

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES QUE RECEBERAM TRATAMENTO  
FARMACOLÓGICO COM SOMATOTROFINA EM UMA REGIÃO DE SANTA  
CATARINA.**

**EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WHO RECEIVED  
PHARMACOLOGICAL TREATMENT WITH SOMATOTROFIN IN A REGION OF  
SANTA CATARINA.**

Rafael Silva Simon<sup>1</sup>; Samuel Dutra Ferreira<sup>1</sup>; Fabio Almeida Morais<sup>2</sup>

---

#Todos os autores declaram que o segundo autor desenvolveu o artigo da mesma forma que o primeiro autor.

Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 - Bairro Universitário CEP: 88806-000 - Criciúma-SC - Fone: +55 48 3431-2500

<sup>1</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC. Criciúma/SC – Brasil.

<sup>2</sup> Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul Catarinense(UNESC), Criciúma/SC. Médico Pediatra pela Universidade Federal de Pelotas, RS. Professor de Farmacologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma/SC.

\*Autor Correspondente: Fábio A Morais, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 - Bairro Universitário CEP: 88806-000 - Criciúma-SC - Fone: +55 48 3431-2500, [fabiom@unesc.net](mailto:fabiom@unesc.net).

Fonte financeira: própria.

Declaramos que não há conflitos de interesse no determinado artigo.

Número de palavras: 3404

Número de tabelas: 6

Número de referências: 20

## RESUMO:

**Objetivo:** conhecer o perfil epidemiológico de pacientes pediátricos que fizeram tratamento com somatotrofina em uma região em Santa Catarina. Além do mais, verificar as alterações nos exames obrigatórios para a concessão de Somatotrofina. Verificar a estatura alvo e o canal de crescimento da criança, baseado nos dados antropométricos dos pais. **Métodos:** Tal estudo, trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, descritivo, com coleta de dados secundários e abordagem quantitativa. Foram analisados os dados diretamente nos prontuários pacientes atendidos que receberam a somatotrofina fornecido pelo setor de medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica localizada na farmácia escola de uma universidade do sul de Santa Catarina, no período de 2014 a 2019. Após a investigação dos prontuários supracitados, foi elaborado um banco de dados no software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0 para a realização da análise estatística. **Resultados:** Foram analisados um total de 44 prontuários em que se encontrou predomínio do sexo masculino (média  $\pm$  DP 59,1%) e maioria na faixa etária escolar (50%). 47,7% testaram positivo para o teste de estímulo do GH, destes 52,4% eram do sexo feminino, predominou a faixa etária escolar 66,7% e estatura alvo entre 160,5cm e 170cm. **Conclusão:** foi obtido maior frequência de pacientes que utilizaram somatotrofina do sexo masculino, estando na faixa etária escolar a maioria dos pacientes, teste de estímulo GH positivo em 47,7 % dos pacientes, com a idade óssea abaixo da cronológica em 54,5% dos pacientes e estatura alvo entre 160,50 e 170cm em 36,6%, média 168,02cm.

Palavras chave: somatotrofina, pediatria, estatura.

## ABSTRACT

**Objective:** to know the epidemiological profile of pediatric patients who underwent treatment with somatotrophin in a region in Santa Catarina. In addition, check changes in mandatory exams for Somatotrophin granting. Check the child's target height and growth channel, based on the parents' anthropometric data. **Methods:** This study is an observational, retrospective, descriptive study, with secondary data collection and a quantitative approach. Data were analyzed directly in the medical records of patients treated who received somatotrophin provided by the medication sector of the specialized component of pharmaceutical care located in the pharmacy school of a university in the south of Santa Catarina, in the period from 2014 to 2019. After the investigation of the aforementioned medical records, a database was created using the IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software version 21.0 to perform the statistical analysis. **Results:** A total of 44 records were analyzed in which a predominance of males was found (mean  $\pm$  SD 59.1%) and the majority in school age groups (50%). 47.7%

tested positive for the GH stimulus test, of these 52.4% were female, school age predominated 66.7% and target height between 160.5cm and 170cm. Conclusion: a higher frequency of patients who used male somatotrophin was obtained, with the majority of patients in school age, positive GH stimulus test in 47.7% of patients, with bone age below the chronological age in 54.5% of patients and target height between 160.50 and 170 cm in 36.6%, mean 168.02 cm.

Keywords: somatotrophin, pediatrics, target height.

## INTRODUÇÃO

A altura é considerada sinônimo de crescimento pela maioria das crianças e seus pais, logo, qualquer queda nessa, fora do esperado por esses, é causa de preocupação<sup>1</sup>. A avaliação clínica busca identificar a real etiologia do distúrbio de crescimento, prevenindo a baixa estatura excessiva na fase adulta. O manejo precoce ajuda na avaliação da gravidade, encontrar a provável trajetória de crescimento e identificar as intervenções mais eficazes<sup>2</sup>. A investigação diagnóstica deve prosseguir se o paciente está, no momento da consulta, três desvios padrão abaixo da altura média para a idade, sexo e normas estabelecidas pelo grupo étnico, que é a definição de baixa estatura severa, ou quando em medições repetidas em um ano se manter 2,5 desvios abaixo<sup>3</sup>. Na avaliação do crescimento foram desenvolvidos critérios de referência para cuidados de saúde, esses visam a detecção precoce de distúrbios de crescimento, sendo a comparação da altura individual com a altura média da população de mesma idade e sexo, a altura-alvo (potencial genético) e a velocidade de crescimento<sup>4</sup>. Também se faz uso do cálculo da estatura-alvo com base na altura de seus pais, a partir da fórmula:

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

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

O resultado de tal cálculo indica o potencial de crescimento da família, sendo normal uma variação de mais ou menos 5 centímetros<sup>5</sup>.

A baixa estatura por deficiência de somatotrofina (DGH) é a principal causa endócrina deste distúrbio, e a segunda causa geral, sendo responsável por 29% de todos os casos de baixa estatura, atrás apenas de baixa estatura idiopática, que responde por 41%<sup>6</sup>. O diagnóstico de baixa estatura por DGH é estabelecido na combinação de experiência clínica, auxológica, dados radiológicos e laboratoriais. A mensuração adequada do sistema Somatotrofina-Fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (GH-IGF-1), se torna uma ferramenta muito utilizada, nesse se tem como ponto de corte que indica DGH valores de IGF-1 <7 µg /UI<sup>7</sup>. A combinação dos resultados acima citados com testes de estímulo ao GH que determinam o nível deste em nível basal e após o estímulo com secretagogos, tornam o diagnóstico muito provável quando se encontra um pico de concentração sérica de GH <10 ng / ml na provocação<sup>8</sup>. Além disso, outro indicativo é se o pico ocorreu nos tempos 0, 30, 60 ou 180 minutos (atípico), uma vez que se espera que a maioria das crianças, as que não possuem DGH, tenham o pico nos tempos 90, 120 ou 150 min (típico)<sup>9</sup>. A avaliação do tempo restante de crescimento da criança é feita pelo exame de idade óssea realizando um Raio X de mãos e de punhos, onde o resultado é comparado com resultados que mostram os diversos padrões de amadurecimento dos ossos em cada fase da vida, do princípio, até quando não há mais espaço

para crescimento<sup>5</sup>.

Em relação ao tratamento com GH em 1985, a deficiência de GH tornou-se a primeira indicação para GH recombinante humano aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), que descreveu como "o tratamento de pacientes pediátricos que apresentam deficiência de crescimento devido à secreção inadequada de GH endógeno"<sup>10</sup>.

A respeito do início precoce do tratamento, crianças que começam o tratamento com GH com idade entre 0 e 12 meses respondem significativamente melhor do que crianças de 12–36 meses. A dose de GH deve ser otimizada, especialmente principalmente no segundo ano de terapia, para melhor duração/ganho de altura<sup>11</sup>.

Mas, apesar de ser a terapia com melhores resultados, há alguns casos de má adesão ao tratamento. Isso se deve a uma variedade de razões, incluindo desconforto ou dor com injeções diárias. Além do impacto psicológico que pode ser causado por essas sucessivas aplicações<sup>12</sup>. Má aderência ao tratamento é um problema para a gestão da maioria das doenças crônicas, e a detecção precoce, para permitir melhor adesão em pacientes recebendo GH é crucial para atingir a altura normal de adulto<sup>13</sup>.

Está claro a partir de relatórios de que a resposta de altura individual do tratamento com GH, pode variar, mesmo com regimes de tratamento individualizados, principalmente dependendo da idade cronológica no início de terapia, gravidade da deficiência em testes de estimulação de GH, entre outros fatores<sup>14</sup>.

Com isso, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o perfil epidemiológico de pacientes pediátricos diagnosticados com DGH e recebem tratamento farmacológico com somatotrofina.

## **MÉTODO**

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, descritivo, com coleta de dados secundários e abordagem quantitativa. Os dados foram coletados diretamente nos prontuários dos pacientes atendidos que receberam a somatotrofina através de processo aberto no setor de medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica localizada na Farmácia Escola de uma Universidade do Sul de Santa Catarina, no período de 2014 a 2019. Esse local foi escolhido pela alta demanda de pacientes com a patologia em questão, por ano. A coleta de dados foi realizada por dois pesquisadores em um período de dois meses, com auxílio de um roteiro contendo variáveis dependentes (baixa estatura em uso de somatotrofina) e independentes (idade, sexo, raça, altura do pai e da mãe e exames complementares).

Teve como critérios de inclusão os pacientes que realizaram tratamento com somatotrofina fornecido pelo setor de medicamentos do componente especializado da

assistência farmacêutica localizada na Farmácia Escola de uma Universidade do Sul de Santa Catarina, no período de 2014 a 2019. Já os critérios de exclusão: prontuários dos pacientes que não tiverem o preenchimento de acordo com as necessidades exigidas pelo questionário.

Foram incluídos todos prontuários da população em questão, considerando o procedimento como coleta censitária. Após a investigação dos prontuários supracitados, foi elaborado um banco de dados no software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0 para a realização da análise estatística. As variáveis quantitativas foram expressas por meio de média e desvio padrão, e as qualitativas por meio de frequência e porcentagem. As análises inferenciais foram realizadas com um nível de significância  $\alpha = 0,05$ , ou seja, um nível de confiança de 95%.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), sob parecer 4.740.545.

## RESULTADOS

Foi analisado uma amostra de 44 prontuários de pacientes submetidos a tratamento para baixa estatura com somatotrofina no período de 2014 a 2019.

De acordo com a tabela 1, em relação ao sexo dos pacientes encontrou-se uma frequência maior de baixa estatura no sexo masculino (59,1%). Quanto a idade, teve média de 9,52 anos (DP  $\pm$  3,76), sendo os escolares (de 5 aos 10 anos) 50% da população, já os pré-escolar (0-4 anos) e adolescentes (11-19 anos) ficaram responsáveis por 9,1% e 40%, respectivamente. Sobre o total dos pacientes avaliados, de acordo com a idade gestacional 77,3% nasceram a “termo” (37 a 41 semanas e 6 dias) e os prematuros (30 a 36 semanas e 6 dias) obtiveram 13,6%. Em 13,6% dos casos não foram informados a idade gestacional. Quanto ao peso ao nascer, foi encontrado uma média de 2,63 kgs (DP  $\pm$  0,83), enquanto a estatura alvo obteve-se a média de 168,02 cm (DP  $\pm$  8,26), levando em consideração um total de 41 pacientes.

Ao correlacionarmos a faixa etária e sexo, nos pré-escolares tivemos apenas uma paciente do sexo feminino e três do sexo masculino (75%), nos escolares obteve-se 50% meninos e 50% meninas e nos adolescentes 6 (33,3%) eram do sexo feminino e 12 (66,7%) do sexo masculino.

Quanto aos resultados do teste de estímulo de GH (tabela 2), verificou-se 21 pacientes com teste de estímulo do GH positivo e 19 negativos, ao comparar com sexo dos pacientes positivos 52,4% eram masculinos e 47,6% femininos, dos que tinham o teste considerado negativo 63,2% eram masculinos e 36,8% femininos. Relacionando a idade ao teste de estímulo GH, teve teste positivos em 4,8% dos pré-escolares, 66,7% nos escolares e 28,6% dos adolescentes. Já com teste negativo, 5,3% eram pré-escolares, 42,1% escolares e 52,6%

adolescentes. Ao correlacionarmos o raio X de idade óssea e o teste de estímulo GH nos exames positivos 62% estava abaixo da idade cronológica, 19% igual a idade cronológica e 19% acima da idade cronológica. Dos negativos 47,4% estava abaixo da idade cronológica, 15,8% igual a idade cronológica e 36,8% acima da idade cronológica.

A estatura alvo dos pacientes que testaram positivo para o estímulo do GH teve 16,7% até 160 cm, 44,4% de 160,5cm a 170cm, 33,3% de 170,5cm a 180cm, 5,6% acima de 180cm. Em 3 pacientes positivos não foi possível calcular a estatura alvo por ausência de dados da altura dos pais. Dos que negativaram, 21,1% tinham estatura alvo até 160cm, 36,8% de 160,5cm a 170cm, 36,8% de 170,5cm a 180cm, e 5,3% acima de 180cm (tabela 2).

A tabela 3 descreve dados de raio X de idade óssea comparando com sexo, idade e estatura alvo. Dos prontuários analisados, 26 pacientes estavam com o raio x de idade óssea abaixo da idade cronológica, destes 34,5% eram do sexo feminino e 65,4% do sexo masculino. Quanto a idade, 11,5% eram pré-escolares, 46,2% escolares e 42,3% adolescentes. Quanto a estatura alvo, 16% tinham até 160cm, 44% de 160,5cm até 170cm, 36% de 170,5cm a 180cm, 4% acima de 180cm e 1 paciente não tinha informações para o cálculo da estatura alvo. Além disso 7 pacientes estavam com o raio x de idade óssea igual a idade cronológica, sendo que 57,1% eram do sexo feminino e 42,9% do sexo masculino. Não haviam pacientes pré-escolares, 57,1% eram escolares e 42,9% adolescentes. Quanto a porcentagem referente a estatura alvo comparado aos pacientes com raio X de idade óssea igual a cronológica, 33,3% encontrava-se até 160cm, 33,3% de 160,5cm até 170cm, 16,7% de 170,5cm até 180cm e acima de 180 16,7%, em um paciente não obtivemos os dados para avaliarmos a estatura alvo.

Comparando os pacientes com raio x de idade óssea acima da idade cronológica (apresentando um total de 11 pacientes) com o sexo, 45,5% eram do sexo feminino e 54,5% do sexo masculino. Já quanto a idade 9,1% eram pré-escolares, 54,5% escolares e 36,4% adolescentes. Observou-se também na estatura alvo os seguintes resultados: 20% dos pacientes até 160cm, 30% de 160,5cm até 170cm, 40% de 170,5cm até 180cm, 10% acima de 180cm e um paciente não pode ter sua estatura alvo calculada (tabela 3).

Na tabela 4, foi descrito os tipos de teste de estímulo de GH utilizando a clonidina ou teste utilizando a insulina. No teste da clonidina obteve-se para o GH um total de 116 dosagens, com mediana de 3,01 (1,30-6,06), o TSH com 41 dosagens, com mediana de 2,20 (1,60-3,18). Outro valor refere ao IGF-1, com 38 dosagens e mediana de 159,00 (104-223), no T4 livre com 39 dosagens apresentou uma mediana de 1,05 (0,94 a 1,19). No teste da insulina foi verificado os seguintes valores: para o GH 15 dosagens com mediana de 1,81 (1,11-3,45), cortisol em 4 dosagens com média de  $12,52 \pm 5,27$ , glicemia em 15 dosagens com média de  $56,13 \pm 16,66$ , TSH 31 dosagens e mediana de 2,00 (1,55-3,01), IGF-1 em 28 dosagens obteve-se

mediana de 172,50 (90,00-226,50) e o T4 livre em 29 dosagens mediana de 1,05 (0,90-1,20). Na avaliação do teste de estímulo do GH, com 44 pacientes foi encontrado 47,7% positivos, 43,2% negativos e 9,1% não haviam resultado para teste.

A Tabela 5 demonstra o comparativo entre o raio X de idade óssea e os valores de IGF-1 e TSH no teste da clonidina. Dos pacientes abaixo da idade cronológica no RX de idade óssea encontramos 81% com IGF-1 entre 22 e 208, e 19% acima de 208, o TSH destes pacientes 4,8% foi menor que 0,3 e 95,2% entre 0,3 e 4,2. Entre os pacientes com raio X de idade óssea igual a idade cronológica o IGF-1 foi entre 22 a 208 em 66,7%, e acima de 208 em 33,3%, o TSH 100% esteve entre 0,3 e 4,2. Dos pacientes acima da idade cronológica 63,6% teve seu IGF-1 entre 22 e 208 e 36,4% acima de 208, e o TSH 90,9% esteve entre 0,3 e 4,2 e 9,1% menor que 0,3.

Quando comparamos a faixa etária com os valores de IGF-1 e TSH no teste da clonidina (tabela 6), verificamos que na faixa etária pré-escolar o IGF-1 e o teste da clonidina tivemos 100% deles com os valores entre 22 e 208, o TSH esteve menor que 0,3 em 33,3% e entre 0,3 e 4,2 em 66,7%, ambos testes tinham um total de 3 pacientes. Nos pacientes escolares o IGF-1 foi dosado em 19 pacientes, sendo que em 89,5% os valores ficaram entre 22 e 208, sendo estatisticamente significativos (valor-p 0,012), com 10,5% acima de 208, já no TSH foi dosado em 18 pacientes com 94,4% deles entre 0,3 e 4,2 e 5,6% menor que 0,3. Nos adolescentes o IGF-1 foi dosado em 16 pacientes, encontrando 50% entre 22 e 208 com 50% acima de 208, sendo estatisticamente significativo (valor-p 0,012), quanto ao TSH nessa faixa etária foram coletados em 17 pacientes com 100% deles entre 0,3 e 4,2, apresentou significância estatística na comparação da idade com a IGF-1 no teste da clonidina, tendo um valor de p de 0,012.

## **DISCUSSÃO**

Dentre os 44 pacientes estudados, encontrou-se maior frequência de pacientes com DGH do sexo masculino (59,1%) e uma média de idade de 9,52 anos (DP  $\pm$ 3,76), estando esses na faixa etária escolar. Esses dados concordam com estudo realizado em um centro de referência para Doenças Endócrinas Raras do Crescimento, em Paris, na França<sup>15</sup>, que teve uma porcentagem do sexo masculino de 66,3% e discorda quanto a idade, já que neste a maior frequência se encontrou na faixa etária do grupo adolescente. Outro estudo, realizado em Hebei, na China<sup>6</sup>, foi ao encontro aos dados obtidos no atual trabalho quanto ao sexo, evidenciando maior frequência de pacientes masculinos, e em desencontro quanto média de idade, em que houve mais pacientes na faixa adolescente ( $11,3 \pm 3,5$  anos), assim como no estudo anterior.



Foi encontrado no presente trabalho um comprimento ao nascer dos pacientes de 45,02 cm (DP  $\pm$  7,83) e peso ao nascer de 2,63kgs (DP  $\pm$  0,83). Esses dados corroboram com um estudo realizado na China <sup>6</sup>, que teve comprimento ao nascer de 45 $\pm$ 5 cm e peso ao nascer de 3,0 $\pm$ 0,3 kgs. Também ficou evidenciado o atual estudo que a estatura alvo dos pacientes do atual estudo ficou 168,02 $\pm$ 8,26, o que concorda com estudo realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto, em São Paulo <sup>7</sup>, que demonstraram uma estatura alvo para os 62 pacientes com GHD de 165,6  $\pm$  9,6.

Verificou-se que 21 (47,7%) pacientes com teste de estímulo de GH positivo, 52,4% eram masculinos, e 66,7% estavam na faixa etária escolar. Em estudo realizado em Salónica, Grécia <sup>16</sup>, 19,57% dos pacientes foram positivos no teste de estimulação de GH, dado divergente do que foi demonstrado no presente estudo, o qual a maioria (80,43%) obteve pico típico nos testes de estímulo do GH. Entretanto, a maior parte da população positiva para os testes eram meninos (72,22%), tendo a média de idade de 9,06 anos (faixa etária escolar). Já em outro estudo realizado com 350 pacientes no Centro de Referência para Doenças Endócrinas Raras do Crescimento, Paris, França <sup>15</sup>, 172 pacientes apresentaram teste de estímulo do GH positivo, destes, 66,3% eram masculinos e 33,7% feminino, indo de acordo com o atual estudo. Desses, a maioria estava na idade adolescente, diferentemente do presente estudo em que a maior frequência, com 66,7%, dos pacientes positivos no teste de estímulo eram de idade escolar. Tal estudo grego <sup>16</sup> supracitado também evidenciou que a idade óssea foi ligeiramente retardada em comparação a idade cronológica na grande maioria dos pacientes, dado convergente ao trabalho vigente e também evidenciado em 83% dos pacientes positivos para o teste de estímulo do GH que tinham idade óssea abaixo da idade cronológica conforme descrito em Datteln, na Alemanha <sup>17</sup>. Este estudo também demonstrou que, dentre os pacientes positivos, a média de estatura alvo foi de 165,9cm, que vai de acordo com a atual pesquisa em que a estatura alvo mais prevalente está entre 160,5 e 170cm.

No presente estudo, mais de 50% dos pacientes com DGH analisados estavam com a idade óssea abaixo da cronológica e, destes, 65,4% eram do sexo masculino e 34,6% feminino, o que vai no mesmo sentido de um estudo realizado em Datteln <sup>17</sup>, no qual dentre 315 pacientes com DGH, mais de 50% estava com a idade óssea abaixo da idade cronológica, também nesse estudo foi encontrado uma maior quantidade de meninos com idade óssea retardada, 193 (61,26%), para 122 meninas (38,73%). Concordando com os estudos realizados e citados acima em Paris, França <sup>15</sup> ficou evidenciado que a maioria dos pacientes (66,3%) também eram do sexo masculino e estavam com idade óssea abaixo da cronológica em todas as faixas etárias. O estudo alemão <sup>17</sup>, realizado em Datteln evidenciou média de idade cronológica

para meninos de 10,4 anos e meninas 11,3 anos, estando a maior frequência na faixa etária adolescente, discordando do atual estudo, que tem como mais prevalente a faixa escolar.

A estatura alvo dos pacientes é uma medida estimada de avaliação, ao verificarmos na literatura do estudo realizado em Datteln<sup>17</sup> que a média da estatura alvo dos pacientes foi de 165,9cm, cálculo feito utilizando a média de altura do sexo masculino (171,4cm em 193 pacientes) e a média do feminino (157,2cm em 122 pacientes) para encontrar a média geral. O referido trabalho de pesquisa evidenciou que a maior parcela dos pacientes analisados possui estatura alvo entre 160,5 e 170cm.

Foi analisado também exames laboratoriais necessários na investigação da baixa estatura. Verificou-se valores do GH nos testes de estímulo que se mantiveram abaixo de 6,06, e os de IGF-1 entre 90 e 226,5, acompanhando a tendência apresentada em um estudo realizado no Departamento de Endocrinologia do Hospital Popular da Província de Hebei, na China<sup>6</sup>, com 25 crianças com DGH, em que ficou evidenciado o GH de  $6,4 \pm 2,4$  e IGF-1 de  $98 \pm 55$ . Nos valores da glicemia, no teste de estímulo do GH pela insulina obteve-se como mediana  $56,13 \pm 16,66$  indicando hipoglicemia, o que corrobora com o estudo realizado em San José, na Costa Rica<sup>18</sup>, que indica que o mecanismo de estimulação é a resposta contra regulatória à hipoglicemia induzida por insulina. O mesmo estudo atenta que os níveis séricos de IGF-1 refletem a concentração de GH secretado, e são estáveis durante o dia, em comparação com a secreção pulsátil de GH. Entretanto, os níveis de IGF-1 podem estar alterados por outras patologias, como o hipotireoidismo, assim, dificultando a avaliação de deficiência de GH pela dosagem desse. Verificou-se que os valores de T4 e TSH dos pacientes testados estiveram em sua maioria dentro dos valores de normalidade, auxiliando assim na exclusão desta patologia de base que pode causar baixa estatura. Também, encontrou-se 47,7% de testes de estímulo do GH positivos, 43,2% negativos e em 9,1% não foi obtido tal resultado, sendo discordante do estudo realizado em Salónica, Grécia<sup>16</sup>, que evidenciou 19,57% de testes positivos e 80,43% negativos, assim como o realizado em um Centro de Referência para Doenças Endócrinas Raras do Crescimento, Paris, França<sup>15</sup>, em que dentre 350 pacientes em que 50,85% eram negativos para o teste de estímulo de GH.

Outro dado a ser discutido é a idade óssea, uma pesquisa realizada em Maharashtra, na Índia<sup>19</sup> com 40 pacientes com GHD, foi encontrado a idade cronológica média de  $9,36 \pm 3,4$  anos, e idade óssea correspondente foi  $4,5 \pm 2,1$  anos, todos estes com níveis de IGF-1 baixos, o que corrobora com o atual estudo, em que a maioria dos pacientes possuíam idade óssea abaixo da idade cronológica e, desses, 81% possuíam os níveis de IGF-1 baixos.

No presente estudo foi observado que 100% dos pacientes pré-escolares, 89,5% dos escolares e 50% dos adolescentes tiveram os níveis de IGF-1 entre 22 e 208, o que vai de

encontro com os valores encontrados em um estudo realizado em Cagliari, na Itália<sup>20</sup>, no qual o valor mediano encontrado foi 106, com valor mínimo de 59,7 e máximo de 147 dentre todas as faixas etárias.

## CONCLUSÃO

Como conclusão obtivemos uma frequência de pacientes que utilizaram somatotrofina do sexo masculino, estando na faixa etária escolar a maioria dos pacientes, com teste de estímulo GH positivo em 47,7 % dos pacientes, com a idade óssea abaixo da cronológica em 54,5% dos pacientes e estatura alvo entre 160,50 e 170cm em 36,6%, média 168,02cm.

## REFERÊNCIAS

1. Yadav S, Dabas A. Approach to short stature. *Indian J Pediatr.* 2015 May;82(5):462-70.
2. Polidori N, Castorani V, Mohn A, Chiarelli F. Deciphering short stature in children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020 Jun;25(2):69-79.
3. Maghnie M, Labarta JJ, Koledova E, Rohrer TR. Short Stature Diagnosis and Referral. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jan 11;8:374.
4. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, *et al.* Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14.
5. Sociedade Brasileira de Pediatria [internet]. Crescimento [citado out 2016]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/especiais/pediatria-para-familias/noticias/nid/crescimento/>
6. Chen WW, Liu HX, Liu J, Yang LL, Liu M, Ma HJ. [Etiology and genetic diagnosis of short stature in children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2019 Apr;21(4):381-386.
7. Felício JS, Janaú LC, Moraes MA, Zahalan NA, de Souza Resende F, de Lemos MN, *et al.* Diagnosis of Idiopathic GHD in Children Based on Response to rhGH Treatment: The Importance of GH Provocative Tests and IGF-1. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Sep 19;10:638.

8. Garg BMK, Harikumar KVS Col. Growth Hormone Stimulation: An Achilles Heel in the Evaluation of Short Stature. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Jul-Aug;22(4):439-440.
9. Georeli I, Triantafyllou P, Dimitriadou M, Slavakis A, Christoforidis A. TIMING OF GH PEAK IN BOTH GLUCAGON AND CLONIDINE TESTS IS OF MAJOR CLINICAL IMPORTANCE. *Endocr Pract.* 2019 Aug;25(8):800-808.
10. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, *et al* Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. 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. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-397.
11. Çetinkaya S, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Ercan O, Yıldız M, Adal E, *et al.* Response to growth hormone treatment in very young patients with growth hormone deficiencies and mini-puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Jan 26;31(2):175-184.
12. McNamara M, Turner-Bowker DM, Westhead H, Yaworsky A, Palladino A, Gross H, *et al.* Factors Driving Patient Preferences for Growth Hormone Deficiency (GHD) Injection Regimen and Injection Device Features: A Discrete Choice Experiment. *Patient Prefer Adherence.* 2020 Apr 30;14:781-793.
13. Koledova E, Stoyanov G, Ovbude L, Davies PSW. Adherence and long-term growth outcomes: results from the easypod™ connect observational study (ECOS) in paediatric patients with growth disorders. *Endocr Connect.* 2018 Aug;7(8):914-923.
14. Pozzobon G, Partenope C, Mora S, Garbetta G, Weber G, Barera G. Growth hormone therapy in children: predictive factors and short-term and long-term response criteria. *Endocrine.* 2019 Dec;66(3):614-621.
15. Polak M, Blair J, Kotnik P, Pournara E, Pedersen BT, Rohrer TR. Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet® International Outcome Study. *Eur J Endocrinol.* 2017 Nov;177(5):421-429.
16. Georeli I, Triantafyllou P, Dimitriadou M, Slavakis A, Christoforidis A. TIMING OF GH PEAK IN BOTH GLUCAGON AND CLONIDINE TESTS IS OF MAJOR CLINICAL IMPORTANCE. *Endocr Pract.* 2019 Aug;25(8):800-808.

17. Reinehr T, Carlsson M, Chrysis D, Camacho-Hübner C. Adult height prediction by bone age determination in children with isolated growth hormone deficiency. *Endocr Connect.* 2020 May;9(5):370-378.
18. Richmond E, Rogol AD. Testing for growth hormone deficiency in children. *Growth Horm IGF Res.* 2020 Feb;50:57-60.
19. Thakur DS, Bhagwat NM, Bhide MM, Yerawar CG, Ghanekar GA, Sonawane AB, Chadha MD, Varthakavi PK. Clonidine Stimulation Test: Is Single Best Time Point, Convenient Yet Efficacious? *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Jul-Aug;22(4):511-514.
20. Ibba A, Corrias F, Guzzetti C, Casula L, Salerno M, di Iorgi N, *et al.* IGF1 for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents: a reappraisal. *Endocr Connect.* 2020 Nov;9(11):1095-1102.

**TABELAS**

Tabela 1. Perfil epidemiológico dos pacientes que receberam tratamento farmacológico com somatotrofina em uma região de Santa Catarina entre os anos de 2014 e 2019.

	n(%), Média±DP n=44
Sexo	
Feminino	18 (40,9)
Masculino	26 (59,1)
Idade	9,52±3,76
Pré-escolar	4 (9,1)
Feminino	1 (25,0)
Masculino	3 (75,0)
Escolar	22 (50,0)
Feminino	11 (50,0)
Masculino	11 (50,0)
Adolescente	18 (40,9)
Feminino	6 (33,3)
Masculino	12 (66,7)
Idade gestacional	
Prematuro	4 (13,6)
Termo	34 (77,3)
Não informado	6 (13,6)
Peso ao nascer (kgs)	2,63±0,83
Comprimento ao nascer (cm)	45,02±7,83
Estatura alvo (cm) (n=41)	168,02±8,26

DP: desvio padrão; kgs: quilogramas; cm: centímetros.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Tabela 2. Associação entre o teste do estímulo do GH e o perfil epidemiológico dos pacientes que receberam tratamento farmacológico com somatotrofina em uma região de Santa Catarina entre os anos de 2014 e 2019.

	n(%)		Valor-p
	Teste do estímulo do GH		
	Positivo (n=21)	Negativo (n=19)	
<b>Sexo</b>			
Feminino	10 (47,6)	7 (36,8)	0,491 <sup>b</sup>
Masculino	11 (52,4)	12 (63,2)	
<b>Idade</b>			
Pré-Escolar	1 (4,8)	1 (5,3)	0,277 <sup>a</sup>
Escolar	14 (66,7)	8 (42,1)	
Adolescente	6 (28,6)	10 (52,6)	
<b>Raio X de idade óssea</b>			
Abaixo da idade cronológica	13 (62,0)	9 (47,4)	0,449 <sup>a</sup>
Igual a idade cronológica	4 (19,0)	3 (15,8)	
Acima da idade cronológica	4 (19,0)	7 (36,8)	
<b>Estatura alvo</b>			
Até 160cm	3 (16,7)	4 (21,1)	0,967 <sup>a</sup>
160,5 até 170cm	8 (44,4)	7 (36,8)	
170,5 até 180cm	6 (33,3)	7 (36,8)	
>180cm	1 (5,6)	1 (5,3)	
Ausente	3	-	

GH: hormônio gonadotrófico; cm: centímetros.

Valores obtidos após aplicação dos testes: <sup>a</sup>Razão de verossimilhança e <sup>b</sup>Qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Tabela 3. Associação entre o raio X da idade óssea e o perfil epidemiológico dos pacientes que receberam tratamento farmacológico com somatotrofina em uma região de Santa Catarina entre os anos de 2014 e 2019.

	n(%)			Valor-p
	Raio X de idade óssea			
	Abaixo da idade cronológica (n=26)	Igual a idade cronológica (n=7)	Acima da idade cronológica (n=11)	
<b>Sexo</b>				
Feminino	9 (34,6)	4 (57,1)	5 (45,5)	0,529 <sup>a</sup>
Masculino	17 (65,4)	3 (42,9)	6 (54,5)	
<b>Idade</b>				
Pré-Escolar	3 (11,5)	-	1 (9,1)	0,791 <sup>a</sup>
Escolar	12 (46,2)	4 (57,1)	6 (54,5)	
Adolescente	11 (42,3)	3 (42,9)	4 (36,4)	
<b>Estatura alvo</b>				
Até 160cm	4 (16,0)	2 (33,3)	2 (20,0)	0,817 <sup>a</sup>
160,5 até 170cm	11 (44,0)	2 (33,3)	3 (30,0)	
170,5 até 180cm	9 (36,0)	1 (16,7)	4 (40,0)	
>180cm	1 (4,0)	1 (16,7)	1 (10,0)	
Ausente	1	1	1	

cm: centímetros.

<sup>a</sup>Valores obtidos após aplicação do teste razão de verossimilhança.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.



Tabela 4. Testes de clonidina e insulina dos pacientes que receberam tratamento farmacológico com somatotrofina em uma região de Santa Catarina entre os anos de 2014 e 2019.

	n	Média±DP; Mediana (AIQ); n(%)
Teste da clonidina		
GH	116	3,01 (1,30-6,06)
TSH	41	2,20 (1,60-3,18)
IGF-1	38	159,00 (104,00-223,00)
T4 livre	39	1,05 (0,94-1,19)
Teste da insulina		
GH	15	1,81 (1,11-3,45)
Cortisol	4	12,52±5,27
Glicemia	15	56,13±16,66
TSH	31	2,00 (1,55-3,01)
IGF-1	28	172,50 (90,00-226,50)
T4	29	1,05 (0,90-1,20)
Teste de estímulo do GH		
Positivo	44	21 (47,7)
Negativo		19 (43,2)
Ausente		4 (9,1)

DP: desvio padrão; AIQ: amplitude interquartil; GH: hormônio gonadotrófico; TSH: hormônio tireóideo estimulante; IGF-1: fator de crescimento tipo insulina I.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Tabela 5. Associação entre o raio X da idade óssea e os valores de IGF-1 e TSH no teste da clonidina dos pacientes que receberam tratamento farmacológico com somatotrofina em uma região de Santa Catarina entre os anos de 2014 e 2019.

	n(%)			Valor-p
	Raio X de idade óssea			
	Abaixo da idade cronológica (n=21)	Igual a idade cronológica (n=6)	Acima da idade cronológica (n=11)	
IGF1 no teste da clonidina				
22 até 208	17 (81,0)	4 (66,7)	7 (63,6)	0,524 <sup>a</sup>
>208	4 (19,0)	2 (33,3)	4 (36,4)	
TSH no teste da clonidina				
Menor que 0,3	1 (4,8)	-	1 (9,1)	0,629 <sup>a</sup>
0,3 até 4,2	20 (95,2)	6 (100,0)	10 (90,9)	

TSH: hormônio tireóideo estimulante; IGF-1: fator de crescimento tipo insulina I.

<sup>a</sup>Valores obtidos após aplicação do teste razão de verossimilhança.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Tabela 6. Associação entre idade cronológica e os valores de IGF-1 e TSH no teste da clonidina dos pacientes que receberam tratamento farmacológico com somatotrofina em uma região de Santa Catarina entre os anos de 2014 e 2019.

	n(%)			Valor-p
	Idade			
	Pré-escolar	Escolar	Adolescente	
IGF1 no teste da clonidina	n=3	n=19	n=16	
22 até 208	3 (100,0)	17 (89,5)*	8 (50,0)	0,012 <sup>a</sup>
>208	-	2 (10,5)	8 (50,0)*	
TSH no teste da clonidina	n=3	n=18	n=17	
Menor que 0,3	1 (33,3)	1 (5,6)	-	0,127 <sup>a</sup>
0,3 até 4,2	2 (66,7)	17 (94,4)	17 (100,0)	

TSH: hormônio tireóideo estimulante; IGF-1: fator de crescimento tipo insulina I.

<sup>a</sup>Valores obtidos após aplicação do teste razão de verossimilhança. \*Valores estatisticamente significativos após análise de resíduo.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

**ANEXOS**

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES QUE RECEBERAM TRATAMENTO FARMACOLÓGICO COM SOMATOTROFINA EM UMA REGIÃO DE SANTA CATARINA

**Pesquisador:** Fábio Almeida Morais

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 46795421.2.0000.0119

**Instituição Proponente:** Universidade do Extremo Sul Catarinense

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.740.545

**Apresentação do Projeto:**

O projeto propõe um estudo observacional, retrospectivo, descritivo, com coleta de dados secundários e abordagem quantitativa visando conhecer o perfil epidemiológico de pacientes pediátricos que fizeram tratamento com somatotrofina em uma região de SC.

Já de posse da Carta de Aceite da instituição responsável pelos dados (Núcleo de Educação Permanente em Saúde e Humanização – NEPSHU, da Secretaria municipal de Saúde do município que sediará a pesquisa), os pesquisadores utilizarão um instrumento de coleta, por eles elaborado, e colherão os dados necessários ao estudo, começando por selecionar os prontuários conforme critérios de inclusão (pacientes com 16 anos ou menos, operados entre 2015 e o primeiro semestre de 2020).

Os dados coletados permitirão a elaboração de um banco de dados para posterior análise estatística, permitindo discussão e conclusões do estudo.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Conhecer o perfil epidemiológico de pacientes pediátricos que fizeram tratamento com somatotrofina em uma região de SC.

**Objetivo Secundário:**

**Endereço:** Avenida Universitária, 1.105  
**Bairro:** Universitário **CEP:** 88.806-000  
**UF:** SC **Município:** CRICÚMA  
**Telefone:** (48)3431-2606 **E-mail:** cetica@unesc.net

Continuação do Parecer: 4.763.545

Verificar as alterações nos exames obrigatórios para concessão de Somatotrofina; Analisar a estatura alvo e o canal de crescimento da criança, baseado nos dados antropométricos dos pais; Reconhecer o tempo limite de tratamento com Somatotrofina; Avaliar a evolução dos pacientes em uso de Somatotrofina.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Embora os pesquisadores afirmem q "este trabalho não apresenta nenhum tipo de risco aos pacientes, pois não os envolve diretamente. A coleta de dados será realizada mediante a assinatura do termo de confidencialidade", alertamos que a assinatura do termo de confidencialidade visa justamente minimizar o risco de quebra de sigilo.

**Benefícios:**

Pesquisadores afirmam: "Após a coleta dos dados e sua respectiva análise, será possível ter uma melhor compreensão sobre o achado anatomopatológico mais frequente encontrado e o perfil epidemiológicos das mulheres atendidas no referido ambulatório de referência."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto está claro em seus objetivos e metodologia.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Presentes.

**Recomendações:**

Após o término da pesquisa, deve ser anexado a esta plataforma, o relatório final, incluindo análise de dados e conclusões do estudo. Para os trabalhos de conclusão de curso pode ser anexado o trabalho final. Para as demais pesquisas está disponível um modelo de relatório na página [www.unesc.net/ce](http://www.unesc.net/ce).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Certamente houve um engano na postagem do item "Benefícios" pois o estudo tem objetivo diverso. Sugere-se que, ao corrigir o dado, os pesquisadores fiquem atentos ao período da coleta de dados.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Endereço: Avenida Universitária, 1.105  
Bairro: Universitário CEP: 88.805-000  
UF: SC Município: CRICÚMA  
Telefone: (48)3421-2000 E-mail: [ceica@unesc.net](mailto:ceica@unesc.net)

Continuação do Parecer: 4.743.545

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES BASICAS DO P ROJETO_1738615.pdf	13/05/2021 12:31:17		Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoconfidencialidadeGH.pdf	13/05/2021 12:31:07	fábio almeida morais	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_pesquisa_GH.doc	11/05/2021 15:10:41	fábio almeida morais	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_isencao_GH.pdf	21/04/2021 09:02:21	fábio almeida morais	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_aceite_GH.pdf	21/04/2021 09:01:34	fábio almeida morais	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto_GH.pdf	21/04/2021 09:01:22	fábio almeida morais	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CRICIUMA, 27 de Maio de 2021

Assinado por:  
Marco Antônio da Silva  
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Universitária, 1.105  
Bairro: Universitário CEP: 88.806-000  
UF: SC Município: CRICIUMA  
Telefone: (48)3431-2606 E-mail: cetica@unesc.net

Página 03 de 03

## Normas Sociedade de Pediatria de São Paulo

### NORMAS GERAIS

O artigo deverá ser diagramado em papel A4 (210x297mm), com todas as margens de 25 mm, espaço duplo em todas as seções. Empregar fonte Times New Roman tamanho 11, páginas numeradas no canto superior direito (começar pela página de rosto) e processador de textos Microsoft Word. Os manuscritos deverão conter, no máximo:

1. Artigos originais: 3000 palavras (sem incluir: página de rosto, resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e 30 referências.
2. Revisões: 3500 palavras (sem incluir: página de rosto, resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e 55 referências.

3. Relatos de casos: 2000 palavras (sem incluir: página de rosto, resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e 25 referências.

É obrigatório anexar carta de submissão assinada por todos os autores. Nessa carta, os autores devem referir que o artigo é original, nunca foi publicado e não foi ou não será enviado a outra revista enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela Revista Paulista de Pediatria. Além disto, deve ser declarado na carta que todos os autores participaram da concepção do projeto e/ou análise dos dados obtidos e/ou da redação final do artigo e que todos concordam com a versão enviada para a publicação. Os autores devem declarar qualquer conflito de interesse ou citar que não foram omitidas informações a respeito de financiamentos para a pesquisa ou de ligação com pessoas ou companhias que possam ter interesse nos dados abordados pelo artigo.

Transferência de direitos autorais: no momento da aceitação do manuscrito para publicação na Revista Paulista de Pediatria, todos os autores devem assinar formulário Transferência de Direitos Autorais, no qual os autores reconhecem que, a partir desse momento, a Associação de Pediatria de São Paulo passa a ser detentora dos direitos autorais do manuscrito. O artigo só será publicado após a chegada à secretaria editorial da Revista desse formulário com as assinaturas de todos os autores.

Para artigos originais, anexar uma cópia da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizada a pesquisa. A Revista Paulista de Pediatria adota a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que aprovou as “Novas Diretrizes e Normas Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos” (DOU 1996 Out 16; no201, seção 1:21082-21085). Somente serão aceitos os trabalhos elaborados de acordo com estas normas. Para relato de casos também é necessário enviar a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e, se houver possibilidade de identificação do paciente, enviar cópia do consentimento do responsável para divulgação científica do caso clínico. Para revisões da literatura, não há necessidade desta aprovação.

A Revista Paulista de Pediatria não se responsabiliza pelo eventual extravio dos originais. Os autores devem ter consigo uma cópia do manuscrito original, enquanto o artigo estiver sendo considerado para a publicação pela Revista.

## NORMAS DETALHADAS

O conteúdo completo do artigo original deve obedecer aos “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas – International Committee of Medical Journal Editors. Cada uma das seguintes seções deve ser iniciada em uma nova página: página de rosto; resumo e palavras-chave em português; *abstract e key-words*; texto; agradecimentos e referências bibliográficas. As tabelas e figuras devem ser numeradas



em algarismos arábicos e colocadas ao final do texto. Cada tabela e/ou figura deve conter o título e as notas de rodapé. Cada tabela e/ou figura deverá estar em uma página separada.

Página de rosto:

Formatar com os seguintes itens:

1. Título do artigo em português (evitar abreviaturas)
2. Título do artigo em inglês
3. Nome COMPLETO de cada um dos autores acompanhado de titulação mais importante de cada autor e a instituição de ensino, pesquisa ou assistência à qual pertence.
4. Autor correspondente: definir o autor correspondente e colocar endereço completo (endereço com CEP, telefone, fax e obrigatoriamente endereço eletrônico).
5. Instituição: declarar a instituição de ensino, pesquisa ou assistência na qual o trabalho foi realizado.
6. Declaração de conflito de interesse: descrever qualquer ligação de qualquer um dos autores com empresas e companhias que possam ter qualquer interesse na divulgação do manuscrito submetido à publicação. Se não houver nenhum conflito de interesse, escrever “nada a declarar”.
7. Fonte financiadora do projeto: descrever se o trabalho recebeu apoio financeiro, qual a fonte (por extenso) e o número do processo.
8. Número total de palavras: no texto (excluir página de rosto, resumo, abstract, agradecimento, referências, tabelas, gráficos e figuras), no resumo e no abstract. Colocar também o número total de tabelas, gráficos e figuras e o número de referências