

Uso de inibidores da aromatase para melhora estatural em meninos: uma revisão literária

Use of aromatase inhibitors for height improvement in boys: a literature review

Uso de inibidores de la aromatasa para mejorar la estatura en niños: una revisión de la literatura

Recebido: 19/01/2023 | Revisado: 29/01/2023 | Aceitado: 30/01/2023 | Publicado: 03/02/2023

Mauren Oliveira Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8587>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: mauren856@gmail.com

Adriana Resende Milagres Saab

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9389-7117>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: adrianasaab@uol.com.br

Resumo

Introdução: Baixa estatura, atualmente, é uma das causas mais comuns de procura e encaminhamento de pacientes para a endocrinologia pediátrica. Tal procura se dá, não somente devido aos fatores fisiológicos, mas também psicológicos envolvidos. **Objetivo:** analisar a literatura específica sobre os inibidores da aromatase e seu uso em crianças. **Método:** Foi realizada uma revisão narrativa de literatura, utilizando as bases de dados Pubmed, Google acadêmico e UptoDate. Para a busca, foram utilizados os descritores: “aromatase inibithor”, “children” e “growth”. Foram selecionados artigos sobre o uso dos inibidores da aromatase em meninos com baixa estatura. Excluíram-se artigos que se voltavam para uso de inibidores da aromatase em câncer, uso dos inibidores da aromatase exclusivamente em Síndrome McCune Albright e que não estavam localizados na íntegra. Foram encontradas 1028 produções científicas, das quais 59 correspondiam aos critérios pré-estabelecidos. **Resultados e Discussão:** A enzima aromatase é uma enzima do citocromo P450 e faz a conversão de precursores androgênicos em precursores estrogênicos. Os inibidores da aromatase retardam a senescência da cartilagem de crescimento, podem ser indicados em meninos com baixa estatura atual com repercussão psicossocial ou previsão inadequada da estatura final. Segundo estudos previamente publicados, os inibidores da aromatase foram eficazes no tratamento de baixa estatura. Conclui-se que o tratamento com inibidor da aromatase efetivamente atrasa a maturação óssea e melhora a altura adulta.

Palavras-chave: Inibidores da aromatase; Transtornos do crescimento; Crescimento.

Abstract

Introduction: Short stature is currently one of the most common reasons for seeking and referring patients to pediatric endocrinology. Such a demand occurs not only due to the physiological factors, but also the psychological ones involved. **Objective:** to analyze the specific literature on aromatase inhibitors and their use in children. **Method:** A narrative literature review was carried out using Pubmed, Google Scholar and UptoDate databases. For the search, the following descriptors were used: “aromatase inhibitor”, “children” and “growth”. Articles on the use of aromatase inhibitors in boys with short stature were selected. Articles that focused on the use of aromatase inhibitors in cancer, the use of aromatase inhibitors exclusively in McCune Albright Syndrome and that were not located in full were excluded. A total of 1028 scientific productions were found, of which 59 met the pre-established criteria. **Results and Discussion:** The aromatase enzyme is a cytochrome P450 enzyme and converts androgenic precursors into estrogenic precursors. Aromatase inhibitors delay growth cartilage senescence and may be indicated in boys with current short stature with psychosocial repercussions or inadequate prediction of final height. According to previously published studies, aromatase inhibitors have been shown to be effective in the treatment of short stature. It is concluded that aromatase inhibitor treatment effectively delays bone maturation and improves adult height.

Keywords: Aromatase inhibitors; Growth disorders; Growth.

Resumen

Introducción: La talla baja es actualmente uno de los motivos más frecuentes de búsqueda y derivación de pacientes a endocrinología pediátrica. Tal demanda se produce no sólo por los factores fisiológicos, sino también psicológicos involucrados. **Objetivo:** analizar la literatura específica sobre los inibidores de la aromatasa y su uso en niños. **Método:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura utilizando las bases de datos Pubmed, Google Scholar y UptoDate. Para la búsqueda se utilizaron los siguientes descriptores: “inhibidor de la aromatasa”, “niños” y “crecimiento”. Se seleccionaron artículos sobre el uso de inibidores de la aromatasa en niños con talla baja. Se

excluyeron los artículos que se enfocaron en el uso de inhibidores de aromatasa en el cáncer, el uso de inhibidores de aromatasa exclusivamente en el Síndrome de McCune Albright y que no fueron localizados en su totalidad. Se encontraron un total de 1028 producciones científicas, de las cuales 59 cumplieron con los criterios preestablecidos. *Resultados y Discusión:* La enzima aromatasa es una enzima del citocromo P450 y convierte precursores androgénicos en precursores estrogénicos. Los inhibidores de la aromatasa retrasan la senescencia del cartílago de crecimiento, y pueden estar indicados en niños con talla baja actual con repercusiones psicosociales o predicción inadecuada de la talla final. Según estudios publicados anteriormente, los inhibidores de la aromatasa han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la baja estatura. Se concluye que el tratamiento con inhibidores de la aromatasa retrasa efectivamente la maduración ósea y mejora la talla adulta.

Palabras clave: Inhibidores de la aromatasa; Trastornos del crecimiento; Crecimiento.

1. Introdução

A baixa estatura idiopática (BE) é geralmente definida como uma altura abaixo de 2 desvios padrão da média para a idade, na ausência de qualquer doença endócrina, metabólica ou outra que explique a estatura (Cohen, et al., 2008) (Topor, et al., 2010). Embora a definição varie entre os estudos, é uma situação relativamente comum no ambulatório de endocrinologia pediátrica. Além dos fatores fisiológicos, essa procura também é devida aos fatores psicológicos, visto que ainda na infância pode levar a consequências como: baixa autoestima, baixo desempenho escolar e dificuldades nos relacionamentos (Lee, et al., 2009).

O aumento da secreção de esteróides sexuais nas gônadas durante a puberdade induz a aceleração do crescimento e o desenvolvimento de características sexuais secundárias. Os andrógenos em meninos e os estrogênios em meninas são geralmente assumidos como os principais esteróides sexuais que causam alterações físicas durante a puberdade (Dunkel & Wickman, 2003).

Nos meninos, os andrógenos são produzidos tanto pelas glândulas supra-renais quanto pelos testículos, enquanto o estrogênio é sintetizado principalmente localmente em tecidos periféricos a partir da aromatização local dos andrógenos circulantes (Dunkel, 2006). O tecido adiposo é o principal local da aromatização, mas a aromatase pode ser encontrada em outros locais, como o cérebro, mama, placenta, fígado, músculo, ossos e testículos (Grumbach & Auchus, 1999).

A aromatase é uma enzima do citocromo P450, identificada como a isoforma CYP19A1, que catalisa a conversão de androstenediona e testosterona em estrona e estradiol, respectivamente. A enzima é um complexo formado por duas proteínas: CYP19 e nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato redutase (NADPH) (Cavalli, et al., 2005).

O estrogênio, assim como seus receptores, desempenha um papel fundamental na maturação óssea (Rochira, et al., 2010). O uso de inibidores da aromatase, com o objetivo de reduzir a taxa de maturação esquelética dependente de estrogênio, foi proposto em meninos que recebem tratamento de baixa estatura (McGrath & O'Grady, 2015) (Mauras, et al., 2016). Começou-se a indagar que a maturação óssea seria relacionada ao estrógeno, quando foi detectada uma mutação no gene que codifica a enzima P450 aromatase (responsável pela conversão de andrógenos a estrógenos), em dois irmãos com alta estatura. Foi administrado estrógeno, e após 6 e 9 meses, eles tiveram suas cartilagens de crescimento fechadas (Morishima, et al., 1995). Os efeitos dessas drogas no crescimento parecem ser mediados pela redução da concentração de estrogênio no nível dos condrocitos epifisários, associada à diminuição da concentração de estrogênio circulante e consequente redução na secreção do hormônio de crescimento (GH) e do fator de crescimento 1 semelhante à insulina (IGF-1). O estrogênio tem aparentemente pouca relevância na regulação do crescimento no período pré-puberal, mas mesmo em baixa concentração aumenta o crescimento durante a puberdade, bem como em alta concentração determina a maturação e o fechamento das epífises no estágio final da puberdade (Wit, et al., 2011).

O tratamento da BE e suas diretrizes terapêuticas podem variar nos diferentes países, mas o diagnóstico e o início do tratamento precoces são cruciais. Dentre as opções, destacamos o uso dos inibidores da aromatase, medicações que surgiram como opção de evitar o avanço rápido da idade óssea permitindo um prolongamento do tempo de crescimento (Morishima, et

al., 1995). Os inibidores da aromatase podem ser divididos em tipo I e tipo II. Os inibidores tipo I são esteróides e derivados da androstenediona, o substrato natural da enzima aromatase. Eles se ligam irreversivelmente ao local ativo, inativando assim permanentemente a enzima. Os inibidores do tipo II não são esteróides e se ligam ao grupo heme do citocromo P450. Apesar da forte ligação, estes são inibidores reversíveis. Os inibidores não esteróides da aromatase de terceira geração, anastrozol e letrozol, são os compostos de bloqueio mais eficazes (> 95%), suprimindo a formação dos estrogênios estrona (E1) e estradiol (E2) (Boeddinghaus & Dowsett, 2001). Além disso, os inibidores tipo II têm uma meia-vida mais longa, o que permite uma única administração diária (Linardi, et al., 2017).

As alterações hormonais puberárias são fortemente moduladas pelos inibidores da aromatase. Ao reduzir a biossíntese de estrogênio, eles atrasam a maturação óssea; portanto, esses compostos têm sido usados no tratamento de vários distúrbios do crescimento, como puberdade precoce masculina limitada familiar (Leschek, et al., 1999), hiperplasia adrenal congênita (Merke, et al., 2000), síndrome de McCune-Albright, atraso constitucional de crescimento e puberdade (Wickman, et al., 2001) e baixa estatura idiopática (Hero, et al., 2006).

Com isso, houve um aumento substancial no uso e divulgação desta classe medicamentosa. E, a partir disso, inúmeras questões emergem: É possível mudar a estatura genética de um indivíduo para mais? O que precisamos saber antes de prescrever esse medicamento? Para quem é indicado e quais as consequências para o crescimento e para o paciente? Os efeitos colaterais são mínimos? E os resultados são expressivos? Partindo dessas indagações, objetiva-se analisar a literatura específica sobre os inibidores da aromatase e seu uso em crianças. Espera-se que o esclarecimento desse tema possa abrir caminhos para a construção de uma base teórico-conceitual que possibilite o uso dessa medicação On-Label.

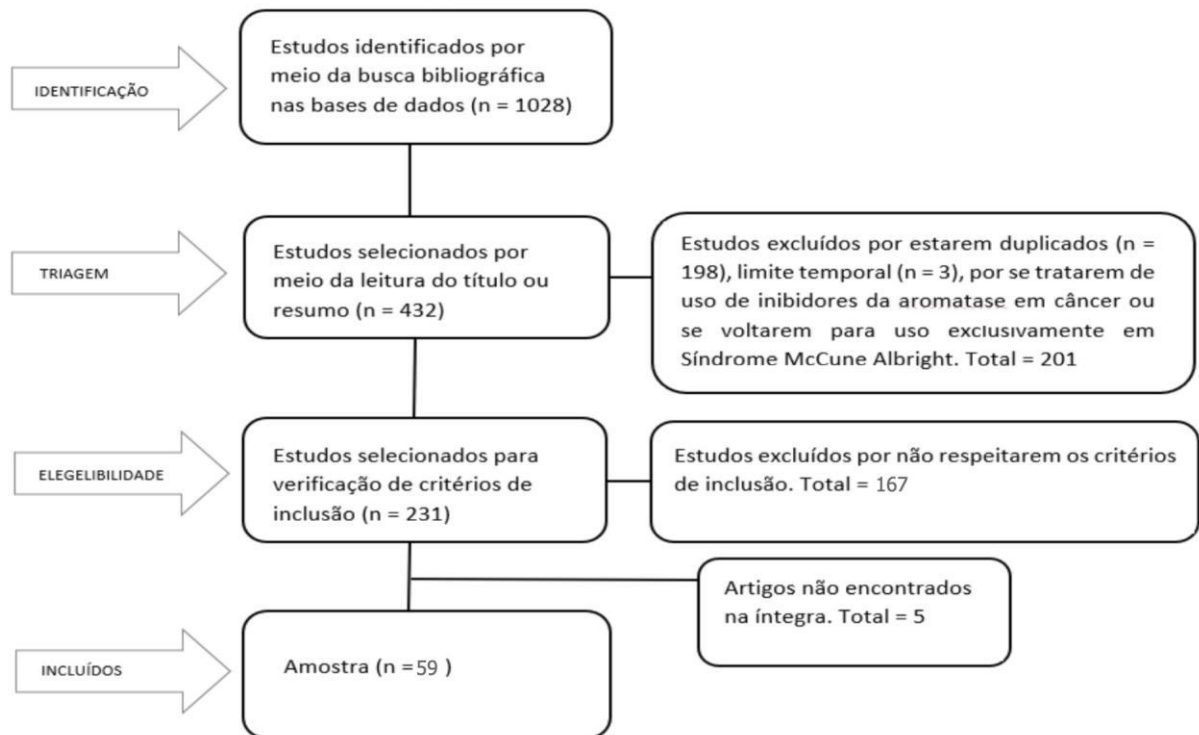
2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que buscou captar, reconhecer e sintetizar a produção do conhecimento acerca do assunto (Queiroz & Feferbaum, 2022). Esta pesquisa recobre o período de 1995 a 2023 e obedeceu às seguintes etapas metodológicas: estabelecimento da questão norteadora; seleção e obtenção de artigos (critérios de inclusão e exclusão); avaliação dos estudos pré-selecionados; discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa. Com esse propósito, de agosto a outubro de 2022, efetuou-se um levantamento das publicações na área de saúde consultando os artigos nas bases de dados: Pubmed, Google acadêmico e UptoDate.

Os critérios de inclusão foram: artigos sobre uso de inibidores da aromatase em meninos com baixa estatura. Excluíram-se os artigos que: (a) se voltavam para uso de inibidores da aromatase em câncer; (b) se voltavam para uso dos inibidores da aromatase exclusivamente em Síndrome McCune Albright; (c) não localizados na íntegra.

Os descritores pesquisados foram: “aromatase inibithor”; “children”; “growth”. Nesta busca foram identificados 1.028 artigos nas bases de dados. A partir da pesquisa dos descritores no título ou resumo, foram identificados apenas 432 estudos. Destes, 201 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão. Dos 231 estudos restantes, 167 foram eliminados por não estarem diretamente relacionados ao tema e 5 por não serem encontrados na íntegra. Sendo assim, para análise do tema, foram selecionados 59 artigos referentes ao uso de inibidores de aromatase para promoção de crescimento em meninos conforme elucidado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da presente revisão integrativa.



Fonte: Autores.

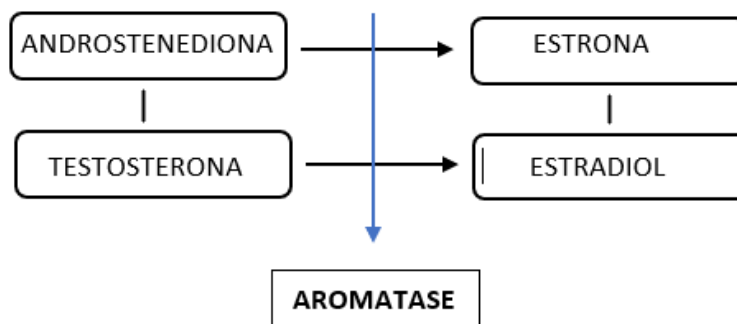
Posteriormente, os artigos foram lidos na íntegra e extraídas informações para a caracterização da produção quanto ao ano de publicação, foco central no método utilizado e ênfase nos resultados e conclusões. Para a análise dos estudos percorreu-se os seguintes passos: (a) leitura de cada artigo buscando uma compreensão global; (b) identificação das ideias relacionadas à resolução das questões norteadoras da análise; (c) classificação dessas ideias em categorias que evidenciam as singularidades e as peculiaridades dos artigos acerca do tema central. As categorias foram: (1) Conhecimentos prévios importantes sobre os inibidores da aromatase e mecanismo de ação; (2) Diferenças entre anastrozol e letrozol; (3) Indicações de tratamento; (4) Benefícios e resultados do tratamento com inibidores da aromatase; (5) Efeitos adversos.

3. Resultados e Discussão

3.1 Conhecimentos prévios importantes acerca dos inibidores da aromatase e mecanismo de ação

A aromatase é uma enzima do citocromo p450, existente na isoforma CYP19A1, que catalisa a formação de estrogênios C18 (estrone e estradiol) a partir de andrógenos C19 (androstenedione e testosterona) (Figura 2) (Santen, et al., 2009). É um complexo de 2 proteínas: CYP19 e NADPH. Ela faz a conversão de precursores androgênicos em precursores estrogênicos (converte testosterona a estradiol, e androstenediona a estrone e eventualmente está ligada a formação de estríol), responsáveis pela maturação óssea e fechamento da cartilagem de crescimento. Há receptores estrogênicos nas placas de crescimento tanto na camada de repouso, zona proliferativa, quanto zona hipertrófica. Os inibidores da aromatase provocam a inibição da enzima aromatase, retardando assim a senescência da cartilagem de crescimento (Linardi, et al., 2017).

Figura 2 - Mecanismo de ação da enzima aromatase.



Fonte: Autores.

Nos homens, os andrógenos são produzidos tanto pelas glândulas suprarrenais quanto pelos testículos, enquanto o estrogênio é sintetizado principalmente localmente nos tecidos periféricos a partir da aromatização local dos andrógenos circulantes. O tecido adiposo é o local primário de aromatização, mas a aromatase pode ser encontrada em outros locais como o cérebro (hipotálamo, sistema límbico e córtex cerebral), mama, placenta, fígado, músculo, osso (osteoblasto e condrócito), testículos (célula Leydig e célula germinal), vasculatura (célula muscular lisa), e pele (fibroblasto e folículo piloso) (Linardi, et al., 2017).

Dois tipos gerais de inibição farmacológica da aromatase foram desenvolvidos para inibir seletivamente a síntese de estrogênio: os inibidores esteroides competem com a androstenediona pelo local de ligação do substrato, se ligam ao grupo heme no local ativo da enzima aromatase e bloqueiam a formação de estrona, promovendo o bloqueio irreversível da aromatase, que são o exemestano e formestano (Neely, et al., 2014).

Existem também os inibidores não esteroides, que fazem o bloqueio reversível dessa enzima, são eles: o anastrozol e o letrozol, inibidores da aromatase de terceira geração mais comumente utilizados no tratamento do câncer de mama atualmente e demonstraram ser pelo menos tão eficazes quanto o tamoxifeno em vários ensaios clínicos (Berry, 2005) (BIG 1-98 Collaborative Group, et al., 2009) (Geisler, et al., 2002). Além disso, estudos mostraram que os inibidores da aromatase aumentam as concentrações de testosterona em homens através da elevação das gonadotropinas secundárias à supressão de estrogênio, levando a ensaios em homens com hipogonadismo ou inférteis (T'Sjoen, et al., 2005). Em crianças e adolescentes, têm sido usados com sucesso misto em ensaios terapêuticos para suprimir o estrogênio em diversas condições, como síndrome de McCune-Albright, puberdade precoce familiar independente de gonadotropina (testotoxicose) limitada por homens e ginecomastia (Neely, et al., 2014). Exemplos de inibidores da aromatase na Tabela 1.

Tabela 1 - Inibidores da aromatase com suas dosagens recomendadas e porcentagem de inibição.

COMPOSTO	DOSAGEM	% DA INIBIÇÃO DA AROMATASE
Aminoglutetimida	250 mg 4x/dia	90,6
Testolactona	10 mg/kg 4x/dia	<90,0
Formestane	125 mg 2x/dia	91,9
Fadrozol	2 mg 2x/dia	92,6
Anastrozol	1 mg/dia	97,3
Letrozol	2,5 mg/dia	>99,1

Fonte: LWPES -Pediatrics 2008; 121:e975-e983.

O estrogênio, o receptor de estrogênio e a aromatização demonstraram ser críticos para a maturação óssea (Jones, et al., 2007) (Rochira, et al., 2010). O potencial para os inibidores da aromatase retardarem a maturação epifisária, resultando em mais tempo para o crescimento linear, levou à sua adaptação como uma terapia de crescimento fora do rótulo em endocrinologia pediátrica (Shulman, et al., 2008) (Dunkel, 2009). Os inibidores da aromatase reduzem os níveis séricos de estrogênio sem redução nos níveis de testosterona, em contraste com a terapia analógica hormonal liberador de gonadotropina, que suprime a produção de testosterona e estrogênio, retardando a masculinização (Carel, et al., 2009).

3.2 Anastrozol x Letrozol

O anastrozol e o letrozol são derivados triazol e, portanto, têm um anel heterocíclico contendo nitrogênio. Muitos compostos azólicos podem ser inibidores ou indutores do citocromo P450 e, conseqüentemente, interferir no metabolismo de outras substâncias, dependendo do sistema monoamino oxigenado. Compostos lipofílicos contendo nitrogênio heterocíclico, como fenilpiridinas e fenilimidazóis, se encaixam neste perfil (Linardi, et al., 2017).

O anastrozol, via citocromo P450 (CYP), é metabolizado em hidroxianaastrozol ou também pode sofrer N-desalquilação metabólica. As isoformas envolvidas foram identificadas principalmente como CYP3A4 e, menos importante, CYP3A5 e CYP2C8. Posteriormente, o hidroxianaastrozol é extensivamente conjugado por glucuronidação. A principal enzima envolvida nesta etapa é a uridina glucuronil transferase 1A4 (UGT1A4). UGT1A3 e UGT2B7 também podem atuar nesta fase, como uma via secundária (Turkistani & Marsh, 2012). O anastrozol também pode passar por conjugação direta *in vitro* sem envolvimento prévio das enzimas do citocromo P450 (Kamdem, et al., 2010). Além disso, o anastrozol também é capaz de inibir, *in vitro*, CYP1A2, 2C9 e 3A4 em microsomas humanos. No entanto, essa inibição ocorre em uma extensão muito menor do que a descrita para a aromatase, e as concentrações necessárias para esse fim não são alcançadas na circulação sistêmica com o uso de doses terapêuticas (Linardi, et al., 2017).

O letrozol também é eliminado através do metabolismo hepático. Estudos *in vitro* demonstraram que o CYP3A4 e o CYP2A6 estão envolvidos no metabolismo do letrozol, convertendo-o em carbinol (Murai, et al., 2009). O carbinol é então conjugado pela glucuronil transferase, mais precisamente pela isoforma UGT2B7 (Precht, et al., 2013). A droga tem uma alta afinidade pelo CYP2A6 e uma baixa afinidade pelo CYP3A4. Embora o letrozole seja metabolizado pelo CYP2A6, o próprio letrozol pode exercer uma inibição significativa sobre essa isoforma (Pfister, et al., 2001). Quando isso ocorre, a via metabólica é desviada para o CYP3A4 (Lønning, et al., 2003). Esse fenômeno parece explicar por que o letrozol mostra cinética não linear.

Neely, et al., (2014), demonstraram em um estudo realizado com 39 meninos no período 1 ano, maior potência de bloqueio hormonal do Letrozol em relação ao Anastrozol. O grupo tratado com Letrozol resultou em LH e testosterona mais altos, e estradiol e IGF-1 mais baixos em relação ao grupo Anastrozol. As velocidades de crescimento foram idênticas nos dois grupos, porém houve um aumento maior na altura prevista no grupo Anastrozol.

O anastrozol e o letrozol são administrados uma vez por dia por via oral em doses de 1 mg e 2,5 mg, respectivamente. A supressão máxima de estradiol é atingida em torno de 2 a 4 dias para ambos. A absorção oral de ambos os inibidores não é significativamente afetada pela alimentação (Mauras, 2011).

O anastrozol atinge a concentração plasmática de equilíbrio, também conhecida como estado estacionário, após 7 dias, enquanto leva letrozol por volta de 45 a 60 dias. Esse fato se deve à provável cinética não linear do letrozol. A meia-vida do anastrozol após uma dose única de 1 mg é de 48 horas, enquanto a do letrozol é de 4 dias ou mais após uma dose oral de 2,5 mg (Buzdar, et al., 2002). Em doses terapêuticas, cerca de 40% do anastrozol está ligado às proteínas plasmáticas (Mauras, et al., 2009), enquanto essa taxa de ligação à proteína é de cerca de 60% para o letrozol (Colussi, et al., 1998).

Pela maior potência de bloqueio na conversão com o Letrozol, há a rara possibilidade de que a testosterona total do paciente se expresse em níveis maiores que 1000 ng/dL. Nessa situação, torna-se necessária a troca para Anastrozol; se mesmo assim, a Testosterona permanecer elevada, indica-se a suspensão das medicações. Porém, em nenhum estudo analisado essa situação foi encontrada (Neely, et al., 2014).

3.3 Indicações do Uso de Inibidores da Aromatase

O papel do estrogênio na regulação do crescimento foi esclarecido consideravelmente durante a última década. Relatos de casos de pacientes com insensibilidade a estrogênio ou deficiência de estrogênio fundamentaram o fato de que, na ausência de um efeito de estrogênio na placa de crescimento, as epífises permanecem abertas e o crescimento longitudinal continua por um período excepcionalmente longo (Herrmann, et al., 2002). Com base nessas observações, tornou-se possível postular que o crescimento longitudinal pode ser modulado bloqueando a biossíntese de estrogênio com inibidores da aromatase, que inibem a aromatização dos andrógenos C19 para estrogênios C18 (Hero, et al., 2005). Entre os tratamentos farmacológicos para baixa estatura, os inibidores da aromatase são indicados nos casos em que o avanço da idade óssea pode constituir um obstáculo para atingir uma altura final que esteja de acordo com a altura alvo da família (Damiani & Damiani, 2007).

Os inibidores da aromatase podem ser indicados em meninos com BE atual com repercussão psicossocial (mesmo sem perda da previsão de estatura final) ou previsão inadequada da estatura final, incluindo-se BE idiopática, pequeno para idade gestacional com ou sem antecipação puberal, pubarca precoce e puberdade precoce. Além disso, inclui-se como indicação de tratamento aquele indivíduo com previsão inadequada da estatura final (pEf) para o alvo estatural (TH) (Neely, et al., 2014). Podem ser usados nos pacientes com BE ou com previsão de estatura final abaixo da estatura alvo (com Idade óssea pouco avançada e pequena perda de previsão da estatura final). Além disso, são tolerados para utilização após o uso de análogos de GnRh nos casos de puberdade precoce que não houve recuperação de previsão de estatura final ou velocidade de crescimento ainda baixa (Neely, et al., 2014).

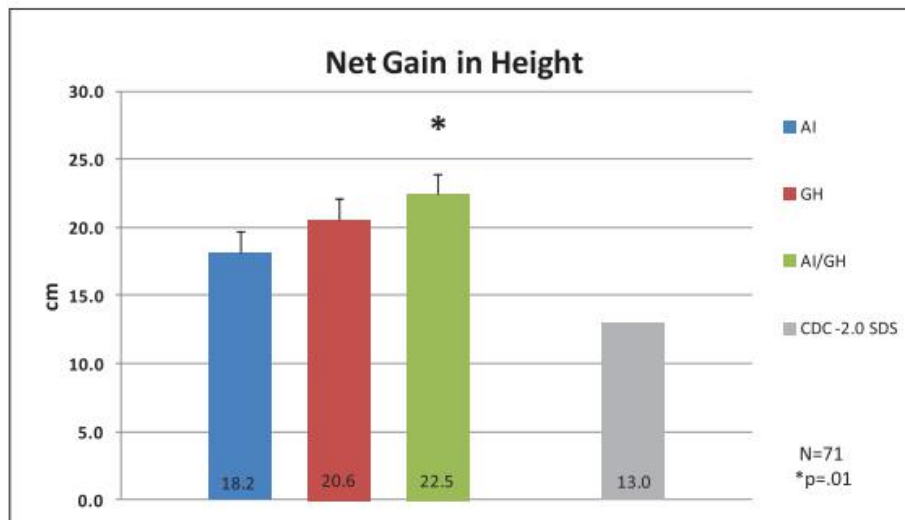
É admitido que sejam os únicos prescritos após o uso de GH naqueles casos em que há as indicações convencionais do uso do hormônio de crescimento, mas que não houve recuperação da previsão de estatura final ao início puberal. O GH é usado concomitante aos Inibidores da Aromatase quando há perda da estatura final significativa e idade óssea maior que idade cronológica (Neely, et al., 2014).

Pedrosa, et al., (2017), em um coorte retrospectiva, analisaram 96 meninos com BE idiopática ou perda de Estatura final menor que 1 desvio padrão da estatura alvo. Durante período de 1 a 3 anos e meio de tratamento, 28 pacientes foram tratados com Letrozol + Gh; 18 pacientes apenas com Letrozol devido impossibilidade de uso de GH ou menor severidade da perda; 26 pacientes apenas com Anastrozol e 27 pacientes com Anastrozol + GH devido resposta insatisfatória ao uso de Anastrozol isolado. No total dos pacientes tratados, 75% atingiram alvo estatural e muitos destes ultrapassaram seu alvo; os que não alcançaram, em sua maioria chegaram próximos a esses níveis. O desvio padrão da altura (ajustado à idade óssea) aumentou significativamente ($p < 0,05$) em todos os grupos [$0,8 \pm 0,7$ (ANZ), $0,7 \pm 0,7$ (ANZ +GH), $0,3 \pm 0,5$ (LTZ) e $1,2 \pm 0,8$ (LTZ + GH)]; o último grupo exibiu o maior incremento de altura prevista final e recuperação do crescimento para o alvo estatural ($p < 0,004$).

Mauras, et al., (2023), em estudo caso-controle randomizado, corroboraram com a informação supracitada e observaram maior ganho de altura com IA associado ao GH. Foi estudado um grupo de 76 meninos com BAI (DP $-2,3 \pm 0,0$) que estavam na puberdade (testosterona média 223 ± 22 ng/dL ($7,74 \pm 0,76$ nmol/L), com idade óssea atrasada. Os participantes foram tratados aleatoriamente com IA sozinho (anastrozol [1 mg] ou letrozol [2,5 mg]), GH sozinho (0,3 mg/kg/semana administrado diariamente por via subcutânea) ou combinação IA/GH por pelo menos 24 meses. Aqueles com

idade óssea atrasada aos 24 meses de tratamento, tiveram o tratamento estendido por mais 12 meses (total de 36 meses). Depois de 24 meses de administração de um AI, sozinho ou em combinação com GH, resultou em uma diminuição acentuada do ritmo de aceleração da idade óssea e um ganho líquido de altura de $+14,0 \pm 0,8$, $+17,1 \pm 0,9$ e $+18,9 \pm 0,8$ cm e melhoria do DP de altura para $-1,73 \pm 0,12$, $-1,43 \pm 0,14$). Aqueles tratados por 36 meses cresceram mais. A mudança absoluta na altura da linha de base em altura quase final foi altamente significativa dentro dos grupos: AI $+18,2 \pm 1,6$ cm; GH, $+20,6 \pm 1,5$ cm; AI/GH $+22,5 \pm 1,4$ cm (Figura 3).

Figura 3 -



Fonte: Endocrine Reviews, 2022, Vol. 44, No. 1, pág. 7.

3.4 Benefícios e resultados do tratamento com inibidores da aromatase

A análise retrospectiva de dados de 96 adolescentes, entre os quais 22 pacientes já atingiram a altura quase final, foi seguida em ambulatórios de dois centros de referência (Pedrosa, et al., 2017). Os pacientes estavam todos na puberdade e apresentam diminuição idiopática na altura adulta prevista. Os pacientes foram tratados com Anastrozol (ANZ: 1 mg/dia) ou Letrozol (LTZ: 2,5 mg/dia) com/sem hormônio de crescimento humano recombinante (0,05 mg/kg/dia) por 1,0 a 3,5 anos ($2,1 \pm 1,2$ anos). Os estudos concluíram que a altura ajustada à idade óssea aumentou significativamente ($p < 0,05$) em todos os grupos [$0,8 \pm 0,7$ (ANZ), $0,7 \pm 0,7$ (ANZ+GH), $0,3 \pm 0,5$ (LTZ) e $1,2 \pm 0,8$ (LTZ+GH)], e o último grupo exibiu o maior incremento de altura adulta prevista e recuperação de crescimento. Assim, o tratamento de inibidor da aromatase, especialmente quando usado em associação com GH, foi capaz de melhorar o crescimento e o alcance da altura alvo familiar (Pedrosa, et al., 2017).

Três ensaios randomizados anteriores avaliaram os efeitos do tratamento do letrozol em atraso constitucional de crescimento e puberdade e baixa estatura idiopática, e um quarto ensaio testou anastrozol em GHD (Wickman, et al., 2001) (Mauras, et al., 2008) (Hero, et al., 2005) (Hero, et al., 2010). Durante o primeiro ano de tratamento neste estudo em andamento, descobriram que ambos os inibidores da aromatase resultaram em um rápido aumento na testosterona sem um aumento concomitante no estradiol. Esses efeitos hormonais foram muito mais pronunciados com o letrozol, com a testosterona média subindo para dentro ou acima do limite superior do normal para homens do final da puberdade ou adultos, enquanto os níveis estavam geralmente dentro da faixa normal durante o tratamento com anastrozol. O tratamento com letrozol também resultou em níveis mais altos de gonadotrofinas (LH e FSH) em comparação com o anastrozol, implicando que a

maior diminuição do estradiol resulta em aumento das gonadotropinas, aumentando ainda mais os níveis de testosterona (T'Sjoen, et al., 2005).

Wichman, et al., (2001), realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, no qual foram tratados meninos com atraso da puberdade com testosterona e placebo, ou testosterona e letrozol por 1 ano. O grupo não tratado era constituído daqueles que não passaram por qualquer intervenção médica para crescimento. Como resultados, o letrozol inibiu efetivamente a síntese de estrogênio e a maturação óssea foi retardada. A progressão da maturação óssea foi mais lenta no grupo letrozol do que no grupo placebo. No 18 meses, a idade óssea avançou 1,1 (DP 0,8) anos no grupo não tratado e 1,7 (0,9) anos no grupo tratado com testosterona e placebo, mas apenas 0,9 (0,6) anos no grupo letrozol ($p=0,03$ entre os grupos de tratamento). A altura adulta prevista não mudou significativamente no grupo não tratado e no grupo placebo, enquanto no grupo tratados com letrozol o aumento foi de 5,1 (3,7) cm ($p=0,004$).

Hero, et al., (2005) compararam o efeito na altura adulta prevista do inibidor da aromatase letrozol com o de placebo em meninos adolescentes com baixa estatura idiopática em um teste da hipótese de que a supressão da biossíntese do estrogênio atrasa a maturação óssea e, conseqüentemente, aumenta a altura adulta prevista em meninos com baixa estatura e descobriram que o tratamento por 2 anos com letrozol efetivamente atrasou a maturação óssea e melhorou a altura adulta prevista em até 5,9 cm.

Mauras, et al., (2008), realizaram um estudo com cinquenta e dois adolescentes do sexo masculino com deficiência de GH, tratados com GH, os quais foram randomizados para cotratamento com anastrozol ou placebo diariamente por até 36 meses. Cinquenta indivíduos completaram 12 meses, 41 completaram 24 meses e 28 completaram 36 meses. O crescimento linear foi comparável entre os grupos; no entanto, houve um aumento no avanço da idade óssea mais lento no grupo anastrozol vs. grupo placebo após 2 anos (1,8 0,1 vs. 2,7 0,1 anos, $P 0,0001$) e após 3 anos (2,5 0,2 vs. 4,1 0,1 anos, $P 0,0001$). Isso resultou em um aumento líquido na altura adulta prevista de 4,5 x 1,2 cm no grupo do anastrozol aos 24 meses e 6,7 x 1,4 cm aos 36 meses, em comparação com um ganho de 1 cm em ambos os pontos de tempo no grupo placebo. As concentrações de estradiol e estrona aumentaram menos no grupo anastrozol em comparação com o grupo placebo.

No estudo de Wickman, et al., (2001), o letrozol inibiu efetivamente a síntese de estrogênio e atrasou a maturação óssea. A progressão da maturação óssea foi mais lenta no grupo letrozol do que no grupo placebo. Em 18 meses, a idade óssea avançou 1.1 (SD 0.8) anos no grupo não tratado e 1.7 (0.9) anos no grupo tratado com testosterona e placebo, mas apenas 0.9 (0.6) anos no grupo letrozol ($p=0.03$ entre os grupos de tratamento). A altura prevista do adulto não mudou significativamente no grupo não tratado e no grupo placebo, enquanto no grupo tratado com letrozol o aumento foi de 5.1 a 3.7 cm ($p=0.004$).

No ensaio Hero, et al., (2005) de meninos pré-púberes com baixa estatura idiopática, o letrozol inibiu gradualmente as gonadotrofinas e testosterona no primeiro ano, finalmente atingindo a faixa de níveis vistos em nosso ensaio até o final do período de tratamento de dois anos (892 ng/dL). Devido às limitações aparentes do ensaio, os níveis de estradiol não foram mais baixos no grupo letrozol no segundo ano, mas os níveis de IGF-1 foram claramente mais baixos no grupo de tratamento (Hero, et al., 2010).

Nos homens, após o início da puberdade, o tratamento com o inibidor da aromatase letrozol produz um ambiente hormonal caracterizado por altas concentrações de testosterona e baixas de estradiol, e uma redução clinicamente significativa no nível de HDL-C. Esta descoberta está de acordo com os estudos de Hero, et al., (2006) sobre o tratamento com letrozol em meninos com atraso na puberdade, em que o letrozol reduziu o HDL-C em uma relação inversa com a testosterona.

Os efeitos do bloqueio de estrogênio são notáveis e não podem ser totalmente apreciados após apenas 1 ano de tratamento, mas são particularmente evidentes aos 24 meses e naqueles que continuaram por 36 meses (Mauras, et al., 2008). Este benefício observado aumentando o potencial de altura leva pelo menos 2 anos. Resultados comparáveis foram observados em meninos com baixa estatura idiopática tratados por 2 anos com letrozol (Hero, et al., 2005). Os achados também são

semelhantes ao aumento da altura adulta prevista observado após a coadministração do análogo GnRH e GH (Mericq, et al., 2000) ou GH em altas doses em adolescentes relatados anteriormente (Mauras, et al., 2000) em que os resultados positivos foram aparentes somente após o segundo ano de tratamento.

3.5 Efeitos adversos

Atualmente, literaturas que demonstrem melhora na altura final com o uso da terapia de inibidores da aromatase ainda são escassas e faltam resultados referentes aos efeitos adversos a longo prazo, havendo preocupações quanto a possíveis problemas de segurança no uso destas substâncias (Neely, et al., 2014).

Os dados quanto a efeitos colaterais do uso de inibidores da aromatase se limita a mulheres que o usam como adjuvante da terapia com câncer de mama, dados os quais tornam-se limitados na avaliação do risco para a população masculina puberal (Neely, et al., 2014).

Quanto ao uso em meninos, uma redução no colesterol HDL foi observada na terapia com inibidores da aromatase, e a ocorrência de eritrocitose foi sugerida (Wit, et al., 2012). A abundância de receptores de andrógenos e estrogênio no sistema nervoso central levantou a questão dos efeitos cognitivos (Saldanha, et al., 2009), mas estudos em adultos e no ensaio finlandês CGDP (Hero, et al., 2010) não detectaram nenhuma consequência da terapia.

As principais preocupações de segurança em adolescentes do sexo masculino são possíveis efeitos adversos na saúde óssea e no sistema reprodutivo, ambos os quais eram apresentados em homens com mutação do receptor de estrogênio ou deficiência de aromatase (Jones, et al., 2007) (Rochira, et al., 2010). Os dados de densidade óssea após a terapia de inibidores da aromatase em idosos com hipogonadismo têm sido sugestivos de perdas nas medidas de densidade óssea (Burnett-Bowie, et al., 2009). Em contraste, os resultados de acompanhamento após a terapia de inibidores da aromatase em meninos têm sido reconfortantes (Mauras, et al., 2008) (Wickman, et al., 2003) (Hero, et al., 2009). Em relação à função reprodutiva, os volumes testiculares e os níveis de inibição B foram normais em meninos tratados, mas os estudos de acompanhamento de longo prazo são escassos (Mauras, et al., 2005). No entanto, frequentemente, os inibidores da aromatase têm sido usadas em homens adultos com infertilidade para aumentar os parâmetros espermáticos (Patry, et al., 2009) (Saylam, et al., 2011).

Vários modelos animais de aromatização reduzida fornecem razões específicas para cautela na utilização dos inibidores da aromatase em humanos. Segundo Turner, et al., 2000 o uso de anastrozol ao longo da vida útil de ratos resultou na diminuição persistente no peso corporal total e na quantidade de gordura, embora o peso testicular tenha aumentado. Em concordância, Bajpai, et al., 2010 apresentou que os ratos com administração de letrozol do dia 30 ao 90, abrangendo amplamente o crescimento e o desenvolvimento da puberdade, apresentaram reduções no peso corporal (-37,5%), porcentagem de massa de gordura, comprimento da coroa, comprimento da tibial e níveis de IGF-1 durante o tratamento e até a idade adulta no dia 150. Outro achado encontrado em ratos tratados foi a hiperplasia prostática focal e um lobo anterior da próstata menor (sem redução em outros lobos) (Bajpai, et al., 2010).

No entanto, as respostas hormonais à IA em roedores parecem ser diferentes dos humanos, na medida em que as concentrações de gonadotropina e testosterona não aumentam como em meninos em fase puberal (Robertson, et al., 1999) (Turner, et al., 2000) (Murata, et al., 2002) (Bajpai, et al., 2010).

4. Conclusão

Conclui-se que o tratamento com inibidor da aromatase efetivamente atrasa a maturação óssea e melhora a altura adulta prevista em meninos adolescentes com baixa estatura. Os inibidores da aromatase podem, portanto, fornecer uma nova e eficaz modalidade de tratamento para melhora estatural. No entanto, faz-se necessário acompanhamento a longo prazo em meninos tratados com inibidor da aromatase, visando melhores esclarecimentos dos efeitos colaterais. Além disso, dados de

altura de adultos para pacientes tratados com um inibidor da aromatase durante a adolescência são necessários para determinar se o ganho de altura adulta prevista também leva a uma maior altura adulta.

Referências

- Bajpai, A., Simm, P. J., McPherson, S. J., Russo, V. C., Azar, W. J., Wark, J. D., Risbridger, G. P., & Werther, G. A. (2010). Peripubertal aromatase inhibition in male rats has adverse long-term effects on bone strength and growth and induces prostatic hyperplasia. *The Journal of endocrinology*, 207(1), 27–34. <https://doi.org/10.1677/JOE-10-0006>
- Berry, J. (2005). Are all aromatase inhibitors the same? A review of controlled clinical trials in breast cancer. *Clinical therapeutics*, 27(11), 1671–1684. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.11.013>
- BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen, H., Giobbie-Hurder, A., Goldhirsch, A., Thürlimann, B., Paridaens, R., Smith, I., Mauriac, L., Forbes, J., Price, K. N., Regan, M. M., Gelber, R. D., & Coates, A. S. (2009). Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *The New England journal of medicine*, 361(8), 766–776. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810818>
- Boeddinghaus, I. M., & Dowsett, M. (2001). Comparative clinical pharmacology and pharmacokinetic interactions of aromatase inhibitors. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 79(1-5), 85–91. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(01\)00126-1](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(01)00126-1)
- Burnett-Bowie, S. A., McKay, E. A., Lee, H., & Leder, B. Z. (2009). Effects of aromatase inhibition on bone mineral density and bone turnover in older men with low testosterone levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(12), 4785–4792. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0739>
- Buzdar, A. U., Robertson, J. F., Eiermann, W., & Nabholz, J. M. (2002). An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer*, 95(9), 2006–2016. <https://doi.org/10.1002/cncr.10908>
- Carel, J. C., Eugster, E. A., Rogol, A., Ghizzoni, L., Palmert, M. R., ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, Antoniazzi, F., Berenbaum, S., Bourguignon, J. P., Chrousos, G. P., Coste, J., Deal, S., de Vries, L., Foster, C., Heger, S., Holland, J., Jahnukainen, K., Juul, A., Kaplowitz, P., Lahlou, N., & Wit, J. M. (2009). Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*, 123(4), e752–e762. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1783>
- Cavalli, A., Bisi, A., Bertucci, C., Rosini, C., Paluszczak, A., Gobbi, S., Giorgio, E., Rampa, A., Belluti, F., Piazzi, L., Valenti, P., Hartmann, R. W., & Recanatini, M. (2005). Enantioselective nonsteroidal aromatase inhibitors identified through a multidisciplinary medicinal chemistry approach. *Journal of medicinal chemistry*, 48(23), 7282–7289. <https://doi.org/10.1021/jm058042r>
- Cohen, P., Rogol, A. D., Deal, C. L., Saenger, P., Reiter, E. O., Ross, J. L., Chernausek, S. D., Savage, M. O., Wit, J. M., & 2007 ISS Consensus Workshop participants (2008). Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(11), 4210–4217. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0509>
- Colussi, D. M., Parisot, C. Y., & Lefèvre, G. Y. (1998). Plasma protein binding of letrozole, a new nonsteroidal aromatase enzyme inhibitor. *Journal of clinical pharmacology*, 38(8), 727–735. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb04813.x>
- Damiani, D., & Damiani, D. (2007). Pharmacological management of children with short stature: the role of aromatase inhibitors. *Jornal de pediatria*, 83(5 Suppl), S172–S177. <https://doi.org/10.2223/JPED.1699>
- Dunkel, L., & Wickman, S. (2003). Novel treatment of short stature with aromatase inhibitors. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 86(3-5), 345–356. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(03\)00344-3](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(03)00344-3)
- Dunkel L. (2006). Use of aromatase inhibitors to increase final height. *Molecular and cellular endocrinology*, 254-255, 207–216. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.04.031>
- Dunkel L. (2009). Update on the role of aromatase inhibitors in growth disorders. *Hormone research*, 71 Suppl 1, 57–63. <https://doi.org/10.1159/000178040>
- Geisler, J., Haynes, B., Anker, G., Dowsett, M., & Lønning, P. E. (2002). Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20(3), 751–757. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.3.751>
- Grumbach, M. M., & Auchus, R. J. (1999). Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(12), 4677–4694. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.12.6290>
- Hero, M., Norjavaara, E., & Dunkel, L. (2005). Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90(12), 6396–6402. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1392>
- Hero, M., Ankarberg-Lindgren, C., Taskinen, M. R., & Dunkel, L. (2006). Blockade of oestrogen biosynthesis in peripubertal boys: effects on lipid metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *European journal of endocrinology*, 155(3), 453–460. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02226>
- Hero, M., Mäkitie, O., Kröger, H., Nousiainen, E., Toiviainen-Salo, S., & Dunkel, L. (2009). Impact of aromatase inhibitor therapy on bone turnover, cortical bone growth and vertebral morphology in pre- and peripubertal boys with idiopathic short stature. *Hormone research*, 71(5), 290–297. <https://doi.org/10.1159/000208803>
- Hero, M., Toiviainen-Salo, S., Wickman, S., Mäkitie, O., & Dunkel, L. (2010). Vertebral morphology in aromatase inhibitor-treated males with idiopathic short stature or constitutional delay of puberty. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 25(7), 1536–1543. <https://doi.org/10.1002/jbmr.56>

- Herrmann, B. L., Saller, B., Janssen, O. E., Gocke, P., Bockisch, A., Sperling, H., Mann, K., & Broecker, M. (2002). Impact of estrogen replacement therapy in a male with congenital aromatase deficiency caused by a novel mutation in the CYP19 gene. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *87*(12), 5476–5484. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020498>
- Jones, M. E., Boon, W. C., McInnes, K., Maffei, L., Carani, C., & Simpson, E. R. (2007). Recognizing rare disorders: aromatase deficiency. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, *3*(5), 414–421. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0477>
- Kamdern, L. K., Liu, Y., Stearns, V., Kadlubar, S. A., Ramirez, J., Jeter, S., Shahverdi, K., Ward, B. A., Ogburn, E., Ratain, M. J., Flockhart, D. A., & Desta, Z. (2010). In vitro and in vivo oxidative metabolism and glucuronidation of anastrozole. *British journal of clinical pharmacology*, *70*(6), 854–869. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03791.x>
- Lee, J. M., Appugliese, D., Coleman, S. M., Kaciroti, N., Corwyn, R. F., Bradley, R. H., Sandberg, D. E., & Lumeng, J. C. (2009). Short stature in a population-based cohort: social, emotional, and behavioral functioning. *Pediatrics*, *124*(3), 903–910. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0085>
- Leschek, E. W., Jones, J., Barnes, K. M., Hill, S. C., & Cutler, G. B., Jr (1999). Six-year results of spironolactone and testolactone treatment of familial male-limited precocious puberty with addition of deslorelin after central puberty onset. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *84*(1), 175–178. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.1.5413>
- Linardi, A., Damiani, D., & Longui, C. A. (2017). The use of aromatase inhibitors in boys with short stature: what to know before prescribing?. *Archives of endocrinology and metabolism*, *61*(4), 391–397. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000284>
- Lønning, P., Pfister, C., Martoni, A., & Zamagni, C. (2003). Pharmacokinetics of third-generation aromatase inhibitors. *Seminars in oncology*, *30*(4 Suppl 14), 23–32. [https://doi.org/10.1016/s0093-7754\(03\)00305-1](https://doi.org/10.1016/s0093-7754(03)00305-1)
- Mauras, N., Attie, K. M., Reiter, E. O., Saenger, P., & Baptista, J. (2000). High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *85*(10), 3653–3660. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6906>
- Mauras, N., Bell, J., Snow, B. G., & Winslow, K. L. (2005). Sperm analysis in growth hormone-deficient adolescents previously treated with an aromatase inhibitor: comparison with normal controls. *Fertility and sterility*, *84*(1), 239–242. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.02.012>
- Mauras, N., Gonzalez de Pijem, L., Hsiang, H. Y., Desrosiers, P., Rapaport, R., Schwartz, I. D., Klein, K. O., Singh, R. J., Miyamoto, A., & Bishop, K. (2008). Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *93*(3), 823–831. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1559>
- Mauras, N., Bishop, K., Merinbaum, D., Emeribe, U., Agbo, F., & Lowe, E. (2009). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anastrozole in pubertal boys with recent-onset gynecomastia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *94*(8), 2975–2978. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2527>
- Mauras, N. (2011). Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature. *Pediatric clinics of North America*, *58*(5), 1167–x. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.07.007>
- Mauras, N., Ross, J. L., Gagliardi, P., Yu, Y. M., Hossain, J., Permuy, J., Damaso, L., Merinbaum, D., Singh, R. J., Gaete, X., & Mericq, V. (2016). Randomized Trial of Aromatase Inhibitors, Growth Hormone, or Combination in Pubertal Boys with Idiopathic, Short Stature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *101*(12), 4984–4993. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2891>
- Mauras, N., Ross, J., & Mericq, V. (2023). Management of Growth Disorders in Puberty: GH, GnRHa, and Aromatase Inhibitors: A Clinical Review. *Endocrine reviews*, *44*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac014>
- McGrath, N., & O'Grady, M. J. (2015). Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2015*(10), CD010888. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010888.pub2>
- Mericq, M. V., Eggers, M., Avila, A., Cutler, G. B., Jr, & Cassorla, F. (2000). Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *85*(2), 569–573. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6343>
- Merke, D. P., Keil, M. F., Jones, J. V., Fields, J., Hill, S., & Cutler, G. B., Jr (2000). Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *85*(3), 1114–1120. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6462>
- Morishima, A., Grumbach, M. M., Simpson, E. R., Fisher, C., & Qin, K. (1995). Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *80*(12), 3689–3698. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.12.8530621>
- Murai, K., Yamazaki, H., Nakagawa, K., Kawai, R., & Kamataki, T. (2009). Deactivation of anti-cancer drug letrozole to a carbinol metabolite by polymorphic cytochrome P450 2A6 in human liver microsomes. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, *39*(11), 795–802. <https://doi.org/10.3109/00498250903171395>
- Murata, Y., Robertson, K. M., Jones, M. E., & Simpson, E. R. (2002). Effect of estrogen deficiency in the male: the ArKO mouse model. *Molecular and cellular endocrinology*, *193*(1-2), 7–12. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(02\)00090-4](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(02)00090-4)
- Neely, E. K., Kumar, R. B., Payne, S. L., Ranadive, S. A., & Suchet, D. I. (2014). Letrozole vs anastrozole for height augmentation in short pubertal males: first year data. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *99*(11), 4086–4093. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2432>
- Patry, G., Jarvi, K., Grober, E. D., & Lo, K. C. (2009). Use of the aromatase inhibitor letrozole to treat male infertility. *Fertility and sterility*, *92*(2), 829.e1–829.e8292. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.014>

- Pedrosa, L. F., de Oliveira, J. M., Thomé, P. R. V., Kochi, C., Damiani, D., & Longui, C. A. (2017). Height Increment and Laboratory Profile of Boys Treated With Aromatase Inhibitors With or Without Growth Hormone. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 49(10), 778–785. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116944>
- Pfister, C. U., Martoni, A., Zamagni, C., Lelli, G., De Braud, F., Souppart, C., Duval, M., & Homberger, U. (2001). Effect of age and single versus multiple dose pharmacokinetics of letrozole (Femara) in breast cancer patients. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 22(5), 191–197. <https://doi.org/10.1002/bdd.273>
- Precht, J. C., Schroth, W., Klein, K., Brauch, H., Krynetskiy, E., Schwab, M., & Mürdter, T. E. (2013). The letrozole phase 1 metabolite carbinol as a novel probe drug for UGT2B7. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 41(11), 1906–1913. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.053405>
- Queiroz, R. M. R., & Feferbaum, M. (2022). Metodologia da pesquisa em direito. Saraiva.
- Robertson, K. M., O'Donnell, L., Jones, M. E., Meachem, S. J., Boon, W. C., Fisher, C. R., Graves, K. H., McLachlan, R. I., & Simpson, E. R. (1999). Impairment of spermatogenesis in mice lacking a functional aromatase (cyp 19) gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14), 7986–7991. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.7986>
- Rochira, V., Zirilli, L., Maffei, L., Premrou, V., Aranda, C., Baldi, M., Ghigo, E., Aimaretti, G., Carani, C., & Lanfranco, F. (2010). Tall stature without growth hormone: four male patients with aromatase deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(4), 1626–1633. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1743>
- Saldanha, C. J., Duncan, K. A., & Walters, B. J. (2009). Neuroprotective actions of brain aromatase. *Frontiers in neuroendocrinology*, 30(2), 106–118. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.04.016>
- Santen, R. J., Brodie, H., Simpson, E. R., Siiteri, P. K., & Brodie, A. (2009). History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocrine reviews*, 30(4), 343–375. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0016>
- Saylam, B., Efesoy, O., & Cayan, S. (2011). The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertility and sterility*, 95(2), 809–811. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.021>
- Shulman, D. I., Francis, G. L., Palmert, M. R., Eugster, E. A., & Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee (2008). Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics*, 121(4), e975–e983. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2081>
- T'Sjoen, G. G., Giagulli, V. A., Delva, H., Crabbe, P., De Bacquer, D., & Kaufman, J. M. (2005). Comparative assessment in young and elderly men of the gonadotropin response to aromatase inhibition. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90(10), 5717–5722. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0982>
- Topor, L. S., Feldman, H. A., Bauchner, H., & Cohen, L. E. (2010). Variation in methods of predicting adult height for children with idiopathic short stature. *Pediatrics*, 126(5), 938–944. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3649>
- Turner, K. J., Morley, M., Atanassova, N., Swanston, I. D., & Sharpe, R. M. (2000). Effect of chronic administration of an aromatase inhibitor to adult male rats on pituitary and testicular function and fertility. *The Journal of endocrinology*, 164(2), 225–238. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1640225>
- Turkistani, A., & Marsh, S. (2012). Pharmacogenomics of third-generation aromatase inhibitors. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 13(9), 1299–1307. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.687721>
- Wickman, S., Sipilä, I., Ankarberg-Lindgren, C., Norjavaara, E., & Dunkel, L. (2001). A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 357(9270), 1743–1748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04895-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04895-9)
- Wickman, S., Kajantie, E., & Dunkel, L. (2003). Effects of suppression of estrogen action by the p450 aromatase inhibitor letrozole on bone mineral density and bone turnover in pubertal boys. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(8), 3785–3793. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021643>
- Wit, J., Hero, M., & Nunez, S. (2012). Aromatase inhibitors in pediatrics. *Nat Rev Endocrinol* 8, 135–147. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.161>
- Wit, J. M., Hero, M., & Nunez, S. B. (2011). Aromatase inhibitors in pediatrics. *Nature reviews. Endocrinology*, 8(3), 135–147. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.161>