TAXA DE PACIENTES QUE ALCANÇARAM TOLERÂNCIA AO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL APÓS 12 MESES DE DIETA DE EXCLUSÃO COM USO DE DIFERENTES FÓRMULAS EM 5 GRUPOS SUBDIVIDIDOS DE ACORDO COM O MECANISMO DE APLV: **APLV MEDIADA POR IGE**

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
<b>EHCF vs EHCF + LGG</b>	3.750	1.134-12.398	.027
<b>EHCF vs SF</b>	0.450	0.098-2.068	.461
<b>EHCF vs RHF</b>	0.286	0.051-1.595	.245
<b>EHCF vs AAF</b>	-	-	.067
<b>EHCF + LGG vs SF</b>	0.120	0.029-0.502	.002
<b>EHCF + LGG vs RHF</b>	0.076	0.015-0.392	<.001
<b>EHCF + LGG vs AAF</b>	-	-	<.001
<b>SF vs RHF</b>	0.635	0.096-4.207	1.000
<b>SF vs AAF</b>	-	-	.275
<b>RHF vs AAF</b>	-	-	.517



**TABELA 8.** TAXA DE PACIENTES QUE ALCANÇARAM TOLERÂNCIA AO TESTE DE PROVOCAÇÃO ORAL APÓS 12 MESES DE DIETA DE EXCLUSÃO COM USO DE DIFERENTES FÓRMULAS EM 5 GRUPOS SUBDIVIDIDOS DE ACORDO COM O MECANISMO DE APLV: **APLV NÃO MEDIADA POR IGE**

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
<b>EHCF vs EHCF + LGG</b>	9.870	2.502-38.931	<.001
<b>EHCF vs SF</b>	0.328	0.117-0.923	.032
<b>EHCF vs RHF</b>	0.939	0.316-2.793	.910
<b>EHCF vs AAF</b>	0.333	0.100-1.109	.069
<b>EHCF + LGG vs SF</b>	0.033	0.008-0.134	<.001
<b>EHCF + LGG vs RHF</b>	0.095	0.023-0.399	.001
<b>EHCF + LGG vs AAF</b>	0.034	0.007-0.154	<.001
<b>SF vs RHF</b>	2.860	0.940-8.703	.061
<b>SF vs AAF</b>	1.015	0.299-3.448	.980
<b>RHF vs AAF</b>	0.355	0.100-1.265	.106

#### **Tolerância às fórmulas**

Um ECR aberto avaliou o potencial alergênico às fórmulas parcialmente hidrolisada de proteína de arroz (n = 41) e extensamente hidrolisada (40% caseína e 60% soro de leite de vaca, n = 40), como desfecho primário, e não encontrou diferenças significativas de tolerância clínica entre os grupos, apesar de 1 criança no grupo da fórmula extensamente hidrolisada ter apresentado reação imediata de urticária na face e no tronco. Todas as crianças mostraram boa tolerância digestiva às fórmulas estudadas (ausência de vômito ou outros sintomas digestivos); 1 bebê no grupo da fórmula de arroz apresentou constipação grave, que já era presente no momento da entrada no estudo. (28)

No ECR de DAuria (2003), que comparou o hidrolisado de arroz com a fórmula de soja, todos os bebês completaram os 6 meses de estudo e não foi observada nenhuma reação adversa às fórmulas administradas. Os níveis médios de todos os parâmetros estavam dentro da faixa normal em ambos os grupos ao final do estudo, sem diferenças significativas entre os grupos. (26)



## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou uma análise de custo minimização de Novamil® Rice comparado às fórmulas infantis extensamente hidrolisadas à base de leite de vaca, visto que os estudos mostraram que não há diferenças entre a eficácia e a segurança dessas fórmulas. Foram considerados os custos diretos de aquisição das fórmulas e não foram incluídos custos diretos, como exames e diagnóstico, e indiretos.

A avaliação apresentada pelo demandante foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. (

Quadro 2.)

**QUADRO 2. CARACTERÍSTICAS DO DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE**

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Fórmula infantil extensamente hidrolisada à base de leite de vaca (FEH)	Adequado, mas poderia ter sido feita a comparação com todas as fórmulas em avaliação pelo SUS, seguindo o PICO avaliado
3. População em estudo e subgrupos	Bebês de 0 a 2 anos com APLV	Adequado
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Não se aplica	–
5. Horizonte temporal	Não se aplica	–
6. Taxa de desconto	Não se aplica	–
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado
8. Medidas da efetividade	Não se aplica	–
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não se aplica	–
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Dados de compras públicas disponíveis no COMPRASNET em 2016 e atas de registro de preço de secretarias municipais e estaduais de 2016 até 2018	Adequado



<b>11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Não se aplica	–
<b>12. Método de modelagem</b>	Não se aplica	–
<b>13. Pressupostos</b>	Para o consumo máximo mensal, foi adotada a média de 13 latas de fórmulas infantis para a faixa etária de 0 a 2 anos, de acordo com a Nota Técnica AF/SS nº 8 de 2013.	Adequado
<b>14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Determinística univariada	Adequado

De acordo com o demandante, para a obtenção do preço das fórmulas, foram utilizados dados de compra disponíveis no Portal COMPRASNET. Para o cenário de aquisição de Novamil® Rice, foi proposto o preço de R\$ 67,27 por lata de 400g, visto que o produto ainda não foi adquirido por compras públicas.

Para o cenário de referência, ou seja, a aquisição de fórmulas infantis extensamente hidrolisadas à base de leite de vaca (FEH), foi realizada a média ponderada dos preços praticados em 2016, conforme as atas de preços, utilizando os códigos CATMAT BR 0403959 e BR 0434219. A média ponderada para FEH foi de R\$104,17. Foi realizada também uma consulta aos preços registrados em 50 atas municipais e estaduais, com vigência de 2016 até 2018. A média ponderada dessas 50 atas foi de R\$79,46.

Para determinar o número de latas de fórmulas infantis a serem utilizadas mensalmente, foi adotada a média de consumo máximo mensal para a faixa etária de 0 a 2 anos (8 a 16 latas), de 13 latas/mês ou 156 latas/ano, baseando-se na previsão máxima estabelecida pela Nota Técnica nº 08, de 01/10/2013, da Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde de São Paulo.

A partir desses dados, foi calculado o custo anual de tratamento por paciente. (Quadro 2.)



**TABELA 9. CÁLCULO DO CUSTO ANUAL DE TRATAMENTO POR PACIENTE, BASEADO NOS PREÇOS DISPONÍVEIS DAS FÓRMULAS INFANTIS**

Fórmula infantil	Preço Sugerido	Preço Unitário Média Ponderada Consulta Atas	Preço unitário média atas COMPRASNET	Custo anual de tratamento, utilizando 13 latas-mês
Novamil® Rice	R\$67,27	NE*	NE*	R\$10.494,56
Cenário referência	NA	R\$79,46	R\$104,17	R\$12.395,76
<b>Custo-minimização</b>				<b>R\$1.901,20</b>

\*NE – Não encontrado

Fonte: dossiê do demandante

Conforme a análise do demandante, a análise de custos apresentou uma economia de R\$1.901,20 por paciente-ano com a aquisição da nova tecnologia Novamil® Rice em relação às opções disponíveis no SUS. O demandante foi conservador e considerou o menor valor obtido pela média de preço unitário de lata, obtido nas atas municipais e estaduais.

O demandante realizou uma análise de sensibilidade determinística univariada, utilizando a variação de 55% a 130% nos custos de aquisição das fórmulas e também na quantidade média de latas de leite consumidas pela população alvo. Para a quantidade de latas, foi utilizada a variação de 8 (mínimo) até o máximo de 16 (máximo) latas, seguindo o estabelecido na Nota Técnica AF/SS nº 08/2013. O resultado da análise de sensibilidade está descrito na tabela 10.

**TABELA 10. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE REALIZADA PELO DEMANDANTE**

Fórmula Infantil	Limite Inferior	Total Lim. Inf.-ano	Limite Superior	Total Lim. Máx.-ano
<b>Novamil® Rice</b>				
Quantidade Latas	8	<b>96</b>	16	<b>192</b>
Preço	R\$37,00	<b>R\$3.552,00</b>	R\$87,45	<b>R\$16.791,29</b>
<b>Cenário Referência*</b>				
Quantidade Latas	8	<b>96</b>	16	<b>192</b>
Preço	R\$43,70	<b>R\$4.195,49</b>	R\$103,30	<b>R\$19.833,22</b>
Análise de Sensibilidade	R\$6,70	<b>R\$643,48</b>	R\$15,84	<b>R\$3.041,93</b>

Fonte: dossiê do demandante



## 8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante calculou o impacto orçamentário definindo dois cenários: cenário de referência (custo médio das fórmulas infantis à base de proteína do leite extensamente hidrolisada – FEH); cenário alternativo (fórmula infantil Novamil® Rice).

O horizonte temporal adotado foi de 5 anos.

A população-alvo foi estimada a partir da projeção populacional calculada pelo IBGE, para a faixa etária de 0 a 2 anos, de 2017 a 2022. A taxa média de crescimento populacional para o período de 5 anos foi de -1,15%. (Tabela 11)

**TABELA 11. PROJEÇÃO DO CRESCIMENTO POPULACIONAL PARA A FAIXA ETÁRIA DE 0 A 2 ANOS**

Idade	2017	2018	2019	2020	2021	2022
0-2 anos	5.644.242	5.576.454	5.510.874	5.447.361	5.385.924	5.326.117
Cresc. Pop	--	-1,20%	-1,18%	-1,15%	-1,13%	-1,11%

Fonte: IBGE, 2017

Fonte: dossiê do demandante

A incidência da APLV considerada foi de 0,71%, estimada a partir da demanda de fórmulas infantis no Estado de São Paulo. Inicialmente, foram verificados os números máximos de latas a serem consumidas entre 2016 e 2017, a partir de dados disponíveis na Ata de Registro de Preços do Estado de São Paulo com homologação em 2016, para as 3 opções de fórmulas infantis recomendadas para crianças de até 2 anos com APLV, com um número máximo de 1.547.413 latas para serem consumidas entre 2016 e 2017. (Tabela 12)

Foi adotada a média de consumo mensal máximo de 13 latas, para a faixa etária de 0 a 2 anos, baseada na previsão estabelecida pela Nota Técnica AF/SS nº 8/2013. (Quadro 3)

A partir do número máximo de latas que serão consumidas em um período de 1 ano e da quantidade média de latas/mês, o demandante estimou que aproximadamente 9.732 tratamentos seriam realizados por ano no Estado de São Paulo. Esses dados foram cruzados com a projeção do IBGE de 1.420.564 crianças de 0 a 2 anos residentes no Estado de São Paulo e estimou-se que aproximadamente 0,71% dessa população utilizam as fórmulas infantis para APLV.





**TABELA 12.** REGISTRO DE ATAS DE REGISTROS DE PREÇOS DO ESTADO DE SÃO PAULO

FÓRMULA	APRESENTAÇÃO (GR)	ATA	HOMOLOG.	VALIDADE	PREÇO UNIDADE	MARKET SHARE	Nº LATAS
FEH*	400	P058/2016	20/08/2016	19/08/2017	R\$ 42,00	35,3%	540.490
FS**	800	P239/2016	19/11/2016	18/11/2017	R\$ 39,04	14,7%	225.340
FAA***	400	P067/2017	25/07/2017	24/07/2018	R\$ 62,12	49,9%	763.855

Fonte: dossiê do demandante

**QUADRO 3.** QUANTIDADE DE FÓRMULA INFANTIL PREVISTA PARA CRIANÇAS DE ATÉ 2 ANOS DE IDADE

Quantidade de fórmula infantil prevista para crianças até 2 anos de idade						
Idade	Volume	Diluição	Nº mamadas/dia	Esquema alimentar	g de pó/dia	Nº latas/mês (máximo)
1 mês	100 ml	90ml água + 3med	12	Apenas fórmula	180g	14
2 meses	140ml	120ml água + 4 med	10	Apenas fórmula	200g	15
3 meses	170ml	150ml água + 5 med	8	Apenas fórmula	200g	15
4 meses	170ml	180ml água + 5 med	8	Apenas fórmula	210g	16
5 meses	210ml	180ml água + 6med	8	Apenas fórmula	210g	16
6 meses	240ml	210ml água + 7 med	6	Fórmula + dieta	210g	16
7 meses	240ml	210ml água + 7med	5	Fórmula + dieta	175g	13
8 meses	240ml	210ml água + 7med	5	Fórmula + dieta	175g	13
9 meses	240ml	210ml água + 7med	5	Fórmula + dieta	175g	13
10 meses	240ml	210ml água + 7med	4	Fórmula + dieta	140g	10
11 meses	240ml	210ml água + 7med	4	Fórmula + dieta	140g	10
12-24 meses	240ml	210ml água + 7med	3	Fórmula + dieta	105g	8

Fonte: São Paulo, 2013

Fonte: dossiê do demandante

Os preços utilizados para as fórmulas foram os mesmos utilizados na análise de custo-minimização: R\$ 79,46 para a FEH e R\$ 67,27 para Novamil® Rice.

O demandante considerou que a nova tecnologia será incorporada gradativamente, com um Market Share inicial de 10% até atingir 50%, em relação ao cenário de referência.

Com esses dados, o demandante calculou o gasto estimado para cada um dos cenários: referência (fórmulas FEH) e alternativo (Novamil® Rice). O impacto orçamentário da incorporação do Novamil® Rice foi calculado a partir da diferença entre os 2 cenários, com um Market share de 50% em 5 anos. Dessa forma, a incorporação de Novamil® Rice, no programa



de tratamento para APLV na população pediátrica de 0 a 2 anos de idade, traria uma economia média de 4,6% (R\$ 38.937.245,00) em 5 anos. (Tabelas 13 e 14)

**TABELA 13.** CÁLCULO DO NÚMERO DE LATAS CONSUMIDAS E DO CUSTO DE AQUISIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA, DE ACORDO COM UM MARKET SHARE PROGRESSIVO DE 10% AO ANO PARA O NOVAMIL RICE

Ano	%	Unidade	Novamil Rice	%	Unidade	Cenário Referência	Total
2018	10	Latas	219.665	90	Latas	1.976.989	2.196.654
		R\$	R\$14.777.506,52		R\$	R\$ 157.091.514,17	171.869.021
2019	20	Latas	434.263	80	Latas	1.737.051	2.171.314
		R\$	R\$29.214.078,65		R\$	R\$ 138.026.107,99	167.240.187
2020	30	Latas	643.880	70	Latas	1.502.387	2.146.267
		R\$	R\$43.315.615,70		R\$	R\$ 119.379.658,95	162.695.275
2021	40	Latas	848.603	60	Latas	1.272.905	2.121.508
		R\$	R\$57.087.926,24		R\$	R\$ 101.145.038,25	158.232.964
2022	50	Latas	1.048.518	50	Latas	1.048.518	2.097.036
		R\$	R\$70.536.729,45		R\$	R\$ 83.315.225,79	153.851.955

Fonte: dossiê do demandante

**TABELA 14.** CÁLCULO DA ECONOMIA AO SUS COM A INCORPORAÇÃO CRESCENTE DO NOVAMIL® RICE EM RELAÇÃO AO CENÁRIO EM MANTER-SE A FORMULAÇÃO REFERÊNCIA (FEH), VARIANDO-SE A COBERTURA DA POPULAÇÃO ALVO COM APLV ENTRE 0 E 2 ANOS

Ano	Market Share	Economia	Porcentagem
2018	10%	-R\$2.677.106	-1,5%
2019	20%	-R\$5.292.448	-3,1%
2020	30%	-R\$7.847.095	-4,6%
2021	40%	-R\$10.342.099	-6,1%
2022	50%	-R\$12.778.496	-7,7%
<b>Total 5 anos</b>		<b>-R\$38.937.245</b>	<b>-4,6%</b>

Fonte: dossiê do demandante

O demandante realizou uma análise de sensibilidade determinística univariada do impacto orçamentário, delimitando um valor mínimo e máximo para os componentes que impactam diretamente na projeção de gastos no cenário de incorporação. Os custos das tecnologias foram variados de 55% a 130%, a quantidade de latas de 8 a 16 e a projeção de crianças de 0 a 2 anos com APLV. (Tabela 15) O Market share foi mantido.

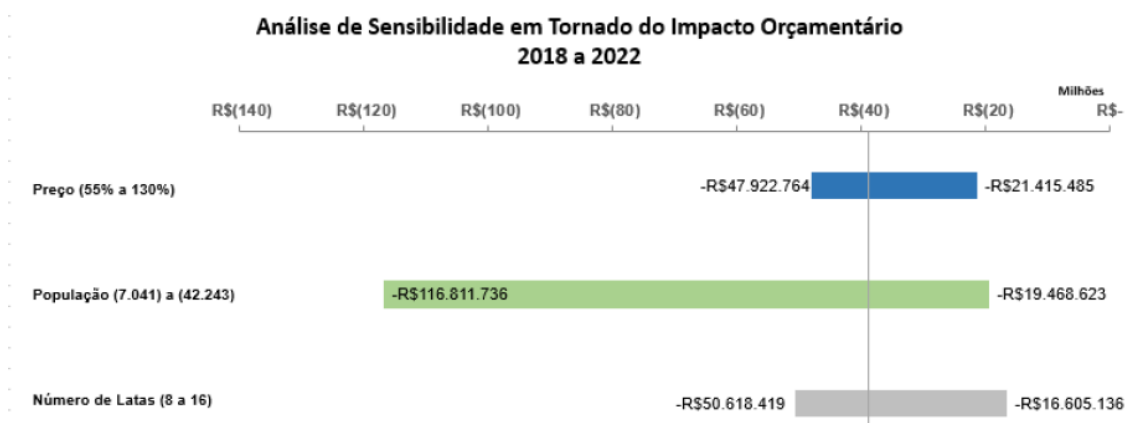


**TABELA 15. VARIÁVEIS UTILIZADAS NA ELABORAÇÃO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA**

Variáveis	Limite inferior	Valores Esperados	Limite Superior
Preço Novamil® Rice	R\$37,00	R\$67,27	R\$87,45
Preço cenário referência*	R\$43,70	R\$79,46	R\$103,30
População 2017	7.041	14.081	42.243
Número de latas consumidas mês	8	13	16

Fonte: dossiê do demandante

De acordo com o gráfico de tornado feito pelo demandante, a economia se manteve com o Novamil® Rice, quando comparado à FEH.



Fonte: dossiê do demandante

#### **Comentários da Secretaria-Executiva da CONITEC:**

Considerando a mesma eficácia e segurança das fórmulas extensamente hidrolisadas de arroz ou de proteínas do leite de vaca, independente de qualquer variação em população ou no número de latas utilizadas das fórmulas, a fórmula mais barata sempre causará economia em relação a mais cara.

No Relatório da CONITEC “Fórmulas nutricionais para crianças com alergia à proteína do leite de vaca” (35), colocado em consulta pública nº 63 de 29/11/2017 a 18/12/2017, os valores médios utilizados para as fórmulas hidrolisadas a base de leite de vaca foram obtidos através um levantamento feito em 2017 pelo Conass e Conasems sobre a quantidade e valores de fórmulas nutricionais que estão sendo dispensadas pelas Secretarias Estaduais e Municipais de



Saúde. Considerando os valores das compras via protocolo estadual ou municipal, os valores médios das fórmulas hidrolisadas variaram de R\$ 67,65 a R\$ 86,14. Considerando o menor valor, de R\$ 67,65, este ficaria bem próximo ao preço proposto pelo demandante para Novamil® Rice.

## 9. DIRETRIZES CLÍNICAS

O demandante, em seu dossiê, informou que as agências nacionais e internacionais responsáveis por normatizar as diretrizes de nutrição pediátrica, como a Academia Americana de Pediatria (AAP), Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition - ESPGHAN*) e a Secretaria de Saúde do México, recomendam como primeira opção de uso em crianças com APLV que não estão sendo amamentadas com leite materno, as fórmulas extensamente hidrolisadas a base de caseína ou de proteínas do soro do leite de vaca.

O demandante encaminhou uma carta da presidente do Departamento Científico de Nutrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) informando que o departamento concorda com a inclusão do uso da fórmula de arroz no protocolo para tratamento da APLV. A justificativa dessa inclusão se baseia nos trabalhos científicos que o grupo tem acompanhado em vários países, principalmente na Itália, com o consenso DRACMA (2010/2016), como também na Espanha e na França. De acordo com a especialista, a fórmula é completa devido à suplementação com os nutrientes que não estão presentes no arroz (aminoácidos e micronutrientes), garantindo um crescimento e desenvolvimento normal às crianças.

A diretriz da ESPGHAN de 2012 recomenda o uso de fórmula extensamente hidrolisada à base de leite de vaca, como primeira opção para a maioria das crianças. As fórmulas hidrolisadas de arroz são recomendadas somente para algumas crianças, que recusam ou não toleram a fórmula extensamente hidrolisada a base de leite de vaca, ou que pertencem a famílias veganas, devido à insuficiência de dados de curto e longo prazo sobre reações alérgicas à fórmula.(36)

O Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar de 2007, da Sociedade Brasileira de Pediatria (37), o guia de diagnóstico e tratamento da APLV de 2012 da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (38), e o consenso australiano de 2008 (39) não mencionam o uso de fórmula hidrolisada de arroz.

A Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI*), em sua diretriz de 2014, recomenda as fórmulas extensamente



hidrolisadas à base de leite de vaca como primeira opção de tratamento da APLV, especialmente em bebês e crianças pequenas. Em relação à fórmula hidrolisada de arroz menciona que são necessárias mais pesquisas para compará-la com as fórmulas extensamente hidrolisadas e com as fórmulas de soja. (40)

A diretriz DRACMA (*Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy*), da Organização Mundial de Alergia, atualizada em 2016, recomenda o uso da FEH como primeira linha de tratamento na maioria das situações. As fórmulas hidrolisadas a base de arroz são consideradas equivalentes às FEH nos países em que são comercializadas. A fórmula hidrolisada de arroz é considerada uma alternativa plausível, visto que o arroz é um dos alimentos básicos menos alergênicos, que causa reações em < 1% das crianças alérgicas. As fórmulas de arroz têm sido usadas por mais de 10 anos na Itália (Plasmon Risolac<sup>®</sup>, Heinz - Milan), Espanha (Blemil Plus Arroz Hidrolizado<sup>®</sup>, Laboratorios Ordesa - Barcelona), e França (Modilac Expert Riz<sup>®</sup>, Sodilac – Paris; Novalac Riz<sup>®</sup>, Novalac - Paris). Até o momento, nenhuma reação alérgica foi relatada com o uso da fórmula de arroz e suas propriedades nutricionais foram comprovadas por estudos considerados suficientes para garantir sua segurança pela diretriz DRACMA.(41)

O valor biológico das proteínas de arroz é naturalmente diferente das proteínas bovinas: embora seja rico em aminoácidos essenciais, 3 deles não alcançam os valores existentes no leite materno.(41)

**TABELA 16.** AMINOÁCIDOS (AA) ESSENCIAIS OU SEMI-ESSENCIAIS PRESENTES NO ARROZ VERSUS LEITE MATERNO (mg AA/g proteína)

	Rice	Breastmilk
Arginine	83	38
Cysteine	18	13
Histidine	24	25
Isoleucine	43	40
Leucine	85	85
Lysine	36*	67
Methionine	37	16
Phenylalanine	55	34
Threonine	37*	44
Tryptophan	9*	17
Tyrosine	54	32
Valine	61	45

Fonte: Diretriz DRACMA (41)



Com os estudos disponíveis, a diretriz DRACMA considera clara a segurança alergênica e nutricional das fórmulas hidrolisadas de arroz e que essas fórmulas poderiam ser utilizadas como primeira linha no tratamento da APLV, nos locais onde estiver disponível. (41)

Na diretriz DRACMA, a fórmula hidrolisada de arroz é recomendada como segunda linha de tratamento por não ser disponível mundialmente.(41)

## 10. CONSIDERAÇÕES GERAIS

As evidências científicas disponíveis sobre o uso da fórmula hidrolisada de arroz apresentam limitações metodológicas. Em geral, não mostram diferenças nos padrões de crescimento dos bebês e na duração da doença, em relação aos seus comparadores.

Em relação aos desfechos que avaliaram os z-scores de peso por idade, altura por idade e peso por altura, nos estudos avaliados com duração de 6 a 24 meses, não houve diferenças entre a fórmula hidrolisada de arroz (FHA) quando comparada à fórmula extensamente hidrolisada (FEH) ou à fórmula de soja (FS). Quando comparada às crianças com APLV utilizando leite materno, em um ECR, o grupo com a FHA não apresentou diferenças significativas. Em um ensaio clínico não randomizado, os z-scores de peso por idade foram menores com a FHA do que com o grupo controle sem APLV e com alimentação normal, entre 9 meses e 1 ano e de 1 a 1,5 anos de idade dos bebês.

Em relação à duração da doença, um ECR não mostrou diferenças entre a fórmula de arroz e a fórmula extensamente hidrolisada, no número de crianças que se tornaram tolerantes ao leite de vaca até os 24 meses. Em outro estudo, quasi-randomizado, as crianças nos grupos das fórmulas de arroz e de soja se tornaram tolerantes ao leite de vaca mais rapidamente do que no grupo da FEH. Em um ensaio clínico não randomizado, que comparou 5 tipos de fórmulas diferentes (FEH, FEH + lactobacillus, FAH, FS e FAA), as taxas de bebês que alcançaram tolerância ao leite de vaca em 12 meses foi maior na fórmula com adição de lactobacillus do que todas as outras fórmulas.

Não houve reações adversas às fórmulas estudadas e a tolerância da fórmula hidrolisada de arroz foi semelhante a das fórmulas extensamente hidrolisada e a base de proteína de soja no prazo dos estudos avaliados.

Ainda existe a preocupação em relação à quantidade de arsênico presente nas fórmulas a base de arroz e seus efeitos em longo prazo.

As fórmulas extensamente hidrolisadas ainda são consideradas como primeira opção de tratamento pelas diretrizes nacionais e internacionais.



Nos estudos econômicos, o demandante comparou a fórmula hidrolisada de arroz (FHA) com a fórmula extensamente hidrolisada (FEH) e como o preço proposto para a FHA foi menor do que o preço obtido para a FEH, a incorporação da FHA geraria economia para o sistema, em relação à FEH.

## **11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, os membros do Plenário da CONITEC, em sua 65ª reunião ordinária, no dia 05 de abril de 2018, recomendaram que o tema seja submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da fórmula nutricional à base de proteína do arroz extensamente hidrolisada para crianças de 0 a 24 meses com diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca (APLV).

Considerou-se que o uso de fórmulas hidrolisadas a base de proteína de arroz ainda é recente para se determinar sua eficácia e segurança em longo prazo, em relação às fórmulas extensamente hidrolisadas à base de proteína do leite de vaca, consideradas primeira opção de tratamento pelas principais diretrizes internacionais.

## **12. CONSULTA PÚBLICA**

A Consulta Pública nº 21 foi realizada entre os dias 28/04/2018 e 17/05/2018. Foram recebidas 269 contribuições, sendo 28 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 241 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do



relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC ([conitec.gov.br](http://conitec.gov.br)).

### 12.1. Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 28 contribuições de cunho técnico-científico.

#### Perfil dos participantes

Das 28 contribuições recebidas, 27 foram feitas por profissionais de saúde e 1 foi feita por associação de pacientes: Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres (ABIAD). As características demográficas dos participantes encontram-se na Tabela 17 a seguir.

TABELA 17 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 21/2018 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	27
Profissional de saúde	27
Pessoa jurídica	1
Grupos/associação/organização de pacientes	1
Sexo (pessoa física)	
Feminino	20
Masculino	7
Cor ou Etnia (pessoa física)	
Branco	22
Pardo	3
Preto	2





---

Faixa etária (pessoa física)	
25 a 39 anos	9
40 a 59 anos	10
60 anos ou mais	8
Regiões brasileiras (total)	
Norte	
Nordeste	3
Sul	1
Sudeste	23
Centro-oeste	1

---

### **Avaliação da recomendação preliminar da CONITEC**

Todos os 28 participantes indicaram se concordavam ou não com a recomendação preliminar da CONITEC: 3 concordaram parcialmente; 18 concordaram totalmente; e 7 discordaram totalmente da recomendação da CONITEC. Dos 28 participantes, 21 (75%) descreveram os motivos de sua concordância ou discordância em relação à recomendação preliminar da CONITEC.

Dos 7 participantes que discordaram totalmente da recomendação preliminar da CONITEC, 6 descreveram os motivos de sua discordância que, de modo geral, se basearam nos seguintes fundamentos relacionados à fórmula hidrolisada de arroz:

- Pode ser uma opção para os pacientes que não se adaptam com a fórmula extensamente hidrolisada de proteína do leite de vaca ou de aminoácidos;
- Os estudos mostram a mesma eficácia (crescimento das crianças) e tolerância em relação às outras fórmulas infantis usadas para APLV;
- Em uso há mais de 10 anos em países europeus;
- É recomendada pela diretriz DRACMA, em segunda linha, e no Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar de 2018<sup>44,45</sup>;
- Os consensos da SBP<sup>37</sup> e da ASBAI e SBAN<sup>38</sup> não recomendaram a fórmula hidrolisada de arroz, pois foram publicados antes do produto ser comercializado no Brasil;
- Fornece composição nutricional adequada às necessidades de crescimento e desenvolvimento, incluindo um perfil completo de aminoácidos semelhante ao



leite materno, pela suplementação dos aminoácidos essenciais L-lisina e L-triptofano;

- Apresenta vantagens de aceitação em relação às outras fórmulas pela melhor palatabilidade;
- Os níveis de arsênico inorgânico em fórmulas infantis são demasiadamente baixos, inferiores aos da água potável.

Essas contribuições podem ser representadas pelas unidades de significado abaixo:

*“A fórmula de arroz pode ser uma estratégia para pacientes que não se adaptam com a fórmula de aminoácidos ou extensamente hidrolisada quando bem indicada e na idade adequada.”*

*[...] Esta respaldada em diversos estudos clínicos e consensos internacionais e no recente consenso nacional publicado Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 [...]*

*“Toda proteína de origem vegetal apresenta aminoácidos limitantes. Motivo pelo qual a fórmula extensamente hidrolisada de arroz é suplementada com L-lisina e L-triptofano (aminoácidos limitantes em cereais), de tal sorte que todos os aa essenciais e semi-essenciais estejam presentes em quantidades adequadas [...].”*

*“O US Food and Drug Administration- FDA analisou o arsênico total e o inorgânico em mais de 1.300 amostras de arroz e produtos de arroz e relatou para o inorgânico [...] sendo a fórmula infantil com os valores mais baixos [...]. Concluiu que os níveis de arsênico inorgânico encontrados são demasiadamente baixos para causar algum dano à saúde (FDA, 2016). Para água potável, o máximo permitido é 10µg/L [...]. Como não há legislação sobre o teor de arsênico inorgânico em fórmulas infantis, muito provavelmente pelo baixo valor encontrado, ainda assim é aconselhável que o seu valor seja  $\leq 10\mu\text{g/L}$ , como é o caso da FEHA. Assim sendo, não vejo motivo para preocupação maior [...].”*

Dos 21 participantes que concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, 15 descreveram os motivos da concordância, sendo que 3 relataram somente não ter experiência com o produto. Os 12 motivos restantes se basearam nos seguintes fundamentos principais relacionados à fórmula hidrolisada de arroz:

- Escassez de estudos científicos que comprovem eficácia;



- Ausência de estudos em longo prazo que tenham avaliado a segurança na promoção do crescimento infantil;
- Não há consenso na utilização dos hidrolisados de arroz na APLV;
- No estudo de Vandenplas Y et al. 2014a<sup>29</sup>, que é uma das bases da utilização da fórmula hidrolisada de arroz em APLV, a condição clínica estudada não era de alergia mediada por IgE;
- Baixo valor nutricional e deficiência de aminoácidos essenciais;
- Alto custo;
- Maior risco de alergia cruzada com outros alimentos (amêndoas, amendoim).

Essas contribuições podem ser representadas pelas unidades de significado abaixo:

*“[...] A proteína de arroz é deficiente em alguns aminoácidos essenciais, o que pode comprometer a síntese proteica. Mesmo se houver adição dos mesmos, é importante avaliar o ganho pondero-estatural em longo prazo, assim como marcadores laboratoriais do status proteico, para confirmar se sua proteína é adequadamente absorvida e incorporada. [...]”*

*“[...] Ausência de estudos em longo prazo que confirmem a segurança da ingestão de arsênico nessa faixa de idade. Considero preocupante também pelo fato do produto ser preparado com água, a qual já contém arsênico. Sem contar que a ingestão de água por lactentes é elevada, em relação aos adultos, por volta de 100ml/kg peso/dia. Nos menores de 6 meses, onde a fórmula é o alimento único e a ingestão de água é elevada, o total de arsênico absorvido seria ainda mais relevante. [...]”*

*“[...] O Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar 2018, que veio a substituir o de 2007, menciona a ausência de estudos sobre a segurança das fórmulas de arroz, não apoiando o uso dessa fórmula no diagnóstico ou tratamento de lactentes com APLV. O hidrolisado de arroz é mencionado nos seguintes trechos (Solé D et al, 2018): Pág. 59: "Mais recentemente, em alguns países se começa a utilizar a proteína hidrolisada de arroz, que ainda carece de maiores estudos." Pág. 61: "O leite de outros mamíferos (p. ex.: cabra e ovelha), fórmulas parcialmente hidrolisadas, fórmulas poliméricas isentas de lactose, os preparados e bebidas à base de soja e arroz não devem ser indicados para crianças com APLV". Pág. 62: "fórmulas à base de proteína hidrolisada do arroz, suplementadas para atingir as recomendações nutricionais do lactente desde o nascimento, embora ainda poucos países adotem esta prática, e ainda não seja consenso" [...]”*



*“[...] Ressalta-se que a presidente do Depto de Nutrologia da SBP foi mencionada como autora de uma carta apresentada pela Biolab que apoia a utilização da fórmula de arroz. No entanto, ela faz parte do grupo de autores que elaborou o novo consenso brasileiro, o qual não apoia o uso dessa fórmula. [...]”*

### **Evidência Clínica**

Dentre as contribuições, foram identificadas 7 alusivas às evidências clínicas sobre a APLV.

Das 7 contribuições sobre evidências clínicas, 5 contribuições foram contrárias à recomendação preliminar da CONITEC, todas feitas por profissionais da saúde: uma contribuição se referiu ao mesmo documento anexado no item anterior (Recomendação preliminar da CONITEC); uma somente referenciou o anexo inserido (estudo de Vandenplas et al. 2014b<sup>30</sup>); e uma referenciou a diretriz DRACMA 2018, citada neste relatório.

Um participante citou os dados dos estudos de Vandenplas et al. 2014b<sup>30</sup>, Reche et al. 2010<sup>28</sup> e da revisão sistemática de Vandenplas et al. 2014<sup>19</sup> e explicou que seus resultados corroboram a análise da CONITEC de que não há diferenças em eficácia e segurança entre as fórmulas hidrolisadas de arroz e de proteína de leite de vaca. Além disso, anexou os estudos: Agostoni et al. 2007<sup>34</sup>, Fiocchi et al. 2006<sup>24</sup>, Reche et al. 2010<sup>28</sup>, Vandenplas et al. 2014<sup>19</sup> e Vandenplas et al. 2014<sup>30</sup>, já citados neste relatório e os estudos Vandenplas et al. 2014<sup>46</sup> (ensaio clínico em bebês com e sem APLV para comparar o efeito de duas formulas extensamente hidrolisadas de caseína, uma espessada e outra não, na regurgitação) e Fiocchi et al. 2003<sup>47</sup> (ensaio clínico em 18 crianças com APLV, com mediana de idade de 5 anos, que desenvolveram reações clínicas à fórmula de soja; a tolerância clínica das crianças a diferentes compostos de fórmulas infantis, incluindo o hidrolisado de arroz, foi avaliada através de testes cutâneos, *skin prick test*).

Portanto, somente 2 contribuições trouxeram aspectos diferentes do que já foi discutido neste relatório e se basearam no seguinte fundamento relacionado à fórmula hidrolisada de arroz:

- Eficácia e segurança comparáveis às da fórmula hidrolisada de proteína de leite de vaca e comprovadas pelos estudos publicados e, em curto prazo, na prática clínica.



Essas contribuições podem ser representadas pelas unidades de significado abaixo:

*“Tenho pacientes em uso porém mesmo que uso a curto prazo, obtendo crescimento e desenvolvimento adequados.”*

*“[...] os estudos com FEHA não mostram diferenças nos padrões de crescimento dos bebês e na duração da doença, em relação aos seus comparadores. Ou seja, a FEHA é tão eficaz e segura para o desenvolvimento do lactente quanto as outras fórmulas infantis utilizadas nos estudos. Com base em todas as vantagens expostas acima, minha recomendação é favorável à inclusão da FEHA no Sistema único de Saúde.[...]”*

Das 7 contribuições sobre evidências clínicas, 2 eram a favor da recomendação preliminar da CONITEC, sendo uma feita por profissional de saúde, que somente anexou o Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar de 2018<sup>44,45</sup>, e outra por associação de pacientes. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos principais relacionados à fórmula hidrolisada de arroz:

- Escassez de evidências científicas, especialmente para faixas etárias menores de 6 meses e envolvendo os mecanismos de IgE não medida. No estudo D’Auria et al. (2003), por exemplo, os lactentes tinham idade acima de 6 meses e apresentavam alergia IgE Mediada, seguindo o protocolo de indicação de fórmula de soja;
- Falta de consenso sobre sua utilização na APLV;
- O estudo de Reche et al. 2010 refere-se a uma fórmula parcialmente hidrolisada, diferente da avaliada no relatório. As fórmulas parcialmente hidrolisadas não são indicadas para o tratamento da APLV;
- O novo Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar de 2018<sup>44,45</sup> não recomenda o uso de fórmulas hidrolisadas de arroz, devido à falta de estudos e de consenso;
- O fabricante não declara o teor de arsênico presente na fórmula.

Essas contribuições podem ser representadas pelas unidades de significado abaixo:

*“[...] as fórmulas de arroz carecem de mais estudos, especialmente para as faixas etárias menores de 6 meses e envolvendo os mecanismos de IgE não mediada, que são as formas de apresentação clínica mais comuns nos serviços de assistência a ALV.”*



*“[...] existe uma insuficiência de dados publicados sobre segurança e eficácia em lactentes (menores de 12 meses), além de não contemplar relatos sobre eficácia clinicamente comprovada para sintomas relacionados a IgE não mediadas”*

*“O teor de arsênico, relatado pelo fabricante, da fórmula extensamente hidrolisada do arroz é inferior a 10 µg/l, valor abaixo da quantidade máxima permitida pela legislação para água. Porém, o conteúdo exato de arsênico não é declarado e é dever da empresa disponibilizar esta informação aos profissionais de saúde e consumidores, [...]”*

*“O IARC (International Agency of Research on Cancer) classificou os compostos inorgânicos de arsênicos como cancerígenos para os seres humanos e em crianças são mais susceptíveis que adultos <sup>a,b</sup>. O arroz é o grão que apresenta maior quantidade de arsênico quando comparado a outros cereais, pois possui maior capacidade de acumular arsênico do solo <sup>c</sup>. A biodisponibilidade do arsênico inorgânico (forma mais tóxica) no arroz é alta, por volta de 90%<sup>c</sup>, evidenciando a necessidade de estudos que demonstrem as concentrações de arsênico no sangue, que é um importante critério (marcador bioquímico) de confirmação da efetiva segurança em lactentes, estando em linha com a recomendação do ESPGHAN [...]”*

### **Avaliação Econômica**

Houve 6 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica, 3 concordantes com a recomendação preliminar da CONITEC e 3 discordantes.

As 3 contribuições discordantes somente mencionaram o custo do produto:

*“Por ter um alto valor, fica restrito às crianças que não possuem poder aquisitivo e não toleraram outras fórmulas”*

*“O custo é menor que as Formulas Extensamente Hidrolisadas de Proteína do Leite de Vaca e Formula de AA e com uma palatibilidade melhor”*

---

<sup>a</sup> Rahman A et al. Arsenic Exposure During Pregnancy and Size at Birth: A Prospective Cohort Study in Bangladesh. Am J Epidemiol 2009; 169:304–312.

<sup>b</sup> Naujokas MF et al. The Broad Scope of Health Effects from Chronic Arsenic Exposure: Update on a Worldwide Public Health Problem. Environ Health Perspect 121:295–302, 2013.

<sup>c</sup> Meharg AA et al. Inorganic arsenic levels in baby rice are of concern. Environmental Pollution 152 (2008) 746e749.



*“Custo similar ou mais barato que os produtos habituais”*

As 3 contribuições concordantes se fundamentaram na falta de estudos científicos de comprovação de eficácia e no custo não vantajoso do hidrolisado de arroz:

*“Fórmula com poucos estudos e cara”*

*“Não há pesquisas nacionais sobre a fórmula, e o custo para administração pública ainda não foi provado como vantajoso. Além disso, detém-se a fabricação como monopólio para uma empresa.”*

*“[...] Ainda, considerando-se a ausência comprobatória com relação aos benefícios clínicos ao lactente para administração de fórmula hidrolisada à base de arroz em casos de APLV, ressalta-se que a avaliação econômica apresentada no relatório se torna infundada, visto que a premissa comparativa é de que o benefício entregue seja o mesmo.[...]”*

### **Análise de Impacto Orçamentário**

Foram identificadas 2 contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário: uma discordante da recomendação inicial da CONITEC e outra concordante.

Na recomendação discordante, o participante escreveu:

*“Tenho vários pacientes em tratamento com bons resultados clínicos e com acessibilidade à compra pelas famílias”*

Na recomendação concordante, o participante repetiu o que relatou na avaliação econômica:

*“Não há pesquisas nacionais sobre a fórmula, e o custo para administração pública ainda não foi provado como vantajoso. Além disso, detém-se a fabricação como monopólio para uma empresa.”*

### **12.2. Contribuições sobre experiência ou opinião**

Foram recebidas 241 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, 2 foram excluídas, uma por se tratar de duplicação de outra contribuição e outra por abordar tema diferente do avaliado neste relatório.



## Perfil dos participantes

Todas as contribuições foram feitas por pessoas físicas sendo 141 profissionais de saúde; 74 interessados no tema; 23 familiares, amigos ou cuidadores de pacientes; e 3 pacientes. As características demográficas dos participantes encontram-se na Tabela 18 a seguir.

TABELA 18 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 21 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Pessoa física	241
Pessoa jurídica	0
Paciente	3
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	23
Profissional de saúde	141
Interessado no tema	74
Sexo	
<i>Feminino</i>	163
<i>Masculino</i>	78
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	3
<i>Branco</i>	188
<i>Indígena</i>	0
<i>Pardo</i>	47
<i>Preto</i>	3
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	0
<i>18 a 24 anos</i>	7
<i>25 a 39 anos</i>	105
<i>40 a 59 anos</i>	104
<i>60 anos ou mais</i>	25
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	5
<i>Nordeste</i>	58
<i>Sul</i>	33
<i>Sudeste</i>	133
<i>Centro-oeste</i>	12

## Opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC

Dentre as 241 contribuições, em 126 os participantes concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC (118 totalmente e 8 parcialmente) e em 115, discordaram (106 totalmente e 9 parcialmente).





### **Experiências com a tecnologia avaliada**

Dentre as 241 contribuições, em 74 os participantes relataram ter experiência com a fórmula de proteína hidrolisada de arroz: 50 como profissional de saúde; 21 como cuidador ou responsável; e 3 como paciente.

### **Experiência profissional**

Das 50 contribuições de profissionais de saúde, 29 foram concordantes em relação à recomendação preliminar da CONITEC e 21 foram discordantes.

Das 21 contribuições discordantes da recomendação preliminar da CONITEC, 17 explicitaram os motivos da discordância. Fundamentalmente, basearam-se nos seguintes aspectos relacionados à fórmula hidrolisada de arroz:

- Eficácia, eficiência e segurança;
- Recomendada como opção de tratamento pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN);
- Usada na Europa há mais de 10 anos;
- Possui menor custo em relação às fórmulas de aminoácidos e às fórmulas extensamente hidrolisadas;
- Pode ser usada como alternativa aos hidrolisados de proteína do leite de vaca, sendo possível sua utilização por famílias veganas;
- Possui carga nutricional adequada às necessidades das crianças com APLV;
- Não é baseada em proteínas do leite e não apresenta nenhum risco de provocar alergia; e
- Possui melhor palatabilidade.

Essas contribuições podem ser representadas pelas unidades de significado abaixo:

*“Protocolos da ESPGHAN (sociedade europeia de gastroenterologia e nutrição) já reconhecem as fórmulas hidrolisadas de arroz como seguras, eficazes, e toleradas para o tratamento da APLV em lactentes que não tenham adesão aos hidrolisados de proteína do leite de vaca, visto que essa proteína de arroz apresenta uma palatabilidade superior aos hidrolisados de leite de vaca.”*



*“Fornecer 2,7 g de proteína em 100 Kcal, é suplementado com L-lisina e L-triptofano, fornecendo assim um perfil de aminoácidos similar ao do leite materno. Fornece 5,1 g de gordura em 100 kcal. As gorduras contidas nele, são de origem vegetal (palmeira, canola, girassol e coco). Foi desenvolvido com um perfil ideal de ácidos graxos essenciais (10:1), (ácido linoléico:linolênico), indispensáveis para o desenvolvimento cerebral e neurológico. Contém triglicérides de cadeia média (TCM).”*

Alguns participantes relataram como efeitos negativos da fórmula de arroz, seu alto custo.

Das 29 contribuições sobre experiências profissionais favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, 24 explicitaram os motivos. Fundamentalmente, basearam-se nos seguintes aspectos relacionados à fórmula hidrolisada de arroz:

- Falta de evidências científicas suficientes para recomendar sua utilização;
- Dúvida quanto à sua segurança, principalmente pelo risco de presença de arsênico;
- Pouco tempo de uso;
- Indefinição da faixa etária ideal para sua utilização;
- Não é recomendada nos consensos;
- Não favorece o desenvolvimento de tolerância e digestibilidade ao leite de vaca no lactente, como o faz as fórmulas extensamente hidrolisadas do próprio leite de vaca;
- A proteína de arroz possui baixo valor nutricional;
- Alguns profissionais de saúde relataram que o produto possui péssima palatabilidade e outros relataram boa aceitação do sabor;
- Dificuldade de diluição.

Essas contribuições podem ser representadas pelas unidades de significado abaixo:

*“Não existem estudos suficientes que me deem segurança, pouco tempo de avaliação.”*

*“A indústria que representa a fórmula de arroz não apresenta nenhum estudo Seguro, com número suficiente de pacientes certificando e garantindo eficácia! Sem contar que a composição nutricional é pobre e não atende as necessidades básicas das crianças”*



*“considero a formula de arroz uma segunda opção ao tratamento, não se sobrepondo de maneira nenhuma á formula hidrolisada do soro de leite, preconizada por protocolos internacionais.”*

*“se a formula de arroz for usada indiscriminadamente, e por tempo prolongado, pode atrapalhar a formação da tolerância oral as proteínas do leite de vaca”*

*“pode ser uma alternativa para os portadores de APLV maiores de 6 meses que apresentam intolerância a formula de soja”*

*“Foi aprovada e lançada no mercado sem discussão previa com especialistas.”*

### **Experiência pessoal**

Das 27 experiências pessoais com a tecnologia, 3 foram como paciente e 24 como cuidador ou responsável pelo paciente.

Vinte e cinco (25) experiências pessoais foram discordantes da recomendação preliminar da CONITEC e se basearam fundamentalmente nos seguintes aspectos relacionados à fórmula hidrolisada de arroz:

- Eficácia (melhora dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes);
- Segurança de uso;
- Necessidade de mais uma opção de tratamento da APLV;
- Menor preço que as outras fórmulas;
- Melhor aceitação pelo paciente pelo sabor mais agradável;
- Consistência mais espessa do que das fórmulas hidrolisadas de leite de vaca, evitando refluxo;
- Ganho de peso e estatura com seu uso;

Essas contribuições podem ser representadas pelas unidades de significado abaixo:

*“Uma vez sendo a ÚNICA formula disponível 100% livre da proteína do leite da vaca, se faz muito necessária sua inclusão, seja para casos mais graves que desenvolvem alergia também as outras formulas disponível por estas conterem um percentual de proteína do leite da vaca, ou mesmo pelo preço entre as formulas, a formula de arroz é amplamente utilizada em vários países, atende perfeitamente no ponto de vista nutricional dos pacientes, é fabricada no exterior (Europa) e consegue ser mais acessível em preço do que as demais formulas, mesmo as produzidas no Brasil, no mercado encontramos*



*a fórmula de arroz por Rs90 a lata 400g versus Rs130/Rs140 as latas das outras formulas.”*

*“Meu bebê é alérgico a proteína do leite de vaca, soja e ovo. Não se adaptou a fórmula de aminoácidos fornecida pelo meu estado. Graças a Deus ele mama no peito ainda por isso não tive muitos problemas para sua alimentação, mas a fórmula de arroz seria mais uma opção de alimentos para alérgicos múltiplos.”*

*“A fórmula de arroz extensamente hidrolisada mostrou ser segura e proporcionar desenvolvimento ponderoestatural adequado, sem desenvolver efeitos colaterais que levem à descontinuação do uso.”*

Das 27 experiências pessoais, 2 foram concordantes com a recomendação preliminar da CONITEC e se basearam na não aceitação pelos pacientes, devido ao sabor.

### **Opinião**

Das 241 contribuições recebidas, em 152 delas os participantes relataram não ter experiência com a fórmula hidrolisada de arroz.

Dentre as 152 contribuições, foram recebidas 65 opiniões contrárias à recomendação inicial da CONITEC, das quais somente 7 apresentaram os motivos da discordância, mas 2 apresentaram motivos concordantes com a recomendação da CONITEC, e, por isso, serão desconsideradas. As 5 contribuições discordantes versaram sobre os seguintes aspectos relacionados à fórmula hidrolisada de arroz:

- Importância da disponibilização de mais uma opção de tratamento para APLV;
- Eficácia e segurança comprovadas por estudos científicos;
- Melhor sabor que o hidrolisado do leite de vaca;
- Benefícios em relação às fórmulas de soja que possuem fitoestrogênios.

Essas contribuições podem ser representadas pelas unidades de significado abaixo:

*“Tenho conhecimento sobre o tema e a fórmula à base de proteína de arroz possui estudos científicos que comprovam sua eficácia e segurança, promove o ganho de peso adequado aos pacientes e é, com comprovações científicas, melhor palatável do que os hidrolisados do leite de vaca. Somado esses*



*fatores tudo leva a crer que a fórmula de arroz é sim eficaz no tratamento da APLV, portanto não concordo com o parecer.”*

*“A FORMULA INFANTIL A BASE DE PROTEINA DE ARROZ POSSUI MUITOS BENEFICIOS A CRIANÇA QUANDO COMPARADA A SOJA POR EXEMPLO, QUE TEM OS FITO HOMONIOS EM SUA FORMULAÇÃO QUE PODEM TRAZER PROBLEMAS FUTUROS AO PEQUENO PACIENTE. A PROTEINA A BASE DE ARROZ É UMA GRANDE EVOLUÇÃO EM FORMULAS INFANTIS QUE JA EXISTE NO MUNDO E NA EUROPA HA ANOS.”*

Foram recebidas 87 opiniões favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, das quais 67 apresentaram os motivos da concordância, após a retirada de uma contribuição duplicada e uma que apresentou motivo discordante da recomendação da CONITEC. Em síntese, ressaltaram os seguintes aspectos relacionados às fórmulas hidrolisadas de arroz:

- Escassez de estudos científicos que embasem seu uso;
- Necessidade de estudos de longo prazo;
- Necessidade de estudos nacionais;
- Risco de contaminação com arsênico: o teor de arsênico na fórmula, que deve ser analisado e declarado;
- Proteína de arroz possui baixo valor biológico;
- Não recomendada pelos consensos;
- Não apresenta superioridade nutricional em relação ao hidrolisado de leite de vaca;
- Não possui boa palatabilidade;
- Estudos apenas com alergia IgE-mediada; e
- Retardo no processo de aquisição de tolerância oral ao leite de vaca.

*“o número de estudos apresentados com a fórmula de arroz é muito pequeno frente aos estudos com demais fórmulas, faltam embasamentos científicos”*

*“[...] falta de estudos principalmente para menores de 1 ano, idade com maior índice de manifestação da doença.”*

*“Não concordo com o uso de fórmula a base de proteína de arroz para tratamento de APLV por diversos motivos:- não reconhecida pelos Consensos e Guidelines que estudam alergia- poucos estudos científicos- estudos científicos com numero muito pequeno de participantes, além de não ter estudos em IgE não mediada- 1 estudo realizado com proteína*



*PARCIALMENTE hidrolisada a base de arroz que não é recomendada para tratamento de APLV- A NÃO indicação do fabricante da quantidade exata de ácido arsênico na fórmula para garantia da saúde do bebê- não há regulamentação para a quantidade de ácido arsênico nas fórmulas infantis- perfil de proteína sem aminoácidos essenciais- fórmula levemente espessada sem necessidade para todos os pacientes- ausência de DHA e ARA essenciais para pacientes alérgicos.”*

*“Verifica-se que no Estado de São Paulo, até o presente momento, as ordens judiciais para a dispensação do produto são raríssimas.”*

*“Produto sem valor nutricional para a idade proposta, podendo prejudicar o desenvolvimento neurológico e físico da criança a curto e longo prazo. Poucos relatos na literatura.”*

### **12.3. Avaliação global das contribuições**

Foram apreciadas as contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, das quais a maioria, foram total ou parcialmente concordantes com a recomendação preliminar da CONITEC. As evidências clínicas adicionadas, corroboram com os dados inicialmente apresentados, demonstrando que não há diferenças em eficácia e segurança entre as formulas à base de proteína hidrolisada de arroz e de proteína do leite de vaca. Outras contribuições alegaram a semelhança de eficácia e segurança entre as fórmulas. Destaca-se ainda, que o Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar, 2018, apesar de mencionar formulas à base de proteína hidrolisada de arroz, em momento algum contempla a sua inclusão no protocolo oficial. A CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

## **13. RECOMENDAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes na 69ª reunião ordinária, no dia 01 de agosto de 2018, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação da fórmula nutricional à base de proteína do arroz extensamente hidrolisada para crianças de 0 a 24 meses com diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 360/2018.



## 14. DECISÃO

### PORTARIA Nº 40, DE 11 DE SETEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar a fórmula nutricional a base de arroz para crianças com alergia à proteína do leite de vaca 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 Não incorporar a fórmula nutricional a base de arroz para crianças com alergia à proteína do leite de vaca 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/](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.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



## 15. REFERÊNCIAS

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee for the World Allergy Organization - 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 832-836.
2. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson H, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAD - Sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: s1-58.
3. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* – Vol. 31, Nº 2, 2008. Disponível em: <http://www.abran.org.br/images/novembro2010/consensoalergia.pdf>
4. Fiocchi A et. al. World Allergy Organization Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr AllergyImmunol.* 2010.
5. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição. Guia prático de diagnóstico e tratamento da alergia às proteínas do leite de vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2012; 35(6):203-33.
6. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, Keil T, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, Lau S. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 493-500.
7. Koletzko S et al. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: A practical guideline of the GI-committee of ESPGHAN. *JPEG.* 2012.
8. Keil T. Epidemiology of food allergy: what's new? A critical appraisal of recent population-based studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7:259-263.
9. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Buijnzeel-Koomen C, Dredorg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wuthrich B. EAACI (European Academy of Allergology Clinical Immunology) nomenclature task force: a revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001; 56: 813-24.
10. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont Ch, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 902-908.
11. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Translational Allergy.* 2013; 3:23-11.
12. Allen KJ, Davidson GP, Dayas AS, Hill DJ, Kemp AS, Pecke JR, et al. Management cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J Peaditr Child Health.* 2009; 45(9): 481-486.
13. Bock AS, Sampson HÁ, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBOCFC) as na oficial procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 82: 986-97.
14. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 133 (2): 291-307.
15. Sociedade Brasileira de Pediatria, Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Consenso Brasileiro Sobre Alergia Alimentar: 2007. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2008; 31(2).





16. Vieira MC et al. A survey of clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. *BMC Pediatrics*. 2010; 10 (25).
17. Uenishi K, Nakamura K. Intake of dairy products and bone ultrasound measurement in late adolescents: a nationwide cross-sectional study in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010; 19: 432-9
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Dez passos para uma alimentação saudável: guia alimentar para crianças menores de dois anos: um guia para o profissional da saúde na atenção básica. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010.
19. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T. Treatment of Cow's Milk Protein Allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014 Mar;17(1):1-5.
20. Hojsak I, Braegger C, Bronsky J et al. Arsenic in Rice: A Cause for Concern. *JPGN* 2015;60: 142–145.
21. Brasil, Resolução RDC ANVISA/MS nº 274, de 22 de setembro de 2005. Regulamento técnico para águas envasadas e gelo. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 23 de setembro de 2005.
22. U.S. Food and Drug Administration. FDA Statement on Testing and Analysis of Arsenic in Rice and Rice Products. Acesso em abril de 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/food/foodborneillnesscontaminants/metals/ucm367263.htm>
23. Gastanaduy A, Cordano A, Graham G. Acceptability, tolerance, and nutritional value of a rice based infant formula. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1990,11:240-46.
24. Fiocchi A, Restani P, Bernardini R, Lucarelli S, Lombardi G, Magazzù G, Marseglia GL, Pittschieler K, Tripodi S, Troncone R, Ranzini C. A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy*. 2006 Mar;36(3):311-6.
25. Savino F, Castagno E, Monti G, Serraino P, Peltran A, Oggero R, F et al. Z-score of weight for age of infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy fed with a rice-hydrolysate formula during the first two years of life. *Acta Paediatr Suppl*. 2005 Oct;94(449):115-9.
26. D'Auria E, Sala M, Lodi F, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. Nutritional value of a rice-hydrolysate formula in infants with cows' milk protein allergy: a randomized pilot study. *J Int Med Res*. 2003 May-Jun;31(3):215-22.
27. Lasekan JB, Koo WW, Walters J, Neylan M, Luebbbers S. Growth, tolerance and biochemical measures in healthy infants fed a partially hydrolyzed rice protein-based formula: a randomized, blinded, prospective trial. *J Am Coll Nutr*. 2006 Feb;25(1):12-9.
28. Reche M, Pascual C, Fiandor A, Polanco I, Rivero-Urgell M, Chifre R et al. The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Jun; 21(4 Pt 1):577-85.
29. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B, Paradise Study Group, Paradise Study Group. An extensively hydrolysed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy: preliminary results after 1 month. *Arch Dis Child*. 2014 Oct;99(10):933-6.
30. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B, Paradise Study Group. Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr*. 2014 Sep;173(9):1209-16.
31. Vandenplas Y, Marchand J, Meyns L. Symptoms, Diagnosis, and Treatment of Cow's Milk Allergy. *Curr Pediatr Rev*. 2015;11(4):293-7.
32. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, Passariello A, Leone L, Granata V, Di Costanzo M, Pezzella V, Troncone R. Formula selection for management of



- children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr.* 2013 sep;163(3):771-7.e1.
33. Terracciano L, Bouygue GR, Sarratud T, Veglia F, Martelli A, Fiocchi A. Impact of dietary regimen on the duration of cow's milk allergy: a random allocation study. *Clin Exp Allergy.* 2010 Apr;40(4):637-42. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03427.x. Epub 2010 Jan 11.
34. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A, Lodi F, D'Auria E, Zuccotti G, Giovannini M. Growth of infants with ige-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007 Nov;18(7):599-606. Epub 2007 Jun 11.
35. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação "Fórmulas nutricionais para crianças com alergia à proteína do leite de vaca". Outubro de 2017. Disponibilizado em Consulta Pública nº 63, de 29/11/2017 a 18/12/2017. Disponível em:  
[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio\\_Formulasnutricionais\\_APLV\\_63\\_2017\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_Formulasnutricionais_APLV_63_2017_CP.pdf)
36. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012;55:221–229. Disponível em:  
[http://www.espgan.org/fileadmin/user\\_upload/guidelines\\_pdf/Diagnostic Approach and Management of Cow s Milk.28.pdf](http://www.espgan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Diagnostic Approach and Management of Cow s Milk.28.pdf)
37. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. *Rev Med Minas Gerais* 2008; 18(1 Supl 1): S1-S44. Disponível em:  
[http://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2015/02/Suplemento\\_18\\_1\\_S1\\_consenso\\_alimentar.pdf](http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/Suplemento_18_1_S1_consenso_alimentar.pdf)
38. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* – Vol. 35. Nº 6, 2012. Disponível em:  
<http://asbai.org.br/revistas/vol356/Guia-35-6.pdf>
39. Kemp A.S., Hill D.J., Allen K.J., Anderson K., et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med. J. Aust.* 2008;188:109–112.
40. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014 Aug;69(8):1008-25.
41. Fiocchi et al. 2016. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organization Journal* (2016) 9:35. Disponível em:  
<https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0125-0>
42. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Martelli A, Restani P. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the MiCMAC study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:166–73.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos – 4. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 80 p. : il.
44. Solé D et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e



Associação Brasileira de Alergia e Imunologia –Arquivos de Asma Alergia e Imunologia 2018;2(1):7-38.

45. Solé D et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(1):39-82).

46. Vandenplas Y, Greef E, and ALLAR study group. Extensive protein hydrolysate formula effectively reduces regurgitation in infants with positive and negative challenge tests for cow's milk allergy. Acta Paediatr. 2014 Jun; 103(6): e243–e250.

47. Fiocchi A, Travaini M, D'Auria E, Banderali G, Bernardo L, Riva E. Tolerance to a rice hydrolysate formula in children allergic to cow's milk and soy. Clin Exp Allergy. 2003 Nov;33(11):1576-80.



## Anexo 1. Estratégias de buscas nas bases de dados pesquisadas

### Medline (via Pubmed)

- Estratégia de busca:

(((((("rice hydrolysate formula"[All Fields] OR "rice-hydrolysate formula"[All Fields]) OR (hydrolysed[All Fields] AND ("food, formulated"[MeSH Terms] OR ("food"[All Fields] AND "formulated"[All Fields]) OR "formulated food"[All Fields] OR "formula"[All Fields]) AND based[All Fields] AND ("oryza"[MeSH Terms] OR "oryza"[All Fields] OR "rice"[All Fields]))) OR (hydrolysed[All Fields] AND ("oryza"[MeSH Terms] OR "oryza"[All Fields] OR "rice"[All Fields]) AND protein-based[All Fields] AND ("food, formulated"[MeSH Terms] OR ("food"[All Fields] AND "formulated"[All Fields]) OR "formulated food"[All Fields] OR "formula"[All Fields]))) OR (("oryza"[MeSH Terms] OR "oryza"[All Fields] OR "rice"[All Fields]) AND protein-based[All Fields] AND ("food, formulated"[MeSH Terms] OR ("food"[All Fields] AND "formulated"[All Fields]) OR "formulated food"[All Fields] OR "formula"[All Fields]))) OR (("oryza"[MeSH Terms] OR "oryza"[All Fields] OR "rice"[All Fields]) AND based[All Fields] AND ("infant formula"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "formula"[All Fields]) OR "infant formula"[All Fields]))) OR (hydrolysed[All Fields] AND ("food, formulated"[MeSH Terms] OR ("food"[All Fields] AND "formulated"[All Fields]) OR "formulated food"[All Fields] OR "formula"[All Fields]) AND based[All Fields] AND ("oryza"[MeSH Terms] OR "oryza"[All Fields] OR "rice"[All Fields]) AND ("proteins"[MeSH Terms] OR "proteins"[All Fields] OR "protein"[All Fields]))) OR (hydrolysed[All Fields] AND rice-based[All Fields] AND ("food, formulated"[MeSH Terms] OR ("food"[All Fields] AND "formulated"[All Fields]) OR "formulated food"[All Fields] OR "formula"[All Fields]))) AND (((("cow's milk allergy"[All Fields] OR "cow's milk protein allergy"[All Fields]) OR "milk protein allergy"[All Fields]) OR "milk allergy"[All Fields])

- Número de referências encontradas: 19
- Número de referências selecionadas: 3 (Berni Canani R et al. 2013, Terracciano L et al. 2010 e Agostoni C et al. 2007).

### The Cochrane Library

Estratégia de busca:

'MILK ALLERGY IN TITLE, ABSTRACT, KEYWORDS IN COCHRANE REVIEWS'

- Número de referências encontradas: 10 Cochrane Reviews
- Número de referências selecionadas: 0



## Lilacs

- Estratégia de busca:

(tw:(rice OR arroz)) AND (tw:(hydrolysed OR hydrolysate OR hidrolisado OR hidrolisada))  
AND (tw:(formula)) AND (tw:(leite OR milk))'

- Número de referências encontradas: 18
- Número de referências selecionadas: 0

## EMBASE

- Estratégia de busca:

#1: 'rice hydrolysate formula':ti,ab,kw OR 'rice-hydrolysate formula':ti,ab,kw OR 'hydrolysed formula based on rice':ti,ab,kw OR 'hydrolysed rice protein based formula':ti,ab,kw OR 'hydrolysed rice protein-based formula':ti,ab,kw OR 'rice protein based formula':ti,ab,kw OR 'rice protein-based formula':ti,ab,kw OR 'rice based infant formula':ti,ab,kw – 17

#2: 'cow milk allergy'/exp OR 'cow milk allergy' OR (('cow'/exp OR cow) AND ('milk'/exp OR milk) AND ('allergy'/exp OR allergy)) – 7.217

#3: #1 AND #2

- Número de referências encontradas: 17
- Número de referências selecionadas: 0



## Anexo 2. Características e avaliação da qualidade dos estudos incluídos

### Reche 2010

Local: Madri - Espanha

Período: setembro de 2004 e junho de 2006

Objetivo: Avaliar o potencial alergênico da fórmula de proteína hidrolisada de arroz e sua eficácia na alimentação de crianças diagnosticadas com APLV mediada por IgE em comparação com uma fórmula extensamente hidrolisada (40% caseína e 60% soro de leite).

Tipo de estudo: ensaio clínico prospectivo randomizado e aberto (não define a forma da randomização).

Duração: até tolerância, da entrada no estudo até os 24 meses da criança.

População: 92 bebês (idade média 4,3 meses, variando de 1,1 a 10,1 meses) com diagnóstico de APLV mediada por IgE (skin prick test, IgE soro-específica para leite de vaca e suas proteínas e teste de provocação oral, se não contraindicado. O teste de provocação oral foi realizado em apenas 3 crianças). Um teste de tolerância inicial da fórmula foi realizado para ambas as fórmulas em todas as crianças recrutadas (120 a 150 ml da fórmula). Os bebês tolerantes foram acompanhados até aproximadamente 24 meses de idade. Nesse momento, um bebê teve uma reação alérgica à fórmula extensamente hidrolisada e foi retirado do estudo.

Intervenção: fórmula parcialmente hidrolisada de proteína de arroz suplementada com lisina e treonina (70% de peptídeos com peso molecular menor que 2000 Daltons e 8% de peptídeos acima de 5000 Daltons); uma fórmula preparada para bebês de 0 a 6 meses e outra para bebês maiores de 6 meses.

Controle: fórmula comercial extensamente hidrolisada (40% caseína e 60% soro de leite de vaca – 89% de peptídeos com peso molecular menor que 1000 Daltons; 2,8% acima de 5000 Daltons).

Desfechos: Avaliações realizadas 3 meses e 6 meses após a entrada no estudo ou nas idades de 12, 18 e 24 meses para: tolerância às fórmulas (desfecho primário), parâmetros de crescimento (avaliados pelo z score, de acordo com o *WHO Child Growth Standards*), determinação de níveis de IgE e IgE específica e tolerância ao leite de vaca.

Alimentação complementar: Pais dos bebês aconselhados sobre a introdução de alimentação complementar conforme diretrizes nacionais.



Resultados: Noventa e dois bebês foram recrutados (36 em cada grupo) e não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no início do estudo. Oitenta e dois (82) bebês completaram o protocolo do estudo, após confirmação de tolerância clínica às fórmulas no início do estudo (41 no grupo da fórmula de arroz e 40 no grupo da fórmula extensamente hidrolisada). Onze bebês abandonaram o estudo durante seu seguimento: 5 no grupo da fórmula de arroz e 6 no grupo da fórmula extensamente hidrolisada. Os motivos foram: recusa em tomar a fórmula (n = 4 bebês, 2 em cada grupo); não comparecimento às visitas planejadas (n = 4 bebês, 2 em cada grupo); 1 no grupo da fórmula de arroz como resultado de uma constipação grave, que já estava presente no início do estudo; e 1 no grupo da fórmula extensamente hidrolisada se mudou para outro país.

Conflito de interesses: O estudo foi financiado por Laboratórios Ordesa para o Hospital Universitário das Crianças de La Paz. Ambas as fórmulas do estudo foram produzidas pelo mesmo laboratório (Ordesa Group, S.L., Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain).

Avaliação da Qualidade segundo Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde<sup>43</sup>:

1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	Bem coberto
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada? <sup>a</sup>	Pouco abordado
3. Houve sigilo da alocação?	Não reportado
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento? <sup>b</sup>	Não abordado
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	Adequadamente abordado
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação? <sup>c</sup>	Pouco abordado
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável? <sup>d</sup>	Pouco abordado
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento que desistiram antes que o estudo fosse concluído? <sup>e</sup>	Bem coberto
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar - ITT)? <sup>f</sup>	Não abordado
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	Não aplicável
a. Não descreve método b. Estudo aberto c. Relata que sim, mas não detalha a alimentação complementar d. Não dá detalhes em relação à medição dos desfechos secundários (parâmetros de crescimento e teste de tolerância ao leite de vaca) e. Relata os motivos do abandono em cada grupo f. Aparentemente análise PP	

Fonte: SIGN - <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>



## **Agostoni 2007**

Local: Milão – Itália (Department of Pediatrics, San Paolo Hospital, and the Department of Child and Maternal Medicine, Melloni Hospital, Milan, Italy)

Período: junho de 2001 e dezembro de 2005

Objetivo: Avaliar se o tipo de fórmula administrada no período de alimentação complementar (6 a 12 meses de idade) pode afetar o crescimento de bebês com APLV.

Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, prospectivo, comparativo, aberto.

Duração: Da entrada (6 meses de idade) até os 12 meses da criança.

População: bebês que receberam leite materno nos primeiros 4 meses de vida e foram diagnosticados com APLV até os 6 meses de idade, referidos a centros terciários de cuidado pediátrico em alergia. A idade média dos bebês no momento do diagnóstico de APLV foi de 5,3 meses, variando de 3 a 6 meses.

Intervenção: Bebês cujas mães não tinham leite suficiente ou que decidiram parar a amamentação, no período de 5 a 6 meses de idade, e que passaram a utilizar fórmulas padrão antes do diagnóstico de APLV foram randomizadas (não descreve método de randomização) para receber 3 tipos diferentes de fórmulas baseadas em proteína de soja, arroz hidrolisado e caseína hidrolisada. Crianças com resultados positivos nos testes cutâneos (prick test) e/ou com IgE específica para soja, arroz ou hidrolisados foram alocadas de forma randomizada para um tipo diferente de grupo de tratamento.

Controle: Um grupo não randomizado manteve a amamentação com leite materno dos 6 aos 12 meses de idade e suas mães retiraram da dieta todos os alimentos contendo proteína do leite de vaca.

Desfechos: parâmetros de crescimento em 6, 9 e 12 meses ( $\pm 14$  dias) com técnicas padronizadas: z-scores de peso para a idade, de comprimento para a idade e de peso para a altura (z-scores: a idade atual cronológica decimal foi usada para calcular os índices antropométricos padronizados).

Alimentação complementar: Todos os pais dos grupos de bebês avaliados receberam as mesmas instruções sobre a introdução de alimentos sólidos, evitando alimentos alergênicos de forma geral ou individual. Além disso, os pais ou cuidadores receberam prescrições dietéticas elaboradas por um nutricionista pediatra, seguindo a ingestão adequada e balanceada de nutrientes de acordo com as recomendações do Instituto Nacional de Nutrição. As mães foram





instruídas a respeitar a quantidade prescrita de alimentos ao preparar as refeições para seus bebês.

Resultados: 108 crianças com APLV, com interrupção do aleitamento materno entre o 4º e o 6º mês de vida foram randomizadas para receber uma das três fórmulas: de soja (n = 37), de caseína (n = 35) e hidrolisada de arroz (n = 36). Após randomização, alguns bebês foram retirados do estudo pelos seguintes motivos: 5 bebês do grupo que recebeu soja apresentaram sintomas alérgicos à fórmula após 2 semanas de uso; após 4 semanas de tratamento, 6 crianças que receberam a fórmula de arroz tiveram má aceitação à fórmula e 4 bebês que receberam a fórmula de caseína tiveram baixa adesão. Um grupo de 32 que recebeu leite materno até os 12 meses foi avaliado separadamente como o quarto grupo não randomizado (n = 32). Os autores relataram que características basais dos participantes dos 4 grupos foram balanceadas antes e após as perdas. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no nascimento (dados coletados de documentos trazidos pelos pais), aos 6, 9 e 12 meses de idade. Não houve diferença na adesão dos bebês à dieta prescrita pela nutricionista nos 4 grupos em 9 e 12 meses, incluindo as fórmulas e os sólidos.

Conflito de interesses: não declarado.

Avaliação da Qualidade segundo Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde<sup>43</sup>:

1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	Bem coberto
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada? <sup>a</sup>	Pouco abordado
3. Houve sigilo da alocação?	Não reportado
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento? <sup>b</sup>	Não abordado
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	Adequadamente abordado
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	Bem coberto
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	Bem coberto
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento que desistiram antes que o estudo fosse concluído? <sup>c</sup>	Bem coberto
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar - ITT)? <sup>d</sup>	Não abordado
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	Não aplicável
a. Não descreve método b. Estudo aberto c. Relata os motivos do abandono em cada grupo d. Aparentemente análise PP	

Fonte: SIGN - <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>



### **D'Auria 2003**

Local: Departamento de Pediatria do Hospital San Paolo, Universidade de Milão, Milão, Itália.

Período: Março a dezembro de 2001

Objetivo: Avaliar se a fórmula de proteína hidrolisada de arroz permite crescimento normal e balanço metabólico adequado em bebês com APLV.

Tipo de estudo: ensaio clínico prospectivo, randomizado, de centro único. Um programa de computador gerou duas listas de randomização de acordo com o sexo do bebê; a randomização, por números randômicos individuais, foi realizada em blocos de 10 indivíduos. A alocação dos bebês no estudo foi sigilosa. O avaliador das medidas antropométricas dos bebês não estava envolvido no estudo e não tinha conhecimento de qual tipo de fórmula cada bebê estava recebendo.

Duração: 6 meses.

População: Bebês com dermatite atópica e APLV (confirmada por teste de provocação oral). As crianças admitidas no departamento de pediatria para avaliação de dermatite atópica e alergia alimentar foram consecutivamente recrutadas para o estudo.

Intervenções: Fórmula de proteína hidrolisada de arroz (n = 8)

Grupo controle: Fórmula a base de soja (n = 8)

Desfechos: Índices de crescimento padronizados (z scores) e parâmetros bioquímicos foram avaliados durante um período de 6 meses de tratamento.

Alimentação complementar: Alimentos sólidos foram introduzidos aos bebês entre 4 e 6 meses e as ingestões diárias de alimentos foram determinadas por um registro de 3 dias, a cada 3 meses durante o período do estudo. As ingestões de calorias e macronutrientes foram comparáveis entre os grupos.

Resultados: Dezesesseis (16) bebês (de 6 a 14 meses) foram randomizados nos dois grupos, com 8 indivíduos em cada grupo. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, antes do início do estudo, no tipo de alimentação ou na duração da amamentação com leite materno. No início do estudo, não houve diferenças entre os grupos nos parâmetros antropométricos e bioquímicos. A gravidade da dermatite atópica foi similar entre os grupos no início e ao final do estudo.



Conflito de interesses: não declarado no estudo.

Avaliação da Qualidade segundo Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde<sup>43</sup>:

1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	Adequadamente abordado
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada? <sup>a</sup>	Bem coberto
3. Houve sigilo da alocação? <sup>b</sup>	Bem coberto
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento? <sup>c</sup>	Não abordado
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	Adequadamente abordado
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	Bem coberto
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	Bem coberto
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Bem coberto
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar - ITT)?	Bem coberto
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	Não aplicável
a. Descreve método adequado de randomização b. Alocação por envelopes preparados por secretária sem ciência do estudo c. Estudo aberto	

Fonte: SIGN - <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

### **Terracciano 2010 (MiCMAC II)**

Local: Centro de referência para prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças alérgicas pediátricas, localizado em Milão – Itália

Período: janeiro de 2001 a junho de 2007

Objetivo: Avaliar prospectivamente a influência da dieta na duração da APLV em bebês provenientes de uma coorte prospectiva de 112 lactentes e crianças com APLV, *Milan Cow's Milk Allergy Cohort* (MiCMAC I (42) – elaborado para determinar os fatores preditores prognósticos de tolerância ao leite de vaca).

Tipo de estudo: Estudo quasi-randomizado de 72 bebês provenientes da coorte prospectiva MiCMAC I.

Duração: mediana de 26 meses.



**População:** Bebês com APLV (com média de 14,1 meses ao diagnóstico, variando de 2 a 37 meses) do estudo MiCMAC I que foram intolerantes às fórmulas para APLV inicialmente prescritas pelo pediatra e que tiveram que trocá-las por outro tipo de fórmula. Setenta e dois (72) dos 112 bebês do estudo MiCMAC I foram intolerantes às fórmulas prescritas e entraram neste estudo (MiCMAC II); os 40 bebês restantes não tinham justificativa clínica para trocar suas fórmulas, pois 31 toleraram uma fórmula a base de soja, 6 toleraram uma fórmula extensivamente hidrolisada e 3, uma fórmula hidrolisada de arroz. Os bebês que participaram do estudo MiCMAC II foram acompanhados por uma mediana de 26 meses. O diagnóstico de APLV foi realizado por testes cutâneo (skin prick test), sorológico (IgE e IgE específica) e de provocação oral.

**Intervenções:** As crianças diagnosticadas entre janeiro e abril receberam uma fórmula a base de soja; crianças diagnosticadas entre maio e agosto receberam uma fórmula extensivamente hidrolisada de proteína de leite de vaca; e as crianças diagnosticadas entre setembro e dezembro receberam uma fórmula a base de proteína hidrolisada de arroz. Uma fórmula elementar (Neocate®) foi administrada como terapia de resgate, no caso de intolerância às fórmulas prescritas.

**Desfechos:** tempo para início da tolerância ao leite de vaca entre os grupos tratados. Os bebês foram visitados a cada 3 meses ( $\pm 14$  dias). A cada 6 meses, até os 18 meses, eram realizados testes de provocação oral e anualmente a partir de então.

**Alimentação complementar:** alimentos sólidos foram introduzidos aos bebês com base na sensibilidade individual. A amamentação com leite materno foi estimulada e esquemas dietéticos foram prescritos para as mães e seus bebês por um pediatra e um nutricionista pediátrico.

**Resultados:** De acordo com os autores do estudo, não houve diferenças significativas entre os grupos em relação aos fatores prognósticos de uma maior duração de APLV, em análises multivariadas (dados não mostrados). Entretanto, fatores associados com maior duração da doença em MiCMAC I foram consistentemente mais frequentes no grupo que recebeu a fórmula extensivamente hidrolisada de proteína de leite de vaca. As crianças foram acompanhadas por um período médio de  $26,8 \pm 17,2$  e uma mediana de 26 (variação 6 a 65) meses.

**Conflito de interesses:** Não descrito no estudo MiCMAC II, mas no MiCMAC I, os autores declararam não ter conflitos de interesse.

**Avaliação da Qualidade segundo Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde<sup>43</sup>:**



1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	Adequadamente abordado
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada? <sup>a</sup>	Não abordado
3. Houve sigilo da alocação?	Não reportado
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento? <sup>b</sup>	Não abordado
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	Adequadamente abordado
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação? <sup>c</sup>	Pouco abordado
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável? <sup>d</sup>	Pouco abordado
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Não reportado
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar - ITT)?	Não reportado
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	Não aplicável
a. Foi randomizada, mas de forma não adequada (por data de entrada no estudo) b. Estudo aberto c. Não detalha as recomendações sobre introdução de alimentos sólidos, nem se ou quantas crianças receberam fórmula de resgate d. Resultados mostrados em curvas de sobrevida de Kaplan Meier, não sendo possível avaliar valores específicos	

Fonte: SIGN - <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

### **Berni Canani 2013**

Local: Itália

Período: Julho de 2010 a junho de 2012

Objetivo: Avaliar prospectivamente o efeito de diferentes fórmulas hipoalergênicas na duração da doença (tempo para adquirir tolerância ao leite de vaca) em crianças com APLV.

Tipo de estudo: Ensaio clínico prospectivo, não randomizado. Todas as análises foram conduzidas por intenção de tratar por um estatístico cego para o tipo de fórmula que cada bebê estava recebendo.

Duração: 12 meses

População: lactentes saudáveis (1-12 meses de idade no diagnóstico) encaminhados a três centros de alergia pediátrica de atendimento terciário para realização de testes de provocação oral por suspeita de APLV. Todos os bebês estavam em condições clínicas estáveis sem sintomas de APLV e já tratados, por um período de 15 a 30 dias antes do recrutamento, com uma fórmula selecionada e prescrita por um pediatra ou médico da família quando os sintomas apareceram. Os bebês com diagnóstico de alergia alimentar após teste de provocação



oral foram recrutados para o estudo e foram mantidos numa dieta de exclusão, usando as mesmas fórmulas prescritas inicialmente para o tratamento da APLV.

Intervenções:

- Grupo 1: Fórmula de caseína extensivamente hidrolisada (FCEH), n = 55
- Grupo 2: FCEH + *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), n = 71
- Grupo 3: Fórmula de proteína hidrolisada de arroz (FHA), n = 46
- Grupo 4: Fórmula à base de soja (FS), n = 55
- Grupo 5: Fórmula à base de aminoácidos (FAA), n = 33

Desfechos: O desfecho primário foi a taxa de pacientes que adquiriram tolerância clínica ao leite de vaca após 12 meses em dieta de exclusão com as diferentes fórmulas. O alcance da tolerância clínica foi definido pela presença de um teste de provocação oral negativo. As crianças com teste de provocação oral negativo eram reavaliadas após 6 meses para verificar a persistência da tolerância. Todos os testes de provocação oral foram duplo-cegos e controlados por placebo.

Alimentação complementar: No estudo só é mencionado que os bebês permaneceram em dieta de exclusão com o uso das fórmulas.

Resultados: Um total de 329 bebês (menores de 12 meses de idade) foi encaminhado aos centros do estudo por suspeita de APLV. Duzentos e sessenta (260) bebês diagnosticados com APLV entraram no estudo e foram divididos nos 5 grupos, dependendo do tipo de fórmula que estavam recebendo no momento de entrada no estudo. Sete pacientes foram perdidos durante o seguimento (2 no grupo 1; 3 no grupo 2; nenhum no grupo 3; 1 no grupo 4; 1 no grupo 5). De acordo com os autores, as características clínicas e demográficas de todos os grupos foram similares no início do estudo.

A taxa de pacientes com enterocolite relacionada à APLV foram similares dos 5 grupos de estudo.

Conflito de interesses: Os autores declararam não ter conflitos de interesses.

Avaliação da Qualidade segundo Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde<sup>43</sup>:

1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida? <sup>a</sup>	Pouco abordado
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada? <sup>b</sup>	Não abordado
3. Houve sigilo da alocação?	Não aplicável



4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento? <sup>c</sup>	Pouco abordado
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo? <sup>d</sup>	Pouco abordado
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação? <sup>e</sup>	Pouco abordado
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável? <sup>d</sup>	Adequadamente abordado
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento que desistiram antes que o estudo fosse concluído? <sup>f</sup>	Adequadamente abordado
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar - ITT)? <sup>g</sup>	Adequadamente abordado
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	Não aplicável
a. As intervenções foram descritas de forma genérica b. Não randomizado c. Estatístico cegado para o tipo de fórmula d. Somente relatado pelos autores, embora tabela 1 mostre diferenças nos percentuais (sem avaliação estatística) e. Não especifica tipo de dieta que cada criança recebia, só que era prescrita pelo pediatra (diferentes pediatras) f. Relata que 7 pacientes se perderam durante o estudo g. Diz que a análise foi ITT	

Fonte: SIGN - <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

### Savino 2005

Local: *Department of Paediatrics of the Regina Margherita Children Hospital, Turin - Itália*

Período: março de 2002 e março de 2004

Objetivo: Avaliar o crescimento de bebês alimentados com uma fórmula hidrolisada de arroz, comparados com bebês alimentados com uma fórmula de soja ou uma fórmula extensivamente hidrolisada de caseína, nos primeiros 2 anos de vida.

Tipo de estudo: ensaio clínico não randomizado.

Duração: aproximadamente 2 anos (média  $\pm$  DP: 17,47  $\pm$  14,95 meses).

População: 88 bebês com dermatite atópica divididos em dois grupos: 58 com dermatite atópica e APLV (média de 3,27  $\pm$  0,32 meses de idade), confirmada por testes de provocação oral, foram recrutados como grupo de estudo e 30 bebês com dermatite atópica sem APLV (média de 4,03 meses) foram recrutados como grupo controle. As crianças com APLV foram desmamadas entre 4 e 6 meses de vida.

Intervenções: fórmula hidrolisada de arroz (15 bebês, com idade média de 2,42  $\pm$  1,28 meses); fórmula a base de soja (17 bebês, com idade média de 4,05  $\pm$  3,12 meses); e fórmula



extensivamente hidrolisada de caseína (26 bebês, com idade média de  $3,33 \pm 2,31$  meses). A escolha das fórmulas foi baseada nos testes alérgicos, nas características clínicas no início da dieta e na idade.

Grupo controle: um grupo de 30 crianças com dermatite atópica sem APLV alimentados com dieta livre.

Desfechos: z-scores do peso por idade (o peso dos bebês foi registrado na entrada do estudo e em intervalos de 3 meses no primeiro ano de vida e de 6 meses no segundo ano de vida)

Alimentação complementar: As ingestões de calorias e macronutrientes na dieta foram comparáveis entre os quatro grupos de bebês.

Resultados: Os grupos não apresentaram diferenças significativas no início do estudo para idade média, peso ao nascer e parâmetros antropométricos (comprimento e circunferência craniana). Os bebês dos grupos controle e intervenções foram similares para o grau de dermatite atópica e período de observação.

Conflito de interesses: não declarado no estudo.

Avaliação da Qualidade segundo Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde<sup>43</sup>:

1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	Bem coberto
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada? <sup>a</sup>	Não abordado
3. Houve sigilo da alocação?	Não aplicável
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento?	Não reportado
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo? <sup>b</sup>	Pouco abordado
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	Não reportado
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável? <sup>c</sup>	Pouco abordado
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Não reportado
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar - ITT)?	Não reportado
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	Não aplicável
a. Não randomizado b. Somente relatado pelos autores em relação a poucas características, sem tabela 1 c. Explica como os bebês foram pesados somente	

Fonte: SIGN - <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>