

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

SARAH CAMPO DALL'ORTO MARTINS

EFETIVIDADE DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO NA BAIXA
ESTATURA: UMA ANÁLISE DE MUNDO REAL

VITÓRIA

2023

SARAH CAMPO DALL'ORTO MARTINS

**EFETIVIDADE DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO NA BAIXA
ESTATURA: UMA ANÁLISE DE MUNDO REAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Filgueiras

Coorientador: Prof. Dr. Vinícius Raphael de Almeida Borges.

Vitória

2023

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

M379e Martins, Sarah Campo Dall'Orto, 1985-
Efetividade do hormônio do crescimento na baixa estatura:
Uma análise de mundo real / Sarah Campo Dall'Orto Martins. -
2023.
63 f. : il.

Orientador: Paulo Roberto Filgueiras.
Coorientador: Vinícius Raphael de Almeida Borges.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da
Saúde.

1. Saúde pública. 2. Somatropina. I. Filgueiras, Paulo
Roberto. II. Borges, Vinícius Raphael de Almeida. III.
Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da
Saúde. IV. Título.

CDU: 615.1

SARAH CAMPO DALL'ORTO MARTINS

**EFETIVIDADE DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO NA BAIXA ESTATURA: UMA
ANÁLISE DE MUNDO REAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovado(a) em 29 de novembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Paulo Roberto Filgueiras (Orientador) - UFES

Prof. Dr. Vinícius Raphael de Almeida Borges (Coorientador) - MULTIVIX

Prof. Dr. Genival Araújo dos Santos Junior - UFES

Prof^a. Dr^a. Elisdete Maria Santos de Jesus - UNICAMP



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PROTOCOLO DE ASSINATURA



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por
PAULO ROBERTO FILGUEIRAS - SIAPE 2230605
Departamento de Química - DQ/CCE
Em 29/11/2023 às 16:42

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/846446?tipoArquivo=O>

ASSINATURA

Documento original assinado eletronicamente, conforme MP 2200-2/2001, art. 10, § 2º, por:

VINÍCIUS RAPHAEL DE ALMEIDA BORGES

CIDADÃO

assinado em 29/11/2023 18:47:39 -03:00



INFORMAÇÕES DO DOCUMENTO

Documento capturado em 29/11/2023 18:47:39 (HORÁRIO DE BRASÍLIA - UTC-3)

por VINÍCIUS RAPHAEL DE ALMEIDA BORGES (CIDADÃO)

Valor Legal: ORIGINAL | Natureza: DOCUMENTO NATO-DIGITAL

A disponibilidade do documento pode ser conferida pelo link: <https://e-docs.es.gov.br/d/2023-XXRCGF>



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PROTOCOLO DE ASSINATURA



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por
GENIVAL ARAUJO DOS SANTOS JUNIOR - SIAPE 3106346
Departamento de Farmácia e Nutrição - DFN/CCENS
Em 04/12/2023 às 12:59

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/848676?tipoArquivo=O>



Documento assinado digitalmente

ELISDETE MARIA SANTOS DE JESUS

Data: 04/12/2023 16:10:27-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

AGRADACIMENTOS

Agradeço a Deus por abençoar meus caminhos, iluminar oportunidades e me conceder sabedoria, coragem, força e proteção, para trilhar minhas escolhas.

Aos meus pais e minhas irmãs por ser meu alicerce, minha base e minha inspiração, nunca duvidando da minha capacidade de alcançar tudo que eu almejo.

Ao meu marido Carlos Eduardo Silva Ferraço pelo seu companheirismo, pela sua compreensão, e por todo suporte para que esse sonho se tornasse possível.

Ao meu amado e precioso filho Bernado Martins Ferraço, por tornar meus dias mais alegres, leves e felizes.

Ao professor e colega de trabalho Vinícius Raphael de Almeida Borges pela confiança e oportunidade em mim depositada, pelos ensinamentos e pela experiência acadêmica dividida, esse sonho se tornou possível diante do seu apoio e dedicação.

Aos amigos que estiveram comigo nesse período, em especial Giuliana Rizzo Taveira e Igor Magalhães, que se envolveram neste projeto comigo, dividiram dúvidas, angústias e ajudaram a encontrar soluções.

Aos colegas de trabalho da Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica do Espírito Santo, que de diversas formas contribuíram para que esse trabalho fosse possível, principalmente Larissa Silva Silveira, Taisla Soprani, Grazielle Massariol Mori e Maria José Sartório.

Por fim, agradeço a todos que, mesmo não estando citados aqui, contribuíram de alguma forma para que esta conquista se tornasse realidade.

RESUMO

A baixa estatura é causada por diversos fatores como genética, alterações no sistema endócrino e nutrição. A principal opção de tratamento é o hormônio do crescimento recombinante (rhGH), que tem sido amplamente utilizado em crianças com baixa estatura idiopática (BEI) e em recém-nascido pequeno para idade gestacional (PIG). Sendo assim, este estudo caracterizou o perfil epidemiológico e avaliou a efetividade em mundo real dos indivíduos em uso de rhGH, atendidos pelo SUS estadual, para o tratamento da BEI e PIG. Trata-se de um estudo longitudinal, com dados provenientes dos processos administrativos da Secretaria Estadual de Saúde do ES, de solicitação de rhGH para tratamento de PIG e BEI. O período avaliado foi de janeiro de 2012 a janeiro de 2021. Foram excluídos do estudo os pacientes com menos de um ano de tratamento e processos com ausência de informações. Os dados foram analisados utilizando o software Excel®, software R (R Core Team, 2021) e WHO AnthroPlus. Os dados de altura dos pacientes foram transformados em Z-score de estatura para idade onde foi avaliado a evolução do crescimento para as variáveis, tempo de tratamento, sexo, idade de início de tratamento e diagnóstico e para testar a relação entre as variáveis foi utilizado o modelo padrão de regressão linear. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da UFES e foi autorizado pelo Instituto Capixaba de Ensino, Pesquisa e Inovação em Saúde da SESA. Foram incluídos no estudo 237 usuários PIG e BEI e após 1 ano de tratamento os pacientes com BEI tiveram um incremento no Z-score da altura de 0,79, enquanto nesse mesmo período os pacientes PIG tiveram um ganho de 0,76 (p-valores <0,05). Na idade de início de tratamento, o grupo com idades entre 0 e 71 meses apresentou os resultados mais favoráveis ao longo de cada ano de tratamento, que foi comprovado pela regressão logística. Nos resultados da análise dos valores estimados do modelo da regressão linear múltipla para avaliar se 'tempo de tratamento', 'Z-score inicial', 'sexo' e 'diagnóstico' o valor do R² foi de 0,4261. Portanto conclui-se que o tratamento com hormônio do crescimento em crianças com BEI e PIG é efetivo e quanto menor a idade de início de tratamento e menor o Z-escore melhores os resultados.

Palavras-chaves: Baixa Estatura Idiopática; Recém-nascido pequeno para idade gestacional; SUS; Hormônio do crescimento.

ABSTRACT

Short stature is caused by several factors such as genetics, changes in the endocrine system and nutrition. The main treatment option is recombinant growth hormone (rhGH), which has been widely used in children with idiopathic short stature (ISS) and small for gestational age (SGA). This study characterized the epidemiological profile and evaluated the real-world effectiveness of individuals using rhGH, attended by the state SUS, for the treatment of ISS and SGA. This is a longitudinal study, with data from the administrative processes of the State Department of Health of ES, requesting rhGH for the treatment of ISS and SGA. The period evaluated was from January 2012 to January 2021. Patients with less than one year of treatment and processes with missing information were excluded from the study. The data was analyzed using the software Excel®, software R (R Core Team, 2021) and WHO AnthroPlus. The patients' height data were transformed into Zscore height-for-age, where the evolution of growth was evaluated for the variables, treatment time, sex, age at the start of treatment and diagnosis and to test the relationship between the variables, it was the standard linear regression model was used. The work approved by the Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos – UFES and was authorized by the Instituto Capixaba de Ensino, Pesquisa e Inovação em Saúde - SESA. 237 ISS and SGA users were included in the study. After 1 year of treatment, patients with ISS had an increase in height Zscore of 0,79, while in the same period SGA patients had a gain of 0,76 ($p < 0,05$). Age at the start of treatment the group aged between and 71 months showed the most favorable results throughout each year of treatment, which was confirmed by logistic regression. In the results of the analysis of the estimated values of the multiple linear regression model to evaluate whether 'treatment time', 'initial Zscore', 'sex' and 'diagnosis' the R^2 value was 0,4261. Therefore, it is concluded that treatment with growth hormone in children with ISS and SGA is effective and the younger the age at which treatment begins and the lower the Z-score, the better the results.

Keywords: Idiopathic short stature; Small for gestational age; Unified Health System; Growth hormone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação do índice antropométrico estatura conforme Z-score e Percentil.

19

LISTA DE SIGLAS

CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CEFT	Comissão Estadual de Farmacologia e terapêutica
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
BEI	Baixa estatura idiopática
CM	Centímetros
DGH	Deficiência de hormônio do crescimento
DP	Desvio Padrão
ES	Espírito Santo
GH	Hormônio do crescimento
GHRH	Hormônio liberador de GH
IGF-1	Fatores de crescimento semelhantes à insulina 1
IGFBP-3	Proteína de ligação ao fator de crescimento
MS	Ministério da Saúde
LME	Laudo de Solicitações de medicamentos
OMS	Organização mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes terapêuticas
PIG	Pequeno para idade gestacional
rhGH	Hormônio de crescimento humano recombinante
RWE	Evidências do mundo real
SESA	Secretaria de Estado da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1	FISIOLOGIA DO CRESCIMENTO	16
2.2	DEFINIÇÃO.....	16
2.2.1	Baixa estatura idiopática	16
2.2.2	Pequeno para idade gestacional.....	17
2.3	DIAGNÓSTICO BAIXA ESTATURA.....	17
2.3.1	Diagnóstico clínico	18
2.3.2	Diagnóstico laboratorial	20
2.3.3	Diagnóstico por exames de imagem	20
2.4	TRATAMENTO.....	21
2.4.1	Acesso ao hormônio do crescimento no SUS e no Estado do Espírito Santo	23
2.5	POLITICAS DE SAÚDE	24
2.5.1	Avaliação de tecnologia em saúde.....	25
3	JUSTIFICATIVA.....	28
4	ARTIGO	29
5	REFERÊNCIAS REFERENCIAL TEORICO	48
6	ANEXOS	54
7	COMPROVANTE DE SUBMISSÃO	63

1 INTRODUÇÃO

A baixa estatura na infância é o motivo mais comum de encaminhamento a médicos endocrinologistas (INZAGHI; REITER; CIANFARANI, 2020). É definida como uma condição em que a altura está abaixo de - 2 desvios padrão (DP) ou do percentil 3 da média populacional de altura para gênero e idade ou altura abaixo de 1,5 desvios padrão (DP) da média do alvo parental ou velocidade de crescimento baixa, independente do percentil da altura. Na baixa estatura idiopática (BEI) a criança não apresenta nenhuma evidência de anomalias sistêmicas, endócrinas, nutricionais ou cromossômicas. Enquanto a etiologia para as crianças recém-nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) consiste em um amplo espectro de fatores. (DEODATI; CIANFARANI, 2017; STEEN; HOKKEN-KOELEGA, 2016).

A prevalência da baixa estatura em crianças brasileiras é de aproximadamente 7% e varia conforme regiões do país, estando próximo dos valores da média nas regiões Sul e Sudeste e de 15% no Norte (PEDRAZA; SALES; DE MENEZES, 2016)

A estatura influencia diretamente na vida da criança, indivíduos baixos são frequentemente provocados por amigos e familiares, em casa, nas escolas, faculdades e no local de trabalho, resultando em isolamento social e trazendo alto risco de sofrimento psicossocial, especialmente durante a adolescência (RANI et al., 2021). Quitmann e colaboradores descreveram que numa grande amostra de pacientes europeus, duas vezes mais crianças com baixa estatura foram avaliadas por seus pais com problemas psicológicos clinicamente significativos, quando comparadas com as populações que não possuem baixa estatura (QUITMANN et al., 2016).

O diagnóstico da baixa estatura é realizado através de uma boa avaliação clínica com medidas de altura plotadas no gráfico de crescimento, avaliação do potencial de crescimento conforme altura parental média, avaliação da idade esquelética através do raio x de mãos e punhos, avaliação de exames laboratoriais e investigação da causa (RANI et al., 2021; YADAV; DABAS, 2015).

A principal opção de tratamento para baixa estatura é o hormônio do crescimento recombinante (rhGH). No Brasil, através do Sistema único de Saúde (SUS), este medicamento está padronizado pelo Ministério da Saúde (MS) para crianças e adultos com deficiência de hormônio do crescimento (DGH) e síndrome de Turner (CONITEC, 2017). Apesar deste medicamento não estar contemplado no rol de itens fornecidos no SUS a nível federal, o Estado do Espírito Santo (ES) garante o acesso a população a medicamentos não padronizados pelo Ministério da Saúde, como é o caso do rhGH para tratamento de BEI e PIG (ESPÍRITO SANTO, 2023).

O desenvolvimento de políticas públicas como o fornecimento de rhGH para pacientes BEI e PIG garante a provisão de bens ou serviços à sociedade, ocorre que para sua continuidade é de suma importância a verificação e avaliação da sua efetividade (BRASIL., 2018), sendo os estudos com as evidências do mundo real (RWE) uma forma crescente da demonstração da eficácia de novas indicações de tratamentos e orientação para decisões em sistemas de saúde (BAKKER et al., 2023).

Considerando que a eficácia do tratamento com rhGH em pacientes que não possuem deficiência de GH são controversos, com grande variabilidade de resposta (DEODATI; CIANFARANI, 2017) esse estudo avaliou o perfil epidemiológico e a evolução clínica da população que se beneficia com o uso do rhGH por meio de uma avaliação crítica dos dados de mundo real (processos de pacientes) para, se necessário, propor mudanças na condução da política pública Estadual e a nível Nacional para subsidiar tecnicamente uma possível incorporação no SUS.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FISIOLOGIA DO CRESCIMENTO

O crescimento do indivíduo envolve a associação coordenada de diversos fatores, como: um ambiente intrauterino adequado; nutrição adequada, principalmente nos dois primeiros anos de vida; quantidades e padrões normais de secreção do GH; secreção normal dos hormônios da tireoide e cortisol; geração adequada dos esteroides sexuais; e a capacidade dos tecidos periféricos em responder aos hormônios (CLAYTON et al., 2014).

Dentre esses fatores, o GH é o principal componente necessário para crescimento em crianças (CHRISTENSEN et al., 2010). Sua produção ocorre em um padrão pulsátil, com uma tendência para os pulsos maiores serem secretados durante período noturno, através da glândula pituitária anterior, e sua secreção está sob controle de dois hormônios hipotalâmicos, o hormônio liberador de GH (GHRH) e a somatostatina. O GHRH estimula a secreção de GH através da ligação no receptor na glândula pituitária, enquanto a somatostatina inibe a liberação de GH. As funções exercidas pelo GH são mediadas por fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs). O GH tem um efeito estimulador na produção de IGF-I, que é sintetizado no fígado e secretado no sangue sob controle de GH, insulina e estado nutricional. Além do crescimento, os IGFs, juntamente com a insulina e o GH, regulam diversos metabolismo. (STEEN; HOKKEN-KOELEGA, 2016).

2.2 DEFINIÇÃO

2.2.1 Baixa estatura idiopática

É definido como uma condição em que a altura do indivíduo está mais de 2 DP abaixo da altura média correspondente para uma determinada idade, sexo e população, nesses casos não há distúrbios identificados. O diagnóstico é definido após exclusão de todas as condições já conhecidas em crianças com baixa estatura. Crianças com BEI têm peso e GH normal ao nascer (SAVAGE; STORR, 2021; WIT et al., 2008;). A causa da perda da estatura não é identificado

na investigação etiológica, sendo assim esses pacientes permanecem idiopáticos ao longo do acompanhamento clínico (LONGUI, 2008).

As crianças com BEI são um grupo heterogêneo, composto por indivíduos cuja baixa estatura não pode ser explicada por uma patologia subjacente (BRYANT et al., 2007; SHAIKH et al., 2020). A prevalência estimada de crianças com BEI é de aproximadamente 16 crianças por 1.000 da população (CHILD et al., 2019).

2.2.2 Pequeno para idade gestacional

É definido como comprimento de nascimento e / ou peso de pelo menos 2 DP abaixo da média gestacional para idade e sexo. A maioria de crianças nascidas PIG apresentam secreção normal do GH em resposta aos testes de estímulo com medicamentos e apresentam recuperação compensatória da altura até os 2 anos de idade, no entanto, 10% permanecem baixas. A etiologia de PIG consiste em um amplo espectro de fatores maternos, ambientais, placentários e fetais, e em uma proporção significativa, os casos permanecem desconhecidos (DANOWITZ; GRIMBERG, 2022; STEEN; HOKKEN-KOELEGA, 2016).

Ao nascer, crianças PIG apresentam níveis circulantes elevados de GH e baixas concentrações IGF-1 e proteína de ligação de IGF-3, esses níveis se normalizam nos primeiros meses de vida, sugerindo assim uma insensibilidade transitória ao GH (DEODATI; CIANFARANI, 2017).

Estima-se que no mundo, anualmente 23,3 milhões de bebês nasçam PIG (VICTORA et al., 2021). A prevalência global é de 16%, sendo 7% nos países industrializados e 41,5% no Sul da Ásia. Esses bebês apresentam maior risco de resultados negativos no desenvolvimento e na saúde adulta (CAMPISI; CARBONE; ZLOTKIN, 2019).

2.3 DIAGNÓSTICO BAIXA ESTATURA

A baixa estatura é uma condição multifatorial complexa afetada por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, para seu diagnóstico é necessário que crianças tenham aferições regulares de altura e peso. Altura abaixo de menos 2 DP, altura abaixo de 2 DP da altura parental médio, velocidade de crescimento

lenta ou diminuição significativa no DP de altura no gráfico de crescimento são características indicam falha de crescimento e devem levar a uma avaliação mais aprofundada. Para avaliação e conclusão do diagnóstico da baixa estatura é necessário a realização de exames bioquímicos e radiológicos, avaliação nutricional e hormonal e estimativa da idade óssea (DANOWITZ; GRIMBERG, 2022; RANI et al., 2021; WIT; OOSTDIJK, 2015).

Sendo assim, o processo de diagnóstico de baixa estatura deve ser baseado em uma combinação de diversos fatores como dados auxológicos, dados laboratoriais e dados radiológicos (COLLETT-SOLBERG et al., 2019a), seu manejo visa aliviar a causa subjacente da baixa estatura e tratar o sofrimento psicossocial associado (RANI et al., 2021).

2.3.1 Diagnóstico clínico

No diagnóstico clínico da baixa estatura, a avaliação da altura para a idade é o melhor indicador de crescimento da criança e representa o déficit antropométrico mais importante. Esses dados são registrados no gráfico da curva de crescimento (BRASIL, 2012). O Z-score (desvio padrão escore) e o percentil são os padrões mais utilizados para essa comparação antropométrica. O uso preferencial do Z-score deve-se ao fato de ser mais específico pois detecta melhor os casos extremos (GOULART, 1997).

O Z-score é calculado em relação à média populacional, sendo o intervalo de normalidade entre + 2 e - 2. Esta descrição é útil para determinar a exata distância do paciente em relação à curva de normalidade, as pontuações de desvio padrão utilizam dados coletados de uma base populacional apropriada e permitem a comparação de medidas independentemente de idade ou sexo. O cálculo é realizado conforme a fórmula (BRYANT et al., 2007):

$$\text{Z-score} = \frac{\text{estatura (paciente)} - \text{estatura média (população)}}{\text{Desvio padrão populacional}}$$

O Z-score de um indivíduo saudável não mudará durante seu crescimento (BRYANT et al., 2007).

Figura 1 - Classificação do índice antropométrico estatura conforme Z-score e Percentil.

Classificação do índice antropométrico estatura	
Valores Críticos	Estatura para idade
< Z-score -3	Muito baixa estatura para idade
≥ Z-score -3 e < Z-score -2	Baixa estatura para idade
≥ Z-score -2	Estatura adequada para idade

Fonte: Adaptado de (OMS, 2006)

No Brasil, para a avaliação da estatura da criança e do adolescente o Ministério da Saúde adota as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para utilização das curvas de crescimento (BRASIL, 2011).

A partir dos registros da altura na curva de crescimento é avaliado a velocidade de crescimento, que é a quantidade, em centímetros (cm), que uma criança deve crescer em determinado período, para esse cálculo são necessárias duas medidas da altura (MACHADO, 2016). Até os dois anos de idade a velocidade de crescimento é elevada e fortemente dependente da nutrição, essa velocidade vai tendo uma queda gradativa até os 5 anos de idade. A partir do quinto ano ela permanece constante, de 5 a 6 cm/ano até o início do estirão da adolescência, que acontece geralmente em torno de 11 anos em meninas e 13 anos em meninos (BRASIL, 2002; CLAYTON et al., 2014)

Outro dado utilizado é a estimativa da estatura final conforme a altura dos pais, este dado é uma ferramenta importante para verificar qual altura alvo a criança irá alcançar baseado na altura dos pais. O cálculo é realizado através da fórmula matemática (cálculo em cm):

$$\text{Meninos} = \frac{\text{Altura da Mãe (cm)} + (\text{Altura do Pai (cm)} + 13)}{2}$$

$$\text{Meninas} = \frac{\text{Altura da Mãe (cm)} + (\text{Altura do Pai (cm)} - 13)}{2}$$

O resultado desse cálculo indica a previsão da altura da criança. Aceita-se normal uma variação de ± 5 cm (MACHADO, 2016).

2.3.2 Diagnóstico laboratorial

Os profissionais de saúde devem considerar as causas sistêmicas de baixa estatura e devem solicitar exames laboratoriais de triagem para direcionar as investigações confirmando ou descartando distúrbios específicos (DANOWITZ; GRIMBERG, 2022; YADAV; DABAS, 2015).

O principal exame laboratorial é o teste provocativo de GH que investiga seu déficit através de provas farmacológicas de secreção, ele é considerado o padrão-ouro para diagnosticar ou descartar DGH. Este teste envolve estímulos com a administração de insulina, clonidina, levodopa, e/ou glucagon, conforme protocolos específicos (COLLETT-SOLBERG et al., 2019a; HOINEFF, 2011) (HOINEFF, 2011). Testar os níveis de GH é um desafio porque sua secreção é pulsátil e ocorre especialmente durante o sono profundo (DANOWITZ; GRIMBERG, 2022).

Como teste de triagem, as concentrações de IGF-I e proteína-3 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-3) são medidas porque sua produção é dependente de GH, sendo assim, avaliam indiretamente as concentrações circulantes deste hormônio. Como a transcrição dos seus genes é dependente de GH, níveis normais de IGF-I e IGFBP-3 refletem atividade normal de GH, ou seja, excluem DGH e deve ser investigado outros fatores como possível motivo da baixa estatura (COLLETT-SOLBERG et al., 2019b; HALAS; GRIMBERG, 2021).

Exames como TSH e T4 são utilizados para descartar o hipotireoidismo como causa da baixa estatura, enquanto os exames de TGO e TGP e exames de creatinina são usados para descartar, respectivamente, hepatopatia e nefropatia (PAULA et al., 2003).

2.3.3 Diagnóstico por exames de imagem

Na avaliação de exame radiológico, a idade esquelética é analisada através da idade óssea (raio x de mãos e punhos) que deve ser comparada com a idade cronológica (PHYSICIAN, 2015). A idade óssea inferior a 2 DP ou <2 anos da

idade cronológica, é considerada atrasada. Quando a idade óssea atinge a maturação completa, não é mais possível aumentar a altura(YADAV; DABAS, 2015).

Para interpretação da idade óssea o padrão mais utilizado é o Atlas de Greulich e Pyle, onde é comparado a radiografia do paciente com padrões específicos. Além dessa comparação, também é possível prever a altura adulta esperada através das tabelas Bayley-Pinneau fornecidas no atlas, por meio da idade óssea juntamente com os dados atuais de altura. A altura adulta prevista é considerada em casos de crescimento preocupante para decidir se o tratamento é indicado, mas deve-se ter cuidado ao basear as decisões apenas em previsões de altura de adultos, dadas as limitações em sua precisão (HALAS; GRIMBERG, 2021).

A ressonância nuclear magnética da região hipotálamo-hipofisária deve ser realizada para buscar alterações anatômicas no intuito de excluir situações como a transecção de haste hipofisária, neuro-hipófise ectópica, hipoplasia de hipófise, lesões expansivas selares ou displasia septoóptica como causa da baixa estatura (BRASIL, 2018).

2.4 TRATAMENTO

O tratamento da baixa estatura deve ocorrer conforme a causa subjacente. Após a confirmação do diagnóstico ele deve ser iniciado o mais rápido possível para evitar a permanência da baixa estatura e prevenir os seus efeitos psicossociais. Os tratamentos devem envolver desde questões como nutrição, mudança de estilo de vida até a utilização de medicamentos. Atualmente os tratamentos hormonais disponíveis no mercado incluem os análogos do hormônio liberador de gonadotropina, inibidores de aromatase, fator de crescimento semelhante à insulina humana recombinante-1, terapia androgênica de baixa dose e o hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) que é a principal opção de tratamento (RANI et al., 2021; WIT; OOSTDIJK, 2015).

O tratamento com GH envolve injeções subcutâneas noturnas e é administrado pelo próprio paciente ou seu responsável, seu uso na população pediátrica dos EUA quase triplicou entre 2001–2016 (BRYANT et al., 2007; DANOWITZ; GRIMBERG, 2022).

Inicialmente o hormônio do crescimento era obtido através da extração na hipófise de cadáveres. Em 1985, devido à sua associação com a transmissão da doença de Creutzfeldt-Jacob ele foi descontinuado e o rhGH produzido por técnicas de engenharia genética passou a ser utilizado (DEODATI; CIANFARANI, 2017). Inicialmente seu uso era apenas como terapia de reposição hormonal em crianças deficientes de GH, com o passar do tempo foram surgindo novas indicações, e estudos mostraram que era possível atingir uma altura final consideravelmente melhor em pacientes que, mesmo sem uma deficiência "clássica" de GH, beneficiavam-se de seu uso. Foi assim que a síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, PIG, BEI e insuficiência renal entraram para lista de indicações de rhGH (DAMIANI; DAMIANI, 2007).

A lógica da utilização do rhGH em condições não deficientes de GH é baseada na observação empírica da aceleração do crescimento em resposta à administração de GH, e não em uma abordagem fisiopatológica. A hipersecreção de GH, traz um ganho estatural excessivo, ou seja, quanto mais GH, mais crescimento (BRYANT et al., 2007).

O rhGH tem sido amplamente utilizado no tratamento em crianças não deficientes de GH. Em 2003, ele foi aprovado nos EUA para crianças com BEI com altura igual ou superior a 2,25 DP abaixo da média para sua idade e sexo, associado a taxas de crescimento baixas e exclusão de diagnóstico de outras condições (GRIMBERG et al., 2016).

Uma declaração de consenso das Sociedades Internacionais de Endocrinologia Pediátrica e da Sociedade de Pesquisa de Hormônio do Crescimento propôs que deve-se considerar o tratamento em crianças com BEI cujas alturas estiverem menores que -2,0 DP e que estiverem mais de 2,0 DP abaixo da altura alvo dos pais ou uma altura prevista menor que -2,0 DP (DEODATI; CIANFARANI, 2011).

Na BEI não há insuficiência de GH, por isso o hormônio é administrado em níveis suprafisiológicos, níveis consideravelmente mais elevados que o normal, a 0,33 mg/Kg/semana (BRYANT et al., 2007).

Apesar da utilização do rhGH estar sendo amplamente utilizado para o tratamento de BEI, as evidências disponíveis mostram que não há terapia altamente eficaz e a maior parte dos estudos relatam uma grande variabilidade

individual na resposta à terapia (DEODATI; CIANFARANI, 2017; INZAGHI; REITER; CIANFARANI, 2020). Além disso, falta dados claros sobre efeito positivo do rhGH na qualidade de vida das crianças que utilizam o medicamento. (SAVAGE; STORR, 2021).

Paras as crianças PIG terapia com rhGH é indicada para as situações em que as crianças não alcançaram o crescimento normal conforme idade. Uma declaração de consenso da Sociedade Internacional de Endocrinologia Pediátrica e da Sociedade de Pesquisa de Hormônio do Crescimento propôs que deve ser considerada a opção de tratar com rhGH, crianças nascidas PIG com altura abaixo de -2,5 DP na idade de 2 anos ou com altura abaixo de -2 DP na idade de 4 anos (ZANELLI; ROGOL, 2018).

2.4.1 Acesso ao hormônio do crescimento no SUS e no Estado do Espírito Santo

O rhGH está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para tratamento dos pacientes que atendem aos critérios estabelecidos pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (MS) para Deficiência de GH - Hipopituitarismo e Síndrome de Turner. É disponibilizada nas apresentações de 4 UI, 12 UI, 15 UI, 16 UI, 18 UI, 24 UI e 30 UI frasco-ampola e pertence ao Grupo 1A do CEAF, cuja aquisição é centralizada pelo Ministério da Saúde e fornecido às secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal. Esse protocolo não contempla o fornecimento do rhGH para tratamento de BEI e PIG (CONITEC, 2017).

No Estado do Espírito Santo, o fornecimento dos medicamentos do CEAF ocorre através das Farmácias Cidadãs Estaduais. O Projeto Farmácia Cidadã surgiu em 2008, da necessidade de ampliar o acesso aos medicamentos e de aprimorar a qualidade dos serviços ofertados aos usuários de medicamentos de alto custo do estado (ESPÍRITO SANTO, 2023).

Atualmente o estado possui 14 farmácias cidadãs distribuídas em todo seu território para atendimento aos usuários dos 78 municípios. Para as localidades que não possuem uma farmácia cidadã estadual, existe o serviço de atendimento

interno aos representantes municipais, nesses casos existe uma pactuação entre as secretarias estaduais de saúde e as secretarias municipais de saúde onde o município que não possui uma unidade de farmácia cidadã dispõe de um profissional farmacêutico ou outro servidor supervisionado por um farmacêutico, que é responsável por todos os processos daquele município. Nesses casos, este representante vai até a Farmácia Cidadã Estadual de referência para retirar os medicamentos e dispensá-los no seu município de origem (SESA, 2021).

Além dos medicamentos do CEAF, o Estado do Espírito Santo garante através das farmácias cidadãs estaduais o acesso a população a medicamentos e condições que não estão contemplados nos PCDT do Ministério da Saúde. Essas situações são avaliadas pela Comissão Estadual de Farmacologia e terapêutica (CEFT), composta por médicos e farmacêuticos peritos que fazem as análises baseadas em evidências científicas. Nesses casos, o custeio do tratamento é exclusivamente do Estado, como é o caso do fornecimento do rhGH para tratamento de BEI e PIG. Para ter acesso ao medicamento, o paciente necessita solicitá-lo em uma das farmácias cidadãs estaduais. A solicitação do medicamento é realizado através da apresentação de documentos pessoais, receita, laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamento (LME) e exames que comprovem o diagnóstico. Após a abertura do processo, o mesmo é encaminhado para CEFT para ser avaliado. Caso o processo seja deferido, o paciente recebe o medicamento e a cada 6 meses deve apresentar receita, LME com atualização dos dados clínicos e antropométricos e exames solicitados (ESPÍRITO SANTO, 2023).

2.5 POLITICAS DE SAÚDE

A Constituição de 1988, reconhece a saúde como direito de todos e dever do Estado, sendo este importante direito social abordado nos artigos 196 a 200(BRASIL, 1988). Estruturar um sistema de saúde público, universal, equitativo e integral, garantindo a saúde como um direito é um grande desafio, ainda mais no Brasil que possui uma extensão geográfica significativa e uma população heterogênea com características socioeconômicas distintas e possuindo uma diversidade de necessidades e demandas.

Através da Lei n. 8.080/1990 a assistência farmacêutica foi inserida no SUS (VERBICARO; SANTOS, 2017) . O acesso a medicamentos é fundamental nos sistemas de saúde, seu uso envolve um contexto social complexo, ao mesmo tempo que são um bem essencial para vida do usuário, também são produtos que trazem grandes gastos para os serviços de saúde (ZANELLI; ROGOL, 2018).

O poder público apresenta dificuldade de transpor o direito à saúde para a prática, não há como negligenciar a questão da limitação dos recursos públicos para assegurar o direito à saúde estabelecido na constituição(VERBICARO; SANTOS, 2017) e quando envolve questões de acesso a medicamentos, o SUS convive com o dilema de como incorporar novos produtos tendo pouca viabilidade econômica (OLIVEIRA; NASCIMENTO; LIMA, 2019). Como no Brasil o tratamento com rhGH está disponível no SUS apenas para pacientes com DGH e síndrome de turner, é importante fomentar evidências para verificar a efetividade da tecnologia no tratamento de pacientes com BEI e PIG para ampliar seu acesso e permitir uma assistência integral aos usuários do SUS.

2.5.1 Avaliação de tecnologia em saúde

A avaliação de tecnologia em saúde resume informações sobre as questões relacionadas ao uso de uma tecnologia e é definida como um processo de investigações clínicas, econômicas e sociais, realizado por uma equipe multidisciplinar. Seu objetivo é informar de forma sistemática, transparente, imparcial e robusta a formulação de políticas de saúde seguras e eficazes que sejam centradas no paciente e procurem obter o melhor custo (WILD; ZECHMEISTER-KOSS, 2019).

Em 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, com a criação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec. A CONITEC tem como atribuição realizar análises de tecnologias em saúde baseadas em evidências científicas, para assessorar o MS na incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem

como a elaboração ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica. (BRASIL, 2017).

Nos últimos anos, a incorporação de tecnologias em saúde tem utilizado as “evidências do mundo real” (RWE, real world evidence) para auxiliar nas tomadas de decisões. A RWE é gerada com base em dados coletados no mundo real ou seja, fora do contexto de estudos clínicos tradicionais (BLONDE et al., 2018). Pode ser definida como o agrupamento de todas as informações coletadas rotineiramente sobre pacientes em sistemas clínicos, formando um conjunto de dados possíveis de serem analisados, que reflete a realidade do tratamento (MAISSENHAELTER; WOOLMORE; SCHLAG, 2018).

Para uma avaliação de dados de mundo real, podem ser utilizados dados de diversas fontes, como registros existentes nos bancos de dados administrativos, registros hospitalares, bancos de dados específicos de doenças. A digitalização generalizada dos dados dos pacientes tem gerado diversos registros eletrônicos de saúde tornando possível a análise e integração dessas informações (PASELLO et al., 2020).

As RWE contribuem para atribuir um maior valor aos estudos de efetividade. Enquanto os estudos clínicos tradicionais oferecem evidências de eficácia, estudos do mundo real produzem evidências de efetividade terapêutica em ambientes de prática do mundo real. Ou seja, avalia se a tecnologia tem bom desempenho no local onde ela será utilizada, fora dos limites estreitos do ambiente de pesquisa. É inevitável que a eficácia sofra interferência das ineficiências dos sistemas de saúde e dos contextos em que os pacientes vivem, resultando em um certo grau de perda do desempenho (BLONDE et al., 2018).

Estudos clínicos como as evidências coletadas em ensaios clínicos randomizados possuem diversas vantagens, mas não conseguem refletir com tanta precisão as circunstâncias do mundo real onde os pacientes são tratados, assim o uso de estudos observacionais ajuda a apoiar a geração de evidências adicionais. Além disso, as fontes RWE podem ser usadas para avaliar resultados como a utilização de recursos de saúde e custos associados, que não podem ser medidos diretamente em ensaios clínicos randomizados (BAUMFELD ANDRE et al., 2020) e dessa forma, podem promover excelentes subsídios para

a tomada da decisão de manter ou não uma tecnologia de saúde ativa no sistema, por meio da avaliação da sua efetividade (BLONDE et al., 2018).

No Brasil, o SUS é um grande incorporador de tecnologias em saúde, essas incorporações são um dos principais determinantes do aumento de gastos em saúde (SILVA; PETRAMALE; ELIAS, 2012). Para incorporar uma nova tecnologia deve ser avaliado a sua efetividade, mas apenas isso não é uma condição para ela ser disponibilizada, ela precisa ser sustentável no sistema onde ela vai ser inserida. Os estudos utilizando dados de mundo real podem ser enriquecidos com dados de análise de impacto orçamentário para auxiliar nas tomadas de decisões quanto a incorporação ou não de uma nova tecnologia, baseado tanto na efetividade do tratamento quanto nos gastos que serão incrementados após a sua incorporação (PASELLO et al., 2020).

3 JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, houve um grande foco na incorporação de novas tecnologias ao SUS, contudo, apesar dos grandes avanços, poucos estudos têm abordado os processos de gestão envolvidos no acesso as tecnologias, na implementação prática dos serviços, na assistência à saúde, e nos custos envolvidos após a inserção da nova tecnologia de saúde (DA SILVA et al., 2019). Dessa forma, se faz necessário fomentar estudos que auxiliam no desenvolvimento de políticas públicas que direcionam o uso dos recursos de maneira eficaz, fornecendo serviços e produtos que possuem efetividade comprovada.

O desenvolvimento de políticas públicas como o fornecimento de rhGH para pacientes BEI e PIG garante a provisão de bens ou serviços à sociedade, ocorre que para sua continuidade é de suma importância a verificação e avaliação da sua efetividade. Essa avaliação precisa contemplar tanto os aspectos de gestão da política quanto os seus resultados técnicos e clínicos da população beneficiada (BRASIL., 2018).

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade em mundo real e caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes em uso da terapia com hormônio do crescimento (rhGH) no tratamento da Baixa Estatura Idiopática (BEI) e Pequeno para Idade Gestacional (PIG) atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS) através da Farmácia Cidadã Estadual no Estado do Espírito Santo.

4 ARTIGO

EFETIVIDADE DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO NA BAIXA ESTATURA: UMA ANÁLISE DE MUNDO REAL

Descritores

Baixa Estatura Idiopática. Recém-nascido pequeno para idade gestacional. Hormônio do crescimento.

RESUMO

OBJETIVO

Avaliar a efetividade em mundo real e caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes em uso da terapia com hormônio do crescimento no tratamento de crianças nascidas pequenas para idade gestacional (PIG) e crianças com baixa estatura idiopática (BEI).

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo longitudinal, com dados provenientes dos processos administrativos da Secretaria Estadual de Saúde do ES, de solicitação de rhGH para tratamento de PIG e BEI. O período avaliado foi de janeiro de 2012 a janeiro de 2021. Foram excluídos do estudo os pacientes com menos de um ano de tratamento e processos com ausência de informações. Os dados foram analisados sendo utilizado o software Excel®, software R (R Core Team, 2021) e WHO AnthroPlus. Os dados de altura dos pacientes foram transformados em Z- escore de estatura para idade em que foi avaliado a evolução do crescimento para as variáveis tempo de tratamento, sexo, idade de início de tratamento e diagnóstico para testar a relação entre as variáveis foi utilizado o modelo padrão de regressão linear.

RESULTADOS

A evolução do Z-escore foi positiva em todos os momentos estudados e em todas as variáveis avaliadas. Foram incluídos no estudo 237 usuários PIG e BEI. Após 1 ano de tratamento os pacientes com BEI tiveram um incremento no Z-escore da altura de 0.79, enquanto nesse mesmo período os pacientes PIG tiveram um ganho de 0.76 (p-valores <0,05). O grupo com idades entre 0 e 71 meses apresentou os resultados mais favoráveis ao longo de cada ano de tratamento, que foi comprovado pela regressão logística. O resultado R² da análise dos valores estimados do modelo da regressão linear múltipla para avaliar 'tempo de tratamento', 'Z-escore inicial', 'sexo' e 'diagnóstico' foi de 0,4261.

INTRODUÇÃO

A baixa estatura está associada a problemas psicológicos clinicamente significativos e alto risco de sofrimento psicossocial, sendo o motivo mais comum de encaminhamento à médicos endocrinologistas, especialmente durante a adolescência¹². A prevalência no Brasil da baixa estatura na infância é de aproximadamente 7% e varia conforme regiões do país, estando próximo a este valor nas regiões Sul e Sudeste e em torno de 15% no Norte³.

A baixa estatura é definida conceitualmente como: a) altura abaixo de - 2 desvios padrão (DP) ou do percentil 3 da média populacional de altura para gênero e idade ou b) altura abaixo de 1,5 desvios padrão (DP) da média do alvo parental ou c) velocidade de crescimento baixa, independente do percentil da altura. Na baixa estatura idiopática (BEI) a criança não apresenta nenhuma evidência de anomalias sistêmicas, endócrinas, nutricionais ou cromossômicas. Enquanto a etiologia para as crianças recém-nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) consiste em um amplo espectro de fatores maternos, ambientais, placentários e fetais. Crianças PIG apresentam comprimento de nascimento e / ou peso de pelo menos 2 DP abaixo da média gestacional para idade e sexo, mas a grande maioria desses pacientes apresentam recuperação compensatória da altura até os 2 anos de idade e apenas 10% permanecem baixas^{4,5,6}.

A principal opção de tratamento da baixa estatura é o hormônio do crescimento recombinante (rhGH)^{2,7}. Este tratamento é contemplado no Sistema Único de Saúde (SUS) para crianças e adultos com deficiência de hormônio do crescimento (DGH) e síndrome de Turner⁸. Todavia, pacientes portadores de BEI e PIG que não apresentam a deficiência do DGH não possuem acesso ao tratamento medicamentoso pelo SUS^{4,9}.

Apesar do rhGH não estar contemplado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento de PIG e BEI, o Estado do Espírito Santo (ES) garante o acesso à população de medicamentos e condições que não estão contemplados nos protocolos do Ministério da Saúde. Essas situações são avaliadas pela Comissão Estadual de Farmacologia e Terapêutica composta por médicos e farmacêuticos peritos que fazem as análises baseadas em evidências científicas¹⁰.

As evidências disponíveis mostram que a terapia com rhGH pode aumentar a altura adulta em crianças baixas nascidas PIG ou crianças diagnosticadas com BEI, todavia, a resposta individual a essa terapia é altamente variável e existem controvérsias em torno do seu uso, sendo necessário fomentar evidências para verificar a efetividade da tecnologia no tratamento⁴, para ampliar seu acesso e permitir uma assistência integral aos usuários do SUS.

Uma forma crescente da demonstração da eficácia de novas indicações de tratamentos e orientação para decisões regulatórias em sistemas de saúde são as evidências do mundo real (RWE)¹¹. As RWE estão associados à efetividade clínica ou à segurança, no âmbito da farmacovigilância, da utilização de um medicamento pós-comercialização^{12,13}. Além disso, as fontes RWE podem ser usadas para avaliar resultados como a utilização de recursos de saúde e custos associados, que não podem ser medidos diretamente em ensaios clínicos randomizados¹⁴.

Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade em mundo real e caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes em uso da terapia com hormônio do crescimento (rhGH) no tratamento da baixa estatura idiopática (BEI) e de nascido pequeno para idade gestacional (PIG) atendidos no SUS através da Farmácia Cidadã Estadual do Estado do Espírito Santo que garante o acesso a este tratamento por via não padronizada.

MÉTODOS

Trata-se de estudo longitudinal de coorte retrospectiva, com dados secundários, extraídos do sistema eletrônico de registro de dispensação de medicamentos e do sistema de gerenciamento de dados da secretaria estadual de saúde do ES.

A coorte foi composta por todos os pacientes atendidos via ambulatorial no SUS através das Farmácias Cidadãs Estaduais, com diagnóstico confirmado de BEI ou PIG avaliados pela Comissão Estadual de Farmacologia Terapêutica Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA) e que receberam o medicamento rhGH nas dosagens 4 UI e/ou 12 UI no período de 01 de janeiro de 2012 a 31 de janeiro de 2021. Pacientes com menos de 12 meses de tratamento e com ausência de dados antropométricos no início ou no final da coleta de dados foram excluídos do estudo.

Os dados da altura foram extraídos a cada 6 meses e preferencialmente das curvas de crescimento anexadas aos documentos dos pacientes. Nos casos em que não possuíam a curva de crescimento ou estavam ilegíveis, foram utilizados os dados disponíveis no laudo médico. A altura de início de tratamento foi considerada a data da primeira dispensação do medicamento e nos casos em que no laudo médico informava que o paciente já estava utilizando o medicamento, foi considerada a data do início do tratamento relatado pelo médico no laudo.

Para o perfil epidemiológico da população foram consideradas as variáveis contidas no conjunto de dados de origem que englobam os seguintes atributos: identificação do paciente (ID), sexo, data de nascimento, identificação da cidade de residência do paciente, diagnóstico (classificado como BEI ou PIG), origem da prescrição categorizada em pacientes com solicitação via SUS (público) ou não (privado), data de início do tratamento, idade no início do tratamento, altura no início do tratamento expressa em Z-escore e em valores absolutos (centímetros), bem como as variações correspondentes nessas alturas absolutas e em Z-escore ao longo de um período de quatro anos de tratamento - quando essas informações estão disponíveis para o paciente. A extração desses dados foi realizada por um pesquisador do projeto com dupla checagem.

Análise Estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas em médias e seu respectivo valor de amplitude e desvio padrão quando cabíveis. Em todas as análises foi adotado um nível de significância de $p < 0,05$. Para avaliar a evolução da altura em Z-escore inicial e após um ano de tratamento foi aplicado o teste T pareados e para testar a relação entre as variáveis foi utilizado o modelo padrão de regressão linear dado pela equação:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_n X_n \quad (1)$$

Nesse modelo, a variável de resposta (Y) foi definida como 'diferença', enquanto os coeficientes betas representavam os interceptos do modelo. As variáveis independentes (X) consideradas relevantes para o estudo incluíram 'tempo de tratamento', 'Z-escore inicial', 'sexo' e 'diagnóstico'.

Para avaliação do desfecho clínico, os dados foram separados em quatro momentos. O primeiro momento T0 é a data do início do tratamento, podendo variar de 3 meses para menos. Os outros momentos, T1, T2, T3 e T4 representam o primeiro, segundo, terceiro e quarto ano (± 3 meses) de tratamento respectivamente. Foram testados os pré-requisitos da regressão, a saber: a) teste de multicolinearidade, que significa que as variáveis dependentes não devem apresentar uma forte correlação; e b) distribuição normal dos resíduos. Para todas as análises foi adotado um nível de significância de $\alpha = 5\%$.

As análises foram realizadas em planilha eletrônica utilizando o software Excel® (Microsoft Corp., Redmond, WA) e software R (R Core Team, 2021). O dado antropométrico da altura foi convertido em Z-escore por meio do programa WHO AnthroPlus software, versão 1.0.4., em consonância com padrões de referência da OMS-2006¹⁵.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal do Espírito Santo sob CAEE: 48188221.3.0000.5060 e o acesso aos processos dos pacientes foi autorizado pelo Instituto Capixaba de Ensino, Pesquisa e Inovação em Saúde da SESA (ICEPI).

RESULTADOS

Por meio da estratégia de busca na base de dados, foram identificados 305 pacientes. Após os critérios de elegibilidade, foram realizadas 68 exclusões, sendo o principal motivo o fato desses pacientes terem menos de 12 meses de dados antropométricos. Foram incluídos 237 usuários, sendo 40,93%(n=97) com diagnóstico de PIG e 59,07%(n=140) com diagnóstico de BEI (Figura 1).

Caracterização da população

Conforme demonstrado na tabela 2, 64,29%(n=90) dos pacientes com diagnóstico de BEI e 49,48% (n=48) dos pacientes com diagnóstico de PIG são do sexo masculino. O total de solicitações provenientes do setor privado foi maior do que no setor público para os dois diagnósticos, sendo 93%(n=130) para BEI e 74%(n=202) para PIG, assim como a maioria dos pacientes são residentes na região metropolitana, cerca de 85,65%(n=203).

Quanto à altura e idade no início de tratamento de nossa coorte, pacientes com diagnóstico de BEI iniciaram o tratamento com idade média de 113.13 meses (9 anos e 5 meses) e altura média de 125 cm, sendo superior nos pacientes com diagnóstico PIG, 93,91 meses (7 anos e 9 meses) e 114 cm, respectivamente. (Tabela 1).

Resultados Clínicos

A evolução da altura realizada por meio da comparação do Z-scores no início e após um ano de tratamento, foi estatisticamente significativa (p -valores $<0,05$), com um nível de confiança de 99%, em todos as variáveis categóricas: 'grupo etário', 'sexo', 'tempo de tratamento' e 'diagnóstico' (figura 2).

A diferença média do Z-escore da altura em cada ano de tratamento em relação ao Z-escore inicial, segmentada por grupos etários está demonstrada na tabela 2. O grupo com idades entre 0 e 71 meses apresentou consistentemente os resultados mais favoráveis ao longo de cada ano de tratamento. Após os 4 anos de tratamento esse grupo etário obteve um ganho no Z-escore de 1.74 enquanto os outros dois grupos “72 a 119 meses” e “maior que 120 meses” exibiram uma

tendência semelhante entre eles com um ganho no Z-escore de 1.49 e 1.47 respectivamente.

Em termos de diferença média na altura em relação à altura inicial em cada ano de tratamento, com uma segmentação baseada no diagnóstico de BEI e PIG, os resultados foram muito próximos, com diferenças decimais ao longo de todos os anos de tratamento. Os pacientes com BEI tiveram um incremento no Z-escore da altura de 0.79 e 1.58 após um e quatro anos respectivamente, enquanto nesse mesmo período os pacientes PIG tiveram um ganho de 0.76 e 1.63. Isso sugere que o tratamento demonstra uma eficácia substancialmente equivalente para ambos os diagnósticos (Tabela 2).

A tabela 3 consta o resultado da análise dos valores estimados do modelo da regressão linear múltipla para avaliar se 'tempo de tratamento', 'Z-escore inicial', 'sexo' e 'diagnóstico' poderiam prever a diferença do Z-escore. A equação final do modelo ficou estabelecida como:

$$Y = 0.4777 + 0.2547X_1 - 0.198X_2 - 0.0422X_3 + 0.0422X_4 - 0.1499X_5 \quad (2)$$

No presente caso, o valor do R^2 é de 0.4261, sugerindo que aproximadamente 42,61% da variabilidade na variável diferença é explicada pelas variáveis independentes. Neste modelo, não há indícios de multicolinearidade, visto que o teste de multicolinearidade obtivemos os valores para as variáveis: tempo de tratamento (1.3879), Z-escore início (1.1542), idade início (1.3925), sexo (1.025) e diagnóstico (1.2030). Ademais, em todos os casos, os p-valores resultantes do teste de normalidade dos resíduos foram maiores do que 0.5, o que indica que a hipótese de normalidade dos resíduos é estatisticamente aceitável.

Desta forma, com os devidos pressupostos, podemos interpretar os coeficientes da equação, onde a diferença da altura inicial com a última altura do paciente aumenta no intercepto beta zero 0.47 e a cada ano de tratamento, a diferença cresce 0.25, já Z-escore inicial e idade inicial vão na contramão e possuem um intercepto negativo de respectivamente -0.19 e -0.042, isso significa que quanto mais novo e menor o Z-escore, a diferença no final será melhor.

DISCUSSÃO

No presente estudo, ao avaliarmos o acesso dos usuários ao rhGH observou-se que 74,23% para PIG e 92,86% para BEI das solicitações não eram provenientes de receitas emitidas pelo SUS, mas pelo setor privado.

Resultado semelhante foi observado em um estudo realizado com 1.036 crianças em uso de fórmula nutricional infantil para alergia à proteína do leite da vaca fornecidos pelo SUS através da Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo, onde também foi constatado que mais de 70% das prescrições eram originárias dos serviços privados de saúde. Estudos de avaliações de acesso às tecnologias em saúde fornecidas pelo SUS evidenciam que as casualidades dessas diferenças podem ser atribuídas a fatores sociodemográficos, status socioeconômicos e a menor oferta de profissionais no SUS do que na rede privada¹⁶.

O baixo status socioeconômico é um fator de risco conhecido para baixa estatura. Um estudo realizado em 1999 em uma cidade americana de tamanho médio e etnicamente diversa, relatou que 49% das crianças atendidas por endocrinologistas pediátricos devido à baixa estatura tinham rendimentos familiares anuais superiores a US\$ 50.000. Como realizar uma consulta com endocrinologia é pré-requisito para um possível tratamento com rhGH, o acesso ao medicamento está diretamente ligado com status socioeconômico¹⁷. Ainda há de se considerar as dificuldades de acesso a médicos especialistas principalmente no interior, devido a insuficiência desses profissionais, que impactam desde o diagnóstico até o acesso aos tratamentos adequados¹⁶. Situação semelhante observada neste estudo, quanto ao local de residência, visto que a maior parte dos pacientes residem na região metropolitana, local onde concentra a maior parte desses profissionais.

Portanto, ainda que em teoria o acesso a medicamentos por meio do SUS seja universal, igualitário, gratuito e fruto de uma conquista histórica, na prática, essa realidade enfrenta desafios significativos, diferenças de organizações conforme regiões e, estruturação e financiamento dos serviços influenciam na qualidade e acessibilidade aos serviços da assistência farmacêutica prestada¹⁸.

Como demonstrado nesta pesquisa, a média de idade de início de tratamento interfere significativamente na efetividade do tratamento. Neste aspecto,

observamos que tanto em neste estudo quanto em outros estudos que também incluíram essas duas condições clínicas na pesquisa, a idade de início de tratamento dos pacientes com PIG é menor do que os pacientes com BEI. Num estudo observacional realizado na Arabia Saudita, a idade de início de tratamento dos nascidos PIG eram de aproximadamente 8 anos e 2 meses e de 11 anos e dois meses naqueles com BEI¹⁹. Já um estudo realizado com dados obtidos do NordiNet® International Outcome Study, e dados de um estudo observacional nos EUA NovoNet®/American Norditropin® Studies, a idade de início de tratamento dos nascidos PIG era 7 anos e 11 meses e BEI 10 anos e 11 meses²⁰. Ao analisarmos esses dados, inferimos que indivíduos nascidos PIG chegam mais cedo aos serviços de saúde pois seu diagnóstico já é definido desde o nascimento, o que naqueles com BEI, onde é necessário a exclusão de todas as condições possíveis de baixa estatura para selar o diagnóstico e iniciar o tratamento.

Os resultados clínicos obtidos neste estudo demonstram uma evolução do Z-score nos indivíduos nascidos PIG e com BEI em todas as situações apresentadas. Os nascidos PIG, tratadas com rhGH, ganharam em média 0,76 DP e 1,38 DP em estatura durante 1 e 3 anos de tratamento respectivamente. Corroborando com esses dados, Shaikh et al.¹⁹ realizaram um estudo retrospectivo com dados de prontuário médicos, onde os nascidos PIG tiveram um ganho médio de 0,52 DP e 1,45 DP após 1 e 3 anos de tratamento respectivamente. Já no estudo realizado por Lee et.al²⁰ o ganho de estatura após 1 ano de tratamento foi de 0,64DP.

Um ensaio clínico randomizado realizado por Carel et al.²¹ em pacientes com diagnóstico de PIG foi observado um ganho médio de 1,3DP após 2 anos de tratamento, achado semelhante ocorreu neste estudo onde o ganho médio dos pacientes PIG após 2 anos de tratamento foi de 1,1DP²².

Ao avaliarmos os resultados obtidos naqueles com BEI e compararmos com os estudos realizados, observamos que as respostas são bem heterogêneas. Os estudos relatam que indivíduos com BEI respondem de forma inconsistente e o crescimento durante o primeiro ano de tratamento não previu a resposta ao longo dos anos de tratamento, o que enfatiza a acentuada heterogeneidade desses pacientes. Os resultados sugerem que os ganhos de altura a curto prazo podem

variar de nenhum a aproximadamente 0,7 DP ao longo de um ano^{23,24}. A Sociedade Europeia de Endocrinologia Pediátrica define como aceitável uma resposta de um aumento de altura de pelo menos 0,3-0,5 DP no primeiro ano de início do rhGH na BEI⁹. Nossas crianças, após um ano de tratamento ganharam em média 0,79 DP, valor acima da média preconizada.

Após 3 anos de tratamento, a média do ganho de estatura dos indivíduos com BEI foi de 1,37 DP, reforçando os dados obtidos nesta pesquisa, um estudo realizado por Siklar et al.²⁵ relatou que após o tratamento com rhGH por um período médio de 3,6 anos, a altura dos indivíduos aumentou de -3,16 DP para -1,9 DP, ou seja, um ganho de 1,26 DP. Já no estudo retrospectivo com dados de prontuário médicos realizado por Shaikh et.al¹⁹, foi demonstrado um aumento de 0,65 DP após uma média de 7 anos de tratamento. Além disso, relatam em seu estudo o resultado de 3 ensaios clínicos randomizados, onde o incremento na altura do adulto foi de 0,51 DP em 4,4 anos; 0,70 DP por 5,9 anos, e 1,23 DP, por 6,2 anos de tratamento. Após 4 anos, o maior tempo de tratamento deste estudo, os pacientes com BEI tiveram um incremento de 1.58 DP na estatura.

Quando avaliamos o sexo dos pacientes, observamos tendência semelhante em ambos os sexos, conforme relatado por Chae et al.²⁶, após 3 anos de tratamento com rhGH, o ganho da altura dos meninos foi de 0,81 DP, enquanto das meninas foi de 0,79.

Dentre os fatores que influenciam a resposta ao tratamento, as evidências indicam que crianças mais novas no início do tratamento com rhGH tem melhores respostas de crescimento, além de maior chance de alcançar uma melhor altura adulta²².

Como há uma grande variação na resposta de crescimento induzida pelo rhGH os pesquisadores procuraram preditores da resposta de crescimento ao tratamento com este hormônio. Um estudo realizado por Renes et al²⁷ relata que a idade e a altura do início do tratamento, juntamente com níveis de e IGFBP-3, explicam 40% dessa variabilidade. Este estudo ratifica essa conclusão demonstrando através da regressão linear. Vale destacar que embora a necessidade de início precoce do tratamento com rhGH tenha sido demonstrado, crianças com idades mais avançadas podem se beneficiar, com uma menor resposta, do uso do medicamento.

Vale ressaltar que o tratamento com rhGH é realizado por injeção subcutânea e conforme relatado no estudo realizado por Boguszewski et al.²⁸, grande parte das crianças que utilizam o medicamento não aderem às injeções diárias. Apesar de não ter sido possível medir a adesão ao tratamento dos indivíduos neste estudo, em todas as situações avaliadas as crianças tiveram resultados positivos, tendo apenas 7 pacientes com resultados negativos no primeiro e segundo ano de tratamento.

Este estudo está sujeito a algumas limitações, principalmente por ser um estudo que avalia dados coletados de mundo real. Conforme descrito no guia de boas práticas para estudos de dados de mundo real, este tipo de estudo está sujeito ao risco de viés devido a utilização de dados coletados de diversas fontes para análise secundária¹³. Tivemos algumas limitações como: a) Para alguns pacientes não foi possível obter a informação se já estava em uso do medicamento antes de receber através das Farmácias Cidadãs Estaduais ; b) Não foi possível avaliar o Z-score inicial a partir da altura dos pais; c) a extração dos dados foi feita a cada 6 meses, mas devido a não uniformidade das datas causada por curvas de crescimento ilegíveis, LME sem peso e altura ou documentos não entregue pelos pacientes, os dados foram analisados anualmente d) não foi possível avaliar a estatura final de todos os pacientes.

Diante dos resultados obtidos, conclui-se que fornecimento pela SESA do medicamento rhGH está sendo efetivo no tratamento de BEI e dos nascidos PIG, visto que as crianças estão se aproximando do Z-score 0, conforme foi demonstrado nos estudos feitos em ambientes controlados. Dentre os fatores que interferem diretamente no tratamento podemos observar que quanto menor a idade e menor o Z-escore melhor o resultado. Portanto, através deste estudo é possível subsidiar tecnicamente uma possível incorporação do hormônio do crescimento para tratamento de BEI e PIG no SUS a nível nacional e concluir que a condução do fornecimento deste medicamento através da política pública Estadual está sendo efetiva.

REFERÊNCIAS

1. Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. *Horm Res Paediatr.* 2020;92(2):71–83. DOI: 10.1159/000502901
2. Rani D, Shrestha R, Kanchan T, Krishan K. Short Stature. Em *Treasure Island (FL)*; 2021
3. Pedraza DF, Sales MC, De Menezes TN. Fatores associados ao crescimento linear de crianças socialmente vulneráveis do Estado da Paraíba, Brasil. *Ciência e Saude Coletiva.* 2016;21(3):935–46. DOI: 10.1590/1413-812320152013.20722014
4. Deodati A, Cianfarani S. The Rationale for Growth Hormone Therapy in Children with Short Stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(Suppl 2):23–32. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S003
5. Steen M Van Der, Hokken-koelega ACS. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age Growth Small for gestational age Growth hormone treatment Metabolic health. 2016;45:283–94. DOI: org/10.1016/j.ecl.2016.01.008
6. Lucio Vilar. *Endocrinologia Clínica.* Guanabara Koogan. Rio de Janeiro; 2022. 198p
7. Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet].* 2015;29(3):353–66. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2015.01.003>
8. Ministério da Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022 [Internet].* 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia->
9. Halas JG, Grimberg A. Dilemmas of Growth Hormone Treatment for GH Deficiency and Idiopathic Short Stature: Defining, Distinguishing, and Deciding. 2021. DOI: 10.23736/S0026-4946.20.05821-1
10. Espírito Santo. Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo. *Farmácia Cidadã Estadual [Internet].* 2023 [citado 10 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://farmaciacidade.es.gov.br/farmacia-cidada-estadual>

11. Bakker E, Plueschke K, Jonker CJ, Kurz X, Starokozhko V, Mol PGM. Contribution of Real-World Evidence in European Medicines Agency's Regulatory Decision Making. *Clin Pharmacol Ther.* 1º de janeiro de 2023;113(1):135–51. DOI:10.1002/cpt.2766
12. Blonde L, Khunti K, Harris S, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Adv Ther.* 2018;35:1763–74. DOI: org/10.1007/s12325-018-0805-y
13. Anvisa. Guia de boas práticas para estudos de dados do mundo real. Vol. versão 1. 2023.
14. Baumfeld Andre E, Reynolds R, Caubel P, Azoulay L, Dreyer NA. Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory approval process. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(10):1201–12. DOI: 10.1002/pds.4932
15. World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva, Switzerland: WHO, 2006; 2006.
16. Taveira GR, Fernandes CDR, Silva YFR, de Aquino MCB, da Silva ACMV, de Faria CP, et al. Evolution of nutritional status and associated factors among formula-fed infants with cow's milk protein allergy in a government program. *Archives of Public Health.* DOI:org/10.1186/s13690-023-01094-3
17. Finkelstein BS, Singh J, Silvers JB, Marrero U, Neuhauser D, Cuttler L, et al. Evidence-Based Medicine Patient Attitudes and Preferences Regarding Treatment: GH Therapy for Childhood Short Stature [Internet]. Vol. 51, *Horm Res.* 1999. Disponível em: <http://BioMedNet.com/karger>. DOI: 10.1001/archpedi.156.3.230
18. Oliveira LCF de, Nascimento MAA do, Lima IMSO. O acesso a medicamentos em sistemas universais de saúde – perspectivas e desafios. *Saúde em Debate.* 2019;43(spe5):286–98. DOI: 10.1590/0103-11042019S523
19. Shaikh A Al, Daftardar H, Alghamdi AA, Jamjoom M, Awidah S, Ahmed ME, et al. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age

- (SGA) and turner syndrome (TS) in a tertiary care center. *Acta Biomedica*. 2020;91(1):29–40. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9182
20. Lee PA, Sävendahl L, Oliver I, Tauber M, Blankenstein O, Ross J, et al. Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency: combined results from two large observational studies. *Int J Pediatr Endocrinol*. dezembro de 2012;2012(1). DOI: 10.1186/1687-9856-2012-22
 21. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: Results of a randomized controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1º de abril de 2003;88(4):1587–93. DOI: 10.1210/jc.2002-021123
 22. Dahlgren J, Wikland KA. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res*. fevereiro de 2005;57(2):216–22. DOI: 10.1203/01.PDR.0000148716.71231.81
 23. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(3). DOI: 10.1002/14651858.CD004440.pub2.
 24. Savage MO, Storr HL. GH Resistance Is a Component of Idiopathic Short Stature: Implications for rhGH Therapy. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.781044
 25. Şıklar Z, Kocaay P, Çamtosun E, İsakoca M, Hacıhamdioğlu B, Erdeve ŞS, et al. The effect of recombinant growth hormone treatment in children with idiopathic short stature and low insulin-like growth factor-1 levels. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 1º de dezembro de 2015;7(4):301–6. DOI: 10.4274/jcrpe.2111
 26. Chae HW, Hwang IT, Lee JE, So CH, Rhie YJ, Lim JS, et al. Height outcomes in Korean children with idiopathic short stature receiving growth hormone treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 7 de setembro de 2022;13. DOI.org/10.3389/fendo.2022.925102

27. Renes JS, Willemsen RH, Mulder JC, Bakker-Van Waarde WM, Rotteveel J, Oostdijk W, et al. New insights into factors influencing adult height in short SGA children: Results of a large multicentre growth hormone trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1º de junho de 2015;82(6):854–61. DOI: 10.1111/cen.12677
28. Boguszewski MCS, Cardoso-Demartini AA, Boguszewski CL, Chemaitilly W, Higham CE, Johannsson G, et al. Safety of growth hormone (GH) treatment in GH deficient children and adults treated for cancer and non-malignant intracranial tumors—a review of research and clinical practice. Vol. 24, *Pituitary*. Springer; 2021. p. 810–27. DOI.org/10.1007/s11102-021-01173-0

Tabela 1

Variáveis	BEI		PIG		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
População	140	59.07	97	40.93	237	100
Sexo						
Masculino	90	64.29	48	49.48	138	58.23
Feminino	50	35.71	49	50.52	99	41.77
Local de Residência						
Central Norte	13	9.29	10	10.31	23	9.7
Metropolitana	119	85	84	86.6	203	85.65
Sul	8	5.71	3	3.09	11	4.64
Origem da Prescrição						
SUS	10	7.14	25	25.77	35	14.77
Não SUS	130	92.86	72	74.23	202	85.23
Variáveis	BEI		PIG		TOTAL	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Idade (meses)	113.13	43.6	93.91	37.97	105.26	42.37
Altura (cm)	124.63	18.94	113.89	17.27	120.23	18.99
Tempo de tratamento (meses)	34.97	16.98	32.77	15.18	34.09	16.29

Caracterização do perfil epidemiológico da população.

BEI: Baixa estatura idiopática; PIG: Pequeno para idade gestacional; SUS: Sistema único de Saúde

Tabela 2

Tratamento	IDADE								
	Até 71 meses			72 a 119 meses			Maior que 120 meses		
	N	Z-escore	Delta	N	Z-escore	Delta	N	Z-escore	Delta
T0	63	-2.0043	-	75	-1.6837	-	99	-1.8858	-
T1	63	-0.974	1.0303	75	-0.9243	0.7595	99	-1.2514	0.6343
T2	54	-0.5893	1.3719	58	-0.5995	1.0255	57	-0.7072	0.9719
T3	43	-0.3658	1.5828	39	-0.1569	1.2508	27	-0.3978	1.2189
T4	24	-0.0188	1.74	24	-0.1092	1.4863	6	0.385	1.4717

Tratamento	BEI			PIG			Total		
	N	Z-escore	Delta	N	Z-escore	Delta	N	Z-escore	Delta
T0	140	-1.6725	-	97	-2.1143	-	237	-1.8533	-
T1	140	-0.8816	0.7909	97	-1.3521	0.7623	237	-1.0741	0.7792
T2	99	-0.4014	1.1226	70	-0.9594	1.1117	169	-0.6325	1.1181
T3	70	-0.1213	1.3683	39	0.6179	1.3838	109	-0.299	1.3739
T4	37	0.0738	1.5819	17	-0.2053	1.6312	54	-0.0141	1.5974

Evolução do Z-score nos momentos T1, T2, T3 e T4.

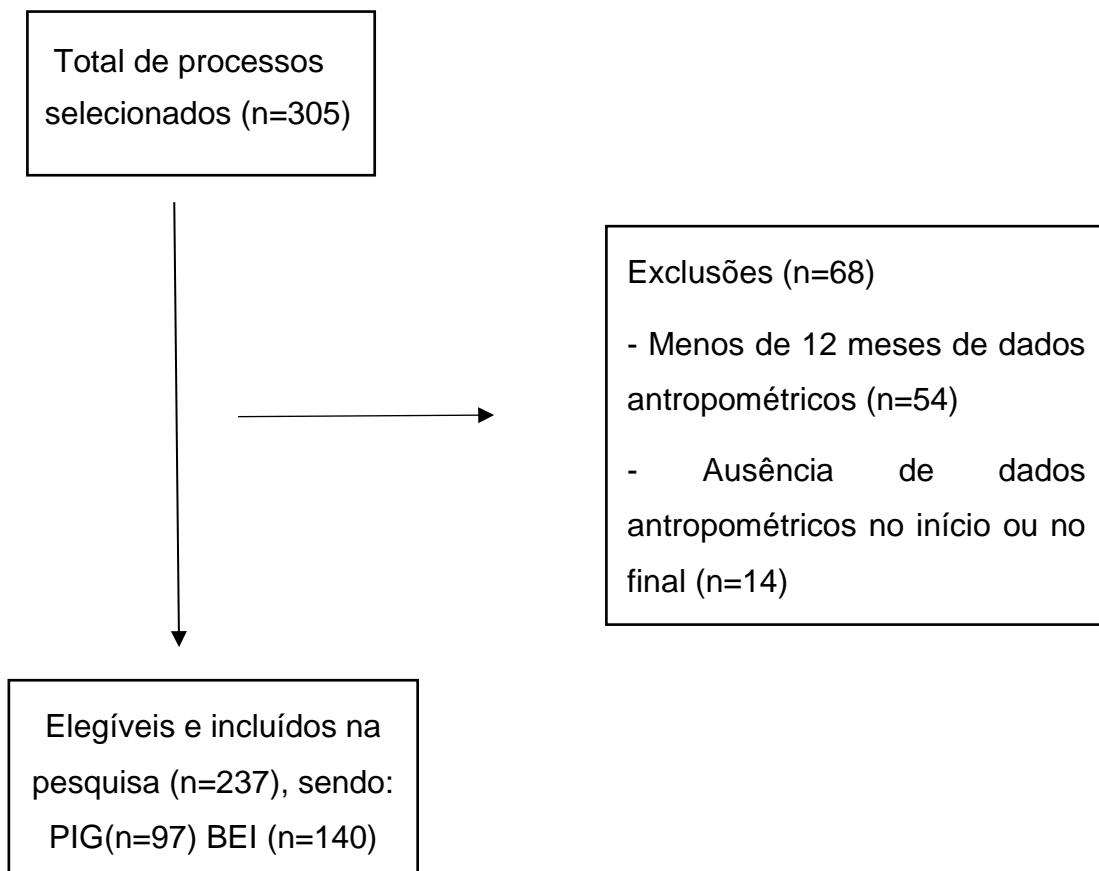
BEI: Baixa estatura idiopática; PIG: Pequeno para idade gestacional; T0: Início do tratamento; T1: Primeiro ano de tratamento; T2: Segundo ano de tratamento; T3: Terceiro ano de tratamento; T4: Quarto ano de tratamento.

Tabela 3

	Estimativa	Erro Padrão	T	Valor-p
(Intercepto)	0.477699	0.176087	2.713	0.01
Número de tratamentos	0.254714	0.03081	8.267	0.00
Altura no início do tratamento	-0.197996	0.040437	-4.896	0.00
Idade no início do tratamento	-0.042164	0.009691	-4.351	0.00
Sexo (masculino)	0.242183	0.059417	4.076	0.00
Diagnóstico (PIG)	-0.149874	0.064551	-2.322	0.02
R² Ajustado	0.4261			

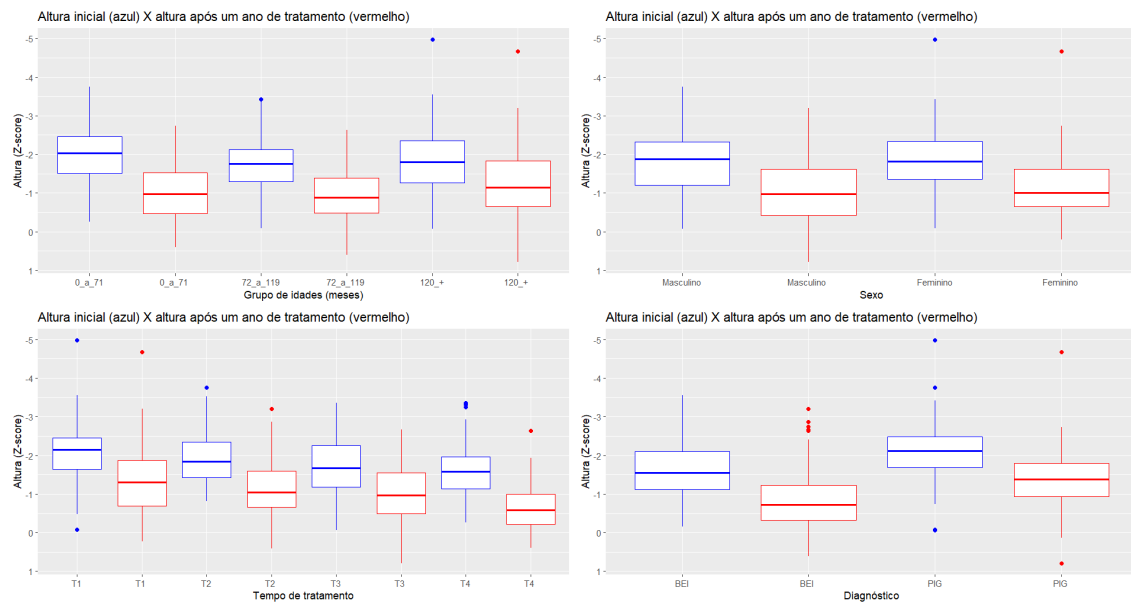
Estimações do modelo de regressão

PIG: Pequeno para idade gestacional

Figura 1**Fluxograma dos critérios de exclusão da amostra**

BEI: Baixa estatura idiopática; PIG: Pequeno para idade gestacional

Figura 2



Evolução do Z-score após 1 ano de tratamento

BEI: Baixa estatura idiopática; PIG: Pequeno para idade gestacional; T1: Primeiro ano de tratamento; T2: Segundo ano de tratamento; T3: Terceiro ano de tratamento; T4: Quarto ano de tratamento

5 REFERÊNCIAS REFERENCIAL TEORICO

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação - CMED. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. 2020.

BAKKER, E. et al. Contribution of Real-World Evidence in European Medicines Agency's Regulatory Decision Making. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 113, n. 1, p. 135–151, 1 jan. 2023.

BAUMFELD ANDRE, E. et al. Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory approval process. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 29, n. 10, p. 1201–1212, 2020.

BLONDE, L. et al. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. **Advances in Therapy**, v. 35, p. 1763–1774, 2018.

BRASIL. **Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil.**

BRASIL. Ministério da Saúde. Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil. 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN.** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília, DF: 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento. Cadernos de Atenção Básica nº33. p. 271p., 2012.

BRASIL. Casa Civil da Presidência da República. Avaliação de Políticas Públicas: Guia prático de análise ex post. v. 2, n. Brasília, DF: Casa Civil da Presidência da República, p. 318, 2018.

BRASIL. 333/2018 e o Relatório de Recomendação n. 2018.

BRYANT, J. et al. **Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents.** **Cochrane Database of Systematic Reviews.** John Wiley and Sons Ltd, 2007.

CAMPISI, S. C.; CARBONE, S. E.; ZLOTKIN, S. **Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. Advances in Nutrition.** Oxford University Press, 1 jan. 2019.

CHILD, C. J. et al. Height Gain and Safety Outcomes in Growth Hormone-Treated Children with Idiopathic Short Stature: Experience from a Prospective Observational Study. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 91, n. 4, 2019.

CHRISTENSEN, T. et al. Cost-effectiveness of somatropin for the treatment of short children born small for gestational age. **Clinical Therapeutics**, v. 32, n. 6, p. 1068–1082, 2010.

CLAYTON, P. E. et al. Translational neuroendocrinology: Control of human growth. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 26, n. 6, p. 349–355, 2014.

COLLETT-SOLBERG, P. F. et al. Growth hormone therapy in children; research and practice – A review. **Growth Hormone and IGF Research**, v. 44, n. December 2018, p. 20–32, 2019a.

COLLETT-SOLBERG, P. F. et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 92, n. 1, p. 1–14, 1 dez. 2019b.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Ampliação de concentrações de somatropina para o tratamento de pacientes com síndrome de Turner e de pacientes com deficiência de hormônio de crescimento – Hipopituitarismo. Relat. 2017. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Somatropina_Síndrome_de_Turner_e_Hipopituitarismo_FINAL_297_2017.pdf>. Acesso em: 11 set. 2021.

DA SILVA, M. R. R. et al. Access to high-cost medications for psoriatic arthritis in the National Health System in Brazil: The long path up to dispensation. **Advances in Rheumatology**, v. 59, n. 1, p. 1–9, 2019.

DAMIANI, D. D.; DAMIANI, D. D. Manejo farmacológico da baixa estatura: o papel dos inibidores da aromatase. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5, 2007.

DANOWITZ, M.; GRIMBERG, A. **Clinical Indications for Growth Hormone Therapy. Advances in Pediatrics.** Academic Press Inc., 1 ago. 2022.

DEODATI, A.; CIANFARANI, S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: Systematic review. **British Medical Journal.** 19 mar. 2011, p. 636.

DEODATI, A.; CIANFARANI, S. The Rationale for Growth Hormone Therapy in Children with Short Stature. **Journal of clinical research in pediatric endocrinology**, v. 9, n. Suppl 2, p. 23–32, 2017.

ESPÍRITO SANTO. **Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo. Farmácia Cidadã Estadual, 2023.** Disponível em: <<https://farmaciacidada.es.gov.br/farmacia-cidada-estadual>>. Acesso em: 11 set. 2023.

ESPÍRITO SANTO. Portaria nº 048-R, de 18 de março de 2021. Institui no âmbito das Farmácias Cidadãs Estaduais a descentralização e o serviço de Atendimento Interno aos representantes municipais. Diário Oficial dos Poderes do Estado. Vitória, ES, p. 5. 19 mar. 2021.

GOULART, E. **A avaliação nutricional infantil no software EPI INFO* (versão 6.0), considerando-se a abordagem coletiva e a individual, o grau e o tipo da desnutrição.** Jornal de Pediatria, 1997. Disponível em: <<http://www.jpmed.com.br/conteudo/97-73-04-225/port.asp>>. Acesso em: 13 set. 2020.

GRIMBERG, A. et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 86, n. 6, p. 361–397, 1 jan. 2016.

HALAS, J. G.; GRIMBERG, A. **Dilemmas of Growth Hormone Treatment for GH Deficiency and Idiopathic Short Stature: Defining, Distinguishing, and Deciding.** Minerva Pediatrics, 2021.

HOINEFF, C. **Baixa Estatura.** Revista de Pediatria SOPERJ, 2011. Disponível em: <http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=560>. Acesso em: 13 set. 2020.

INZAGHI, E.; REITER, E.; CIANFARANI, S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 92, n. 2, p. 71–83, 2020.

LONGUI, C. A. Uso de GH em pacientes com baixa estatura idiopática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 5, p. 750–756, jul. 2008.

MACHADO, R. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA Crescimento Como saber se uma criança está crescendo normalmente? p. 20–23, 2016.

MAISSENHAELTER, B. E.; WOOLMORE, A. L.; SCHLAG, P. M. Real-world evidence research based on big data: Motivation—challenges—success factors. **Onkologe**, v. 24, n. June, p. 91–98, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022**.

OLIVEIRA, L. C. F. DE; NASCIMENTO, M. A. A. DO; LIMA, I. M. S. O. O acesso a medicamentos em sistemas universais de saúde – perspectivas e desafios. **Saúde em Debate**, v. 43, n. spe5, p. 286–298, 2019.

PASELLO, G. et al. Real world data in the era of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs): Increasing evidence and future applications in lung cancer. **Cancer Treatment Reviews**, v. 87, n. May, p. 102031, 2020.

PAULA, L. P. DE et al. Baixa Estatura : Investigação Diagnóstica E Detecção Da Deficiência De Hormônio Do Crescimento Short Stature : Investigation and Detection of Growth-Hormone-Deficiency. **Revista Clinical & Biomedical Research**. v. 23, 2003.

PEDRAZA, D. F.; SALES, M. C.; DE MENEZES, T. N. Fatores associados ao crescimento linear de crianças socialmente vulneráveis do Estado da Paraíba, Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 21, n. 3, p. 935–946, 2016.

PHYSICIAN, A. F. Evaluation of Short and Tall Stature in Children. **American Family Physician**, v. 92, n. 1, p. 43–50, 2015.

QUITMANN, J. H. et al. Associations between psychological problems and quality of life in pediatric short stature from patients' and parents' perspectives. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, p. 1–20, 2016.

RANI, D. et al. Short Stature. Em: Treasure Island (FL): [s.n.], 2021.

SAVAGE, M. O.; STORR, H. L. **GH Resistance Is a Component of Idiopathic Short Stature: Implications for rhGH Therapy. Frontiers in Endocrinology.** Frontiers Media S.A., 10 dez. 2021.

SHAIKH, A. AL et al. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and turner syndrome (TS) in a tertiary care center. **Acta Biomedica**, v. 91, n. 1, p. 29–40, 2020.

SILVA, H. P.; PETRAMALE, C. A.; ELIAS, F. T. S. S. Avanços e desafios da política nacional de gestão de tecnologias em saúde. **Revista de Saude Pública**, v. 46, n. SUPPL.1, p. 83–90, 2012.

STEEN, M. VAN DER; HOKKEN-KOELEGA, A. C. S. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age ~~Growth Small for gestational age Growth hormone treatment Metabolic health.~~ **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**. v. 45, p. 283–294, 2016.

VERBICARO, L. P.; SANTOS, A. C. V. a Necessidade De Parâmetros Para a Efetivação Do Direito À Saúde: a Judicialização Do Acesso Ao Hormônio Do Crescimento No Estado Do Pará. **Revista de Direito Sanitário**, v. 17, n. 3, p. 185, 2017.

VICTORA, C. G. et al. Revisiting maternal and child undernutrition in low-income and middle-income countries: variable progress towards an unfinished agenda. **The Lancet**, v. 397, n. 10282, p. 1388–1399, 2021.

WILD, C.; ZECHMEISTER-KOSS, I. Editorial: health technology assessment in Austria. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 169, p. 253, 2019.

WIT, J. M. et al. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. **Growth Hormone and IGF Research**, v. 18, n. 2, p. 89–110, 2008.

WIT, J. M.; OOSTDIJK, W. Novel approaches to short stature therapy. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 29, n. 3, p. 353–366, 2015.

YADAV, S.; DABAS, A. Approach to Short Stature. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 82, n. 5, p. 462–470, 2015.

ZANELLI, S. A.; ROGOL, A. D. Short children born small for gestational age outcomes in the era of growth hormone therapy. **Growth Hormone and IGF Research**, v. 38, n. December, p. 8–13, 2018.

6 ANEXOS

Anexo I - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal do Espírito Santo.

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO
SANTO - CCS/UFES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO USO DA TERAPIA COM HORMÔNIO DO CRESCIMENTO NO TRATAMENTO DE PEQUENA IDADE GESTACIONAL E BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA FORNECIDOS POR VIA ADMINISTRATIVA NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO

Pesquisador: SARAH CAMPO DALL ORTO MARTINS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48188221.3.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.844.569

Apresentação do Projeto:

Pesquisadora responsável: SARAH CAMPO DALL ORTO MARTINS

Instituição: CCS/UFES

Finalidade acadêmica: Mestrado

Curso: PPGCFAR

JUSTIFICATIVA: A baixa estatura é causada por diversos fatores como genética, sistema endócrino, ambiente e nutrição. O hormônio do crescimento (GH) tem um papel relevante e o tratamento com o hormônio do crescimento recombinante (rhGH) em pacientes que não apresentam deficiência clássica do GH, como pequeno para idade gestacional (PIG) e baixa estatura idiopática (BEI), tem se tornado cada vez mais comum. Atualmente o Sistema Único de Saúde (SUS) através do Ministério da Saúde fornece o tratamento com rhGH, mas não contempla BEI e PIG. Apesar destas indicações não estarem contemplados no SUS, o Estado do Espírito Santo conta com uma Comissão Estadual de Farmacologia e Terapêutica que avalia essas situações, baseando-se em evidências científicas autoriza o fornecimento que é custeado exclusivamente pelo Estado. Nos últimos anos tem se utilizado as evidências de mundo real que utiliza base de dados administrativos/prontuários de pacientes para avaliação da do benefício das tecnologias em saúde na população alvo em que se

Endereço: Av. Marechal Campos 1408, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar
Bairro: S/N **CEP:** 29.040-091
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3335 7211 **E-mail:** ccp.ufes@hotmail.com

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO
SANTO - CCS/UFES**



Continuação do Parecer 4.044.569

destina /Esses dados complementa os estudos tradicionais de eficácia e permite avaliar o tamanho de efeito que sobrevive ao contato com a realidade que é chamado de efetividade.

OBJETIVO PRINCIPAL: O objetivo deste trabalho é avaliar a efetividade em mundo real e caracterização do perfil epidemiológico dos pacientes em uso da terapia com rhGH no tratamento da BEI e PIG através de um estudo de coorte retrospectiva onde serão incluídos os pacientes atendidos no Sistema único de Saúde (SUS) através da Farmácia Cidadã Estadual no Estado do Espírito Santo no período de janeiro de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2019.

LOCAL DO ESTUDO: pacientes atendidos no Sistema único de Saúde (SUS) através da Farmácia Cidadã Estadual no Estado do Espírito Santo

INTERVENÇÃO/PROCEDIMENTOS: Os seguintes dados serão extraídos do banco de dados da Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo, demográficos: idade, local de residência e sexo; epidemiológicos: estratificados por medicamento (quantidade dispensada e data de dispensações) com as variáveis clínicas (Peso, altura, idade óssea, dosagem sérica de IGF-1).

BENEFÍCIOS: Através do levantamento de dados e análise do perfil epidemiológico e a evolução clínica da população que se beneficia com o uso do medicamento hormônio do crescimento será possível fazer uma avaliação crítica dos dados de mundo real (prontuários de pacientes) e, se necessário, propor mudanças na condução da política pública Estadual e a nível Nacional, subsidiar tecnicamente uma possível incorporação no SUS.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a efetividade em mundo real e caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes em uso da terapia com rhGH no tratamento da Baixa Estatura Idiopática (BEI) e Pequeno para Idade Gestacional (PIG) atendidos no Sistema único de Saúde (SUS) através da Farmácia Cidadã Estadual no Estado do Espírito Santo.

- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes em uso de rhGH para o tratamento de PIG e BEI no âmbito do SUS no Estado do Espírito Santo entre 2010 a 2019.
- Analisar a efetividade do uso de rhGH destes pacientes através da variação da velocidade de crescimento e da altura obtida em relação à média esperada.

Endereço: Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar
Bairro: S/N **CEP:** 29.040-001
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3335-7211 **E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO
SANTO - CCS/UFES**



Continuação do Parecer. 4.844.589

- Verificar as possíveis variáveis associadas à efetividade, como data do diagnóstico, data de início de tratamento, tempo de uso do medicamento, posologia utilizada e sexo.
- Estimar o Impacto Orçamentário para os próximos cinco anos da continuidade do fornecimento de rhGH para o tratamento de BEI e PIG na perspectiva do gestor público estadual.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com a pesquisadora, os riscos e benefícios do projeto são:

-RISCOS: Na Resolução CNS 466/12, toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em tipos e gradações variados. Nesta pesquisa, como será realizado através da utilização de dados secundários de um serviço de saúde, há um risco que quebra de sigilo involuntária e não intencional. Para reduzir esse risco, o nome dos participantes será substituído por um código no banco de dados do estudo, para preservar a identidade dos mesmos.

-BENEFÍCIOS: Através do levantamento de dados e análise do perfil epidemiológico e a evolução clínica da população que se beneficia com o uso do medicamento hormônio do crescimento será possível fazer uma avaliação crítica dos dados de mundo real (prontuários de pacientes) e, se necessário, propor mudanças na condução da política pública Estadual e a nível Nacional, subsidiar tecnicamente uma possível incorporação no SUS.

De acordo com a Res. CNS nº466/12, "Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados."

Desta forma, os riscos e benefícios, conforme descritos pelo pesquisador, atendem as exigências da Resolução CNS nº 466/12.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa potencialmente relevante, com benefícios previstos prevalecendo sobre os riscos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

No projeto constam os seguintes documentos:

- Folha de rosto: apresentada

Endereço: Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar
Bairro: S/N **CEP:** 29.040-091
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3335-7211 **E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO
SANTO - CCS/UFES**



Continuação do Parecer: 4.844.509

- Projeto detalhado: apresentado
- TCLE: dispensado
- Termo de Assentimento: dispensado
- Termo de Sigilo e Confidencialidade: apresentado
- Termo de anuência da instituição onde a pesquisa será realizada: apresentado
- Cronograma: apresentado
- Orçamento: apresentado

Os termos de apresentação obrigatória estão em conformidade com a Resolução CNS 466/12.

Recomendações:

Antes de submeter ou ressubmeter seu projeto de pesquisa para o CEP verifique as recomendações abaixo:

Alguns projetos encaminhados ao CEP têm apresentado problemas que tem dificultado a apreciação dos mesmos, atrasando a emissão do parecer e sobrecarregando o colegiado com o grande número de projetos com pendências. Desta forma, o CEP, vem por meio desse encaminhar algumas recomendações, baseadas na RESOLUÇÃO CNS Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012 a serem observadas para agilizar a avaliação dos projetos.

1. De acordo com a referida resolução, XI.2 "Cabe ao pesquisador: a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa", ou seja, **NENHUMA ETAPA DA PESQUISA QUE ENVOLVA QUALQUER CONTATO COM OS PARTICIPANTES OU SEUS DADOS PODE SER INICIADA ANTES DA APROVAÇÃO DO CEP.**
2. A res. CNS 466/12 dispõe: "V – DOS RISCOS E BENEFÍCIOS; Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados", portanto o pesquisador deverá prever quais situações poderão atingir física ou mentalmente um sujeito. Questionários, por exemplo, podem demandar tempo, causar constrangimento, fazer a pessoa a reviver experiências que podem causar sofrimento psíquico, causar ansiedade, expor informações de um grupo ou comunidade específica, etc. Assim o pesquisador deverá, em todo tipo de projeto, relatar os possíveis riscos mesmo que mínimos, e também as providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir os riscos citados.

Endereço: Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar
Bairro: S/N **CEP:** 29.040-091
UF: ES **Município:** VITÓRIA
Telefone: (27)3335 7211 **E-mail:** cop.ufes@hotmail.com

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO
SANTO - CCS/UFES**



Continuação do Parecer: 4.844.569

3. O cronograma deve prever o tempo para os trâmites no CEP. Deve-se considerar a possibilidade do projeto não ser aprovado na primeira avaliação e possuir pendências, além do calendário de reuniões. Dessa forma, o projeto depois de adaptado terá que ser novamente avaliado. Isso pode acarretar em atrasos. Assim, nunca deixe para submeter o projeto, contanto com a aprovação na primeira avaliação.
4. Cumprir com rigor as exigências da Res. CNS 466/12, IV, que trata do Consentimento Livre e Esclarecido. Foi disponibilizado um modelo de TCLE pelo CEP – CCS/UFES a fim de auxiliar na elaboração do referido documento.
5. Verificar se o projeto está sendo vinculando ao CCS, pois caso contrário o projeto pode ser encaminhado para outro CEP/UFES.
6. A Folha de Rosto que deverá ser digitalizada e anexada ao protocolo será gerada pela plataforma. Não usar o modelo disponível no site do CONEP.
7. Caso tenha alguma dificuldade em utilizar a Plataforma Brasil (como inclusão de anexo, etc), sugerimos mudar de navegador.
8. Informar e comprovar a existência de Biorrepositório ou Biobanco. A não comprovação inviabiliza a aprovação do projeto.
9. Caso o acesso aos participantes ocorra em local diferente da instituição proponente, uma carta de anuência assinada pelo responsável por este local precisa ser apresentada — por exemplo, hospital, unidade de saúde, escola, asilo, creche, etc.
10. Caso no projeto conste o uso de dados secundários, como prontuários médicos ou outros bancos de dados do tipo, uma carta de anuência assinada pelo responsável pelos dados precisa ser apresentada. Neste caso, ainda é obrigatório a apresentação de um termo de sigilo, privacidade e confidencialidade assinado pelo pesquisador responsável pelo projeto proposto.
11. O orçamento detalhado precisa ser apresentado, independentemente se o projeto caracteriza-se como “financiamento próprio” ou não.

ALGUNS DOCUMENTOS IMPORTANTES

- Resolução CNS nº 466/12 — diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
- Resolução CNS nº 441/11 — armazenamento e utilização de material biológico humano com finalidade de pesquisa (Biorrepositório ou Biobanco): <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2011/Reso441.pdf>
- Modelo para elaboração do TCLE preparado pelo CEP/CCS/UFES: <https://www.ccs.ufes>.

Endereço: Av. Marechal Campos 1460, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar	
Bairro: S/N	CEP: 29.040 091
UF: LS	Município: VITORIA
Telefone: (27)3335 7211	E-mail: cep.ufes@hotmail.com

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO
SANTO - CCS/UFES**



Continuação do Parecer: 4.044.569

br/sites/ccs.ufes.br/files/field/anexo/roteiro_para_elaboracao_do_tcle.pdf

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está de acordo com as exigências do sistema CEP/CONEP e Resolução do CNS 466 de 2012.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1763005.pdf	18/06/2021 09:58:26		Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoSarah.pdf	18/06/2021 09:57:39	SARAH CAMPO DALL ORTO MARTINS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	28/05/2021 10:18:22	SARAH CAMPO DALL ORTO MARTINS	Aceito
Outros	Termo_de_confidencialidade_ICEPI.pdf	27/05/2021 20:19:35	SARAH CAMPO DALL ORTO MARTINS	Aceito
Outros	Termo_de_Anuencia_ICEPI.pdf	27/05/2021 20:17:52	SARAH CAMPO DALL ORTO MARTINS	Aceito
Outros	Termo_de_responsabilidade_ICEPI.pdf	27/05/2021 20:16:26	SARAH CAMPO DALL ORTO MARTINS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar
Bairro: S/N **CEP:** 29.040.001
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3335-7211 **E-mail:** cep.utes@hotmail.com

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO
SANTO - CCS/UFES



Continuação do Parecer: 4.844.569

VITÓRIA, 13 de Julho de 2021

Assinado por:
Maria Helena Monteiro de Barros Miotto
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar
Bairro: S/N **CEP:** 29.040.091
UF: ES **Município:** VITÓRIA
Telefone: (27)3335-7211 **E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

Anexo II- Autorização do Instituto Capixaba de Ensino, Pesquisa e Inovação em Saúde da SESA (ICEPI).



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**TERMO DE ANUIÊNCIA PRÉVIA PARA A REALIZAÇÃO DE PESQUISA NO ÂMBITO
DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO ESPÍRITO SANTO**

À SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO ESPÍRITO SANTO

Encaminhamos em anexo o Protocolo de Pesquisa intitulada "Avaliação Da Efetividade Do Uso Da Terapia Com Hormônio Do Crescimento No Tratamento De Pequena Idade Gestacional e Baixa Estatura Idiopática Fornecidos Por Via Administrativa No Estado Do Espírito Santo.", que tem por objetivo, avaliar a efetividade em mundo real e caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes em uso da terapia com hormônio do crescimento recombinante (rhGH) no tratamento da Baixa Estatura Idiopática (BEI) e Pequeno para Idade Gestacional (PIG) em pacientes atendidos no Sistema único de Saúde (SUS) através da Farmácia Cidadã Estadual no Estado do Espírito Santo.

Para a realização da pesquisa, vimos solicitar de V.S. autorização para acesso às dependências da Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica e obtenção dos dados necessários ao trabalho proposto.

Encaminhamos ainda, em anexo, a Folha de Rosto, o Requerimento da Pesquisa, os Termos de Responsabilidade e de Termo de Confidencialidade relativo às informações a serem obtidas, além de nos comprometermos ao final da pesquisa, em fornecer uma cópia (em mídia eletrônica) da pesquisa concluída e apresentar os resultados do trabalho, explicitando os impactos para o Sistema Único de Saúde (SUS), por agendamento pelo ICEPI.

Na expectativa de sua análise e manifestação, nos colocamos à disposição para outros esclarecimentos pertinentes ao nosso pedido.

Respeitosamente,

Prof. Dr. Paulo Roberto Figueiras
Coord. do PPG-QUI-CEFSAPES
Matr. SIAPE: 2220486

27/10/2020

Prof. Dr. Paulo R. Figueiras



Assessoria de Formas Digitais por
GLAUCIA RODRIGUES DE ABRIL
Dados: 2020.10.23 14:58:21
44700

(incluir assinatura)

(incluir data)

(incluir nome e carimbo da chefia imediata, gestora da instituição de origem do pesquisador)

ESPAÇO RESERVADO AO PARECER DO GRUPO TÉCNICO DE PESQUISA/ICEPI

Após recebimento e análise da documentação referida acima, segue o nosso parecer:

FAVORÁVEL

NÃO FAVORÁVEL

Considerações:

Kália O. Pereira Bastos

Rua CE SANUEDRH
Nº Funcional: 153.0034
(incluir assinatura)

20/11/2020
(incluir data)

(incluir nome e carimbo do técnico do ICEPI)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ESPAÇO RESERVADO AO PARECER DO GESTOR DA UNIDADE CAMPO DA PESQUISA

Após recebimento e análise da documentação referida acima, segue o nosso parecer:

AUTORIZADO

NÃO AUTORIZADO

Considerações:

Erilaine Cruz
Chefe de Unidade Especial
SES/Ceaf/NUM 01
SES/Ceaf/NUM 01

(Incluir assinatura)

(Incluir data) 19/11/2020

(Incluir nome e carimbo do gestor da Unidade campo da pesquisa na SESA)

7 COMPROVANTE DE SUBMISSÃO

The screenshot shows the Author Dashboard interface. At the top, there are navigation links for 'Home' and 'Author'. Below this, the 'Author Dashboard' title is visible. On the left, a sidebar menu includes 'Submitted Manuscripts', 'Start New Submission', 'Legacy Instructions', and '5 Most Recent E-mails'. The main content area is titled 'Submitted Manuscripts' and contains a table with the following data:

STATUS	ID	TITLE	CREATED	SUBMITTED
Contact Journal ADM: de Oliveira, Maria do Carmo	RSP-2023-5933	EFETIVIDADE DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO NA BAIXA ESTATURA: UMA ANÁLISE DE MUNDO REAL View Submission	31-Oct-2023	31-Oct-2023

Below the table, there is a status indicator: 'Awaiting Admin Processing'.

Revista de Saúde Pública



EFETIVIDADE DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO NA BAIXA ESTATURA: UMA ANÁLISE DE MUNDO REAL

Journal:	Revista de Saúde Pública
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Keyword – Go to http://decs.bvs.br/ to find your keywords.:	GROWING HORMONE, IDIOPATHIC SHORT STATURE, TRATAMENTO, EFFECTIVENESS, SMALL FOR GESTACIONAL AGE

SCHOLARONE™
Manuscripts