

O PAPEL DO FARMACEUTICO NO USO DA LEUPROLIDA PARA O BLOQUEIO DA PUBERDADE

THE ROLE OF THE PHARMACIST IN THE USE OF LEUPRORELIDE TO BLOCK PUBERTY

Recebido: 12/08/2021 | Aceito: 30/06/2022 | Publicado: 17/07/2022

Simone dos Santos Jesuíno

<https://orcid.org/0000-0002-2877-0328>

<http://lattes.cnpq.br/3615896933835959>

Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, GO, Brasil
E-mail: simonewsv2@gmail.com

Maria Salete Vaceli Quintilio

<https://orcid.org/0000-0002-2341-464X>

<http://lattes.cnpq.br/3111687402804830>

Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, GO, Brasil
E-mail: saletevaceli@senaaires.com.br

Resumo

A síndrome da puberdade precoce é caracterizada pela maturação sexual corporal prematura, antes do tempo considerado fisiologicamente normal. A leuprorrelina, também conhecida como leuprolida, é o medicamento mais utilizado para o tratamento dos distúrbios da puberdade precoce, atuando diretamente na produção de hormônios. Este estudo de revisão literária norteia-se pela busca da compreensão do papel do profissional farmacêutico enquanto intermediador na continuidade do tratamento da puberdade precoce usando a leuprorrelina. Foram consultadas bases de dados gratuitas, abrangendo um período de 5 anos. A leuprorrelina se mostra eficaz na regressão das características secundárias do estágio de Tanner, reduzindo níveis de gonatropinas e atuando na não progressão da idade óssea da criança. Devem-se considerar como fundamentais a assistência farmacêutica na abordagem das famílias com diagnóstico de puberdade precoce e o diálogo do profissional com a família para reduzir a ansiedade e o estresse, garantindo maior segurança e eficácia do tratamento.

Palavras-chave: Puberdade precoce. Leuprorrelina. Adolescência. Bloqueio de puberdade. Assistência Farmacêutica.

Abstract

Precocious puberty syndrome is characterized by premature bodily sexual maturation, before the time considered physiologically normal. Leuprorelin, also known as leuprolide, is the most commonly used drug for the treatment of precocious puberty disorders, acting directly on the production of hormones. This literature review study is guided by the search to understand the role of the pharmacist as an intermediary in the continuity of the treatment of precocious puberty using leuprorelin. Free databases were consulted, covering a period of 5 years. Leuprorelin is shown to be effective in the regression of the secondary characteristics of Tanner's stage,

reducing gonatropin levels and acting in the non-progression of the child's bone age. Pharmaceutical care should be considered as fundamental in the approach of families diagnosed with precocious puberty and the professional's dialogue with the family to reduce anxiety and stress, ensuring greater safety and effectiveness of treatment.

Keywords: *Early puberty. Leuprorelin. Adolescence. Puberty block. Pharmaceutical care.*

Introdução

A puberdade é o processo de maturação biológico natural que, devido às alterações hormonais, resulta no aparecimento de características sexuais secundárias, na aceleração da taxa de crescimento e, por conseguinte, na aquisição da capacidade reprodutiva até a idade adulta, estimulando a secreção de luteinizantes (LH) e hormônios folículo estimulantes (FSH), que por sua vez, irão estimular a secreção de esteroides sexuais e proporcionarão a gametogênese. (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001)

A temática envolvendo a puberdade preocupa muitos pais, já que é uma fase de mudanças e abrange desde as variantes normais do crescimento, como adrenarca precoce e telarca precoce, até condições cujo rápido diagnóstico e tratamento podem ser fatores decisivos para a sobrevida da criança, como os tumores de células germinativas. (FUJITA, 2017)

A leuprorrelina, também conhecida como leuprolida, é o medicamento mais utilizado para o tratamento dos distúrbios da puberdade precoce, atuando diretamente na produção de hormônios. (BRASIL, 2017)

Trata-se de uma versão sintética potente de longa duração do hormônio liberador de gonadotropina que regula a síntese e a liberação de gonadotropinas hipofisárias, hormônio luteinizante e hormônio folículo estimulante. Sob a forma de acetato de leuprorrelina, o medicamento age diminuindo a produção do hormônio gonadotrofina pelo corpo, bloqueando a função dos ovários e dos testículos. (LEONART et al., 2021)

Quando surgem problemas de saúde, pacientes, pais ou responsáveis por crianças, podem procurar a ajuda de um farmacêutico a fim de esclarecer dúvidas e receber orientações que não puderam ser fornecidas pelo médico. O profissional farmacêutico é um agente de saúde de fácil acesso e pode ser amplamente encontrado nas farmácias e drogarias de todo o país, sem o ônus de uma consulta médica ou espera em filas do Sistema de saúde. (SILVA; QUINTILIO, 2021)

É função do profissional farmacêutico prestar orientação farmacêutica, com vistas a esclarecer ao paciente a relação benefício e risco, a conservação e a utilização de fármacos e medicamentos inerentes à terapia, bem como suas interações medicamentosas e a importância do seu correto manuseio. (BRASIL, 2014)

A dispensação de remédios é uma ação que deve ser feita por profissionais capacitados para tal função. Também é de competência do farmacêutico cuidar do planejamento e execução das ações em saúde coletiva e integrar programas no Sistema Único de Saúde (SUS). (BRASIL, 2014)

Assim, considerando a importância deste trabalho de orientação e conscientização da população, este estudo de revisão literária norteou-se pela busca da compreensão do papel deste profissional enquanto intermediador na continuidade do tratamento eficaz da puberdade precoce usando a leuprorrelina.

Método

Este trabalho é um estudo de revisão de literatura. Este tipo de revisão de literatura busca chegar a conclusões inovadoras que causem uma reflexão sobre a temática em questão.

Para sua elaboração seguiu-se alguns passos que foram: (a) delimitação do tema, (b) definição dos objetivos, (c) delimitação da base dados, (d) busca de material que respondesse o problema de pesquisa, (e) leitura exploratória, (f) definição dos critérios de inclusão e exclusão de artigos, (g) leitura analítica na íntegra do material selecionado, (h) registro das informações que abordassem os objetivos da pesquisa, (i) desenvolvimento do referencial teórico.

Foram consultadas as seguintes bases de dados gratuitas: Scielo, Pubmed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e LILACs.

Os critérios de inclusão para seleção dos artigos foram publicações realizadas entre 2014 e 2021, abordando o tratamento com leuprorrelina na puberdade precoce, e o papel do farmacêutico na venda e orientação dos pacientes que compram o medicamento. Foram selecionados textos integrais em língua portuguesa e inglesa.

A busca se deu através das palavras-chaves cadastradas no Decs: Leuprolida, leuprorrelina, puberdade precoce; assistência farmacêutica.

Fenômenos da puberdade

A OMS (Organização Mundial de Saúde) define a adolescência como o período da vida entre a infância e a fase adulta, um processo complexo de crescimento e desenvolvimento biopsicossocial.

O adolescente vivencia um compilado de alterações tanto físicas quanto hormonais que é denominado puberdade. Para o sexo feminino ocorre na faixa etária entre os 8 e 13 anos, já para o sexo masculino ocorre entre os 9 e 14 anos. Essas alterações estão ligadas à evolução dos órgãos genitais sexuais secundários e ao início da fase reprodutiva tanto do homem quanto da mulher. (PAULA; PUÑALES, 2016)

O primeiro sinal da puberdade é o aparecimento do chamado broto mamário na menina e o aumento dos testículos no menino. Estas alterações na puberdade são consequência do processo de amadurecimento físico e sexual, constituindo o aparecimento das características de gênero e dos órgãos reprodutores. Entretanto, nesta fase também ocorrem alterações nas estruturas mental e social do adolescente. (FERRIANI; SANTOS, 2015)

Muitos fatores podem influenciar o processo de puberdade, tais como fatores psicológicos, genéticos, condições ambientais e até mesmo a saúde do indivíduo e sua alimentação. As propriedades primordiais sexuais são interligadas diretamente com a reprodução. Nas meninas esta relacionado ao desenvolvimento dos ovários, útero e vagina, enquanto que nos meninos é o desenvolvimento dos testículos.

Outras características físicas vão sofrendo alterações são os seios, traços faciais, pelos pubianos e o tom de voz. (ROSENFELD; LIPTON; DRUM, 2009)

Normalmente pode-se afirmar que, independentemente do sexo, todas as mudanças que ocorrem no corpo durante a puberdade fazem parte do chamado estirão puberal, que é o crescimento de forma rápida da estrutura física durante cerca de 2 a 4 anos, englobando o sistema reprodutor, esquelético e muscular além das propriedades sexuais secundárias. Durante essa fase de alterações hormonais, físicas, psicológicas e sociais, as funções cerebrais reagem de forma precisa para que ocorra o desenvolvimento das características sexuais secundárias. (FERRIANI; SANTOS, 2015)

O hipotálamo passa a enviar estímulos à hipófise para criação de hormônios do crescimento e maturidade. Por conseguinte, a puberdade marca a adolescência do ponto de vista biológico e possibilita a aquisição de um corpo adulto, com acesso à expressão da sexualidade e da capacidade de reprodução. (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001)

Nas meninas, o estrogênio e a progesterona são responsáveis pelo aparecimento de características sexuais secundárias e estão relacionados à vida sexual e reprodutiva. Nos meninos, a testosterona é um hormônio responsável pelo aparecimento de características sexuais secundárias, produção de esperma, aumento da libido, agressividade, altura e força física. (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001)

As meninas começam a desenvolver brotos nos seios entre os 08 e 13 anos de idade, ao mesmo tempo que aparecem os pelos púbicos. O número de pelos púbicos e o tamanho das mamas aumentam com a aceleração do crescimento. O período de estirão (12 anos de idade) ocorre relativamente no início do processo de puberdade feminina, geralmente antes da menarca. (FERRIANI; SANTOS, 2015)

Em comparação com o período anterior à puberdade, a taxa de crescimento dobra durante o período de explosão que antecede a menarca. O tempo de desenvolvimento das alterações físicas é aumentado em duas vezes durante o período do estirão puberal, cuja taxa de crescimento chega a cerca de 8-9 cm por ano, enquanto antes era de 4-5 cm por ano. (MONTE, LONGUI, CALLIARI, 2001)

Ao fim da puberdade, entre 12 e 13 anos, a menina vivencia uma desaceleração do crescimento, juntamente com sua primeira menstruação, a menarca. Nos anos seguintes, ainda há um crescimento total de 5-6 cm, um pequeno aumento dos seios e crescimento dos pelos púbicos. Há também um aumento do tecido adiposo em certas regiões como quadris, nádega e coxas, formando a silhueta feminina. (PAULA; PUÑALES, 2016)

Já o período da puberdade masculina tem início por volta dos 11-12 anos, quando ocorre um discreto aumento do volume testicular que, normalmente, passa despercebido pelos meninos. O estirão do menino (cerca de 10 cm/ano) ocorre por volta dos 14 anos, num momento mais próximo do fim da puberdade. As mãos e os pés, seguidos pelos braços e pernas, têm seu estirão de crescimento anterior ao estirão do tronco e da altura, conferindo ao menino desproporcionalidade temporária, tornando-o "desajeitado". Ao contrário das meninas, que acumulam gordura, os meninos desenvolvem massa muscular. (PAULA; PUÑALES, 2016)

A variabilidade individual dos fenômenos puberais é comum a ambos os sexos, tanto em relação ao momento inicial quanto em relação ao ritmo de sua progressão, aumenta-se a produção de suor e pode surgir a acne; também ocorre a mudança de voz e o crescimento dos pelos axilares. Em suma, uma das características mais marcantes desse processo é a magnitude e a rapidez das transformações que ocorrem. (ROSENFELD; LIPTON; DRUM, 2019)

Em 3 a 5 anos, surgem e desenvolvem-se características sexuais secundárias e, por fim, obtém-se a capacidade reprodutiva. Quando há um forte estirão de crescimento, aproximadamente 50% do peso corporal e 20% de certa altura são obtidos nesse período (ROSENFELD; LIPTON; DRUM, 2019).

A taxa de ganho de peso segue a taxa de aumento da altura no pico da adolescência; sendo que o máximo de ganho de peso coincide com a taxa de crescimento de pico (PVC), ou ocorre logo após alguns meses. (PAULA; PUÑALES, 2016).

Fisiopatologia da puberdade precoce

A puberdade precoce é causada pelo aumento prematuro dos hormônios sexuais no sangue, seja porque a criança foi exposta a certos hormônios (como drogas) ou porque suas glândulas (como a hipófise, os ovários das meninas e os testículos dos meninos) começaram a produzir esses hormônios sexuais muito cedo. O início da puberdade é afetado por fatores genéticos, psicológicos e ambientais (por exemplo, condições socioeconômicas, estado de saúde, nutrição). A adolescência tende a ocorrer mais cedo em meninas cujas mães têm um período menstrual precoce. Meninas que relatam puberdade precoce geralmente também tiveram baixo peso ao nascer ou obesidade infantil. (CHIPKEVITCH, 2001)

Quando a causa não é determinada, a puberdade precoce é considerada idiopática. *“É como se existisse um relógio adormecido na glândula pituitária (a glândula na parte inferior do cérebro) com a hora certa para acordar. Em algum momento da vida, sem saber o motivo exato, esse relógio é acionado e resolveu acordar mais cedo desatualizado”* (TIBA, 2016).

A partir desse momento, a hipófise começa a liberar o hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) no sangue. Por sua vez, esses hormônios estimulam as gônadas (ovários e testículos), fazendo com que as meninas produzam estrogênio e os meninos produzam testosterona. Uma das possibilidades que antecipam a puberdade refere-se ao contato com os denominados desreguladores endócrinos, substâncias capazes de alterar o funcionamento do sistema hormonal endócrino presente em agrotóxicos e plásticos. (HEGER; PARTSCH; SIPPELL, 2019)

Um dos interferentes suspeitos é o bisfenol A, encontrado em vários plásticos e embalagens, como por exemplo, nas garrafas pet de refrigerantes. Em 2011, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proibiu a utilização dessa substância em mamadeiras, devido ao risco que representa para as crianças. (ANVISA, 2020)

Mecanismo de ação da leuprorrelina

O medicamento leuprorrelina, comumente conhecido como leuprolida, é uma versão constituída de forma manual de um hormônio utilizado no tratamento de câncer de próstata, de mama, endometriose, miomas uterinos e puberdade precoce e também pode ser utilizado como terapia hormonal em transgêneros. Os hormônios liberados por esse medicamento são a gonadotrofina coriônica (CG) e hormônio luteinizante (LH).

A ação da leuprolida causa alta estimulação da produção própria do corpo de certos hormônios, e, como consequência dessa superestimulação, verifica-se queda hormonal temporária, reduzindo a produção de testosterona no homem e estrogênio na mulher. O medicamento, apresentado sob a forma de acetato de leuprorrelina, foi patenteado em 1973, sendo que em 1985 foi aprovada por médicos nos Estados Unidos e, listado na grade de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde. O acetato de leuprorrelina é um agonista sintético não peptídico de hormônio que libera a gonadotropina (GnRH), naturalmente existente, mas que, quando dispensada continuamente no corpo, inibe a secreção da gonadotropina da pituitária e suprime a esteroidogênese testicular masculina. (PICON; GADELHA; BELTRAME, 2010)

A utilização exógena proporciona um aumento potencializado em comparação ao hormônio natural e o tempo de recuperação dos níveis de testosterona pode sofrer alterações de enfermo para enfermo, levando em consideração as taxas hormonais individuais. Como já visto, a administração de leuprolida tem como resultado um aumento inicial dos níveis circulantes de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio folículo estimulante (FSH), levando a um aumento transitório nos níveis dos esteróides gonadais, da testosterona e da dihidrotestosterona no indivíduos de sexo masculino. (SRINIVAS-SHANKAR et al., 2010)

A administração contínua do acetato de leuprorrelina pode ocasionar diminuição nos níveis de LH e FSH. Em indivíduos do sexo masculino ocorre a redução de testosterona inferior ao limite de castração (50ng/dl). Estudos indicam que tais reduções acontecem no período de três a cinco semanas após o início terapêutico. Os níveis de testosterona aos 6 meses de tratamento são 10,1 (+0,7) ng/dl, comparados aos níveis de castração em 5 semanas; 99% atingem no vigésimo oitavo dia. Os níveis de AEP reduziram 98% em 6 meses, e o uso prolongado resultou em baixa taxa de testosterona abaixo dos níveis de castração em até sete anos. (BRADLEY et al. 2020)

Tratamento com a Leuprorrelina

A posologia para o tratamento da puberdade precoce com leuprorrelina é 3,75 mg (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses. Não existe superioridade terapêutica do uso trimestral sobre a mensal, no entanto quando constatado bloqueio incompleto, pode-se indicar a redução do intervalo entre as doses ou o aumento das mesmas. (LEONART et al., 2021)

A medicação atua desempenhando benefícios que repercutem na regressão dos caracteres sexuais secundários, diminuição da velocidade do crescimento, regressão dos níveis de gonadotrofinas para valores prépuberais e não progressão da idade óssea. O tratamento é realizado do período do diagnóstico até a idade

cronológica normal para desenvolvimento de puberdade, com expectativa de altura final dentro do alvo familiar e com idade óssea entre os 12 e 12,5 anos para menina e entre os 13 e 13,5 anos para menino. (COMINATTO, 2019)

A monitorização do tratamento com agonistas hormônio liberador das gonadotropinas – GnRH deverá ser realizada a partir de consultas clínicas com avaliação do estágio puberal, avaliação do crescimento linear e da tolerância ou efeitos adversos do tratamento a cada 3 meses. Deve-se realizar radiografia simples de mãos e punhos para monitorização da idade óssea a cada 12 meses. (BRASIL, 2010)

Nos primeiros 3-6 meses de tratamento (antes da dose seguinte), novas dosagens de LH após estímulo são recomendadas, com o objetivo de evidenciar o bloqueio da secreção de gonadotrofinas. Espera-se que o LH se encontre em níveis pré-puberais. Alguns pontos de corte são sugeridos: LH <2,3IU/L 30' após GnRH e < 6,6 IU/L (IFMA) 60 após leuprorrelina (24) e LH <2,0IU/L 30' após GnRH (ICMA) (COMINATO, 2021).

Os análogos de GnRH são considerados bem tolerados em crianças e adolescentes. Na primeira administração pode haver sangramento vaginal. Ocasionalmente pode ocorrer cefaléia e fogachos, mas de curta duração. Reações locais podem ocorrer em 10-15% dos indivíduos e em menor proporção podem ocasionar abscessos estéreis. Raros casos de anafilaxia foram descritos. (LEONART et al., 2021)

Apesar de dados limitados na literatura, não há descrição de prejuízo da função ovariana ou relato de infertilidade após descontinuidade do tratamento. O tratamento não piora o quadro de excesso de peso relacionado à puberdade precoce. Após a interrupção do tratamento, os pacientes deverão ser avaliados clinicamente a cada 6 meses para medidas antropométricas e avaliação da retomada da puberdade. (BRASIL, 2010)

Assistência Farmacêutica

No SUS, Sistema Único de Saúde, o farmacêutico faz parte do processo de assistência ao paciente, desde a pesquisa, desenvolvimento e produção, seleção, programação, aquisição, distribuição e garantia da qualidade dos medicamentos até o monitoramento e avaliação dos resultados, sempre com o objetivo primordial de melhorar a qualidade de vida dos às pessoas. (BARROS; SILVA; LEITE, 2020)

Em 2004, o Ministério da Saúde publicou a Resolução 338/2004, onde oficializou o conceito de Assistência Farmacêutica, configurando um dos princípios da Política Nacional de Assistência Farmacêutica. (OPAS, 2002)

Os farmacêuticos também auxiliam na redução de gastos, pois humanizam os serviços e intervêm ativamente na gestão logística dos medicamentos e dos serviços de saúde, salientando a necessidade de garantir a presença dos farmacêuticos em todas as atividades. Ações destinadas a otimizar a terapia medicamentosa. Cabe aos farmacêuticos orientar os processos relacionados com a aquisição, distribuição e armazenamento de insumos médicos à população de forma a otimizar os recursos públicos para investimento. (SANTOS, 2017)

Também é função do farmacêutico instruir os pacientes com o objetivo principal de educar e orientar sobre todos os aspectos relacionados à medicação.

Uma boa conversa com um farmacêutico pode até promover a adesão ao tratamento e ajudar a orientar quanto às reações adversas, eficácia do produto e dosagem. A assistência farmacêutica compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e corresponsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a inserção direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades biopsicossociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde. (PEREIRA; FREITAS, 2008)

Assim, a assistência farmacêutica voltada ao paciente adolescente e seus pais e/ou responsáveis, adquire grande importância, principalmente no momento da dispensação do medicamento e orientação de posologia, visto que, a correta orientação a respeito dos medicamentos usados, maneira de preparar, modo de administrar, cuidados com higiene pessoal e outros, potencializa a segurança e eficácia terapêutica, melhorando assim, a qualidade de vida do paciente. (SANTOS; QUINTILIO, 2022)

Considerações finais

A puberdade precoce acarreta inseguranças, anseios e medos na criança e nos seus responsáveis, sendo que seu desfecho pode ser associado a efeitos negativos na saúde física, mental, econômica e social. Sua dissonância está atrelada à maturidade corporal e concepções psicossociais do indivíduo, pois o leva a comportamentos tipicamente adolescentes de maneira prematura, isso pode desencadear o início precoce da atividade sexual e demais comportamentos de risco.

A leuprorrelina se evidencia de maneira positiva na regressão das características secundárias do estágio de Tanner, reduzindo níveis de gonatropinas e atuando na não progressão da idade óssea da criança.

A assistência farmacêutica é fundamental na abordagem das famílias com diagnóstico de puberdade precoce, orientando quando aos cuidados com a medicação e aderência ao tratamento com a leuprorrelina. Além disso, o diálogo do profissional com a família pode reduzir a ansiedade e o estresse, garantindo maior segurança e eficácia do tratamento.

Referências

ANVISA. Bisfenol A. Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/alimentos/bisfenol-a>
Acesso em: 02 Abr 2022.

BARROS, D.S.L; SILVA, D.L; LEITE, S.N. Serviços Farmacêuticos Clínicos na Atenção Primária à Saúde do Brasil. **Trabalho, Educação e Saúde** [online], v. 18, n. 1, e0024071, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1981-7746-sol00240> .
Epub 25 Nov 2019. ISSN 1981-7746. Acesso em: 22 Abr 2022.

BRASIL. Portaria conjunta nº 3, de 8 de Junho de 2017. Ministério da Saúde – Secretaria de atenção à saúde. Brasília, 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Portaria_Conjunta_03_SAS-SVS_PCDT_Puberidade_Precece_Central_08_06_2017.pdf Acesso em: 17 Fev 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/servicos_farmaceuticos_atencao_basica_saude.pdf Acesso em: 17 Fev 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 111, de 10 de Março de 2010. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0111_10_03_2010.html Acesso em: 18 Abr 2022.

BRADLEY, S.H.; LAWRENCE, N.; STEELE, C.; MOHAMED, Z. Precocious puberty. *BMJ*. V.13 p. 2020. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.l6597> Acesso em: 19 Abr 2022. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l6597>

CHIPKEVITCH, E. Avaliação clínica da maturação sexual na adolescência. **Jornal de Pediatria**, v. 77, Supl. 2, p. 135-42, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14676876/> Acesso em: 02 Abr 2022. DOI: 10.2223/JPED.301

COMINATO L. Puberdade precoce: diagnóstico e conduta pelo endocrinologista. *Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo*, Ano 6, nº 4, jul/ago 2021. ISSN 2448-4466. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA6N4.pdf> Acesso em: 18 Abr 2022.

FERRIANI, M.G.C; SANTOS, G.V.B. Adolescência: Puberdade e Nutrição. *Revista Adolescer Compreender Atuar Acolher*. Cap 03. Associação Brasileira de Enfermagem - ABEn Nacional, Brasília, 2015. Disponível em: <http://www.abennacional.org.br/revista/cap3.2.html> Acesso em: 25 Mar 2022.

FUJITA, L. G. A. **Parâmetros clínicos e laboratoriais de eficácia do tratamento com análogos do GnRH em crianças portadoras de puberdade precoce**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) Universidade Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2018. Disponível em: <http://bdtd.uftm.edu.br/bitstream/tede/658/5/Dissert%20Livia%20G%20A%20Fujita.pdf> Acesso em: 14 Ago 2021.

HEGER, S.; PARTSCH, C.J.; SIPPELL, W.G. Resultado a longo prazo após o tratamento com agonista do hormônio liberador de gonadotrofina de depósito da puberdade precoce central: altura final, proporções corporais, composição corporal,

densidade mineral óssea e função reprodutiva. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 84, n. 12, p. 4583-90, 2019.

MONTE, O.; LONGUI, C. A.; CALLIARI, L. E. P. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia** [online], v. 45, n. 4, p. 321-330, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302001000400003>. Epub 31 Out 2001. ISSN 1677-9487. Acesso em: 14 Ago 2021.

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde; Organização Mundial da Saúde. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: **proposta**. Brasília, 2002. Disponível em <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PropostaConsensoAtenfar.pdf> . Acesso em 05 jul 2021.

PAULA, L.C; PUÑALES, M. **Puberdade precoce**. Associação médica brasileira – Sociedade Brasileira de pediatria, 2016. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/09/Puberdade-Precece.Leila_Ve4_.pdf Acesso em: 16 Mar 2022.

PEREIRA, L. R. L., FREITAS, O. de. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** [online], v. 44, n. 4, p. 601-612, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000400006> Acesso em 15 de Maio de 2021.

PICON, P.D.; GADELHA, M.I.P; BELTRAME, A. Protocolo clínicos e diretrizes terapêuticas. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, 2010. Disponível em: <https://www.worldcat.org/title/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas/oclc/1055568330> Acesso em: 18 Abr 2022.

LEONART, L.P.; RIVEROS, B.S.; KRAHN, M.D.; PONTAROLO, R. Pharmacological Acromegaly Treatment: Cost-Utility and Value of Information Analysis. **Neuroendocrinology**, v. 111, n. 4, p. 388-402, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1159/000507890> . Acesso em 12 fev 2022.

ROSENFELD, R. L.; LIPTON, R. B.; DRUM, M. L. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. **Pediatrics**, v. 123, n. 1, p. 84–88, 2009. Disponível em <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0146> Acesso em 25 mar 2022.

SANTOS, F. T. C. **Análise da implantação de serviços farmacêuticos na atenção básica em uma região do município de São Paulo**. 2017. Dissertação (Mestrado Profissionalizante em Saúde Coletiva) - Universidade de Brasília, Brasília, 2017. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/24088> Acesso em: 19 Abr 2022.

SANTOS, T. E. M.; QUINTILIO, M. S. V. DIABETES MELLITUS NA GESTAÇÃO E ATENÇÃO FARMACÊUTICA. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, [S. l.], v. 5, n. 10, p. 101–112, 2022. DOI: 10.5281/zenodo.6539446. Disponível em: <http://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/347> . Acesso em: 10 jun 2022.

SILVA, J.C; QUINTILIO, M.S.V. Automedicação e o uso indiscriminado dos medicamentos: O papel do farmacêutico na prevenção. **Rev Inic Cient e Ext**. v. 4 n. 2, p.685-92, 2021. Disponível em: <https://revistasfacesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacao-cientifica/article/view/329/263> Acesso em: 08 Mar 2022.

SRINIVAS-SHANKAR, U.; ROBERTS, S.A.; CONNOLLY, M.J. et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, n. 2, p. 639-650, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1251> Acesso em: 18 Abr 2022.

TIBA, Içami. **Sexo e adolescência**. São Paulo: Ática. 2016.