

**Ginecomastia: uma revisão.**

Embora seja freqüentemente benigna a ginecomastia é uma causa comum referida ao endocrinologista. Pode ser a razão para um desconforto psicossocial e físico, bem como uma fonte de ansiedade a respeito do câncer de mama. O presente estudo focalizou uma revisão sobre o assunto, abordando a fisiopatologia e algumas formas de tratamento.

**Fármaco em estudo:** tamoxifeno

**Autoria:** PEARLMAN, G., CARLSON, H.E. Ginecomastia: An Update. *The Endocrinologist*. v 16, p.109–115. 2006.

**Resumo**

**Introdução**

Embora seja freqüentemente benigna, a ginecomastia é uma causa comum, referida ao endocrinologista. Pode ser a razão para um desconforto psicossocial e físico, bem como uma fonte de ansiedade a respeito do câncer de mama. Histologicamente, a ginecomastia é caracterizada pela proliferação dos ductos mamários, entremeados a um estroma de tecido conjuntivo. É uma condição relativamente comum em todos os estágios da vida, ocorrendo em aproximadamente 50% a 70% de meninos durante a puberdade e aproximadamente 30% a 65% dos homens adultos. Pode ser unilateral, bilateral, ou resultar em um peito que é maior do que o outro. Há causas múltiplas de ginecomastia, algumas devem, contudo, ainda serem investigadas por completo.

**Desbalanço Hormonal**

O tecido mamário contém receptores para estrógenos, andrógenos e progesterona. Os estrógenos estimulam a proliferação dos ductos mamários e os andrógenos inibem este processo. Uma relação aumentada do estrógeno às influências androgênicas no tecido mamário parece ser responsável para a maioria dos casos de ginecomastia.

Além das mudanças nas concentrações de esteróides sexuais circulantes, fatores locais podem também ser importantes, incluindo a produção local excessiva de estrógeno, a degradação diminuída deste hormônio, ou mudanças nos receptores de andrógeno ou estrógeno.

**Causas Específicas de Ginecomastia**

**Excesso absoluto de estrógeno:** concentrações séricas de estrógenos acima do limite superior normal podem causar o aumento do tecido mamário. Estrógenos dados aos pacientes com câncer de próstata, bem como o uso intencional ou involuntário de estrógeno exógeno pode induzir à ginecomastia.

**Tumores adrenais feminilizantes:** são tumores incomuns, geralmente malignos, da glândula adrenal, que podem secretar precursores estrógenos e andrógenos. A elevação dos níveis séricos de estrógeno suprimem a liberação de gonadotropina, promovendo um aumento adicional de estrógeno. O prognóstico é, geralmente, ruim, porque o tumor é grande e há freqüentemente uma evidência de metástase, ao diagnóstico.

**Tumores das células de Leydig:** Os leydigomas são tumores testiculares raros, que secretam estradiol. Ocorrem geralmente em homens de meia idade e, aproximadamente 90%, são benignos. Níveis de estradiol sérico estão, geralmente, acima da escala normal. Este estradiol elevado suprime a secreção de LH pela glândula pituitária, diminuindo assim os níveis de testosterona. O tratamento desta condição é, geralmente, cirúrgico.

**Excesso relativo de estrógenos:** diversas condições, como o envelhecimento, a puberdade, o hipogonadismo, falência renal e hemodiálise, cirrose hepática, tirotoxicose, HIV e o uso de certos

medicamentos, podem elevar, relativamente, os níveis séricos de estrógeno e causar ginecomastia.

**Câncer de mama:** embora a incidência relatada do câncer de mama masculino tenha aumentado nos 25 últimos anos, a incidência total ainda é baixa; a doença ocorre em 1:100.000 homens por ano. A maioria dos casos de câncer de mama masculino são tratados com mastectomia radical.

### Tratamento da Ginecomastia

O tratamento da ginecomastia depende da causa subjacente do aumento da mama. Por exemplo, o tratamento de hipertireoidismo subjacente, doença de fígado ou tumores produtores de hormônio resultará, muito provavelmente, na regressão da ginecomastia. Em outras condições como a puberdade e a diálise, a ginecomastia é, geralmente, transitória e nenhum tratamento específico se faz necessário.

Se um medicamento causou a ginecomastia, simplesmente, suspender o fármaco, resultará na regressão da mama, em muitos casos. No exemplo do hipogonadismo, a reposição do andrógeno pode ser feita.

O tamoxifeno, um antiestrógeno, tem sido usado extensamente e eficazmente no tratamento da ginecomastia, em doses de 10 a 40 mg/dia. Mostrou-se eficaz para diminuir tanto a ampliação mama quando a dor que é causada em 60% a 90% dos pacientes. Os estudos relataram o uso do tamoxifeno na ginecomastia idiopática, bem como na induzida pela puberdade, cirrose, HIV, e nos casos de câncer de próstata (onde há o uso de supressores androgênicos). Os efeitos benéficos do tamoxifeno parecem envolver o aumento dos níveis de LH e testosterona, além do bloqueio de receptores locais de estrógeno. A maioria dos estudos relata o uso do tamoxifeno por um período de três meses, porque os efeitos a longo prazo deste tratamento não foram amplamente explorados.

O tratamento cirúrgico é usado quando há ginecomastia sintomática persistente, que incapacita psicologicamente o paciente, apesar do tratamento precedente.

### Medicação e Ginecomastia

Na Tabela 1 pode observar os medicamentos relatados como causadores de ginecomastia.

### Leitura Sugerida

1. Bird J, Li X, Lei ZM, et al. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin decrease type 2 5 - reductase and androgen receptor protein levels in women's skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1776–1782.
2. Carlson HE, Kane P, Lei ZM, et al. Presence of luteinizing hormone/ human chorionic gonadotropin receptors in male breast tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4119–4123.
3. Dimitrakakis C, Zhou J, Wang J, et al. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause.* 2003; 10:292–298.
4. Farthing MJG, Green JRB, Edwards CRW, et al. Progesterone, prolactin, and gynecomastia in men with liver disease. *Gut.* 1982; 23:276 –279.
5. Kanhai RCJ, Hage JJ, VanDiest PJ, et al. Short-term and long-term histologic effects of castration and estrogen treatment on breast tissue of 14 male-to-female transsexuals in comparison with two chemically castrated men. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:74–80.
6. Nomura K, Suzuki H, Saji M, et al. High serum progesterone in hyperthyroid men with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:230 –232.
7. Ruen W, Monaco ME, Kleinberg DL. Progesterone stimulates mammary gland ductal morphogenesis by synergizing with and enhancing insulinlike growth factor-1 action. *Endocrinology.* 2005;146:1170 –1178.

## FARMACOLOGIA RESUMIDA: TAMOXIFENO

Fármaco	Tamoxifeno
<b>Classe Terapêutica</b>	Antineoplásico.
<b>Indicações Principais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma de mama avançado em mulheres pós-menopausadas.</li> <li>• Profilaxia do carcinoma de mama.</li> <li>• Terapia adjuvante: é indicado para o tratamento de câncer de mama com linfonodo axilar negativo em mulheres após mastectomia total ou mastectomia segmentar, linfadenectomia axilar e radioterapia. É também é indicado no tratamento de câncer de mama com linfonodo positivo em mulheres na pós-menopausa após mastectomia total ou segmentar, linfadenectomia axilar e radioterapia.</li> </ul>
<b>Interações Medicamentosas Principais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiácidos, ranitidina e cimetidina: Estes fármacos aumentam o pH gástrico e podem produzir dissolução prematura e perda do efeito protetor da cobertura entérica.</li> <li>• Quando tamoxifeno é administrado em combinação com anticoagulantes tipo dicumarínico, um significativo aumento do efeito anticoagulante pode ocorrer. Neste caso, recomenda-se a monitoração cuidadosa do tempo de protrombina.</li> <li>• Tamoxifeno, N-desmetil tamoxifeno e 4-hidroxitamoxifeno têm-se mostrado potentes inibidores do citocromo hepático P450 de funções oxidativas mistas, portanto afeta o metabolismo de fármacos metabolizados por este.</li> <li>• O efeito do tamoxifeno no metabolismo e excreção de outros fármacos antineoplásicos, como a ciclofosfamida e outros fármacos que requerem função oxidativa mista para ativação, não é conhecido.</li> <li>• Na terapia concomitante com bromocriptina tem-se observado níveis séricos elevados de tamoxifeno e N-desmetiltamoxifeno.</li> </ul>
<b>Reações Adversas Principais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náusea, vômitos e ondas de calor</li> <li>• Leucopenia e trombocitopenia</li> <li>• Sangramento ou corrimento vaginal, irregularidades menstruais, exantema</li> <li>• Hipercalemia, edema periférico, anorexia, prurido vulvar, depressão, tontura, obnubilidade, cefaléia</li> <li>• Dano hepático</li> <li>• Reações alérgicas, incluindo urticária</li> </ul>
<b>Precauções de Uso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifeno deve ser usado com cautela em pacientes com leucopenia ou trombocitopenia. Casos de leucopenia e trombocitopenia têm sido, ocasionalmente, relatados. Diminuição na contagem de plaquetas, ao redor de 50.000-100.000/mm<sup>3</sup>, raramente mais baixa, foi ocasionalmente descrita em pacientes tomando tamoxifeno.</li> <li>• Hemograma completo, contagem de plaquetas e testes da função hepática devem ser realizados periodicamente.</li> <li>• A dose diária humana recomendada de 20-40 mg corresponde a 0,4-0,8 mg/Kg para uma mulher com peso médio de 50 kg.</li> <li>• Uso durante a lactação: não é conhecido se este fármaco é excretado no leite materno. Em virtude de muitos fármacos serem excretados no leite humano e devido à potencialidade de sérias reações adversas em lactentes devido ao tamoxifeno, deve-se tomar a decisão de interromper a lactação ou o medicamento, levando-se em consideração a importância deste para a mãe.</li> <li>• Aconselha-se usar métodos anticoncepcionais não hormonais durante o tratamento;</li> <li>• Não ingerir antiácidos uma ou duas horas antes ou depois de tomar o tamoxifeno.</li> <li>• Pacientes em tratamento com Tamoxifeno devem fazer exames ginecológicos rotineiros e relatar qualquer sangramento vaginal anormal a seu médico.</li> <li>• Tamoxifeno tem sido associado com alterações nos níveis de enzimas hepáticas e, em raras ocasiões, a mais graves anormalidades hepáticas incluindo esteatose, colestase, hepatite e necrose hepática. Destes casos mais graves, alguns foram fatais. Na maior parte dos casos, a relação com tamoxifeno é incerta.</li> </ul>

**EXEMPLIFICAÇÃO DE FÓRMULA**

<b>01.</b>	<b>Tamoxifeno – cápsula</b>
Tamoxifeno citrato..... 10 - 40 mg	
Excipiente qsp.....1 cápsula	
<b>Mande</b> .....cápsulas.	
<b>Posologia:</b> 1 cápsula ao dia ou a critério médico.	

*As exemplificações de formulações contidas neste artigo são apresentadas como sugestão, podendo ser modificadas a critério médico.*

**Referências**

1. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 33ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
2. *Mosby's Drug Consult™*. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
3. United States Pharmacopeial Convention; *Drug Information for the Health Care Professional (USP DI)*; 20ª edição.
4. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11<sup>th</sup> ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.
5. Tamoxifen (Systemic). Disponível em:  
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspdi/202545.html>. Acesso em 05 de setembro de 2007.

**Artigo Técnico Endocrinologia** é parte integrante do **SAP®**, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.