

Indicações Terapêuticas dos Inibidores da Aromatase: Revisão da Literatura e Perspetivas Futuras

Dragos Florentin Dartu

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

Indicações Terapêuticas dos Inibidores da Aromatase: Revisão da Literatura e Perspetivas Futuras

Dragos Florentin Dartu

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Moraes da Conceição

Indicações Terapêuticas dos Inibidores da Aromatase: Revisão da Literatura e Perspetivas Futuras

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Dragos Florentin Dartu

Julho de 2025

Copyright© 2025 [Dragos Florentin Dartu]

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Agradeço particularmente aos meus **pais** por me terem dado a oportunidade de terminar esta dissertação (e curso), à minha **namorada** pelo apoio e ajuda na formatação deste documento, e finalmente ao **professor Jaime** pela paciência que teve ao longo deste tempo todo até finalmente concluir esta etapa.

Resumo

Atualmente, os inibidores da aromatase são uma classe de fármacos usados principalmente no tratamento de situações oncológicas, particularmente em mulheres, no caso do cancro da mama.

A aromatase é a enzima que catalisa a conversão de androgénios em estrogénios, estando presente em vários tecidos e órgãos do organismo, como tecido adiposo, ovários, tecido ósseo, cérebro e células malignas, sendo a sua função regulada de forma distinta em cada tipo de tecido.

A obesidade é um problema de saúde mundial crescente, com tendência a aumentar, bem como a esperança média de vida, pelo que patologias e fatores psicológicos e fisiológicos associados ao envelhecimento têm maior prevalência.

As indicações terapêuticas dos inibidores da aromatase atuais visam o tratamento e prevenção da recidiva cancerígena, no entanto, o efeito terapêutico pode ser utilizado para situações diferentes como a obesidade, tendo por base o conhecimento sobre a aromatase, bem como o seu uso “*off-label*”.

Com base nas considerações anteriores, o objetivo da presente dissertação foi retratar as indicações terapêuticas dos inibidores da aromatase e apresentar o funcionamento da aromatase no organismo como um todo, o impacto que apresenta na saúde e como isso pode ser explorado, com base no perfil de segurança avaliado em situações oncológicas, para diferentes situações como a obesidade.

Considerando o perfil de segurança dos inibidores da aromatase, o mecanismo apresentado e possível benefício, seria uma mais-valia a realização de alguns estudos com variáveis a avaliar do foro neuro-cognitivo, endocrinológico e fisiológico, nomeadamente massa corporal gorda, magra e óssea.

Palavras-chave: Androgénios; Aromatase; Envelhecimento; Estrogénios; Inibidores da aromatase; Obesidade.

Abstract

Currently, aromatase inhibitors are a class of drugs used primarily in the treatment of oncological conditions, particularly in women, in the case of breast cancer.

Aromatase is the enzyme that catalyses the conversion of androgens into oestrogens and is present in various tissues and organs of the body, such as adipose tissue, ovaries, bone tissue, brain and malignant cells, with its function regulated differently in each type of tissue.

Obesity is a growing global health problem, with a tendency to increase, as does average life expectancy, so that pathologies and psychological and physiological factors associated with aging are more prevalent.

The therapeutic indications of current aromatase inhibitors aim to treat and prevent cancer recurrence, however, the therapeutic effect can be used for different situations such as obesity, based on knowledge about aromatase, as well as its “off-label” use.

Based on the previous considerations, the objective of this dissertation is to portray the therapeutic indications of aromatase inhibitors and present how aromatase works in the body, its impact on health and how this can be explored, based on the safety profile evaluated in oncological situations, for different situations such as obesity.

Considering the safety profile of aromatase inhibitors, the mechanism presented and possible benefit, it would be an added value to carry out some studies with variables to be evaluated in the neuro-cognitive, endocrinological and physiological fields, namely fat, lean and bone body mass.

Keywords: Androgens; Aromatase; Aging; Oestrogens; Aromatase inhibitors; Obesity.

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Lista de Figuras	ix
Lista de Quadros	xi
Lista de Abreviaturas	xiii
1. Introdução	1
1.1 Aumento da esperança média de vida	2
1.2 Objetivos	3
1.3 Metodologia	3
2. Sistema endócrino	4
2.1 Envelhecimento endocrinológico	4
2.2 Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	5
2.3 Desidroepiandrosterona	6
2.4 Cortisol	7
2.5 Androgénios e andropausa	7
2.6 Estrogénios e menopausa	8
2.7 Globulina ligante de hormonas sexuais	10
3. Aromatase	12
3.1 Família CYP	12
3.2 Presença e função em cada tecido	13
3.2.1 Ovários	14
3.2.2 Testículos	16
3.2.3 Tecido adiposo	17
3.2.4 Cérebro	19
3.3 Recetores ER α e ER β	19
3.4 Controlo por glucocorticoides	20
3.5 Relação da aromatase com saúde geral e envelhecimento	22
3.5.1 Fisiculturismo (uso “ <i>off-label</i> ”)	22
3.5.2 Envelhecimento	24
3.5.3 Implicações psicológicas	26
3.5.4 Obesidade e inflamação crónica	27
3.5.5 Massa muscular e papel da miostatina	29
3.5.6 Massa magra e densidade óssea	30

4	Utilização terapêutica dos inibidores da aromatase	30
4.1	Caracterização e mecanismo de ação.....	30
4.2	Cancro da mama e endometriose.....	33
4.3	Evolução e perspectivas futuras.....	35
5	Discussão	36
6	Conclusão.....	39
	Referências bibliográficas.....	41

Lista de Figuras

Figura 2.1 - Mecanismo de <i>feedback</i> negativo do cortisol no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.....	6
Figura 2.2 - Síntese das várias hormonas sexuais a partir do colesterol.....	9
Figura 2.3 - Gráfico ilustrativo da concentração da globulina ligante de hormonas sexuais (SHBG) relativamente à idade.....	11
Figura 3.1 - Esquema da parte codificante e não codificante do gene da aromatase, demonstrando a região promotora em cada tecido, e alguns fatores que controlam essa expressão.	13
Figura 3.2 - Esteroidogénese ovariana. Demonstrando a teoria " <i>Two Cell, Two Gonadotropin</i> "......	15
Figura 3.3 - Esquema ilustrativo da produção de testosterona no feto masculino e a concentração de fatores responsáveis por essa mudança.....	16
Figura 3.4 - Distribuição da massa gorda com o envelhecimento.	18
Figura 3.5 - Esquema exemplificando como vários fatores, endógenos e exógenos aumentam a concentração de estradiol no organismo.....	21
Figura 3.6 - Esquema do círculo vicioso exacerbado pela diminuição da testosterona.....	22
Figura 3.7 - Diminuição da testosterona no homem ao longo dos anos de vida e diminuição da desidroepiandrosterona (e versão sulfatada; DHEA e DHEA-S) em ambos os sexos ao longo da vida.....	25
Figura 3.8 - Diminuição do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1(IGF-1) ao longo da vida.	26
Figura 4.1 - Estrutura química dos inibidores da aromatase atualmente usados na terapêutica.....	31

Lista de Quadros

Quadro 4.1 - Resumo dos efeitos indesejáveis dos três principais inibidores da aromatase.....	32
Quadro 4.2 - Alguns fatores para o desenvolvimento do cancro da mama.....	34

Lista de Abreviaturas

- 17 β -HSD:** 17- β -hidroxiesteroide desidrogenase
- 3 β -HSD:** 3- β -hidroxiesteroide desidrogenase
- ACTH:** Hormona adrenocorticotrófica ou corticotrofina
- BAT:** Tecido adiposo castanho
- cAMP:** Monofosfato cíclico de adenosina
- CRH:** Hormona libertadora de corticotrofina
- DHEA:** Desidroepiandrosterona
- DHT:** Di-hidrotestosterona
- ER+:** Recetor hormonal estrogénico positivo
- ER α / β :** Recetor estrogénico alfa/beta
- FSH:** Hormona folículo-estimulante
- GH:** Hormona de crescimento
- GPER:** Recetor estrogénico acoplado à proteína G
- GPER1:** Recetor estrogénico acoplado à proteína G1
- HER2+:** Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano positivo
- HPA:** Hipotálamo-hipófise-adrenal
- IGF1:** Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
- IMC:** Índice de Massa Corporal
- LH:** Hormona luteinizante
- mARN:** Ácido ribonucleico mensageiro
- NOS:** Óxido nítrico sintetase
- PGE:** Prostaglandina(s)
- PKA:** Proteína quinase A
- SHBG:** Globulina de ligação às hormonas sexuais
- SLR:** Recetor solúvel de leptina
- SOP:** Síndrome do ovário poliquístico
- StAR:** Proteína reguladora aguda da esteroidogénese
- TNF- α :** Fator de necrose tumoral α
- WAT:** Tecido adiposo branco

1. Introdução

O progresso tecnológico que afeta diretamente a área da saúde tem evoluído a um grande ritmo no último século, aumentando a esperança média de vida e existindo, assim, maior percentagem populacional com idade avançada. Isto implica um aumento da prevalência de várias patologias associadas ao envelhecimento que por sua vez também aumentam o interesse em prolongar um estado de bem-estar físico, emocional e psicológico nesta fase da vida. Vários problemas são atribuídos ao envelhecimento, como mudanças sensoriais, nomeadamente na acuidade visual e auditiva, diminuição da força muscular e aumento da massa gorda, imunossenescência, entre outros. Todavia, continuam a estar associadas como causas de morte principais as doenças cardiovasculares, oncológicas e respiratórias, diabetes, osteoartrite, entre outras (1, 2).

Uma das grandes variáveis que apresenta relevante impacto nas patologias ligadas ao envelhecimento é o sistema hormonal, que também se distingue entre homens e mulheres, nomeadamente a menopausa e a menos conhecida, andropausa. Tendo um papel principal na prevalência dos problemas associados ao envelhecimento, podem ser estudados e explorados de modo a reduzir o seu impacto (3, 4).

A obesidade é um problema de saúde mundial crescente, com tendência a aumentar. No contexto europeu, estima-se que 1 em cada 2 pessoas apresenta um índice de massa corporal (IMC ou BMI do inglês "*body mass index*") $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, sendo um problema tanto a nível individual como para a sociedade. Apesar de a definição para a obesidade se enquadrar em pessoas com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, o risco para patologias do foro cardiovascular é significativamente aumentado para pessoas com $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, categoria definida apenas como excesso de peso (5, 6).

Concomitantemente ao problema da obesidade, a esperança média de vida tem aumentado o que implica um aumento de pessoas na terceira idade, e com isso há maior prevalência de complicações associadas ao envelhecimento, destacando a prevalência da obesidade e outras patologias de âmbito cognitivo/psicológico, influenciadas também pelo aumento de sedentarismo (2, 7-9).

O IMC, estima o nível de gordura com base no peso e altura da pessoa, mas isso não é um marcador muito específico, devido a fatores como o nível de massa magra que a pessoa possa ter, no entanto é útil quando usado num contexto populacional em que se tem alguma certeza de variáveis, como o nível da atividade física. Em populações mais novas, nomeadamente crianças e adolescentes, o IMC é uma boa ferramenta para determinar a probabilidade de futuras patologias; por sua vez, nos adultos existe uma grande variabilidade entre géneros e raças, sendo que um particular problema é a distribuição da própria massa gorda, onde uma distribuição mais superior tem uma maior correlação com patologias coronárias, gota e diabetes. Portanto, não é um marcador que deva ser usado para determinar ou prever patologias individuais, mas sim como um marcador do estado geral da saúde de uma população (10-12).

Apesar da teoria por detrás do IMC apresentar falhas, é possível determinar que existe um problema crescente de obesidade. A título de exemplo, refere-se que a Europa apresenta em média 53% da sua população adulta com $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, sendo que em Portugal é 56%. A questão da evolução do aumento do IMC alia-se ao “problema do aumento da esperança média de vida”, onde há aumento da prevalência de patologias associadas à idade, traduzindo-se num considerável aumento de custos de saúde (6, 13).

A nível individual, a obesidade é um fator predominante para o desenvolvimento de várias doenças do foro cardiológico, metabólico e oncológico. Ao nível da sociedade, a obesidade implica um custo cada vez maior para ser suportado na manutenção de doenças, como diabetes tipo 2. Também incide com custo nas doenças derivadas da obesidade, como situações mais críticas, nomeadamente o internamento hospitalar (13-16).

1.1 Aumento da esperança média de vida

O envelhecimento traz consigo um aumento da resistência aos efeitos da insulina, o que por sua vez aumenta a prevalência de diabetes tipo 2. A insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1) são alguns fatores que influenciam diretamente e indiretamente várias funções do organismo, uma vez que modulam o metabolismo e, conseqüentemente, estão relacionados com a longevidade e qualidade de vida. Uma consequência deste distúrbio metabólico, particularmente nos idosos, é o sedentarismo, que por sua vez conduz a uma diminuição da massa muscular (e menor densidade óssea) e substituição dessa massa magra por massa gorda (17-20).

Simultaneamente com o aumento da esperança de vida, há um aumento da prevalência de distúrbios psicológicos, nomeadamente depressão e ansiedade, tanto nos homens como nas mulheres, o que implica um progressivo aumento do uso de fármacos (polimedicação) para controlar estas patologias, criando maior probabilidade de ocorrerem interações medicamentosas (21, 22).

No caso particular dos homens, aparenta existir uma possibilidade de que alguns antidepressivos comuns, como a sertralina (inibidor seletivo de recaptção da serotonina), apresentam um efeito negativo na testosterona, no entanto, é importante destacar que a evidência humana é ainda muito fraca. A diminuição de testosterona exacerba os problemas neurológicos, o que diretamente tem impacto na parte fisiológica, como sedentarismo e obesidade (23, 24).

1.2 Objetivos

O principal objetivo da presente dissertação foi retratar as indicações terapêuticas dos inibidores da aromatase, nomeadamente no caso de patologias oncológicas. Adicionalmente, também se pretende explorar o lado hormonal no contexto do corpo humano, e como a aromatase afeta as várias partes, desde efeitos psicológicos no cérebro, a efeitos metabólicos ao nível do tecido adiposo, com foco no envelhecimento, da mulher e do homem, e também na obesidade.

1.3 Metodologia

Relativamente à metodologia, foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente para identificar livros, *guidelines* e artigos relevantes em várias bases de dados, incluindo *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*. Os artigos foram selecionados utilizando palavras-chave como “aromatase”, “obesidade”, “cancro” e “inibidores da aromatase”. A pesquisa iniciou-se no dia um de setembro de 2024 e terminou no dia trinta e um de maio de 2025.

2. Sistema endócrino

O sistema endócrino pode definir-se como o sistema hormonal responsável pela produção de hormonas e efeito destas no organismo. As hormonas regulam várias funções, como metabolismo, crescimento, funções cognitivas, reprodução, entre outras (25). A variedade de hormonas pode ser classificada em várias categorias, geralmente distinguem-se pela sua estrutura molecular e propriedades químicas, podendo ser esteroidal, derivados de aminoácidos, polipéptidos e proteínas. É importante destacar que os níveis destas hormonas, bem como a sua ação, estão amplamente interligados, e nem sempre se podem isolar a um local de ação ou a uma única resposta do organismo. Assim, a mesma hormona tem uma resposta concordante com o recetor ao qual se liga, não tendo apenas um papel no organismo (25-27).

As hormonas sexuais apresentam um papel chave a nível cognitivo, que sofre alterações devido ao envelhecimento. Em particular, o estradiol aparenta ter um efeito neuroprotetor, sendo alvo de estudos, particularmente em mulheres pós-menopausa, com o objetivo de atenuar os efeitos negativos a nível cognitivo tanto pelo envelhecimento natural, como por situações patológicas, como a doença de Alzheimer (3, 28-31).

2.1 Envelhecimento endocrinológico

No envelhecimento existem várias mudanças a nível endocrinológico, nomeadamente nas hormonas sexuais. Nas mulheres existe uma mudança abrupta na forma de menopausa, que acontece, em média, por volta dos 51,2 anos de idade, algo que se observa não se ter alterado ao longo do tempo. Nos homens existe a andropausa, sendo esta mais gradual, iniciando-se nos 30 anos de idade perdendo progressivamente até 30% do valor aos 25 anos de idade até aos 75, cerca de 2-3% anualmente. O estradiol nos homens, ao envelhecer, também acompanha esse decréscimo, no entanto, o rácio entre testosterona e estradiol diminui também. Em ambos os sexos, o estradiol possui uma forte correlação com a manutenção da densidade óssea, algo que em mulheres efetuando tratamento de substituição hormonal pós-menopausa, comprova o retardamento de problemas ósseos e cognitivos (3, 31).

2.2 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA ou HPA do inglês “*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis*”) é o nome designado a um complexo sistema hormonal de *feedback* positivo e negativo que modula várias funções no organismo, como imunidade, fertilidade, crescimento, metabolismo, entre outras. A hormona libertadora de corticotrofina (CRH) atua ao nível da pituitária para libertar a hormona adrenocorticotrófica (ACTH). A ACTH atua de múltiplas formas no organismo, uma denominada “não-esteroidal”, que tem vários efeitos a nível do cérebro, fígado, entre outros; e outra “esteroidal” que, através do recetor melanocortina 2 (MC2R do inglês “*Melanocortin Receptor 2*”) atua a nível da glândula suprarrenal para produzir e libertar cortisol (32-35).

A homeostasia é o objetivo hormonal no organismo, sendo que o sistema HPA funciona de forma a equilibrar as várias hormonas para manter um equilíbrio estável e funcional. Um disfuncionamento deste sistema está intrinsecamente ligado a várias patologias, como ansiedade e depressão. No caso de uma exposição crónica ao aumento de glucocorticoides, que por sua vez têm incidência em patologias como obesidade, e conseqüentemente todo o restante leque de problemas associados como diabetes, problemas cardiovasculares, entre outros. Na **Figura 2.1** está esquematizado uma função do eixo HPA, nomeadamente o controlo do cortisol que tem por sua vez um efeito direto em vários processos metabólicos do organismo (36-39).

Mais especificamente, a glândula adrenal pode ser dividida em três zonas distintas, a saber, zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticulada. A ACTH atua a nível das três zonas, sendo a zona fasciculada responsável pela produção de cortisol (40, 41).

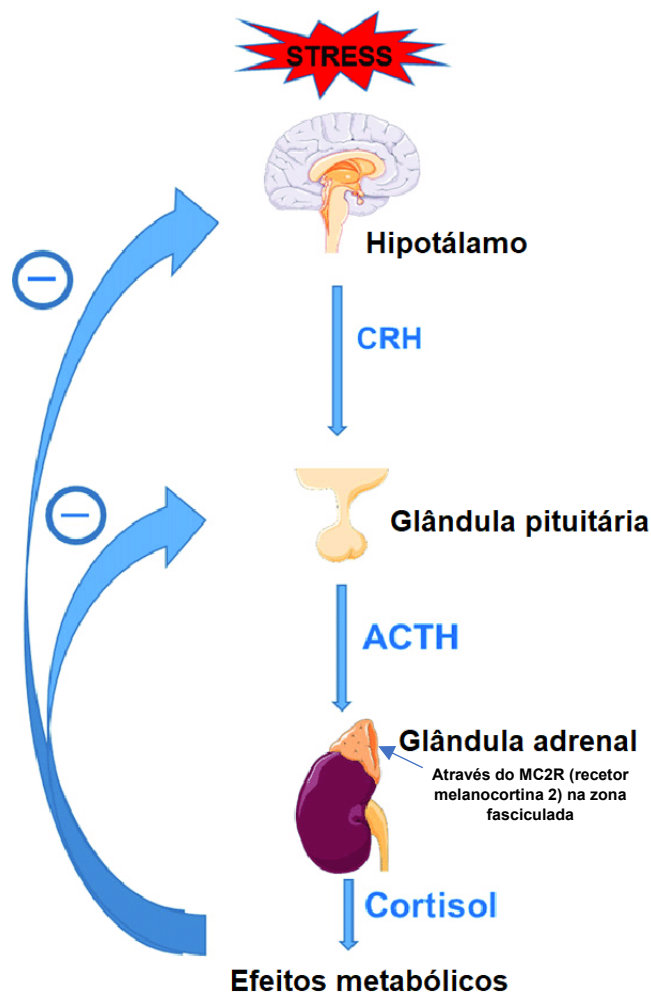


Figura 2.1 - Mecanismo de *feedback* negativo do cortisol no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Adaptado de (39). CRH: Hormona libertadora de corticotrofina; e ACTH: Hormona adrenocorticotrófica ou corticotrofina.

2.3 Desidroepiandrosterona

A desidroepiandrosterona (DHEA, do inglês “*dehydroepiandrosterone*”) é uma hormona esteroide com várias funções e também precursora de hormonas esteroides como cortisol, estrogénios e androgénios. DHEA-S é a forma sulfatada, que se encontra em maior concentração em circulação no organismo (42, 43).

O organismo humano tem a capacidade através de vários controlos enzimáticos, de utilizar DHEA conforme a necessidade. A aplicação exógena de DHEA costuma ter efeito local sem grande impacto a nível sistémico, sendo alvo de medidas terapêuticas, como aplicação tópica ou intravaginal para aumento de testosterona e estradiol (44, 45).

Devido à sua função como precursor de hormonas, a DHEA está correlacionada a algumas patologias como alergias, asma, problemas cardiovasculares e cancro. Contudo, também possui um papel positivo, como redução do colesterol, melhor habilidade cognitiva e sexual (ambos os sexos), havendo uma pequena janela, ainda por explorar com mais estudos, de colocar a DHEA como alvo de ser um tipo de medicamento (42, 46, 47).

2.4 Cortisol

O cortisol é a hormona do *stress* fisiológico e psicológico e influencia várias funções, sendo responsável por uma resposta de adaptação a esse tipo de estímulos, sejam eles reais ou imaginários, mantendo a homeostasia no organismo (38, 48).

No processo de envelhecimento, a nível endocrinológico, há uma maior concentração de cortisol no sangue devido a alterações morfológicas a nível das glândulas adrenais. Um ambiente de *stress* crónico pode levar a uma cascata de desregulação hormonal, aliado ao envelhecimento natural, conduzindo a vários problemas cognitivos e físicos que se desenvolvem em idades mais avançadas. Em contraste ao cortisol, existe um decréscimo de DHEA (precursor de androgénios e estrogénios) com a idade, podendo chegar, aos 70-80 anos, a cerca de 10-20% do nível em adultos jovens. O mecanismo desta alteração parece ser devido à falha de produção no sistema adrenal e não relacionado diretamente com o metabolismo. Devido a esta diminuição e ligeiro aumento do cortisol, existe um estado de *stress* crónico numa pessoa idosa (49-51).

2.5 Androgénios e andropausa

A classificação dos androgénios atribui-se maioritariamente à testosterona e ao seu derivado principal, a di-hidrotestoesterona (DHT), sendo associada à masculinização do organismo e conseqüentemente como “hormona sexual principal” no homem. A testosterona também aparenta ter um efeito neuroprotetor, podendo ser devido à sua conversão em estradiol, por efeito direto próprio ou combinação de ambos os mecanismos. No caso do efeito direto, supõe-se que a testosterona pode inibir a apoptose neuronal a nível fisiológico, no entanto, efeitos suprafisiológicos têm efeito oposto (52, 53).

Apesar de haver um vasto conhecimento sobre a menopausa, devido a um leque de sintomas visíveis como o fim da menstruação, no caso da andropausa já se torna mais difícil devido a vários fatores. Enquanto nas mulheres há uma notável perda da produção de estrogénios devido à menopausa, nos homens a diminuição da testosterona é gradual. Assim, há a dificuldade em generalizar um período de andropausa devido à grande variação individual que pode ser “normal” nos homens, onde a testosterona pode variar entre 250-1200 ng/dl, havendo, todavia, ainda há discussão sobre os limites inferiores e superiores para caracterizar como normal, variando pouco entre países. É de reforçar que não há diferenças estatisticamente significativas em questões de saúde entre homens que se encontrem dentro destes parâmetros, não há nem perigo nem benefícios, salvo a presença de sintomatologia como fadiga crónica, disfunção erétil, entre outros, que possam justificar um quadro clínico de doença, onde a confirmação é necessária através do quadro sintomatológico e nível serológico de testosterona baixo (54, 55).

A questão da osteopenia e osteoporose, e a conseqüente prevalência de fraturas, especificamente nos homens, tem uma divergência estatisticamente significativa apenas com base neste quadro hormonal da andropausa, onde homens clinicamente em hipogonadismo têm uma prevalência duas vezes superior em relação a homens em estado eugonadal (55, 56).

2.6 Estrogénios e menopausa

A denominação de estrogénio engloba a forma de estrona, estradiol e estriol, no entanto, a sua designação é maioritariamente usada para definir a forma do estradiol. É considerada a principal “hormona sexual feminina” (57).

O estrogénio sinaliza as várias funções no organismo através da ativação do recetor estrogénico alfa e beta ($ER\alpha$ e $ER\beta$) e do recetor estrogénico acoplado à proteína G1 (GPER1). Como exemplo, no sistema cardiovascular, os estrogénios aparentam ter um efeito protetor, atuando a nível do eixo renina-angiotensina-aldosterona, e também contra a hipertrofia cardíaca (58, 59).

A síntese de estrogénios pode ser resumida à conversão a partir de androgénios, mas também advém duma série de reações mais complexas como ilustrado na **Figura 2.2** (59).

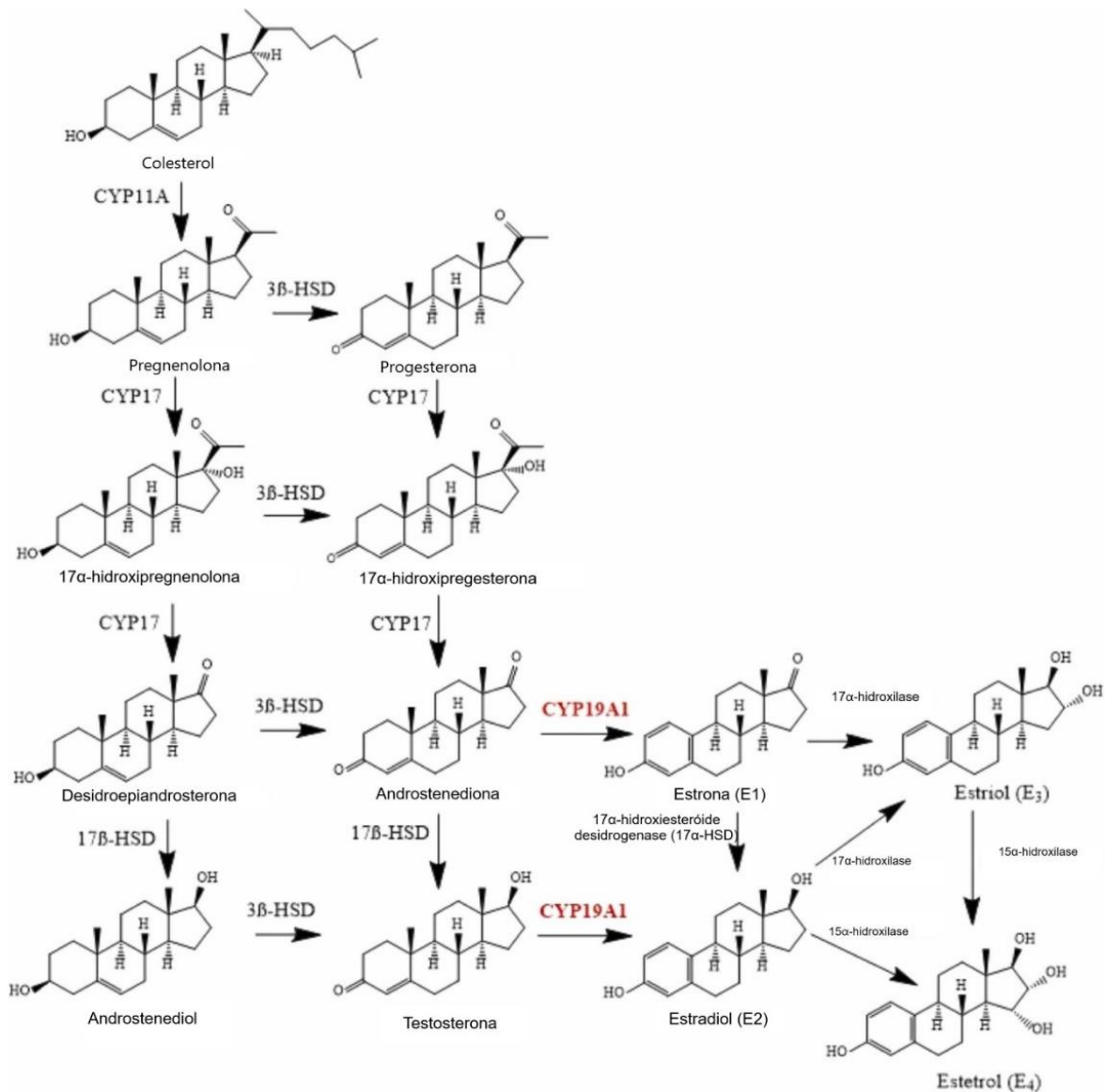


Figura 2.2 - Síntese das várias hormonas sexuais a partir do colesterol. Adaptado de (59).
 3β-HSD: 3-β-hidroxiesteroide desidrogenase; e 17β-HSD: 17-β-hidroxiesteroide desidrogenase.

Apesar de o estrogénio realmente ter um papel predominante na fisiologia feminina, tal como a testosterona apresenta para a parte masculina, não é de todo o seu único papel visto que existe uma vasta expressão dos seus recetores no cérebro, sistema cardiovascular, massa óssea, fígado, tecido adiposo, cólon, pele, glândulas salivares em ambos os sexos, e próstata no homem (60, 61).

A variedade tecidual na expressão dos recetores é importante para destacar as várias funções que exercem, nomeadamente para efeito farmacológico como, por exemplo, o caso de fármacos moduladores seletivos do recetor de estrogénio, como tamoxifeno, antagonista no caso dos recetores do cancro da mama, mas agonista noutros recetores, ou raloxifeno, tendo efeitos protetores na massa óssea e efeito anti-proliferativos em células cancerígenas no cancro da mama (62).

No caso do tecido adiposo, o gene codificante para o recetor de estrogénio α (ER α do inglês "*Oestrogen Receptor α* "), denominado ESR1, aparenta ter uma correlação inversa com a quantidade de massa gorda, onde tanto em estudos humanos, homens e mulheres, bem como em ratos. Esta relação é reforçada também pela expressão reduzida de ESR1 em homens disglucémicos comparativamente a homens normoglicémicos (63-65).

A menopausa caracteriza-se nas mulheres pela cessação da menstruação de pelo menos 12 meses consecutivos, tendo normalmente alguma sintomatologia associada durante este período, afetando vários sistemas no organismo, como cardiovascular, psicomotor, genital, entre outros. A idade da menopausa varia entre os 46 e 56 anos de idade (66).

Considerando o aumento da esperança média de vida, ligeiramente mais significativo nas mulheres, estima-se que as mulheres passem a viver cerca de 40% das suas vidas na pós-menopausa, exacerbando problemas associados ao envelhecimento natural, como diminuição da massa óssea, muscular, que já são expectáveis em ambos os sexos com o avançar da idade. Destaca-se que a menopausa é um processo relativamente mais abrupto do que a andropausa, que é um processo contínuo ao longo de décadas (31, 67, 68).

2.7 Globulina ligante de hormonas sexuais

A globulina ligante de hormonas sexuais (SHBG, do inglês "*Sex Hormone Binding Globulin*") é uma glicoproteína reguladora da concentração de hormonas sexuais circulantes, e está associada a várias patologias, como a síndrome do ovário poliquístico (SOP). Mais prominente na obesidade, está correlacionada com problemas metabólicos e endocrinológicos, tanto nos homens como nas mulheres, em diferentes estádios etários (69, 70).

Existem diferenças significativas entre os géneros: nas mulheres a concentração desta globulina é maior ao longo da vida tendo alterações opostas em relação aos homens. Existe uma tendência em diminuir ao longo dos anos, durante o período fértil, voltando a aumentar após a menopausa. Nos homens a concentração é mais linear, ao longo da vida tem tendência em aumentar, embora em concentrações inferiores do que nas mulheres. Ao longo da vida, nas mulheres a concentração de SHBG apresenta a forma de “U”, enquanto nos homens é linear como apresentado na **Figura 2.3** (71, 72).

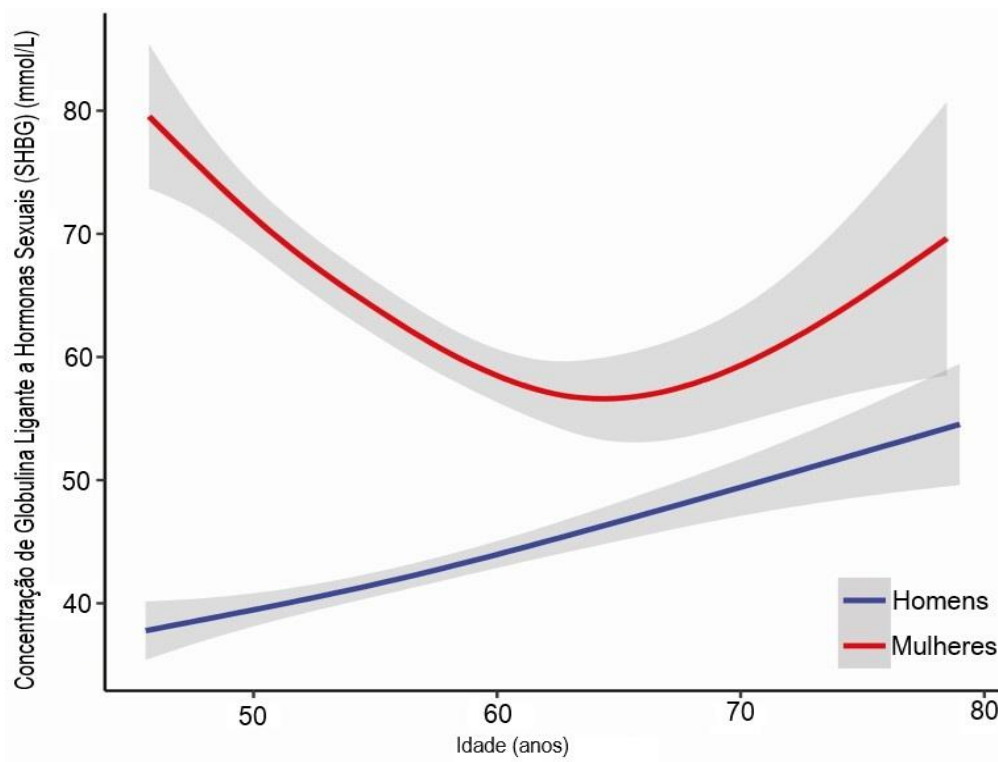


Figura 2.3 - Gráfico ilustrativo da concentração da globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG) relativamente à idade. Adaptado de (71).

A SHBG aparenta ter alguma correlação com a diminuição da massa óssea e massa muscular, particularmente nos homens. Todavia, não aparenta existir evidência suficiente para isolar a possibilidade de correlação direta, sendo a idade uma das variáveis que tem correlação positiva, em ambos os sexos (73, 74).

Apesar de o seu nível aumentar com a idade, o impacto a nível de efeitos androgénicos e estrogénicos é ditado e regulado pelo balanço entre estrogénios e testosterona, por hormonas tiroideias, por resistência à insulina, que por sua vez está relacionado com a obesidade e puberdade (75, 76).

A SHBG também parece estar relacionada com menor mortalidade e maior longevidade, especialmente devido à testosterona e menor rácio entre testosterona e estradiol. Este rácio também está associado a melhor “*outcome*” na SOP nas mulheres (77, 78).

3. Aromatase

A aromatase é uma enzima catalisadora da conversão de androgénios para estrogénios, pertencente ao citocromo P450, sendo também denominada de CYP19A1 (79-81).

É uma enzima amplamente estudada e correlacionada com várias patologias humanas, como cancro, endometriose, entre outras (82-85).

É expressa por todo o organismo, desde massa óssea, tecido adiposo, coração, cérebro, rins, órgãos reprodutores (masculinos e femininos), fígado e baço (86). Apesar de funcionar da mesma forma em todas as partes do corpo, convertendo androgénios para estradiol, o efeito desse estradiol é local, salvo situações patológicas (80, 83, 87, 88).

3.1 Família CYP

O citocromo P450 desempenha um papel fulcral no metabolismo celular, detoxificação de xenobióticos e na manutenção da homeostasia. Esta família de enzimas é particularmente importante visto que várias substâncias causam a sua indução ou inibição, algo importante a considerar no caso de idosos que tendem a ser polimedicados tanto para patologias de curta duração como patologias crónicas (89-93).

A aromatase faz parte da família “19” das várias “CYP” identificadas no corpo humano. De todas as CYP, as famílias 1, 2 e 3 são as predominantes na categoria mencionada de metabolismo de xenobióticos, sendo que são maioritariamente expressas no fígado, contrariamente à aromatase que tem uma expressão mais diversificada, sendo também que a sua função é variada dependendo do tecido alvo (83, 89, 94, 95).

3.2 Presença e função em cada tecido

O gene da aromatase no organismo humano consiste em 10 exões: exões I (I.1, I.2, 2a, I.3, I.4, I.5, I.6, I.7, I.f e PII), e exões II-X. A sua expressão é controlada por promotores específicos a cada tecido no organismo. Na **Figura 3.1** está ilustrada a região codificante dos exões II-X e a região não codificante dos exões I, onde cada promotor determina a sua expressão em cada tecido, sendo cada promotor controlado por diferentes fatores, como o monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), prostaglandinas (PGE2), entre outras (79, 96, 97).

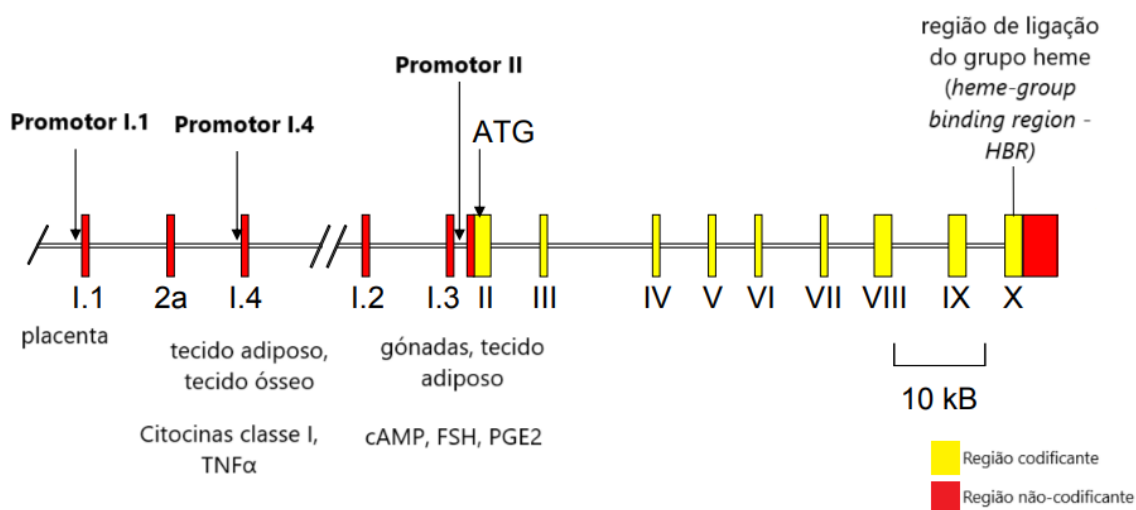


Figura 3.1 - Esquema da parte codificante e não codificante do gene da aromatase, demonstrando a região promotora em cada tecido, e alguns fatores que controlam essa expressão. Adaptado de (97).

É importante realçar que não existe ainda consenso na correlação quantitativa de ácido ribonucleico mensageiro (mARN) e síntese proteica. No caso da aromatase, a dificuldade reside em avaliar o impacto de cada promotor por variáveis desconhecidas como a estabilidade do mARN, e também por diferentes resultados obtidos em ensaios *in vivo* e *in vitro* quando avaliada a função de cada promotor (98-102).

A compreensão da funcionalidade dos promotores é necessária devido à peculiaridade da aromatase ter a “simples” função de biossíntese de estrogénios em várias partes do organismo, sendo o seu efeito direto ditado principalmente pelos promotores em cada tecido (101-103).

Em situações patológicas como, por exemplo, no cancro da mama, esta relação com os promotores torna-se mais relevante devido aos glucocorticoides terem um efeito indutivo na expressão da aromatase, existindo a possibilidade da PGE2 ter um efeito proliferativo em células malignas (104-107).

3.2.1 Ovários

Existem diferenças significativas no controlo e expressão da aromatase em ovários neonatais/em desenvolvimento *versus* ovários maduros, particularmente quanto ao controlo das gonadotrofinas [hormona folículo-estimulante (FSH) e hormona luteinizante (LH)] (108-110).

Apesar de haver expressão da aromatase desde a 12.^a semana de vida, ainda se desconhece o papel que esta possa representar, visto que não aparenta existir síntese (significativa) de estradiol até ao início da puberdade, onde o nível de LH e FSH aumenta, e consequentemente permitindo a atuação da aromatase (83, 111, 112).

Em mulheres em idade fértil, a aromatase faz parte de um complexo mecanismo na foliculogénese, sendo que o estradiol produzido se guia pela teoria predominante denominada de “Duas células, duas gonadotrofinas” (*Two Cell, Two Gonadotropin Theory*), que consiste na sinergia entre células granulosas, células teca, FSH e LH (108, 113, 114).

Na **Figura 3.2** é representada a teoria onde a aromatase possui um papel fulcral na mulher. As gonadotrofinas LH e FSH estimulam o aumento de cAMP intracelular que por sua vez mantém o funcionamento da proteína quinase A (PKA), até à indução da CYP11A1. Neste passo, existem variados e complexos processos que permitem a formação da pregnenolona (115-117).

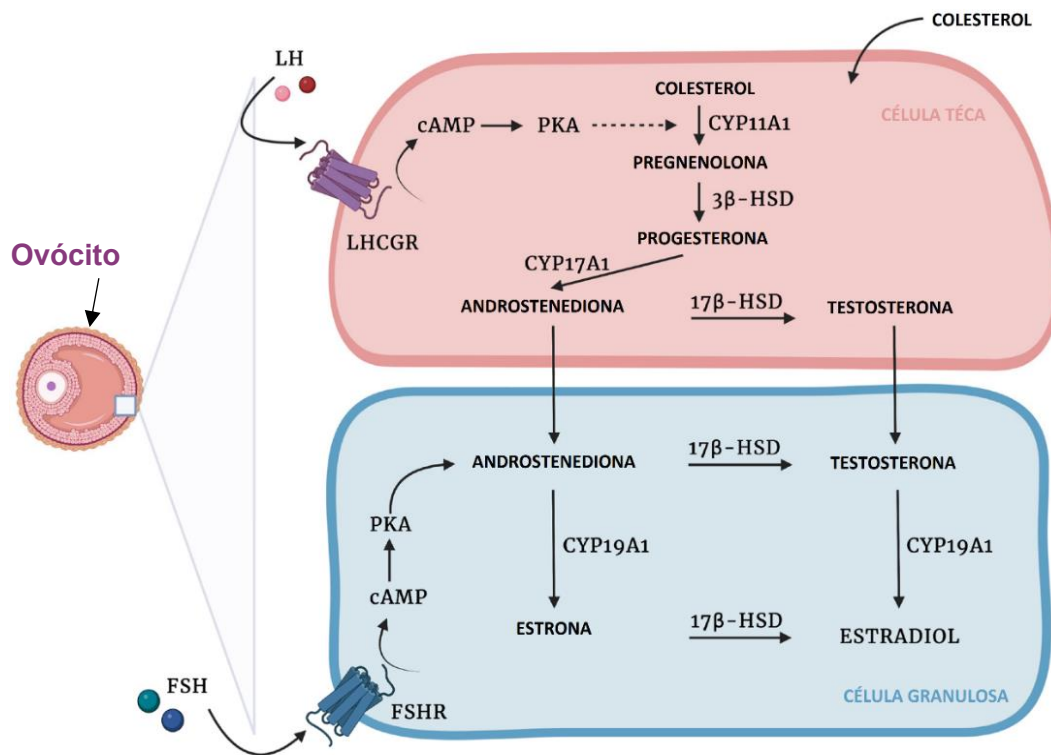


Figura 3.2 - Esteroidogênese ovariana. Demonstrando a teoria "Two Cell, Two Gonadotropin". Adaptado de (113).

As desidrogenases, 3-β-hidroxiesteroide desidrogenase (3β-HSD) e 17-β-hidroxiesteroide desidrogenase (17β-HSD), desempenham um papel fulcral e sinérgico com a aromatase, não sendo algo exclusivo dos ovários, também são consideradas como alvos terapêuticos possíveis (118-120).

Tantos no caso das mulheres como nos homens, o controlo da esteroidogênese é complexo. Na parte fetal, a vitamina A aparenta ter um papel importante na expressão da proteína denominada proteína reguladora aguda da esteroidogênese (StAR do inglês "Steroidogenic Acute Regulatory Protein"), que por sua vez controla a 17α-hidroxilase (121).

3.2.2 Testículos

Nos homens, a aromatase, no tecido testicular, encontra-se nas células de Leydig e células germinais. No caso das células de Leydig, no desenvolvimento do feto masculino, elas são responsáveis pela produção de androgénios necessários à diferenciação genital e masculinização, sendo que há progressiva perda destas células até pós-parto, sendo repostas a partir de células estaminais com aumento da testosterona na puberdade e parte adulta (83, 122-125).

Na **Figura 3.3** é exemplificado como a produção de testosterona varia ao longo da vida no homem. A produção inicial de testosterona é independente, inicialmente, de LH, considerando que a expressão de recetores LH (LHR) é praticamente inexistente no período fetal, apenas aumentando progressivamente com a idade pós-parto (122, 123, 126).

No caso das células fetais de Leydig pensa-se que estas surjam e se diferenciem do progenitor, enquanto as células de Leydig pós-parto são derivadas da diferenciação de células estaminais (122, 127).

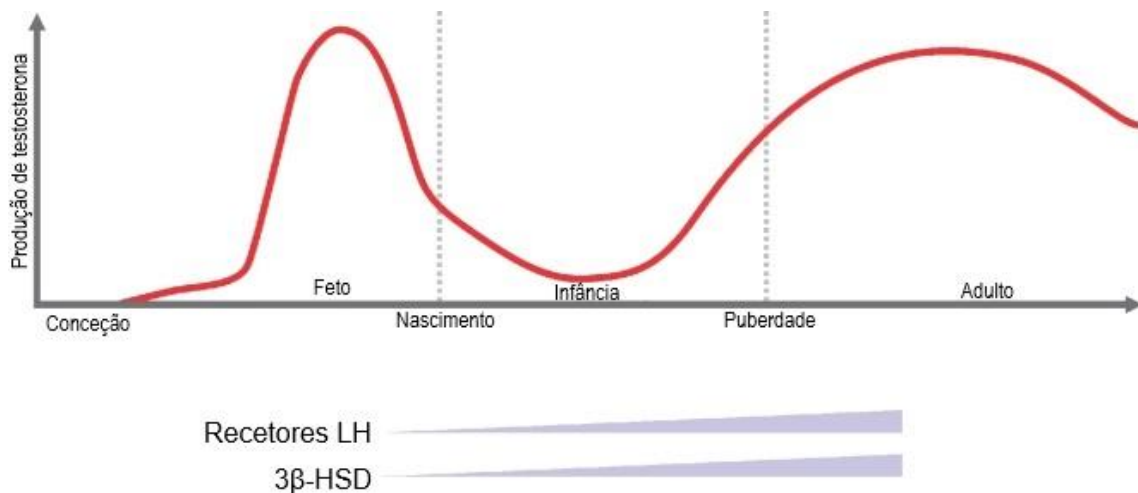


Figura 3.3 - Esquema ilustrativo da produção de testosterona no feto masculino e a concentração de fatores responsáveis por essa mudança. Adaptado de (122). LH: Hormona luteinizante; e 3β-HSD: 3-β-hidroxiesteroide desidrogenase.

Tal como mencionado anteriormente, o controlo destas mudanças é complexo envolvendo proteínas específicas quanto ao colesterol usado pela aromatase, e outros como a vitamina A (retinol) (121, 128).

O balanço de estrogénio/testosterona no homem é uma delicada “dança hormonal” fulcral para o bem-estar fisiológico e psicológico, onde uma disfunção na aromatase pode dar origem a várias patologias envolvendo a parte fisiológica como fertilidade, massa magra e massa óssea, bem como a parte psicológica, como depressão e ansiedade (23, 93, 129-131).

3.2.3 Tecido adiposo

A aromatase no tecido adiposo mantém os níveis hormonais de estrogénios, tanto para efeito local como sistémico, havendo uma maior ênfase em mulheres na menopausa, onde os estrogénios residuais (comparativamente à idade fértil) são responsáveis por manter parte da massa óssea, tornando-se um problema quando se trata de casos patológicos cancerígenos (20, 83, 132, 133).

Nos humanos, a aromatase pode ser encontrada em todo o tipo de tecido adiposo, numa vasta área anatómica, como nádegas e abdómen, e a sua atividade aumenta com a idade. Como referido anteriormente, o controlo da aromatase é efetuado com base em vários promotores, e no caso do tecido adiposo a aromatase aparenta ter uma maior afinidade para ser estimulada através de glucocorticoides, citocinas e fator de necrose tumoral α (TNF- α do inglês “*Tumour Necrosis Factor Alpha*”) (64, 83, 132).

O avançar da idade conduz naturalmente a alterações fisiológicas, e uma delas é a nível do tecido adiposo, que no geral aumenta em termos percentuais relativamente à massa corporal. O resultado é uma disfunção endócrina com aumento da libertação de citocinas inflamatórias que por sua vez têm um efeito indutor na aromatase (134).

O tecido adiposo é dividido em duas categorias, designadamente, tecido adiposo branco (WAT do inglês “*White Adipose Tissue*”) e tecido adiposo castanho (BAT do inglês “*Brown Adipose Tissue*”) (135, 136).

Uma das funções do tecido adiposo consiste na termorregulação, e uma consequência do envelhecimento é a diminuição da gordura subcutânea e prevalência da gordura visceral, como exemplificado na **Figura 3.4**. Não há mecanismo conhecido que implique a aromatase do tecido adiposo na sua distribuição, apenas por ter maior atividade com avançar da idade. O que se conhece é que há uma disfunção na termorregulação no idoso, sendo este processo de redistribuição um dos fatores responsáveis (134, 137, 138).

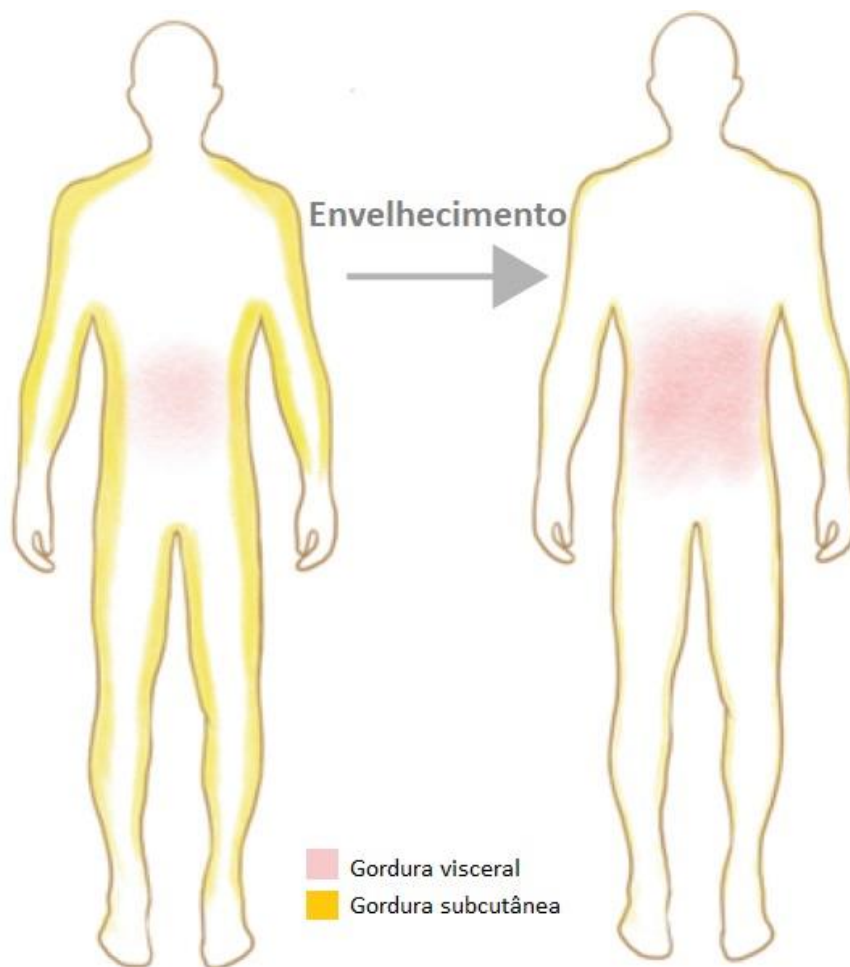


Figura 3.4 - Distribuição da massa gorda com o envelhecimento. Adaptado de (134).

3.2.4 Cérebro

A aromatase no tecido cerebral tem sido alvo de maior estudo e até implicada em doenças neurodegenerativas e também associada a traços de personalidade. Tal como no caso do tecido adiposo, a aromatase aumenta a sua funcionalidade com o avançar da idade (88, 139).

Uma característica peculiar nos humanos é a presença da aromatase no tálamo ser superior comparativamente a outros mamíferos (primatas e ratos), sendo que as restantes regiões do cérebro e ovários partilham semelhanças (140).

Existem várias diferenças entre homens e mulheres a nível do cérebro, sendo estruturais ou hormonais e tem havido descobertas interessantes na diferença de como certos compostos (endógenos ou exógenos) podem afetar cada sexo de maneira diferente. No caso particular da menstruação, é possível que um efeito indutor do cortisol sobre a aromatase, no cérebro, tenha um papel na sua desregulação similar em situações como a síndrome de Cushing (141-143).

Um exemplo destas diferenças é a nicotina, que possui um efeito inibitório na aromatase no cérebro, tanto nos homens como nas mulheres. Carecendo de estudos humanos, estudos efetuados em cérebros de ratinhos machos e fêmeas oferecem uma pequena explicação quanto às diferenças. Ou seja, nos machos o estradiol, derivado da aromatase, promove comportamentos típicos masculinos e maior agressão, enquanto na fêmea modifica comportamentos como maior prevalência de ansiedade, algo ausente no macho (144, 145).

3.3 Recetores ER α e ER β

O estradiol produzido pela aromatase em todos os tecidos depende também de recetores aos quais se possa ligar e exercer algum efeito biológico. Estes recetores (ER α e ER β) controlam uma multitude de funções no organismo, desde proliferação celular a diferenciação. Naturalmente uma desregulação destes recetores torna-os uma das variáveis em várias patologias como cancro e osteoporose (60, 81, 146-148).

O ER α tem sido alvo específico de vários estudos, devido ao facto de que até à descoberta do ER β em 1996, apenas existia a noção do “ER”, sendo relativamente mais escassa a informação relativa a funções específicas de cada recetor. No entanto, alguma informação sugere que há exclusividade na regulação da expressão génica, ambos tendo papel inibitório ou de aumento da expressão dos genes (149, 150).

O objetivo de estudo no caso do ER β tem sido principalmente a nível oncológico, e a diferença quanto ao ER α , quando analisadas várias amostras de carcinomas (próstata, mama e tiroide), reside numa mudança no balanço dos dois tipos de recetores, com o ER α tendo um aumento da sua expressão enquanto o ER β acaba por ser inibido. Isto implica um efeito anti-proliferativo do ER β , tendo um papel supressor de tumores (151, 152).

Salienta-se que a ciência sobre os recetores estrogénicos está constantemente a evoluir e que os próprios recetores possuem isoformas distintas. A título de exemplo, menciona-se a forma distinta de ER α , chamada ER α -36, que é uma isoforma truncada do ER α , tendo o papel de ativar rapidamente a óxido nítrico sintetase (NOS, do inglês “*Nitric Oxide Synthetase*”) no endotélio, promovendo vasodilatação. De igual forma, um recetor denominado de recetor estrogénico acoplado à proteína G (GPER, do inglês “*G protein-coupled estrogen receptor*”) também tem sido alvo de estudos, para casos de patologias como doença de Crohn, colite ulcerosa, nefrolitíase, entre outras (148, 153, 154).

3.4 Controlo por glucocorticoides

O controlo da aromatase por glucocorticoides no tecido adiposo é efetuado pelos promotores I4 e I3, fenómeno que aparenta ser exclusivo deste tecido. As diferenças entre homens e mulheres quanto à distribuição do tecido adiposo não estão apenas correlacionadas à aromatase; particularmente quanto à resposta ao cortisol, onde nos homens não aparenta haver grande impacto, apenas nas mulheres pós-menopausa existe uma indução aumentada (83, 104, 155).

A complexidade do sistema endocrinológico dificulta o isolamento de apenas uma variável para o efeito da aromatase. Apesar do cortisol não parecer ter efeito na distribuição corporal de tecido adiposo, no homem, o efeito indutor na aromatase persiste, acompanhado de outras variáveis como leptina, citocinas inflamatórias e xenoestrogénios, como esquematizado na **Figura 3.5** (156).

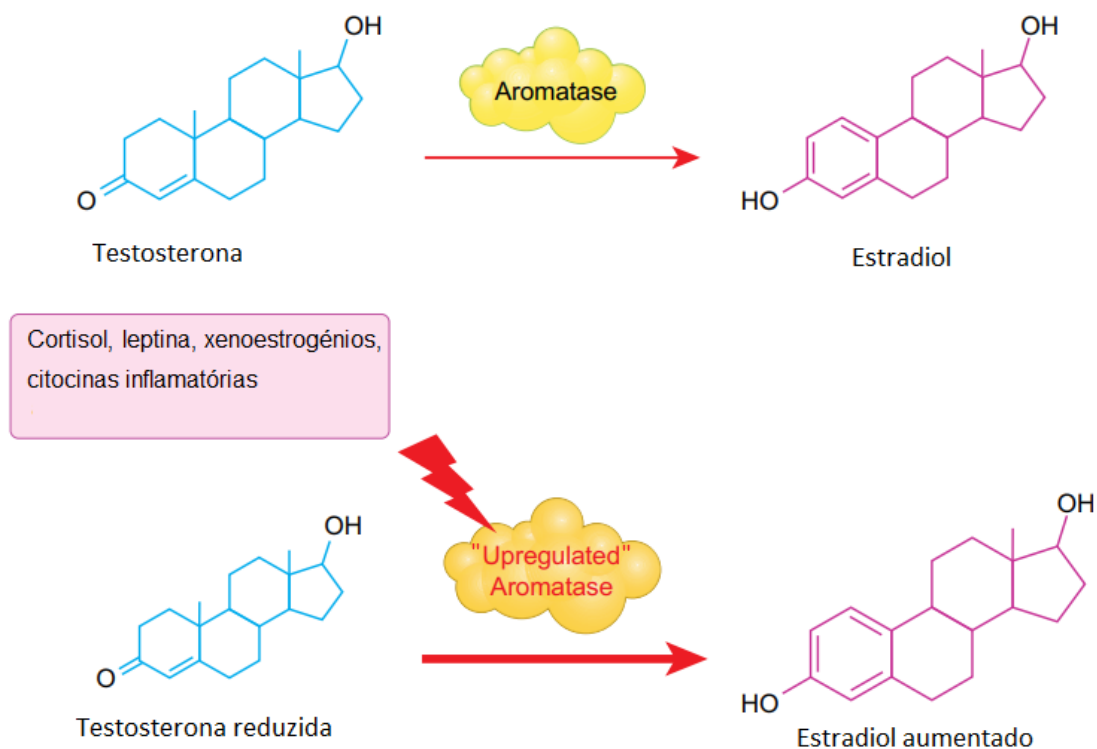


Figura 3.5 - Esquema exemplificando como vários fatores, endógenos e exógenos, aumentam a concentração de estradiol no organismo. Adaptado de (156).

A disfunção endócrina resulta de uma cascata de efeitos, onde fatores psicológicos, como *stress*, aumentam o consumo de produtos alimentares com alto nível de índice glicémico, induzindo uma maior resposta da insulina. Assim, há maior expressão de ER α , maior concentração de leptina e consequentemente maior concentração de aromatase causando um aumento da concentração de estradiol, como esquematizado na **Figura 3.6** (156, 157).

A consequência de ter maior concentração de estradiol é que, num sistema disfuncional, desregula-se a homeostasia hormonal acabando por criar um círculo vicioso de "*self-feeding*" que reduz a testosterona, aumentando os efeitos nocivos a nível psicológico que por sua vez afetam os restantes marcadores fisiológicos (156, 158, 159).

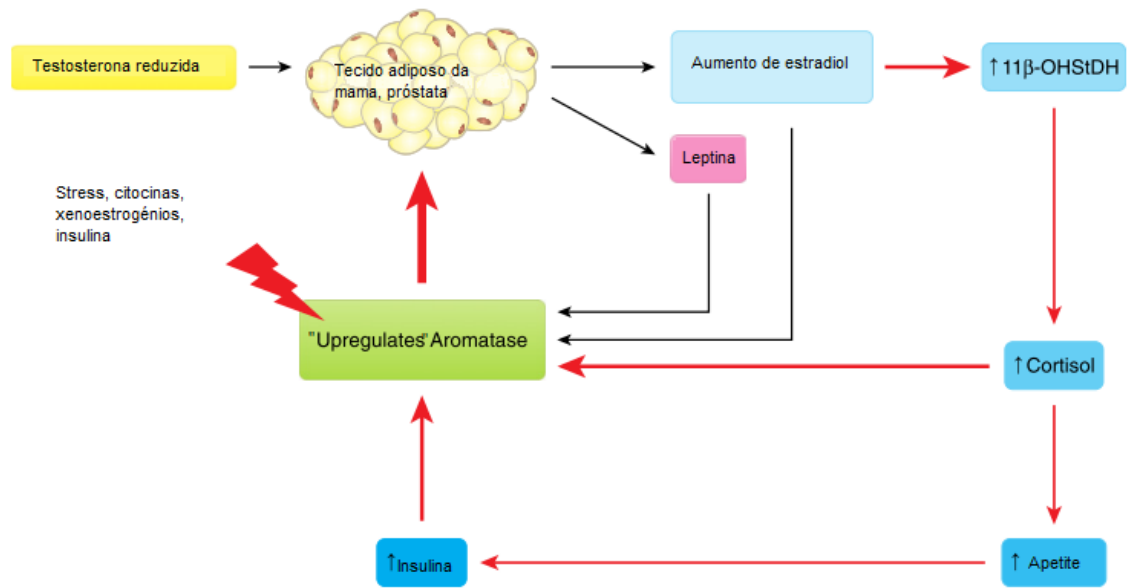


Figura 3.6 - Esquema do círculo vicioso exacerbado pela diminuição da testosterona. A enzima representada por 11 β -OHStDH é denominada de 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1, responsável pela conversão da cortisona em cortisol. Adaptado de (156).

3.5 Relação da aromatase com saúde geral e envelhecimento

3.5.1 Fisiculturismo (uso “*off-label*”)

Um fenômeno pouco cientificamente avaliado é o uso de inibidores da aromatase em contexto de “fisiculturismo aprimorado” (tradução direta do inglês “*enhanced bodybuilding*” que acaba por ser um eufemismo para designar o uso implícito de substâncias de uma forma não terapêutica), como no caso de atletas que têm como intenção aumentar a massa muscular usando indevidamente testosterona (e derivados) exogenamente. Geralmente, recorre-se à combinação com outras substâncias como hormona de crescimento, sendo os inibidores da aromatase usados para controlo dos efeitos secundários (160).

Trata-se de uma área obscura em que é difícil avaliar estatisticamente dados como prevalência e uso de certas substâncias. Existem alguns estudos que demonstram uma tendência de associar o fisiculturismo com uso ilícito de substâncias, fatores como acesso às redes sociais em idades mais novas, confiança nas pessoas que partilham experiências, descarte das consequências por falta de conhecimento e resultados extremamente rápidos (comparativamente ao treino natural). Tal facto, aumenta a prevalência de “*enhanced bodybuilding*”, com particular consequência nos adolescentes, mais suscetíveis psicologicamente e fisicamente (com uso durante a puberdade) (161-165).

Neste contexto, o papel dos inibidores da aromatase centra-se em diminuir efeitos secundários relacionados com excesso de testosterona circulante, que acaba por ser inevitavelmente convertida em estradiol, mas também em situações onde já há consequência grave de o organismo não produzir mais testosterona endógena suficiente para obter homeostasia hormonal saudável (p. ex., atrofia testicular e desregulação do eixo HPA). Com efeito, os inibidores acabam por inibir a aromatização da pouca testosterona circulante e prevenir uma consequência visível e comum como a ginecomastia (163-167).

Existe evidência científica suficiente que relaciona um decréscimo no risco de mortalidade geral com base na quantidade de massa muscular (168, 169). Quanto à relação de massa muscular e densidade óssea existe uma divergência entre homens e mulheres, tanto em adultos, crianças e idosos, ou seja, há uma associação positiva entre força muscular e densidade óssea (170, 171).

Na questão dos idosos, o treino de resistência apresenta uma correlação positiva com a densidade óssea, no entanto, apesar da evidência ainda não ser extensa e conclusiva, estudos independentes comprovam, pelo menos, que o treino de resistência em seniores atrasa o desenvolvimento de problemas associados à diminuição da massa óssea (172, 173).

3.5.2 Envelhecimento

O envelhecimento é um processo biológico que nenhum ser vivo pode escapar, não tendo uma definição universal. De um lado mais abrangente poderia ser resumido como uma condição progressiva de perda de função com conseqüente aumento da probabilidade de doença e mortalidade, e, concomitantemente ou em separado, como um complexo mecanismo caracterizado pela redução da capacidade das células se regenerarem e repararem (31, 42, 174).

Recentemente, um dos biomarcadores mais estudados tem sido o telómero, mais especificamente o seu comprimento, que tem sido associado à perda de função de várias funções no organismo (68, 175).

A esperança média de vida tem aumentado ao longo dos anos e, conseqüentemente, tem-se traduzido num aumento da prevalência de doenças associadas ao envelhecimento, como perda de massa magra, sarcopenia, diabetes, osteoporose e complexas doenças neurodegenerativas (p. ex., doença de Alzheimer e doença de Parkinson) (49, 176, 177).

Um conceito relativamente recente na ciência é o da inflamação crônica devido à idade, não tendo um nome oficialmente reconhecido, é também chamado de *“inflammaging”* ou *“inflamm-aging”*, junção das palavras inflamação e envelhecimento (do inglês *“inflammation”* e *“aging”*), que aparenta estar ligado ao metabolismo, atribuindo a maior parte do papel ao tecido adiposo (178-180).

A obesidade (IMC \geq 30 kg/m²) tem sido atribuída ao envelhecimento como um problema relativamente expectável estatisticamente falando, mas difícil de atribuir exclusividade a um dos referidos fatores como danos progressivos, estilo de vida, hábitos alimentares, visto que todos desempenham um papel na qualidade do envelhecimento (14, 181).

Hábitos como exercício físico têm correlação positiva em “atrasar o envelhecimento” (epigeneticamente falando) aumentando a qualidade de vida que proporciona quando regularmente praticado em idades mais avançadas, visto que é fácil realizar uma comparação quando a expectativa (social, psicológica e física) é a diminuição da atividade física (182, 183).

Numa perspetiva hormonal, no envelhecimento, é notável um decréscimo progressivo da testosterona no homem e diminuição de DHEA e a sua forma sulfatada (DHEA-S), como apresentado na **Figura 3.7**. O declínio da testosterona livre apresenta uma linha mais acentuada e poderá estar relacionado com o aumento da SHBG (28, 52, 71, 184).

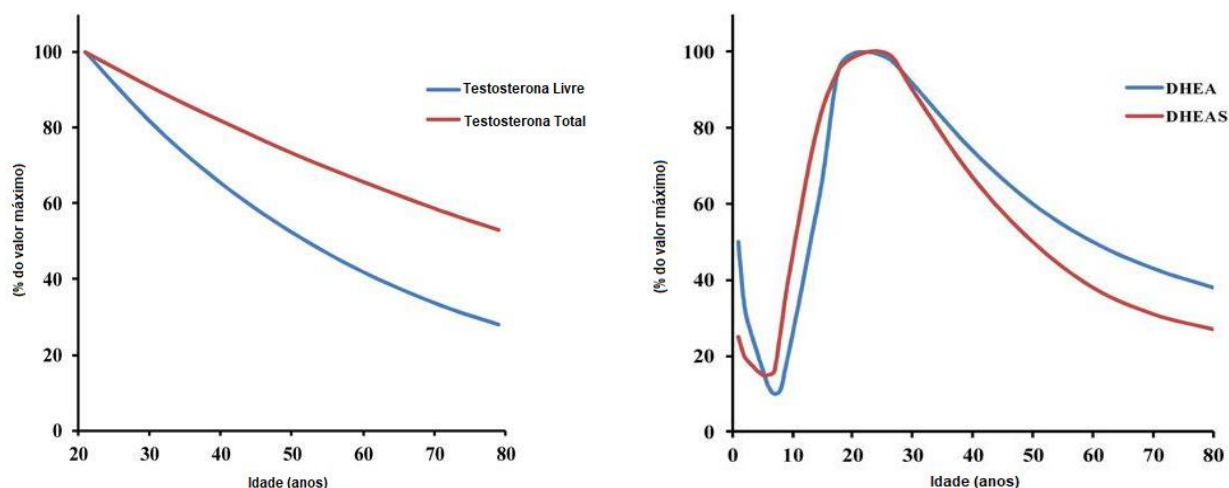


Figura 3.7 - Diminuição da testosterona no homem ao longo dos anos de vida e diminuição da desidroepiandrosterona (e versão sulfatada; DHEA e DHEA-S) em ambos os sexos ao longo da vida. Adaptado de (28).

No caso do homem, a mudança hormonal é mais heterogénea, apesar de haver um declínio incontável; a quantificação desse declínio pode ser reduzida, mais uma vez, aplicando um regime de exercício físico e hábitos alimentares (182, 185). Embora na mulher os mesmos fatores apresentem benefícios notórios, a menopausa é um fenómeno natural que é impossível escapar; consequentemente, a exacerbação dos problemas cardiovasculares, neurológicos, fisiológicos, entre outros, são mais difíceis de controlar (182, 185).

A hormona de crescimento (GH, do inglês *“Growth Hormone”*), também designada de somatotropina, e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1, do inglês *“Insulin-like growth factor 1”*), também apresentam uma relação com o envelhecimento. A GH tem um ciclo pulsátil diário que não muda ao longo da vida, o que diminui é a sua amplitude de sinal que consequentemente diminui o IGF-1 ao longo da vida, como demonstrado na **Figura 3.8**. O IGF-1 está relacionado com o metabolismo, desenvolvimento, e também no envelhecimento encontra-se associado a osteopenia. Este fenómeno também tem sido denominado de *“somatopausa”*, semelhante à andropausa e menopausa que têm o fator de envelhecimento em comum (186-188).

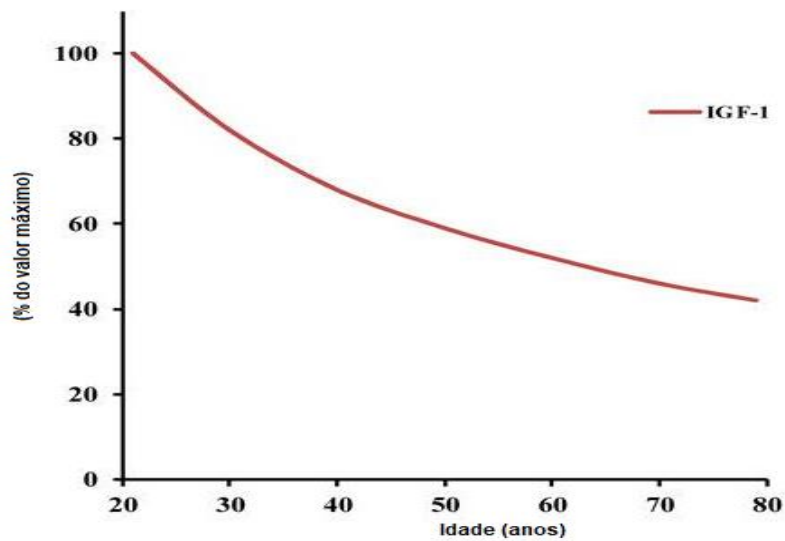


Figura 3.8 - Diminuição do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1(IGF-1) ao longo da vida. Adaptado de (28).

É importante realçar que o controlo da produção de IGF-1 não está totalmente ligado à GH em todos os tecidos, ou seja, nos órgãos sexuais tem dependência das hormonas sexuais (testosterona e estrogénios) e noutros órgãos, como o cérebro, está dependente vários neuropéptidos (186, 189).

3.5.3 Implicações psicológicas

O envelhecimento também conduz a mudanças psicológicas que têm uma relação com a homeostasia hormonal. Considerando a desregulação metabólica e hormonal que ocorre como parte natural do envelhecimento, parâmetros que têm uma relação negativa com a obesidade, fator que também é mais predominante no envelhecimento, podem estar todos eles associados com a parte psicológica, nomeadamente a ansiedade e depressão (181, 190, 191).

A aromatase existe e tem efeito no cérebro, existindo uma correlação do estradiol em mulheres e sintomas depressivos; no entanto, aparenta ter um papel protetor após a menopausa. Salienta-se que ainda não há uma relação direta que possa associar a atividade da aromatase no cérebro à depressão e ansiedade nos idosos, ou outros sintomas cognitivos (88, 192).

A depressão e ansiedade são das comorbilidades psicológicas mais prevalentes nos idosos e estão relacionadas com má qualidade de vida. Considerando que em idades mais avançadas a questão do exercício físico diminui, isto implica uma correlação com a questão da obesidade que por sua vez tem os efeitos hormonais negativos, havendo uma espécie de “*feedback*” onde “mais sintomas depressivos” causam menos gasto calórico, mais acumulação de massa gorda, maior probabilidade de obesidade e mais sintomas depressivos (9, 193).

Os estrogénios (e ER α e ER β) desempenham um papel na vascularização do organismo, incluindo o cérebro, portanto, questões relacionadas com a obesidade e desregulação das hormonas sexuais têm um impacto no estado mental dos idosos (31, 141, 194, 195).

3.5.4 Obesidade e inflamação crónica

A ingestão contínua/crónica de excesso de calorias provoca uma adaptação no organismo e hipertrofia das células do tecido adiposo para acomodar os triglicéridos. Na obesidade, isto provoca fibrose e hipoxia no tecido adiposo, causando morte celular e uma cascata de sinais inflamatórios. Uma desregulação da leptina, que é estimulante da fagocitose, causa aumento de citocinas como interleucinas e TNF- α (180, 196, 197).

Evidencia-se que marcadores, como interleucinas (particularmente IL-6) e TNF- α , têm um papel indutor na aromatase com consequente aumento de estradiol, com efeito local e sistémico (132, 198, 199).

A leptina, habitualmente conhecida como “hormona da fome”, regula a sensação de saciedade no organismo, atuando no cérebro ao nível do hipotálamo. Também depende do recetor solúvel de leptina (SLR, do inglês “*Soluble Leptin Receptor*”) e existe uma correlação com a obesidade e excesso de peso, onde teoricamente um aumento de leptina deveria causar saciedade. No entanto, em pessoas com excesso de peso há uma relação inversa entre leptina e SLR, com aumento de leptina, mas diminuição de SLR (25, 36, 200-202).

A leptina aparenta ter uma heterogeneidade quanto ao sexo, isto é, os distúrbios metabólicos associados à obesidade têm uma divergência entre homens e mulheres pré-menopausa, coincidente com a distribuição da gordura nos homens sendo mais visceral e nas mulheres mais subcutânea. Esta divergência acaba na mulher após a menopausa. Androgénios, como a DHT, aparentam ter um efeito inibitório na concentração de leptina circulante, enquanto um rácio maior de estradiol/testosterona aparenta ter um efeito oposto. Este fenómeno apenas destaca uma relação com as hormonas sexuais e a leptina, e que têm alguma relação com a obesidade, não atribuindo uma correlação de causalidade direta (203).

Em particular nos homens, a obesidade aparenta estar ligada à destruição de células de Leydig pelo aumento de sinais inflamatórios como TNF- α . A obesidade causa um estado de hipogonadismo nos homens, que aumenta a massa gorda e consequentemente entra-se num ciclo que se pode denominar “*shunt* testosterona-estradiol”, onde a testosterona circulante é constantemente convertida em estradiol. Este mecanismo é reversível num regime de perda de peso (massa gorda), e também com a administração exógena de testosterona, embora esta última opção não esteja instituída ainda na terapêutica, por não ter estudos suficientes e pelos efeitos secundários (24, 204).

Nas mulheres, a relação da obesidade com as hormonas sexuais é mais complexa devido à separação do período fértil e a menopausa e a grande variação hormonal que ocorre durante o período de gravidez. Visto que a obesidade possui uma influência direta no eixo HPA, na questão da fertilidade também tem efeitos negativos com diminuição de progesterona, LH e FSH (205, 206).

Existe uma preocupação atual associada à menarca ocorrer cada vez mais cedo nas raparigas, com idades pré-2000 à volta dos 17 anos de idade, e pós-2000 ser entre 12-13 anos de idade. A causa deste fenómeno não está concretamente definida, mas envolve hábitos alimentares desde a nascença, que aumentam a gordura subcutânea, fatores genéticos, raça, entre outros. A associação à obesidade revela que crianças obesas, masculinas e femininas, têm uma puberdade mais precoce. Nas raparigas existe ainda a correlação de uma menarca precoce como fator para o desenvolvimento de obesidade na idade adulta e também como fator significativo para a descendência (207-209).

3.5.5 Massa muscular e papel da miostatina

O IMC tem sido alvo de discussão como um indicador forte da mortalidade geral, contudo, não é possível declarar como variável independente, visto que outros fatores do estilo de vida teriam de ser ponderados; ainda assim, por si só, aparenta haver uma correlação com a mortalidade, particularmente para valores de $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (210-213).

Como já referido, o IMC apenas é uma estimativa da massa gorda, tendo uma boa correlação quando aplicado à população no geral, mas tem de ser cuidadosamente ponderado quando é aplicado a indivíduos com uma percentagem de massa músculo-esquelética superior à média populacional (p. ex., atletas e fisiculturistas) e a pessoas que possam sofrer de algum tipo de edema. A bioimpedância consiste em estimar a massa gorda e massa magra com base em impulsos elétricos, estimando a percentagem de ambas. Nenhum dos dois critérios deve ser usado de modo isolado como dado de diagnóstico, mas ambos constituem uma maneira fácil de obter dados úteis para avaliação (213).

A massa músculo-esquelética é um excelente indicador de mortalidade reduzida, portanto, qualquer medida que impacte um aumento da massa muscular é importante ponderar (211, 214-216).

A miostatina é um regulador negativo da massa muscular, impedindo o seu crescimento descontrolado. Uma deficiência genética na transcrição deste regulador é responsável, em animais e humanos, por permitir um grande crescimento de massa muscular até mesmo sem qualquer tipo de treino de resistência. Altos níveis de miostatina são detetados em casos de obesidade, onde a perda de massa gorda consequentemente diminui a sua concentração (217-219).

A miostatina não está apenas associada a questões músculo-esqueléticas, ou seja, a sua presença no plasma, massa gorda, massa magra, pulmões, coração e ovários representa evidência de ter várias funções no organismo. Uma das associações à aromatase encontra-se na génese esteroidal nos ovários onde a miostatina aparenta ter um papel fundamental na resposta das gonadotrofinas, tendo um efeito indutor na aromatase (e consequentemente estradiol) (220).

Na massa gorda, a miostatina está associada tanto a inibição como indução da adipogénese, havendo diferença quanto à resposta de WAT e BAT, onde BAT parece ser mais sensível quanto ao efeito supressor da miostatina, sugerindo um favorecimento dos nutrientes fora da massa gorda em prol da massa muscular (221, 222).

3.5.6 Massa magra e densidade óssea

Em homens em estado de hipogonadismo, o estrogênio (livre e não ligado à SHBG) possui uma relação positiva com a manutenção da massa óssea e uma relação negativa com a massa magra, relação que se mantém nos homens idosos. O exercício físico em homens idosos aumenta a massa magra, com ou sem administração de testosterona, melhorando diversos parâmetros envolvidos na qualidade de vida. Isto implica que o rácio saudável de testosterona e estradiol em idades mais novas constitui um fator predominante que pode ser recuperado em idades mais avançadas (223-225).

4 Utilização terapêutica dos inibidores da aromatase

4.1 Caracterização e mecanismo de ação

Os inibidores da aromatase são uma classe de fármacos que têm a função de inibir o funcionamento da aromatase, com objetivo principal de diminuir a concentração de estradiol. Na terapêutica, são usados como tratamento adjuvante no cancro da mama com recetor hormonal positivo em mulheres pós-menopausa. Nos Estados Unidos da América (EUA), a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA do inglês “*Food and Drug Administration*”) tem aprovado o seu uso para tratamento de ginecomastia nos homens (226).

Na Europa, a Associação Europeia de Urologia (EAU do inglês “*European Association of Urology*”) comenta nas suas *guidelines* o uso de inibidores de aromatase para efeitos de tratamento na infertilidade, no entanto admite evidência relativamente fraca para esse efeito (227).

Atualmente, apenas três fármacos são utilizados na prática clínica, designadamente: anastrozol, letrozol e exemestano. A principal diferença reside no exemestano ser um inibidor irreversível da aromatase; diferentemente, o anastrozol e letrozol são inibidores reversíveis (228, 229).

Adicionalmente, menciona-se o tamoxifeno, que é um modulador seletivo do recetor de estrogénio. O seu mecanismo de ação tem efeitos estrogénicos agonistas e antagonistas, dependendo do tecido. O fármaco tem sido menos usado em favor dos inibidores da aromatase; todavia, o seu uso pode ser concomitante com inibidores da aromatase. O que favorece mais os inibidores da aromatase é uma crescente evidência de poderem ser usados por um período temporal superior ao tamoxifeno. Ou seja, as *guidelines*, para o tamoxifeno limitam o seu uso por 5 anos, devido à possibilidade de induzir o desenvolvimento de cancro do endométrio (230-233).

De momento, não existe evidência robusta que suporte a ideia de superioridade entre os três, pelo que o único critério de escolha acaba por ser o que melhor for tolerado pelo paciente. Apesar das recomendações clínicas não favorecerem nenhum em particular, estudos recentes têm demonstrado resultados mais positivos para o letrozol (229, 234, 235).

A única diferença que os distingue é estrutural, como apresentado na **Figura 4.1**, onde se destaca o exemestano com a sua estrutura esteroidal, diferente da estrutura não esteroidal do anastrozol e letrozol (228).

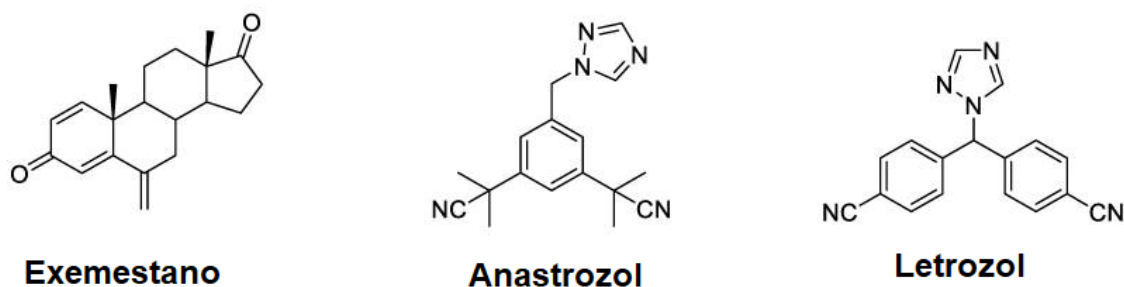


Figura 4.1 - Estrutura química dos inibidores da aromatase atualmente usados na terapêutica.
Adaptado de (228).

No **Quadro 4.1** apresentam-se os efeitos indesejáveis mais comuns de cada fármaco, em contexto de tratamento oncológico em mulheres pós-menopausa. Salienta-se que até à data, não foi possível encontrar estudos científicos que avaliem o perfil de segurança e efeitos adversos dos fármacos, de modo robusto, em populações mais novas ou em contexto de uso “*off-label*”.

Quadro 4.1 - Resumo dos efeitos indesejáveis dos três principais inibidores da aromatase. Comum: 1-10%; Não-comum: 0,1-1%; Raro: 0,01-0,1%; Muito raro: <0,01%.

Adaptado de (226, 236).

<i>Efeitos indesejáveis</i>	<i>Letrozol</i>	<i>Anastrozol</i>	<i>Exemestano</i>
<i>Dores músculo-esqueléticas</i>	Comum	Comum	Comum
<i>Dor articular</i>	Comum	Comum	Comum
<i>Afrontamentos</i>	Comum	Comum	Comum
<i>Fadiga</i>	Comum	Comum	Comum
<i>Diminuição da densidade óssea</i>	Comum	Comum	Comum
<i>Diminuição da densidade capilar</i>	Não-comum	Não-comum	Não-comum
<i>Alergia</i>	Raro	Raro	Raro
<i>Função hepática anormal</i>	Raro	Raro	Raro

Os efeitos indesejáveis ao nível da densidade óssea podem diferir ligeiramente devido à forma esteroideal do exemestano vs. letrozol e anastrozol, mas vários estudos demonstram que o efeito, particularmente a longo prazo, não é significativo (237, 238)

No geral, os efeitos negativos quanto à densidade óssea e dores músculo-esqueléticas são atenuados quando se associa uma suplementação de vitamina D, particularmente no caso de idosos (236, 239).

Um estudo sobre os inibidores da aromatase e tamoxifeno no contexto do cancro da mama, evidenciou o uso de anastrozol e letrozol na sua eficácia clínica bem como nos efeitos adversos notados. Na questão do letrozol vs. anastrozol, não aparenta existir grande diferença ao nível da eficácia ou nos efeitos adversos (240).

Nos homens, o letrozol tem sido alvo de estudo para tratamento da infertilidade. Um parâmetro da infertilidade nos homens é um baixo rácio entre testosterona e estradiol, onde uma terapia com letrozol tem resultados positivos no aumento da concentração de espermatozoides e motilidade, e aumento do volume ejaculatório, bem como outros parâmetros como diminuição da massa gorda (166, 241, 242).

4.2 Cancro da mama e endometriose

O cancro da mama é o segundo cancro mais comum no mundo e o primeiro mais comum nas mulheres. A sua incidência e prevalência são superiores em países desenvolvidos. Fatores que influenciam estas estatísticas são diversos, desde situação económica, fatores culturais, esperança de vida, estilos de vida, hábitos alimentares, entre outros. Na Europa, realça-se uma tendência de maior taxa de sobrevivência na parte mais ocidental do que nos países anteriormente sob a liderança da antiga União Soviética (243-245).

Alguns fatores para o desenvolvimento de cancro da mama estão apresentados no **Quadro 4.2**. O sexo feminino é predominante nesta patologia devido à presença de estrogénio que, como já foi referido, tem um papel proliferativo, onde a desregulação da homeostasia hormonal incide na probabilidade de desenvolvimento deste tipo de cancro (245, 246).

Apesar dos homens terem uma notável menor incidência (cerca de 1% de todos os cancros da mama), tendem a ser notados numa idade mais avançada. Em ambos os sexos, destaca-se a obesidade, onde há maior prevalência de desregulação hormonal e conseqüente aumento de estrogénios (245, 247, 248).

Quadro 4.2 - Alguns fatores para o desenvolvimento do cancro da mama. Adaptado de (245).

<i>Fatores invariáveis</i>	<i>Fatores variáveis</i>
Sexo feminino	Terapia hormonal de substituição
Idade (>50 anos)	Consumo de produtos alimentares processados
Historial familiar	Atividade física
Mutações genéticas	Excesso de peso/Obesidade
Gravidez e/ou amamentação	Ingestão de álcool
Densidade do tecido mamário	Tabagismo

A endometriose é uma patologia caracterizada pela presença de células do útero fora da cavidade uterina, tendo um alto impacto na vida da mulher com sintomas de dor pélvica pontual, dor pélvica crónica, aumento da probabilidade de infertilidade, fadiga, entre outros (84, 249, 250).

A maioria dos casos de endometriose cancerígena é caracterizada como Tipo 1 em mulheres pós-menopausa, sendo o de Tipo 2 uma minoria. A distinção entre eles é na sua origem e funcionamento. O Tipo 2 pensa-se ser devido a erros no ácido desoxirribonucleico (ADN), onde ocorre mutação dos oncogenes com inibição da apoptose. O mais comum é o Tipo 1 onde há uma associação mais hormonal, com alta expressão de ER α e é frequentemente associado à obesidade (251).

No contexto dos inibidores da aromatase, são terapêuticamente usados no caso de endometriose e cancro da mama com recetor hormonal estrogénico positivo (ER+ do inglês “*Estrogen Receptor positive*”) em mulheres pós-menopausa (251, 252).

No caso da endometriose, os inibidores da aromatase são uma classe recente considerada no tratamento, tendo resultados relativamente positivos. A primeira linha de tratamento e redução sintomática são os contraceptivos orais à base de progestagénios. Os inibidores da aromatase têm sido uma abordagem mais recente e com resultados positivos, todavia, a reticência no seu uso é devida aos efeitos secundários, visto que inibem entre 90-99% da aromatase em todo o organismo (letrozol sendo o mais inibidor), o que implica um aumento de problemas ósseos e músculo-esqueléticos na mulher (103, 252).

A taxa de sobrevivência em casos de cancro da mama e endometriose com alta expressão de ER, é mais alta quando comparado à versão HER2+ (recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano, do inglês “*Human epidermal growth factor receptor 2*”), que também é um tipo de cancro mais agressivo (253-255).

As *guidelines* atuais promovem os inibidores da aromatase no quadro de tratamento hormonal, concomitantemente com uso de quimioterapia, com carboplatina e paclitaxel, não tendo um lugar de privilégio face aos restantes, como o tamoxifeno, que sendo um modelador dos recetores de estrogénio, muitas vezes acaba também por ser usado em conjunto (231, 256, 257).

4.3 Evolução e perspetivas futuras

A pesquisa e desenvolvimento de inibidores da aromatase apresenta um interesse considerável, principalmente no âmbito do cancro da mama (258).

Tanto em questões de “*clinical trials*” ou desenvolvimento, não aparenta existir estudos desta classe de fármacos para outras indicações terapêuticas que não sejam oncológicas. Muitos estudos integram a questão da obesidade como fator oncológico.

Não obstante, na pesquisa em *ClinicalTrials.gov*, com os termos “*aromatase inhibitor*” e “*obesity*”, foi possível encontrar apenas 15 resultados, dos quais a obesidade é foco em apenas um. O estudo (concluído em 2018) focou-se em homens com alta massa corporal de tecido adiposo, em estado hipogonadal (259). Este estudo piloto, no entanto, não encontrou diferenças significativas entre o regime de perda de peso e anastrozol vs. apenas regime de perda de peso (260).

5 Discussão

A aromatase possui um papel de elevado impacto no organismo, evidenciado pela sua presença em vários tecidos, convertendo androgénios em estradiol. Qualquer mudança ao nível da produção de estradiol irá ter consequências em todo o organismo devido à complexidade do sistema hormonal, que sofre influência de inúmeras variáveis ao longo da vida, como o *stress* e o envelhecimento.

O envelhecimento é um processo degenerativo das várias funções do organismo. Os hábitos durante a vida, como a dieta, qualidade do descanso, tabagismo, álcool, entre outros, afetam o quão degenerativo esse processo acaba por ser em cada indivíduo. Destaca-se a obesidade e o seu impacto no sistema hormonal, que por sua vez tem um papel fulcral nas componentes psicológicas e fisiológicas que acabam por contribuir de forma negativa para esse processo degenerativo. Considerando o facto que pessoas obesas têm uma expectativa de vida mais curta e de pior qualidade, é importante entender o papel das diversas variáveis.

Os inibidores da aromatase têm um amplo leque de evidência científica a demonstrar a sua segurança no tratamento de doenças oncológicas, com protocolos de até 5 anos, sendo a preocupação major a questão da densidade óssea. No entanto, esse efeito indesejável é também notório devido à extensão da terapêutica normalmente instituída em protocolos oncológicos, sendo que o seu uso terapêutico em outras situações poderia não ter um impacto tão significativo, necessitando de estudos mais focados na obesidade.

Na vertente oncológica, as recomendações clínicas atualizadas em 2019 diferem com base no risco de recorrência em certas mulheres, e depende da farmacoterapia instituída inicialmente como protocolo de tratamento (240). Quem aparenta beneficiar mais são as mulheres que têm um alto risco de recorrência, que podem ter um protocolo total de 10 anos exclusivo com apenas tamoxifeno, apenas inibidores da aromatase ou uma associação de tamoxifeno até aos 5 anos seguido de inibidores da aromatase por mais 3-5 anos. A principal preocupação acaba por ser o risco de eventos adversos relativos à densidade óssea e fraturas que podem não justificar a diminuição do risco de recorrência face à qualidade de vida (240).

É também importante realçar que o contexto oncológico em que estes medicamentos são usados é em mulheres pós-menopausa, implicando interações medicamentosas devido a outras patologias que possam ser prevalentes nesta faixa etária, como medicação para controlo de dores crónicas e/ou antidepressivos (236).

Portanto, a eficácia e segurança dos inibidores da aromatase é bastante comprovada, restando apenas a preocupação da densidade óssea e consequentes artralguas e fraturas, algo que até em pessoas idosas pode ser relativamente controlado com medidas não farmacológicas (i.e., exercício físico aeróbico e anaeróbico) (261).

O que os estudos de contexto oncológico permitem inferir é que o perfil de segurança demonstrado pode ser razão para serem ponderados em contextos onde a preocupação da densidade óssea é diminuída, tanto nos homens e mulheres, em idades menos avançadas, e com objetivos diferentes, como no caso da obesidade.

Considerando as evidências empíricas/subjetivas do quadro do fisiculturismo, ainda que num contexto de uso exógeno de testosterona, e conhecendo o mecanismo da aromatase, é possível inferir que haja razão suficiente para realizar estudos mais controlados com foco mais específico no uso de inibidores da aromatase para outros efeitos terapêuticos, seja em monoterapia ou em associação com a intenção de diminuir a massa gorda em pessoas obesas. Um estudo piloto demonstrou que, pelo menos em casos extremos de obesidade e hipogonadismo, é possível ter um impacto positivo (259), apesar de não se obter uma melhoria muito diferente face apenas a um regime de perda de peso (260). Todavia, são necessários mais estudos de modo a estudar a influência de diversas variáveis, como o género, peso corporal, regime de treino/nutrição e tamanho da amostra, dando também informação relativa sobre o perfil de segurança dos inibidores da aromatase.

A diferença hormonal existente entre homens e mulheres requer uma abordagem mais cautelosa. A andropausa e a menopausa são variáveis do envelhecimento que têm um grande impacto na composição corporal, tanto pela sinalização hormonal diferente (menos testosterona nos homens e drástica mudança dos estrogénios na mulher) com impacto direto nos tecidos, mas também mudanças psicológicas, conduzindo a menor atividade física, dietas menos favoráveis, que acabam por ter um efeito reforçado de *feedback* na diminuição da massa magra, massa óssea e aumento do tecido adiposo (em termos percentuais da massa corporal total).

O *stress* é um fator que afeta de forma subjetiva cada indivíduo, no entanto, tem efeitos psicológicos e fisiológicos que impactam a qualidade de vida através de comportamentos que induzem, por exemplo, um consumo excessivo de calorias, que a longo prazo pode ter efeitos hormonais crónicos como na obesidade (262).

A miostatina parece ter um papel futuro fundamental para influenciar a massa magra, com um *clinical trial* recente já planejado para humanos com uso de inibidores da miostatina. Considerando que a massa magra está provada como um excelente fator para diminuir a mortalidade geral, metodologias que impactem o seu aumento são de valorizar. Não existem estudos diretos a comparar a aromatase e a miostatina, contudo, como demonstrado na desregulação hormonal ao nível de estradiol/testosterona, têm grande impacto ao nível da massa magra e gorda. Deste modo, seria uma boa razão de avaliar em maior profundidade as relações existentes entre a miostatina e a aromatase em vários tecidos.

O controlo do *stress*, com técnicas já praticadas para combater o problema da obesidade, como exercício físico anaeróbico e aeróbico, pode contribuir para uma melhor adesão aos protocolos de restrição calórica (263).

6 Conclusão

Como a aromatase se encontra em praticamente todos os tecidos do organismo, existem diversas variáveis a considerar, mais ainda quando se atenta também as divergências entre homens e mulheres. Isto é importante devido à complexidade da homeostasia hormonal e aos mecanismos desconhecidos que podem ter impacto significativo na compreensão do funcionamento geral como um todo. Um exemplo seria como a aromatase é expressa em vários tecidos com base nos promotores, mas também ao mesmo tempo a expressão génica pode não se traduzir diretamente em maior concentração do produto final, estradiol. Aliado a esta complexidade existem também mecanismos de controlo desses mesmos promotores, mecanismos disfuncionais que podem alterar o funcionamento e ultrapassar mecanismos de compensação do organismo.

A obesidade é uma patologia multifatorial altamente complexa de avaliar, que influencia várias hormonas no organismo que têm uma complexa relação entre si e, por sua vez, um disfuncionamento desta homeostasia também reforça a condição da patologia.

O aumento da esperança de vida leva a um aumento considerável do tempo de vida do humano na “terceira idade” que introduz novas variáveis que, por agora, se consideram normais e expectáveis como diminuição da acuidade mental e menor capacidade locomotora. No entanto, pode haver aqui um elo por determinar, isto é, a correlação entre o envelhecimento e a prevalência das várias patologias associadas, com a introdução dos inibidores da aromatase que provam ser bem toleráveis, ainda que se tenha de ter atenção aos efeitos indesejáveis, particularmente da vertente óssea. O exercício físico possui um impacto tão grande no aprimorar da qualidade de vida no idoso e é um bom indicador para justificar alternativas terapêuticas que possam ter uma sinergia.

Atualmente, os inibidores da aromatase são uma classe de fármacos usados principalmente no tratamento de situações oncológicas, particularmente em mulheres, no caso do cancro da mama.

Considerando o vasto uso “*off-label*” dos inibidores da aromatase, no caso do “*enhanced bodybuilding*”, poderiam existir muitos mais estudos dos efeitos destes fármacos, visto que nestas condições existem variáveis extremas hormonais, que num contexto controlado podem dar respostas muito úteis para aplicar em contexto terapêutico, seja no idoso ou em situações de hipogonadismo (particularmente no homem).

Em suma, é importante perceber-se que certas decisões, como a monoterapia com inibidores da aromatase, podem ter impacto que necessite ser avaliado posteriormente e saber de antemão as possíveis variáveis a analisar, como o estado da massa óssea, massa magra e massa gorda. Além disso, seria relevante quantificar o impacto dos fármacos em questão versus progressão normal. Um exemplo a seguir poderia ser a maneira como se efetuaram as *guidelines* para o uso de tamoxifeno, acabando na recomendação dos 5 anos. De igual forma, pode existir um benefício ainda por descobrir no caso dos inibidores da aromatase.

Referências bibliográficas

1. Jaul E, Barron J. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and Over Population. *Front Public Health*. 2017;5:335.
2. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, *et al*. The continuum of aging and age-related diseases: Common mechanisms but different rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:61.
3. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science*. 1997;278(5337):419-24.
4. Van den Beld A, Kaufman J, Zillikens C, Lamberts S, Egan J, van der Lely A. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):647-58.
5. Held C, Hadziosmanovic N, Aylward P, Hagström E, Hochman J, Stewart R, *et al*. Body Mass Index and Association With Cardiovascular Outcomes in Patients With Stable Coronary Heart Disease – A STABILITY Substudy. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(3):e023667.
6. Overweight and obesity - BMI statistics 2019. Eurostat; 2024. [12-01-2025]. Disponível em: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics.
7. Panuganti KK, Nguyen M, Kshirsagar RK. Obesity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
8. Crimmins EM. Lifespan and Healthspan: Past, Present, and Promise. *The Gerontologist*. 2015;55(6):901-11.
9. Blasco BV, García-Jiménez J, Bodoano I, Gutiérrez-Rojas L. Obesity and Depression: Its Prevalence and Influence as a Prognostic Factor: A Systematic Review. *Psychiatry Investig*. 2020;17(8):715-24.
10. Nutall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutrition Research*. 2015;50(3):117-28.
11. Callahan EA, editor. Translating Knowledge of Foundational Drivers of Obesity into Practice: Proceedings of a Workshop Series. Washington (DC): National Academies; 2023.
12. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: Causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(2):187-92.
13. Janssen F, Bardoutsos A, Vidra N. Obesity Prevalence in the Long-Term Future in 18 European Countries and in the USA. *Obes Facts*. 2020;13(5):514-527.

14. Malenfant JH, Batsis JA. Obesity in the geriatric population – A global health perspective. *J Glob Health Rep.* 2019;3:e2019045.
15. Stegbauer C, Falivena C, Moreno A, Hentschel A, Rosenmöller M, Heise T, *et al.* Costs and its drivers for diabetes mellitus type 2 patients in France and Germany: A systematic review of economic studies. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):1043.
16. Silva JA. O custo do controlo da Diabetes *Mellitus* em Portugal. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2019.
17. Bartke A, Chandrashekar V, Dominici F, Turyn D, Kinney B, Steger R, *et al.* Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and aging: Controversies and new insights. *Biogerontology.* 2003;4(1):1-8.
18. Akintola AA, van Heemst D. Insulin, aging, and the brain: Mechanisms and implications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:13.
19. Derakhshan F, Toth C. Insulin and the brain. *Curr Diabetes.* 2013;9(2):102-16.
20. Ou MY, Zhang H, Tan PC, Zhou SB, Li QF. Adipose tissue aging: Mechanisms and therapeutic implications. *Cell Death Dis.* 2022;13(4):300.
21. Yanatma S. Europe's mental health crisis: Which country uses the most antidepressants? *Euronews*; 2023. [09-09-2024]. Disponível em: <https://www.euronews.com/health/2023/09/09/europes-mental-health-crisis-in-data-which-country-uses-the-most-antidepressants>.
22. Lewer D, O'Reilly C, Mojtabai R, Evans-Lacko S. Antidepressant use in 27 European countries: Associations with sociodemographic, cultural and economic factors. *Br J Psychiatry.* 2015;207(3):221-6.
23. Pavlidi P, Kokras N, Dalla C. Antidepressants' effects on testosterone and estrogens: What do we know? *Eur J Pharmacol.* 2021;899:173998.
24. Mangolim AS, Brito LAR, Nunes-Nogueira VS. Effectiveness of testosterone therapy in obese men with low testosterone levels, for losing weight, controlling obesity complications, and preventing cardiovascular events: Protocol of a systematic review of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(17):e0482.
25. Norris DO, Shwartz TB. Endocrine System. *Britannica*; 2023.
26. Hiller-Sturmhöfel S, Bartke A. The Endocrine System - An overview. *Alcohol Health Res World.* 1998;22(3):153-64.
27. Guimarães S, Moura D, Soares da Silva P. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas - Manual de Farmacologia e Farmacoterapia. 6.^a ed. Porto: Porto Editora; 2014.
28. Pataky MW, Young WF, Nair KS. Hormonal and Metabolic Changes of Aging and the Influence of Lifestyle Modifications. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(3):788-814.

29. Ali SA, Begum T, Reza F. Hormonal Influences on Cognitive Function. *Malays J Med Sci.* 2018;25(4):31-41.
30. Luine VN. Estradiol and cognitive function: Past, present and future. *Horm Behav.* 2014;66(4):602-18.
31. Barron AM, Pike CJ. Sex hormones, aging, and Alzheimer's disease. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4(3):976-97.
32. DeMorrow S. Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):986.
33. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: Sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress.* 2017;20(5):476-494.
34. Dunlavey CJ. Introduction to the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Healthy and Dysregulated Stress Responses, Developmental Stress and Neurodegeneration. *J Undergrad Neurosci Educ.* 2018;16(2):R59-R60.
35. Chakraborty R, Mehta A, Nair N, Nemer L, Jain R, Joshi H, *et al.* ACTH Treatment for Management of Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Reappraisal. *Int J Nephrol.* 2020;2020:2597079.
36. Ylli D, Sidhu S, Parikh T, Burman KD. *Endocrine Changes in Obesity.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2022.
37. Gupta R, Kumar P, Fahmi N, Garg B, Dutta S, Sachar S, *et al.* Endocrine disruption and obesity: A current review on environmental obesogens. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry.* 2020;3(1):100009.
38. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:525-34.
39. Bowden SA, Connolly AM, Kinnett K, Zeitler PS. Management of Adrenal Insufficiency Risk After Long-term Systemic Glucocorticoid Therapy in Duchenne Muscular Dystrophy: Clinical Practice Recommendations. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(1):31-41.
40. Dutt M, Wehrle CJ, Jialal I. *Physiology, Adrenal Gland.* Treasure Island (FL): StatPearls; 2023.
41. Nicolaidis NC, Willenberg HS, Bornstein SR, Chrousos GP. *Adrenal Cortex: Embryonic Development, Anatomy, Histology and Physiology.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2023.
42. Schwartz AG. Dehydroepiandrosterone, Cancer, and Aging. *Aging Dis.* 2022;2:423-32.
43. Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, Fabian TJ, Frye RF. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol.* 1999;39(4):327-48.

44. Labrie F, Martel C, Bérubé R, Côté I, Labrie C, Cusan L, *et al.* Intravaginal prasterone (DHEA) provides local action without clinically significant changes in serum concentrations of estrogens or androgens. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;138:359-67.
45. Labrie F, Bélanger A, Cusan L, Candas B. Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: Intracrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2403-9.
46. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Kuryliszyn-Moskal A, Rutkowski R. Dehydroepiandrosterone (DHEA): Hypes and hopes. *Drugs.* 2014;74(11):1195-207.
47. Shane-McWhorter L. Dehydroepiandrosterone (DHEA). *Merck Manual*; 2023.
48. Pulpulos MM, Baeken C, de Raedt R. Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. *Horm Behav.* 2020;117:104587.
49. Yiallouris A, Tsioutis C, Agapidaki E, Zafeiri M, Agouridis AP, Ntourakis D, *et al.* Adrenal Aging and Its Implications on Stress Responsiveness in Humans. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:54.
50. Samaras N, Samaras D, Frangos E, Forster A, Philippe J. A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: Is treatment beneficial? *Rejuvenation Res.* 2013;16(4):285-94.
51. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: A psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Phys Ther.* 2014;94(12):1816-25.
52. Holland J, Bandelow S, Hogervorst E. Testosterone levels and cognition in elderly men: A review. *Maturitas.* 2011;69(4):322-37.
53. McEwan IJ, Brinkmann AO. *Androgen Physiology: Receptor and Metabolic Disorders.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2021.
54. Diamond J. *O Livro da Andropausa.* 1.^a ed. Edições Cetop; 2006.
55. Singh P. Andropause: Current concepts. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(Suppl 3):S621-9.
56. Golds G, Houdek D, Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:4602129.
57. Delgado BJ, Lopez-Ojeda W. *Estrogen.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
58. Chen P, Li B, Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:839005.

59. Eissa MA, Gohar EY. Aromatase enzyme: Paving the way for exploring aromatization for cardio-renal protection. *Biomed Pharmacother.* 2023;168:115832.
60. Eyster MK. *The Estrogen Receptors: An Overview from Different Perspectives.* New York: Humana Press; 2016.
61. Hutson DD, Gurralla R, Ogola BO, Zimmerman AM, Mostany R, Satou R, *et al.* Estrogen receptor profiles across tissues from male and female *Rattus norvegicus*. *Biol Sex Differ.* 2019;10(1):4.
62. Yaşar P, Ayaz G, User DS, Güpür G, Muyan M. Molecular mechanism of estrogen – Estrogen receptor signaling. *Reprod Med Biol.* 2016;16(1):4-20.
63. Mair KM, Gaw R, MacLean MR. Obesity, estrogens and adipose tissue dysfunction – Implications for pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2020;10(3):2045894020952019.
64. Kuryłowicz A. Estrogens in Adipose Tissue Physiology and Obesity-Related Dysfunction. *Biomedicines.* 2023;11(3):690.
65. Zhou Z, Moore TM, Drew BG, Ribas V, Wanagat J, Civelek M, *et al.* Estrogen receptor α controls metabolism in white and brown adipocytes by regulating Polg1 and mitochondrial remodeling. *Sci Transl Med.* 2020;12(555):eaax8096.
66. Peacock K, Carlson K, Ketvertis KM. *Menopause.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
67. Seifarth JE, McGowan CL, Milne KJ. Sex and life expectancy. *Gend Med.* 2012;9(6):390-401.
68. Barrett ELB, Richardson DS. Sex differences in telomeres and lifespan. *Aging Cell.* 2011;10(6):913-21.
69. Arathimos R, Millard LAC, Bell JA, Relton CL, Suderman M. Impact of sex hormone-binding globulin on the human phenome. *Hum Mol Genet.* 2020;29(11):1824-1832.
70. Qu X, Donnelly R. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) as an Early Biomarker and Therapeutic Target in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8191.
71. Aribas E, Kavousi M, Laven JSE, Ikram MA, van Lennep JER. Aging, Cardiovascular Risk, and SHBG Levels in Men and Women From the General Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(10):2890-2900.
72. Dias JP, Piggott DA, Sun J, Wehbeh J, Garza J, Abraham A, *et al.* SHBG, Bone Mineral Density, and Physical Function Among Injection Drug Users With and Without HIV and HCV. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(7):e2971-e2981.

73. Yakout SM, Khattak MNK, Al-Daghri NM, Al-Masri AA, Elsaid MA. Associations of bone mineral density with sex hormone-binding globulin (SHBG) and testosterone in middle-aged Saudi men: A cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1230279.
74. Round P, Das S, Wu TS, Wähälä K, Van Petegem F, Hammond GL. Molecular interactions between sex hormone-binding globulin and nonsteroidal ligands that enhance androgen activity. *J Biol Chem*. 2020;295(5):1202-1211.
75. Selby C. Sex hormone binding globulin: Origin, function and clinical significance. *Ann Clin Biochem*. 1990(6):532-41.
76. Cooper LA, Page ST, Amory JK, Anawalt BD, Matsumoto AM. The association of obesity with sex hormone-binding globulin is stronger than the association with ageing-implications for the interpretation of total testosterone measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):828-33.
77. Kusters CD, Paul KC, Lu AT, Ferrucci L, Ritz BR, Binder AM, *et al*. Higher testosterone and testosterone/estradiol ratio in men are associated with better epigenetic estimators of mortality risk. *Geroscience*. 2023;46(1):1053-69.
78. Swislocki ALM, Eisenberg ML. A Review on Testosterone: Estradiol Ratio-Does It Matter, How Do You Measure It, and Can You Optimize It? *World J Mens Health*. 2025;43(3):453-464.
79. Simpson ER. Aromatase: Biologic relevance of tissue-specific expression. *Semin Reprod Med*. 2004;22(1):11-23.
80. Stocco C. Aromatase expression in the ovary: Hormonal and molecular regulation. *Steroids*. 2008;73(5):473-87.
81. Molehin D, Castro-Piedras I, Sharma M, Sennoune SR, Arena D, Manna PR, *et al*. Aromatase Acetylation Patterns and Altered Activity in Response to Sirtuin Inhibition. *Mol Cancer Res*. 2021;16(10):1530-42.
82. Blakemore J, Naftolin F. Aromatase: Contributions to physiology and disease in women and men. *Physiology*. 2016;31(4):258-69.
83. Stocco C. Tissue physiology and pathology of aromatase. *Steroids*. 2012;77(1-2):27-35.
84. Słopeń R, Męczekalski B. Aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Prz Menopauzalny*. 2016;15(1):43-47.
85. Generali D, Berardi R, Caruso M, Cazzaniga M, Garrone O, Minchella I, *et al*. Aromatase inhibitors: The journey from the state of the art to clinical open questions. *Front Oncol*. 2023;13:1249160.

86. Biegon A, Alexoff DL, Kim SW, Logan J, Pareto D, Schlyer D, *et al.* Aromatase imaging with [N-methyl-11C]vorozole PET in healthy men and women. *J Nucl Med.* 2015;56(4):580-5.
87. Simpson ER, Clyne C, Rubin G, Boon WC, Robertson K, Britt K, *et al.* Aromatase - A brief overview. *Annu Rev Physiol.* 2002;64:93-127.
88. Azcoitia I, Mendez P, Garcia-Segura LM. Aromatase in the Human Brain. *Androg Clin Res Ther.* 2021;2(1):189-202.
89. Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets.* 2018;19(1):38-54.
90. Deodhar M, Al Rihani SB, Arwood MJ, Darakjian L, Dow P, Turgeon J, *et al.* Mechanisms of CYP450 Inhibition: Understanding Drug-Drug Interactions Due to Mechanism-Based Inhibition in Clinical Practice. *Pharmaceutics.* 2020;12(9):846.
91. Barry HE, Hughes CM. An Update on Medication Use in Older Adults: A Narrative Review. *Curr Epidemiol Rep.* 2021;8(3):108-115.
92. McDonnell AM, Dang CH. Basic review of the cytochrome p450 system. *J Adv Pract Oncol.* 2013;4(4):263-8.
93. Nebert DW, Wikvall K, Miller WL. Human cytochromes P450 in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013;368(1612):20120431.
94. Zhao M, Ma J, Li M, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, *et al.* Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12808.
95. Gilani B, Cassagnol M. *Biochemistry, Cytochrome P450.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
96. Czajka-Oraniec I, Simpson ER. Aromatase research and its clinical significance. *Endokrynol Pol.* 2010;61(1):126-34.
97. Simpson ER, Misso M, Hewitt KN, Hill RA, Boon WC, Jones ME, *et al.* Estrogen - The good, the bad, and the unexpected. *Endocr Rev.* 2005;26(3):322-30.
98. Buccitelli C, Selbach M. mRNAs, proteins and the emerging principles of gene expression control. *Nat Rev Genet.* 2020;21(10):630-44.
99. Kristensen AR, Gsponer J, Foster LJ. Protein synthesis rate is the predominant regulator of protein expression during differentiation. *Mol Syst Biol.* 2013;9:689.
100. Balakrishnan R, Mori M, Segota I, Zhang Z, Aebersold R, Ludwig C, *et al.* Principles of gene regulation quantitatively connect DNA to RNA and proteins in bacteria. *Science.* 2022;378(6624):eabk2066.
101. Chan HJ, Petrossian K, Chen S. Structural and functional characterization of aromatase, estrogen receptor, and their genes in endocrine-responsive and -resistant breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;161:73-83.

102. Wang H, Li R, Hu Y. The alternative noncoding exons 1 of aromatase (Cyp19) gene modulate gene expression in a posttranscriptional manner. *Endocrinology*. 2009;150(7):3301-7.
103. Zhao H, Zhou L, Shangguan AJ, Bulun SE. Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer. *J Mol Endocrinol*. 2016;57(1):R19-33.
104. McTernan PG, Anderson LA, Anwar AJ, Eggo MC, Crocker J, Barnett AH, *et al*. Glucocorticoid Regulation of P450 Aromatase Activity in Human Adipose Tissue: Gender and Site Differences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):1327-36.
105. Zhao Y MC, Simpson ER. Characterization of the sequences of the human CYP19 (aromatase) gene that mediate regulation by glucocorticoids in adipose stromal cells and fetal hepatocytes. *Mol Endocrinol*. 1995;9(3):340-9.
106. Zhao Y, Agarwal VR, Mendelson CR, Simpson ER. Estrogen biosynthesis proximal to a breast tumor is stimulated by PGE2 via cyclic AMP, leading to activation of promoter II of the CYP19 (aromatase) gene. *Endocrinology*. 1996;137(12):5739-42.
107. Jin K, Qian C, Lin J, Liu B. Cyclooxygenase-2-Prostaglandin E2 pathway: A key player in tumor-associated immune cells. *Front Oncol*. 2023;13:1099811.
108. Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(4):489-95.
109. Moulik SR, Pal P, Majumder S, Mallick B, Gupta S, Guha P, *et al*. Gonadotropin and sf-1 regulation of cyp19a1a gene and aromatase activity during oocyte development in the rohu, *L. rohita*. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2016;196:1-10.
110. Mendelson CR, Kamat A. Mechanisms in the regulation of aromatase in developing ovary and placenta. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;106(1-5):62-70.
111. Soldin OP, Hoffman EG, Waring MA, Soldin SJ. Pediatric reference intervals for FSH, LH, estradiol, T3, free T3, cortisol, and growth hormone on the DPC IMMULITE 1000. *Clin Chim Acta*. 2005;355(1-2):205-10.
112. Andersen CY, Childs AJ, Anderson RA. Differentiation of the Ovary. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, editors. *Fetal and Neonatal Physiology*. 5th ed.: Elsevier; 2017.
113. Jozkowiak M, Piotrowska-Kempisty H, Kobylarek D, Gorska N, Mozdziak P, Kempisty B, *et al*. Endocrine Disrupting Chemicals in Polycystic Ovary Syndrome: The Relevant Role of the Theca and Granulosa Cells in the Pathogenesis of the Ovarian Dysfunction. *Cells*. 2022;12(1):174.

114. Rajkovic A, Pangas AS, Matzuk MM. Follicular Development: Mouse, Sheep, and Human Models. In: Neill JD, editor. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. 3rd Ed.: Academic Press; 2006:383-423.
115. Jaffe LA, Egbert JR. Regulation of Mammalian Oocyte Meiosis by Intercellular Communication Within the Ovarian Follicle. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:237-60.
116. Liu W, Xin Q, Wang X, Wang S, Wang H, Zhang W, *et al*. Estrogen receptors in granulosa cells govern meiotic resumption of pre-ovulatory oocytes in mammals. *Cell Death Dis*. 2017;8(3):e2662.
117. Liu T, Huang Y, Lin H. Estrogen disorders: Interpreting the abnormal regulation of aromatase in granulosa cells (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(5):73.
118. Marchais-Oberwinkler S, Henn C, Möller G, Klein TNM, Oster A, Spadaro A, *et al*. 17 β -Hydroxysteroid dehydrogenases (17 β -HSDs) as therapeutic targets: Protein structures, functions, and recent progress in inhibitor development. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;125(1-2):66-82.
119. He W, Gauri M, Li T, Wang R, Lin SX. Current knowledge of the multifunctional 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (HSD17B1). *Gene*. 2016;588(1):54-61.
120. Rasmussen MK, Ekstrand B, Zamaratskaia G. Regulation of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/ Δ^5 - Δ^4 isomerase: A review. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):17926-42.
121. Brossaud J, Pallet V, Corcuff JB. Vitamin A, endocrine tissues and hormones: Interplay and interactions. *Endocr Connect*. 2017;6(7):R121-R30.
122. Zirkin BR, Papadopoulos V. Leydig cells: Formation, function, and regulation. *Biol Reprod*. 2018;99(1):101-11.
123. Guercio G, Saraco N, Costanzo M, Marino R, Ramirez P, Berensztein E, *et al*. Estrogens in Human Male Gonadotropin Secretion and Testicular Physiology From Infancy to Late Puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:72.
124. Shiraishi K, Oka S, Matsuyama H. Testicular Testosterone and Estradiol Concentrations and Aromatase Expression in Men with Nonobstructive Azoospermia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):e1803-e15.
125. Carreau S, de Vienne C, Galeraud-Denis I. Aromatase and estrogens in man reproduction: A review and latest advances. *Adv Med Sci*. 2008;53(2):139-44.
126. Lambard S, Silandre D, Delalande C, Denis-Galeraud I, Bourguiba S, Carreau S. Aromatase in testis: Expression and role in male reproduction. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;95(1-5):63-9.
127. Ge RS, Dong Q, Sottas CM, Papadopoulos V, Zirkin BR, Hardy MP. In search of rat stem Leydig cells: Identification, isolation, and lineage-specific development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(8):2719-24.

128. Haider SG. Cell biology of Leydig cells in the testis. *Int Rev Cytol.* 2004;233:181-241.
129. Lardone MC, Castillo P, Valdevenito R, Ebensperger M, Ronco AM, Pommer R, *et al.* P450-aromatase activity and expression in human testicular tissues with severe spermatogenic failure. *Int J Androl.* 2010;33(4):650-60.
130. De Ronde W, de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: Effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:93.
131. Shetty G, Krishnamurthy H, Krishnamurthy HN, Bhatnagar AS, Moudgal RN. Effect of estrogen deprivation on the reproductive physiology of male and female primates. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1997;61(3-6):157-66.
132. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):C375-C391.
133. Misso ML, Jang C, Adams J, Tran J, Murata Y, Bell R, *et al.* Adipose aromatase gene expression is greater in older women and is unaffected by postmenopausal estrogen therapy. *Menopause.* 2005;12(2):210-5.
134. Ou MY, Zhang H, Tan PC, Zhou SB, Li QF. Adipose tissue aging: Mechanisms and therapeutic implications. *Cell Death Dis.* 2022;13(4):300.
135. Novais AS, Vieira A, Martins AC, Gomes AC, Figueiredo A, Oliveira AI, *et al.* Tecido adiposo. *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM);* 2023.
136. Machado SA, Pasquarelli-do-Nascimento G, da Silva DS, Farias GR, Santos IdO, Baptista LB, *et al.* Browning of the white adipose tissue regulation: New insights into nutritional and metabolic relevance in health and diseases. *Nutr Metab (Lond).* 2022;19(1):61.
137. Silva GDN, Amato AA. Thermogenic adipose tissue aging: Mechanisms and implications. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:955612.
138. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: A mini-review. *Gerontology.* 2012;58(1):15-23.
139. Takahashi K, Hosoya T, Onoe K, Takashima T, Tanaka M, Ishii A, *et al.* Association between aromatase in human brains and personality traits. *Sci Rep.* 2018;16841.
140. Biegón A. In vivo visualization of aromatase in animals and humans. *Front Neuroendocrinol.* 2016;40:42-51.
141. Woolley CS. His and Hers: Sex Differences in the Brain. *Cerebrum.* 2021;2021:cer-02-21.

142. Sax L. New Research Finds Huge Differences Between Male and Female Brains. *Psychology Today*; 2024. [10-02-2025]. Disponible em: <https://www.psychologytoday.com/us/blog/sax-on-sex/202405/ai-finds-astonishing-malefemale-differences-in-human-brain>.
143. Brooks DC, Zhao H, Yilmaz MB, Coon JS, Bulun SE. Glucocorticoid-induction of hypothalamic aromatase via its brain-specific promoter. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;362(1-2):85-90.
144. Biegón A, Alia-Klein N, Fowler JS. Potential contribution of aromatase inhibition to the effects of nicotine and related compounds on the brain. *Front Pharmacol*. 2012;3:185.
145. Biegón A, Kim SW, Logan J, Hooker JM, Muench L, Fowler JS. Nicotine blocks brain estrogen synthase (aromatase): In vivo positron emission tomography studies in female baboons. *Biol Psychiatry*. 2010;67(8):774-7.
146. Pakdel F. Molecular Pathways of Estrogen Receptor Action. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2591.
147. Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson JÅ. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(4):557-68.
148. Prossnitz ER, Barton M. The G protein-coupled oestrogen receptor GPER in health and disease: An update. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(7):407-424.
149. Monroe DG, Getz BJ, Johnsen SA, Riggs BL, Khosla S, Spelsberg TC. Estrogen receptor isoform-specific regulation of endogenous gene expression in human osteoblastic cell lines expressing either ERalpha or ERbeta. *J Cell Biochem*. 2003;90(2):315-26.
150. Matthews J, Gustafsson JA. Estrogen signaling: A subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv*. 2003;3(5):281-92.
151. Warner M, Gustafsson JA. The role of estrogen receptor beta (ERbeta) in malignant diseases - A new potential target for antiproliferative drugs in prevention and treatment of cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;396(1):63-6.
152. Božović A, Mandušić V, Todorović L, Krajnović M. Estrogen Receptor Beta: The Promising Biomarker and Potential Target in Metastases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1656.
153. Rodríguez-Arias JJ, García-Álvarez A. Sex Differences in Pulmonary Hypertension. *Front Aging*. 2021;2:727558.
154. Zimmerman MA, Budish RA, Kashyap S, Lindsey SH. GPER-novel membrane oestrogen receptor. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(2):1005-16.

155. Zhao Y, Mendelson CR, Simpson ER. Characterization of the sequences of the human CYP19 (aromatase) gene that mediate regulation by glucocorticoids in adipose stromal cells and fetal hepatocytes. *Mol Endocrinol*. 1995;9(3):340-9.
156. Williams G. Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER- α and GPER signalling. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351(2):269-78.
157. Hu TY, Chen YC, Lin P, Shih CK, Bai CH, Yuan KC, *et al*. Testosterone-Associated Dietary Pattern Predicts Low Testosterone Levels and Hypogonadism. *Nutrients*. 2018;10(11):1786.
158. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: Systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med*. 2013;10(1):245-84.
159. Fui MN, Dupuis P, Grossmann M. Lowered testosterone in male obesity: Mechanisms, morbidity and management. *Asian J Androl*. 2014;16(2):223-31.
160. Mantri S, Agarwal S, Jaiswal A, Yelne S, Prasad R, Wanjari MB. Bodybuilding: A Comprehensive Review of Performance-Enhancing Substance Use and Public Health Implications. *Cureus*. 2023;15(7):e41600.
161. White ND, Noeun J. Performance-Enhancing Drug Use in Adolescence. *Am J Lifestyle Med*. 2016;11(2):122-4.
162. Tavares ASR, Serpa S, Horta L, Carolino E, Rosado A. Prevalence of Performance-Enhancing Substance Use and Associated Factors among Portuguese Gym/Fitness Users. *Subst Use Misuse*. 2020;55(7):1059–67.
163. AlShareef S, Gokarakonda SB, Marwaha R. *Anabolic Steroid Use Disorder*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
164. Karavolos S, Reynolds M, Panagiotopoulou N, McEleny K, Scally M, Quinton R. Male central hypogonadism secondary to exogenous androgens: A review of the drugs and protocols highlighted by the online community of users for prevention and/or mitigation of adverse effects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(5):624-32.
165. De Ronde W, Smit DL. Anabolic androgenic steroid abuse in young males. *Endocr Connect*. 2020;9(4):R102-R11.
166. Saylam B, Efesoy O, Cayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril*. 2011;95(2):809-11.
167. Rochoy M, Danel A, Chazard E, Gautier S, Berkhout C. Doping with aromatase inhibitors and oestrogen receptor modulators in steroid users: Analysis of a forum to identify dosages, durations and adverse drug reactions. *Therapie*. 2022;77(6):683-91.

168. Camargo PC, Pagotto V, de Oliveira C, Silveira EA. Low muscle mass and mortality risk later in life: A 10-year follow-up study. *PLoS One*. 2022;17(7):e0271579.
169. Li R, Xia J, Zhang XI, Gathirua-Mwangi WG, Guo J, Li Y, *et al*. Associations of Muscle Mass and Strength with All-Cause Mortality among US Older Adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(3):458-467.
170. Locquet M, Beaudart C, Durieux N, Reginster JY, Bruyère O. Relationship between the changes over time of bone mass and muscle health in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):429.
171. Kim KM, Lim S, Oh TJ, Moon JH, Choi SH, Lim JY, *et al*. Longitudinal Changes in Muscle Mass and Strength, and Bone Mass in Older Adults: Gender-Specific Associations Between Muscle and Bone Losses. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(8):1062-9.
172. Beavers KM, Beavers DP, Martin SB, Marsh AP, Lyles MF, Lenchik L, *et al*. Change in Bone Mineral Density During Weight Loss with Resistance Versus Aerobic Exercise Training in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(11):1582-5.
173. Massini DA, Nedog FH, de Oliveira TP, Almeida TAF, Santana CAA, Neiva CM, *et al*. The Effect of Resistance Training on Bone Mineral Density in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(6):1129.
174. Keshavarz M, Xie K, Bano D, Ehninger D. Aging – What it is and how to measure it. *Mech Ageing Dev*. 2023;213:111837.
175. Lohman T, Bains G, Berk L, Lohman E. Predictors of Biological Age: The Implications for Wellness and Aging Research. *Gerontol Geriatr Med*. 2021;7:23337214211046419.
176. EU life expectancy estimated at 81.5 years in 2023. Eurostat; 2024. [13-03-2025]. Disponível em: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20240503-2>.
177. Rahimi J, Kovacs GG. Prevalence of mixed pathologies in the aging brain. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(9):82.
178. Ponti F, Santoro A, Mercatelli D, Gasperini C, Conte M, Martucci M, *et al*. Aging and Imaging Assessment of Body Composition: From Fat to Facts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:861.
179. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.

180. Vorotnikov AV, Stafeev IS, Menshikov MY, Shestakova MV, Parfyonova YV. Latent Inflammation and Defect in Adipocyte Renewal as a Mechanism of Obesity-Associated Insulin Resistance. *Biochemistry (Mosc)*. 2019;84(11):1329-45.
181. Batsis JA, Zagaria AB. Addressing Obesity in Aging Patients. *Med Clin North Am*. 2017;102(1):65-85.
182. Raiman L, Amarnani R, Abdur-Rahman M, Marshall A, Mani-Babu S. The role of physical activity in obesity: Let's actively manage obesity. *Clin Med (Lond)*. 2023;23(4):311-7.
183. Fitzgerald KN, Hodges R, Hanes D, Stack E, Cheishvili D, Szyf M, *et al*. Potential reversal of epigenetic age using a diet and lifestyle intervention: A pilot randomized clinical trial. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(7):9419-32.
184. Harman SM. Testosterone in older men after the Institute of Medicine Report: Where do we go from here? *Climacteric*. 2005;8(2):124-35.
185. Biagetti B, Puig-Domingo M. Age-Related Hormones Changes and Its Impact on Health Status and Lifespan. *Aging Dis*. 2023;14(3):605-20.
186. Werner H. The IGF1 Signaling Pathway: From Basic Concepts to Therapeutic Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14882.
187. Bailes J, Soloviev M. Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) and Its Monitoring in Medical Diagnostic and in Sports. *Biomolecules*. 2021;11(2):217.
188. Anawalt BD, Merriam GR. Neuroendocrine aging in men. Andropause and somatopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(3):647-69.
189. Guan J. Insulin-like growth factor -1 (IGF-1) derived neuropeptides, a novel strategy for the development of pharmaceuticals for managing ischemic brain injury. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(4):250-5.
190. Mitina M, Young S, Zhavoronkov A. Psychological aging, depression, and well-being. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(18):18765-77.
191. Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS, Umpleby AM, Sonksen P. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocr Rev*. 2012;33(3):314-77.
192. Phillips KA, Ribic K, Fisher R. Do aromatase inhibitors have adverse effects on cognitive function? *Breast Cancer Res*. 2011;13(1):203.
193. Valiengo Lda C, Stella F, Forlenza OV. Mood disorders in the elderly: Prevalence, functional impact, and management challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2105-14.
194. Navarro-Pardo E, Holland CA, Cano A. Sex Hormones and Healthy Psychological Aging in Women. *Front Aging Neurosci*. 2018;9:439.

195. Gurvich C, Le J, Thomas N, Thomas EHX, Kulkarni J. Sex hormones and cognition in aging. *Vitam Horm.* 2021;115:511-533.
196. Zahid H, Simpson ER, Brown KA. Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;31:90-96.
197. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: The linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017;13(4):851-63.
198. Purohit A, Newman SP, Reed MJ. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: Implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;4(2):65-9.
199. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97.
200. Schaab M, Kratzsch J. The soluble leptin receptor. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(5):661-70.
201. Holm JC, Gamborg M, Ward LC, Gammeltoft S, Kaas-Ibsen K, Heitmann BL, *et al.* Tracking of leptin, soluble leptin receptor, and the free leptin index during weight loss and regain in children. *Obes Facts.* 2011;4(6):461-8.
202. Chun SK, Jo YH. Loss of leptin receptors on hypothalamic POMC neurons alters synaptic inhibition. *J Neurophysiol.* 2010;104(5):2321-8.
203. Jenks MZ, Fairfield HE, Johnson EC, Morrison RF, Muday GK. Sex Steroid Hormones Regulate Leptin Transcript Accumulation and Protein Secretion in 3T3-L1 Cells. *Sci Rep.* 2017;7(1):8232.
204. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism - Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *Eur Endocrinol.* 2019;15(2):83-90.
205. Sahu A, Pajai S. The Impact of Obesity on Reproductive Health and Pregnancy Outcomes. *Cureus.* 2023;15(11):e48882.
206. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):22.
207. Cho H, Han JW. Obesity-Related Factors in Adult Women with Early Menarche. *Healthcare (Basel).* 2023;11(4):557.
208. Lee HS. Why should we be concerned about early menarche? *Clin Exp Pediatr.* 2021;64(1):26-7.
209. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(10):1266.

210. Visaria A, Setoguchi S. Body mass index and all-cause mortality in a 21st century U.S. population: A National Health Interview Survey analysis. *PLoS One*. 2023;18(7):e0287218.
211. Srikanthan P, Karlamangla AS. Muscle mass index as a predictor of longevity in older adults. *Am J Med*. 2014;127:547-53.
212. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: A population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(12):944-953.
213. Sweatt K, Garvey WT, Martins C. Strengths and Limitations of BMI in the Diagnosis of Obesity: What is the Path Forward? *Curr Obes Rep*. 2024;13(3):584-95.
214. García-Hermoso A, Cervero-Redondo I, Ramírez-Vélez R, Ruiz JR, Ortega FB, Lee DC, *et al*. Muscular Strength as a Predictor of All-Cause Mortality in an Apparently Healthy Population: A Systematic Review and Meta-Analysis of Data From Approximately 2 Million Men and Women. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(10):2100-13.
215. Jochem C, Leitzmann M, Volaklis K, Aune D, Strasser B. Association Between Muscular Strength and Mortality in Clinical Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(10):1213-23.
216. Volaklis KA, Halle M, Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2015;26(5):303-10.
217. Suh J, Lee Y-S. Myostatin Inhibitors: Panacea or Predicament for Musculoskeletal Disorders? *J Bone Metab*. 2020;27(3):151-65.
218. Knapp M, Supruniuk E, Górski J. Myostatin and the Heart. *Biomolecules*. 2023;13(12):1777.
219. Guo T, Jou W, Chanturiya T, Portas J, Gavrilova O, McPherron AC. Myostatin inhibition in muscle, but not adipose tissue, decreases fat mass and improves insulin sensitivity. *PLoS One*. 2009;4(3):e4937.
220. Wang S, Fang L, Cong L, Chung JPW, Li TC, Chan DY. Myostatin: A multifunctional role in human female reproduction and fertility - A short review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):96.
221. Deng B, Zhang F, Wen J, Ye S, Wang L, Yang Y, *et al*. The function of myostatin in the regulation of fat mass in mammals. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:29.
222. Li N, Yang Q, Walker RG, Thompson TB, Du M, Rodgers BD. Myostatin Attenuation In Vivo Reduces Adiposity, but Activates Adipogenesis. *Endocrinology*. 2016;157(1):282-91.

223. Van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3276-82.
224. Green DJ, Chasland LC, Yeap BB, Naylor LH. Comparing the Impacts of Testosterone and Exercise on Lean Body Mass, Strength and Aerobic Fitness in Aging Men. *Sports Med Open.* 2024;10(1):30.
225. Chasland LC, Yeap BB, Maiorana AJ, Chan YX, Maslen BA, Cooke BR, *et al.* Testosterone and exercise: Effects on fitness, body composition, and strength in middle-to-older aged men with low-normal serum testosterone levels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320(5):H1985-H98.
226. Peters A, Tadi P. *Aromatase Inhibitors.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
227. Minhasa S, Bettocchib C, Boeric L, Capogrossod P, Carvalhoe J, Cilesizf NC, *et al.* European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol.* 2021;80(5):603-20.
228. Caciolla J, Bisi A, Belluti F, Rampa A, Gobbi S. Reconsidering Aromatase for Breast Cancer Treatment: New Roles for an Old Target. *Molecules.* 2020;25(22):5351.
229. Bhatnagar AS. The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105:7-17.
230. Farrar MC, Jacobs TF. *Tamoxifen.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
231. Parker S. *Clinical guidelines for the management of breast cancer.* Warwickshire: West Midlands Expert Advisory Group for Breast Cancer; 2019.
232. Mouabbi JA. *Breast Cancer Treatment Protocols.* Medscape; 2023. [20-01-2025]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/2006464-overview?form=fpf>.
233. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, *et al.* aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(18).
234. Geisler J, Helle H, Ekse D, Duong NK, Evans DB, Nordbø Y, *et al.* Letrozole is Superior to Anastrozole in Suppressing Breast Cancer Tissue and Plasma Estrogen Levels. *Clin Cancer Res.* 2008;14(19):6330-5.
235. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlersen B, de Azambuja E, *et al.* Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(2):105-14.

236. Heery M, Farley S, Sparkman R, Healy J, Eighmy W, Zahrah G, *et al.* Precautions for Patients Taking Aromatase Inhibitors. *J Adv Pract Oncol.* 2020;11(2):184-9.
237. Goss PE, Hershman DL, Cheung AM, Ingle JN, Khosla S, Stearns V, *et al.* Effects of adjuvant exemestane versus anastrozole on bone mineral density for women with early breast cancer (MA.27B): A companion analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):474-82.
238. Iwata H, Masuda N, Ohno S, Rai Y, Sato Y, Ohsumi S, *et al.* A randomized, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(2):441-51.
239. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P, *et al.* Vitamin D in the older population: A consensus statement. *Endocrine.* 2023;79(3):31-44.
240. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, *et al.* Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2019;37(5):423-38.
241. Gregoriou O, Bakas P, Grigoriadis C, Creatsa M, Hassiakos D, Creatsas G. Changes in hormonal profile and seminal parameters with use of aromatase inhibitors in management of infertile men with low testosterone to estradiol ratios. *Fertil Steril.* 2012;98(1):48-51.
242. Peivandi S, Jafarpour H, Abbaspour M, Ebadi A. Effect of letrozole on spermogram parameters and hormonal profile in infertile men: A clinical trial study. *Endocr Regul.* 2019;53(4):231-236.
243. Dafni U, Tsourti Z, Alatsathianos I. Breast Cancer Statistics in the European Union: Incidence and Survival across European Countries. *Breast Care (Basel).* 2019;14(6):344-53.
244. Breast cancer statistics. World Cancer Research Fund International; 2022. [25-01-2025]. Disponível em: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/breast-cancer-statistics/>.
245. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4287.
246. Menon G, Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

247. Konduri S, Singh M, Bobustuc G, Rovin R, Kassam A. Epidemiology of male breast cancer. *Breast*. 2020;54:8-14.
248. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;9:6-10.
249. Endometriosis. World Health Organization; 2023. [22-02-2025]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
250. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
251. Ding S, Madu CO, Lu Y. The Impact of Hormonal Imbalances Associated with Obesity on the Incidence of Endometrial Cancer in Postmenopausal Women. *J Cancer*. 2020;11(18):5456-65.
252. Kuhn TM, Dhanani S, Ahmad S. An Overview of Endometrial Cancer with Novel Therapeutic Strategies. *Curr Oncol*. 2023;30(9):7904-19.
253. Zhang Y, Zhao D, Gong C, Zhang F, He J, Zhang W, *et al*. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2015;13:208.
254. Parise CA, Caggiano V. Breast Cancer Survival Defined by the ER/PR/HER2 Subtypes and a Surrogate Classification according to Tumor Grade and Immunohistochemical Biomarkers. *J Cancer Epidemiol*. 2014;2014;2014: 469251.
255. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: Ccomparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res*. 2009;7(1-2):4-13.
256. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Gianneli G, Harter P, Joly F, *et al*. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(9):860-77.
257. Freedman OC, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Dent SF, Trudeau ME, *et al*. Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: A systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Curr Oncol*. 2014;22:S95-S113.
258. Kharb R, Haider K, Neha K, Yar MS. Aromatase inhibitors: Role in postmenopausal breast cancer. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2020;353(8):e2000081.
259. Chen R. Aromatase Inhibitors and Weight Loss in Severely Obese Hypogonadal Male Veterans (Pilot). Texas: ClinicalTrials.gov; 2020. [05-01-2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02959853>.

260. Colleluori G, Chen R, Turin CG, Vigevano F, Qualls C, Johnson B, *et al.* Aromatase Inhibitors Plus Weight Loss Improves the Hormonal Profile of Obese Hypogonadal Men Without Causing Major Side Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:277.
261. Yu K, Portes P, Morris GS, Huang L, Felix ER, Farkas GJ, *et al.* The role of exercise in aromatase inhibitor-induced arthralgia. *PM R*. 2024;16(12):1406-16.
262. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: Psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:607-628.
263. Stults-Kolehmainen MA, Sinha R. The effects of stress on physical activity and exercise. *Sports Med*. 2014;44(1):81-121.