



**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 514/2022

Vitória, 18 de abril de 2022

Processo n° [REDACTED]  
[REDACTED] impetrado por  
[REDACTED]  
representada por [REDACTED]  
[REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 5ª Vara Federal Cível de Vitória da MM. Juíza de Direito Dra. Maria Cláudia de Garcia Paula Allemand – sobre o medicamento: **Somatropina 4 UI**.

## I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Petição inicial, a requerente apresentou sinais de puberdade há mais de dois anos, momento no qual teve significativa redução na velocidade de seu crescimento, razão pela qual encontra-se abaixo da linha mínima de crescimento para sua idade. Em função do exposto, sem qualquer outra terapia que possa ajudar, a médica prescreveu tratamento por meio do medicamento SOMATROPINA, onde a requerente deverá utilizar 18 doses do medicamento por mês, durante 6 meses (inicialmente).
2. Consta certidão de nascimento da criança: DN: 17/08/11.
3. Consta prescrição do medicamento somatropina 4 UI, formulário para prescrição de medicamentos não padronizados, bem como LME contendo solicitação de tal medicamento para paciente com baixa estatura. Consta informação de paciente atendido pela Unimed.
4. Consta laudo médico com as seguintes informações: paciente pré adolescente, iniciou sinais puberais há 2 anos (odor axilar e acne). A velocidade de crescimento desacelerou e neste momento está fora do alvo estatural familiar. GH insulina com pico. Pai: 176 cm, Mãe: 165 cm. Alvo: 165 cm. Estadiamento de Tanner: M3P3.



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

5. Consta curva de crescimento que demonstra desaceleração na velocidade de crescimento.
6. Consta ressonância de sela turca, realizada em 29/09/21, sem alterações.
7. Consta raio X de mãos e punhos, realizada em 26/08/21, demonstrando idade óssea compatível com 9 anos.
8. Consta resultado de exame Somatomedina IG-1 com valor dentro da normalidade para a idade.
9. Consta resultado de exame laboratorial datado de 03/12/20 de GH basal após 30 min estímulo insulina com apenas um pico de 11,210 ng/ml.
10. Constam outros exames laboratoriais.
11. Consta ultrassonografia pélvica abdominal.

## **II – ANÁLISE**

### **DA LEGISLAÇÃO**

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.

4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.
5. A Portaria SAS/MS Nº 110, de 10 de março de 2010 aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da deficiência do hormônio de crescimento – Hipopituitarismo.

### **DA PATOLOGIA**

1. A **baixa estatura idiopática (BEI)** é definida como a condição na qual a altura dos indivíduos se encontra abaixo de menos dois desvios-padrão (SDS – *standard deviation score*) ou abaixo do percentil 3 da altura média para a idade, sexo e grupo populacional, na qual não foi identificada nenhuma patologia (Bryan et al. 2007). Desta forma, inclui crianças nas quais se verifique concomitantemente: - comprimento adequado para o sexo e idade gestacional ao nascimento; - fenótipo harmonioso; - velocidade de crescimento normal ou baixa; - ausência de deficit hormonais (nomeadamente deficit do hormônio do crescimento), doença orgânica crônica, patologia psiquiátrica e problemas emocionais; - estado nutricional normal (Cabezudo et al. 2006). Perante esta definição, crianças com síndromes dismórficas, como displasias esqueléticas ou síndrome de Turner e crianças pequenas para idade gestacional são excluídas, tal como aquelas com causa claramente esclarecida de baixa



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

estatura (doença celíaca, doença inflamatória intestinal, artrite crônica juvenil, deficiência do hormônio do crescimento, hipotireoidismo, síndrome de Cushing...).

2. Estima-se que aproximadamente 80% de todas as crianças com baixa estatura na consulta de pediatria apresentam BEI. Wudy et al. (2005) desenvolveram um estudo com 220 crianças com baixa estatura, das quais 70% foram classificados com BEI, sendo que destas, 20% com atraso constitucional do crescimento e maturação, 7% com baixa estatura familiar, 30% com uma combinação das duas anteriores e 8% com “BEI propriamente dita”. Em relação à distribuição entre sexos, foi encontrada uma maior percentagem de crianças do sexo masculino. A apresentação preferencial de rapazes afetados na consulta de endocrinologia pode ficar a dever-se à maior preocupação dos pais acerca do desenvolvimento dos seus filhos do sexo masculino.
3. A avaliação de uma criança com BEI implica a determinação da altura-alvo (média das alturas parentais somando ou subtraindo 6,5cm, caso seja menino ou menina, respectivamente), a qual providencia uma estimativa da altura-alvo genética. É igualmente imprescindível a determinação da idade óssea (maturação do esqueleto), por comparação dos centros de ossificação da mão com as publicações *standard*, o que fornece uma estimativa da estatura final. Com a altura da criança, a idade cronológica e a idade óssea, a estatura prevista.
4. Com o objetivo de rastreio, existem pelo menos três parâmetros de crescimento que devem ser avaliados: (1) comparação da altura da criança com o melhor parâmetro de referência da população disponível; (2) comparar SDS da altura com SDS da altura alvo (determinada a partir da altura parental); (3) análise da curva de crescimento da criança baseada em dados de alturas anteriores (Wit et al. 2008).
5. A avaliação da BEI deve sempre começar com uma história clínica detalhada, incluindo a história familiar (nomeadamente, altura parental e idade de início da puberdade de ambos os pais). É importante recolher dados relativos ao peso e altura ao nascimento, assim como, história de patologia da gravidez ou da lactância, consanguinidade, prematuridade, idade de início da puberdade, história de doenças crônicas (doença celíaca, doença inflamatória intestinal, anemia, hipotireoidismo, acidose renal...), estado nutricional, desenvolvimento psicossocial e cognitivo (Cohen et al. 2008).
6. Em todos os pacientes está protocolada a realização de raio X do punho e mão esquerda para determinação da idade óssea. O estudo da totalidade do esqueleto fica



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

reservado para pacientes com suspeita de displasia esquelética, tais como os que apresentam proporções corporais alteradas ou um SDS da estatura substancialmente inferior ao SDS da altura-alvo (Cohen et al. 2008).

7. Nos pacientes nos quais a história clínica e exames não tenham sugerido nenhum diagnóstico em particular, está indicada a realização de exames laboratoriais, relativamente aos quais não existe consenso. No entanto, o mais preconizado inclui hemograma, testes de função hepática, alanina-aminotransferase e aspartato aminotransferase, electrólitos, creatinina, rastreio de doença celíaca (anticorpos antitransglutaminase), TSH e T4. O cariótipo deve ser realizado em todas as meninas e em meninos com alterações genitais. A exclusão do deficit de HC (com testes de estimulação da HC) deve ser realizado apenas em indivíduos com baixa estatura associada a desaceleração do crescimento, atraso marcado da idade óssea ou níveis baixos de IGF-1.

### **DO TRATAMENTO**

1. O tratamento de crianças e adolescentes com **BEI** baseia-se na crença de que a baixa estatura é uma característica física não desejável associada a problemas de adaptação e a diminuição da qualidade de vida. Neste sentido, a terapêutica é encarada como um meio para otimizar a estatura final e, conseqüentemente, aumentar a qualidade de vida (Sandberg e Colman 2005, Ross et al. 2004).
2. Na decisão terapêutica de pacientes com BEI diversos aspectos devem ser considerados, entre os quais a gravidade da baixa estatura, o prognóstico da estatura final, bem como os aspectos psicossociais que envolvem o paciente e a família (Longui 2008). Desta forma, a idade e a estatura são tidas como critérios para a decisão de iniciar a terapêutica. Contudo, os *cut-offs* variarão de acordo com o fármaco a utilizar e com as políticas da saúde de cada país.
3. O tratamento com hormônio do crescimento (HC) deve ser considerado em crianças com -2 SDS a -3 SDS abaixo da média, idealmente entre os 5 anos de idade e o início da puberdade. A estatura prevista em função da idade óssea também deve ser tida em conta, já que em indivíduos com atraso constitucional do crescimento e da puberdade em que a altura prevista seja normal, não está indicado o tratamento com HC. Não



## Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

existem atualmente critérios bioquímicos definidos como indicadores para iniciar terapêutica com HC (Cohen et al. 2008).

4. O que parece mais consensual é que a terapêutica não deve ser recomendada a crianças às quais a sua altura não suscita preocupação. Em alternativa, o médico deve considerar tratamento médico e/ou psicológico a todos os indivíduos que parecem sofrer com a sua baixa estatura (Cohen et al. 2008, Wit et al. 2007).
5. Desta forma, entre 5% a 9% dos 3% que representam a população baixa podem ser recomendados para o tratamento com HC, o que constitui cerca de 0,2% da população infantil (Bryant et al. 2009). O principal objetivo do tratamento é alcançar uma estatura normal na idade adulta. Um objetivo secundário será atingir uma altura normal durante a infância (Cohen et al. 2008).
6. A terapia com Hormônio do Crescimento recombinante foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da BEI em 2003. No entanto, atualmente, o seu uso ainda não foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) como opção terapêutica para a BEI. A dose empregue é geralmente suprafisiológica, normalmente 0,33 mg/Kg/semana (9-10 mg/m<sup>2</sup>/semana) e para uma maior aproximação das flutuações naturais da HC, deve ser administrada à noite (Bryant et al. 2009).
7. Ao fim de um ano de tratamento deve ser avaliada a resposta individual à HC. Para que seja considerado bem-sucedido deve ser verificada uma variação superior a 0,3-0,5 no SDS da estatura (de acordo com a idade), um incremento superior a 3 cm por ano na velocidade de crescimento ou um SDS da velocidade de crescimento maior que +1 (Cohen et al. 2008).
8. **No entanto, ainda antes do início da terapêutica podem ser definidos parâmetros que predizem uma resposta favorável à HC, tais como o atraso da idade óssea e uma maior discrepância entre a estatura atual e a estatura prevista para a idade adulta. A idade precoce de início do tratamento, o peso da criança, uma resposta favorável durante o primeiro ano e a elevação do IGF-1 são igualmente tidos como fatores preditivos do sucesso terapêutico. Parâmetros como a dose, a duração e a periodicidade do tratamento estão também implicados na resposta individual à HC** (Cohen et al. 2008, Leschek et al. 2004, Wit e Rekers-Mombarg 2002).



**Poder Judiciário**  
Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

9. Todas as crianças sob terapêutica com HC devem ser monitorizadas para altura, peso, estado e desenvolvimento pubertário e surgimento de efeitos colaterais com uma periodicidade de 3 a 6 meses. Anualmente deve ser determinada a idade óssea, o SDS da velocidade de crescimento e o SDS da estatura (Cohen et al. 2008).
10. Os níveis de IGF-1 e de IGFBP-3 devem ser determinados semestralmente. O IGF-1 é útil para determinar a adesão e segurança do tratamento, tal como a sensibilidade à HC. Os seus níveis devem ser mantidos na faixa normal através do ajuste da dose de HC com vista a diminuir potenciais efeitos colaterais (Cohen et al. 2007). Não devem ser desconsiderados os aspectos psicológicos, devendo o médico ter o cuidado de obter a impressão das crianças tratadas com HC quanto às injeções diárias (Wit et al. 2008).
11. Ao fim de um ano deve ser tomada a decisão de manutenção do tratamento, alteração da dose ou suspensão da terapêutica. Com a administração de HC espera-se obter um aumento no SDS da altura e da velocidade de crescimento.

## **DO PLEITO**

1. **Somatropina:** trata-se de hormônio de crescimento humano biossintético obtido por tecnologia de DNA recombinante, indicado para:
  - I – Tratamento, a longo prazo, em crianças com alterações do crescimento devido deficiência de hormônio de crescimento (somatropina). Deve-se efetuar o diagnóstico através de provas da função hipofisária antes da administração do medicamento;
  - II – Síndrome de Turner;
  - III – Retardo no crescimento em crianças na fase pré-puberal devido à doença renal crônica.
  - IV – Tratamento de adultos com deficiência de hormônio de crescimento, com doença hipotalâmica hipofisária conhecida (qualquer eixo deficiente exceto para prolactina) e cuja deficiência intensa do hormônio de crescimento tenha sido demonstrada por dois diferentes testes dinâmicos de estímulo do hormônio de



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

crescimento. Os testes para averiguação da deficiência de hormônio de crescimento devem ser realizados após a instituição de terapia de reposição adequada para qualquer outro eixo. Pacientes cuja deficiência de hormônio de crescimento tenha se manifestado na infância devem ser reavaliados na idade adulta e a deficiência deve ser confirmada por dois testes dinâmicos.

### **III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO**

1. O medicamento **Somatropina** encontra-se padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, nas apresentações 4UI e 12UI frasco ampola, estando contemplado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Todavia, ressalta-se que o mesmo é disponibilizado nas Farmácias do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), da rede estadual de saúde (Farmácias Cidadãs Estaduais), apenas aos pacientes que apresentam diagnóstico de **deficiência de hormônio de crescimento (hipopituitarismo) ou Síndrome de Turner**.
2. A deficiência de hormônio de crescimento (DGH), também chamado de hipopituitarismo, é caracterizada por uma combinação de anormalidades antropométricas, clínicas, bioquímicas e metabólicas, causadas, diretamente, pela secreção deficiente de hormônio de crescimento (GH) e, indiretamente, pela redução na geração de hormônios e fatores de crescimento GH dependentes, que são corrigidas pela adequada reposição com GH recombinante humano (hGH).
3. Todavia, são estabelecidos alguns critérios de inclusão para a utilização da referida substância, na rede pública de saúde, devendo esses pacientes apresentarem diagnóstico confirmado, sendo necessário apresentar algumas informações para confirmação diagnóstica:
  - idade, peso e altura atuais;
  - comprimento ao nascer, idade gestacional\*;
  - velocidade de crescimento no último ano ou curva de crescimento (preferencial) em crianças com mais de 2 anos;
  - estadiamento puberal;





## Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- altura dos pais biológicos\*;
- raio X de mãos e punhos para a idade óssea;
- IGF-1, glicemia, TSH e T4 total ou livre (e demais exames do eixo hipofisário no caso de pan-hipopituitarismo) e as reposições hormonais realizadas;
- exame de imagem (RM de hipófise, preferencialmente);
- **2 testes para GH com datas e estímulos diferentes com valores de pico de  $\text{GH} < 5 \text{ ng/mL}$**  (informar se realizado *priming* com estradiol ou testosterona. Em casos com alterações anatômicas, pode-se aceitar 1 teste);
  - 1 ou mais testes em lactentes com sinais e sintomas de deficiência de GH/hipopituitarismo (hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis, defeitos de linha média).
- \* Na impossibilidade de fornecer tais dados, em casos de crianças adotivas, por exemplo, justificar a não inclusão dos mesmos.

4. A monitorização do tratamento com somatropina em crianças e adolescentes deverá ser realizada a partir de consultas médicas especializadas, com aferição das medidas antropométricas a cada 3-6 meses.

5. Frisa-se que, para a confirmação da deficiência do hormônio do crescimento, justificando assim a sua reposição (uso da Somatropina), é necessário além de descartar as outras possíveis causas de baixa estatura, realizar testes provocativos da secreção de GH, que envolvem estímulos como a administração de glucagon, insulina, clonidina e levodopa, conforme protocolos específicos, **sendo incluído no protocolo do Ministério da Saúde o paciente que, dentre outros critérios, apresente resultado anormal em 2 destes.**

6. Frisa-se que, segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, dois testes de estímulos para liberação do GH devem ser utilizados para confirmação diagnóstica da DGH (Clonidina, Glucagon, GHRH e hipoglicemia induzida por infusão endovenosa de insulina), devido ao elevado número de falsos positivos. **Assim, afirmam que o nível de corte do pico de elevação de GH após o estímulo varia de acordo com o ensaio empregado para dosagem de GH, sendo considerado portador de DGH a criança ou adolescente que**



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

**apresentar GH inferior a 5 µg/L.**

7. Cabe reforçar que os medicamentos do componente especializado padronizados no SUS, segundo portaria GM/MS nº 3439 de 11/11/2010, devem seguir os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, que são construídos com base nas mais robustas e atuais evidências científicas disponíveis na literatura científica.

8. De acordo com informações contidas nos documentos encaminhados a este Núcleo, a paciente apresenta atualmente 10 anos e 9 meses, pré adolescente, iniciou sinais puberais há 2 anos (odor axilar e acne). A velocidade de crescimento desacelerou e neste momento está fora do alvo estatural familiar. GH insulina com pico. Pai: 176 cm, Mãe: 165 cm. Alvo: 165 cm. Estadiamento de Tanner: M3P3. Consta resultado de selatúrcia sem alterações, **exame de somatomedina IGF-1 dentro da normalidade, GH basal após 30 min estímulo de insulina com um pico de 11,210 ng/ml**, e raio x de mãos e punhos realizado em 26/08/21 compatível com idade óssea de 9 anos (à época criança com 10 anos de idade). **Ou seja, mediante os exames juntados aos autos não ficou comprovada a deficiência do hormônio do crescimento.**

9. Deve-se ainda ponderar que a eficácia do hormônio do crescimento (GH) em promover ganho estatural satisfatório é maior quando iniciado nas fases precoces do desenvolvimento puberal, adicionando ganho médio de 4 a 5 cm na estatura final. No entanto, a tentativa de tratamento com GH em pacientes já em plena fase puberal apresenta baixa eficiência.

12. Dessa forma, o tratamento de crianças e adolescentes com somatropina para crianças com idade puberal avançada é controverso visto que a resposta ao tratamento é altamente variável, e nestes casos, mesmo com o tratamento, a altura final da criança ainda pode estar abaixo da faixa normal obtendo modestos aumentos no crescimento linear.

13. Frente ao exposto, apesar de tratar-se de criança com atraso na idade óssea e com desaceleração na velocidade do crescimento, **porém considerando que não foram juntados aos autos resultados de exames que comprovem a deficiência do**



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

**hormônio de crescimento na paciente e considerando que o uso da Somatropina em pacientes que não tenham indicação comprovada pode acarretar inúmeros efeitos adversos; entende-se que, com base apenas nos documentos encaminhados a este Núcleo, não ficou tecnicamente demonstrada a imprescindibilidade de uso do medicamento somatropina para o caso em tela, neste momento.**





## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

### **REFERÊNCIAS**

PROJETO DIRETRIZES. Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Baixa Estatura por Deficiência do Hormônio de Crescimento: Tratamento**. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/4\\_volume/02-baixaesta.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/02-baixaesta.pdf)>.

SOMATROPINA. **Bula do medicamento Hormotrop®**. Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[36054-1-17683\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[36054-1-17683].PDF)>.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DA BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA, Inês Maria Ribeiro de Castro Ferreira, Disponível em: <<http://repositorio.aberto.up.pt/bitstream/10216/21071/2/Abordagem%20diagnostica%20e%20terapeutica%20da%20baixa%20estatura%20idiopatica.pdf>>.

ABORDAGEM INICIAL DA BAIXA ESTATURA PARA O PEDIATRA GERAL: REVISÃO DE LITERATURA, Thalita Fonseca Lima, São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.google.com.br/url?url=http://sms.sp.bvs.br/lildbi/docsonline/get.php%3Fid%3D2317&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=oahUKEwjE2O7Wnp3MAhULHZAKHbJkBPoQFggWMAA&usg=AFQjCNF2eJFghCFnER58NJfmpYimf6Zw5w>>.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO – HIPOPITUITARISMO. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_DeficienciadoHormoniodeCrescimento\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_DeficienciadoHormoniodeCrescimento_2018.pdf)