



Revisão

Inibidores da aromatase em adolescentes do sexo masculino com baixa estatura idiopática



Ana Laura Fitas*, Daniela Amaral e Lurdes Lopes

Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central – EPE, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 28 de maio de 2013

Aceite a 22 de abril de 2014

On-line a 18 de junho de 2014

Palavras-chave:

Inibidores da aromatase

Crescimento linear

Baixa estatura idiopática

R E S U M O

Introdução: O efeito dos fármacos inibidores da aromatase (IA) na estatura de jovens do sexo masculino com baixa estatura idiopática (BEI) tem vindo a ser estudado desde que foi evidenciado o papel dos estrogénios na paragem do crescimento linear. Os ensaios clínicos aleatorizados, duplamente cegos, de caso-controlo com letrozol indicam impacto positivo na previsão de estatura final em jovens do sexo masculino com BEI, com ou sem atraso constitucional do crescimento e puberdade. Por persistirem aspetos de segurança a requerer melhor estudo, a sua utilização terapêutica continua a ser *off-label*.

Objetivos: Tendo em vista a implementação de um ensaio clínico sobre a terapêutica com IA em jovens do sexo masculino com BEI procedeu-se a uma revisão sistemática da literatura, na qual se fundamenta a proposta de protocolo apresentada.

Métodos: Pesquisa na base de dados eletrónica *Medline* de revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados controlados e referências bibliográficas dos artigos selecionados, publicados entre janeiro de 2001 e dezembro de 2012.

Conclusões: A terapêutica com um IA de terceira geração (letrozol) poderá ser considerada em jovens do sexo masculino com BEI, altura inferior a pelo menos $-2,0$ SDS para a idade ou previsão de altura final pelo menos $2,0$ SDS abaixo da estatura média parental, desde que já tenha sido iniciada a puberdade e a idade óssea seja inferior a 14 anos. Os principais aspetos de segurança ainda sob discussão na literatura referem-se a potenciais efeitos a nível ósseo. A utilização de medicamentos *off-label* deve obedecer a critérios estritos de prescrição e seguimento das crianças, de forma a minimizar os riscos e obter resultados fiáveis e comparáveis. Apresenta-se proposta de sistematização de monitorização clínica, imagiológica e laboratorial, bem como critérios de término ou suspensão da mesma.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Aromatase inhibitors in male adolescents with idiopathic short stature

A B S T R A C T

Introduction: The effect of aromatase inhibitors in the height of male adolescents with idiopathic short stature has been studied since the role of estrogen in the finishing of the linear growth has been clarified. Randomized controlled double blind clinical trials comparing letrozol with placebo indicate a positive impact on the predicted adult height of male adolescents with idiopathic short stature, either with or without constitutional growth and puberty delay. As there still remain some security aspects requiring better enlightenment, their therapeutic use is *off-label*.

Objectives: Regarding the development of a clinical trial on the prescription of aromatase inhibitors in male adolescents with idiopathic short stature, a systematic literature review has been performed, which supports the current protocol proposal.

Methods: Research on the electronic database *Medline* for systematic reviews, randomized controlled double blind clinical trials and references from the selected articles, published between January 2001 and December 2012.

Keywords:

Aromatase inhibitors

Linear growth

Idiopathic short stature

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: ana.laura.fitas@gmail.com (A.L. Fitas).

Conclusions: Prescription of a third generation aromatase inhibitor (letrozol) may be considered in male pubertal adolescents with idiopathic short stature with height below -2.0 SDS for their age or predicted adult height 2.0 SDS lower than midparental height, and bone age under 14 years. Potential effects on bone health are the main safety issues under discussion on the published papers. *Off-label* therapy should comply to strict prescription and follow-up criteria, in order to reduce the risks and to obtain valuable and comparable outcomes. A proposal for the clinical, imaging and laboratory follow up of patients under aromatase inhibition is presented, as well as criteria for ending or suspending the treatment.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

O grau de maturação da placa de crescimento epifisária é o fator determinante do potencial de crescimento de uma criança. O papel crítico dos estrogénios na maturação e encerramento da cartilagem de crescimento foi elucidado a partir dos anos 90, com o estudo de 2 casos de elevada estatura em jovens adultos do sexo masculino, um deles com mutação no gene do recetor de estrogénios¹, outro com mutação no gene da aromatase², tendo em comum a ausência de sinalização estrogénica eficaz. Na **tabela 1** encontram-se sistematizadas as características clínico-laboratoriais destes 2 casos paradigmáticos.

A aromatase é uma enzima do grupo do citocromo P450 que catalisa a aromatização dos androgénios em estrogénios, nomeadamente a conversão da testosterona em estradiol e da androstenediona em estrona. Localiza-se no retículo endoplasmático de células produtoras de estrogénios de vários órgãos e tecidos: ovário, mama, cérebro, músculo, fígado, tecido adiposo, testículo e osso, entre outros.

Os fármacos inibidores da atividade da aromatase, inibidores da aromatase (IA), são comercializados primordialmente para a terapêutica da neoplasia da mama com recetores de estrogénios positivos. Todavia, desde que foi clarificado o papel dos estrogénios na paragem do crescimento linear, o seu efeito na estatura de jovens do sexo masculino com baixa estatura idiopática (BEI) tem vindo a ser estudado, tendo o primeiro trabalho sido publicado há 12 anos³. Desde então têm sido reportados vários resultados de eficácia e segurança, que contribuem para o progressivo esclarecimento de algumas incertezas quanto à possibilidade de aplicação terapêutica dos IA neste contexto clínico. No entanto, por ainda persistirem aspetos de segurança a requerer melhor estudo, a sua utilização terapêutica continua a ser *off-label*.

A baixa estatura idiopática define-se auxologicamente por estatura inferior a 2 desvios-padrão em relação à média correspondente para a idade, sexo e grupo populacional, após exclusão de doença sistémica, endócrina, nutricional ou anomalias cromossómicas⁴. Por definição, aplica-se a crianças com normal peso e comprimento ao nascer e sem défice de hormona do crescimento. O conceito de BEI descreve um grupo heterogéneo de crianças sem causa identificada para a baixa estatura e inclui os subgrupos das crianças com baixa estatura familiar e das que têm baixa estatura no contexto de atraso constitucional do crescimento e puberdade (ACCP). Estima-se que 60–80% das crianças com estatura abaixo de $-2,0$ SDS cumpram os critérios de BEI.

Tendo em vista o desenho e futura implementação de um ensaio clínico para avaliar os efeitos da terapêutica com IA em jovens do sexo masculino com BEI, procedeu-se a uma revisão sistemática da literatura, na qual se fundamenta a proposta de protocolo que se apresenta.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa de revisões sistemáticas com ou sem metanálises e ensaios clínicos aleatorizados e controlados,

utilizando a base de dados eletrónica *Medline*, e referências bibliográficas dos artigos selecionados, publicados entre janeiro de 2001 e dezembro de 2012, nas línguas portuguesa, inglesa, espanhola e francesa, utilizando as palavras-chave (termos MeSH): *aromatase inhibitors, growth e body height*. Foram selecionados os artigos com enfoque principal na terapêutica com IA em jovens do sexo masculino com BEI. Foram descartadas as publicações não relacionadas, publicações sob a forma de resumo sem acesso integral e estudos de caso. Não foram incluídos dados relativos às restantes áreas de potencial aplicação dos IA em endocrinologia pediátrica, nomeadamente, entidades com hiperestrogenismo, hiperandrogenismo e ginecomastia pubertária.

Fármacos inibidores da atividade da aromatase

Atualmente são utilizados os IA de terceira geração, mais específicos, com maior eficácia de bloqueio enzimático obtida com menores doses de fármaco, menos efeitos secundários e maior duração de ação face aos IA de gerações anteriores⁵. Na **tabela 2** apresentam-se os IA de terceira geração, de acordo com a sua classificação.

Sugere-se o letrozol em primeira linha atendendo a que foi o fármaco incluído nos ensaios clínicos aleatorizados e controlados disponíveis na literatura^{3,6,7}.

O letrozol tem absorção rápida e completa, não sendo afetada pela alimentação, pelo que pode ser tomado com ou sem refeições. A metabolização é hepática (CYP3A4 e 2A6) em metabolito carbíno inativo. A excreção é renal (90%), sob a forma de metabolito inativo (75%), outros metabolitos (9%) e fármaco não metabolizado (6%). A semivida plasmática é de 2 dias e atingem-se níveis estáveis após 2–6 semanas de administração diária de 2,5 mg, não se verificando efeito de acumulação⁸. Os dados apresentados referem-se a estudos em adultos, não tendo sido estudadas as diferenças de farmacocinética entre a população adulta e pediátrica.

Nos estudos em crianças não foram reportados efeitos adversos, nomeadamente no que se refere a manifestações de hiperandrogenismo.

Evidência

Eficácia

Os resultados dos 3 ensaios clínicos aleatorizados, duplamente cegos, de caso-controlo contra placebo utilizando o letrozol indicam impacto positivo na previsão de estatura final em casos de BEI⁶, 2 dos quais com grupos de casos com ACCP^{3,7}. Os dados mais relevantes de cada estudo encontram-se resumidos na **tabela 3**.

O ensaio clínico em adolescentes do sexo masculino com BEI sem outra especificação ($n=31$, idade média de 11 anos, 87% pré-púberes), teve duração de 24 meses⁶. O grupo com letrozol apresentou desaceleração da maturação óssea, com velocidade de crescimento sobreponível à do grupo placebo (5,3 vs. 5,2 cm/ano), mas com incremento da previsão de estatura final em 5,9 vs. 1,1 cm

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3278345>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3278345>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)