

## Pharmacological management of children with short stature: the role of aromatase inhibitors

*Manejo farmacológico da baixa estatura: o papel dos inibidores da aromatase*

Durval Damiani<sup>1</sup>, Daniel Damiani<sup>2</sup>

**Objetivo:** Revisão sobre o uso de inibidores de aromatase, uma nova modalidade terapêutica em pacientes com baixa estatura, numa tentativa de evitar o avanço rápido da idade óssea, dependente da produção estrogênica, mesmo no sexo masculino.

**Fontes dos dados:** MEDLINE, com levantamento dos últimos 10 anos, com os termos inibidor de aromatase, baixa estatura e puberdade precoce, selecionando os textos mais informativos a respeito das indicações, uso, esquemas de tratamento e efeitos colaterais dos inibidores de aromatase.

**Síntese dos dados:** Tem se tornado evidente que o avanço da idade óssea depende da produção estrogênica e da ação desse hormônio sobre a placa de crescimento. Nos meninos, a conversão testosterona para estradiol ocorre pela ação da enzima P450 aromatase. O uso de bloqueadores desta enzima tem se mostrado efetivo em prolongar o tempo de crescimento em crianças com baixa estatura idiopática, atraso constitucional de crescimento e puberdade e mesmo na deficiência de hormônio de crescimento, em que o avanço da idade óssea coloca em risco os resultados da terapia com reposição hormonal com hormônio de crescimento. Não tem havido problemas com efeitos adversos, e os resultados são animadores em termos de melhora efetiva da altura final sempre que a indicação tenha sido pertinente.

**Conclusões:** Dentre as opções do manejo farmacológico da baixa estatura, os inibidores de aromatase encontram uma indicação em casos em que o avanço da idade óssea pode se constituir em obstáculo para se atingir uma altura final dentro dos padrões familiares do paciente.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Supl):S172-177:* Baixa estatura, inibidores de aromatase, idade óssea, estrógenos, andrógenos, puberdade.

### Introdução

A preocupação com a baixa estatura, especialmente em meninos, tem se tornado uma verdadeira obsessão e, em geral, passa-se a falsa noção de que os pais podem “escolher” a altura final de seus filhos. Sempre é bom lembrar que a altura tem um componente genético e que devemos respeitar o potencial de crescimento herdado. O papel do pediatra e

**Objective:** To review the use of aromatase inhibitors, a novel treatment strategy for patients with short stature, which aims at delaying bone age advancement. Skeletal maturation is estrogen-dependent even in male children.

**Sources:** We performed a MEDLINE search of studies published in the last 10 years, including aromatase, short stature, and early puberty as keywords. The most informative articles on indications, dosages, treatment schedules, and side effects of aromatase inhibitors were included in the review.

**Summary of the findings:** It has become increasingly clear that bone age advancement depends on the production of estrogen and its effect on the growth plate. In boys, testosterone is converted to estradiol by the cytochrome P450 enzyme aromatase. The use of aromatase inhibitors has been shown to be effective in prolonging the length of the growth phase in children with idiopathic short stature, constitutional growth delay, delayed puberty, as well as in children with growth hormone deficiency, in which bone age advancement jeopardizes the results of hormonal replacement therapy with growth hormones. As yet, significant adverse effects have not been reported, and results are encouraging in terms of effective increase in height, whenever the indication for the drug is appropriate.

**Conclusions:** Among the pharmacological treatments for short stature, aromatase inhibitors are indicated in cases in which bone age advancement may constitute an obstacle for reaching a final height that is in keeping with the family's target height.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Supl):S172-177:* Short stature, aromatase inhibitors, bone age, estrogens, androgens, puberty.

do endocrinologista pediátrico é permitir que ocorra a expressão plena do potencial de crescimento de cada indivíduo.

Com a disponibilidade ilimitada de hormônio de crescimento (GH) recombinante, produzido por técnicas de engenharia genética, passou a haver uma razoável pressão pelo seu uso, com o objetivo de aumentar a altura final. A partir de uma indicação muito precisa como terapêutica de reposição

1. Professor livre-docente. Chefe, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

2. Biomédico. Aluno de iniciação científica, Faculdade de Medicina, Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP.

**Como citar este artigo:** Damiani D, Damiani D. Pharmacological management of children with short stature: the role of aromatase inhibitors. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Supl):S172-177.

doi 10.2223/JPED.1699

hormonal em crianças deficientes em GH, passaram a surgir novas indicações, e estudos mostraram que era possível atingir uma altura final consideravelmente melhor em pacientes que, mesmo sem uma deficiência "clássica", demonstrada pelos testes convencionais, beneficiavam-se de seu uso. Foi assim que a síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, restrição de crescimento intra-uterino, insuficiência renal e baixa estatura idiopática entraram no rol de indicações de GH.

Sempre que se fala em crescimento estatural e altura final atingida, devemos lembrar que o órgão efetor do crescimento é o osso e que, dependendo do grau de maturação da placa de crescimento, temos mais ou menos potencial para continuar a crescer em estatura. Com a descrição de um primeiro caso de mutação inativadora do receptor estrogênico em um homem que, aos 28 anos, apresentava estatura de 204 cm com idade óssea de 15 anos, veio à tona um repensar sobre o que, efetivamente, faz com que as placas de crescimento atinjam sua maturação completa e cesse a possibilidade de crescimento<sup>1</sup>. Passou-se a aventar a hipótese de que o estrógeno seria o responsável pela maturação óssea, fazendo com que a cartilagem de crescimento atingisse sua total ossificação, cessando o crescimento linear. Logo em seguida, foram descritos dois homens com um fenótipo semelhante, mas com o receptor estrogênico íntegro. O defeito detectado foi uma mutação no gene que codifica a enzima P450 aromatase, situado no cromossomo 15, responsável pela conversão de andrógenos a estrógenos, reforçando o conceito de que o estrógeno é o grande responsável pelo avanço da maturação óssea. Diferentemente do primeiro paciente com defeito do receptor estrogênico, em quem o uso de estrógeno não era capaz de "amadurecer" o osso, pois o defeito é no receptor estrogênico, nestes dois últimos a administração de estrógenos foi capaz de fechar as cartilagens de crescimento 6 e 9 meses após o início do uso, respectivamente, e cessar a sua progressão estatural<sup>2,3</sup>. Em situações em que ocorre produção prematura de estrógenos (puberdade precoce ou tumores produtores de hormônios sexuais), ocorre fusão precoce das cartilagens de crescimento, enquanto situações em que a produção estrogênica é retardada ou inexistente (puberdade atrasada, hipogonadismos) levam a retardo de idade óssea e prolongamento do período de crescimento.

Tais "experimentos da natureza" nos chamam a atenção de que o potencial genético do indivíduo, em determinadas condições, pode ser alterado para mais, ou seja, pode-se atingir uma estatura maior do que o previsto pelas alturas dos pais, desde que se bloqueie o processo que leva à maturação óssea. Na verdade, tal princípio tem sido aplicado no tratamento de puberdades precoces, nas quais, para preservar a altura final, bloqueia-se a puberdade que, em outros termos, significa bloquear o avanço da idade óssea.

### Os inibidores de aromatase

A enzima aromatase é dependente do citocromo P450 (CYP19), promove a conversão de andrógenos (C<sub>19</sub>) a estrógenos (C<sub>18</sub>) e é codificada por gene no cromossomo 15, sendo

expressa em diversos tecidos, incluindo células da granulosa e lúteas do ovário, células de Sertoli e Leydig dos testículos, cérebro, adipócitos, fígado, músculo, folicúlos pilosos e osso. Em muitos locais, ocorre produção local de aromatase, o que faz com que a concentração local de estrógenos seja mais elevada do que os níveis séricos. Tal fato ocorre, por exemplo, no tecido mamário.

Os inibidores de aromatase (AI) têm sido utilizados há mais de 2 décadas como uma opção terapêutica em câncer de mama. Entretanto, a introdução de compostos de terceira geração não esteroidais (anastrozol e letrozol), bem como o inibidor esteroide de terceira geração exemestane, constitui-se em um marco, já que são compostos extremamente eficientes, induzindo um bloqueio de mais de 98% da aromatização e com mínimos efeitos colaterais<sup>4</sup>.

Os AI são substâncias que bloqueiam a conversão de andrógenos a estrógenos. Dessa forma, a via que leva a testosterona a estradiol, a que leva androstenediona a estrona e a que transforma 16OH androstenediona em estriol estarão bloqueadas. Vários compostos, com estruturas químicas diversas (Tabela 1), têm sido identificados como potentes AI e podem ser agrupados como: 1) análogos esteróides da androst-4-ene-3,17-diona, o substrato natural da aromatase; 2) análogos da aminoglutetimida; 3) compostos azol heterocíclicos exemplificados pelo hidrocloreto de fadrozole, um potente inibidor não esteroide<sup>5</sup>.

Na categoria de inibidores esteróides, destacamos:

- Formestane.
- Exemestane (inibidor não competitivo da aromatase, seletivo e irreversível, de terceira geração): em estudo de farmacocinética em homens eugonádicos saudáveis (14-26 anos de idade), houve supressão de estradiol plasmático tanto com a dose de 25 quanto 50 mg/dia, com aumento recíproco da concentração de testosterona. Com a dose de 25 mg/dia, a concentração máxima é atingida após 1 hora, o que indica rápida absorção. A vida média é de 8,9 horas, e a supressão máxima de estradiol (62±14%) foi observada com 12 horas. A droga é bem tolerada<sup>6</sup>.

Dentre os inibidores não esteróides, temos:

- Aminoglutetimida: foi o primeiro AI utilizado (primeira geração), mas, por ser inespecífico, com baixa potência e seletividade, além de bloquear outras ações de enzimas P450, não se presta a uso clínico.
- Anastrozole [1,3-benzenodiacetonitrilo,  $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha'$ ,  $\alpha'$ , tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-metil]: inibidor competitivo da aromatase, de terceira geração. É metabolizado principalmente no fígado, com meia-vida de eliminação de 50 horas e uma meia-vida de eliminação completa de 2 dias. As concentrações plasmáticas atingem níveis de equilíbrio em 7 dias quando o tratamento é feito com uma dose diária, via oral. No momento, é uma droga aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para uso em pacientes com câncer de mama<sup>7</sup>.

- Letrozole: inibidor competitivo da aromatase, de terceira geração.

A comparação entre as potências dos vários AI em tecido mamário mostra que, ao passo que as concentrações de aminoglutetimida necessárias para atingir uma concentração inibitória de 50% da enzima (IC<sub>50</sub>) são da ordem de µM, com drogas mais recentes o mesmo efeito pode ser obtido com concentrações da ordem de nM. Os valores aproximados para IC<sub>50</sub> para aminoglutetimida são de 20 µM; para letrozole, 2 nM; para anastrozol, 8 nM; para exemestane, 15 nM; e para formestane, 30 nM<sup>10</sup>.

### Efeitos metabólicos da supressão estrogênica no sexo masculino

Uma primeira questão quando se pretende utilizar AI no sexo masculino é com relação às ações estrogênicas que deixarão de ser realizadas neste indivíduo bloqueado. Sabemos que os estrógenos apresentam uma ampla gama de atuações, anabólicas e cardiovasculares, no tecido ósseo e mesmo na integridade do ambiente intragonadal.

Estudos realizados em pré-púberes e em adultos jovens do sexo masculino mostram que tanto os andrógenos aromatizáveis quanto os não aromatizáveis aumentam significativamente a síntese protéica total e a síntese de proteínas musculares<sup>11,12</sup>. Já a produção hipofisária de GH ocorre, predominantemente, através da aromatização de andrógenos.

Quando analisamos o que ocorre em indivíduos que tenham ou mutação inativadora do receptor estrogênico ou da aromatase, ficando com sua ação estrogênica comprometida, podemos concluir que, mesmo em homens, os estrógenos estão envolvidos no fechamento das placas epifisárias de crescimento<sup>2,3,8</sup>.

Em um estudo que objetivava estudar a ação do anastrozol em adolescentes do sexo masculino, houve redução de 50% nos níveis estrogênicos já no segundo dia de uso em doses de 0,5 e 1 mg/dia. A testosterona aumentou 41% no primeiro dia e 61% no segundo dia de uso. Não houve modificação importante de IGF-I, e o sulfato de dehidroepiandrosterona subiu 10% após o segundo dia de uso, mas não se manteve elevado após 10 semanas. Nem o GH basal nem o estimulado sofreram alteração significativa. Já LH e FSH elevaram-se no primeiro dia de uso de dose de 1 mg/dia, o que reforça a idéia de que, mesmo no sexo masculino, o estrógeno é um regulador maior no *feedback* de gonadotrofinas<sup>13,14</sup>.

Não houve alteração dos níveis de osteocalcina e de fosfatase alcalina, marcadores de formação óssea<sup>7</sup>, nem da proteína transportadora de hormônios sexuais (SHBG). Durante 10 semanas de uso de anastrozole, não foram observadas alterações de função hepática, glicemia, insulinemia, LDL e HDL. Também não houve efeitos catabólicos no metabolismo protéico ou no metabolismo intermediário de substratos, e não houve alteração da composição corpórea, força muscular ou no metabolismo de cálcio. Por outro lado, os efeitos do AI contrastaram com os efeitos do bloqueio de puberdade com análogo do GnRH (GnRHa). Após 10 semanas de uso de GnRHa, houve aumento de adiposidade, redução na taxa de síntese protéica, reduzida oxidação lipídica, diminuição da força muscular e acentuada perda de cálcio urinário. Nesses pacientes, a supressão de estradiol foi mais acentuada do que com o uso de AI<sup>11,15</sup>.

### Aplicações clínicas potenciais dos inibidores de aromatase

A grande indicação de uso dos AI tem sido os casos de cânceres de mama, já que se sabe que o estrógeno estimula o crescimento dessas células tumorais. No entanto, baseado no conceito de que a maturação óssea é a grande limitante do crescimento, os AI têm sido testados em várias situações em que a altura do paciente é a grande preocupação.

#### Atraso constitucional de puberdade

Nos atrasos constitucionais de crescimento e puberdade, postulou-se que uma maior estatura final poderia ser obtida com a associação de um AI ao fazer a estimulação puberal com andrógenos.

De um grupo de 38 pacientes com puberdade atrasada, baixa estatura ou ambas, encaminhados para tratamento na Universidade de Helsinque, Finlândia, 33 participaram do estudo, 10 dos quais resolveram aguardar sua evolução puberal sem tratamento, ao passo que os outros 23 iniciaram tratamento. Desse grupo de 23 meninos, 12 receberam enantato de testosterona na dose de 1 mg/kg via intramuscular a cada 4 semanas e placebo oral por 12 meses. O grupo de 11 meninos recebeu enantato de testosterona e um AI (letrozol). A altura prevista não mudou no grupo controle e no que recebeu placebo; no entanto, houve um aumento de 5,1 cm na previsão de altura no grupo tratado com AI. Um aspecto que reforça o papel do estrógeno sobre a maturação óssea é que o grupo que usou AI, apesar de ter concentrações de testosterona mais elevadas, avançou menos sua idade óssea. Outro

**Tabela 1** - Classificação dos inibidores de aromatase (Smith<sup>8</sup>, Freedman<sup>9</sup>)

Geração	Tipo 1 (inativador esteroideal)	Tipo 2 (inativador não esteroideal)
Primeira	Nenhum	Aminoglutetimida
Segunda	Formestane	Fadrozol/Rogletimida
Terceira	Exemestane	Anastrozol/Letrozol/Vorozol

dado interessante é que a lentificação da maturação óssea persistiu mesmo após o tratamento, o que traz benefícios em relação à altura final<sup>16</sup>. Em um estudo mais recente, um grupo de 17 pacientes foi tratado por 2 anos, seguindo o mesmo esquema do estudo anterior, e novamente houve aumento na previsão de altura final após o tratamento (175,8 no grupo tratado *versus* 169,1 no grupo placebo). Quando se leva em conta o alvo estatural, o grupo tratado não diferia do seu alvo estatural (175,6 *versus* 177,1), ao passo que o grupo placebo ficou abaixo de seu alvo estatural (169,1 *versus* 173,9)<sup>17</sup>.

### **Baixa estatura idiopática**

Um grupo de 28 meninos com idades entre 9 e 14,5 anos com baixa estatura idiopática foi aleatoriamente tratado com letrozol ou com placebo por um período de 2 anos. A previsão de altura final aumentou 5,9 cm no grupo tratado. Análise da densidade mineral óssea (BMD) da coluna lombar e cabeça femoral, utilizando dual *emission X-ray absorptiometry* (DEXA), mostrou aumento igual nos dois grupos<sup>18</sup>.

### **Deficiência de hormônio de crescimento**

Vinte adolescentes com deficiência de GH entraram no estudo de Mauras et al. A média de idade foi de 14,7±0,5 anos. Dos 20 adolescentes, 10 continuaram como grupo controle e 10 receberam GH e anastrozol por 12 meses. Após 12 meses, a concentração de estradiol no grupo tratado reduziu-se de 1,8±0,5 para 0,7±0,3 pg/mL, e a testosterona aumentou de 304±31 para 626±64 ng/dL, um aumento de 117%. Já no grupo controle também houve aumento de testosterona, mas de apenas 47% (de 274±89 para 398±51 ng/dL). O IGF-I aumentou 42% nos controles, mas não variou nos tratados. Não houve alterações nos marcadores ósseos, lípidos plasmáticos, insulina, glicose e testes de função hepática. Não houve diferença na velocidade de crescimento, no SDS de altura, avanço de idade óssea, altura adulta prevista ou volumes testiculares após os 12 meses. Em conclusão, apesar de ter havido redução na concentração estrogênica, com virilização normal, sem efeitos deletérios na composição corpórea, lípidos, metabolismo ósseo ou no passo de evolução puberal, os 12 meses de tratamento não aumentaram a altura adulta prevista. Permanece a questão da possibilidade de um tratamento mais prolongado levar a alturas finais melhores em relação ao grupo não tratado<sup>19</sup>. Nos estudos que envolvem alteração de previsão de altura final em adolescentes com deficiência de GH, incluindo o uso de altas doses de GH ou a combinação de GH com análogos do GnRH, as alterações tornaram-se significantes somente após o terceiro ano de terapia<sup>20,21</sup>.

Chamou a atenção neste estudo o fato de que o IGF-I no grupo que recebeu GH + anastrozol não aumentou, ao passo, que no grupo que recebeu apenas GH, houve um aumento de 45%. Os dados sugerem que o efeito endógeno de estradiol afeta a produção de IGF-I através de um mecanismo independente de GH, possivelmente através da modulação da transcrição hepática para IGF-I.

### **Síndrome de McCune Albright**

Trata-se de uma mutação somática, ativadora da proteína G, o que faz com que ocorra uma produção estrogênica ovariana, independente de gonadotrofinas. Tipicamente, o quadro se acompanha de alterações ósseas (displasia fibrosa polioestótica) e manchas café-com-leite, com bordos bastante irregulares. Como em toda puberdade precoce, a questão estatural está em jogo, e o bloqueio da ação estrogênica, atualmente realizado com tamoxifeno, tem mostrado resultados positivos. O uso de AI, com o objetivo de evitar o avanço de idade óssea, deve ser pesado frente à possibilidade virilizante dessas drogas em pacientes do sexo feminino.

### **Testotoxicose**

Uma ativação constitutiva do receptor de LH faz com que esses meninos entrem em puberdade cedo. Trata-se de uma puberdade independente de gonadotrofinas. Como parte do tratamento (inibidores da síntese de testosterona como cetoconazol, bloqueadores de receptor androgênico), os AI auxiliam no sentido de não se permitir um avanço importante de idade óssea, com perda de estatura final.

### **Hiperplasia congênita de supra-renais**

Um dos problemas que se tem observado no tratamento desta condição é a baixa estatura final atingida pelos pacientes. Falta de aderência ao tratamento é uma das causas, mas não se pode excluir um efeito da própria doença sobre o crescimento. Esquemas que procuram administrar as menores doses de glicocorticóides e mineralocorticóides associam bloqueador de receptor androgênico e AI, também com o intuito de se preservar a idade óssea e permitir um melhor crescimento estatural.

### **Efeitos colaterais**

O uso de AI não tem sido acompanhado de efeitos colaterais importantes, sendo bem tolerados. Em um estudo de 23 adolescentes durante 1 ano, nenhum efeito colateral que indicasse a suspensão do tratamento foi registrado. É importante, no entanto, monitorizar BMD e metabolismo lipídico<sup>22</sup>. Com relação ao eventual papel da supressão estrogênica sobre a espermatogênese, sabe-se que, *in vitro*, o estradiol atua como um fator de sobrevivência de células germinativas<sup>23</sup> e, em pacientes com mutação do gene para o receptor estrogênico alfa ( $E\alpha$ ), nota-se volume testicular normal, densidade espermática normal, mas diminuída viabilidade espermática (18% vx > 50%). Um paciente deficiente em aromatase apresentou volume testicular subnormal (8 mL) e reduzida contagem espermática, com 100% de espermatozoides imóveis. Todavia, esta alteração na análise seminal de homens deficientes em aromatase pode não se relacionar à ação estrogênica, uma vez que azoospermia e infertilidade também foram relatadas no irmão do paciente e seu gene de aromatase era normal. Além disso, os resultados de análise seminal não mudaram durante o tratamento com estradiol transdérmico, sugerindo um dano à espermatogênese não relacionado aos estrógenos. Após 1 ano de tratamento de

pacientes adolescentes masculinos com letrozole, não houve interferência com espermatogênese.

Quanto à densitometria óssea, em um período de tratamento de 1 ano, não houve redução da BMD. Como pacientes com insensibilidade androgênica apresentam redução de BMD mesmo antes de atingirem o pico de massa óssea, os andrógenos endógenos são importantes para a aquisição de massa óssea. Com a administração de AI, ocorre elevação nos níveis de testosterona, o que pode compensar, no osso, os efeitos da falta estrogênica e não interferir na BMD<sup>24</sup>.

Os AI apresentam algum efeito nas concentrações de HDL-colesterol. Em um grupo de adolescentes tratados com letrozol, aos 5 meses de tratamento, ocorreu redução dos níveis de HDL-colesterol, sem posterior redução, mesmo com a continuidade do tratamento<sup>22</sup>. Em um grupo de 31 adolescentes tratados por 2 anos, também houve redução de HDL-colesterol e da massa adiposa, sem interferência na sensibilidade à insulina<sup>25</sup>. Já os LDL-colesterol e os triglicérides não parecem ser afetados pelo uso de AI<sup>26</sup>. De qualquer forma, em pacientes sob tratamento com AI, é importante a monitorização do perfil lipídico.

Com relação à sensibilidade à insulina, não se tem verificado efeito desvantajoso dos AI sobre esse parâmetro. Durante a administração de AI, tem se observado redução de níveis de insulinemia, mostrando melhora da sensibilidade insulínica, e não o contrário.

Tem sido sugerido que haja um *feedback* negativo entre estradiol e LH (hormônio luteinizante) no início e no meio da puberdade<sup>27</sup>. Dessa forma, com a inibição da aromatase, apesar do aumento androgênico, ocorre elevação de gonadotrofinas (LH e FSH).

## Conclusões

A baixa estatura tem se constituído na maior causa de procura ao endocrinologista pediátrico, já que a altura é tida como sinônimo de sucesso, o que, convenhamos, não está correto. Nesta ânsia por resultados melhores com relação à estatura, vários tratamentos têm sido tentados, nem sempre com resultados adequados. O uso de AI em meninos com baixa estatura idiopática, em uma tentativa de evitar a progressão rápida da idade óssea, tem se mostrado eficaz, e os efeitos colaterais não têm determinado a suspensão do tratamento nesses pacientes. Pacientes com deficiência de GH em que se inicia o tratamento mais tarde, atraso constitucional de puberdade e testotoxicose são algumas das outras indicações potenciais deste grupo de medicamentos. Dessa forma, bem indicados, os AI incorporam-se aos esquemas de tratamento da baixa estatura e podem permitir uma opção terapêutica; em algumas situações, podem representar a única terapêutica para se tentar uma melhora de altura final. A monitorização de perfil lipídico, especialmente HDL-colesterol, função hepática e níveis de gonadotrofinas, pode permitir o uso seguro deste grupo de medicamentos.

## Referências

- Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. [Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man](#). *N Engl J Med*. 1994;331:1056-61.
- Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. [Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens](#). *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3689-98.
- Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, et al. [Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency](#). *N Engl J Med*. 1997;337:91-5.
- Lenning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, et al. [Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer](#). *J Clin Oncol*. 2005;23:5126-37.
- Furet P, Batzl C, Bhatnagar A, Francotte E, Rihs G, Lang M. [Aromatase inhibitors: synthesis, biological activity, and binding mode of azole-type compounds](#). *J Med Chem*. 1993;36:1393-400.
- Mauras N, Lima J, Patel D, Rini A, di Salle E, Kwok A, et al. [Pharmacokinetics and dose finding of a potent aromatase inhibitor, aromasin \(exemestane\), in young males](#). *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5951-6.
- Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. [Estrogen suppression in males: metabolic effects](#). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2370-7.
- Smith IE, Dowsett M. [Aromatase inhibitors in breast cancer](#). *N Engl J Med*. 2003;348:2431-42.
- Freedman OC, Verma S, Clemons MJ. [Pre menopausal breast cancer in aromatase inhibitors: treating a new generation of women](#). *Breast Cancer Res Treat*. 2006;99:241-7.
- Miller WR. [Biology of aromatase inhibitors: pharmacology/endocrinology within the breast](#). *Endocr Relat Cancer*. 1999;6:187-195.
- Mauras N, Hayes V, Welch S, Rini A, Helgeson K, Dokler M, et al. [Testosterone deficiency in young men: marked alterations in whole body protein kinetics, strength and adiposity](#). *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1886-92.
- Sheffield-Moore M, Urban RJ, Wolf SE, Jiang J, Catlin DH, Herndon DN, et al. [Short-term oxandrolone administration stimulates net muscle protein synthesis in young men](#). *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2705-11.
- Finkelstein JS, O'Dea LS, Whitcomb RW, Crowley WF. [Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. II. Effects of estradiol administration in normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men](#). *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:621-8.
- Bagatell CJ, Dahl KD, Bremner WJ. [The direct pituitary effect of testosterone to inhibit gonadotropin secretion in men is partially mediated by aromatization to estradiol](#). *J Androl*. 1994;15:15-21.
- Mauras N, Hayes VY, Vieira NE, Yergey AL, O'Brien KO. [Profound hypogonadism has significant negative effects on calcium balance in males: a calcium kinetic study](#). *J Bone Miner Res*. 1999;14:577-82.
- Wickman S, Sipilä I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. [A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomized controlled trial](#). *Lancet*. 2001;357:1743-8.

17. Hero M, Wickman S, Dunkel L. [Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty](#). Clin Endocrinol (Oxf). 2006;64:510-3.
18. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. [Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial](#). J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6396-402.
19. Mauras N, Welch S, Rini A, Klein KO. [An open label 12-month pilot trial on the effects of the aromatase inhibitor anastrozole in growth hormone \(GH\)-treated GH deficient adolescent boys](#). J Pediatr Endocrinol Metab. 2004;17:1597-606.
20. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. [High dose recombinant human growth hormone \(GH\) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial](#). J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3653-60.
21. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB, Cassorla F. [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](#). J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:569-73.
22. Dunkel L, Wickman S. [Novel treatment of short stature with aromatase inhibitors](#). J Steroid Biochem Mol Biol. 2003;86:345-56.
23. Pentikäinen V, Erkkilä K, Suomalainen L, Parvinen M, Dunkel L. [Estradiol act as a germ cell survival factor in the human testis in vitro](#). J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:2057-67.
24. Wickman S, Kajantie E, Dunkel L. [Effects of suppression of estrogen action by the p450 aromatase inhibitor letrozole on bone mineral density and bone turnover in pubertal boys](#). J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3785-93.
25. Hero M, Ankarberg-Lindgren C, Taskinen MR, Dunkel L. [Blockade of oestrogen biosynthesis in peripubertal boys: effects on lipid metabolism, insulin sensitivity, and body composition](#). Eur J Endocrinol. 2006;155:453-60.
26. Wickman S, Saukkonen T, Dunkel L. [The role of sex steroids in the regulation of insulin sensitivity and serum lipid concentrations during male puberty: a prospective study with a P450-aromatase inhibitor](#). Eur J Endocrinol. 2002;146:339-46.
27. Wickman S, Dunkel L. [Inhibition of P450 aromatase enhances gonadotropin secretion in early and midpubertal boys: evidence for a pituitary site of action of endogenous E](#). J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4887-94.

## Correspondência:

Durval Damiani  
Rua Bela Cintra 2117/9, C. César  
CEP 01415-002 – São Paulo, SP  
Tel.: (11) 3082.6651  
Fax: (11) 3064.0012  
E-mail: durvald@iconet.com.br