

Estudo da Atividade Hormonal de Mulheres Tratadas com Tamoxifeno no Menacme

A Study of Hormone Activity in Premenopausal Tamoxifen-treated Women

Júlio Roberto de M. Bernardes Jr., Luiz Henrique Gebrim
Afonso Celso Pinto Nazário, Cláudio Kemp
Geraldo Rodrigues de Lima, Edmund Chada Baracat

RESUMO

Objetivos: *Avaliar o efeito do tamoxifeno nos níveis séricos de progesterona, estradiol, prolactina, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e da globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG), quando administrado a mulheres no menacme, nas doses de 10 e 20 mg/dia por 22 dias.*

Métodos: *Estudo aleatório e duplo-cego. Foram incluídas 43 mulheres pré-menopausadas e eumenorréicas. Foram distribuídas em 3 grupos: A (N = 15; placebo), B (N = 15; 10 mg/dia) e C (N = 13; 20 mg/dia). Foram realizadas duas dosagens hormonais, sendo a primeira no 22º dia do ciclo menstrual que precedeu o uso da droga e a segunda após 22 dias de uso do medicamento. Utilizaram-se os testes de Levene e t-pareado para avaliar a homogeneidade da amostra e a variação das dosagens hormonais, respectivamente.*

Resultados: *As concentrações séricas de estradiol, progesterona e SHBG aumentaram significativamente nos grupos B e C. No grupo C, observou-se ainda elevação no nível sérico de FSH ($p < 0,0045$) e queda dos valores de prolactina ($p < 0,0055$).*

Conclusões: *O tamoxifeno promoveu aumento significativo nas concentrações séricas de estradiol, progesterona e SHBG, tanto na dose de 10 como de 20 mg/dia. Porém, o aumento significativo de FSH e a diminuição da prolactina foram obtidos apenas com a dose de 20 mg/dia.*

PALAVRAS-CHAVE: *Tamoxifeno. Progesterona. Estradiol. Prolactina. Gonadotrofinas hipofisárias.*

Disciplina de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - Escola Paulista de Medicina

Correspondência:

Júlio Roberto de M. Bernardes Jr.

Rua Borges Lagoa, nº 908, apto. 204, Vila Clementino

04038-000 - São Paulo - SP

E-mail: juliorm@uol.com.br

Introdução

O tamoxifeno é um modulador seletivo dos receptores estrogênicos utilizado há mais de duas décadas no tratamento do câncer mamário¹. Em 1977, a "Food and Drug Administration" dos EUA,

reconheceu sua eficácia na terapêutica do câncer de mama avançado⁹. Atualmente, é a droga mais usada no tratamento adjuvante dessa neoplasia maligna, pois apresenta alta eficiência terapêutica e poucos efeitos colaterais⁷.

Em estudo de meta-análise, realizado pelo "Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group"², o tamoxifeno reduziu o risco anual de recidiva e morte em 25 e 17%, respectivamente, ao ser administrada a pacientes com câncer de mama inicial. Além disso, ele diminuiu em 39% a incidência de tumores primários na mama contralateral.

Baseando-se em tais achados, foram iniciados protocolos de quimioprevenção da neoplasia maligna da mama, usando o tamoxifeno na dose de 20 mg/dia em mulheres com alto risco para desenvolver a doença^{12,13}.

Esse fármaco é também utilizado no tratamento das doenças benignas da mama, entre elas, as alterações fibrocísticas e a mastalgia grave^{3,18}. Fentiman et al.⁴, prescrevendo doses menores (10 mg/dia), por 3 meses, observaram melhora da dor em 90% das pacientes, com pequena incidência de efeitos colaterais.

Espera-se que um número crescente de mulheres utilizará o tamoxifeno tanto na quimioprofilaxia do câncer como no tratamento de afecções mamárias benignas e malignas. Existe, porém, pouca informação na literatura sobre as repercussões endócrinas da administração do tamoxifeno a pacientes no menacme⁸.

Desse modo, propusemo-nos avaliar os efeitos desse fármaco nas doses de 10 e 20 mg/dia sobre as concentrações séricas de progesterona, estradiol, prolactina, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e da globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG).

Pacientes e Métodos

Foram estudadas 43 pacientes da Disciplina de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. A idade dessas pacientes variou entre 15 e 43 anos, eram eumenorréicas e conheciam com precisão a data da última menstruação. Excluíram-se as gestantes e aquelas que haviam usado medicação hormonal nos últimos 12 meses.

Essa pesquisa foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética Médica do Hospital São Paulo. Após assinarem termo de consentimento de participação no trabalho, as pacientes foram divididas, aleatoriamente, em três grupos, a saber: A (N=15),

B (N=15) e C (N=13). Administrou-se, por método duplo-cego, o tamoxifeno do 1^o ao 22^o dia do ciclo menstrual, nos seguintes esquemas terapêuticos: grupo A (placebo), grupo B (10 mg/dia) e grupo C (20 mg/dia).

Executou-se, por ensaio imunoenzimático, a dosagem sérica de progesterona (PRG), estradiol (E2), prolactina (PRL), FSH e LH; e, por radioensaio, a dosagem de SHBG. Realizaram-se duas dosagens, ambas no 22^o dia do ciclo menstrual, sendo a primeira no ciclo que antecedeu a administração do tamoxifeno e, a segunda, no ciclo seguinte, após 22 dias de uso do fármaco.

Os hormônios dosados e seus respectivos valores de referência para a fase lútea, de acordo com os métodos utilizados, estão descritos a seguir: progesterona (2,5 a 34 ng/ml), estradiol (190 a 270 pg/ml), prolactina (2,1 a 47,6 ng/ml), FSH (1 a 15 mUI/ml), LH (0 a 15 mUI/ml) e SHBG (20 a 100 nmol/L).

Utilizou-se o teste t-pareado para estudar, em cada grupo, a variação das concentrações de estradiol, progesterona, SHBG, FSH, LH e prolactina, com a administração do tamoxifeno. Nesse teste, utilizou-se média padronizada (valor inicial - valor final / valor inicial)¹².

Por fim, usou-se o teste de Levene para avaliar a homogeneidade entre os grupos A, B e C em relação às variáveis de controle (idade, menarca, número de partos, lactação e índice de massa corpórea)¹¹.

Resultados

Analisando as Tabelas 1, 2 e 3, nota-se que os níveis séricos de estradiol e progesterona dobraram com o uso do tamoxifeno nas doses de 10 e 20 mg/dia. A concentração de SHBG aumentou em 38 e 49%, respectivamente, nos grupos B (10 mg/dia) e C (20 mg/dia), sendo essas alterações significantes.

O nível de FSH aumentou significativamente apenas no grupo C (20 mg/dia). Nessa dose, registrou-se aumento de 36% na concentração sérica de FSH. Já o teor de LH permaneceu estável em todos os grupos. No tocante à prolactina, houve alteração significativa apenas no grupo C (20 mg/dia), no qual se observou redução de 20% na sua concentração sérica.

Os grupos A, B e C foram considerados homogêneos em relação às seguintes variáveis de controle: idade (p=0,380), menarca (p=0,744), paridade (p=0,495), lactação (p=0,177) e índice de massa corpórea (p=0,765).

Tabela 1 – Nível sérico dos hormônios sexuais antes e após o tratamento no Grupo A (placebo).

	Antes		Depois		p
	Média	(DP)	Média	(DP)	
E ₂ , pg/ml	156,8	(60,2)	178,3	(75,7)	0,12
PRG, ng/ml	11,7	(9,1)	16,5	(8,5)	0,083
SHBG, nmol/l	121,4	(123,1)	107,7	(118,7)	0,016
FSH, mUI/ml	5,2	(2,7)	3,9	(2,1)	0,10
LH, mUI/ml	4,8	(2,8)	3,9	(3,2)	0,33
PRL, ng/ml	16,6	(12,0)	14,1	(7,4)	0,62

Tabela 2 – Nível sérico dos hormônios sexuais antes e após o tratamento no Grupo B (10 mg/dia).

	Antes		Depois		p
	Média	(DP)	Média	(DP)	
E ₂ , pg/ml	182,2	(54,5)	321,7	(84,3)	0,0001
PRG, ng/ml	14,3	(12,7)	32,6	(9,9)	0,043
SHBG, nmol/l	75,5	(25,8)	104,1	(25,8)	0,001
FSH, mUI/ml	7,4	(6,2)	5,9	(1,4)	0,3
LH, mUI/ml	11,4	(16,5)	4,8	(2,1)	0,73
PRL, ng/ml	18,0	(17,1)	17,1	(19,9)	0,51

Tabela 3 – Nível sérico dos hormônios sexuais antes e após o tratamento no Grupo C (20 mg/dia).

	Tamoxifeno (20 mg/dia)				p
	Antes		Depois		
	Média	(DP)	Média	(DP)	
E ₂ , pg/ml	207,2	(80,4)	399,8	(146,7)	0,0036
PRG, ng/ml	16,4	(13,1)	35,9	(11,2)	0,038
SHBG, nmol/l	91,7	(34,4)	136,7	(82,7)	0,0021
FSH, mUI/ml	5,3	(4,3)	7,2	(2,4)	0,0045
LH, mUI/ml	14,1	(30,7)	5,9	(3,0)	0,12
PRL, ng/ml	12,0	(4,9)	9,6	(4,4)	0,0055

Discussão

O tamoxifeno vem sendo utilizado por um número crescente de mulheres pré-menopausadas. No entanto, foram pouco estudados os efeitos dessa droga na fisiologia endócrina de pacientes no menacme. Seu efeito antiestrogênico na glândula mamária parece ocorrer principalmente por ação direta sobre os receptores mamários do que pelas alterações que promove na atividade hormonal^{8,17}.

Em nosso estudo, a concentração sérica de LH permaneceu estável em todos os grupos. Por outro lado, o FSH aumentou de forma significativa apenas no grupo que recebeu o tamoxifeno na dose de 20 mg/dia. Na literatura, a maioria dos autores não observou alteração no nível sérico das gonadotrofinas^{5,8}.

As dosagens de prolactina demonstraram diminuição significativa apenas no grupo C (20 mg/dia). Está bem estabelecido que o tamoxifeno, nessa dose, reduz o teor de prolactina, possivelmente em função de sua ação antiestrogênica sobre os lactótrofos na hipófise^{6,8,16}.

Os níveis de progesterona e o estradiol aumentaram de maneira significativa nos grupos B (10 mg/dia) e C (20 mg/dia), corroborando o achado de diversos autores^{14,15,16}. Segundo Jordan et al.⁸, essa potencialização da esteroidogênese deve-se à ação direta do tamoxifeno sobre o ovário.

Conforme o esperado, houve aumento significativo no teor sérico de SHBG tanto quando empregado nas doses de 10 quanto nas de 20 mg/dia. Essa elevação de SHBG, que resulta na diminuição da fração livre de estradiol, foi promovida pela ação estrogênio-agonista do tamoxifeno sobre o fígado¹⁰.

Nesse trabalho, demonstrou-se que o tamoxifeno, tal qual o clomifeno, estimula a esteroidogênese ovariana. Até o momento, não foi registrada nenhuma relação entre o uso crônico dessa droga e um possível efeito carcinogênico sobre o ovário⁵. Diferente do observado em mulheres pós-menopausadas, esse fármaco não aumenta a incidência de carcinoma endometrial em mulheres no menacme, possivelmente porque ainda continuam ovulando^{5,12}.

Como as usuárias de tamoxifeno permanecem férteis, torna-se obrigatório orientá-las, quando pré-menopausadas, sobre o uso de métodos contraceptivos, pois esse fármaco leva mais de dois meses para ser completamente eliminado e ainda não se conhece seu potencial teratogênico⁸.

Por fim, ressaltamos que a eficácia do tamoxifeno na redução da incidência do câncer de mama é motivada por sua ação estrogênio-antagonista no tecido mamário e não por mecanismo endócrino-gonadal, pois, como vimos, há aumento da atividade ovariana.

SUMMARY

Purpose: to evaluate the effects of tamoxifen (TAM) on plasma levels of estradiol, progesterone, prolactin, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and

steroid hormone-binding globulin (SHBG) when given to premenopausal women in the doses of 10 and 20 mg/day for 22 days.

Patients and Methods: a randomized double-blind study was performed with 43 premenopausal eumenorrheic women. The patients were divided into three groups: A (N = 15, placebo); B (N = 15, TAM 10 mg/day) and C (N = 13, 20 mg/day). They started taking an oral dose of TAM or placebo on the very first day of the menstrual cycle. Two hormone determinations were performed, both on the 22nd day of the menstrual cycle: the first in the cycle that preceded the use of the drug and the second, in the following cycle, after 22 days of using the medication. We used the Levine and Student tests in order to evaluate the homogeneity of the sample and the variation of the hormone determinations respectively.

Results: serum levels of estradiol, progesterone and SHBG increased significantly in groups B and C. In group C, we also observed increase in serum level of FSH ($p < 0.0045$) and a fall in prolactin level ($p < 0.0055$).

Conclusions: TAM promoted a significant increase in serum concentrations of estradiol, progesterone and SHBG either in the doses of 10 or 20 mg/day. However, significant increase in FSH and decrease in prolactin were obtained only with the dose of 20 mg/day.

KEY WORDS: Tamoxifen. Estradiol. Progesterone. Prolactin.

Referências

1. Cole MP, Jones CT, Todd ID. A new antiestrogenic agent in late breast cancer: an early clinical appraisal of ICI-46474. **Br J Cancer** 1971; **25**: 270-5.
2. EBCTCG - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. **Lancet** 1992; **339**: 1-15.
3. Fentiman IS, Caleffi M, Brame K, Chaudary MA, Hayward JL. Double-blind controlled trial of tamoxifen therapy for mastalgia. **Lancet** 1986; **1**: 287-8.
4. Fentiman IS, Caleffi M, Hamed H, Chaudary MA. Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial. **Br J Surg** 1988; **75**: 845-6, 1988.
5. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Occurrence of new primary cancers. **Lancet** 1989; **1**: 117-20.
6. Groom GV & Griffiths K. Effect of the anti-oestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, oestradiol and progesterone in normal premenopausal women. **J Endocrinol** 1976; **70**:421-8.
7. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. **J Clin Oncol** 1995; **13**: 513-29.
8. Jordan VC, Fritz NF, Langan-Fahey S, Thompson M, Tormey DC. Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long-term adjuvant therapy with tamoxifen as the single agent. **J Natl Cancer Inst** 1991; **83**: 1488-91.
9. Jordan VC. An overview of considerations for the testing of tamoxifen as a preventive for breast cancer. **Ann N Y Acad Sci** 1995: 141-7.
10. Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K, Gogas J, Markopoulos C, Alevizou-Terzaki V, Athanassiou P, et al. Sex hormones in postmenopausal women with breast cancer on tamoxifen. **Horm Res** 1997; **47**: 116-20.
11. Morettin PA, Bussab WO. Estatística básica - métodos quantitativos. 4 ed. São Paulo: Atual; 1987. p. 321.
12. Neter J, Wasferman W, Kutner MH. Applied linear statistical models: regression, analyses of variance and experimental designs. 3rd ed. Homewood: Richard D. Irwing; 1990. p.1181.
13. Powles TJ, Jones AL, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA, Treleavan J, et al. The Royal Marsden Hospital pilot tamoxifen chemoprevention trial. **Breast Cancer Res Treat** 1994; **31**: 73-82.
14. Quadros, L.G.A. - Avaliação da atividade proliferativa do epitélio mamário humano normal durante a administração de tamoxifeno. São Paulo, 1996. 71p. Tese - Doutorado - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.
15. Senior BE; Cawood ML, Oakey RE, Mckiddie JM, Siddle DR. A comparison of the effects of clomiphene and tamoxifen treatment on the concentrations of oestradiol and progesterone in the peripheral plasma of infertile women. **Clin Endocrinol** 1978; **8**: 381-9.
16. Sherman BM, Chapler FK, Crickard K, Wycoff D. Endocrine consequences of continuous antiestrogen therapy with tamoxifen in premenopausal women. **J Clin Invest** 1979; **64**: 398-404.
17. Uehara J, Nazário ACP, Rodrigues de Lima G, Simões MJ, Juliano Y, Gebrim LH. Effects of tamoxifen on the breast in the luteal phase of the menstrual cycle. **Int J Gynaecol Obstet** 1998; **62**: 77-82.
18. Walker KJ, Price-Thomas JM, Candlish W, Nicholson RI. Influence of the antioestrogen tamoxifen on normal breast tissue. **Br J Cancer** 1991; **64**: 764-68.