



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



**Monografia**

**Uso de inibidores da aromatase no tratamento de meninos com  
baixa estatura idiopática**

**David Gomes Passos**

Salvador (Bahia)  
Fevereiro, 2014

**UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira**

Passos, David Gomes

P289      Uso de inibidores da aromatase no tratamento de meninos com baixa estatura  
idiopática /  
David Gomes Passos. Salvador: DG, Passos, 2014.

VIII; 41 fls. : il. [fig., tab., quadros].

Orientador: Prof. Dr. Luis Fernando Fernandes Adan.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de  
Medicina da  
Bahia, Salvador, 2013.

1. Inibidores da aromatase. 2. Crescimento. 3. Estatura. I. Adan, Luís Fernando  
Fernandes.  
II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU : 615.355



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## Monografia

# **Uso de inibidores da aromatase no tratamento de meninos com baixa estatura idiopática**

**David Gomes Passos**

Professor orientador: **Luís Fernando Fernandes Adan**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Fevereiro, 2014

**Monografia:** *Uso de inibidores da aromatase no tratamento de meninos com baixa estatura idiopática*, de **David Gomes Passos**.

Professor orientador: **Luis Fernando Fernandes Adan**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Luís Fernando Fernandes Adan** (Presidente), Vice-Diretor da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, Professor Adjunto do Departamento de Pediatria Faculdade de Medicina da Bahia.
- **Maria Auxiliadora Santos Haanwinckel**, Professora Associada do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Leila Maria Batista Araújo**, Professora Associada da disciplina Endocrinologia do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Joyce Moura Oliveira** Aluna do Curso de Doutorado Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde, PPgCS da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Daysi Maria de Alcântara Jones**, Professora Adjunta do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

*Só há duas maneiras de viver a vida: a primeira é vivê-la como se os milagres não existissem. A segunda é vivê-la como se tudo fosse milagre. (Albert Einstein)*

Aos Meus Pais, **Rosângela e Marcelo**  
**Passos**

## **EQUIPE**

- David Gomes Passos, estudante da graduação da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: [davidg.passos@gmail.com](mailto:davidg.passos@gmail.com);
- **Luís Fernando Fernandes Adan**, Vice-Diretor da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia.
- 

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.
-----------------------

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor Luis Fernando Fernandes Adan, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.
- ◆ Aos colegas de turma, **acadêmicos de medicina da turma 2010.1** da Faculdade de Medicina da Bahia, por sempre estarem solícitos a retirar minhas dúvidas.
- ◆ As Doutoradas **Leila Maria Batista Araújo, Maria Auxiliadora Santos Haanwinckel e Daysi Maria de Alcântara Jones**, e a Doutorando **Joyce Moura Oliveira** membros da Comissão Revisora desta Monografia, pela disponibilidade para avaliar e contribuir no aprimoramento do produto final desta monografia.



## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS</b>	<b>2</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS</b>	<b>3</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>5</b>
II.1. A enzima aromatase	5
II.2. Inibidores da aromatase (IA)	7
II.3. Baixa estatura idiopática	10
II.4. Inibidores da aromatase em baixa estatura idiopática	11
II.5. Efeitos Colaterais ou adversos dos IA	12
<b>III. JUSTIFICATIVA</b>	<b>13</b>
<b>IV. OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
IV.1 Geral	14
IV.2 Específicos	14
<b>V. METODOLOGIA</b>	<b>15</b>
<b>VI. RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>VII. DISCUSSÃO</b>	<b>24</b>
<b>VIII. CONCLUSÕES</b>	<b>28</b>
<b>IX. SUMMARY</b>	<b>29</b>
<b>X. REFERÊNCIAS</b>	<b>30</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

### FIGURA

Figura 1 Biossíntese de estrógenos pela aromatase.	6
Figura 2 Comparação da estrutura molecular dos inibidores da aromatase.	9

### QUADRO

Quadro 1 - Fluxograma de seleção dos artigos.	17
---	----

### TABELA

Tabela 1- Apresentação dos artigos selecionados em função do fator de impacto do periódico e de questões éticas.	18
Tabela 2 - População acessível e suas opções terapêuticas instituídas.	20
Tabela 3 - Características clínicas e laboratoriais dos 57 pacientes tratados com o inibidor da aromatase letrozol.	21
Tabela 4 -Avaliação da altura adulta predita em 57 pacientes tratados com letrozol.	22
Tabela 5 - Aspectos terapêuticos e antropométricos de 57 pacientes tratados com letrozol por baixa estatura idiopática.	23

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

<b>BEI</b>	<b>Baixa estatura idiopática</b>
<b>CEP</b>	<b>Comitê de Ética em Pesquisa</b>
<b>FH</b>	<b>Final Height (Estatura final)</b>
<b>FI</b>	<b>Fator de impacto</b>
<b>fPAH</b>	<b>Final predicted adult height (Estatura adulta predita final)</b>
<b>GH</b>	<b>Growth Hormone (Hormônio do crescimento)</b>
<b>GHr</b>	<b>Recombinant Growth Hormone (Hormônio do crescimento recombinante)</b>
<b>IA</b>	<b>Inibidores da aromatase</b>
<b>iPAH</b>	<b>Initial predicted adult height (Estatura adulta predita inicial)</b>
<b>LZ</b>	<b>Letrozol</b>
<b>nFH</b>	<b>Near final Height (Estatura próxima a final)</b>
<b>NT</b>	<b>Não tratados</b>
<b>Ox</b>	<b>Oxandrolona</b>
<b>PAH</b>	<b>Predicted Adult Height (Estatura adulta predita)</b>
<b>PL</b>	<b>Placebo</b>
<b>T</b>	<b>Testosterona</b>

## I. RESUMO

O tratamento de crianças com baixa estatura ainda é um desafio para o pediatra. Estudos sobre o papel do estrogênio no crescimento, maturação óssea e fechamento epifisário apontam o uso de inibidores da aromatase como uma opção terapêutica em potencial para crianças do sexo masculino com baixa estatura idiopática. **OBJETIVO:** Avaliar os efeitos da utilização de inibidores de aromatase sobre o crescimento e estatura final de meninos com baixa estatura idiopática. **METODOLOGIA:** Revisão sistemática de publicações na área de saúde através da Biblioteca Virtual MEDLINE com consultas à base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores, “inibidores da aromatase” e “estatura” nos idiomas português e inglês. **RESULTADOS:** Após busca sistemática, foram identificados oito artigos, dos quais sete foram integralmente obtidos. Entretanto, quatro desses estudos diziam respeito à mesma amostra de pacientes. Foram incluídos 57 pacientes com idade de 11 a 15 anos, tratados com o mesmo inibidor da aromatase (letrozol 2,5 mg/dia), por um período de um a dois anos, tendo havido ganho médio na estatura predita de 5,7cm. **DISCUSSÃO:** Houve incremento na altura adulta predita dos pacientes em todos os estudos, entretanto dados sobre a estatura final somente foram relatados em um Relato de caso. **CONCLUSÃO:** A ausência de resultados sobre a estatura final e a pequena quantidade de ensaios clínicos não sustentam a indicação formal de inibidores da aromatase em meninos com baixa estatura idiopática. Mais estudos são necessários para avaliar a eficácia e a segurança do seu uso.

Palavras Chave: “inibidores da aromatase”, “crescimento” e “estatura” .

## **II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

O papel do estrógeno no crescimento e na maturação óssea tem sido intensamente estudado nas últimas décadas. O elemento desencadeador dos estudos sobre a atuação deste hormônio no fechamento das epífises foi um relato de caso de 1994 que identificou uma mutação no receptor de estrogênio, determinante de resistência estrogênica, como causa do crescimento continuado e regular de um homem de 28 anos de idade. Devido a esta resistência, o paciente que media 204 cm ainda mantinha potencial de crescimento residual e apresentava idade óssea de 15 anos (1). Outro estudo publicado em 1997 evidenciou a eficácia do tratamento com estrogênio em induzir maturação óssea, aumento de densidade mineral e completo fechamento epifisário em um caso de deficiência de aromatase com disfunção do gene P450 aromatase (2). Estes relatos clássicos demonstraram a importância do estrógeno na maturação e na mineralização óssea e deixaram em aberto a possibilidade de se estender o tempo de crescimento através do bloqueio dos receptores de estrogênio ou da inibição da enzima de conversão aromatase.

### **II.1. A enzima aromatase**

A aromatase, também conhecida como estrogênio sintetase, é a enzima que catalisa a transformação dos andrógenos de 19 carbonos (androstenediona e testosterona) em estrógenos de 18 carbonos (estradiol e estrona).

O complexo aromatase é composto por duas proteínas: a NADPH-citocromo P450 redutase e uma aromatase específica do citocromo p450 (P450arom), que contém o grupo heme e um sítio de ligação de esteroides. A P450arom é o produto de um único gene localizado no cromossomo 15q21.1 chamado CYP19, que pertence à família de genes do citocromo P450, a qual contém mais de 500 membros (3).

A enzima aromatase humana tem a função de catalisar a aromatização do anel esteróide dos andrógenos, resultando na formação de estrógenos (4). Assim, a aromatase catalisa a conversão dos esteroides andrógenos (19 carbonos) em estrógenos (18 carbonos), convertendo a testosterona em estradiol e a androstenediona em estrona. Isto ocorre através de três reações de oxidação do anel A da androstenediona, sendo que cada reação consome uma molécula de oxigênio e NADPH por reação. Destes três passos, o terceiro é o único que envolve a aromatase, enquanto que os dois primeiros são comuns às proteínas do citocromo P450 (5).

**Figura 1.**

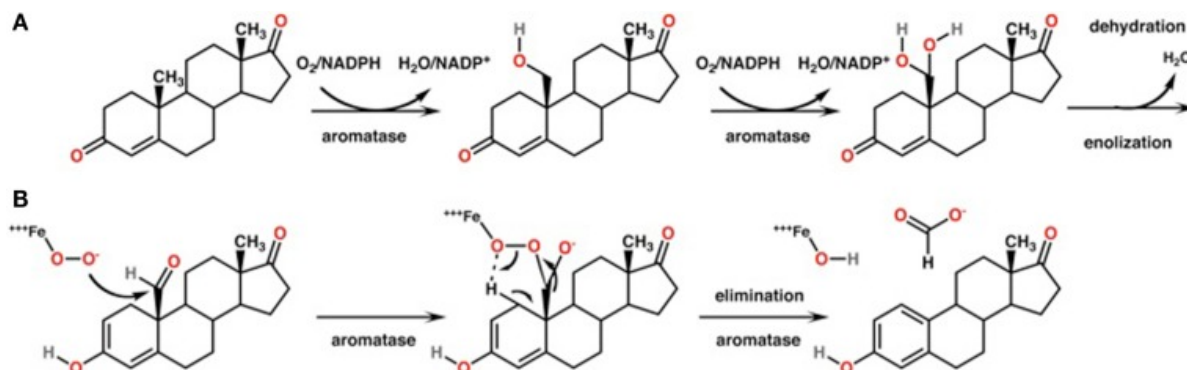


Figura 1 Biossíntese de estrógenos pela aromatase. Reação geral para a conversão de testosterona em estradiol catalisada pela aromatase. Reproduzido de (6).

A aromatase se expressa nos ovários e em células da placenta, assim como nas células germinativas dos testículos, células de Leydig e de Sertolli. Entretanto, não é somente encontrada em tecidos gonadais ou placentários, mas também em osteoblastos, condrócitos, tecido adiposo, tecido muscular, tecido nervoso e em células musculares lisas dos vasos sanguíneos (7–10). A expressão da aromatase em tecidos periféricos e a conseqüente produção de estradiol nesses tecidos são de grande importância para mulheres em períodos pós-menopausa. Nos homens, 85% do estradiol e mais de 95% de estrona são produzidos em tecidos extra-glandulares como resultado da aromatização de andrógenos (11). No sexo masculino, o hormônio produzido nos tecidos extra-gonadais tem ação predominantemente local, parácrina, autócrina e por contato, sendo esta ação mais importante do que a do hormônio circulante (8).

A transcrição do gene da aromatase é regulada por vários promotores tecido-específicos que estão sobre a influência de diferentes hormônios e fatores de crescimento. Entretanto o uso destes diferentes promotores não afeta a estrutura da proteína, embora interfira no seu nível de expressão (8,11).

## **II.2. Inibidores da aromatase (IA)**

A utilização dos inibidores da aromatase teve seu início no tratamento do câncer de mama com a confirmação, na década de 1970, de que a aminoglutetimida era capaz de tratar o câncer de mama devido à inibição da enzima aromatase e conseqüente redução da quantidade de estrógenos. Entretanto o uso dessa droga foi restrito em função dos seus

efeitos colaterais. Foi identificado posteriormente que a aminoglutetimida bloqueia toda a aromatização do corpo funcionando como um inibidor da aromatase não seletivo de 1ª geração (11). A posterior comprovação da eficácia do formestane no tratamento do câncer de mama, através de ensaios clínicos, garantiu-lhe o papel de primeiro inibidor seletivo da aromatase usado clinicamente no combate a esta neoplasia. A descoberta inspirou o desenvolvimento de uma grande variedade de IA (12).

Os inibidores da aromatase são drogas capazes de bloquear a produção de estrógenos pela inibição de sua conversão a partir dos andrógenos. São usadas no tratamento do câncer de mama em mulheres pós-menopausadas, pois diminui o estrogênio local, principal estimulante ao crescimento do câncer nessas pacientes (11).

De acordo com o seu mecanismo de ação, os IA são classificados em esteroidais e não esteroidais. Os inibidores esteroidais, também chamados de inibidores "suicidas", têm estrutura similar à molécula da androstenediona, (substrato da aromatase), se ligam covalentemente ao sítio ativo da enzima e destroem sua ação enzimática irreversivelmente (7). São exemplos deste tipo de IA, o examestane e o formestane. Os inibidores não esteroidais inibem a atividade enzimática por se ligar ao grupo heme da enzima de forma não covalente e por prevenir a ligação de andrógenos pela saturação do seu sítio ativo. Fazem parte desse grupo, o letrozol e o anastrozol (9,12).

Os IA são classificados também como de primeira, segunda e terceira geração. A aminoglutetimida é um IA de primeira geração relativamente fraco, não específico e não utilizado clinicamente, conforme comentários prévios. Formestane e fadrozole são exemplos de IA de segunda geração. Atualmente estes não se encontram em uso clínico, pois são menos efetivos do que o tamoxifen, requerem injeção intramuscular, têm efeitos colaterais indesejáveis e realizam supressão da aldosterona (12). Ambos foram superados



pela descoberta dos IA de terceira geração, na década de 1990, que demonstraram maior potência, especificidade, eficácia e menor toxicidade do que os AI de 1ª e 2ª gerações, sendo disponíveis também por via oral e tendo menos efeitos adversos (11,12). São exemplos de IA de 3ª geração o anastrozole, o letrozole e o exemestane. (Figura 2)

**Figura2.**

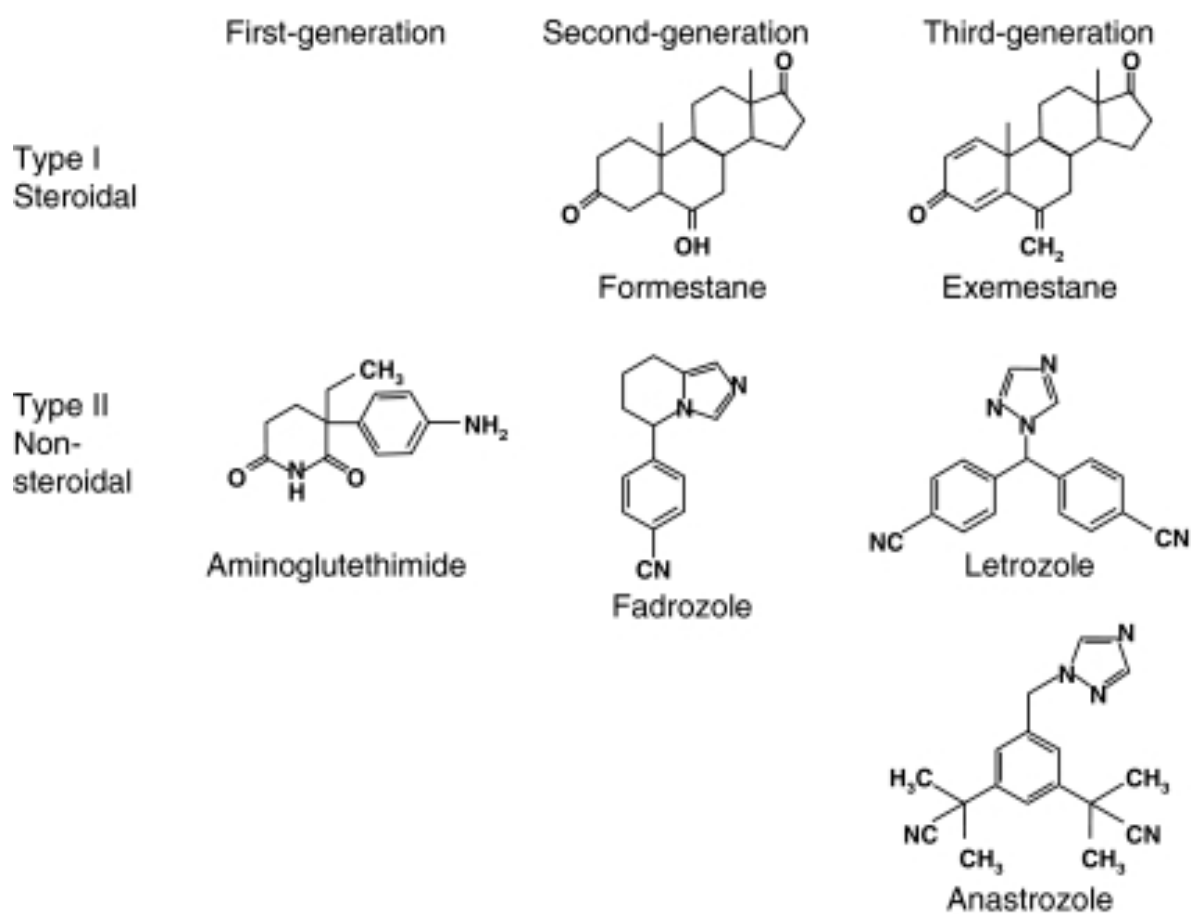


Figura 2 Comparação da estrutura molecular dos inibidores da aromatase. Reproduzido de (13).

### **II.3. Baixa estatura idiopática**

A baixa estatura idiopática (BEI) se caracteriza por altura inferior a -2 desvios-padrão da média da população para o sexo e idade, sem causa conhecida ou determinada, após adequada investigação diagnóstica. Frequentemente encontrada na prática pediátrica, estima-se que represente 80% dos diagnósticos de crianças que procuram assistência médica por baixa estatura (14).

Pode ser denominada ainda baixa estatura familiar, quando a altura da criança está abaixo do padrão populacional, mas dentro da estatura-alvo familiar (15). Mesmo assim, esta baixa estatura não perde o seu caráter idiopático, se adequadamente investigada e não elucidada. Em alguns casos, a baixa estatura se acompanha de atraso no desencadeamento da puberdade, (acima de 13 anos em meninas e 14 anos em meninos), quando então, é denominada de atraso constitucional de crescimento e puberdade.

Baixa estatura idiopática é portanto, diagnóstico de exclusão e necessita de avaliação clínica, bioquímica, hormonal e molecular minuciosa com o objetivo de descartar qualquer etiologia conhecida de atraso do crescimento (16).

#### **II.4. Inibidores da aromatase em baixa estatura idiopática**

A literatura a respeito dos inibidores de aromatase no tratamento da baixa estatura em meninos se restringe a poucas revisões e estudos clínicos randomizados. O racional lógico destes estudos sugerem que os IA podem aumentar a estatura final destes meninos mantendo a velocidade de crescimento por um período mais prolongado e diminuindo a progressão da idade óssea (17).

Estudo randomizado e controlado, publicado em 2001 (18), demonstrou aumento da estatura final predita de 5,1cm em meninos tratados com um potente IA de terceira geração (letrozol). Por outro lado, estudo metodologicamente semelhante realizado por Leschek *et al* sobre a utilização do hormônio do crescimento (GH) em crianças com baixa estatura idiopática, demonstrou aumento médio na estatura final de apenas 3,7cm (19). A comparação entre os resultados aponta o tratamento com IA como uma opção terapêutica alternativa, mais econômica e menos penosa, ao tratamento com GH recombinante (GHR). Entretanto, estes dados precisam ser interpretados com cautela visto que ainda são necessários resultados sobre a estatura final, dosagem ótima e duração de tratamento.

## II.5 Efeitos Colaterais ou adversos dos IA

Em mulheres pós-menopausa foram relatadas queixas de origem musculoesquelética com o uso de IA. Além disso, devido à diminuição de esteroides sexuais, o uso de IA está relacionado à diminuição da densidade óssea e aumento da remodelação óssea. Numerosos estudos demonstraram que a supressão da aromatase conduz à desmineralização óssea que resulta no aumento de osteopenia, osteoporose e fraturas (20,21).

Homens adultos com deficiência da aromatase demonstraram baixa massa óssea e epífises não fundidas, além de infertilidade acometendo quatro dos sete homens descritos com esta anomalia (9). Estudos prévios sugerem que, em homens, o estrógeno pode ser importante no acréscimo de massa óssea, desenvolvimento de propriedade geométricas dos ossos, metabolismo de lipídios e sensibilidade à insulina (8)

Em crianças os efeitos adversos da utilização de IA não estão bem estabelecidos. Entretanto, seu uso em meninas é evitado pelo risco de o bloqueio da síntese de esteroides impedir a feminilização adequada dessas crianças.

Alguns estudos avaliaram efeitos do uso dos IA em crianças. O estudo de Hero *et al* encontrou deformações vertebrais em seis dos 13 garotos que utilizaram letrozol e quatro dos 11 que utilizaram placebo. Destes, um paciente tratado com letrozol e dois tratados com placebo eram sintomáticos. Entretanto, a “dor nas costas” relatada pelos pacientes foi caracterizada como leve e passageira pelo questionário aplicado no estudo (22).

### III. JUSTIFICATIVA

Grande número de indivíduos com baixa estatura enquadra-se no grupo de baixa estatura familiar e/ou idiopática para o qual, não existe ainda tratamento eficaz. Uma possibilidade terapêutica aventada nessas situações é o uso do hormônio do crescimento recombinante (GHR). Esta opção terapêutica é disponibilizada em alguns países, mas não se constitui em indicação formal nos programas de saúde pública da maioria dos países do mundo. Isso porque os estudos que avaliaram os efeitos positivos sobre a estatura final são controversos: a diferença entre a estatura final obtida com o tratamento e altura estimada antes do referido tratamento foi, em média, de apenas 3,7cm (19). Além disso, GHR tem custo elevado, é administrado sob a forma de injeções subcutâneas diárias e pode apresentar efeitos adversos, com evidentes prejuízos das relações custo-benefício e risco-benefício.

O uso de inibidores da aromatase, se comprovados seus efeitos benéficos sobre a estatura final, seria uma alternativa mais barata e mais prática, dada sua administração via oral.

## **IV.OBJETIVOS**

### **IV.1 Geral**

Avaliar os efeitos da utilização de inibidores de aromatase sobre o crescimento de meninos com baixa estatura idiopática.

### **IV.2 Específicos**

1. Avaliar a manutenção de velocidade de crescimento estável e prolongada em meninos tratados com inibidores da aromatase;
2. Avaliar a existência de incremento na estatura final em meninos que fizeram uso de inibidores da aromatase.

## V. METODOLOGIA

O presente estudo utiliza o referencial da pesquisa bibliográfica, entendida como o ato de indagar e de buscar informações sobre determinado assunto através de um levantamento realizado em bases de dados nacionais e estrangeiros. Com este propósito foi efetuada revisão das publicações na área de saúde através da Biblioteca Virtual MEDLINE com consultas à base de dados PubMed.

Durante a busca de artigos foram utilizados os seguintes descritores, em idioma português e seus correspondentes em inglês: “inibidores da aromatase” e “estatura”. Após análise dos resumos, os artigos selecionados foram obtidos na íntegra e posteriormente examinados.

Foram incluídos na análise apenas estudos clínicos que utilizaram os inibidores de aromatase em meninos com diagnóstico de baixa estatura familiar ou idiopática. Esses artigos foram subdivididos em dois subgrupos: 1) Apresentação de resultados parciais sobre o crescimento; 2) Apresentação da estatura final dos pacientes envolvidos.

A análise dos artigos selecionados foi feita mediante a avaliação dos seguintes itens:

### **Questões metodológicas, éticas e relacionadas à publicação**

Itens avaliados: tipo de estudo, referência ao termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); referência ao parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP); fator de impacto do periódico onde o artigo foi publicado.

### **Questões clínicas e terapêuticas**

Itens avaliados: informações precisas sobre a avaliação antropométrica (incluindo o método utilizado), doses do inibidor utilizado, duração do tratamento e descrição de efeitos colaterais.

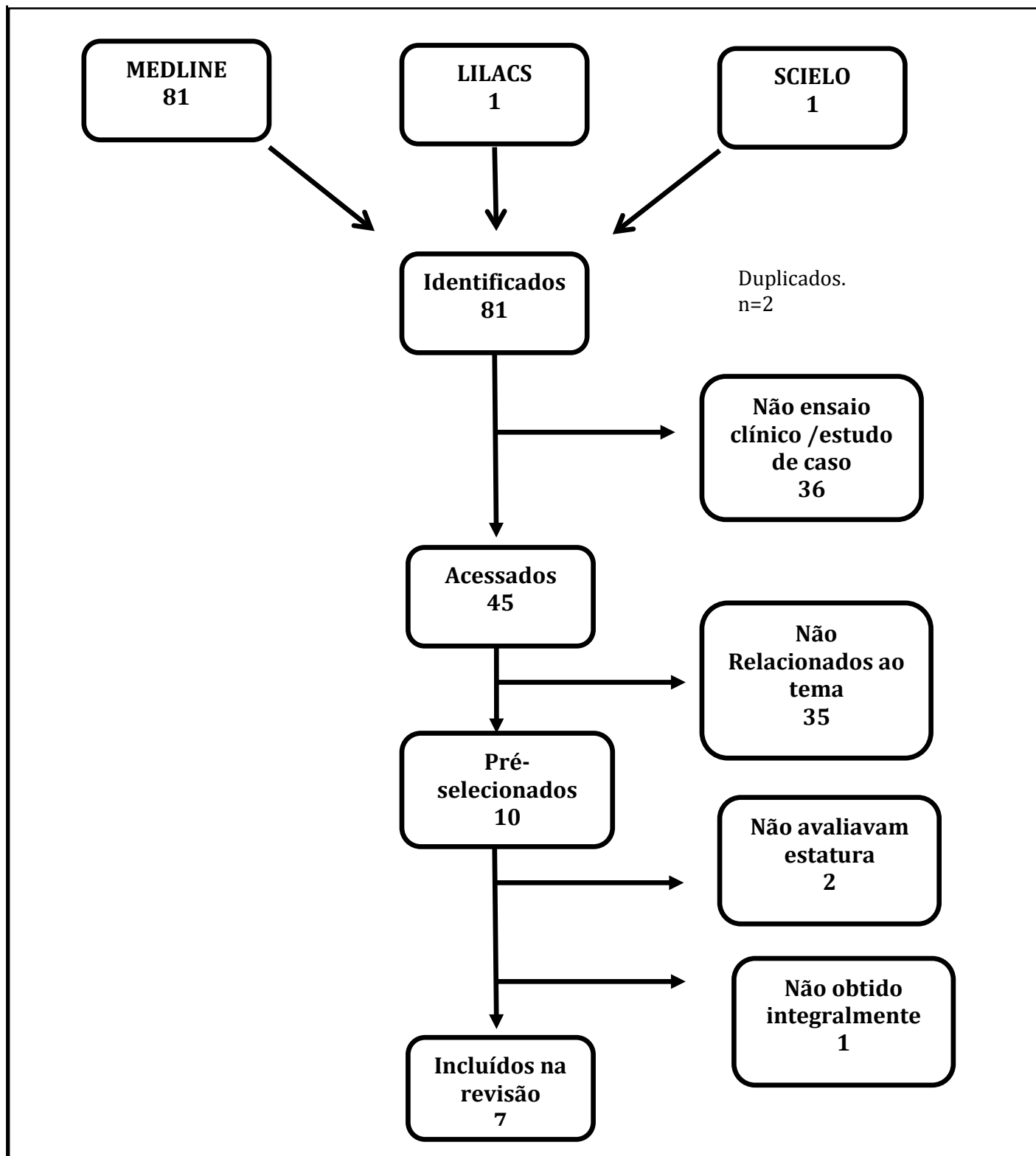
Artigos de revisão foram mantidos e lidos na íntegra como aprofundamento sobre o tema e com vistas à redação da revisão de literatura.

## **VI. RESULTADOS**

O estudo utilizou-se da base de dados Pubmed sendo a última data de acesso o dia 20/09/13. Foram encontrados 81 artigos, dos quais 36 foram excluídos por não se tratarem de ensaios clínicos ou estudos de caso; 35 foram excluídos por não atenderem ao tema baixa estatura idiopática e dois outros por não avaliarem a estatura dos indivíduos incluídos. Oito artigos, portanto, foram selecionados para posterior análise; destes, sete foram integralmente obtidos.

Dos sete artigos obtidos, seis eram ensaios clínicos randomizados e um estudo de caso. Os sete artigos foram lidos na íntegra, constatando-se que dos seis ensaios clínicos, quatro se referiam à progressão da mesma coorte descrita no primeiro artigo publicado sobre o tema (18).





Todos os ensaios clínicos foram estudos randomizados, duplo-cego, e faziam referência ao TCLE, bem como à aprovação do CEP.

O fator de impacto da revista na qual foi publicado o artigo, foi avaliado como medida de qualidade (Tabela 1) e de estimativa do interesse da comunidade científica sobre o tema abordado.

**Tabela 1- Apresentação dos artigos selecionados em função do fator de impacto do periódico e de questões éticas.**

<b>Autores</b>	<b>Ano de Publicação</b>	<b>Periódico</b>	<b>FI</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>TCLE</b>	<b>CEP</b>
Wickman <i>et al.</i>	2001	The Lancet	38,278	Ensaio Clínico Randomizado	Sim	Sim
Dunkel <i>et al.</i>	2002	Hormone Research	2,480	Ensaio Clínico Randomizado	Sim	Sim
Dunkel <i>et al.</i>	2003	Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology	3,053	Ensaio Clínico Randomizado	Sim	Sim
Hero <i>et al.</i>	2005	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	5,967	Ensaio Clínico Randomizado	Sim	Sim
Hero <i>et al.</i>	2006	Clinical Endocrinology	3,168	Ensaio Clínico Randomizado	Sim	Sim
Salehpour <i>et al.</i>	2009	Hormone Research	2,480	Ensaio Clínico Randomizado	Sim	Sim
Krebs <i>et al.</i>	2012	Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism	0,875	Estudo de Caso	Não	Não

FI – Fator de impacto, TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido, CEP-

Comitê de Ética em Pesquisa

Os métodos de avaliação antropométrica não diferiram entre os estudos. Os estágios puberais foram classificados pela escala de Tanner (23), a idade óssea estimada pelo método de Greulich e Pyle (24), a estatura adulta predita (PAH) calculada pelo método de Bayley-Pinneau (25) e a estatura medida com um estadiômetro harpenden com 0,1cm de precisão.

Todos os estudos utilizaram o letrozol como inibidor de aromatase em uma dose diária de 2,5mg, independentemente do peso da criança. Entretanto, diferiam no desenho de estudo e duração do tratamento.

Quatro artigos se referiam à mesma amostra populacional, sendo três destes relacionados ao mesmo ensaio clínico (18,26,27) os quais foram representados, na presente revisão, pelo artigo mais antigo, o de Wickman *et al.*, em 2001 (18). Os demais apresentam o seguimento da população inicial até a estatura próxima à final (28). Wickman *et al.* compararam a utilização de “letrozol (LZ) + testosterona (T)”, com “placebo + testosterona” e com um grupo “não tratado (NT)” durante um ano, seguindo a população por mais seis meses após o tratamento. Os parâmetros foram avaliados no início do estudo, aos 5 meses, 12 meses e 18 meses. Ocorreram perdas na amostra durante este período. Dos 33 pacientes selecionados para o estudo, somente 26 o concluíram. Dos 12 pacientes do grupo “testosterona + placebo”, dois não completaram o seguimento de 18 meses; no grupo não tratado”, três dos dez, também não o completaram. No grupo “letrozol + placebo”, um paciente não foi seguido até os 18 meses e outro, considerado “de baixa adesão”, foi excluído das análises (Tabela 2).

Wickman *et al.* compararam a utilização de “letrozol (LZ) + testosterona (T)”, com “placebo + testosterona” e com um grupo “não tratado (NT)” por um ano. Hero *et al.* compararam “letrozol” *versus* “placebo”, enquanto que Salehpour *et al.*, além da

comparação “letrozol-placebo” avaliaram também o uso isolado de “oxandrolona (Ox)”. (Tabela 2). Nenhum efeito adverso relacionado ao metabolismo dos lipídios ou à sensibilidade à insulina foi encontrado nos grupos que utilizaram inibidores de aromatase.

Somente em um estudo foi encontrado efeito adverso: Hero *et al* (22) evidenciaram alterações morfológicas vertebrais moderadas em seis dos 13 garotos que utilizaram letrozol, sendo sintomáticas em um único paciente.

**Tabela 2- População acessível e suas opções terapêuticas instituídas.**

Estudo	População			Terapêutica com letrozol		Grupos de comparação			
	ni	n	n(IA)	Lz	Lz+T	Ox	PL	PL+T	NT
Wickman <i>et al.</i> (2001)	33	26	<b>9</b>		9			10	7
Hero <i>et al.</i> (2005)	31	30	<b>16</b>	16			14		
Salehpour <i>et al.</i> (2010)	91	83	<b>31</b>	31		30	22		
Krebs <i>et al.</i> (2012)	1	1	<b>1</b>	1					
Total	156	140	<b>57</b>	48	9	30	36	10	7

ni= n inicial do estudo, n= n do estudo, n(IA) número de pacientes que utilizaram o inibidor de aromatase, LZ = Letrozol , T= Testosterona , Ox- Oxandrolona, PL= placebo, NT= não tratados

As populações de estudo foram de diferentes países: Hero *et al.* (2005) e Wickman *et al.* (2001) avaliaram crianças finlandesas; o de Salehpour *et al.* (2010) avaliou crianças iranianas; e Krebs *et al.* avaliou apenas um menino alemão. As características clínicas e laboratoriais das populações estudadas são apresentadas na Tabela 3.

A utilização do letrozol se deu em populações com médias de idade distintas, variando de um mínimo de 11 anos no estudo de Hero *et al.* ao máximo de 15,2 anos no estudo de Wickman *et al.*.

A média da idade óssea das populações também variou de 9,1 à 13,1 anos dentre os estudos de maior impacto, chegando a 14 anos no estudo de caso.

**Tabela 3 - Características clínicas e laboratoriais dos 57 pacientes tratados com inibidores da aromatase.**

Características	Wickman <i>et al.</i> (2001)	Hero <i>et al.</i> (2005)	Salehpour <i>et al.</i> (2010)	Krebs <i>et al.</i> (2011)
N amostral	10	16	31	1
Idade (anos)	15,2 ± 0,8	11,0 ± 1,7	13,6 ± 0,8	14,5
Altura (cm)	155,3 ± 6,7	128,5 ± 6,9	-	142,7
Altura (SDS)	-	-2,3 ± 0,3	-2,91 ± 0,7	-2,79
Idade óssea (anos)	13,1 ± 0,6	9,1 ± 2,3	12,1 ± 1,1	13,5-14
PAH (cm)	176,5 ± 5,5	167*	167,6 ± 5,0	154-158,2
Estágio Puberal (Tanner) (G;P)	2 (2-3) ; 2 (1-2)	1 (1-3);1 (1-2)	1 ; -	2 ; 2
Volume testicular (mL)	5,5 ± 1,9	1,3 ± 1,1	-	5
IGF-I (nmol/L)	30,3 ± 10,8	-	-	-
IGF-I (ng/ml)	-	-	317 ± 101	-

\*Dados obtidos a partir dos gráficos apresentados nos artigos (valor aproximado)

**Tabela 4 – Avaliação da altura adulta predita em 57 pacientes tratados com letrozol.**

	iPAH	fPAH	FH/nFH
Wickman <i>et al.</i> (2001-2006)	176,5 ± 5,5	182,1 ± 4,4	175,8
Hero <i>et al.</i> (2005)	167 *	173*	-
Salehpour <i>et al.</i> (2010)	167,6 ± 5,0	173,7 ± 6,2	-
Krebs <i>et al.</i> (2012)	154-158,2	-	169

\*Dados obtidos a partir dos gráficos apresentados nos artigos (valor aproximado)

iPAH= Estatura adulta predita inicial , fPAH = Estatura adulta predita final ,  
FH=Estatura final, nFH= Estatura próxima a final

O uso do letrozol aumentou significativamente a estatura adulta predita (PAH) nos ensaios clínicos. O Aumento na PAH variou de 5,1cm a 6,1cm. Dados sobre a estatura final somente foram encontrados em um estudo de caso (Krebs 2012)(29), relatando uma diferença entre estatura final e PAH de 10,8 a 15 cm.

O artigo de Wickman *et al.* de 2006 relata a estatura “quase final” dos pacientes do estudo publicado em 2001, tendo encontrado uma diferença significativa entre as médias do grupo LZ+ T comparado ao T+ PL (175,8 vs. 169,1 cm, p=0.04) (Tabela 5).

**Tabela 5 – Aspectos terapêuticos e antropométricos de 57 pacientes tratados com letrozol por baixa estatura idiopática**

Estudo	Duração do tratamento (anos)	Idade (anos)	Tratamento	PAH $\pm$ DP (cm)	Aumento na PAH (cm)	PAH comparação entre LZ e. Pl (cm)	FH/nFH (cm)
Wickman <i>et al.</i> (2001)	1	15	T+ LZ	82,1 $\pm$ 6,4	5,1 , P=0,004	182,1 vs 175,2 vs 180,3 , p=0,04#	175.8 (nFH)
Hero <i>et al</i> (2006)	Seguimento	19,2	Seguimento		-	175,8vs.169,2, p=0,04	
Salehpour <i>et al.</i> (2010)	2	13,6	LZ	173,7 $\pm$ 6,2	6,1 p<0,01	173,7vs.173.3, p<0.05	-
Hero <i>et al.</i> (2005)	2	11,0	LZ	172,8	5,9 p<0,0001	172,8 vs 166,9, p=0,03	-
Krebs <i>et al.</i> (2012)	5	14,5	LZ	154-158,2	10,8-15	-	169 (FH)

# comparação entre LZ , Pl e NT

PAH= = Estatura adulta predita, FH = Estatura final, NFH= Estatura próxima a final

LZ = Letrozol , PL= placebo, NT= não tratados

## VII. DISCUSSÃO

O presente estudo sob a forma de revisão sistemática, dispôs-se a avaliar o uso de inibidores da aromatase na população de crianças e adolescentes do sexo masculino com diagnóstico de baixa estatura idiopática. Encontrou apenas sete estudos na literatura que preencheram os critérios de inclusão estabelecidos. A análise do fator de impacto dos periódicos que publicaram os artigos demonstra em um primeiro momento, grande interesse da comunidade científica mundial pelo tema, confirmada pela publicação inicial no *The Lancet*. As publicações no *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* e *Clinical Endocrinology*, mais específicas para a Endocrinologia, reiteram o interesse dos especialistas no tema. A publicação mais recente de 2012 em revista de menor impacto, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, pode ser explicada por tratar-se de estudo de caso, com um único paciente, e portanto, sem validade externa. Ou seja, o estudo não agregou dados relevantes sobre a estatura final em uma amostra significativa de pacientes para atender às expectativas da comunidade científica sobre a eficácia dos inibidores da aromatase na estatura final.

Dentre os estudos, uma mesma coorte composta de 26 pacientes foi descrita em quatro dos artigos de ensaios clínicos apresentados. O primeiro estudo foi o de Wickman *et al.* 2001, realizado em 1998 que avaliou a utilização do letrozol e testosterona por doze meses em nove garotos finlandeses com média de idade de 15 anos. Evidenciou-se um incremento de 5,1 cm na altura adulta predita (PAH), diferindo do grupo que usou placebo e testosterona e do grupo não tratado (182.1 vs. 175.2 vs. 180.3cm). A velocidade de crescimento foi similar entre os três grupos.



O estudo de Hero *et al.* avaliou a utilização de letrozol por dois anos em 16 garotos finlandeses de 11 anos de idade em média e encontrou um aumento de estatura adulta predita de 5,9 cm (172,8 vs 166,9 cm,  $p=0,003$ ), sem aumento significativo na PAH no grupo placebo. A velocidade de crescimento foi similar entre os grupos letrozol e placebo, sendo 6,7 vs 7,4 cm/ano no primeiro ano e 4,5 vs 4,6 cm/ano no 2º ano, respectivamente.

O ensaio clínico de Salehpour *et al.* avaliou o uso do letrozol em meninos iranianos e encontrou um aumento na PAH de 6,1 cm após dois anos de tratamento; em contrapartida, não houve aumento significativo da PAH nos grupos placebo e oxandrolona. No estudo não há dados sobre a velocidade de crescimento dos pacientes.

Apenas o estudo de caso descrito por Krebs *et al.* apresentou resultados com estatura final. Nele, um adolescente alemão de 14,5 anos de idade, medindo 142,7 cm, idade óssea estimada de 13,5 a 14 anos, altura alvo de 167 cm, estágio puberal de Tanner 2, tratado por 5 anos com letrozol alcançou a estatura final de 169 cm.

O estudo de Hero *et al.* de 2006 apresenta resultados de estatura “quase final” ou “próxima da final” da população incluída no estudo de Wickman de 2001. Dos 11 inicialmente selecionados, a estatura quase final de nove desses adolescentes tratados com letrozol e testosterona foi de 175,8 cm enquanto que a média do grupo placebo e testosterona foi de 169,1 cm ( $p=0,04$ ).

O estudo com maior número de pacientes tratados apresenta falhas na caracterização da sua amostra. Salehpour *et al.* não apresentam estaturas médias da população do estudo pré ou pós-tratamento. Além disso, os critérios de inclusão utilizados diferiram dos demais estudos. Neste foram incluídos crianças com baixa estatura sem etiologia mencionada, e indicadas apenas por  $PAH < -1SD$ , o que se constitui em limitação

importante para análise dos resultados descritos e comparações com demais estudos selecionados.

Assim, 57 pacientes com baixa estatura idiopática foram efetivamente tratados com letrozol, dos quais nove foram acompanhados até estatura próxima da final e somente um paciente apresentou estatura final.

Adicionalmente, merece destaque o estudo de Mauras *et al.*, que não foi incluído na presente revisão por utilizar IA em pacientes com deficiência de GH (30). Os autores descrevem aumento na PAH de 4,5 cm em dois anos de tratamento e 6,7cm em três anos com o uso de anastrozol e GH comparados com o aumento de apenas 1 cm no grupo tratado somente com o GH e concluem que o anastrozol aumenta a altura adulta potencial dos adolescentes em terapia com GH.

A utilização do GH recombinante (GHR) no tratamento de BEI já está fundamentada porém, o seu custo é muito elevado. O preço de um miligrama de GH varia de 60 a 95 reais. Tendo como base o peso médio de um adolescente de 50 kg, o custo mensal do GH para o paciente pode variar de 2.520 a 3.990 reais, determinando uma despesa anual de 30.000 a 48.000 reais. Este custo inviabiliza, em situações clínicas não contempladas pelo Ministério da Saúde, a utilização do GHR por um grande contingente da população, visto que o tratamento pode durar vários anos. A utilização dos IA se mostra como uma opção menos onerosa: o custo mensal do letrozol varia de 209 a 653 reais (média 379 reais) e seu genérico de 150 a 200 reais (média 188 reais). Outro IA também comercializado o anastrozol tem custo de 280 a 670 reais mensais (média 448 reais).

A utilização dos IA se torna vantajosa em relação ao tratamento padrão já que independe do peso do paciente; sua via de administração oral também é uma vantagem em relação ao GH de administração subcutânea.

Alguns estudos avaliaram efeitos do uso dos IA em crianças. O estudo de Hero *et al* encontrou deformações vertebrais em seis dos 13 garotos que utilizaram letrozol e quatro dos 11 que utilizaram placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Destes, um paciente tratado com letrozol e dois tratados com placebo eram sintomáticos. Entretanto, a “dor nas costas” relatada pelos pacientes foi caracterizada como leve e passageira pelo questionário aplicado no estudo (22,31). Pela pouca uniformidade na seleção de pacientes, suspeita-se que as alterações ósseas identificadas poderiam estar presentes antes da medicação e ser um dos componentes clínicos do quadro de baixa estatura, já que no estudo não houve avaliação pré-tratamento da morfologia vertebral. Hero *et al* (31) e Dunkel *et al* (8) discutem baseados no estudo de Mäkitie *et al* (32) que a proporção encontrada é similar a de crianças com doenças crônicas, portanto, outros fatores, distintos do tratamento com IA, poderiam explicar essas deformidades.

Desde o ano de 1998, pesquisadores começaram a investigação sobre o uso de IA em crianças com baixa estatura idiopática, entretanto a escassez de resultados sobre a estatura final é praticamente absoluta. Além disso, a quantidade de artigos sobre o uso de inibidores da aromatase em crianças ainda é escassa. Nesta revisão somente foram encontrados sete artigos que avaliavam o incremento de altura em crianças com baixa estatura idiopática. O número de ensaios clínicos ainda é menor, visto que quatro desses artigos se referiam a uma mesma população. Assim somente 57 crianças com baixa estatura idiopática tratadas com inibidores da aromatase foram avaliadas. Número este, pequeno para se recomendar a utilização desta medicação na prática médica pediátrica. Ainda há de se levar em conta que com tempo decorrido – doze anos - desde o primeiro ensaio clínico publicado em 2001, os pacientes tratados com IA certamente já atingiram a estatura final, causando estranheza a não divulgação destes resultados, até o presente momento.

Devido à falta de resultados finais e a pequena quantidade de ensaios clínicos, o uso de inibidores da aromatase em casos de baixa estatura idiopática na prática médica não deve ser estimulado. Mais estudos ainda são necessários para avaliar a eficácia e a segurança do seu uso.

## VIII. CONCLUSÕES

1. A utilização de IA em meninos com baixa estatura idiopática aumentou a expectativa de estatura final em todos os estudos encontrados. Em média houve um ganho de 5,7 cm na estatura final predita;
2. O reduzido número total de pacientes tratados (n=57) nos quatro ensaios clínicos é um fator limitante para que se estabeleça a indicação formal de inibidores da aromatase no tratamento de BEI;
3. A falta de dados sobre estatura final não permite conclusões sobre a eficácia do tratamento em meninos com BEI;
4. A administração via oral e o menor custo em relação ao GH recombinante são variáveis dignas de registro, entretanto, as relações custo-benefício e risco-benefício ainda não estão bem estabelecidas;
5. O tratamento com inibidores de aromatase não apresentou efeitos colaterais ou adversos na maioria dos estudos avaliados, mas, recomenda-se vigilância quanto à possibilidade de alterações morfológicas vertebrais;
6. Mais estudos são necessários para avaliar a eficácia e a segurança do uso de IA em meninos com BEI.

## IX. SUMMARY

The treatment of children with short stature remains a challenge for pediatricians. Studies on the role of estrogen on growth, bone maturation and epiphyseal closure indicate the use of aromatase inhibitors as a therapeutic option for potential male children with idiopathic short stature (ISS). **OBJECTIVE:** To evaluate the effects of aromatase inhibitors on growth and final height of boys with this clinical condition. **METHODS:** A systematic review of publications in the area of health was performed through the Virtual Library MEDLINE by researching at PubMed database. The descriptors "aromatase inhibitors" and "height" were used, in both Portuguese and English. **RESULTS:** After a systematic search, eight articles were identified of which seven were fully obtained. However, four of these studies were related to the same sample of patients. Fifty-seven males were included, at the age of 11-15 years, treated with the same aromatase inhibitor (letrozole 2.5 mg/day) during one or two years with an average gain of 5.7 cm in the predicted adult height. **DISCUSSION:** These studies showed an increase in predicted adult height, but data on final height were only described in a case study. **CONCLUSION:** The absence of final heights and the small number of clinical trials do not support the formal indication of aromatase inhibitors in children with idiopathic short stature. More studies are needed to assess the efficacy and safety of its use.

Key words: " aromatase inhibitors " , " growth" and " body height "

## X. REFERÊNCIAS

1. 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.* [Internet]. 1994 Oct 20 [cited 2013 Oct 10];331(16):1056–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090165>
2. 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.* [Internet]. 1997 Jul 10 [cited 2013 Oct 10];337(2):91–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9211678>
3. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr. Rev.* [Internet]. 1994 Jun [cited 2013 Oct 10];15(3):342–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8076586>
4. Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, Eugster E a. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Apr [cited 2013 Oct 9];121(4):e975–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18381525>
5. Akhtar M, Wright JN, Lee-Robichaud P. A review of mechanistic studies on aromatase (CYP19) and 17 $\alpha$ -hydroxylase-17,20-lyase (CYP17). *J Steroid Biochem. Mol. Biol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 May [cited 2013 Oct 10];125(1-2):2–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21094255>
6. Biegon A, Alia-Klein N, Fowler JS. Potential contribution of aromatase inhibition to the effects of nicotine and related compounds on the brain. *Front Pharmacol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Oct 9];3(November):185. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3490106&tool=pmcentre z&rendertype=abstract>
7. Dunkel L. Use of aromatase inhibitors to increase final height. *Mol Cell Endocrinol.* [Internet]. 2006 Jul 25 [cited 2013 Oct 9];254-255:207–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766117>
8. Dunkel L. Update on the role of aromatase inhibitors in growth disorders. *Horm Res* [Internet]. 2009 Jan [cited 2013 Oct 9];71 Suppl 1(suppl 1):57–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153508>
9. De Ronde W, de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011 Jan [cited

- 2013 Oct 10];9(1):93. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3143915&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Salehpour S, Alipour P, Razzaghy-Azar M, Ardeshirpour L, Shamshiri A, Monfared MF, et al. A double-blind, placebo-controlled comparison of letrozole to oxandrolone effects upon growth and puberty of children with constitutional delay of puberty and idiopathic short stature. *Horm Res pædiatrics* [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Oct 9];74(6):428–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628237>
  11. Czajka-oraniec I, Simpson ER. Aromatase research and its clinical significance Znaczenie kliniczne badań nad aromatazą. *Endokrynol Pol*. 2010;61(1):126–34.
  12. Chumsri S, Howes T, Bao T, Sabnis G, Brodie A. Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer. *J. Steroid Biochem. Mol Biol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 May [cited 2013 Oct 10];125(1-2):13–22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3104073&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  13. Bhatnagar AS. The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2007 Jan [cited 2013 Sep 26];105 Suppl 7–17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2001216&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  14. Wit JM, Clayton PE, Rogol D, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res*. [Internet]. 2008 Apr [cited 2013 Oct 10];18(2):89–110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182313>
  15. Pedicelli S, Peschiaroli E, Violi E, Cianfarani S. Controversies in the definition and treatment of idiopathic short stature (ISS). *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2013 Oct 9];1(3):105–15. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3005647&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  16. Carrascosa A, Fernández Longás A, Gracia Bouthelier R, López Siguero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R. [Idiopathic short stature. A literature review and update]. *An Pediatr (Barc)*. [Internet]. 2011 Sep [cited 2013 Oct 9];75(3):204.e1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21723798>
  17. Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, Eugster E. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Apr [cited 2013 Oct 9];121(4):e975–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18381525>

18. 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1743–8.
19. Leschek EW, Rose SR, Yanovski J a, Troendle JF, Quigley C a, Chipman JJ, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Jul [cited 2013 Oct 10];89(7):3140–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240584>
20. Diaz-Thomas A, Shulman D. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents: what's new? *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2010 Aug [cited 2013 Oct 12];22(4):501–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20489637>
21. Gaillard S, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects : new evidence defining etiology and strategies for management. *Breast Cancer Res* 2011 Mar 14;13(2):205.;
22. Hero M, Ankarberg-Lindgren C, Taskinen M-R, Dunkel L. Blockade of oestrogen biosynthesis in peripubertal boys: effects on lipid metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Eur. J Endocrinol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2013 Oct 10];155(3):453–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16914600>
23. Tanner J. *Growth at adolescence*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
24. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of Hand and Wrist*. 2nd ed. Greulich WW, Pyle Si *Radiogr. Atlas Skelet. Dev. Hand Wrist*, ed 2. Stanford, Stanford Univ. Press. 1959. Stanford: Stanford University Press; 1959.
25. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J. Pediatr.* [Internet]. 1952 Apr [cited 2013 Oct 10];40(4):423–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14918032>
26. Dunkel L, Wickman S. Novel Treatment of Delayed Male Puberty with Aromatase Inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002;57(suppl 2):44–52.
27. Dunkel L, Wickman S. Novel treatment of short stature with aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem. Mol Biol* [Internet]. 2003 Sep [cited 2013 Oct 9];86(3-5):345–56. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076003003443>
28. 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)*. [Internet]. 2006 May [cited 2013 Oct 9];64(5):510–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16649968>



29. Krebs A, Moske-Eick O, Doerfer J, Roemer-Pergher C, van der Werf-Grohmann N, Otfried Schwab K. Marked increase of final height by long-term aromatase inhibition in a boy with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2013 Oct 9];25(5-6):1–5. Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/jpem.2012.25.issue-5-6/jpem-2011-0435/jpem-2011-0435.xml>
30. Mauras N, Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, Desrosiers P, Rapaport R, Schwartz ID, et al. Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Mar [cited 2013 Oct 9];93(3):823–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2266949&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Hero M, Mäkitie O, Kröger H, Nousiainen E, Toiviainen-Salo S, Dunkel L. Impact of aromatase inhibitor therapy on bone turnover, cortical bone growth and vertebral morphology in pre- and peripubertal boys with idiopathic short stature. *Horm Res* [Internet]. 2009 Jan [cited 2013 Oct 10];71(5):290–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339794>
32. Mäkitie O, Doria AS, Henriques F, Cole WG, Compeyrot S, Silverman E, et al. Radiographic vertebral morphology: a diagnostic tool in pediatric osteoporosis. *J Pediatr* [Internet]. 2005 Mar;146(3):395–401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756228>