

Ginecomastia induzida por anti-histamínicos no tratamento da urticária crônica*

*Antihistaminic-induced gynecomastia in chronic urticaria treatment**

Ana Paula Fusel de Ue¹
Patrícia Karla de Souza⁴

Juliana Kida Ikino²
Osmar Rotta⁵

Wellington Jesus Furlani³

Resumo: Os anti-histamínicos são drogas muito usadas na prática do dermatologista, sendo a primeira escolha no tratamento da urticária crônica. Os efeitos colaterais mais comuns são os relacionados ao sistema nervoso central. A ginecomastia é decorrente de várias causas, entre elas a indução por drogas. Apresenta-se caso de ginecomastia induzida por anti-histamínico H1, em paciente em tratamento de urticária crônica. A investigação laboratorial e radiológica descartou outras causas para a ginecomastia, que involuiu com a retirada da medicação. Objetiva-se discutir os efeitos colaterais dos anti-histamínicos e apresentar caso de ginecomastia induzida por drogas.

Palavras-chave: Antagonistas de histamina; Ginecomastia; Urticária

Abstract: *Antihistaminic drugs are very commonly used in dermatological practice, and are the first-line therapy to chronic urticaria. The commonest side effects are related to the central nervous system. Gynecomastia, in turn, may be due to a myriad of disorders, including the use of medication. The case of H1 antihistaminic-induced gynecomastia in a patient undergoing chronic urticaria treatment is reported. Radiological and laboratorial investigations discarded other possible causes for the gynecomastia, which disappeared after removal of the medication. Antihistaminic-related side effects, including gynecomastia, are discussed.*

Keywords: *Gynecomastia; Histamine antagonists; Urticaria*

INTRODUÇÃO

Define-se urticária crônica pela presença de urticárias de tamanhos e formatos diversos, com duração inferior a 24 horas, diárias ou quase diárias, por período superior a seis semanas. A urticária crônica pode ser de causa física, alérgica, pseudo-alérgica, infecciosa ou relacionada a drogas, sendo denominada idiopática se nenhuma dessas causas for identificada. Cerca de um terço dos pacientes com urticária crônica idiopática apresenta auto-anticorpos liberadores de histamina

contra o receptor de alta afinidade de IgE (FcεRI) ou diretamente contra a IgE, o que indica um subgrupo de etiologia auto-imune.¹ A histamina é o principal mediador da urticária, e a ativação do receptor H1 causa o prurido e o edema cutâneo característicos, enquanto os receptores H2 têm papel menor na formação das urticárias. Assim, os antagonistas de receptores H1, chamados anti-histamínicos, são a medicação de primeira escolha para o tratamento da urticária crôni-

Recebido em 04.11.2005.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 07.05.2007.

* Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina - São Paulo (SP), Brasil. Conflito de interesse declarado: Nenhum

¹ Médica dermatologista do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina - São Paulo (SP), Brasil.

² Médica dermatologista - São Paulo (SP), Brasil.

³ Médico dermatologista da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina/Núcleo de Assistência à Saúde dos Funcionários (Nasf) - São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Médica dermatologista do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina. Coordenadora do Ambulatório de Urticária. São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Professor adjunto da disciplina de Dermatologia Geral, orientador do grupo de urticária e chefe do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina - São Paulo (SP), Brasil.

ca, com eficácia e segurança indiscutíveis.²

Pela semelhança com a molécula de histamina, os anti-histamínicos competem e bloqueiam os receptores H1. São rapidamente absorvidos no trato gastrointestinal e atingem picos de concentração plasmática em duas ou três horas, com tempo médio de ação de quatro a seis horas. São classificados em anti-histamínicos de primeira ou segunda geração segundo sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Os de primeira geração, chamados sedantes (hidroxizine, dexclorfeniramina, cipro-heptadina), apresentam efeitos colaterais como sedação, tontura, *tinitus*, incoordenação motora, diplopia e visão turva. Essas reações adversas desaparecem com a descontinuação do tratamento, porém tolerância à medicação é usual, não sendo necessária a suspensão da droga⁴. Sintomas de excitação do sistema nervoso central, como euforia, nervosismo, insônia e tremores, são incomuns, sendo mais descritos em crianças. Boca seca, retenção urinária, disúria e tosse são efeitos decorrentes de sua ação anticolinérgica. O uso dos anti-histamínicos de primeira geração tem sido limitado por seus efeitos colaterais, e sua indicação como monoterapia tende a ser evitada. Atualmente a segunda geração de anti-histamínicos H1, chamados não sedantes (cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, rupatadina, ebastina), é o tratamento preferencial para a urticária. Apresentam como principal vantagem baixa sedação nas doses recomendadas, além de mínimos efeitos anticolinérgicos.

Os esquemas de tratamento são variados, e recomenda-se iniciar o tratamento com anti-histamínicos H1 não sedantes ou minimamente sedantes.⁵ A adição de anti-histamínico H1 sedante pode ser benéfica em pacientes ansiosos ou para os quais a sedação noturna é desejada. É prática comum o uso de altas doses de anti-histamínicos H1 sedantes e não sedantes, acima das recomendadas pelos fabricantes, em pacientes gravemente afetados, visando a benefício adicional com o bloqueio total dos receptores H1.⁶ A adição de um antagonista de receptor H2 (ranitidina, cimetidina) ao tratamento pode ser útil para maximizar os efeitos anti-histamínicos.⁷ É preferível o uso da ranitidina à cimetidina, visto que a última apresenta em usos prolongados e em altas doses efeitos colaterais antiandrogênicos. Ao estimular a produção de prolactina e inibir o citocromo P450, a cimetidina promove o aumento da concentração plasmática do estradiol em homens, levando à perda da libido, impotência sexual e ginecomastia.⁸

A ginecomastia é o aumento benigno da mama masculina pela proliferação do tecido glandular. Frequentemente o aumento é assimétrico ou unilateral e deve ser distinguido daquele decorrente da obesidade (pseudoginecomastia) e de tumores mamários (carcinoma, <1% na população masculina). As causas são

múltiplas, incluindo idiopática (25%), de caráter benigno, como as decorrentes da puberdade (25%) e senilidade, ou secundárias a doenças renais (1%), hepáticas (8%) e endócrinas (11%) como hiperprolactinemia, hipertireoidismo, hipogonadismo e síndrome de Klinefelter. A ginecomastia pode ser o primeiro sinal de neoplasias extramamárias (3%) como tumores testiculares, adrenais, o carcinoma broncogênico e hepatocelular.⁹ Causa freqüente é a ginecomastia induzida por drogas (10-20%), que inclui após a retirada da droga. Podem-se citar: hormônios andrógenos e esteróides anabólicos, gonadotrofina coriônica, estrógenos; antiandrogênicos como ciproterona e flutamida; antibióticos, antifúngicos e antiparasitários como isoniazida, cetoconazol e metronidazol; antiulcerosos como cimetidina, omeprazol e ranitidina; agentes quimioterápicos como ciclofosfamida; drogas de ação cardiovascular como amiodarona, captopril, digitoxinas, enalapril, metil-dopa, nifedipina, reserpina, verapamil; drogas psicoativas como diazepam, haloperidol, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos; drogas de abuso como anfetaminas, heroína, maconha; drogas anti-histamínicas como hidroxizine, cetirizina e loratadina e outras como penicilamina, fenitoína e antiretrovirais.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 32 anos, procurou o Serviço de Dermatologia do Hospital São Paulo com história de lesões pruriginosas pelo corpo há um ano, com duração de cerca de 24 horas. Apresentava ao exame dermatológico placas e pápulas eritemato-edematosas de formatos diversos com distribuição difusa na face, no tórax e nos membros (Figura 1). Negava quaisquer fatores desencadeantes. Foi feita hipótese



FIGURA 1: Exame dermatológico com placas e pápulas eritemato-edematosas de formatos diversos com distribuição difusa no tórax

diagnóstica de urticária crônica idiopática, cuja biópsia de pele foi compatível (urticária eosinofílica). Foi prescrito hidroxizine 50mg/dia e fexofenadina 180mg/dia por três meses, sem controle do quadro de forma satisfatória. Assim, optou-se pelo aumento gradativo da dose do hidroxizine de 50mg para 75mg e, então, para 100mg/dia, além da troca da fexofenadina pela desloratadina 5mg/dia.

Cerca de três meses após a troca, observou-se aumento do volume mamário bilateral, assintomático (Figura 2 A e B). Foi suspenso o uso do hidroxizine e da desloratadina com substituição por cipro-heptadina 4mg/dia. Em três semanas não se observou involução da ginecomastia nem melhora do quadro urticariforme, assim, substituiu-se a cipro-heptadina pelo maleato de dexclorfeniramina 8mg/dia.

O paciente foi encaminhado ao setor de mastologia e realizou mamografia, que indicou a presença de tecido fibroglandular na região retroareolar bilate-

ral, compatível com ginecomastia (Figura 3). Exames gerais como hemograma, perfil hepático e renal, dosagens hormonais de prolactina, progesterona, estradiol, testosterona livre e total e perfil tireoideano apresentavam-se normais. Radiografia de crânio mostrou sela túrcica normal, descartando etiologia tumoral e endócrina. Assim, a equipe de mastologia considerou o diagnóstico de ginecomastia induzida por drogas o mais provável.

A involução do volume mamário ocorreu cerca de nove meses após a descontinuação do hidroxizine e da desloratadina, em uso do maleato de dexclorfeniramina. Esse, pelo insucesso no controle das lesões cutâneas, foi substituído pela fexofenadina 180mg/dia, droga que o paciente já havia utilizado sem apresentar qualquer efeito colateral, porém sem melhor resultado.

Introduziu-se corticoterapia oral (30mg/dia), porém a regressão da dose levou à recrudescência das lesões. Outros tratamentos, como metotrexate 15mg/semana por seis meses e dapsona 100mg/dia por cinco meses, tampouco promoveram controle da urticária.

DISCUSSÃO

Na literatura médica, existem relatos de caso de ginecomastia induzida por inúmeras drogas, entre elas a cimetidina, o hidroxizine¹⁰, a cetirizina¹¹ e a loratadina. No caso relatado não foram encontradas outras causas para a ginecomastia, que regrediu nove meses após a retirada da desloratadina, do hidroxizine e da cipro-heptadina. Durante o uso do hidroxizine associado à fexofenadina não ocorreu aumento do volume mamário; esse se desenvolveu três meses após a associação da desloratadina ao hidroxizine. A

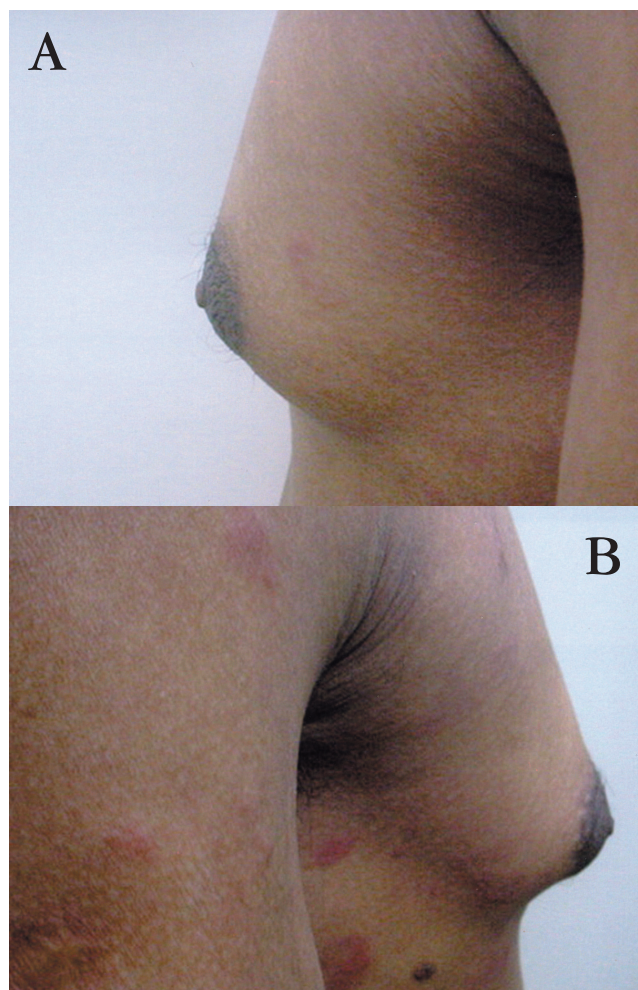


FIGURA 2: A - Aumento do volume mamário D. Placas e pápulas eritemato-edematosas no tórax e nos membros superiores B - Aumento do volume mamário E. Placas e pápulas eritemato-edematosas no tórax e nos membros superiores

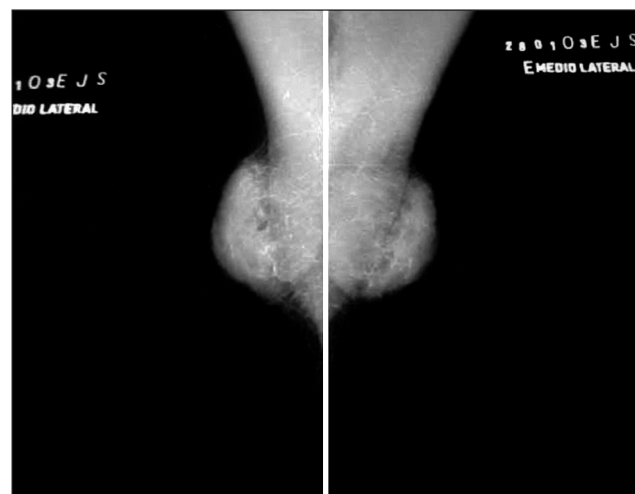


FIGURA 3: Mamografia com presença de tecido fibroglandular na região retroareolar bilateral, compatível com ginecomastia

involução da ginecomastia deu-se em vigência do uso do maleato de dexclorfeniramina, e o posterior uso da fexofenadina, em monoterapia, não desencadeou crescimento mamário.

A ginecomastia surgiu durante a associação do hidroxizine com a desloratadina. Não é possível distinguir qual droga especificamente ocasionou a ginecomastia, uma vez que nenhuma dessas teve seu uso experimentado isoladamente antes ou após a regressão da ginecomastia. Pode-se questionar se o sinergismo entre essas drogas e o uso de doses acima das preconizadas, no caso do hidroxizine, foram os responsáveis pela ginecomastia.

O hidroxizine é anti-histamínico muito utilizado na prática dos autores no ambulatório de urticária do Hospital São Paulo. É freqüentemente prescrito em doses acima das preconizadas pelos fabricantes ou associado a outras drogas anti-histamínicas não sedantes, e, até então, nenhum caso de ginecomastia, associado a seu uso, havia sido observado. Na literatura encontraram-se artigos que apenas citam esse efeito adverso e que não fornecem

mais detalhes sobre a citação.¹² A desloratadina é um novo anti-histamínico de segunda geração, sendo o metabólito ativo primário da loratadina. Estudos recentes têm demonstrado que a desloratadina é cerca de 10 a 20 vezes mais potente na ligação com o receptor H1 que a loratadina in vitro, com maior potência anti-histamínica e bom perfil de segurança.¹³ Não há relatos de ginecomastia descritos com seu uso.

O paciente relatado apresenta quadro de urticária crônica idiopática, de provável etiologia autoimune, com difícil controle e sem resposta aos anti-histamínicos H1, assim como ao metotrexate e dapsona. O uso de corticosteróide oral propicia o melhor resultado, porém o paciente já apresenta efeitos colaterais do uso crônico.

Objetivou-se discutir os efeitos colaterais dos anti-histamínicos e apresentar um efeito adverso pouco descrito, a ginecomastia secundária ao seu uso. E ainda frisar a dificuldade no manejo terapêutico de um quadro de urticária crônica com o uso restrito desse grupo de drogas. □

REFERÊNCIAS

1. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med.* 1995;332:1767-2.
2. Kozel MMA, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs.* 2004;64:2515-36.
3. Grattan CEH, Black AK. Urticaria and Mastocytosis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology.* 7th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2004. p.4714 -6.
4. Garrison JC. Histamine, bradikinin, 5-hydroxytryptamine, and their antagonists. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* New York: Pergamon Press; 1990. p.574-88.
5. Grattan CEH, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angioedema. *Br J Dermatol.* 2001;144:708-14.
6. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:645-60.
7. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:465-74.
8. Brunton LL. Agents for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990. p.897-913.
9. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med.* 1993;328:490-5.
10. Ersek RA, Schaeferle M, Beckham PH, Salisbury MA. Gynecomastia: a clinical review. *Aesthet Surg J.* 2000;20:381-6.
11. Louis MP, Héran I, Peyrière H, Blayac JP, Hillaire-Buys D. Two cases of gynecomastia with cetirizine, a second-generation antihistamine. *Therapie.* 2004;59:163-4.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Ana Paula Fusel de Ue
Av. Ana Costa 311, cj 72 - Gonzaga
11060 001 - Santos - SP
Tel/Fax: (13) 3222-43-96
E-mail: anapaulaue@botmail.com
anapaulaue@uol.com.br

Como citar este artigo: Ue APF, Ikino JK, Furlani WJ, Souza PK, Rotta O. Ginecomastia induzida por anti-histamínicos no tratamento da urticária crônica. *An Bras Dermatol.* 2007;82(3):253-6.