

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

CAROLINA ORSO RAMOS

**LEUPRORRELINA SUBCUTÂNEA NO TRATAMENTO DA PUBERDADE
PRECOCE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

PORTO ALEGRE

2024

CAROLINA ORSO RAMOS

**LEUPRORRELINA SUBCUTÂNEA NO TRATAMENTO DA PUBERDADE
PRECOCE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia.

Orientadora Professora Jaqueline Neves Lubianca

PORTO ALEGRE

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Orso Ramos, Carolina

LEUPRORRELINA SUBCUT NEA NO TRATAMENTO DA PUBERDADE
PRECOCE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. / Carolina Orso
Ramos. -- 2024.

15 f.

Orientadora: Jaqueline Neves Lubianca.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica
Ginecologia e Obstetrícia , Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Puberdade precoce. I. Neves Lubianca, Jaqueline,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RESUMO

A puberdade precoce é o surgimento de sinais físicos de puberdade antes dos 8 anos para as meninas. Puberdade precoce central ou dependente de gonadotrofinas, também chamada de puberdade precoce verdadeira, é causada pela maturação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO), causa prejuízo na estatura final da criança e alterações emocionais e psicossociais em seu desenvolvimento. Este trabalho é uma revisão sistemática a respeito dos tratamentos disponíveis englobando a via subcutânea de administração para o tratamento desta doença e sua eficácia e segurança a longo prazo nas pacientes pediátricas.

LEUPRORRELINA SUBCUTÂNEA NO TRATAMENTO DA PUBERDADE PRECOCE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Introdução

A puberdade é o período de transição entre a infância e a idade adulta, com mudanças físicas e biológicas que transformam a menina em mulher no sentido da maturidade sexual (Marshall e Tanner, 1969).

A puberdade inicia-se com a reativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariana (HHO). Na vida fetal esse eixo está ativo e, após o nascimento, passa a um estado de quiescência que perdura na fase da infância. Com a reativação desse eixo, o hipotálamo aumenta a secreção do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), o qual estimula a secreção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), os quais estimularão a secreção dos esteroides sexuais e promoverão a gametogênese. Este processo culmina no aparecimento de caracteres sexuais secundários, na aceleração da velocidade de crescimento e na aquisição da capacidade reprodutiva da vida adulta. Considera-se normal quando se inicia entre 8 e 13 anos para as meninas.

O primeiro sinal da puberdade costuma ser o aparecimento do broto mamário (telarca), seguido do surgimento dos pelos terminais (pubarca), do estirão de crescimento linear e por último da menstruação. A idade em que a puberdade acontece influencia diretamente a estatura final do indivíduo. Da mesma forma que a secreção do estrogênio inicialmente leva ao estirão do crescimento, o estímulo constante dele leva ao fechamento da cartilagem de crescimento dos ossos e, conseqüentemente, o ritmo de crescimento diminui significativamente após a menarca.

O determinismo da puberdade depende de muitos fatores associados como os genéticos, a obesidade, a saúde em geral e os fatores ambientais, nos quais se incluem os disruptores endócrinos (Boynton-Jarred et al., 2012)

A puberdade precoce é o surgimento de sinais físicos de puberdade antes dos 8 anos para as meninas. É classificada de acordo com as manifestações clínicas e o processo subjacente dependente de gonadotrofinas (central) ou independente de gonadotrofinas (periférica). Os sinais clínicos que costumam levar a suspeita são o aparecimento precoce de mamas e pelos e a aceleração da velocidade de crescimento.

Puberdade precoce central ou dependente de gonadotrofinas, também chamada de puberdade precoce verdadeira, é causada pela maturação prematura do eixo

hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO). Caracteriza-se pela maturação habitual sequencial das mamas e dos pelos pubianos. Progressão é mais lenta em casos idiopáticos e mais exagerada nas situações em que há doença central. As características secundárias estão de acordo com o sexo genético da paciente (isossexual), se não tratada pode acarretar em aceleração da maturação esquelética, a qual resulta em fusão prematura das epífises e conseqüentemente em adultos com baixa estatura ou falha em atingir o alvo genético (Popovic et al).

A prevalência estimada da puberdade precoce central é de aproximadamente 1 a cada 5.000 a 10.000 entre pacientes de cor branca, sendo mais prevalente em meninas do que em meninos (10:1). A maior parte dos casos são idiopáticos, cerca de 80%, porém alterações do SNC podem causar ativação prematura do eixo HHO, como hamartomas hipotalâmicos (lesão mais comum).

Puberdade precoce periférica ou independente de gonadotrofinas, também conhecida como puberdade precoce incompleta, não depende da ativação do eixo HHO. É causada pelo excesso de secreção de hormônios sexuais (estrogênios ou androgênios) decorrente da secreção ovariana ou adrenal ou até mesmo de fonte exógena. Não ocorrem pulsos espontâneos de LH, os níveis de gonadotrofinas estão normais ou suprimidos e não aumentam com o estímulo de GnRH. A progressão puberal pode ou não ocorrer na seqüência habitual. As características sexuais podem ser isossexuais ou heterossexuais, com virilização das meninas. A causa mais comum são os cistos foliculares funcionantes de ovário. Além deles, tumores de célula da granulosa, tumores de células de Sertoli/Leydig, teratomas, cistoadenomas e neoplasias ovarianas. As causas suprarrenais incluem tumores produtores de andrógenos e defeitos enzimáticos na biossíntese de esteróides suprarrenais (hiperplasia suprarrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase).

Variantes da normalidade incluem telarca prematura isolada, adrenarca prematura isolada e menarca prematura isolada. A telarca prematura isolada ocorre geralmente nos primeiros cinco anos e é autolimitada, sem necessidade de tratamento. A adrenarca prematura isolada ocorre quando há surgimento de pelos pubianos e axilares antes dos 8 anos em meninas e é consequência de um aumento modesto nos níveis de andrógenos suprarrenais, androstenediona, dehidroepiandrosterona e SDHEA. Não é necessário tratamento, mas essas pacientes devem ser avaliadas periodicamente, pois podem ter uma incidência maior de anovulação, hirsutismo e hiperinsulinemia.

A menarca prematura isolada é uma condição muito rara. É necessário investigar infecções, presença de corpo estranho, traumatismos, abuso sexual, neoplasias e uso indevido de estrogênios exógenos.

Para a confirmação do diagnóstico é necessário que haja evidência de maturação esquelética precoce (idade óssea maior que a idade cronológica em um ano ou dois desvios-padrão, com aceleração progressiva) e padrão puberal de secreção de gonadotrofinas e esteróides sexuais. Na avaliação inicial são fundamentais a anamnese e o exame físico, seguido de radiografia de mãos e punhos para determinar a idade óssea.

Na história, busca-se idade e duração das primeiras modificações; característica do desenvolvimento puberal da família; evidência de aceleração na velocidade de crescimento; presença de sintomas neurológicos ou história de traumatismo cranioencefálico; dor ou distensão abdominal; e exposição a esteróides exógenos. No exame físico é fundamental avaliar peso, altura, velocidade de crescimento e determinação do estágio de Tanner. Deve-se realizar a palpação abdominal para avaliar a existência de massas ovarianas. Na ectoscopia, buscar sinais de hiperandrogenismo ou de manchas café com leite (neurofibromatose ou síndrome de McCune-Albright).

A investigação laboratorial consiste na dosagem de FSH e LH basais. Quando o LH basal for maior que 0,6 UI/L pelo método imunofluorimétrico (IFMA), maior que 0,3 UI/L pelo método de imunoquimioluminescência (ICMA) ou maior que 0,3 UI/L pelo método de eletroquimioluminescência (ECLIA), firma-se o diagnóstico. O teste de estímulo com GnRH é realizado quando há suspeita de puberdade de origem central e a dosagem de LH basal mostrou níveis pré-puberais. O teste consiste na dosagem seriada de LH após administração endovenosa de 100 mcg de GnRH. Nas pacientes com PPC, o nível sérico de LH será maior que 6,9 UI/L (IFMA) e maior que 5 UI/L (ICMA). Nesses casos, também pode-se realizar a dosagem de LH 2 horas após a utilização do análogo de GnRH (leuprolide), se maior que 10 UI/L (IFMA), confirma o diagnóstico.

O exame de ultrassonografia pélvica é importante para avaliação do útero e dos ovários, afastando a presença de cistos ou tumores.

O tratamento tem como objetivo o desenvolvimento psicossocial e o crescimento pondero-estatural adequados. Na PPDG, se uma etiologia específica é identificada, inicialmente deve-se tratar a causa subjacente. Contudo, a maioria dos casos de PPDG é de origem idiopática. Para os casos idiopáticos indica-se o uso contínuo de GnRHa, que inibe a liberação de gonadotrofinas pela hipófise e, por conseguinte, a produção de esteróides sexuais pelos ovários. A necessidade de tratamento é baseada na apresentação clínica e na progressão do desenvolvimento puberal. Nos casos em que a idade óssea é maior ou igual a 12 anos, o tratamento com GnRHa não traz benefícios.

As medicações mais utilizadas no nosso meio são o acetato de leuprorrelina e a triptorrelina, conforme a disponibilidade da divisão de Medicamentos Especiais do SUS. No HCPA, utiliza-se acetato de leuprolida na dose de 3,75mg intramuscular a cada 28 dias. Após a terceira dose, solicita-se a dosagem de LH 2 horas após a aplicação do análogo, a fim de avaliar a adequação do bloqueio. Níveis abaixo de 4 UI/L são considerados ideais. As meninas que iniciam o tratamento antes dos 6 anos ganham uma média de 9 a 10 cm na estatura final, enquanto aquelas que iniciam entre 6 e 8 anos ganham 4,5 a 7,2 cm no final (Carel et al., 2009).

A adequação do tratamento com GnRHa pode ser avaliada com base em parâmetros clínicos (estabilização ou regressão dos caracteres sexuais secundários, diminuição da velocidade de crescimento) e laboratoriais (dosagem de LH 2 horas após a dose mensal do GnRHa, dosagem de estradiol antes da administração de GnRHa). A idade óssea é reavaliada anualmente ou semestralmente.

Ainda há dúvidas em relação à interrupção do tratamento, as evidências são insuficientes para um consenso. Há argumentos favoráveis para que se tomem como base a idade cronológica, a duração da terapia, a idade óssea, a altura-alvo e a velocidade de crescimento, para tomar a decisão. É razoável considerar esse parâmetro com a opinião dos pais e da paciente, com o objetivo de que a menarca ocorra próximo à média da população (Carel et al., 2009). A suspensão do tratamento ao redor da idade óssea entre 12 e 12,5 anos tem sido associada à estatura final máxima (Hegger et al., 2005).

Na PPIG o tratamento dependerá da causa subjacente. Na PP isossexual periférica, não há indicação para uso de GnRHa pois são ineficazes.

Além do esquema de administração citado anteriormente (doses mensais via intramuscular), há outras posologias disponíveis (doses trimestrais, semestrais e anuais; via subcutânea e implante subcutâneo). Os fatores na seleção do tratamento incluem via de administração, tamanho da agulha, volume da injeção, duração da ação, disponibilidade da medicação e custo; o que permite que médicos e cuidadores selecionem a terapia mais apropriada com base nas necessidades específicas da criança e do cuidador.

Os estudos com segurança e eficácia a longo prazo comprovadas envolvem basicamente o acetato de leuprorrelina intramuscular mensal ou trimestral. O esquema subcutâneo semestral foi aprovado em 2020 pelo FDA e ainda carece de dados de eficácia e resultados a longo prazo. A posologia semestral apresenta muitos benefícios que podem contribuir com adesão da criança e da família ao tratamento, como menor número de idas ao serviço de saúde para aplicação da medicação, agulha de tamanho menor e menor volume de

medicação injetado. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática dos artigos já publicados na literatura a respeito dos resultados com a medicação via subcutânea.

Metodologia

Seguindo os critérios PRISMA, foi realizada uma pesquisa na base de dados PUBMED, utilizando-se os termos “precocious puberty”, “GnRH analogue”, “leuprolide” e “triptorelin” e os booleanos “AND” e “OR”, buscando aumentar o alcance dessa revisão. A pesquisa incluiu artigos em português, inglês e espanhol.

Os critérios de inclusão foram, na seguinte ordem: (a) pacientes do sexo feminino com puberdade precoce central idiopática; (b) pacientes submetidas a tratamento medicamentoso por via subcutânea; (c) avaliação de segurança e eficácia a longo prazo da medicação via subcutânea; (d) efeito adverso do tratamento medicamentoso.

Foram excluídos estudos em outro idioma que não os citados anteriormente, estudos de pacientes com outras comorbidades associadas, estudos em animais, estudos que não diferem via de administração medicamentosa, estudos sem avaliação de desfecho ou complicações. Foram revisadas as bases de dados para os últimos 10 anos, sendo encerrada em 31 de outubro de 2023.

Foram identificados 465 textos durante a pesquisa. Após filtragem por título e excluindo textos duplicados foram selecionados 102 estudos para análise de resumo, desses, 44 seguiram no alvo da revisão para leitura detalhada e coleta de dados. Ao final, 4 estudos foram incluídos por apresentarem texto e dados condizentes na revisão proposta.

Após leitura completa, os dados coletados foram número de pacientes, idade, medicamento, via de administração, complicações e desfecho, como estatura final, idade da menarca e maturação óssea. Os dados obtidos foram analisados e compilados conforme o tratamento realizado, buscando as respostas para a revisão. Os riscos de viés dos estudos não foram analisados.

Resultados

Foram identificados 4 estudos que analisaram medicação de administração via subcutânea para tratamento da puberdade precoce central.

Luo et al. conduziram um estudo para estabelecer a eficácia da medicação e analisar a segurança a longo prazo da leuprorrelina em pacientes com puberdade precoce central. Estudo prospectivo, com 307 pacientes, em 11 centros médicos da China, entre 2015 e 2018, tratados com leuprorrelina por 96 semanas. Pacientes com peso maior ou igual a 20kg receberam 3,75mg e com peso menor que 20kg receberam 1,88mg via subcutânea a cada 4 semanas. Total de 283 pacientes completaram o estudo. Estágio de Tanner, peso, altura, IMC, idade óssea, ecografia da pelve, concentração das gonadotrofinas e dos hormônios sexuais foram avaliados a cada 12 semanas. A segurança foi avaliada a partir dos eventos adversos.

Após o tratamento, a maioria apresentou redução das concentrações de gonadotrofinas, dos hormônios sexuais e redução da relação entre idade óssea e idade cronológica. A incidência de regressão ou de não progressão do estágio de Tanner foi de 83,5% e a de progressão foi de 16,5% ao final do tratamento. Houve supressão do pico de LH após estimulação em 90,4%, supressão do pico de FSH após estimulação em 95,4% e supressão do estradiol basal em 59,4%. Em relação a altura final prevista, 64,6% apresentaram crescimento. Houve 94% de decréscimo da relação entre idade óssea e a idade cronológica. IMC das pacientes aumentou após o fim do tratamento, mas não foi encontrado relação com sobrepeso, obesidade ou com a duração da doença de base antes de iniciar o tratamento.

Eventos adversos relacionados ao tratamento foram reportados por 82.1% dos pacientes, a maioria (79.5%) sendo leve ou moderado e apenas 10.7% relataram eventos adversos relacionados diretamente com medicação. Os EA mais frequentes (>2%) relacionados à medicação foram a enduração no sítio de punção (4.6%) e sangramento vaginal (2.3%).

Luo et al. concluíram que a puberdade precoce central idiopática foi efetivamente tratada na maioria dos pacientes que receberam leuprorrelina subcutânea por 2 anos. Qualquer evento adverso foi reportado por baixa incidência (<5%) e os dados são consistentes com o perfil já conhecido de segurança da leuprorrelina.

Klein et al. realizaram um estudo multicêntrico para determinar a eficácia, farmacocinética e segurança da apresentação do acetato de leuprolida 45mg subcutâneo (0,375 mL de volume injetado) a cada 6 meses. O estudo foi conduzido em 25 centros em 6 países, entre agosto de 2015 e setembro de 2018, por 48 semanas. Participaram do estudo 62 crianças, destas, 87% atingiram concentração sérica LH < 4IU/L pós-estimulação na 24 semana, 88% mantiveram o valor de LH < 4 IU/L na semana 48. Oito meninas não atingiram a supressão do LH (< 4 IU/L) na semana 24. Os esteróides sexuais atingiram níveis pré-puberais em 96% das pacientes na semana 24.

A velocidade de crescimento apresentou decréscimo de 8,9 cm/ano na semana 4, para 5,4 cm/ano na semana 24 e para 6,0 cm/ano na semana 48. Houve redução da velocidade de crescimento em 52,5% ao final do tratamento. A média da IO era 3 anos a mais que a IC no momento do diagnóstico; 2,8 anos a mais que a IC na semana 24 e 2,7 anos a mais que a IC na semana 48. Sinais clínicos de puberdade estabilizaram ou regrediram em quase todas as meninas. Regressão do estágio puberal das mamas foi observado em 46% das meninas e a estabilização em 51%. Pelos pubianos permaneceram iguais em 71% das crianças e regrediram em 10%. O IMC médio no início do tratamento 18,2; apresentou leve aumento na semana 24 (IMC 18,8); mas o aumento não foi estatisticamente significativo na semana 48.

Eventos adversos relacionados com a medicação ocorreram em 5% da população: dor no local da injeção (31%), nasofaringite (22%), febre (17%), cefaleia (16%), tosse (13%), desordem emocional (2%) e irritabilidade (2%).

Este é o primeiro estudo a avaliar a posologia de 6 em 6 meses, menor volume de análogo de GnRH administrado via subcutânea nesta população. Esta apresentação do acetato de leuprolida é nova, efetiva e bem tolerada pelas crianças. Os resultados sugerem um tratamento promissor.

Liang et al. realizaram um estudo para avaliar a eficácia a longo prazo do uso de triptorrelina subcutâneo. Participaram do estudo 40 meninas com puberdade precoce idiopática, as quais receberam triptorrelina 3,75mg subcutânea a cada 6 semanas por pelo menos 2 anos. O tratamento com GnRHa foi descontinuado quando a idade óssea atingiu 12 anos. Se durante o tratamento com GnRHa, a velocidade de crescimento chegou a valores menores que 4 cm/ano, o GH humano recombinante foi acrescentado. Dezesete meninas receberam apenas triptorrelina (grupo A) e 23 receberam triptorrelina e GH humano recombinante (grupo B).

A velocidade de crescimento no grupo A era de 7.57 cm/ano e no grupo B era de 7.25 cm/ano antes do tratamento e apresentou desaceleração significativa após 1 ano para 5.82 cm/ano no grupo A e 5.57 cm/ano no grupo B. A desaceleração na velocidade de crescimento foi maior no grupo B, mas sem diferença estatística. Os pacientes foram acompanhados por 4 a 9 anos após o término do tratamento e até a altura adulta final ser atingida. Não houve diferença significativa entre a altura final e a altura prevista antes ou depois do tratamento em ambos os grupos.

A idade da menarca foi de 11,74 no grupo A e 12,18 anos no grupo B. O tempo de menarca após a interrupção da medicação foi de 17,41 meses no grupo A e 14,71 meses no grupo B. Não houve diferença significativa entre os dois grupos. A menarca ocorreu de 2 a 61 meses após a descontinuação da medicação e 60-90% das pacientes apresentaram ciclos regulares. Os efeitos adversos relatados pelos paciente são endurecimento de cerca de 1 cm de diâmetro no local da injeção e sangramento vaginal 3 a 7 dias após a primeira injeção.

Ao final do estudo foi concluído que a altura adulta final melhorou efetivamente com triptorrelina 3,75 mg por via subcutânea a cada 6 semanas. Não foram observados efeitos colaterais significativos nem síndrome dos ovários policísticos.

Wang et al. realizaram um estudo para comparar o efeito da triptorrelina e da leuprorrelina no LH de pacientes com puberdade precoce central. Foi realizado análise retrospectiva de 128 meninas de janeiro de 2017 a janeiro de 2020, 71 receberam leuprorrelina 60–80 µg/kg uma vez por mês e 57 receberam triptorrelina 100 µg/kg, via subcutânea, uma vez por mês por 1 ano.

Após um ano de tratamento, os níveis de estradiol e FSH no grupo que recebeu triptorrelina foram mais baixos que os do grupo que recebeu leuprorrelina, dados com significância estatística. Não houve diferença significativa nos níveis de LH entre os dois grupos. Após um ano de tratamento, a velocidade de crescimento dos participantes do grupo que recebeu triptorrelina foi menor do que os que receberam leuprorrelina.

Não houve diferença significativa entre os grupos a respeito da idade óssea após 1 ano de tratamento. O estudo concluiu que a triptorrelina é superior em relação à leuprorrelina para a redução dos níveis de hormônios sexuais, volume uterino, diâmetro folicular e velocidade de crescimento.

Discussão

O aumento da incidência de puberdade precoce pode estar relacionado com a mudança dos padrões de vida e o aumento do poder aquisitivo da população, o que acarreta em aumento da ingestão de comida e aumento da ingestão de disruptores hormonais.

Ao analisar os quatro estudos apresentados neste trabalho, um total de 530 pacientes receberam tratamento subcutâneo para a puberdade precoce central. Destes, 433 receberam leuprorrelina e 97 receberam triptorreline. O tempo de tratamento mínimo foi 12 meses, sendo que o único com mínimo de 24 meses de tratamento foi Liang et. al.

Entre os que receberam leuprorrelina houve diferença no intervalo de administração da medicação, sendo que Karen et al. foi o único que administrou a medicação com intervalo semestral.

Dos 97 pacientes que receberam triptorreline, 40 receberam a cada 6 semanas e 57 a cada 4 semanas. No estudo conduzido por Liang et. al, os pacientes que apresentaram velocidade de crescimento menor que 4 cm/ano, foi acrescentado GH humano recombinante na prescrição, o que representa 23 das 40 pacientes. Essas 23 pacientes que receberam GH humano recombinante foram excluídas da análise deste trabalho.

A idade cronológica do início do tratamento variou entre 6.56 anos (Wang et. al) até 8.13 (Liang et. al). Em todos os estudos houve redução da relação entre a idade óssea e a idade cronológica, exceto pelo Liang et al, que os dados não apresentaram diferença estatística. Além disso, no artigo que comparou as duas medicações (Wang et.al), também não houve diferença estatística entre as mesmas quando avaliado a regressão da maturação óssea.

Dentre os estudos, o pico de LH no momento do diagnóstico variou entre 9.6 UI/L e 23.5 UI/L e após o tratamento variou entre 1.6 UI/L e 5.10 UI/, todos resultados com significância estatística. A velocidade de crescimento variou entre 4.47 cm/ano e 8.9 cm/ano antes de iniciar o tratamento e reduziu para valores entre 2.14 cm/ano e 6.0 cm/ano ao final do tratamento. Todos os trabalhos mostram dados positivos em relação à medicação e a redução da velocidade de crescimento e a concentração sérica de LH.

O único artigo que analisou a idade da menarca em relação com a descontinuação da medicação foi Liang et. al, o qual concluiu que a idade da menarca foi de 11,74 anos nas meninas que usaram triptorreline e que após o término do tratamento a menarca ocorreu em média em 17,41 meses (variou entre 2 e 61 meses). A idade da menarca correlacionou-se positivamente com os níveis de estradiol após 2 e 3 anos de pós-tratamento e negativamente com o IMC pré-tratamento.

A estatura antes do início do tratamento variou entre 132.79 cm e 136.6 cm entre os estudos. Liang et. al foi o único a estudar a relação entre a altura prevista e altura alcançada após o fim do tratamento. A altura adulta final foi 159.81 cm e o alvo previsto foi 161,56 cm. A altura final foi menor que a prevista, mas não houve diferença estatística significativa.

A análise do IMC foi realizada apenas por dois autores. Karen et. al concluiu que o IMC médio no início do tratamento (18,2) apresentou leve aumento durante o tratamento (18,8) mas o aumento não foi estatisticamente significativo ao final. No estudo de Liang et. al apesar do IMC antes e depois do tratamento ter sido superior ao de crianças saudáveis da mesma idade, não houve tendência significativa de aumento do IMC.

Em relação ao perfil de segurança das medicações. Luo et. al identificou eventos adversos relacionados ao tratamento em 82.1% da população do estudo, sendo que a maioria foi leve ou moderado (79.5%) e apenas 33 (10.7%) dos pacientes relataram evento adverso relacionado diretamente com a leuprorrelina (enduração no sítio de punção em 4.6% e sangramento vaginal em 2.3%)

Karen et. al o evento adverso mais sério foi reportado por apenas uma criança (sibilos e rash cutâneo), mas não foi relacionado com a medicação. Neste estudo os eventos adversos relacionados com a medicação ocorreram em 5% da população, sendo o mais comum dor no local da injeção (31%). Liang et.al identificou baixa incidência de eventos adversos, sendo os mais importantes endurecimento de cerca de 1 cm de diâmetro no local da injeção e sangramento vaginal em 3 a 7 dias após a primeira injeção.

Um estudo prévio o qual analisou crianças tratadas com acetato de leuprolide intramuscular por até 8 anos determinou que mais de 74% das crianças não receberam as injeções dentro do período recomendado. A falta de aderência é associada com resultados subótimos. Injeções intramusculares de acetato de leuprolida apresentam volume de 1 a 1,5mL e são administradas a cada 1 ou 3 meses. Eventos adversos locais são comumente reportados (hematoma, dor, reação local, abscesso estéril) e estão associados com o método de administração e com o excipiente necessário para prolongar a liberação do medicamento ativo e o efeito clínico.

Wang et. al foi o único estudo que comparou as duas medicações administradas de forma subcutânea e concluiu que a triptorelina é superior em relação à leuprorrelina para a redução dos níveis de hormônios sexuais, volume uterino, diâmetro folicular e redução da velocidade de crescimento. A triptorelina subcutânea foi associada a níveis plasmáticos mais sustentados de triptorelina e eficácia mais prolongada. Estes resultados sugerem que a

triptorelina subcutânea pode permitir a administração de doses mais baixas do medicamento ou intervalos de administração mais longos.

Luo et. al concluiu que a doença em estudo foi efetivamente tratada na maioria dos pacientes que receberam leuprorrelina na dosagem de 1,88 a 3,75 mg, via subcutânea a cada 4 semanas e que os eventos adversos tiveram baixa incidência o que consistente com o perfil já conhecido de segurança da leuprorrelina.

O único artigo disponível no banco de dados analisado o qual foi estudado a apresentação do acetato de leuprolida 45 mg subcutâneo administrado em intervalo a cada 6 meses foi o estudo de Karen et.al e o mesmo mostrou-se efetivo em suprimir hormônios puberais e parar ou causar regressão da progressão puberal. Esta apresentação do acetato de leuprolida é nova, efetiva e bem tolerada pelas crianças.

Conclusão

Apesar de inúmeros trabalhos encontrados no banco de dados sobre puberdade precoce e seu tratamento, pouquíssimos analisam a via de administração subcutânea e apenas um analisa seu uso semestral. Conclui-se que há escassez de dados e que ainda há espaço para que mais pesquisas sejam realizadas, afinal, não há dúvidas de que a população pediátrica beneficia-se da via subcutânea devido a menor desconforto na aplicação, menor taxa de efeitos adversos e menor frequência de aplicação. esse último fato, aumenta a adesão ao tratamento que é tão importante para evitar o desenvolvimento puberal prematuro e suas consequências.

Referências bibliográficas

1. PASSOS, E. P. et al. Rotinas em Ginecologia. [s.l.] Artmed Editora, 2023.
2. WANG, L. et al. The effect of triptorelin and leuprolide on the level of sex hormones in girls with central precocious puberty and its clinical efficacy analysis. *Translational pediatrics*, v. 10, n. 9, p. 2307–2312, 1 set. 2021.
3. LUO, X. et al. An open label, multicenter clinical trial that investigated the efficacy and safety of leuprorelin treatment of central precocious puberty in Chinese children. *Medicine*, v. 100, n. 51, p. e28158–e28158, 23 dez. 2021.
4. LIANG, Y. et al. Effect of GnRHa 3.75 mg subcutaneously every 6 weeks on adult height in girls with idiopathic central precocious puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v. 28, n. 7-8, 1 jan. 2015.
5. KLEIN, K. O. et al. Phase 3 Trial of a Small-volume Subcutaneous 6-Month Duration Leuprolide Acetate Treatment for Central Precocious Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 105, n. 10, p. e3660–e3671, 1 ago. 2020.
6. Puberdade Precoce Central No 738 Agosto/2022 q. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220804_PCDT_738_Puberda dePrecoceCentral.pdf>.