

MANEJO DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO ANTI-HISTAMÍNICO UTILIZADO DURANTE PREPARO PARA INFUSÃO DE QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Géssica Teixeira da Silva ¹
Trícia Maiara dos Santos Gomes ²
Ingrid Cabral de Melo Silva ³
Thamires Lira Fonseca Pereira ⁴

RESUMO

Um protocolo de tratamento antineoplásico comumente envolve o uso de medicamentos de suporte para profilaxia e manejo de reações adversas esperadas com o uso dos quimioterápicos e antineoplásicos. Protocolos com taxanos requerem o uso de anti-histamínicos, antieméticos e corticóides no preparo do paciente para receber o medicamento principal. Foi conduzida uma revisão da literatura e estudo de casos clínicos relevantes em uma instituição oncológica para avaliar os efeitos da reação adversa aos anti-histamínicos de primeira geração durante tratamento oncológico. O trabalho foi submetido ao comitê de Ética em Pesquisa com Seres humanos através da Plataforma Brasil, sendo aprovado com o número de parecer 4.345.810, do comitê de ética em pesquisa com seres humanos do Hospital Universitário Lauro Wanderley – UFPB. Dentre os medicamentos de suporte utilizados, está a difenidramina, um anti-histamínico agonista inverso dos receptores H₁ da histamina, que age reduzindo os sintomas deflagrados pela liberação de histamina em possíveis reações alérgicas mediadas pela infusão do citostático ao ligar-se ao receptor H₁ e impedir a ligação da histamina endógena. Foi observado que os pacientes que apresentavam a reação adversa queixavam-se de sensação de extrema inquietação, agitação motora, movimentos involuntários de membros, principalmente inferiores e mal-estar generalizado. Essas reações são muito semelhantes aos sintomas da reação extrapiramidal, ocasionada pela alteração do metabolismo, secreção e ação do neurotransmissor serotonina. A difenidramina atravessa a barreira hematoencefálica e antagoniza os receptores H₁ no sistema nervoso central, resultando em sonolência. Esse mecanismo pode estar por trás de reações adversas cruzadas com benzodiazepínicos, antidepressivos e outros mecanismos que agem a nível de Sistema Nervoso Central, afetando o bem-estar e segurança dos pacientes em tratamento oncológico e explicando os quadros observados nos pacientes estudados.

Palavras-chave: Antihistamínico, Difenidramina, Taxanos, Oncologia, Reação Adversa.

¹ Doutoranda pelo curso de pós-graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, gessica.tsilva37@gmail.com;

² Especialista em Farmácia Oncológica pela Faculdade IDE - PE, tricia_maayara@yahoo.com.br;

³ Graduada em Farmácia pela Faculdade Maurício de Nassau - UNINASSAU, ingridmello1234@gmail.com;

⁴ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Modelos de Decisão e Saúde da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, thamireslirafonseca@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Um protocolo de tratamento antineoplásico pode incluir apenas o medicamento citotóxico, imunobiológico, hormonioterápico ou uma dentre outras modalidades de classes terapêuticas disponíveis, mas comumente envolve o uso concomitante ou prévio de medicamentos de suporte para profilaxia e manejo de reações adversas esperadas com o uso dos quimioterápicos¹. Por exemplo, protocolos com taxanos envolvem o uso de anti-histamínicos, antieméticos e corticóides no preparo do paciente para receber o medicamento principal e assim evitar as reações alérgicas que comumente se desenvolvem durante a infusão dos representantes dessa classe terapêutica, o paclitaxel e o docetaxel².

Dentre os medicamentos de preparo utilizados para essa terapêutica de suporte, está a difenidramina, um anti-histamínico antagonista dos receptores H₁ da histamina, considerado antagonista mas que age, de fato, por agonismo inverso, se ligando ao receptor e impedindo que ele seja ativado pelo agonista endógeno, a histamina, bloqueando assim a via de sinalização histaminérgica, responsável por uma parte significativa das reações adversas aos quimioterápicos, sobretudo as reações infusionais¹.

Enquanto o perfil de efeitos adversos dos antihistamínicos H₁ de segunda geração foi extensamente investigado, não foram conduzidos estudos de segurança a longo prazo dos anti-histamínicos H₁ de primeira geração, a despeito de seu uso por mais de 6 décadas². Houve uma aceitação geral de seus efeitos depressores do sistema nervoso central (SNC) e os estudos sobre interações medicamentosas ficaram restritos a isso³. Logo, há de se falar sobre as reações não estudadas e até então não atribuídas a essa classe terapêutica, bem como as que resultam de possíveis interações medicamentosas².

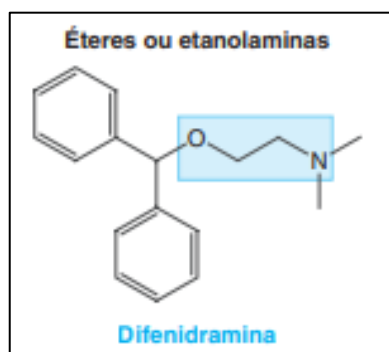


Figura 1. Estrutura química do medicamento difenidramina (extraído de Golan, 2017).

A estrutura básica dos anti-histamínicos H_1 de primeira geração consiste em dois anéis aromáticos ligados a um arcabouço de etilamina substituído, como mostrado na figura 1⁴. Isso confere elevada lipossolubilidade à molécula, facilitando sua entrada via barreira hematoencefálica bem como diminuindo sua redistribuição sanguínea a partir do SNC, permitindo as reações adversas esperadas desse medicamento, como sonolência, letargia e diminuição da concentração. Esses compostos são neutros em pH fisiológico e atravessam rapidamente a barreira hematoencefálica, se ligando aos receptores H_1 no sistema nervoso central³.

Os anti-histamínicos H_1 também podem ser utilizados no tratamento da cinetose, náusea e vômitos associados à quimioterapia e insônia⁵. Ao inibir os sinais histaminérgicos do núcleo vestibular para o centro do vômito na medula oblonga, os antihistamínicos H_1 como o dimenidrinato, a difenidramina, a meclizina e a prometazina mostram-se úteis como agentes antieméticos⁴. Isso atribui mais um motivo para uso desse medicamento no preparo para infusão de quimioterápicos tradicionais ou citotóxicos³.

Por antagonizarem os efeitos dos neurotransmissores da histamina sobre os receptores H_1 no SNC (particularmente no hipotálamo) e na periferia há ainda um risco ao desenvolvimento de toxicidade do SNC, que aumenta em pacientes com baixa massa corporal, disfunção hepática ou renal grave e uso concomitante de drogas, como o álcool⁶. O paciente oncológico pode, por vezes, apresentar algumas dessas condições, seja em decorrência da doença oncológica, seja por efeito do tratamento antineoplásico⁵.

Esse estudo tem o objetivo de publicar informações científicas para melhoria de processos e mudança de conduta dos profissionais de saúde ao observarem sinais e sintomas como os descritos na pesquisa.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento desta pesquisa serão respeitados os princípios éticos que estão previstos na Resolução 466/2012, do CNS/MS e Carta Circular nº. 039/2011/CONEP/CNS/GB/MS, que trata de estudos utilizando dados de prontuários de pacientes, e a inviabilidade de obter anuência direta dos participantes. O estudo em questão não apresenta riscos em potencial à saúde ou a vida dos participantes, tendo em vista que não haverá contato direto com os usuários.

O presente estudo trata-se de uma pesquisa quantitativa, de caráter retrospectivo, observacional de pacientes tratados no Centro Paraibano de Oncologia (CPO-PB) durante o

período de janeiro a dezembro de 2018 através de análise documental, sem finalidade acadêmica. A pesquisa partiu do interesse dos profissionais em aumentar a divulgação em saúde na área do trabalho, contribuindo para a partilha de saberes na prática clínica.

A amostra será constituída de todos os pacientes atendidos no período excluindo os que não atendem aos critérios de elegibilidade, considerando um mínimo de 30% do número total para o estudo, ou seja, foram atendidos 700 pacientes, a amostra terá no mínimo 490 prontuários – amostra por conveniência.

No ano de 2018, foram atendidos no serviço um número de 700 usuários em quimioterapia, diante disso, será considerada uma população de 700 prontuários, onde serão avaliados pela equipe de pesquisadores um $n = 672$ prontuários, considerando grau de confiança de 99% e margem de erro $\pm 1\%$. Trata-se de amostra por conveniência, estipulando o número aproximado de prontuários que atendam aos critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Critérios de elegibilidade

Pacientes acima de 18 anos que realizaram tratamento antineoplásico no Centro Paraibano de Oncologia – cerca 700 pacientes no ano de 2018.

Critérios de exclusão

- Pacientes que não realizaram pelo menos uma (01) aplicação de terapia antineoplásica no ano de 2018;
- Pacientes submetidos apenas a terapias de suporte.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

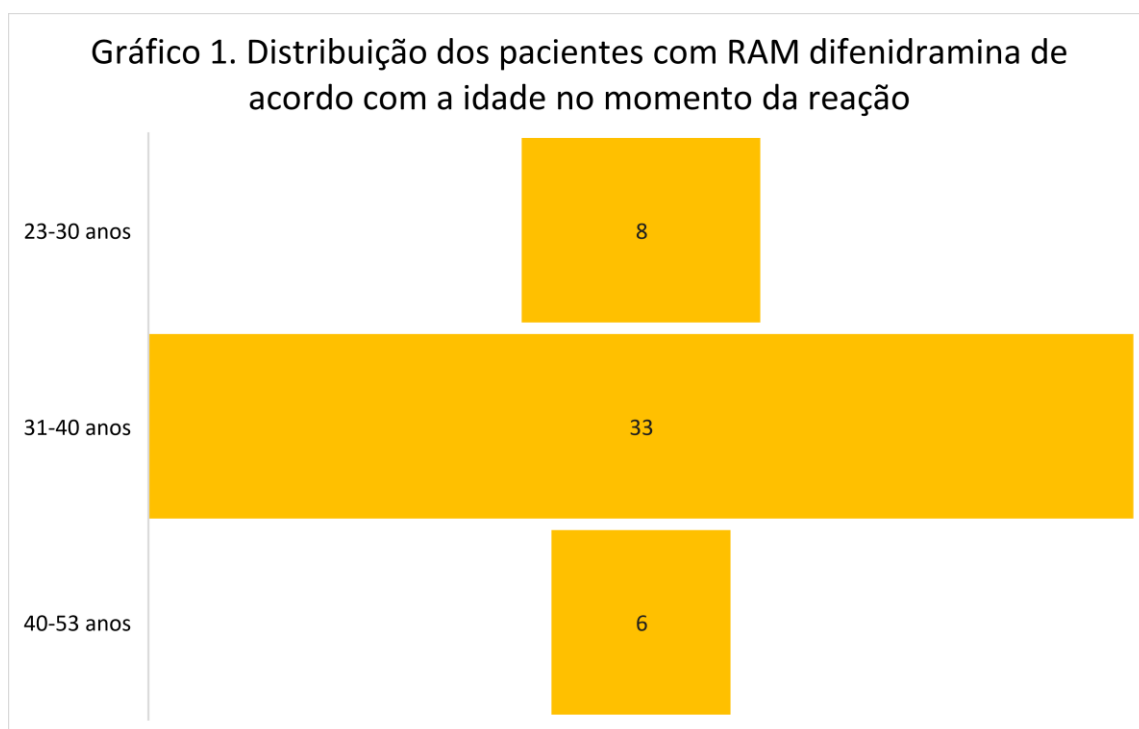
Foram avaliados 490 prontuários de pacientes atendidos do serviço, atendendo aos critérios de elegibilidade propostos. Dentro desse universo foram separados 230 prontuários onde havia alguma notificação de farmacovigilância ou evolução farmacêutica de provável reação adversa a medicamentos.

Os prontuários de reações adversas foram separados em grupos de acordo com o medicamento envolvido na reação, o primeiro grupo era de pacientes com RAM antineoplásicos em geral, um segundo grupo dos pacientes com RAM das classes farmacológicas diversas, os medicamentos de suporte, e outro grupo de prontuários com relatos de RAM tanto a

antineoplásicos como a suporte, o trabalho foi desenvolvido em cima dos prontuários do segundo grupo.

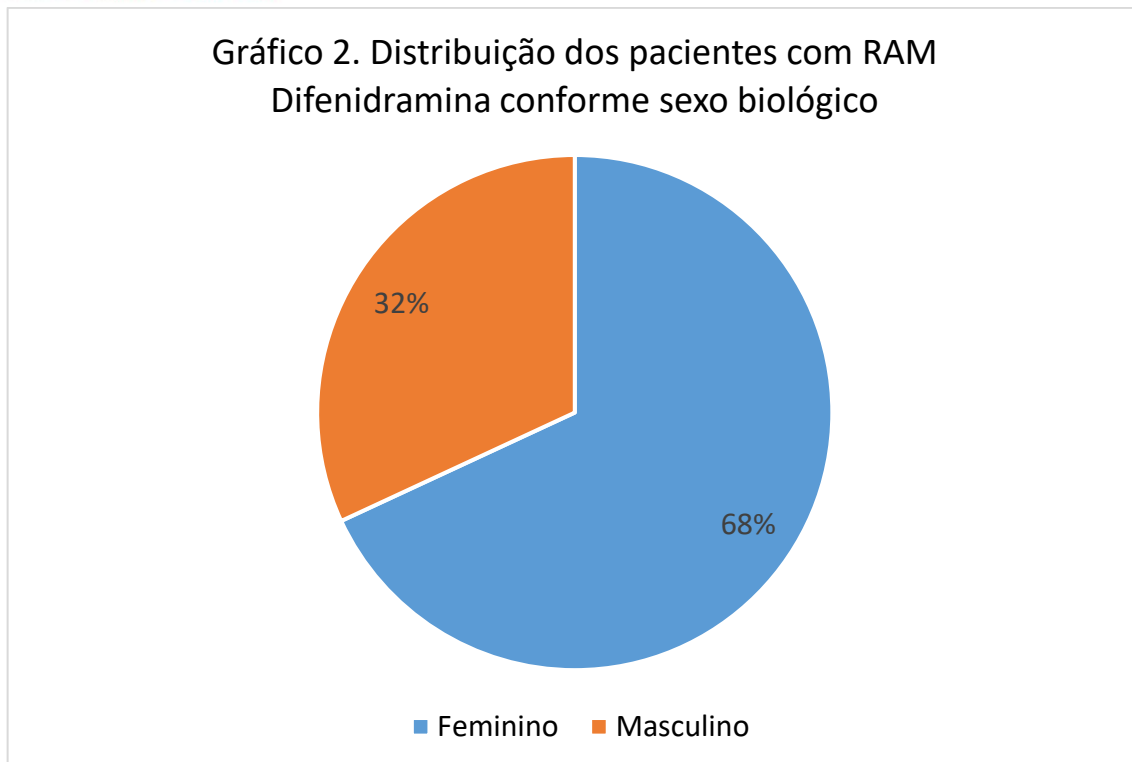
Um total de 187 prontuários continham relato de reações adversas infusionais ou tardias aos medicamentos de suporte, porém, dentro desse número, o total de pacientes/prontuários com reação ao medicamento específico difenidramina foi de 47 prontuários, o que representa um percentual de 20% do total de reações adversas notificadas ou relatadas no serviço.

A difenidramina é um medicamento considerado de alto risco para idosos devido seus efeitos adversos, porém foi observado que a idade dos pacientes que apresentaram a reação a esse medicamento não era maior que 53 anos, sendo 23 anos a idade mínima e 53 a idade máxima dentro dos 47, distribuídos de acordo com o gráfico 1⁷.



Os pacientes eram na maioria do sexo feminino, conforme gráfico 2, sendo 32 mulheres (68%) e 15 homens (32%). Haver um número maior de mulheres comparado ao número de homens é algo comum e esperado nos serviços de saúde, inclusive nos serviços de oncologia⁷. Existe todo um aparato social que leva as mulheres a cuidarem mais da saúde e procurarem um serviço especializado de forma mais rápida para tratar alguma anormalidade⁹. Os homens, em geral, procuram os serviços de saúde de forma mais tardia, constituindo a menor parcela da população em tratamento para o câncer não só no Brasil, mas também mundialmente¹¹.

Gráfico 2. Distribuição dos pacientes com RAM
Difenidramina conforme sexo biológico

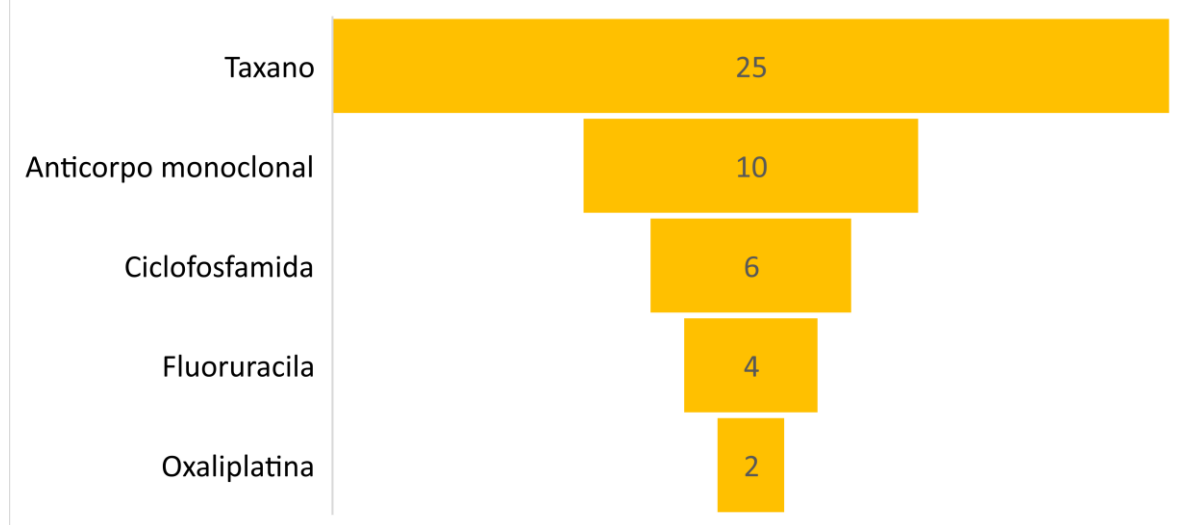


Quanto ao protocolo antineoplásico, 25 pacientes faziam um protocolo com taxano, 4 com fluoruracila, 6 utilizavam ciclofosfamida, 2 usavam oxaliplatina e 10 pacientes recebiam algum anticorpo monoclonal que justificava o uso do medicamento difenidramina no preparo da infusão ou para conter alguma reação adversa ao antineoplásico, gráfico 3. Esse resultado vai de encontro às projeções anuais dos institutos de pesquisa para o câncer brasileiros, são tratamentos para os problemas oncológicos mais comuns e que afetam maior número de brasileiros: câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de próstata e os tumores do trato gastrointestinal¹⁸.

A idade não era o principal fator envolvido das reações adversas ao medicamento difenidramina, como seria esperado para o caso de pacientes idosos. Diante disso, foram investigados outros fatores que pudessem estar envolvidos. Isso é algo inesperado na medida em que os estudos de farmacologia e mesmo os protocolos de segurança dos pacientes trazem a idade como um fator praticamente determinante para a ocorrência de reações adversas, sobretudo de fármacos como a difenidramina, considerado potencialmente perigoso para pacientes com mais de 65 anos²¹.

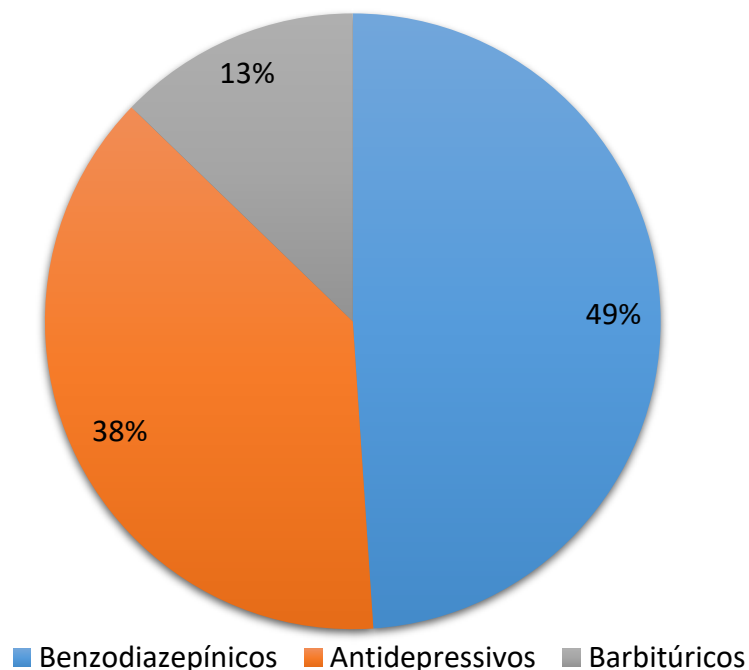
Esse foi justamente o resultado observado que precisou ser aprofundado em hipóteses farmacológicas para explicar o motivo de sua ocorrência, não necessariamente relacionado à idade, mas outros fatores estavam substancialmente presentes nesses pacientes para a existência dessas reações semelhantes no grupo acompanhado.

Gráfico 3. Protocolos antineoplásicos com uso de difenidramina nos relatos encontrados



Durante a conciliação medicamentosa desses pacientes foi observado o uso de medicamentos do tipo benzodiazepínicos, barbitúricos e antidepressivos em todos os usuários que apresentaram sinais e sintomas característicos de resposta autônoma exacerbada com movimento involuntário de membros, principalmente os membros inferiores, taquicardia, angústia respiratória com taquipneia, vertigem/tontura e tremores disseminados⁸. Essas classes farmacológicas são comumente utilizadas pelos pacientes oncológicos, uma vez que estão mais facilmente submetidos a emoções nem sempre controladas de forma efetiva sem o uso de uma farmacoterapia adequada, como distúrbios do sono, quadros depressivos, ansiedade generalizada e outros problemas de saúde relacionados ao controle emocional²⁴.

Gráfico 4. Medicamentos em uso pelos pacientes em tratamento antineoplásico com RAM difenidramina



Hipótese anticolinérgica

Os principais efeitos adversos dos anti-histamínicos H_1 consistem em toxicidade do SNC, toxicidade cardíaca e efeitos anticolinérgicos⁹.

Os efeitos adversos dos agentes anticolinérgicos no indivíduo podem incluir encefalopatia aguda (delírio, estado confusional), quedas, retenção urinária, constipação e exacerbação e descompensação de déficits cognitivos, funcionais e comportamentais subjacentes (particularmente em pacientes com demência), podendo exigir maiores cuidados e hospitalização¹⁰. Muitos medicamentos de venda livre possuem efeitos anticolinérgicos¹¹, por exemplo, um medicamento comum que provoca confusão mental e disfunção autonômica no indivíduo idoso e nos indivíduos com comprometimento cognitivo é a difenidramina, um anti-histamínico comum com propriedades anticolinérgicas, que também é utilizado como hipnótico, isoladamente ou em associação com acetaminofeno¹².

Antagonismo de receptores nicotínicos ou muscarínicos

Os efeitos adversos anticolinérgicos, que são mais proeminentes com os anti-histamínicos H₁ de primeira geração do que com os de segunda geração, consistem em dilatação da pupila, ressecamento dos olhos, boca seca e retenção e hesitação urinárias¹⁴. A overdose fatal dos anti-histamínicos H₁ de primeira geração deve-se, mais provavelmente, aos efeitos adversos profundos sobre o SNC do que aos efeitos cardíacos adversos¹⁵.

Conduta e manejo

Ao observar os sintomas resultantes da provável interação medicamentosa da difenidramina com os psicotrópicos em uso pelos pacientes e serem levantadas as hipóteses relacionadas aos receptores nervosos centrais de neurotransmissores como acetilcolina e serotonina, levantou-se a hipótese de que a velocidade da ocupação desses receptores poderia estar envolvida com o deflagrar da reação adversa, de forma que quanto mais rápido a difenidramina chegasse aos receptores mais intensa seria a resposta adversa¹⁶.

Pensando nisso, foi feita a infusão da difenidramina de forma mais lenta que a normalmente realizada¹⁵. Recomenda-se administrar a difenidramina intravenosa durante 15 minutos, foram feitos testes com infusão em 20 e 30 minutos em pacientes em uso de psicotrópico e observou-se que eles não apresentaram as reações características da interação, obtendo ótimos resultados do preparo para infusão do quimioterápico e sem danos relacionados à interação medicamentosa¹⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi observado clinicamente que a reação adversa ao medicamentos difenidramina era mais incidente em pacientes que faziam uso de psicotrópicos, sobretudo benzodiazepínicos, barbitúricos e antidepressivos tricíclicos, independente da idade ou do sexo biológico dos usuários, mesmo que seja esperado reações semelhantes ao mesmo medicamento apenas em pacientes idosos.

A conduta indicada pela equipe de farmacêuticas de reduzir o tempo de infusão do medicamento pela equipe de enfermagem, responsável pela administração do medicamento no preparo infusional antineoplásico, gerou resultados positivos para manutenção do medicamento no esquema terapêutico e redução das reações adversas infusionais nos pacientes.

Quando a orientação farmacêutica de reduzir a velocidade de infusão não era seguida por algum motivo, seja porque a equipe de enfermagem não conseguiu administrar de forma

mais lenta seja porque o próprio paciente alterou a velocidade de infusão, as reações adversas eram mais intensas que na primeira vez e o medicamento precisava ser totalmente retirado do esquema terapêutico do paciente, precisando utilizar substitutos para continuidade do tratamento antineoplásico.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao serviço de saúde Centro Paraibano de Oncologia, por nos permitir o desenvolvimento desse trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Vermunt MA, Bergman AM, der Putten EV, Beijnen JH. The intravenous to oral switch of taxanes: strategies and current clinical developments. *Future Oncol.* 2021 Apr;17(11):1379-1399. doi: 10.2217/fon-2020-0876. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33356545.
2. Mosca L, Ilari A, Fazi F, Assaraf YG, Colotti G. Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resist Updat.* 2021 Jan;54:100742. doi: 10.1016/j.drug.2020.100742. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33429249.
3. Orr B, Edwards RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Dec;32(6):943-964. doi: 10.1016/j.hoc.2018.07.010. PMID: 30390767.
4. Lange BM, Conner CF. Taxanes and taxoids of the genus *Taxus* - A comprehensive inventory of chemical diversity. *Phytochemistry.* 2021 Oct;190:112829. doi: 10.1016/j.phytochem.2021.112829. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34329937; PMCID: PMC8393860.
5. Lorenzen S, Stahl M, Hofheinz RD, Al-Batran SE, Lordick F. Influence of Taxanes on Treatment Sequence in Gastric Cancer. *Oncol Res Treat.* 2020;43(1-2):42-47. doi: 10.1159/000503428. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31634892.
6. Picard M. Management of Hypersensitivity Reactions to Taxanes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Nov;37(4):679-693. doi: 10.1016/j.iac.2017.07.004. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28965634.
7. GB Souza, KTM Demartini, L Santos, F Nucci, CTD Neves, JWG Costa, NF Paes, MS Borges, LF Melo-Neto, MM Salles. Mucosite e fórmulas farmacêuticas magistrais para uso em pacientes em cuidados paliativos oncológicos: revisão de literatura. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, Volume 43, Supplement 1, 2021, Pages S464-S465, ISSN 2531-1379, <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.801>.
8. GB Souza, KTM Demartini, L Santos, CTD Neves, JWG Costa, NF Paes, MS Borges, LF Melo-Neto, F Giordani, MM Salles, orientação farmacêutica como estratégia de educação em saúde e cuidado ao paciente em quimioterapia. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, Volume 43, Supplement 1, 2021, Pages S465-S466, ISSN 2531-1379, <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.802>.

9. Angulo, N. Y., Castaño Arias, P. A., & Parada Pérez, A. M. (2022). Uso de emulsiones lipídicas en el tratamiento exitoso de un caso de intoxicación por difenhidramina. *Medicina UPB*, 41(2), 157–160. <https://doi.org/10.18566/medupb.v41n2.a08>
10. Scavone, J.M., Luna, B.G., Harmatz, J.S., von Moltke, L. and Greenblatt, D.J. (1990), Diphenhydramine kinetics following intravenous, oral, and sublingual dimenhydrinate administration. *Biopharm. Drug Dispos.*, 11: 185-189. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510110302>
11. Abernathy A, et al. 2017. Transient fetal tachycardia after intravenous diphenhydramine administration. *Obstet Gynecol.* 130(2):374-376. [[PubMed](#)]
12. Aldridge T, et al. 2014. First-trimester antihistamine exposure and risk of spontaneous abortion or preterm birth. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Oct 23 (10):1043-50. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
13. Hara GS, et al. 1980. Dramamine in labor: potential boon or a possible bomb? *J Kans Med Soc* 81(3):134-136, 155. [[PubMed](#)]
14. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, Mergenhagen KA. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther.* 2016 Nov;38(11):2340-2372. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.09.010. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27751669.
15. von Brevern M, Lempert T. Vestibular Migraine: Treatment and Prognosis. *Semin Neurol.* 2020 Feb;40(1):83-86. doi: 10.1055/s-0039-3402067. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31887753.
16. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Antiemetic Agents. 2018 Jan 15. PMID: 31643401.
17. Bina B, Hersh EV, Hilario M, Alvarez K, McLaughlin B. True Allergy to Amide Local Anesthetics: A Review and Case Presentation. *Anesth Prog.* 2018 Summer;65(2):119-123. doi: 10.2344/anpr-65-03-06. PMID: 29952645; PMCID: PMC6022794.
18. Robblee J, Grimsrud KW. Emergency Department and Inpatient Management of Headache in Adults. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 Mar 18;20(4):7. doi: 10.1007/s11910-020-01030-w. PMID: 32189074.

19. Panula P. Histamine receptors, agonists, and antagonists in health and disease. *Handb Clin Neurol.* 2021;180:377-387. doi: 10.1016/B978-0-12-820107-7.00023-9. PMID: 34225942.
20. Abad VC, Guilleminault C. Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management. *Drugs Aging.* 2018 Sep;35(9):791-817. doi: 10.1007/s40266-018-0569-8. PMID: 30058034.
21. Drugs for allergic rhinitis and allergic conjunctivitis. *Med Lett Drugs Ther.* 2021 Apr 19;63(1622):57-64. PMID: 33848281.
22. Eroglu N, Erduran E, Reis GP, Bahadır A. Chemotherapy-related fever or infection fever? *Support Care Cancer.* 2021 Apr;29(4):1859-1862. doi: 10.1007/s00520-020-05670-z. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32789623.
23. Hamano H, Ikeda Y, Goda M, Fukushima K, Kishi S, Chuma M, Yamashita M, Niimura T, Takechi K, Imanishi M, Zamami Y, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, Miyamoto L, Ishizawa K, Fujino H, Tamaki T, Aihara KI, Tsuchiya K. Diphenhydramine may be a preventive medicine against cisplatin-induced kidney toxicity. *Kidney Int.* 2021 Apr;99(4):885-899. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.041. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33307103.
24. Saldanha IJ, Roth JL, Chen KK, Zullo AR, Adam GP, Konnyu KJ, Cao W, Bhuma MR, Kimmel HJ, Mehta S, Riester MR, Sorial MN, Balk EM. Management of Primary Headaches in Pregnancy [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Nov. Report No.: 20(21)-EHC026. PMID: 33263968.