

Difenidramina 50 mg/ml - ampola 1 ml e seu processo de padronização no âmbito do Distrito Federal

Diphenhydramine 50 mg/ml - 1 ml ampoule and its standardization process in the Federal District

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva¹

Marcus Tulio Batista Silva

Walleska Fidelis Gomes Borges

¹ Secretária de Estado da Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Brasília, Brasil.

Autor correspondente:

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva

juliana_alves13@msn.com

Resumo:

O medicamento denominado difenidramina 50 mg/ml - ampola 1 ml é indicado no tratamento para prevenção e tratamento de reações alérgicas relacionadas à transfusão de sangue ou plasma e como adjuvante da epinefrina na anafilaxia. Foi solicitada padronização desse medicamento na Relação de Medicamentos do Distrito Federal (REME-DF), juntamente com o medicamento cimetidina 150 mg/ml ampola 2 ml, com indicação de bloqueio histamínico pré-quimioterapia (pré-QT). Para isso foi utilizada ferramenta de avaliação de tecnologias em saúde, por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline via PubMed; Embase, Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. Diante dessa solicitação, recebida pela CCFT, foi feita a análise considerando literatura atualizada sobre esse produto. Foram encontrados 655 artigos, sendo 7 incluídos nessa análise. Como conclusão, com a avaliação de segurança e eficácia favorável, esse medicamento foi padronizado no âmbito do Distrito Federal.

Abstract:

The drug called diphenhydramine 50 mg/ml - 1 ml ampoule is indicated for the prevention and treatment of allergic reactions related to blood or plasma transfusion and as an adjuvant to epinephrine in anaphylaxis. Standardization of this drug was requested in the List of Medicines of the Federal District (REME-DF), together with the drug cimetidine 150 mg/ml ampoule 2 ml, with indication of pre-chemotherapy histamine blockade (pre-QT). For this, a health technology assessment tool was used, through a bibliographic survey in Medline databases via PubMed; Embase, Cochrane Library and Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. In view of this request, received by the CCFT, an analysis was carried out considering up-to-date literature on this product. A total of 655 articles were found, 7 of which were included in this analysis. In conclusion, with a favorable safety and efficacy assessment, this drug was standardized within the Federal District.

Introdução

Cloridrato de difenidramina é um anti-histamínico, bloqueador de receptores H₁, de primeira geração, com atividade anticolinérgica, indicado para prevenção e tratamento de reações alérgicas relacionadas à transfusão de sangue ou plasma e como adjuvante da epinefrina na anafilaxia. É indicado também para prevenção de reações anafilatóides ou alérgicas durante cirurgia em pacientes alérgicos. Este medicamento tem sido usado na forma de solução injetável para o controle de sintomas agudos, para outras condições alérgicas não complicadas quando a terapia oral está impossibilitada

ou é contraindicada e no tratamento de náuseas. Este medicamento é indicado para a síndrome de Parkinson em idosos que são incapazes de tolerar substâncias mais potentes; em casos leves de Parkinson em grupos de outra idade e em casos de parkinsonismo combinados com agentes anticolinérgicos de ação central. Também é indicado no tratamento de vertigem, náusea ou vômito da cinetose¹.

Embora as reações de hipersensibilidade ao medicamento anticâncer sejam raras, uma vez que as reações ocasionalmente são problemas clínicos suficientes, essa medida é importante. Os anteceden-

tes (os mecanismos etiológicos, a frequência, etc.) diferem em cada um, portanto, o conhecimento de cada medicamento é necessário para medidas que incluem a previsão e a prevenção. Dessa forma, o bloqueio histamínico (receptores H1 e H2) podem ser uma estratégia favorável para evitar essas reações adversas à quimioterapia².

Metodologia

Foi realizada busca na literatura por artigos científicos, em fevereiro de 2021, com o objetivo de identificar estudos que comprovassem a eficácia e a segurança do medicamento Difenidramina 50 mg/ml - Ampola 1 ml para o uso em pacientes com câncer, para profilaxia de quimioterapia.

Foram feitas buscas por estudos clínicos, em qualquer fase, sobre o tema, uma vez que estudos onco-

lógicos muitas vezes não são executados como fase III. Foram considerados apenas estudos publicados em inglês, português ou espanhol dos últimos 10 anos. Estudos já incluídos na análise da cimetidina.

Não foram selecionados estudos cujo acesso ao texto completo não estivesse disponível, revisões narrativas, estudos de caso e séries de caso, estudos pré-QT sem considerar bloqueio H1, revisões simples da literatura, artigos de baixa evidência científica, duplicatas, estudos sobre farmacocinética e/ou farmacodinâmica (visto não serem o objetivo da análise) e avaliações econômicas realizadas em outros países (visto não são transponíveis de uma realidade para outra) e estudos do uso desse medicamento em associação, impedindo análise individual da terapia.

Tabela 1. Definição da pergunta PICO

População	Pacientes com câncer, para profilaxia de quimioterapia.
Intervenção	Difenidramina 50 mg/ml - Ampola 1 ml
Comparador	-
Desfecho (<i>outcomes</i>)	Eficácia e Segurança geral

Pergunta

O medicamento Difenidramina 50 mg/ml - Ampola 1 ml é seguro, eficaz e farmacoeconomicamente viável para o uso em pacientes com câncer, para profilaxia de quimioterapia?

Tabela 2. Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade de artigos encontrados
PubMed	("infusate"[All Fields] OR "infusates"[All Fields] OR "infuse" [All Fields] OR "infused"[All Fields] OR "infuser" [All Fields] OR "infusers"[All Fields] OR "infuses"[All Fields] OR "infusing"[All Fields] OR "infusion"[All Fields] OR "infusions"[All Fields]) AND ("reaction"[All Fields] OR "reaction s"[All Fields] OR "reactions"[All Fields]) AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) AND ("Histamine H1 Antagonists"[MeSH Terms] OR "Histamine H1 Antagonists"[Pharmacological Action] OR "Anti-Ulcer Agents"[MeSH Terms])	56
Cochrane Library	Histamine H1 Antagonists in Title Abstract Keyword AND cancer in Title Abstract Keyword AND infusion reactions in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	3

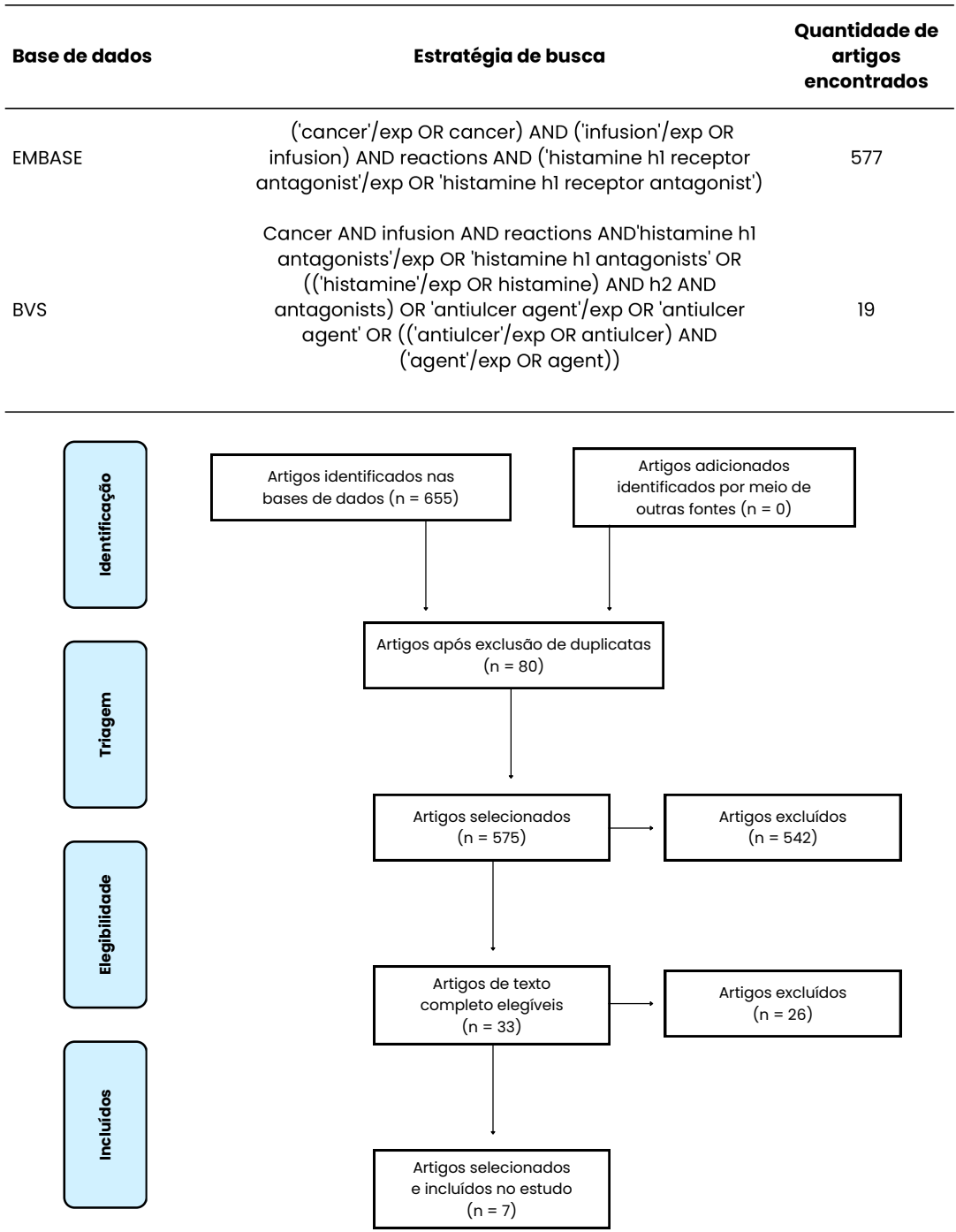


Figura 1. Fluxograma de triagem de artigos³

Alessandro Gozzetti; Francesca Bacchiarri; Francesca Di Martino; Cristiana Caffarelli; Anna Sicuranza; Elisabetta Zappone; Donatella Raspadori; Marzia Defina; Emanuele Cencini; Vincenzo Sammartano; Bianca Mecacci; Monica Bocchia.

LONG TERM SAFETY AND EFFICACY OF DARATUMUMAB RAPID INTRAVENOUS INFUSION (90 MINUTES) AFTER THE THIRD DOSE IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS. ABSTRACT ONLY| VOLUME 19, ISSUE 10, SUPPLEMENT,

E147-E148, OCTOBER 01, 2019.

Durante este estudo prospectivo observacional de centro único, 16 pacientes com mieloma múltiplo receberam infusão rápida de daratumumabe, permitido a partir da terceira dose. A primeira dose de daratumumabe foi dividida no dia 1, no dia 2. O período do estudo foi de dezembro de 2018 a junho de 2019. A pré-medicação consistiu em Dexametasona 20 mg IV, Antipirético (paracetamol 1.000 mg por via oral), anti-histamínico (difenidramina 25 mg por via intra-

venosa), 2 inalações por sopro de broncodilatador beta-adrenérgico vinte minutos antes da infusão. A infusão rápida foi iniciada a partir da terceira dose se nenhuma IRRs foi observada na infusão anterior (segunda). IRRs após a primeira infusão dividida de Daratumumabe foram observados em 5/16 pacientes (31%): todos eram de Grau 2 (2 broncoespasmo, 2 tosse, 1 rinite) e todos aconteceram durante o dia 1. 16 pacientes receberam um total de 107 infusões rápidas durante um Período de 6 meses. Nenhuma reação foi observada em todos os pacientes durante a infusão rápida. Todos os 5 pacientes que tiveram uma reação durante a primeira dose dividida não apresentaram outras reações. A pré-medicação também foi reduzida após a dose > 10, ou seja, anti-histamínico oral, dexametasona 10 mg IV, paracetamol 500 mg oral. Conclusões: Infusões rápidas de Daratumumabe podem ser administradas com segurança a pacientes com MM a partir da terceira dose. A segurança está presente ao longo do tempo. É importante ressaltar que a eficácia do tratamento com daratumumabe é mantida.

De Castro Baccarin AL, Irene MN, de Iracema Gomes Cubero D, Luz AS, Castro SN, Sordi R, Móz LES, Del Giglio A. The feasibility of dexamethasone omission in weekly paclitaxel treatment for breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2019 Mar;27(3):927-931. doi: 10.1007/s00520-018-4381-0. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30069696.

Pacientes com câncer de mama que recebem terapia semanal com paclitaxel podem apresentar efeitos deletérios associados ao uso profilático de dexametasona por 12 semanas consecutivas. Aproximadamente 90% das reações de hipersensibilidade ao paclitaxel (HSRs) ocorrem nos primeiros 10 a 15 minutos das duas primeiras infusões. Foi investigada a viabilidade da retirada da dexametasona entre as semanas 3 e 12 (W3 e W12) em pacientes com câncer de mama em estágio inicial tratadas com paclitaxel semanal na dose padrão (80 mg / m²). Métodos: Todos os pacientes receberam profilaxia intravenosa de dexametasona 20 mg, ranitidina 50 mg e difenidramina 50 mg nas primeiras 2 semanas (S1 e W2) de tratamento. Desde que nenhum evento grave de HSRs (G3 / G4) tenha ocorrido, a dexametasona foi omitida entre S3 e S12, enquanto a ranitidina e a difenidramina foram continuadas. O desfecho primário foi a incidência de HSRs de qualquer grau durante o período de tratamento, e os

desfechos secundários foram a qualidade de vida e as mudanças de peso. Resultados: Vinte e cinco pacientes foram incluídos no estudo, e 300 ciclos de infusão de paclitaxel foram avaliados para HSRs. A incidência geral de HSRs foi de 0,6% (2 eventos), e ambos os eventos ocorreram na primeira semana. Não houve incidentes de HSRs graves ou anafilaxia e nenhuma toxicidade G3 ou G4. As pontuações do questionário EORTC QLQ-C30 não mudaram significativamente para a escala global de estado de saúde / qualidade de vida ou para as escalas de sintomas, embora as mudanças nas pontuações diferissem significativamente para as escalas funcionais. Não houve alterações de peso clinicamente relevantes durante o período de tratamento. Conclusões: A retirada da dexametasona de W3 para W12 em pacientes com câncer de mama em estágio inicial tratadas com paclitaxel semanal é viável. A incidência de todos os graus de HSRs foi comparável à relatada em ensaios com dexametasona por 12 semanas consecutivas, e nenhum evento grave (G3 / G4) ocorreu.

Modelevsky L, Tizon R, Reiss SN, Smith M, Garonce R, Kaley T. Rapid infusion rituximab is well tolerated in patients with primary CNS lymphoma. *CNS Oncol*. 2018 Jul 1;7(3):CNS19. doi: 10.2217/cns-2018-0001. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30221993; PMCID: PMC6200062.

Para estabelecer a segurança e a viabilidade de infusão rápida de rituximabe ao longo de 90 min em pacientes com linfoma primário do SNC (PCNSL). Foi realizado estudo retrospectivo com todos os pacientes com PCNSL que receberam infusões rápidas de rituximabe (RRI) de janeiro de 2016 a janeiro de 2017. O desfecho primário foi a incidência de reações à infusão. Foi observado que 11 pacientes receberam um total de 44 RRIs. O rituximabe foi administrado em doses de 500 ou 750 mg / m². A pré-medicação incluiu acetaminofeno e difenidramina (25 mg i.v.). Nenhuma reação à infusão ocorreu durante qualquer RRI. Duas infusões foram administradas com esteroides para sintomas neurológicos no início do estudo (4,5%). A administração rápida de rituximabe foi segura e viável para pacientes com PCNSL e nas doses mais altas recebidas.

Parisi, M.; Del Fabro, V.; Martino, E.; Calafiore, V.; Sapienza, G.; Leotta, V.; Parrinello, N.L.; Triolo, A.; Romano, A.; Conticello, C.; Di Raimondo, F.; Daratumumab monotherapy in real life community setting of refractory myeloma patients: Comfortable management of in-

fusion-related reactions at the first infusion. Haematologica - Volume 103, Issue 0, pp. S84 - published 2018-01-01

O daratumumabe (DARA) é o primeiro anticorpo monoclonal dirigido por CD38 aprovado para o tratamento de mieloma múltiplo recidivante e/ou refratário (RRMM). Alta ocorrência de todos os graus de Reações Relacionadas à Infusão - IRRs - foi descrita, induzindo o retardo da infusão ou interrupção e necessidade de hospitalização do paciente. A partir de abril de 2017, 13 pacientes RRMM receberam DARA por via intravenosa (i.v.) em monoterapia na dosagem de 16 mg / kg de peso corporal real semanalmente durante as primeiras 8 semanas e depois a cada 2 semanas, de acordo com o cronograma recomendado. A dose total foi diluída em 1000 mL de Cloreto de Sódio 0,9%. Para prevenir ou reduzir IRRs, a primeira dose foi dividida em 2 administrações em 24 horas. Uma hora após a pré-medicação padrão (incluindo 60 mg de metilprednisolona I.V., 1000 mg de acetaminofeno per os e 50 mg de difenidramina I.V.) os primeiros 250 mL foram dados a partir da taxa de infusão de 50 mL / hora com um aumento progressivo de 100 mL / hora. Após 18 horas, a pré-medicação foi dada e os 750 mL restantes foram infundidos a uma taxa de 100 mL / hora com um aumento progressivo de 200 mL / hora. Assim, avaliamos 13 pacientes fortemente pré-tratados (n = 6/7 M / F, idade mediana de 61 anos, intervalo 46-74), a maioria deles duplo refratário (n = 11, mediana de 5 linhas anteriores, intervalo 1-13). Em 4/13 pacientes havia alto risco de IRRs devido a uma história clínica de doença pulmonar obstrutiva conhecida e episódios recorrentes de pneumonia. No primeiro dia de infusão, 10/13 pacientes apresentavam IRR grau 1-2, iniciada quando a taxa de infusão era de 100 mL / hora e tratados com suspensão da infusão por cerca de 20-30 minutos seguida de infusão de antipiréticos ou anti-histamínicos. Reiniciar a infusão de DARA a 50 mL / h foi seguro e confortável. Os IRRs foram tosse em 4 pacientes, congestão e coriza em 4 pacientes, aperto na garganta e dispneia em 3 pacientes e calafrios em 1 paciente. Raramente, uma segunda manifestação de IRRs ocorreu novamente quando a taxa de infusão foi incrementada para 100 ou 150 mL / h. Os sintomas foram tratados da mesma forma e resolvidos prontamente. Nenhum de nossos pacientes interrompeu o tratamento para IRR. O tratamento foi seguro e bem tolerado: 6/13

pacientes apresentaram eventos adversos graves (anemia e neutropenia $\geq$ grau 3) e 2/13 pneumonia grau 3, exigindo hospitalização. Apesar da remissão completa ainda não ter sido alcançada, o benefício clínico foi evidente para 8/13 pacientes, com 46% da taxa de resposta geral (após 8 infusões). Uma vez que a expressão de CD38 em células MM se correlaciona com a atividade de DARA in vitro, monitoramos a fluorescência de intensidade média (MFI) de CD38 em células plasmáticas circulantes de sangue periférico (cPC) por citometria de fluxo. No início do estudo, cPCs foram detectáveis em 8/12 pacientes, CD38 MFI foi maior em pacientes com localização extramedular (p = 0,02), mas nenhuma alteração pôde ser observada após 2 ciclos de DARA. Em conclusão, a monoterapia com DARA é eficaz e segura em RR / MM. As TIRs são fracas e ocorrem apenas no primeiro dia, e podem ser reduzidas dividindo a infusão em 24 horas.

Moreau, P.; Rabin, N.; Plesner, T.; Weisel, K.; Sonneveld, P.; Mateos, M-V.; Schecter, J.M.; Amin, H.; Trivedi, S.; Dimopoulos, M.A.; Management of infusion-related reactions (IRRs) in patients (pts) receiving daratumumab plus standard of care for the treatment of multiple myeloma (MM) in the phase 3 studies CASTOR and POLLUX. Ann. Oncol. - Volume 28, Issue 0, pp. v356-v357 - published 2017-01-01

Daratumumabe (D), um anticorpo monoclonal direcionado a CD38, reduziu o risco de progressão de mieloma múltiplo - MM ou morte em > 60% quando combinado com regimes de tratamento padrão nos estudos de fase 3 CASTOR (bortezomibe [V] e dexametasona [d] vs DVd) e POLLUX (lenalidomida [R] e d vs DRd). Esta análise avaliou a gestão de IRRs relacionados com D nos braços DVd e DRd de CASTOR e POLLUX. Métodos: Pts hadMM e receberam $\geq$ 1 linha de terapia. No CASTOR, os pacientes receberam 8 ciclos de 21 dias de Vd (V 1,3 mg / m² por via subcutânea nos dias 1, 4, 8 e 11; d 20 mg por os [PO] / intravenosa [IV] nos dias 1-2, 4-5, 8-9 e 11-12) $\pm$ D (16 mg / kg IV, semanalmente [QW] para os Ciclos 1-3, a cada 3 semanas [Q3W] para os Ciclos 4-8, depois a cada 4 semanas [Q4W] Depois disso). Em POLLUX, os pts receberam ciclos de 28 dias de Rd (R 25 mg PO nos Dias 1-21; d 40 mg QW) $\pm$ D (16 mg / kg IVQW para os Ciclos 1-2, a cada 2 semanas para os Ciclos 3-6, então Q4W depois). Além disso, a medicação pré-infusão consistia em 20 mg d (ou equivalente) IV / PO, 650-1000 mg de paracetamol e 25-50 mg

de difenidramina (ou equivalente). Pts com complicações respiratórias de alto risco receberam difenidramina nos Dias 1 e 2, um agonista do receptor β_2 adrenérgico de ação curta e medicamentos de controle para doença pulmonar após infusão de D. Resultados: Todos os pacientes que receberam D receberam medicação pré-infusão. Em CASTOR e POLLUX, 31 (13%) e 21 pts (7%) receberam medicamentos pós-infusão, respectivamente. Em ambos os ensaios, a duração mediana da infusão de D foi de $\pm 7,0$, $4,3$ e $\pm 3,4$ horas para a primeira, segunda e infusões subsequentes, respectivamente. IRRs ocorreram em 45% e 48% dos pts e 98% e 96% dos IRRs ocorreram durante a primeira infusão em CASTOR e POLLUX, respectivamente. A maioria dos IRRs foi de grau 1/2 e nenhum IRR de grau ≥ 4 foi relatado. O tempo médio para o início dos IRRs após o início da primeira infusão de D foi de 84 minutos em CASTOR e 90 minutos em POLLUX. Em CASTOR, 2 pts interromperam o tratamento devido a IRRs; em POLLUX, 1 pt descontinuou D devido a uma TIR de grau 3, mas continuou Rd. Conclusões: A maioria dos IRRs relacionados ao D ocorreu durante a primeira infusão e foram de grau 1/2. IRRs relacionados a D foram facilmente gerenciados com medicamentos pré e pós-infusão.

Martin, T.G.; Mannis, G.N.; Chari, A.; Munster, P.; Campana, F.; Hui, A.-M.; Wolf, J.L.; Phase Ib study of isatuximab and carfilzomib in relapse and refractory multiple myeloma. *Blood* - Volume 128, Issue 22, pp. - published 2016-01-01

Isatuximabe (ISA) é um mAb anti-CD38 com potente atividade anti-mieloma (MM) administrado sozinho ou em combinação com lenalidomida (LEN) e dexametasona em MM recidivante e refratário (RRMM). Carfilzomib (CFL) é um inibidor de proteassoma de segunda geração aprovado para o tratamento de RRMM. Este é um relatório inicial de dados de segurança e eficácia de um ensaio de escalonamento de dose de Fase Ib em andamento combinando ISA e CFL em RRMM. Objetivos: O objetivo principal é determinar a dose máxima tolerada (MTD) de ISA com dose padrão CFL em RRMM. Os objetivos secundários incluem a caracterização da farmacocinética, segurança (incluindo imunogenicidade) e resposta à doença (taxa de resposta geral [ORR]; critérios IMWG). Métodos: ISA é administrado IV a cada 2 semanas (Q2W) ou semanalmente (QW) por 4 doses, em seguida, Q2W em combinação com CFL padrão

(20*27 mg / m²: Dia 1, 2, 8, 9, 15, 16, a cada 28 dias). Três níveis de dosagem de ISA (DL) foram testados: 10 mg / kg Q2W, 10 mg / kg QW x 4 então Q2W e 20 mg / kg QW x 4 então Q2W usando um design clássico de escalonamento de dose 3 + 3 baseado em limitação de dose toxicidades. Os pré-medicamentos padrão (dex 20 mg IV / PO, acetaminofeno 650 mg, difenidramina 25-50 mg IV / PO e famotidina 20 mg IV) foram administrados antes de cada infusão de ISA. Resultados: Onze pacientes foram tratados em 3 DL (DL1 = 3, DL2 = 3, DL3 = 5). Disposição do tratamento: 4 pacientes progrediram, 7 permanecem em terapia. Esta foi uma população fortemente pré-tratada com uma mediana de 4,5 linhas de terapia anteriores (intervalo: 2-8). Todos os indivíduos receberam LEN anterior, 10/11 recebeu BORT anterior e 9/11 recebeu CFL anterior. 10/11 eram refratários (refr) ao regime anterior (4 quad refr e 7/11 refr para CFL). 10 pacientes são avaliados quanto à resposta. A ORR é 80%: 2VGPR, 6 PR e CBR é 90% (DL1: 2PR, 1SD; DL2: 3PR; DL3: 2VGPR, 1PR, 1MR). O número médio de ciclos fornecidos é 6 (intervalo de 1-20). Seis pacientes (54%) tiveram reações à infusão (Gr 1 [n = 4] ou Gr 2 [n = 2]), mas todos completaram a terapia. Conclusão: A combinação de ISA e CFL parece ser bem tolerada; nenhuma reação adversa inesperada ao medicamento foi observada. MTD não foi alcançado. A atividade anti-MM encorajadora é relatada em pacientes com pré-tratamento pesado com RRMM. A acumulação expandida está em andamento; dados adicionais de segurança, farmacocinética e resposta serão apresentados.

Durham CG; Thotakura D; Sager L; Foster J; Herrington JD; Cetirizine versus diphenhydramine in the prevention of chemotherapy-related hypersensitivity reactions. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* - Volume 25, Issue 6, pp. 1396-1401 - published 2019-09-01

Este estudo avaliou o papel da cetirizina em comparação com a difenidramina como pré-medicação para pacientes recebendo infusões de paclitaxel, cetuximabe e rituximabe. Historicamente, a difenidramina tem sido associada a mais sedação em comparação à cetirizina; no entanto, não se sabe se a cetirizina pode substituir a difenidramina na prevenção de reações de hipersensibilidade em pacientes recebendo quimioterapia. MÉTODOS: Este é um estudo retrospectivo projetado para avaliar as

reações à infusão que ocorrem em pacientes recebendo difenidramina ou cetirizina como pré-medicação para terapias com rituximabe, paclitaxel ou cetuximabe. As reações à perfusão foram definidas como vários sintomas, tais como rubor, prurido, alterações na frequência cardíaca e pressão arterial e dispneia mais o quadro clínico de uma perfusão simultânea ou muito recente. RESULTADOS: Um total de 207 pacientes foram avaliados neste estudo com 83 pacientes recebendo cetirizina e 124 pacientes com difenidramina. No geral, a porcentagem de pacientes com pelo menos um evento de infusão relacionado à quimioterapia no grupo de cetirizina foi de 19,3% (IC de 95% 11,4-29,4) em comparação com o grupo de difenidramina 24,2% (IC de 95% 17,0-32,7), $P = 0,40$. Dos pacientes que receberam cetirizina e, em seguida, experimentaram um evento no primeiro ciclo, 41,7% (IC 95% 13,7-74,3) dos eventos foram devido ao paclitaxel, 50,0% (IC 95% 19,4-80,6) foram devido ao rituximabe, e 8,3% (IC 95% 0,1-43,6) foram devido ao cetuximabe. Dos pacientes que receberam difenidramina e, em seguida, experimentaram um evento no primeiro ciclo, 26,1% (IC 95% 5,7-51,4) foram devido ao paclitaxel, 73,9% (IC 95% 48,6-94,3) foram devido ao rituximabe e nenhum devido ao cetuximabe. CONCLUSÃO: A cetirizina parece ser um substituto viável da difenidramina para a prevenção de reações às infusões com infusões de cetuximabe, paclitaxel e rituximabe em adultos. Estudos prospectivos são necessários para determinar a eficácia e segurança da cetirizina em comparação com a difenidramina na prevenção de reações à infusão relacionadas à quimioterapia.

Conclusão

Em relação à difenidramina, foi possível observar que:

- 7 estudos de uso de pré-medicação.
- Tempo antes da administração: até 60 minutos.
- Dose de Difenidramina: 25-30 mg.
- Oncológicos utilizados: Paclitaxel, Isatuximabe, Rituximabe e Daratumumabe.
- Esquema de pré-medicação: 1- 1 estudo com Dexametasona 20 mg IV, Antipirético (paracetamol 1.000 mg por via oral), anti-histamínico (difenidramina 25 mg por via intravenosa), 2 inalações por sopro de broncodilatador beta-adrenérgico 2- 1 estudo dexametasona 20 mg, ranitidina 50 mg e difenidramina 50 mg; 3- 1 estudo com acetaminofeno e difenidramina (25 mg i.v.). 4- 60 mg de metilprednisolona I.V., 1000 mg de acetaminofeno per os e 50 mg de difenidramina I.V; 5- 20 mg d (ou equivalente) IV / PO, 650-1000 mg de paracetamol e 25-50 mg de difenidramina (ou equivalente); 6-(dex 20 mg IV / PO, acetaminofeno 650 mg, difenidramina 25-50 mg IV / PO e famotidina 20 mg IV. 7- 1 esquemas diversos.
- Todos os estudos apresentaram resultados positivos para a diminuição de reações de hipersensibilidade.

Dessa forma, considerando as provas de eficácia e segurança favoráveis à difenidramina para bloqueio H1 na pré-QT, esse medicamento foi padronizado no âmbito do DF.

Tabela 3. Artigos excluídos e motivos

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
1	Bartels, T. <i>et al.</i> , 2020	Utilizing a novel four-drug regimen to reduce the incidence of infusion-related reactions for first-dose rituximab infusions: An institutional review of rituximab infusion-related reactions in lymphoma patients	Revisão simples da literatura
2	Nguyen, M.L. <i>et al.</i> , 2019	Prevention and management of daratumumab mediated infusion related hypersensitivity reactions pre-and post-implementation of rapid infusion protocol	Revisão simples da literatura
3	Premkumar, V. <i>et al.</i> , 2019	Single arm, prospective, open-label phase II trial to evaluate the efficacy of isatuximab in patients with monoclonal gammopathy of renal significance.	Protocolo do estudo

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
4	Rosko, N. <i>et al.</i> , 2019	Rapid infusion daratumumab is safe in patients with AL amyloidosis	Artigo já incluído na análise de antagonista H2.
5	Usmani, S. <i>et al.</i> ; 2019	Isatuximab short duration fixed volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): phase 1b feasibility/safety study	Texto completo não disponível.
6	Choi, B. <i>et al.</i> , 2019	Treatment with pembrolizumab after hypersensitivity reaction to nivolumab in a patient with hepatocellular carcinoma	Estudo de caso.
7	Young, D.; <i>et al.</i> , 2018	Universal pretreatment for asparaginase-based therapy should be standard of care	Texto completo não disponível.
8	Wood, E.; <i>et al.</i> , 2018	Effect on infusion reactions after elimination of the observation period between pertuzumab and trastuzumab infusions	Texto completo não disponível.
9	Sanchorawala, V.; <i>et al.</i> , 2017	Safety and tolerability of daratumumab in patients with relapsed light chain (AL) amyloidosis: Preliminary results of a phase ii study.	Resultados preliminares.
10	Bookman MA, <i>et al.</i> 1997	Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions.	Já adicionado no estudo de cimetidina.
11	Usmani, S.Z.; <i>et al.</i> , 2017	Split dosing of daratumumab (D) in a phase 1b study of D plus carfilzomib (K)-based regimens in patients (pts) with multiple myeloma (MM)	Texto completo não disponível.
12	Gambôa, N.; Maia, J.R.; 2017	Importance of pharmacist intervention in preventing adverse drug events after chemotherapy infusion	Revisão simples da literatura
13	Berenson, J.; <i>et al.</i> , 2017	A phase 2 safety study of accelerated elotuzumab infusion, over less than 1 h, in combination with lenalidomide and dexamethasone, in patients with multiple myeloma	Informações apresentadas de outros estudos.
14	Bose, N.; <i>et al.</i> , 2017	Effect of imprime PGG on innate immune-activating pharmacodynamic changes in a phase i clinical study in healthy human volunteers.	Estudo de farmacocinética.
15	Bupathi, M.; <i>et al.</i> , 2017	Incidence of infusion reactions to anti-neoplastic agents in early phase clinical trials: The MD Anderson Cancer Center experience.	Revisão simples da literatura
16	Woolgar, K.; <i>et al.</i> , 2017	Premedication and dose regimen for a type 1 Gaucher patient with severe ERT intolerance.	Estudo de caso.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
17	Jeerakornpassawat, D.; Suprasert, P.; 2017	Randomized, controlled trial of dexamethasone versus dexamethasone plus hydrocortisone as prophylaxis for hypersensitivity reactions due to paclitaxel treatment for gynecologic cancer	Medicamento estudado nos dois braços.
18	Usmani, S.Z.; <i>et al.</i> , 2017	Rapid infusion of rituximab is well tolerated in children with hematologic, oncologic, and rheumatologic disorders	Estudo de farmacocinética.
19	Grimes, A.B.; <i>et al.</i> , 2016	Effect on infusion reactions after elimination of the observation period between pertuzumab and trastuzumab infusions	Sem informações sobre as doses da pré-medicação.
20	Modelevsky, L.; <i>et al.</i> , 2016	Safety and feasibility of rapid rituximab infusions in patients with primary CNS lymphoma	Texto completo não disponível.
21	Clarke, J.M.; <i>et al.</i> , 2016	Phase Ib study of regorafenib (rego) and PF-03446962 (PF) in patients with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) (REGAL)	Estudo de farmacocinética.
22	Sandhu, A.; 2020	CYCLOPHOSPHAMIDE DESENSITIZATION IN AN INFANT WITH EMBRYONAL RHABDOMYOSARCOMA	Estudo de caso.
23	Kotchikov, R.; <i>et al.</i> , 2020	Premedication with montelukast and rupatadine decreased rituximab infusion time, rate, severity of reactions and use of rescue medications	Análise de outros medicamentos.
24	Wilmoth, J.; <i>et al.</i> 2020	MM-053: Nursing Considerations for the Use of Isatuximab in the Treatment of Multiple Myeloma	Sem informações sobre as doses da pré-medicação.
25	Lee, R.; <i>et al.</i> , 2020	A rapid daratumumab infusion protocol: Safe and effective	Protocolo clínico
26	McMillan, A.; <i>et al.</i> , 2020	Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children, adolescents and young adults: A single center experience	O foco não é estudar o medicamento alvo.

Referências Bibliográficas

1. CRISTÁLIA <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?-nomeProduto=DIFENIDRIN> Acesso em: 24.11.2021
2. Sato A, Sakashita A, Taguchi S. [Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2003 Jun;30(6):793-800. Japanese. PMID: 12852346.
3. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis JPA, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul;6(7):e1000100.

4. Alessandro Gozzetti; Francesca Bacchiari; Francesca Di Martino; Cristiana Caffarelli; Anna Sicuranza; Elisabetta Zappone; Donatella Raspadori; Marzia Defina; Emanuele Cencini; Vincenzo Sammartano; Bianca Mecacci; Monica Bocchia. LONG TERM SAFETY AND EFFICACY OF DARATUMUMAB RAPID INTRAVENOUS INFUSION (90 MINUTES) AFTER THE THIRD DOSE IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS. ABSTRACT ONLY| VOLUME 19, ISSUE 10, SUPPLEMENT , E147-E148, OCTOBER 01, 2019
5. De Castro Baccarin AL, Irene MN, de Iracema Gomes Cubero D, Luz AS, Castro SN, Sordi R, Móz LES, Del Giglio A. The feasibility of dexamethasone omission in weekly paclitaxel

treatment for breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2019 Mar;27(3):927–931. doi: 10.1007/s00520-018-4381-0. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30069696

6. Modelevsky L, Tizon R, Reiss SN, Smith M, Garonce R, Kaley T. Rapid infusion rituximab is well tolerated in patients with primary CNS lymphoma. *CNS Oncol*. 2018 Jul 1;7(3):CNS19. doi: 10.2217/cns-2018-0001. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30221993; PMCID: PMC6200062.

7. Parisi, M.; Del Fabro, V.; Martino, E.; Calafiore, V.; Sapienza, G.; Leotta, V.; Parrinello, N.L.; Triolo, A.; Romano, A.; Conticello, C.; Di Raimondo, F.; Daratumumab monotherapy in real life community setting of refractory myeloma patients: Comfortable management of infusion-related reactions at the first infusion. *Haematologica* – Volume 103, Issue 0, pp. S84 – published 2018-01-01

8. Moreau, P.; Rabin, N.; Plesner, T.; Weisel, K.; Sonneveld, P.; Mateos, M-V.; Schechter, J.M.; Amin, H.; Trivedi, S.; Dimopoulos, M.A.; Management of infusion-related reactions (IRRs) in patients (pts) receiving daratumumab plus standard of care for the treatment of multiple myeloma (MM) in the phase 3 studies CASTOR and POLLUX. *Ann. Oncol.* – Volume 28, Issue 0, pp. v356–v357 – published 2017-01-01

9. Martin, T.G.; Mannis, G.N.; Chari, A.; Munster, P.; Campana, F.; Hui, A.-M.; Wolf, J.L.; Phase Ib study of isatuximab and carfilzomib in relapse and refractory multiple myeloma. *Blood* – Volume 128, Issue 22, pp. – published 2016-01-01

10. Durham CG; Thotakura D; Sager L; Foster J; Herrington JD; Cetirizine versus diphenhydramine in the prevention of chemotherapy-related hypersensitivity reactions. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* – Volume 25, Issue 6, pp. 1396–1401 – published 2019-09-01