

ANDRESSA EVARISTO MENDANHA LOPES

ESTUDO COMPARATIVO DO USO DA
LEUPRORRELINA SUBCUTÂNEA SEMESTRAL VERSUS
INTRAMUSCULAR TRIMESTRAL NO
TRATAMENTO DA PUBERDADE PRECOCE CENTRAL

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do Título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

SÃO PAULO

2025

Andressa Evaristo Mendanha Lopes

ESTUDO COMPARATIVO DO USO DE
LEUPRORRELINA SUBCUTÂNEA SEMESTRAL VERSUS
INTRAMUSCULAR TRIMESTRAL NO
TRATAMENTO DA PUBERDADE PRECOCE CENTRAL

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do Título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Área de Concentração: **Ciências da Saúde**.

Orientador: **Prof. Dr. Carlos Alberto Longui**.

SÃO PAULO

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Lopes, Andressa Evaristo Mendanha

Estudo comparativo do uso de leuprorrelina subcutânea semestral versus intramuscular trimestral no tratamento da puberdade precoce central./ Andressa Evaristo Mendanha Lopes. São Paulo, 2025.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Carlos Alberto Longui

1. Puberdade precoce central 2. Leuprorelina 3. Hormônio liberador de gonadotropina 4. Eventos adversos

BC-FCMSCSP/55-25

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Jenner e Alessandra, por me incentivarem a ser a minha melhor versão e por me ensinarem o valor do estudo. Aos meus irmãos, Monique e Jenner Júnior, pelo apoio incondicional em todas as fases da minha vida. E ao meu marido, Raphael, por ser meu porto seguro, dar-me forças e caminhar ao meu lado durante os momentos mais desafiadores da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela coragem e força que me permitiram chegar até aqui.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Alberto Longui, pelo exemplo, dedicação, paciência e ensinamentos que foram fundamentais nessa trajetória.

Aos professores da Unidade de Endocrinologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo, em especial ao Dr. Osmar Monte, à Dra. Cristiane Kochi, ao Dr. Luis Eduardo Calliari e à Dra. Alessandra Malaquias, pelos aprendizados; vocês são minha inspiração.

Às minhas amigas da residência, que foram apoio e compartilharam os desafios deste trabalho: Larissa Salomão, Aline Sampaio, Raquel Gomes, Isadora Romanini, Raquel Rebouças, Ana Cristina Camargo, Fernanda Ferreira e Renata Plech.

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, que é minha casa há mais de 10 anos, ao corpo docente e aos funcionários do curso de pós-graduação.

À Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, por permitir a realização deste trabalho e por me fazer ser quem eu sou hoje.

À Adium, pela doação do medicamento no projeto de iniciativa dos investigadores, em que a empresa não interferiu em nenhuma das etapas da elaboração do projeto, realização do estudo ou interpretação dos resultados.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

Aos pacientes e seus responsáveis, que contribuíram e permitiram a realização deste projeto. E a todos aqueles que, embora não citados nominalmente, foram apoio nos momentos mais distintos.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.	Linha do tempo dos GnRHa aprovados pela FDA	3
FIGURA 2.	Desenho do estudo	11
FIGURA 3.	Descrição dos grupos de estudo e das exclusões após inclusão inicial	12
FIGURA 4.	Escala visual analógica (EVA)	16
FIGURA 5.	Desenvolvimento mamário pelo estágio puberal de Tanner durante os 18 meses de tratamento com GnRHa	20
FIGURA 6.	Eventos adversos locais	23
FIGURA 7.	Progressão dos valores de LH 2h após dose terapêutica com GnRHa durante o período de estudo	26
FIGURA 8.	Resumo dos principais achados comparativos observados ao final dos 18 meses de tratamento com 6M-LeuproSC versus 3M-LeuproIM	27

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	Características clínicas das pacientes no momento da inclusão no estudo	18
TABELA 2.	Análise comparativa das variáveis clínicas no início e após 18 meses de tratamento com bloqueio puberal	19
TABELA 3.	Parâmetros ultrassonográficos evolutivos durante os 18 meses de tratamento com GnRHa	22
TABELA 4.	Concentrações de LH não estimulado e LH 2h após dose terapêutica com GnRHa durante o tratamento	24
TABELA 5.	Percepção de pacientes e familiares (escore 0 a 10) com valores de mediana e intervalo interquartil das variáveis de conveniência e aceitabilidade durante o tratamento	26

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	9
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	10
3.1. Desenho do estudo	10
3.2. População do estudo	11
3.3. Critérios de inclusão e exclusão	11
3.4. Amostra	12
3.5. Variáveis do estudo	15
3.6. Análise estatística	17
3.7. Aspectos éticos	17
4. RESULTADOS	18
5. DISCUSSÃO	28
6. CONCLUSÃO	31
7. ANEXOS	32
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
9. FONTES CONSULTADAS	47
10. RESUMO	48
11. ABSTRACT	51

1. INTRODUÇÃO

A puberdade representa um período de transição biológica, caracterizado pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), que culmina no desenvolvimento de características sexuais secundárias e na aquisição da capacidade reprodutiva [1]. Tradicionalmente, a puberdade é considerada precoce quando ocorre antes dos 8 anos em meninas e 9 anos em meninos, com variações para diferentes etnias [2, 3].

A Puberdade Precoce Central (PPC) é a forma mais comum de puberdade precoce, resultando da ativação prematura e pulsátil do eixo HHG, levando ao aumento na secreção de gonadotrofinas hipofisárias (hormônio luteinizante - LH e folículo estimulante - FSH) e consequente elevação dos esteroides sexuais de origem gonadal [1-5]. A PPC é mais prevalente em meninas do que em meninos, com proporção estimada de 3:1 a 23:1 [1, 4, 5, 6].

A etiologia da PPC é diversa, variando de causas genéticas a lesões no sistema nervoso central (SNC) [6, 7]. Fatores genéticos, incluindo variantes em genes relacionados aos sistemas da kisspeptina (*KISS1*, *KISS1R*), *MKRN3* e *DLK1*, têm sido identificados em casos esporádicos e familiares de PPC [1, 2, 3, 5, 7, 8]. Lesões cerebrais, como hamartomas hipotalâmicos ou tumores, são causas orgânicas reconhecidas, especialmente em meninas mais jovens [2], justificando a realização de ressonância magnética (RM) cerebral [6]. No entanto, grande parte dos casos em meninas permanece classificada como idiopática [2, 6].

Quando não tratada, a PPC pode ter consequências significativas para o desenvolvimento físico e psicossocial das crianças [2, 4, 5]. Entre as principais preocupações estão o comprometimento da altura adulta final devido ao fechamento precoce das epífises ósseas [1, 2, 4, 5, 6, 9], com perdas de altura de cerca de 10 cm em meninas [10]. Além disso, o desenvolvimento físico antecipado pode levar a problemas

psicossociais, incluindo ansiedade, depressão, estresse, aumento da vulnerabilidade a comportamentos de risco, como o uso de substâncias e atividade sexual precoce, e dificuldades de adaptação social [5]. Em longo prazo, há relatos de uma maior prevalência da síndrome dos ovários policísticos (SOP) em mulheres que tiveram PPC. No entanto, estudos recentes mostram resultados conflitantes sobre o risco de SOP após o tratamento com análogos do hormônio liberador de gonadotropina (GnRHa) [5].

Diante dessas implicações, o tratamento da PPC é essencial. Os GnRHa são considerados o padrão-ouro e a terapia de escolha [4, 11, 12]. Estes medicamentos atuam suprimindo a liberação de LH e FSH por estimular continuamente os gonadotrofos da hipófise, o que resulta em sua dessensibilização [2, 4, 12]. Os objetivos principais do tratamento incluem: suprimir o eixo HHG e interromper a progressão das características sexuais secundárias, como o desenvolvimento mamário e a ocorrência da menarca; melhorar o potencial de altura adulta ao retardar a maturação óssea e prevenir o fechamento prematuro das placas de crescimento [1, 2, 4, 11, 12]. Crianças tratadas antes dos 6 anos de idade geralmente apresentam os maiores ganhos de altura [10]. O benefício para a altura é mais evidente em casos de PPC de início precoce e progressivo [5, 11]. A terapia visa também minimizar as consequências psicossociais adversas, promovendo um alinhamento entre o desenvolvimento físico, a idade cronológica e a idade social da criança, embora a evidência sobre o benefício psicológico do tratamento ainda seja inconclusiva e necessite estudos adicionais [2, 3, 4, 7, 11, 12].

Atualmente, diversas formulações de GnRH α estão disponíveis, como apresentado na Figura 1, diferindo na via de administração, volume de dose e duração de ação [2, 11, 12, 13].

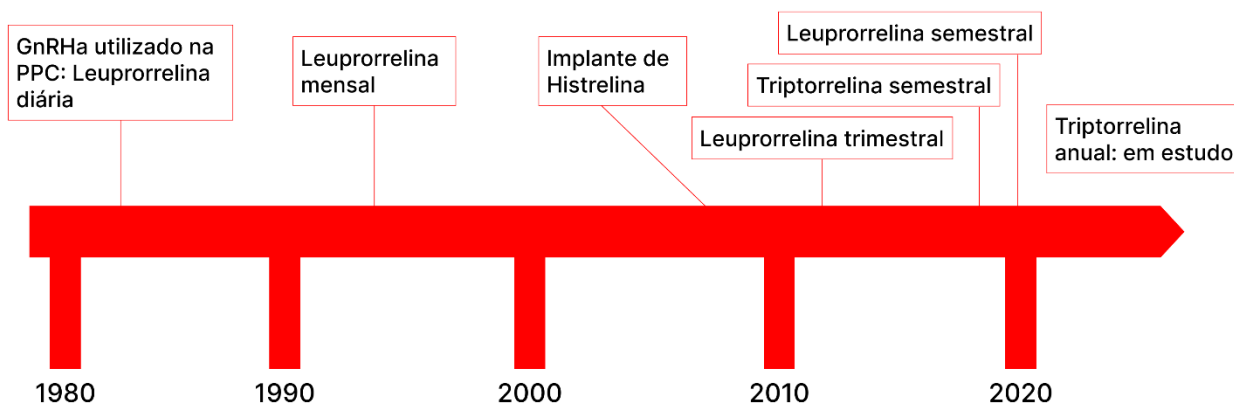


FIGURA 1. Linha do tempo dos GnRH α aprovados pela FDA (figura adaptada do artigo de Krishna et al., 2024). Inicialmente, eram necessárias aplicações diárias, mas ao longo do tempo surgiram formulações de liberação prolongada: implante subcutâneo de histrelina, com duração de até 2 anos, e injetáveis de ação estendida (3, 6 e até 12 meses), incluindo leuprorrelina e triptorelina [31].

Acetato de Leuprorrelina:

Depósito mensal: Aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) nos EUA em 1993 e disponível em doses de 3,75 mg, 7,5 mg, 11,25 mg ou 15 mg, administradas por injeção intramuscular (IM) [12, 13, 14]. A dose inicial recomendada era de 300 μ g/kg (mínimo de 7,5 mg) a cada 28 dias, com ajustes incrementais de 3,75 mg, se necessário, com base na supressão hormonal. Porém, doses baseadas no peso não são mais recomendadas para as formas de depósito de leuprorrelina [13]. A apresentação de 15mg não é comercializada no Brasil, as demais são distribuídas pelo SUS (Sistema Único de Saúde).

Depósito trimestral: Aprovada pela FDA em 2011. Doses de 11,25 mg ou 30 mg são administradas por injeção IM a cada 12 semanas [12, 13, 14]. A apresentação de 11,25mg era disponível no SUS, porém foi descontinuada no Brasil.

Depósito semestral subcutâneo (SC): Uma formulação de 45 mg SC, aprovada pela FDA em 2020. É administrada com um pequeno volume (0,375 mL) e agulha curta e calibre (18G x 5/8"). Mostrou-se eficaz na supressão hormonal, estabilização ou regressão puberal, com um perfil de segurança similar aos outros GnRHa aprovados [1, 15]. Sua farmacocinética e farmacodinâmica são comparáveis às formulações IM [4]. Está sendo comercializada no Brasil desde 2021 e distribuída no SUS desde 2023.

Depósito semestral intramuscular: Há também uma formulação IM de leuprorrelina de 6 meses aprovada em 2023 pela FDA [1]. Ainda não disponível no Brasil.

Pamoato de Triptorrelina (apresentações disponíveis no Brasil e no SUS):

Depósito mensal: 3,75 mg IM [12, 13].

Depósito trimestral: 11,25 mg IM. A dose de 11,25 mg é considerada tão eficaz e segura quanto a mensal [17].

Depósito semestral: Uma formulação de 22,5 mg administrada a cada 24 semanas por injeção IM, com um volume de 2 mL [13, 18]. Aprovada pela FDA em 2017.

Acetato de Histrelina (implante subdérmico, sem disponibilidade no Brasil):

Implante de 50 mg (liberando 65 µg/dia), inserido anualmente e que pode ser eficaz por até 2 anos. Sua inserção e remoção requerem procedimento cirúrgico, podendo necessitar de sedação ou anestesia geral [12, 13, 19, 20]. O monitoramento da eficácia é multifacetado, combinando avaliações clínicas, laboratoriais e de imagem [1, 11, 12]. Aprovada pela FDA em 2007.

Avaliação clínica:

Observação da estabilização ou regressão dos sinais puberais (p. ex., desenvolvimento mamário ou volume testicular) [1, 12, 13, 16].

Desaceleração da velocidade de crescimento para taxas pré-púberes [1, 11, 12, 13, 16, 21, 22].

Diminuição da relação idade óssea/idade cronológica (IO/IC). A taxa de avanço da idade óssea deve diminuir após 6 meses de terapia. A avaliação da IO é crucial para determinar o momento adequado de descontinuação do tratamento [1, 11, 12, 13].

Avaliação laboratorial:

LH e FSH: O teste de estimulação com GnRH tem sido o padrão-ouro, medindo LH, FSH e esteroides sexuais [1, 4, 11]. Métodos alternativos, como medições aleatórias de LH e/ou concentrações de esteroides sexuais, ou determinações hormonais após as próprias injeções terapêuticas, são frequentemente usados [1, 4]. O LH estimulado abaixo de 4 IU/L é frequentemente utilizado como critério de supressão [24]. Embora o LH não estimulado acima do nível pré-púbere (ex: > 0.3 IU/L) seja comum e não indique necessariamente falha no tratamento, alguns valores têm sido propostos para indicar supressão adequada [13, 28]: LH < 1,0 IU/L foi sugerido para indicar supressão do eixo GnRH em crianças tratadas com acetato de leuprorrelina semestral (84% a 86% das crianças alcançaram este nível nesse estudo) [1]. LH < 0,6 IU/L é o nível basal sugerido no estudo com acetato de leuprorrelina trimestral que identificaria corretamente 80% dos pacientes suprimidos pelo teste de estímulo [28].

Esteróides sexuais gonadais: Estradiol (em meninas): Níveis abaixo de 10 pg/mL são considerados suprimidos [1, 15, 25, 26]. Testosterona (em meninos): Níveis suprimidos abaixo de 30 ng/dL são esperados [1, 15, 26].

Avaliação por imagem:

Idade Óssea (IO): Raios-X periódicos da mão e punho são essenciais para monitorar a desaceleração da maturação óssea [11, 12, 17, 20, 27].

Ultrassonografia pélvica: Avalia o volume uterino e ovariano, auxiliando na confirmação da supressão do eixo HHG. No entanto, mais pesquisas são necessárias para elucidar como melhor utilizar o ultrassom para o monitoramento do tratamento [12, 22, 28, 29].

Eventos Adversos Associados:

Os GnRHa são geralmente bem tolerados [2, 3, 4, 7, 11, 12], mas alguns eventos adversos podem ocorrer:

Reações no local da injeção: Dor, eritema, inflamação e, em casos mais raros, abscessos estéreis têm sido relatados com formulações de depósito de leuprorrelina ou de triptorrelina [1, 2, 12, 15, 20, 25, 26].

Efeitos sistêmicos comuns: Nasofaringite (22%), febre (17%), cefaleia (16%), e tosse (13%) foram observados em um estudo com leuprorrelina SC de 6 meses. Ondas de calor e sintomas semelhantes aos da menopausa também podem ocorrer [1, 15, 16, 30].

Eventos psiquiátricos: Labilidade emocional (2%) e irritabilidade (2%) foram relatadas com leuprorrelina SC de 6 meses [1, 15].

Sangramento vaginal: Pode ocorrer nas primeiras semanas após a primeira injeção ou após doses subsequentes devido ao efeito estimulatório transitório inicial [11, 18, 25].

Eventos raros e sérios: Convulsão e anafilaxia foram relatadas. Descolamento epifisário da cabeça do fêmur é um evento adverso raro, com poucos casos documentados [14, 16, 18, 23].

Densidade Mineral Óssea (DMO): Embora a DMO possa diminuir durante o tratamento, geralmente se recupera para os níveis de controles pareados por idade alguns anos após a descontinuação da terapia [2, 5, 9, 11, 16].

A decisão de descontinuar o tratamento deve ser individualizada, considerando a idade cronológica, idade óssea, velocidade de crescimento, altura adulta prevista e preferências da família e do paciente. A idade média de descontinuação em estudos varia entre 10,6 e 11,6 anos, com uma idade óssea média de 12,1 a 13,9 anos. Estudos sugerem que descontinuar o tratamento com idade óssea entre 12 e 12,5 anos em meninas pode estar associado aos melhores resultados de altura. Após a interrupção da terapia, a menarca ocorre, em média, 16 a 18 meses depois, mas pode variar de 3 meses a 3 anos. Há uma relação inversa entre o tempo para a menarca e a idade de descontinuação do tratamento [2, 9, 11].

A escolha da formulação de leuprorrelina para o tratamento da PPC em meninas é um aspecto importante na prática clínica, considerando a conveniência, a adesão ao tratamento e a minimização de eventos adversos [13, 15].

Leuprorrelina 1-mês vs. 3-meses: Embora alguns estudos sugiram que o depósito de 3 meses (11,25 mg) possa ter uma supressão bioquímica de LH ligeiramente menor do que as formulações mensais [2, 19], a resposta clínica (como a estabilização puberal e o impacto na altura) parece ser equivalente [13, 17, 22, 24, 28]. As formulações de 3 meses são preferíveis por exigirem menos injeções e visitas clínicas [13, 22, 28].

Leuprorrelina 6-meses subcutânea vs. outras formulações: A formulação subcutânea semestral de 45 mg apresenta farmacocinética e farmacodinâmica similares ao acetato de leuprorrelina IM [4]. No entanto, comparações diretas entre as diferentes formulações (mensal, trimestral, semestral), em termos de eficácia e segurança, são limitadas por

tamanho de amostra e variabilidade nos desenhos dos estudos [13, 28]. A conveniência de injeções menos frequentes é uma vantagem significativa das formulações de longa duração [28]. A introdução de formulações de maior duração, como a leuprorrelina subcutânea semestral, representa um avanço potencial na gestão da PPC, mas a sua eficácia comparativa com as formulações intramusculares trimestrais ainda necessita de estudos adicionais [4].

2. OBJETIVO

Este estudo, realizado em meninas com PPC tratadas com leuprorrelina, tem como objetivo comparar os resultados obtidos com a apresentação trimestral intramuscular (3M-LeuproIM) versus a semestral subcutânea (6M-LeuproSC), quanto às seguintes características:

- Crescimento estatural.
- Controle evolutivo da puberdade (clínico, laboratorial e por imagem).
- Tipo, frequência e intensidade de eventos adversos.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico, prospectivo, intervencional, randomizado e de braço duplo, no qual 31 meninas com diagnóstico de PPC foram divididas em 2 grupos, de acordo com a medicação de bloqueio puberal utilizada (Figura 2). Um grupo fez uso do 6M-LeuproSC (Eligard® 45 mg – obtido por doação da Adium Brasil S.A., em apoio a projeto de pesquisa de iniciativa dos investigadores) e o outro realizou o tratamento com o 3M-LeuproIM (Lupron Depot® 11,25 mg – obtido como medicação de alto custo por protocolo da Secretaria da Saúde do Estado). As avaliações clínicas ocorreram a cada 3 meses, durante o período de tratamento de 18 meses.

Os dados do estudo foram coletados, armazenados e gerenciados utilizando a ferramenta de captura eletrônica de dados REDCap (*Research Electronic Data Capture*), disponibilizada pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Por meio dessa plataforma, foi realizada a randomização automática das pacientes, sem intervenção de terceiros e respeitando a proporção entre os casos virgens de tratamento e os casos já em uso do GnRHa 3M-LeuproIM. Portanto, não houve viés de seleção na randomização; o único critério definido dentro da própria randomização foi equilibrar proporcionalmente as pacientes que já estavam em tratamento entre os dois braços do estudo.

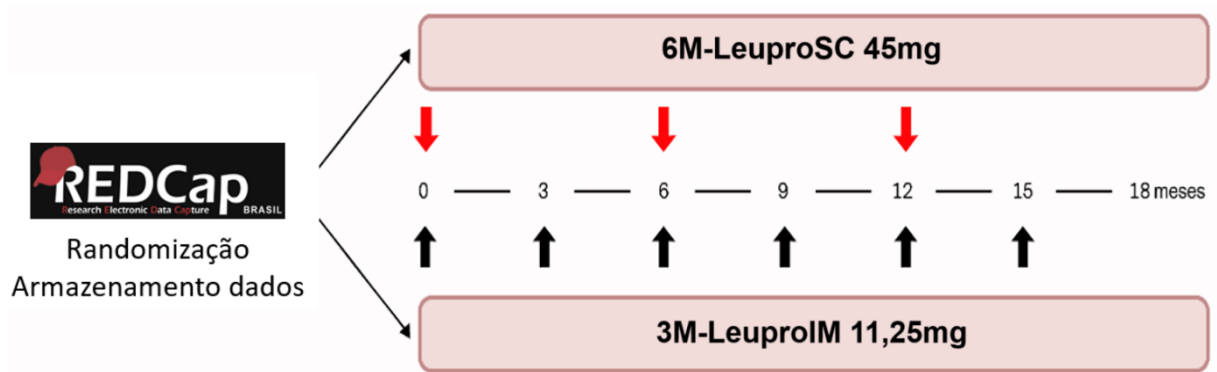


FIGURA 2. Desenho do estudo. As setas vermelhas indicam o momento da aplicação da 6M-LeuproSC e as setas pretas, da 3M-LeuproIM.

3.2. População do estudo

Pacientes do sexo feminino com quadro de PPC, em seguimento no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

3.3. Critérios de inclusão e exclusão

3.3.1. Critérios de inclusão

- Meninas com diagnóstico confirmado de PPC, caracterizado pela progressão das características puberais, crescimento acelerado, avanço da idade óssea e ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (LH basal $\geq 0,2$ UI/L ou pico LH após GnRH α ≥ 5 UI/L).
- Idade óssea inferior a 12 anos (de acordo com o Atlas de *Greulich-Pyle*).

3.3.2. Critérios de exclusão

- Doenças crônicas concomitantes.
- Utilização de medicamentos que pudessem interferir na análise das variáveis (altura, peso, idade óssea ou estadiamento puberal), como glicocorticoides e hormônio de crescimento.

3.4. Amostra

O tamanho da amostra foi limitado pelo número de casos acompanhados no ambulatório e pela disponibilidade do 6M-LeuproSC. Nos meses finais do período de inclusão, o análogo 3M-LeuproIM foi descontinuado pelo fabricante, o que levou as duas últimas pacientes a serem randomizadas para o grupo do 6M-LeuproSC. Dessa forma, a inclusão inicial resultou em 17 pacientes no grupo do 6M-LeuproSC e 14 pacientes no grupo do 3M-LeuproIM.

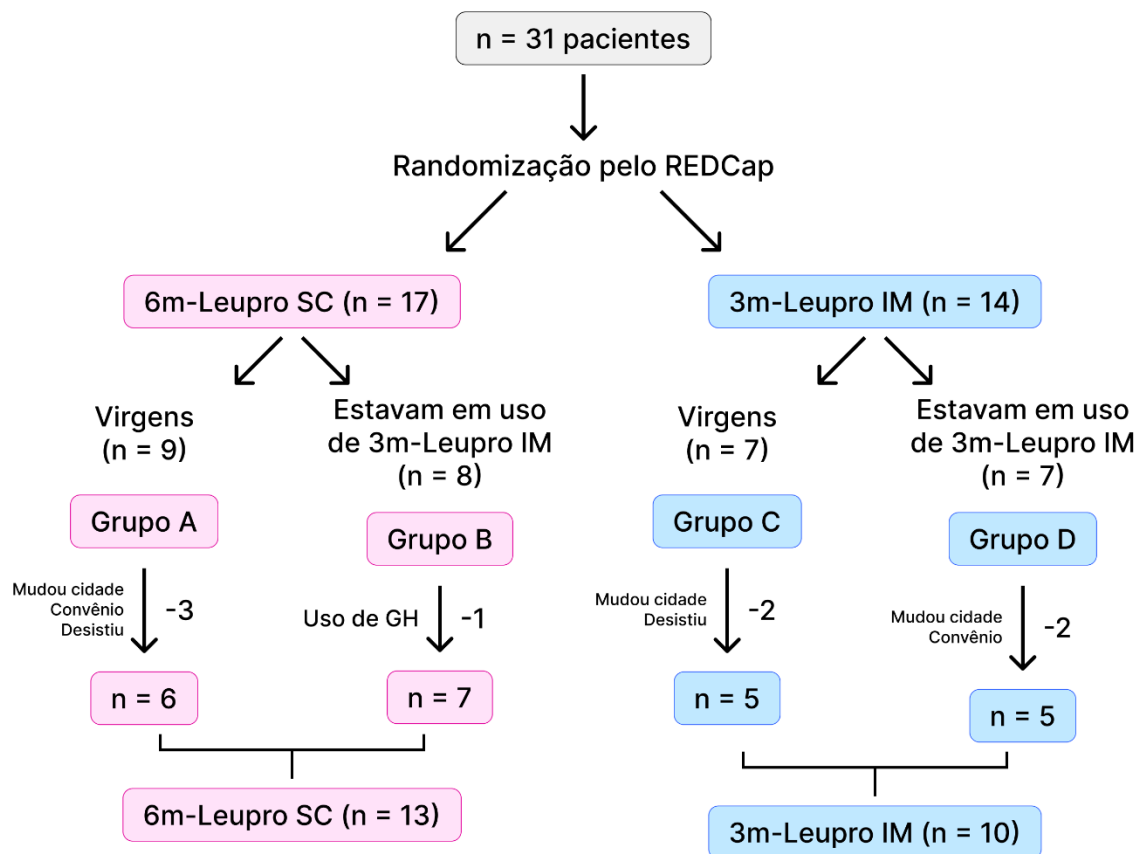


FIGURA 3. Descrição dos grupos de estudo e das exclusões após inclusão inicial. n: número.

Como descrito na Figura 3, no grupo das pacientes que utilizaram o 6M-LeuproSC (n=17), 9 eram virgens de tratamento; entretanto, 3 participantes não deram continuidade ao tratamento (mudança de cidade, migração para convênio e desistência do tratamento), resultando em 6 pacientes até o fim do protocolo. Das 8 meninas do grupo do 6M-LeuproSC 45 mg, que estavam em tratamento prévio com o 3M-LeuproIM (há, em média, 12 meses), houve 1 exclusão (paciente com previsão de baixa estatura e indicação para uso de hormônio de crescimento), resultando em 7 que finalizaram o acompanhamento.

No grupo das meninas randomizadas para o 3M-LeuproIM (n=14), 7 eram virgens de tratamento; após 2 perdas (mudança de cidade e desistência), 5 pacientes completaram o estudo. As outras 7 pacientes, já em tratamento com o 3M-LeuproIM (há, em média, 6 meses), mantiveram o uso após a randomização; contudo, 2 delas desistiram (mudança de cidade e migração para convênio), permanecendo 5 neste grupo.

No dia da aplicação da medicação, as pacientes compareciam ao Ambulatório da Santa Casa de São Paulo, onde eram realizados os seguintes passos do protocolo:

1. Confirmação da fase do estudo e do braço em que a paciente havia sido randomizada.
2. Administração de analgésico oral (paracetamol) 1 hora antes da aplicação.
3. Aplicação de anestésico tópico (lidocaína 4%) no quadrante superior externo da nádega, 1 hora antes da aplicação, com cobertura plástica para evitar a remoção antes do tempo programado, alternando os lados a cada aplicação.
4. Realização da anamnese e do exame físico, incluindo antropometria (peso e altura) e avaliação do estágio puberal das mamas pelos critérios de Tanner

(consulta conduzida por quatro médicas residentes da Endocrinologia Pediátrica da Santa Casa).

5. Retirada do GnRHa da geladeira 30 minutos antes da aplicação para estabilização da temperatura.
6. Preparo da medicação em até 5 minutos antes da aplicação.
7. Administração da medicação pela mesma enfermeira treinada para ambos os tipos de análogo (SC ou IM).
8. Coleta de amostra para dosagem de LH 2 horas e 1 semana após a aplicação.

Após 1 semana, também foi realizada ultrassonografia por um dos três médicos do Departamento de Diagnóstico por Imagem e Radiologia da Instituição. Os exames foram conduzidos de forma cega, sem conhecimento do tipo de medicação utilizada pela paciente.

As pacientes foram acompanhadas e submetidas a exames complementares, sendo realizados os seguintes exames de imagem:

- Ressonância magnética (RM) de sela túrcica no diagnóstico da PPC (nenhuma paciente apresentou PPC orgânica);
- Radiografia de idade óssea a cada 6 meses (interpretada cegamente por dois doutores titulares da equipe de Endocrinologia da Santa Casa de São Paulo);
- Ultrassonografia de pelve, mamas e local da aplicação a cada 3 meses (1 semana após a aplicação do GnRHa e, no caso das pacientes em uso do 6M-LeuproSC, também na consulta trimestral, uma vez que não havia aplicação nesse momento).

O protocolo de RM utilizado foi padronizado no próprio serviço (FAST1-RM), que supera limitações da RM de rotina, por exigir menor tempo de execução (3,25 minutos), dispensar o uso de contraste paramagnético e eliminar a necessidade de sedação ou anestesia ^[32].

Foram coletados os seguintes exames laboratoriais: LH 2 horas após a aplicação, além de LH 1 semana após a aplicação e nas consultas trimestrais no caso de pacientes em uso do 6M-LeuproSC.

Quando a continuidade do tratamento foi necessária após o período do estudo, manteve-se o protocolo individual previamente estabelecido.

3.5. Variáveis do estudo

Para avaliar a eficácia do bloqueio puberal, utilizamos as seguintes variáveis: escore Z da estatura (ZE), escore Z da estatura para idade óssea (ZE IO), variação entre idade óssea e idade cronológica (IO-IC), escore Z do índice de massa corporal (ZIMC), estágio de Tanner para mamas (M), LH basal, LH pós-dose, ultrassonografia de mamas (maior diâmetro) e de útero (volume uterino e espessura endometrial).

Para avaliar a frequência e a gravidade dos eventos adversos, realizamos ultrassonografia do local da aplicação. Também analisamos a intensidade da dor referida pelas pacientes (durante a inserção da agulha e durante a infusão da medicação). As informações sobre a dor referida pelas pacientes foram obtidas duas horas após a aplicação, utilizando-se a escala visual de faces descrita na Figura 4.

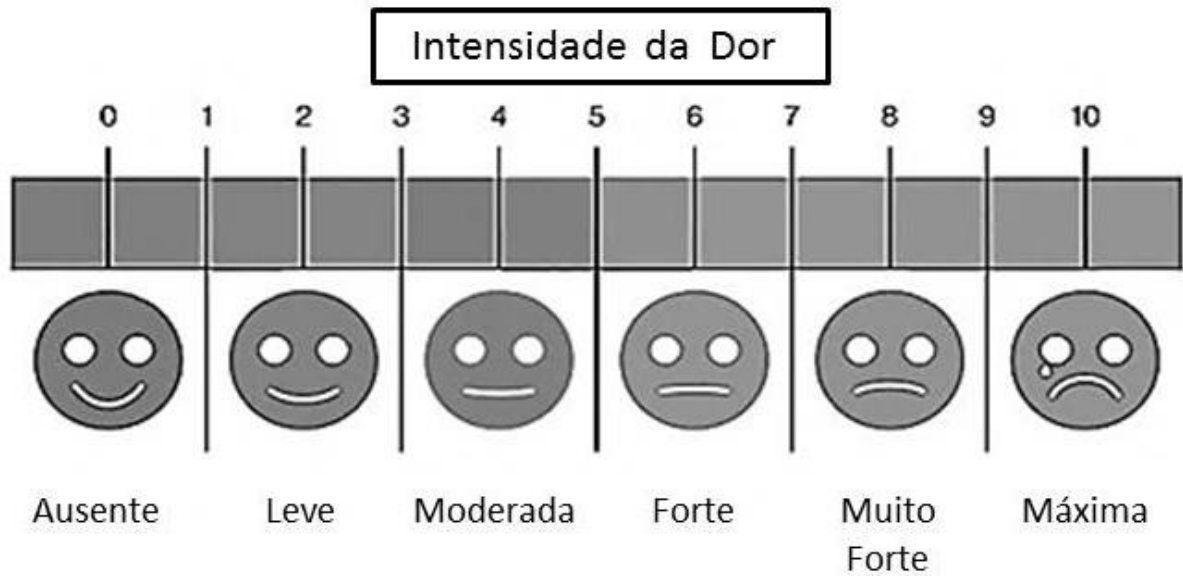


FIGURA 4. Escala visual analógica (EVA). Fonte: Ciena et al. 2008.

Um questionário sobre possíveis eventos adversos (Anexo 1) foi aplicado durante a consulta e uma semana após a injeção (a descrição do evento foi detalhada sempre que algum evento adverso foi detectado).

Além disso, os familiares e/ou as pacientes foram convidados a relatar livremente sua percepção sobre o tratamento, bem como qualquer evento adverso não registrado no questionário.

3.6. Análise estatística

Os dados obtidos foram exportados do banco de dados *REDCap* para posterior análise estatística no programa *SigmaStat® 3.5 for Windows* (SPSS, San Jose, CA, USA). Adicionalmente, foi realizada a análise descritiva dos eventos adversos relatados. A comparação entre os grupos foi feita por meio do teste *t* de Student para variáveis com distribuição normal e pelo teste de Mann-Whitney para aquelas com distribuição não normal ou quando o tamanho da amostra do subgrupo analisado foi inferior a 10. Quando a mesma variável foi avaliada em diferentes momentos de uma mesma paciente, utilizou-se o *paired t-test* ou o Wilcoxon Rank Test, de acordo com a distribuição da amostra. Foi considerado estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$.

3.7. Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Departamento de Pediatria e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Irmandade da Santa Casa de São Paulo (CAAE: 47178121.1.0000.5479). As pacientes e seus responsáveis foram convidados a participar por meio de contato realizado pela pesquisadora Andressa Evaristo Mendanha Lopes e, àqueles que aceitaram, foram solicitadas as assinaturas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pelo responsável, e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), pela paciente.

3. RESULTADOS

As principais características clínicas das pacientes acompanhadas até o final do estudo, obtidas no momento da randomização, estão apresentadas na Tabela 1.

TABELA 1. Características clínicas das pacientes no momento da inclusão no estudo.

Variáveis	6-meses Leupro-SC (n = 13)	3-meses Leupro-IM (n = 10)	p- valor	Teste estatístico
IC (anos)	8,2 (0,9)	8,4 (1,0)	0,66	<i>T-test</i>
IO (anos)	11 (10,7-11)	11 (10-11)	0,36	<i>U-test</i>
IO-IC (anos)	2,7 (0,5)	2,2 (0,5)	0,03	<i>T-test</i>
Estatura (cm)	135,7 (5,0)	141,7 (8,4)	0,05	<i>T-test</i>
ZE	1,2 (0,7)	2,0 (0,9)	0,03	<i>T-test</i>
ZE IO	-1,1 (0,5)	-0,3 (1,3)	0,05	<i>T-test</i>
ZIMC (kg/m ²)	0,7 (0,8)	1,2 (0,9)	0,23	<i>T-test</i>
TH (cm)	159,7 (4,7)	158,9 (7,2)	0,75	<i>T-test</i>
ZTH	-0,6 (0,7)	-0,7 (1,1)	0,75	<i>T-test</i>

Os valores são apresentados em média (DP, desvio padrão) ou mediana (IQL, interquartile range) de acordo com a distribuição paramétrica ou não paramétrica das variáveis, respectivamente.

IC: idade cronológica; TH: Target Height; IMC índice de massa corporal; ZE: escore Z da estatura, ZIMC: escore Z do IMC; IO: idade óssea; ZE para IO: escore Z da estatura ajustado para a idade óssea. De acordo com a distribuição paramétrica ou não-paramétrica das variáveis, os valores foram expressos em média (DP) ou mediana (P25-P75) e a análise estatística realizada com *T-test* ou *Mann-Whitney (U-test)*, respectivamente.

No início do estudo, observou-se que a idade cronológica das pacientes variou entre 5,75 e 9,0 anos, com a maioria, em ambos os grupos, no estágio de desenvolvimento mamário grau III de Tanner. O grupo que recebeu 6M-LeuproSC apresentava maior avanço da idade óssea (2,7 anos vs. 2,2 anos; $p = 0,03$; teste t), além de menor ZE e menor ZE para a IO, sugerindo um comprometimento estatural mais proeminente nesse grupo. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à idade cronológica, estatura, escore Z do IMC ou estatura-alvo.

A mediana (p25–p75) da velocidade de crescimento (cm/ano) no primeiro ano de tratamento foi de 4,2 (2,9–5,0) no grupo 6M-LeuproSC e de 4,4 (3,8–5,5) no grupo 3M-LeuproIM, sem diferença significativa entre eles ($p = 0,264$; Mann-Whitney Rank Sum Test).

Os resultados antropométricos evolutivos observados durante os 18 meses de tratamento estão resumidos na Tabela 2.

TABELA 2. Análise comparativa das variáveis clínicas no início e após 18 meses de tratamento com bloqueio puberal.

	0 meses	18 meses	p-valor	Teste estatístico
6-meses Leupro-SC (n = 13)				
ZE	1,2 (0,7)	0,9 (0,8)	<0,001	<i>Paired t-test</i>
ZE IO	-1,1 (0,5)	-1,0 (0,6)	0,30	<i>Paired t-test</i>
IO-IC (anos)	2,7 (2,5-3,0)	2,2 (1,8-2,5)	<0,001	<i>Wilcoxon Rank Test</i>
ZIMC (kg/m ²)	0,7 (0,8)	0,7 (0,7)	0,95	<i>Paired t-test</i>
3-meses Leupro-IM (n = 10)				
ZE	2,0 (0,9)	1,6 (1,0)	<0,001	<i>Paired t-test</i>
ZE IO	-0,2 (1,2)	-0,1 (0,9)	0,43	<i>Paired t-test</i>
IO-IC (anos)	2,2 (1,8-2,5)	1,9 (1,3-2,2)	0,08	<i>Wilcoxon Rank Test</i>
ZIMC (kg/m ²)	1,3 (0,6-1,7)	1,7 (1,1-2,1)	0,08	<i>Wilcoxon Rank Test</i>

Os valores representam a média (desvio-padrão) naqueles em que foi realizado Paired t-test, e mediana (p25-75) no que foi realizado teste *Wilcoxon Signed Rank Test*. ZE: escore Z da estatura; ZE para IO: escore Z da estatura ajustado para a idade óssea; IO-IC: idade óssea menos idade cronológica; ZIMC: escore Z do IMC.

Durante o tratamento, houve redução significativa do escore Z de estatura em ambos os grupos, sugerindo um controle adequado da velocidade de crescimento, também evidenciado pela manutenção do escore Z da estatura ajustado à idade óssea.

A diferença entre a idade óssea e a cronológica reduziu significativamente no grupo que utilizou 6M-LeuproSC, o que não ocorreu no grupo que recebeu 3M-

LeuproIM ($p = 0,001$ e $p = 0,08$, respectivamente). Esses achados sugerem que a medicação 6M-LeuproSC foi mais eficaz na contenção do avanço da idade óssea em comparação ao 3M-LeuproIM.

Não houve diferença significativa no escore Z do IMC durante o período de tratamento, sugerindo não haver piora da composição corporal em nenhum dos dois protocolos.

É importante ressaltar que a análise estatística de todos os dados foi realizada comparando os tempos 0, 6, 12 e 18 meses. Como os resultados foram semelhantes, apresentamos apenas os dados de 0 e 18 meses.

Como citado anteriormente, no início do protocolo a média dos valores do estágio de desenvolvimento mamário nos dois grupos correspondia ao grau III de Tanner. Ao longo dos 18 meses, essa média se manteve em ambos os braços do estudo, conforme demonstrado na Figura 5.

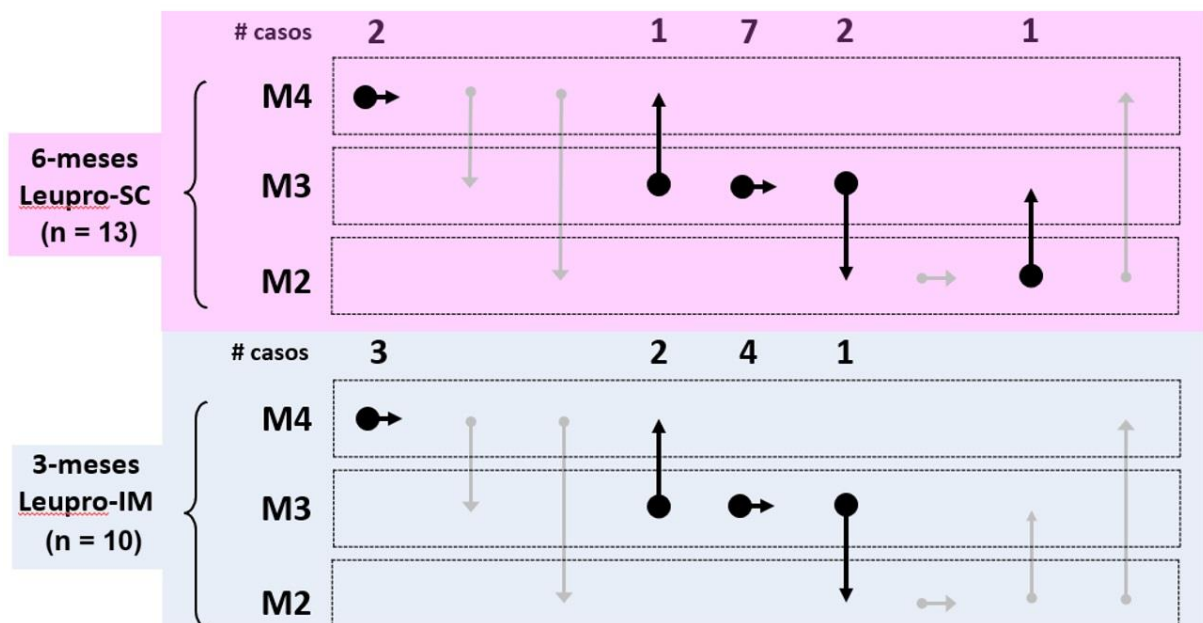


FIGURA 5. Desenvolvimento mamário pelo Estágio puberal de Tanner durante os 18 meses de tratamento com GnRHα. A quantidade de casos em cada estágio puberal está demonstrada acima. As setas pretas indicam o número de casos e a sua evolução até o final do estudo. As setas cinzas demonstram as evoluções que não ocorreram.

Os achados ultrassonográficos estão resumidos na Tabela 3. A redução do volume uterino durante o tratamento foi observada apenas nas pacientes que utilizaram 6M-LeuproSC, sendo os volumes uterinos significativamente menores nesse grupo em comparação ao 3M-LeuproIM após 18 meses ($p = 0,02$).

A redução significativa do diâmetro mamário foi observada apenas na mama direita das pacientes tratadas com 6M-LeuproSC após 18 meses de tratamento ($p = 0,04$). Entretanto, ao considerar ambas as mamas em conjunto, não houve diferença significativa entre os dois protocolos terapêuticos.

A espessura do eco endometrial manteve-se entre 0 e 0,2 cm, sem diferenças significativas entre os grupos ao longo do tratamento.

A formação de nódulo não inflamatório no local da aplicação (depósito da medicação) foi avaliada por ultrassonografia realizada uma semana após a administração do GnRHa. A presença de nódulo local foi identificada em 100% das pacientes em uso de 6M-LeuproSC e em 50% daquelas em uso de 3M-LeuproIM. O tamanho do nódulo foi maior após a primeira dose no grupo 6M-LeuproSC, em comparação ao 3M-LeuproIM (1,3 cm vs. 0,1 cm; $p = 0,03$). Nos demais momentos de tratamento, entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos, com diâmetros medianos variando entre 1,1 cm e 1,4 cm em ambos ao longo do acompanhamento.

TABELA 3. Parâmetros ultrassonográficos evolutivos durante os 18 meses de tratamento com GnRHa.

6-meses Leupro-SC (n = 13)				
Tempo	0m	6m	12m	18m
Vol Ut (cm ³)	4,5 (3,0-5,0)	2,7 (2,0-4,4)	3,2 (2,4-5,1) *	2,1 (1,6-2,6) &
Endom (cm)	0,1 (0,1-0,2)	0,1 (0,0-0,2)	0,1 (0,0-0,2)	0,0 (0,0-0,1)
Mama D (cm)	1,6 (0,9-3,0) #	0,8 (0,4-1,0)	1,2 (0,6-1,6)	0,6 (0,4-0,8) #
Mama E (cm)	1,5 (0,9-3,0)	0,8 (0,4-1,2)	1,3 (0,6-1,4)	0,6 (0,5-0,9)
Nódulo (cm)	1,3 (0,9-1,6) @	1,4 (1,2-1,5)	1,1 (1,0-1,5)	0,7 (0,6-1,4)
3-meses Leupro-IM (n = 10)				
	0m	6m	12m	18m
Vol Ut (cm ³)	4,7 (4,4-8,0)	3,4 (2,8-9,7)	4,6 (4,3-7,0) *	4,9 (3,8-6,9) &
Endom (cm)	0,2 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,2)	0,2 (0,0-0,2)	0,1 (0,0-0,2)
Mama D (cm)	1,9 (1,2-3,1)	0,8 (0,4-1,7)	0,9 (0,3-1,9)	0,8 (0,5-1,2)
Mama E (cm)	1,5 (1,0-2,8)	1,0 (0,6-1,7)	0,9 (0,5-1,7)	0,8 (0,5-1,3)
Nódulo (cm)	0,1 (0,0-1,1) @	0,8 (0,0-1,9)	1,3 (1,0-1,6)	1,2 (0,0-2,1)

Os valores representam mediana (p25-75) e foi realizado o teste *Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks* para análise estatística. Vol Ut: volume uterino; Endom: espessura endométrio; Mama D: maior diâmetro mama direita; Mama E: maior diâmetro mama esquerda; Nódulo: diâmetro do nódulo no local da aplicação. * p = 0,05 (Eligard® vs. Lupron®, tempo 12m); & p = 0,02 (Eligard® vs. Lupron®, tempo 18m); # p = 0,04 (Eligard® tempo 0 vs. tempo 18m); @ p = 0,03 (Eligard® vs. Lupron®, tempo 0).

Como existe grande subjetividade na avaliação clínica do nódulo local, optamos por descrever apenas a presença ou ausência do nódulo residual ao exame físico. A presença de nódulo foi identificada pela palpação em 75% das pacientes em uso de 6M-LeuproSC e em 25% das pacientes em uso de 3M-LeuproIM. Ressalta-se que a presença do nódulo correspondeu apenas ao depósito da medicação no subcutâneo, sem sinais inflamatórios associados. Tivemos a ocorrência de eventos adversos locais em apenas cinco pacientes distintas, e apenas em uma aplicação, sem necessidade de tratamento, interrupção ou troca de medicação (Figura 6).



FIGURA 6. Eventos adversos locais. Fotos autorizadas pelos responsáveis das pacientes em que demonstra os cinco eventos adversos locais que tivemos após a aplicação dos GnRHs.

Os valores de LH foram obtidos tanto 2 horas após a aplicação do GnRHa, quanto não estimulado colhido uma semana após a dose. Os resultados hormonais estão apresentados na Tabela 4 e na Figura 7.

TABELA 4. Concentrações de LH não estimulado e LH 2h após dose terapêutica com GnRHa durante os 18 meses de tratamento.

LH não estimulado (UI/L)	0m	6m	12m	18m
Grupo A	1,7 (1,4-4,6) *	0,4 (0,4-0,7)	0,3 (0,2-0,4)	0,1 (0,08-0,1)
Grupo B	0,3 (0,3-0,5) *	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,1-0,3)	0,1 (0,07-0,1)
Grupo C	1,7 (1,3-5,6) *	0,7 (0,4-1,9)	0,4 (0,3-0,7)	0,3 (0,07-0,3)
Grupo D	1,2 (0,3-1,3) *	1,2 (0,4-1,5)	0,5 (0,1-0,9)	0,3 (0,2-0,5)
LH 2h após GnRHa (UI/L)	0m	6m	12m	18m
Grupo A	4,3 (2,2-9,9) &	1,3 (0,8-1,8)	1,4 (0,6-1,8)	1,0 (0,6-2,1)
Grupo B	1,6 (0,7-2,5)	0,7 (0,5-0,9)	1,1 (0,4-1,5)	0,9 (0,4-1,0)
Grupo C	6,3 (2,1-34,0)	2,5 (2,2-3,8)	3 (2,0-3,5)	2,1 (1,8-2,4)
Grupo D	1,7 (1,7-1,7)	4,8 (2,1-7,4)	3,6 (1,7-4,5)	1,7 (1,2-2,7)

Os valores representam mediana (p25-75). A análise estatística foi feita com o teste de *Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks* quando os valores de LH de um mesmo indivíduo foram comparados ao longo do tempo, e com o teste de *Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks* para comparação dos valores de LH de um mesmo tempo entre os grupos. **LH não estimulado:** LH colhido com uma semana de diferença em relação à data de aplicação do análogo; **LH após dose GnRHa:** LH colhido 2h após a aplicação do análogo **Grupo A:** grupo Eligard®, virgem de tratamento; **Grupo B:** grupo Eligard®, com tratamento prévio com outro análogo; **Grupo C:** grupo Lupron®, virgem de tratamento; **Grupo D:** grupo Lupron®, com tratamento prévio. * $p < 0,01$ (tempo 0 vs. tempos 6, 12, 18m); & $p = 0,05$ (tempo 0 vs. tempos 6, 12, 18m).

Durante o período de 18 meses de tratamento, houve redução significativa dos valores de LH não estimulado em todos os grupos. Ao analisarmos cada grupo isoladamente em um determinado momento, observou-se que o grupo B (pacientes que já faziam uso de 3M-LeuproliM antes de ingressar neste estudo) apresentava mediana de LH menor em relação aos demais grupos no momento da randomização e após 6 meses de tratamento com 6M-LeuproSC. Com 6 meses de tratamento as medianas se encontravam abaixo de 1 UI/L, exceto o grupo D. Aos 12 e 18 meses de

acompanhamento, as medianas dos valores de LH tornaram-se mais uniformes, permanecendo todas abaixo de 0,6 UI/L.

Como esperado, os valores de LH 2h após a aplicação do análogo foram maiores em pacientes virgens de tratamento (grupos A e C), não havendo diferença significativa entre eles. Em uma das pacientes do grupo C, um valor de LH acima de 40 UI/L foi observado após a primeira dose de 3M-LeuproIM, sendo esse valor maior que o observado em outros pacientes no momento da randomização. Nesta paciente, a ressonância magnética foi normal e a causa da puberdade precoce permaneceu idiopática.

Com 6 meses de tratamento as medianas se encontravam abaixo de 4 UI/L, exceto o grupo D, e após esse período todos os grupos ficaram abaixo dessa referência.

Como demonstrado na Figura 7, a amplitude de variação foi sempre maior nas pacientes que usaram 3M-LeuproIM em comparação aos grupos tratados com 6M-LeuproSC, sugerindo um efeito mais homogêneo de supressão do LH durante o uso de 6M-LeuproSC.

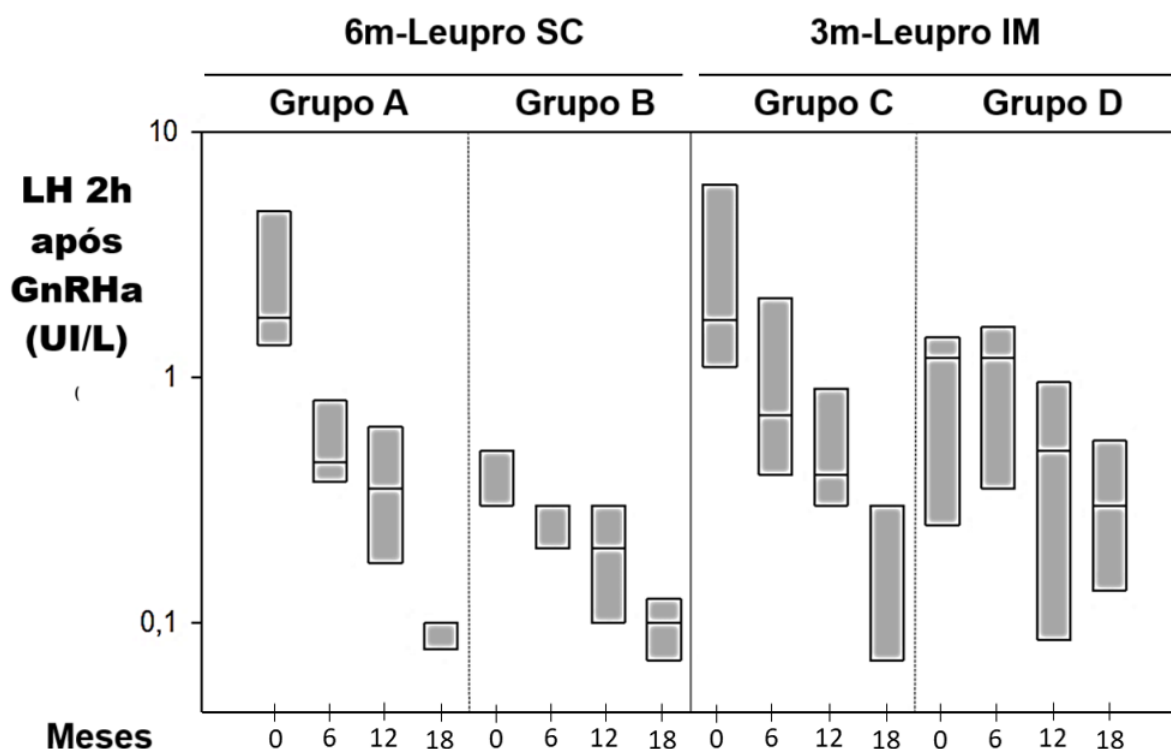


FIGURA 7. Progressão dos valores de LH 2h após dose terapêutica com GnRHα durante o período de estudo. Grupos A e C: virgens de tratamento. Grupos B e D: estavam em uso prévio de GnRHα.

Os achados relacionados à percepção das pacientes e familiares quanto à conveniência e aceitabilidade no uso das medicações estão resumidos na Tabela 5.

TABELA 5. Percepção de pacientes e familiares (escore 0 a 10) com valores de mediana e intervalo interquartil das variáveis de conveniência e aceitabilidade durante o tratamento.

	6-meses Leupro-SC			3-meses Leupro-IM		
	0m	6m	12m	0m	6m	12m
Dor Punção (0-10)	4,0 (4,0-7,7)	4,0 (3,2-6,7) *	6,0 (3,5-7,2)	3,5 (2,0-6,0)	1,5 (0-4,0) *	4,0 (1,5-5,5)
Dor Infusão (0-10)	5,0 (1,0-7,7)	4,0 (0-8,0)	6,0 (3,7-10,0)	1,5 (0-3,0)	2,0 (1,0-6,0)	4,5 (2,0-5,5)
Conveniência (0-10)	10,0 (8,0-10,0)	10,0 (8,0-10,0)	10,0 (9,5-10,0)	10,0 (8,0-10,0)	10 (9,75-10,0)	10,0 (9,5-10,0)
Facilidade (0-10)	9,0 (8,0-10,0)	9,0 (8,0-10,0)	10,0 (8,0-10,0)	10,0 (8,0-10,0)	10,0 (9,7-10)	10,0 (6,0-10,0)
Aceitação (0-10)	10,0 (9,0-10,0)	10,0 (7,5-10,0)	9,5 (7,5-10,0)	10,0 (9,5-10,0)	10,0 (9,5-10,0)	10,0 (9,5-10,0)
Medo (0-10)	8,0 (5,5-9,5)	8,0 (6,5-9,0) &	8,0 (5,5-8,5)	7,0 (0-8,2)	0 (0-7,2) &	0,5 (0-8,5)
Satisfação (0-10)	9,5 (9,0-10,0)	9,0 (8,2-10,0)	9,5 (8,5-10,0)	10,0 (9,7-10,0)	10,0 (9,7-10,0)	10,0 (9,7-10,0)

* p=0,01 (Eligard® vs. Lupron® 6m, *Mann-Whitney Rank Sun test*); & p=0,013 (Eligard® 6m vs. Lupron® 6m, *Mann-Whitney Rank Sun test*).

Apesar do uso de anestésico local (lidocaína a 4%, por 60 minutos), houve percepção de dor tanto durante a punção quanto durante a infusão em ambos os tratamentos. A intensidade da dor, representada por um escore de 0 a 10, foi consistentemente maior com o uso da 6M-LeuproSC em comparação ao uso da 3M-LeuproIM, fato este talvez relacionado ao maior calibre da agulha e que também explica a maior percepção de medo relatada antes da aplicação da 6M-LeuproSC. Ainda assim, a intensidade da dor foi, em geral, leve a moderada, e os escores de aceitação, facilidade e satisfação com o uso da medicação foram semelhantes entre os grupos.

Os principais achados comparativos são resumidos na Figura 8, que descreve os aspectos em que as formulações apresentam similaridade (↔) ou melhor resultado para uma das formulações (→ ou ←).

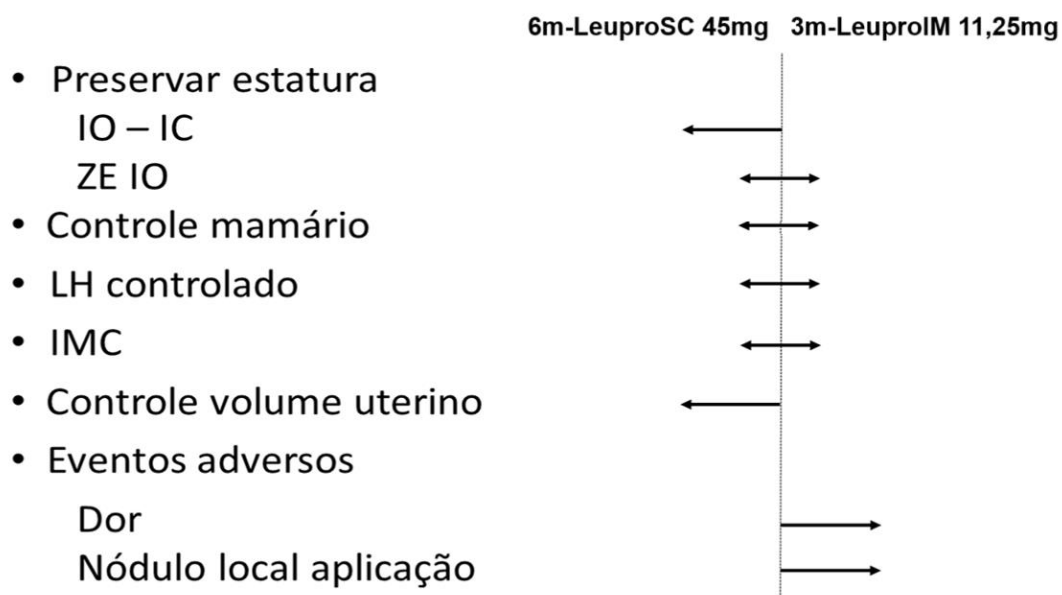


FIGURA 8. Resumo dos principais achados comparativos observados ao final dos 18 meses de tratamento com 6M-LeuproSC versus 3M-LeuproIM. As setas indicam o desvio de vantagens (→ ou ←) ou similaridade (↔) durante o tratamento com ambas as apresentações da leuprorrelina.

4. DISCUSSÃO

O tratamento da PPC com GnRHa é considerado padrão-ouro e consolidou-se nas últimas quatro décadas como a principal estratégia terapêutica para preservar a estatura final e promover adequada supressão puberal [11-13]. Durante esse período, diferentes formulações foram desenvolvidas, incluindo apresentações mensais, trimestrais e, mais recentemente, semestrais, tanto por via intramuscular quanto subcutânea, com eficácia na supressão hormonal e adequada segurança [4, 15, 16]. No entanto, comparações diretas entre formulações trimestrais e semestrais permanecem escassas, justificando a relevância do presente estudo.

Neste estudo observou-se que tanto a formulação trimestral intramuscular quanto a semestral subcutânea foram eficazes em normalizar a velocidade de crescimento e reduzir o avanço da idade óssea em relação à idade cronológica. Esses achados estão de acordo com a literatura, que demonstra melhora do prognóstico estatural quando o tratamento é iniciado precocemente e mantido até idade óssea adequada [9, 10]. Embora a redução do avanço da idade óssea tenha sido mais significativa no grupo 6M-LeuproSC, essa diferença não se traduziu em benefício adicional no escore de estatura ajustado à idade óssea durante os 18 meses de acompanhamento, sugerindo que a relevância clínica deste achado precisa ainda ser confirmada. Resultados semelhantes já haviam sido descritos em análises comparativas entre formulações mensais e trimestrais, em que a supressão hormonal nem sempre se correlaciona com ganhos adicionais de altura final [1, 5].

Outro achado relevante do presente estudo foi a maior redução do volume uterino entre as pacientes tratadas com 6M-LeuproSC, sugerindo uma supressão estrogênica mais robusta. Essa hipótese é reforçada por estudos prévios que apontam que a avaliação ultrassonográfica do útero possa refletir de forma sensível a atividade

estrogênica residual durante o tratamento ^[17]. Limitações metodológicas relacionadas à variabilidade dos imunoenaios de estradiol dificultam a comparação direta dos achados ultrassonográficos uterinos com as concentrações de estradiol ^[1, 4].

No monitoramento bioquímico, ambas formulações determinaram valores de LH não estimulados consistentemente abaixo de 1 UI/L, considerado como um indicador de supressão adequada do eixo hipofisário-gonadal ^[1]. Além disso, as concentrações de LH 2h após a dose terapêutica permaneceram abaixo do valor de corte de 4 UI/L em praticamente todos os grupos, reforçando a eficácia das duas estratégias. Esses achados estão em consonância com recomendações atuais, que propõem tanto o uso do LH não estimulado quanto de medidas pós-dose como ferramentas válidas de monitoramento ^[4, 11].

Em relação à segurança, não foram observados eventos adversos sistêmicos relevantes durante o acompanhamento. Contudo, houve maior frequência de nódulos palpáveis e de maior tamanho no grupo tratado com 6M-LeuproSC. Essa diferença pode ser explicada pela composição das formulações: enquanto a 6M-LeuproSC, utiliza tecnologia Atrigel®, que forma um depósito sólido no subcutâneo após a aplicação, a 3M-LeuproIM, é veiculada em microesferas liofilizadas de reabsorção intramuscular ^[14-16]. Apesar da maior ocorrência de nódulos locais, não houve sinais inflamatórios significativos ou impacto na eficácia terapêutica, o que está de acordo com relatos prévios que descrevem tais achados como eventos esperados e autolimitados ^[6, 7].

A literatura descreve que abscessos estéreis podem ocorrer em até 3% dos pacientes em uso de GnRHa, geralmente relacionados à reação ao polímero carreador, sendo nesses casos necessária a troca de formulação ^[10, 11]. Em nosso

estudo, nenhum caso de abscesso foi documentado, reforçando o perfil de segurança já estabelecido para ambas as apresentações.

Do ponto de vista da experiência do paciente e família, a análise de conveniência, aceitação e satisfação foi elevada em ambos os grupos, embora a 6M-LeuproSC tenha sido associada a maior percepção de dor e medo durante a aplicação. Esse achado reflete a maior viscosidade e o processo de solidificação local do veículo Atrigel®, previamente descrito como responsável por maior desconforto no momento da aplicação [3, 15]. Ainda assim, os altos índices de satisfação sugerem que o benefício de intervalos mais longos entre aplicações supera o impacto do desconforto imediato.

Entre as limitações do presente estudo destacam-se o número reduzido de participantes, o curto período de acompanhamento e a ausência de cegamento completo na avaliação clínica. Esses fatores limitam a extrapolação dos resultados e reforçam a necessidade de novos estudos multicêntricos, com amostras maiores e seguimento até a altura final. A literatura internacional reforça que análises de longo prazo são fundamentais para esclarecer o impacto definitivo das formulações mais recentes sobre a estatura adulta, composição corporal e saúde reprodutiva [5, 9].

Por fim, nossos achados sugerem que a 6M-LeuproSC apresenta eficácia comparável à 3M-LeuproIM, com potencial vantagem no controle do avanço da idade óssea e na redução do volume uterino, embora associada a maior incidência de reações locais. Esses resultados reforçam a aplicabilidade clínica da 6M-LeuproSC como alternativa eficaz no tratamento da PPC, especialmente em cenários em que a redução da frequência de aplicações representa ganho na adesão e melhor conveniência para pacientes e famílias.

5. CONCLUSÃO:

O uso de 6M-LeuproSC no tratamento de meninas com PPC demonstrou redução mais acentuada sobre o avanço da idade óssea quando comparado ao uso de 3M-LeuproIM, enquanto a previsão de estatura final foi preservada de maneira semelhante em ambos os tratamentos. Além disso, o 6M-LeuproSC apresentou melhores resultados que o 3M-LeuproIM na redução do volume uterino. Por outro lado, o uso de 6M-LeuproSC esteve associado a maior frequência e intensidade de dor no local da aplicação. A presença do depósito da medicação também foi observada mais frequentemente nas pacientes que receberam 6M-LeuproSC, sem, contudo, estar associada a processo inflamatório reacional.

7. ANEXOS

ANEXO 1. Questionário sobre conveniência e satisfação relacionadas à aplicação das medicações.

TEMPO	RESPOSTA
RELACIONADO À INJEÇÃO	
Conservação do medicamento	(S/N)
Adequação térmica	(S/N)
Anestesia tópica	(S/N)
Profissional que injetou	
Limpeza antes da injeção	(S/N)
Explicação antes da injeção	(S/N)
DURANTE A INJEÇÃO	
Dificuldades durante a injeção	(S/N), descrever:
Dor na punção	(0-10)
Dor durante a infusão	(0-10)
Hiperemia	(S/N)
Prurido	(S/N)
Percepção de nódulo	(S/N)
IMEDIATAMENTE APÓS A INJEÇÃO	
Dor local	(0-10)
Hiperemia	(S/N)
Prurido	(S/N)
Percepção de nódulo	(S/N)
Depressão no local da punção	(S/N)
1 SEMANA APÓS A INJEÇÃO	
Dor local	(0-10)
Hiperemia	(S/N)
Prurido	(S/N)
Percepção de nódulo	(S/N)
Depressão no local da punção	(S/N)
TÓPICOS DE PERCEPÇÃO GERAL	
Conveniência da injeção	(0-10)
Fácil injeção	(0-10)
Aceitação da injeção	(0-10)
Medo antes da injeção	(0-10)
Medo após injeção	(0-10)

Interferência em atividades habituais (atividades sociais e esportivas)	(S/N), descrever:
Interferência na frequência escolar	(S/N), descrever:
Como é difícil acompanhar o tratamento	(0-10)
Dificuldade para seguir o tratamento causado por eventos adversos	(0-10)
Quanto os eventos adversos modificam a satisfação com o tratamento	(0-10)
Quão trabalhoso é o planejamento da aplicação	(0-10)
Controle dos sinais puberais	(0-10)
Satisfação em relação ao intervalo entre as doses	(0-10)
Satisfação geral com os resultados do tratamento	(0-10)

ANEXO 2. Resultados individuais observados no início do estudo das pacientes que completaram o protocolo de tratamento por 18 meses.

ELIGARD	TH	ZTH	IC início	Est início	ZE início	Peso início	ZIMC início	IO início	ZIO início	IO-IC início	Tanner M início	Tanner P início
1	156,8	-1,01	8,64	134	0,49	38,8	1,69	11	-1,35	2,36	3	2
3	154,5	-1,36	9,43	144,4	1,46	34	-0,08	12	-0,87	2,57	3	4
5	167,5	0,64	7,06	132	1,76	28,3	0,44	10	-0,88	2,94	3	1
7	154,5	-1,36	7,38	132,8	1,52	30,2	0,77	11	-1,52	3,62	3	1
9	160	-0,52	7,28	133	1,73	35,3	1,67	10	-0,72	2,72	2	2
11	160,5	-0,44	8,26	130,8	0,34	27,3	0,03	11	-1,80	2,74	3	1
12	160,75	-0,40	9,69	135	-0,16	35,5	1,00	11	-1,21	1,31	3	3
14	162	-0,21	8,36	145	2,49	32,4	-0,29	11	0,18	2,64	3	1
17	152,5	-1,67	9,51	140,4	0,79	49,2	2,03	12	-1,41	2,49	3	4
19	163,1	-0,04	7,82	131,4	0,85	27,4	0,08	11	-1,72	3,18	3	3
22	159,5	-0,59	8,15	140,8	2,01	44,6	1,95	11	-0,40	2,85	4	2
25	167,5	0,64	8,07	133,5	0,94	29,4	0,34	11	-1,42	2,93	3	1
30	157,25	-0,94	7,39	132	1,39	26,9	-0,08	10	-0,88	2,61	4	2

LUPRON

2	150,75	-1,94	8,45	134,5	0,79	31,5	0,64	11	-1,72	2,55	4	3
6	154,5	-1,36	8,35	137,2	1,30	44,3	2,06	11	-1,83	2,65	3	2
8	165	0,26	8,41	156,8	4,10	47,5	1,25	11	1,78	2,59	4	3
10	159,5	-0,59	9,17	144,2	1,64	40,6	1,13	11	-0,90	1,83	4	2
13	162,5	-0,13	8,66	138,6	1,22	28,1	-0,87	10	-0,71	1,34	3	2
15	172,5	1,42	9,55	149,4	2,04	39,6	0,47	11	1,69	1,45	3	2
18	156,4	-1,07	7,71	139,4	2,21	38,3	1,50	10	-0,60	2,29	3	1
20	153	-1,59	9,2	147,6	2,14	49,4	1,77	11	0,54	1,8	3	2
24	164,5	0,18	8,85	143	1,74	52	2,19	11	-0,10	2,15	3	1
26	150,5	-1,97	5,79	126,8	2,61	30,3	1,71	8,83	-0,91	3,04	3	2

Target Height (cm); ZTH: escore Z da estatura alvo; IC: idade cronológica (anos); ZE: escore Z da estatura, ZIMC: escore Z do índice de massa corpórea; IO: idade óssea (anos); ZIO: escore Z da estatura para sua idade óssea; IO-IC: grau de avanço da IO (anos).

ANEXO 3. Resultados individuais observados após 6 meses de estudo das pacientes que completaram o protocolo de tratamento por 18 meses.

ELIGARD	IC 6m	Est 6m	ZE 6m	Peso 6m	ZIMC 6m	IO 6m	ZIO 6m	IO-IC 6m	Tanner M 6m	Tanner P 6m
1	9,1	136,6	0,55	38,6	1,42	11	-0,99	1,9	3	3
3	9,89	146,4	1,33	34,9	-0,22	12	-0,61	2,11	3	4
5	7,52	134,4	1,69	26,1	-0,77	10	-0,51	2,48	4	3
7	7,84	134,8	1,40	34	1,22	11	-1,24	3,16	3	1
9	7,74	135	1,52	38,8	1,83	10	-0,42	2,26	2	3
11	8,72	134	0,42	30,1	0,29	11	-1,35	2,28	3	1
12	10,14	137,2	-0,22	35,8	0,75	11	-0,90	0,86	3	3
14	8,82	147,8	2,46	35,5	0,04	11	0,56	2,18	3	2
17	9,97	141,4	0,54	50,7	1,99	12	-1,27	2,03	4	3
19	8,28	133	0,70	30,3	0,57	11	-1,49	2,72	3	3
22	8,63	142,2	1,77	45	1,81	11	-0,21	2,37	4	2
25	8,53	135	0,80	29,9	0,19	11	-1,21	2,47	2	1
30	7,85	132,4	1,01	28,7	0,34	10	-0,82	2,15	4	2

LUPRON

2	8,91	137	0,75	33,1	0,60	12	-1,86	3,09	4	3
6	8,8	139,5	1,21	49,7	2,20	12	-1,53	3,2	3	2
8	8,87	161	4,30	51,4	1,28	12	1,38	3,13	4	4
10	9,72	146,8	1,53	43	1,10	12	-0,55	2,28	4	4
13	9,14	142	1,31	29,5	-0,99	11	-0,23	1,86	3	2
15	10,01	151,8	2,02	39,7	0,17	12	0,12	1,99	3	2
18	8,17	141,2	2,08	43,2	1,81	11	-0,35	2,83	3	1
20	9,74	148,8	1,82	52,1	1,79	12	-0,28	2,26	3	2
24	9,31	145	1,62	53,2	2,09	11	0,18	1,69	3	1
26	6,25	128,4	2,20	34,2	2,05	10	-1,44	3,75	3	2

Target Height (cm); ZTH: escore Z da estatura alvo; IC: idade cronológica (anos); ZE: escore Z da estatura, ZIMC: escore Z do índice de massa corpórea; IO: idade óssea (anos); ZIO: escore Z da estatura para sua idade óssea; IO-IC: grau de avanço da IO (anos).

ANEXO 4. Resultados individuais observados após 12 meses de estudo das pacientes que completaram o protocolo de tratamento por 18 meses.

ELIGARD	IC 12m	Est 12m	ZE 12m	Peso 12m	ZIMC 12m	IO 12m	ZIO 12m	IO-IC 12m	Tanner M 12m	Tanner P 12m
1	9,56	138,4	0,42	36,5	0,90	11	-0,73	1,44	4	3
3	10,35	147	1,06	37,7	0,18	12	-0,53	1,65	4	4
5	7,98	136	1,43	26,6	-0,91	10	-0,27	2,02	2	2
7	8,3	137,8	1,39	36,5	1,24	12	-1,75	3,7	3	2
9	8,2	137,2	1,46	41,4	1,87	10	-0,09	1,8	3	3
11	9,2	135	0,23	31,2	0,34	12	-2,12	2,8	3	1
12	10,61	138,5	-0,36	38,5	0,95	11	-0,72	0,39	3	3
14	9,28	151	2,56	37,1	-0,06	11	1,00	1,72	2	2
17	10,43	143,2	0,45	49,4	1,75	12	-1,03	1,57	4	4
19	8,74	136,5	0,81	32,8	0,63	12	-1,92	3,26	4	3
22	9,08	144,8	1,80	46,5	1,71	11	0,15	1,92	4	2
25	8,99	136,4	0,59	31,4	0,28	12	-1,94	3,01	2	1
30	8,33	135,2	0,98	28,8	-0,10	10	-0,39	1,67	4	2

LUPRON

2	9,37	139	0,72	37,3	1,03	12	-1,59	2,63	4	3
6	9,26	142,5	1,32	55	2,28	12	-1,13	2,74	3	2
8	9,33	163,8	4,24	57,7	1,53	12	1,77	2,67	4	4
10	10,18	150	1,63	47,4	1,27	12	-0,12	1,82	4	3
13	9,6	142,8	1,08	31,6	-0,55	11	-0,12	1,4	4	3
15	10,47	153,5	1,81	41,5	0,20	12	0,35	1,53	3	2
18	8,6	143,4	2,02	45	1,76	12	-1,01	3,4	4	1
20	10,2	151	1,77	53,8	1,83	12	0,01	1,8	3	2
24	9,77	148	1,70	61,9	2,31	11	0,59	1,23	3	1
26	6,71	130,4	1,89	37,5	2,17	10	-1,12	3,29	4	4

TH: *Target Height* (cm); ZTH: escore Z da estatura alvo; IC: idade cronológica (anos); ZE: escore Z da estatura, ZIMC: escore Z do índice de massa corpórea; IO: idade óssea (anos); ZIO: escore Z da estatura para sua idade óssea; IO-IC: grau de avanço da IO (anos).

ANEXO 5. Resultados individuais observados após 18 meses de estudo das pacientes que completaram o protocolo de tratamento.

ELIGARD	IC 18m	Est 18m	ZE 18m	Peso 18m	ZIMC 18m	IO 18m	ZIO 18m	IO-IC 18m	Tanner M 18m	Tanner P 18m
1	10	139,8	0,30	37,8	0,88	12	-1,49	2	3	3
3	10,83	149	0,89	40,3	0,32	12	-0,26	1,17	3	4
5	8,44	138,2	1,38	29,9	-0,17	11	-0,76	2,56	3	3
7	8,76	140,2	1,39	37,6	1,12	12	-1,43	3,24	3	2
9	8,66	140,2	1,46	42,4	1,69	11	-0,48	2,34	3	3
11	9,88	138,5	0,18	33,8	0,35	12	-1,66	2,12	3	2
12	11,07	139,8	-0,61	40,8	1,04	12	-1,49	0,93	3	3
14	9,74	153,5	2,48	38	-0,26	12	0,35	2,26	2	2
17	10,89	144,2	0,15	51,5	1,76	12	-0,90	1,11	4	4
19	9,19	138,5	0,78	32,6	0,29	12	-1,66	2,81	3	3
22	9,55	146,6	1,64	51	1,85	12	-0,58	2,45	4	2
25	9,45	138,2	0,53	35,5	0,80	12	-1,70	2,55	2	1
30	8,77	137,2	0,92	30,2	-0,05	11	-0,90	2,23	4	3

LUPRON

2	9,83	139,8	0,44	39,2	1,11	12	-1,49	2,17	4	4
6	9,73	143,8	1,09	58,7	2,32	12	-0,95	2,27	3	3
8	9,73	165	4,03	58,7	1,46	12	1,93	2,27	4	4
10	10,65	151	1,32	52,5	1,54	12	0,01	1,35	4	4
13	10,1	144	0,85	31,9	-0,74	11	0,04	0,9	4	3
15	10,93	155,8	1,73	42	-0,03	12	0,67	1,07	2	2
18	9,08	146	1,98	50,2	1,92	12	-0,66	2,92	3	1
20	10,66	152	1,68	59,2	1,91	12	0,15	1,34	3	2
24	10,23	149,2	1,44	64,8	2,31	12	-0,23	1,77	3	2
26	7,2	133,4	1,89	40,1	2,15	10	-0,66	2,8	4	3

TH: *Target Height* (cm); ZTH: escore Z da estatura alvo; IC: idade cronológica (anos); ZE: escore Z da estatura; ZIMC: escore Z do índice de massa corpórea; IO: idade óssea (anos); ZIO: escore Z da estatura para sua idade óssea; IO-IC: grau de avanço da IO (anos).

ANEXO 6. Resultados ultrassonográficos e laboratoriais no início do estudo das pacientes que completaram o protocolo de tratamento por 18 meses.

GRUPO 1	Mama D início	Mama E início	Nódulo início	Útero início	Endométrio início	LH início	LH pós dose início	FSH início	ESTRADIOL início	DHEAS início
1	1,5	1,5	1,7	4,1	0,2	4,6		1,1		42,6
7	3,1	3,3	0,9	4,9	0,1	2	2,3	1,7		20,09
11	0,6	0,2	1,6	4,5	0,2	1,4	1,9	0,3		33,8
19	6,5	6,5	0,8	12,9	0,1	5,2	10,1	2	39,9	39,2
22	2,1	2,2	1,2	7,5	0,2	1,2	9,9	0,4	21	84,6
25	3	3	0,6	5,2	0,1	1,5	4,3	0,7	11,8	20
GRUPO 2										
2	2	1,5	0,3	16,2	0,1	5,2		2,2		26,5
8	4,4	4,7	0	4,8	1,1	7		2,4		100
20	1,8	1	0	4,5	0	1,5	6,3	0,7	11,8	86,3
24	0	0	0	1,6	0	0,7	0,8	0,7	11,8	79,8
26	3,1	2,8	0	12,3	0,2	1,7	43,2	3,1	11,8	36,1
GRUPO 3										
3	0,9	0,9	1,7	3,2	0,1	0,5		1,7	11,8	158
5	0,8	0,9	1,1	1	0,1	0,3		0,3	11,8	32
9	1,6	1,4	0,5	0,6	0	0,3		0,3	11,8	100,3
12	1,3	1,5	1,8	2,9	0,2	0,5		0,3	17	61,6
14	1,9	1,4	1,3	3	0,1	0,3		0,3	23	14,5
17	4,6	4,4	1,4	4,5	0,1	0,5	2,5	1,6	17	135,7
30	0,8	0,8	1,3	4,5	0,2	0,2	0,7	0,6	11,8	86
GRUPO 4										
6	1,4	1,4	1,1	8	0,2	1,2		3,1	18	31,7
10	2,1	1,7	1,6	4,6	0,2	1,7		0,5	11,8	48
13	0,8	0,7	0,9	4,4	0,2	1,2		0,3	18	53,7
15	4	3,9	0	3,2	0,1	0,3		1,2	11,8	85,1
18	1,2	1,5	2,1	6,1	0,3	0,2	1,7	0,3	11,8	35,2

USG mamas (cm); USG nódulo (cm); USG útero (ml); USG endométrio (cm); LH (mUI/mL); FSH (mUI/mL); Estradiol (pg/mL), DHEAS (mcg/dL).

Grupo 1. Virgens de tratamento que foram randomizadas para Eligard®.

Grupo 2. Virgens de tratamento que foram randomizadas para Lupron®.

Grupo 3. Já faziam uso do Lupron® e após randomização passaram a utilizar Eligard®.

Grupo 4. Já faziam uso do Lupron® e após a randomização manteve o seu uso.

ANEXO 7. Resultados ultrassonográficos e laboratoriais com 6 meses de estudo das pacientes que completaram o protocolo de tratamento por 18 meses.

GRUPO 1	Mama D 6m	Mama E 6m	Nódulo 6m	Útero 6m	Endométrio 6m	LH 6m	LH pós dose 6m	FSH 6m	ESTRADIOL 6m	DHEAS 6m
1	0,8	0,7	1,2	1,9	0,1	0,4	0,7	0,3	22,7	57,8
7	0	0	1,4	2,7	0,1	0,5	1	1	14	54,6
11	0,4	0,8	1,6	5,9	0,3	0,3	0,8	0,7	11,8	54
19	0,9	0,9	1,3	4,8	0,2	0,7	1,8	1,7	11,8	23,7
22	1,5	1,7	1,1	2,1	0,3	1,1	5	1,5	13,2	120,3
25	0,4	0,3	1,5	4,3	0,2	0,4	1,7	0,4	11,8	26,4
GRUPO 2										
2	4	4,6	1,9	5,9	0,1	2,4	3,7	2,9	45	50,6
8	0,9	1,1	0	11,2	0,2	1,8	4,2	2,5	24	126,2
20	1,7	1,7	0,8	1,5	0,1	0,5	1,8	0,4	13,5	112,3
24	0,3	0,3	0,7	2,8	0	0,3	2,3	0,7	11,8	144,6
26	0,7	0,6	0,9	3,6	0,1	0,7	2,5	1,8	11,8	48,5
GRUPO 3										
3	2,8	2,8	0	1,9	0	0,4	0,9	1,5	11,8	149,8
5	1,6	1,9	0,6	2,8	0	0,3	0,9	0,7	11,8	44,6
9	0,9	1	1,6	5,2	0,2	0,3	0,8	0,9	11,8	87,4
12	0	0	1,7	2,7	0,1	0,1	0,7	0,3	11,8	97,8
14	0,6	0,5	1,4	1,7	0	0,2	0,6	0,4	11,8	45,4
17	0,6	0,7	1,5	2,2	0	0,2	0,5	1,6	11,8	231,3
30	0,9	1,1	1,3	2,4	0,2	0,2	0,4	0,6	11,8	83,9
GRUPO 4										
6	4,4	4,2	0	11	0,1	1,2	4,8	2,5	18	41,7
10	1,3	1,3	1,6	9,7	0,3	1,7	10,9	1	15,4	57,2
13	0,4	0,7	2,3	3,3	0,2	1,5	6,3	1	11,8	45,7
15	0,7	1	0	3	0,1	0,4	2,2	0,3	11,8	81,6
18	0,3	0,5	2,3	1,3	0	0,3	1,9	0,6	11,8	42,3

USG mamas (cm); USG nódulo (cm); USG útero (ml); USG endométrio (cm); LH (mUI/mL); FSH (mUI/mL); Estradiol (pg/mL), DHEAS (mcg/dL).

Grupo 1. Virgens de tratamento que foram randomizadas para Eligard®.

Grupo 2. Virgens de tratamento que foram randomizadas para Lupron®.

Grupo 3. Já faziam uso do Lupron® e após randomização passaram a utilizar Eligard®.

Grupo 4. Já faziam uso do Lupron® e após a randomização manteve o seu uso.

ANEXO 8. Resultados ultrassonográficos e laboratoriais com 12 meses de estudo das pacientes que completaram o protocolo de tratamento por 18 meses.

GRUPO 1	Mama D 12m	Mama E 12m	Nódulo 12m	Útero 12m	Endométrio 12m	LH 12m	LH pós dose 12m	FSH 12m	ESTRADIOL 12m	DHEAS 12m
1	2,5	2,1	1,2	3,2	0	0,2	0,6	1,1	11,8	74,8
7	1,7	1,4	0,7	2,7	0,2	1,3	3	1,9	17	61,3
11	0,5	0,5	1,1	9,2	0,3	0,4	1,8	2	20	54,4
19	1,2	1,4	0,7	0,9	0,2	0,4	1,5	1,4	11,8	50,2
22	2,1	2,2	1,2	7,5	0,2	0,1	0,4	0,5	11,8	147
25	0,5	0,6	1,5	2,5	0	0,3	1,4	0,4	11,8	24,3
GRUPO 2										
2	3,9	1,1	1,5	4,4	0,1	1,2	3	1,8	44	76,9
8	1,6	1,9	0,9	4,6	0,2	0,6	4,6	1,1	24,3	110,8
20	0	0,5	1,3	4,9	0,1	0,3	1,7	1		78,7
24	0	0	1,9	4,4	0	0,4	2	1,6	14,7	111,8
26						0,3	3,2	2,4	13,8	43
GRUPO 3										
3	1,1	1,3	1,9	10,9	0,2	0,2	0,6	1	18	198,3
5	0,6	0,5	0,8	2,6	0,2	0,1	1,1	1,1	11,8	61,5
9	1,6	1,3	1,5	1,2	0,1	0,6	1,7	2	11,8	71,5
12	1,4	1	1,1	3,2	0	0,3	2,4	0,6	27	75,7
14	0,5	0,5	1,5	3,2	0	0,1	1,1	0,5	20	71,2
17	0,9	0,8	1,1	2,3	0	0,3	0,3	0,3	13,7	204,8
30	1,2	1,4	1,1	4,3	0,1	0,07	0,2	0,5	11,8	135,9
GRUPO 4										
6	2,7	2,1	1,3	10,7	0,3	0,8	3,6	1,9	11,8	45,8
10	1,5	1,6	1,4	7,8	0,3	1,1	6,1	0,5	12,6	69,4
13	0,4	0,6	1	3	0,2	0,5	4	0,7	11,8	54,6
15	0,9	0,9	2,1	6,8	0,2	0,07	1,8	0,3	11,8	88,8
18	0,5	0,5	0,7	4,1	0	0,1	1,3	0,4	11,8	46,3

USG mamas (cm); USG nódulo (cm); USG útero (ml); USG endométrio (cm); LH (mUI/mL); FSH (mUI/mL); Estradiol (pg/mL), DHEAS (mcg/dL).

Grupo 1. Virgens de tratamento que foram randomizadas para Eligard®.

Grupo 2. Virgens de tratamento que foram randomizadas para Lupron®.

Grupo 3. Já faziam uso do Lupron® e após randomização passaram a utilizar Eligard®.

Grupo 4. Já faziam uso do Lupron® e após a randomização manteve o seu uso.

ANEXO 9. Resultados ultrassonográficos e laboratoriais com 18 meses de estudo das pacientes que completaram o protocolo de tratamento.

GRUPO 1	Mama D 18m	Mama E 18m	Nódulo 18m	Útero 18m	Endométrio 18m	LH 18m	LH pós dose 18m	FSH 18m	ESTRADIOL 18m	DHEAS 18m
1										
7	0,3	0,8	0,8	2	0,1	0,1	0,9	1,5	14,5	82
11	0,4	0,5	0,3	4,9	0,2	0,07		0,8	11,8	50,7
19	0,5	0,9	1,6	2,6	0		3,1	13,8	11,8	66,6
22	1,3	1	0,7	7,5	0,2	0,1	0,3	1	15,7	183
25	0,6	0,4	1,5	2,5	0,2	0,1	1,2	1,2	11,8	26,1
GRUPO 2										
2	0,5	0,5	0,6	5,1	0,2	0,3		2,4	45	64,4
8	1	1,3	1,9	8,8	0	0,3	2,4	1,8	12,3	118,5
20	1,3	1,3	0	2,8	0	0,07		1,9	11,8	104,5
24	1,2	1,1	0	4	0	0,07		1,5	11,8	116,4
26	0,5	0,7	2,1	3,8	0,1	0,3	1,8	2,6	11,8	66,5
GRUPO 3										
3	0,6	0,7	0,9	2,7	0	0,1		1,4	11,8	228,4
5	0,4	0,4	0,6	1,8	0	0,1		1,4	11,8	50,5
9	1,6	0,6	0,7	0,4	0	0,2	0,9	0,7	16,2	101,2
12	0,8	1,6	0,6	2	0	0,07		0,9	11,8	98,8
14	0,5	0,5	1,4	0,9	0		1	1,5	21,1	61,7
17	0,7	0,5	0,5	1,5	0	0,07		2,1	11,8	229,1
30	0,9	0,9	1,5	2,2	0,1	0,1	0,2	0,3	17,6	111,4
GRUPO 4										
6	1	1	0	13,3	0,3	0,3	1,7	11,8	45,1	
10	1,5	1,5	2,1	4,8	0,2	0,5		2,3	19	61,7
13	0,4	0,4	1,9	2,9	0,1	0,6	3	1,8	11,8	91,1
15	0,6	0,6	0	6,9	0	0,07		1,6	11,8	95,4
18	0,5	0,1	2,5	5,4	0,1	0,2	1	0,6	11,8	53,1

USG mamas (cm); USG nódulo (cm); USG útero (ml); USG endométrio (cm); LH (mUI/mL); FSH (mUI/mL); Estradiol (pg/mL), DHEAS (mcg/dL).

Grupo 1. Virgens de tratamento que foram randomizadas para Eligard®.

Grupo 2. Virgens de tratamento que foram randomizadas para Lupron®.

Grupo 3. Já faziam uso do Lupron® e após randomização passaram a utilizar Eligard®.

Grupo 4. Já faziam uso do Lupron® e após a randomização manteve o seu uso.

Obs.: Nos casos em que os valores não são disponíveis são os pacientes que não necessitaram continuar o bloqueio após os 18m de estudo.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KLEIN, K. O.; MILLER, B. S.; MAURAS, N. Unstimulated luteinizing hormone for assessment of suppression during treatment of central precocious puberty with 6-month subcutaneous leuprolide acetate: correlations with clinical response. *Hormone Research in Paediatrics*, v. 98, p. 514–523, 2025.
2. AGUIRRE, R. S.; EUGSTER, E. A. Central precocious puberty: from genetics to treatment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 32, p. 343–354, 2018.
3. ROBERTS, S. A.; KAISER, U. B. Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *European Journal of Endocrinology*, v. 183, p. R107–R117, 2020.
4. SILVERMAN, L. A.; GEFFNER, M. E.; BENSON, M. Long-acting gonadotropin-releasing hormone analogs for central precocious puberty, including 6-month subcutaneous leuprolide acetate 45 mg: use for treatment and monitoring. *Hormone Research in Paediatrics*, v. 98, p. 258–265, 2025.
5. YANG, C.; LIU, Z.; ZENG, L. et al. Pharmacotherapy for children with central precocious puberty or precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*, v. 104, e41936, 2025.
6. BRITO, V. N.; CANTON, A. P. M.; SERAPHIM, C. E. et al. Congenital and acquired mechanisms implicated in the etiology of central precocious puberty. *Endocrine Reviews*, v. 44, p. 193–221, 2023.
7. MAIONE, L.; BOUVATTIER, C.; KAISER, U. B. Central precocious puberty: recent advances in understanding the etiology and in clinical approach. *Clinical Endocrinology*, v. 95, p. 542–555, 2021.

8. MOISE-SILVERMAN, J.; SILVERMAN, L. A. A review of the genetics and epigenetics of central precocious puberty. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 1029137, 2022.
9. GUARALDI, F.; BECCUTI, G.; GORI, D. et al. Management of endocrine disease: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *European Journal of Endocrinology*, v. 174, p. R79–R87, 2016.
10. BEREKET, A. A critical appraisal of the effect of GnRH analogue treatment on final adult height of girls with central precocious puberty. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, v. 9, p. 33–48, 2017.
11. CAREL, J. C.; EUGSTER, E. A.; ROGOL, A. et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*, v. 123, e752–e762, 2009.
12. CHEN, M.; EUGSTER, E. A. Central precocious puberty: update on diagnosis and treatment. *Pediatric Drugs*, v. 17, p. 273–281, 2015.
13. BANGALORE KRISHNA, K.; FUQUA, J. S.; ROGOL, A. D. et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an international consortium. *Hormone Research in Paediatrics*, v. 91, p. 357–372, 2019.
14. ABBVIE INC. Lupron Depot-PED (leuprolide acetate for depot suspension): prescribing information. North Chicago, IL, [s.d.].
15. KLEIN, K. O.; FREIRE, A.; GRYNGARTEN, M. G. et al. A phase 3 trial of a small-volume subcutaneous 6-month leuprolide acetate treatment for central precocious puberty. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, e3660–e3671, 2020.

16. TOLMAR PHARMACEUTICALS. Eligard (leuprolide acetate for injectable suspension, for subcutaneous use): prescribing information. Buffalo Grove, IL, [s.d.].
17. ZENATY, D.; BLUMBERG, J.; LIYANAGE, N. et al. A 6-month clinical trial on the efficacy and safety of triptorelin pamoate 11.25 mg every 3 months in children with precocious puberty: a retrospective comparison with triptorelin acetate. *Hormone Research in Paediatrics*, v. 86, p. 188–195, 2016.
18. ARBOR PHARMACEUTICALS. Triptodur (triptorelin for extended-release injectable suspension, for intramuscular use): prescribing information. Atlanta, GA, [s.d.].
19. FUQUA, J. S. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 98, p. 2198–2207, 2013.
20. MILLER, B. S.; SHUKLA, A. R. Sterile abscess formation in response to two brand-name long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists. *Clinical Therapeutics*, v. 32, p. 1749–1751, 2010.
21. KLEIN, K.; YANG, J.; AISENBERG, J. et al. Efficacy and safety of a 6-month triptorelin formulation in patients with central precocious puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, v. 29, p. 1241–1248, 2016.
22. YANG, J.; SONG, Q.; GAO, S. et al. Efficacy of 3-month leuprorelin depot (11.25 mg) versus 1-month depot (3.75 mg) in Chinese girls with central precocious puberty: a prospective cohort study. *International Journal of Endocrinology*, v. 2022, 1043293, 2022.
23. LEE, J. W.; KIM, H. J.; CHOE, Y. M. et al. Significant adverse reactions to long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of

- central precocious puberty and early puberty. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, v. 19, p. 135–140, 2014.
24. LEE, P. A.; NEELY, E. K.; FUQUA, J. et al. Efficacy of leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty (CPP): growth outcomes during a prospective longitudinal study. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, v. 2011, p. 7, 2011.
 25. LUO, X.; HOU, L.; ZHONG, Y. et al. An open-label, multicenter clinical trial investigating the efficacy and safety of leuprorelin treatment for central precocious puberty in Chinese children. *Medicine*, v. 100, e28158, 2021.
 26. HAN, L.; ZHAI, C.; DA, L. et al. The effect of 3-month leuprolide acetate 11.25 mg formulation in children with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *Advances in Therapy*, 2025.
 27. TANNER, J. M.; DAVIES, P. S. W. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *Journal of Pediatrics*, v. 107, p. 317–329, 1985.
 28. BREIDBART, E.; ILKOWITZ, J.; REGELMANN, M. O. et al. Precocious puberty and GnRH analogs: current treatment practices and perspectives among U.S. pediatric endocrinologists. *Hormone Research in Paediatrics*, 2024.
 29. SORIANO-GUILLEN, L.; CORRIPIO, R.; LABARTA, J. I. et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 95, p. 4305–4313, 2010.
 30. CAREL, J. C.; LÉGER, J. Precocious puberty. *New England Journal of Medicine*, v. 358, p. 2366–2377, 2008.

31. KRISHNA, Kanthi Bangalore; KLEIN, Karen O.; EUGSTER, Erica A.

Treatment of Central Precocious Puberty with a Focus on Girls. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 53, n. 2, p. 229-238, jun. 2024.

32. LONGUI, C. A.; ROCHA, A. J.; MENEZES, D. M. B. et al. Sagittal T1 fast

acquisition MRI (FAST1-MRI): a new imaging approach for the diagnosis of growth hormone deficiency. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, v. 17, p. 1111–1114, 2004.

9. FONTES CONSULTADAS

1. Normatização para apresentação de dissertações e teses [online]. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Pós-Graduação. São Paulo, 2013. Disponível em:
https://www.fcmsantacasasp.edu.br/wpcontent/uploads/2018/06/NormasTese-FCMSCSP_2004_CPG06_2013_2.pdf.
2. Associação Brasileira de Normas técnicas. NBR-6023: Informação e documentação – Referência – Elaboração. Rio de Janeiro, 2000. 60.

10. RESUMO

ESTUDO COMPARATIVO DO USO DE LEUPRORRELINA SUBCUTÂNEA SEMESTRAL VS. INTRAMUSCULAR TRIMESTRAL NO TRATAMENTO DA PUBERDADE PRECOCE CENTRAL

Nome do Autor: Andressa Evaristo Mendanha Lopes

Tese de defesa apresentada ao curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Palavras-chave: Puberdade precoce central; Leuprorrelina; Análogo de GnRH; Eventos adversos.

Introdução: A puberdade precoce central (PPC) ocorre devido à ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, resultando no desenvolvimento puberal antes dos oito anos em meninas. O tratamento de escolha é realizado com análogos do GnRH (GnRHa), como o acetato de leuprorrelina, geralmente administrado por via intramuscular (IM). No entanto, essa via pode causar reações inflamatórias e abscessos, comprometendo sua eficácia. A apresentação subcutânea semestral (6M-LeuproSC) constitui uma alternativa com menor risco de complicações graves, embora ainda existam poucos estudos comparativos com a formulação trimestral IM.

Objetivo: Este estudo, realizado em meninas com PPC tratadas com GnRHa por 18 meses, teve como objetivo comparar a leuprorrelina semestral (6M-LeuproSC, grupo 1, n = 13) à trimestral (3M-LeuproIM, grupo 2, n = 10) quanto à altura, progressão puberal e eventos adversos. **Métodos:** Vinte e três meninas, com idades entre 5,7 e 9,0 anos e avanço médio da idade óssea (IO) de 2,7 anos (grupo 1) e 2,3 anos (grupo 2), foram acompanhadas em consultas clínicas a cada 3 meses. As avaliações

incluíram ultrassonografia de pelve, mamas e local da aplicação, além da dosagem de LH duas horas e uma semana após a administração do GnRHa. A IO foi determinada a cada 6 meses. **Resultados:** Ambos os protocolos foram capazes de evitar perda de altura (estabilização da altura ajustada para a IO: grupo 1, de -1,1 para -1,1 DP; grupo 2, de -0,2 para -0,1 DP). A diferença entre IO e idade cronológica (IC) foi significativamente reduzida no grupo 1 ($p = 0,001$) e apresentou tendência no grupo 2 ($p = 0,08$). O ZIMC manteve-se estável. Observou-se redução significativa do volume uterino no grupo 1 ($p = 0,02$). Nódulos locais não inflamatórios foram identificados em 100% das pacientes do grupo 1 e em 50% do grupo 2, sendo maiores no grupo 1 (1,3 cm vs. 0,1 cm; $p = 0,03$). Os níveis de LH foram reduzidos em ambos os grupos, com o LH não estimulado permanecendo abaixo de 0,6 UI/L. As dosagens de LH 2 horas após o GnRHa mostraram efeito supressivo mais homogêneo no grupo 1. Dor leve a moderada foi relatada em ambos os grupos, mas mais intensa no grupo 1. Os escores de aceitação, facilidade e satisfação com o tratamento foram semelhantes entre os grupos. **Conclusão:** O uso de 6M-LeuproSC no tratamento de meninas com PPC demonstrou redução mais acentuada sobre o avanço da idade óssea quando comparado ao uso de 3M-LeuproIM, enquanto a previsão de estatura final foi preservada de maneira semelhante em ambos os tratamentos. Além disso, o 6M-LeuproSC apresentou melhores resultados que o 3M-LeuproIM na redução do volume uterino. Por outro lado, o uso de 6M-LeuproSC esteve associado a maior frequência e intensidade de dor no local da aplicação. A presença do depósito da medicação também foi observada mais frequentemente nas pacientes que receberam 6M-LeuproSC, sem, contudo, estar associada a processo inflamatório reacional.

12. ABSTRACT

A COMPARATIVE STUDY OF LEUPRORELIN 6-MONTH SUBCUTANEOUS VERSUS 3-MONTH INTRAMUSCULAR IN THE TREATMENT OF CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY

Author's Name: Andressa Evaristo Mendanha Lopes

Defense thesis for the postgraduate course at the Faculty of Medical Sciences of Santa Casa de São Paulo to obtain the title of master's in health sciences.

Keywords: Central precocious puberty; Leuporelin; GnRH analog; Adverse events.

Introduction: This study in CPP girls receiving GnRHa for 18 months aimed to compare leuporelin biannual (6M-LeuproSC, group1, n=13) versus the quarterly (3M-LeuproIM, group2, n=10) on height, pubertal progression, and adverse events. **Methods:** 23 girls aged 5.7-9.0y, and median bone age (BA) advancement (2.7y and 2.3y, respectively) underwent clinical visits every 3-month, including pelvis, breasts and injection site ultrasound, LH measurement 2h-after and 1w-after GnRHa. BA was determined every 6-month. **Results:** Both protocols were able to stop height lost (stabilization of BA adjusted height SDS: group1= -1.1 to -1.1; group2= -0.2 to -0.1, respectively). The difference between BA-CA was significantly reduced in group1 ($p=0.001$) and showed a trend in group2 ($p=0.08$). BMI-SDS remained similar. Reduction in uterine volume ($p=0.02$) were observed in patients from group1. Local non-inflammatory nodule was identified in group1 and 2 (100% and 50%, respectively). Local nodules were larger in group1 (1.3 vs. 0.1 cm; $p=0.03$). LH levels were reduced in all groups, with random LH remaining below 0.6 IU/L. LH values 2h-after GnRHa showed a more homogeneous suppressive effect in group1. Mild to moderate pain was present in both groups, but

higher in group1. Scores for acceptance, easiness and satisfaction were similar between groups. **Conclusions:** 6M-LeuproSC deaccelerate bone age, preserving predicted final height in a similar manner of 3M-LeuproIM. Only 6M-LeuproSC could reduce uterine. Pain was more prominent during 6M-LeuproSC, with drug deposition in the subcutaneous tissue identified more frequently, without inflammatory process or risk of therapeutic failure.



SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE SÃO
PAULO - SCMSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso de Eligard 45mg em Meninas com Puberdade Precoce Central: Crescimento, Progressão Puberal e Eventos Adversos após troca da Leuprorrelina IM Trimestral para a Leuprorrelina SC Semestral.

Pesquisador: ANDRESSA LOPES

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 47178121.1.0000.5479

Instituição Proponente: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa: Farei a qualificação do meu mestrado da 22/08/25 para posterior defesa. Segue o

Data do Envio: 20/08/2025

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.894.349

Apresentação da Notificação:

Uso de Eligard 45mg em Meninas com Puberdade Precoce Central: Crescimento, Progressão Puberal e Eventos Adversos após troca da Leuprorrelina IM Trimestral para a Leuprorrelina SC Semestral.

Objetivo da Notificação:

Relatório parcial: Período de 18/08/2024 a 18/08/2025.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os mesmos já descritos no parecer anterior.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Notificação devidamente enviada no período determinado.

Endereço: Rua Dr. Cesário Mota Junior, 112 - Enfermaria de apoio, 1º andar, Sala 1 - Hospital Central - CEP 01221-

Bairro: VILA BUARQUE

CEP: 01.221-020

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2176-7711

E-mail: cepsc@santacasasp.org.br



SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE SÃO
PAULO - SCMSP



Continuação do Parecer: 7.894.349

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos e documentos preenchidos adequadamente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	RELATORIO_PARCIAL_ANDRESSA.pdf	20/08/2025 15:15:51	ANDRESSA LOPES	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 09 de Outubro de 2025

Assinado por:
Guilherme do Val Sella
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Dr. Cesário Mota Junior, 112 - Enfermaria de apoio, 1º andar, Sala 1 - Hospital Central - CEP 01221-
Bairro: VILA BUARQUE **CEP:** 01.221-020
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2176-7711 **E-mail:** cepsc@santacasasp.org.br