

## *Rhinitis and antihistamines: impact on cognition and psychomotor performance*

Aracy P. S. Balbani<sup>1</sup>, Marcello Caniello<sup>2</sup>, Mônica A. M. Miyake<sup>1</sup>, João F. De Mello Júnior<sup>3</sup>, Ossamu Butugan<sup>4</sup>

1 - Doutoranda do Curso de Pós-Graduação; 2 - Aluno de Graduação em Medicina; 3 - Médico Assistente Doutor; 4 - Professor Associado. Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### Resumo

**Objetivo:** O objetivo desta revisão é apresentar da-dos de literatura sobre possíveis alterações nas fun-ções cognitivas e psicomotoras de pacientes com rini-te alérgica, com ou sem tratamento.

**Método:** Foram analisados artigos catalogados na base Medline através da busca por rinite, anti-histamí-nicos, cognição, aprendizado e psicomotricidade.

**Resultados:** Existem evidências de possíveis efei-tos centrais das citocinas liberadas na reação inflama-tória alérgica, além da hipótese de um desequilíbrio entre a neurotransmissão adrenérgica, colinérgica e histaminérgica. Anti-histamínicos, especialmente os anti-H1 clássicos, provocam reações colaterais de ori-gem no sistema nervoso central. Sintomas como sono-lência e cefaléia resultam no desinteresse das crianças pelas atividades didáticas e sociais. Fadiga e perda de reflexos levam adultos à diminuição da capacidade de trabalho e da qualidade de vida.

**Conclusões:** Os especialistas e generalistas devem atentar para a hipótese dos efeitos centrais da rinite alérgica e dos anti-H1 clássicos usados no seu trata-mento. Também devem ponderar o custo/benefício do uso prolongado de anti-H1 clássicos em função do eventual impacto sobre o aprendizado e as tarefas psi-comotoras. Permanecem em aberto as investigações sobre a cognição, especialmente pelo uso dos anti-H1 não clássicos. Estudos sobre os efeitos centrais da ri-nite e dos anti-histamínicos devem ser divulgados, não apenas com finalidade médica, mas também para ori-entação das autoridades competentes quanto ao risco de acidentes de trabalho, acidentes aéreos e de trânsito.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2001; 24(3):106-114 rinite, aprendizagem, cognição distúrbio psicomotor, anti-histamínicos H1.

Com relação à segurança do uso de AH1 por pilotos de aeronaves, um detalhe importante é que as funções cognitivas que envolvem processa-mento de informações sensoriais e tomada imedi-ata de decisões podem ser afetadas pela hipoxe-mia e pressurização da cabina de comando. Em condições habituais de vôo, a saturação de oxigê-nio da hemoglobina usualmente varia entre 89% e 93%, o que, por si só, já afetaria o desempenho dos pilotos<sup>28</sup>. Também parece haver uma “com-pensação” do possível efeito sedativo pela aten-ção redobrada durante o vôo, fato talvez relacio-nado ao estresse dessa atividade profissional. Portanto, certos estudos em simuladores de vôo em terra para avaliação dos efeitos depressores de drogas (sejam AH1 ou não) poderiam ser simplis-tas, levando a conclusões equivocadas. Da mesma forma, ainda são escassos os estudos sobre o efei-to dos AH1 em pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono<sup>20</sup>.

Uma alternativa para avaliação mais objetiva dos efeitos centrais dos AH1 é a utilização dos métodos neurofisiológicos. A latência do P300 – potencial de latência média que reflete a atenção e a velocidade de processamento central – em crianças de seis a doze anos que receberam clor-feniramina é significativamente maior do que nas crianças que usaram placebo ou terfenadina<sup>15,29</sup>. Um estudo recente empregando o eletroencefalo-grama e o teste de múltiplas latências do sono (MSLT) como forma de pesquisar o efeito seda-tivo dos AH1 quanto à sonolência diurna mostra que a clorfeniramina reduz a latência do sono, en-quanto a loratadina, a terfenadina e o placebo não a alteram<sup>14</sup>.

### 4) Avaliação dos efeitos dos AH1 sobre a fun-ção psicomotora

O impacto dos AH1 sobre a capacidade de di-reção de veículos automotores é alarmante. No Canadá, na década de 80, revelou-se que o risco de ocorrência de acidente com vítima fatal foi 1,5 vez maior entre os motoristas que haviam

## Abstract

**Objective:** The purpose of this review is to present the knowledge about possible impairment of cognition and psychomotor performance in patients with treated or untreated allergic rhinitis according to literature data.

**Methods:** There have been reviewed papers cataloged by Medline through the search for rhinitis, anti-histamines, cognition, learning and psychomotor function.

**Results:** There are evidences of possible central effects of cytokines released during allergic inflammatory reaction and hypotheses about an imbalance of adrenergic, cholinergic and histaminergic neurotransmission. Antihistamines, especially classic H1-anti-histamines, may lead to central nervous system side effects. Symptoms of drowsiness and headache result in lack of interest in didactic and social activities in children. Fatigue and loss of reflexes lead to decreased working capacity and quality of life in adults.

**Conclusions:** Both specialists and general practitioners must be aware of the central nervous system effects of allergic rhinitis and antihistamines used for its treatment. They should consider the cost/benefit aspect for the long-term use of classic H1-antihistamines and their possible effects on learning and psychomotor function. There are ongoing studies on impact on cognition, especially for newer H1-antihistamines. Studies about central effects of allergic rhinitis and antihistamines must be published not only for medical purpose, but also for information of authorities concerned in labour, traffic and aircraft accidents.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(3):106-114* rhinitis, learning, cognition, psychomotor disorders, histamine H1 antagonists.

## Introdução

O impacto negativo da rinite na qualidade de vida dos pacientes é indiscutível. Segundo estatísticas norte-americanas, até 10% das crianças em idade escolar e 30% dos adolescentes são portadores de rinite alérgica sazonal e chegam a apresentar elevado número de faltas escolares em decorrência dos sintomas respiratórios<sup>1</sup>. A obstrução nasal, a coriza, o prurido e os espirros levam a distúrbios do sono, resultando em sonolência diurna e fadiga<sup>1,2</sup>. Doenças associadas, como a enxaqueca e outras cefaléias, também ocorrem com maior frequência nas crianças atópicas<sup>3</sup>. O somatório dos sintomas leva à sensação de desconforto, com prejuízo do aprendizado e desinteresse pelas atividades sociais e esportivas do dia-a-dia da criança<sup>4</sup>. Entre os adultos, durante as crises de rinite (alérgica ou não alérgica) é comum o perfil psicológico de sensação de fadiga, dificuldade de concentração e memória, lentidão do raciocínio e alteração do humor<sup>5</sup>. Os adultos com sintomas de rinite podem perder parte de sua capacidade de trabalho, sobretudo nas atividades que requeiram atenção e

tomado AH1 clássicos<sup>12</sup>. Estudos de fadiga do motorista com técnicas padronizadas de direção em auto-estradas (em veículos de duplo comando dos pedais e equipados com microprocessadores para detectar desvios laterais da trajetória do veículo) mostraram que seis dentre dez indivíduos que tomaram clorfeniramina simplesmente não conseguiram terminar a tarefa programada para durar 150 minutos, vencidos pela sonolência<sup>30</sup>, assim como mulheres sadias sob o efeito de 50 mg de difenidramina também necessitaram estacionar os veículos durante um teste<sup>31</sup>. A loratadina em dose terapêutica não parece interferir na capacidade de direção de veículos, mas na dose de 20 mg provoca alteração do desempenho psicomotor<sup>18</sup>. A fexofenadina, metabólito ativo da terfenadina<sup>32</sup>, também não prejudica o desempenho ao volante na dose de 120 mg/dia divididos em duas tomadas. Curiosamente, na dose de 240 mg/dia a droga melhora o desempenho em comparação ao placebo após quatro dias de uso<sup>33</sup>, observação que merece estudos mais detalhados.

Uma pesquisa verificou que o efeito de 10 mg de triprolidina em mulheres experientes ao volante causa déficit psicomotor semelhante ao da ingestão de álcool na dose de 0,5 mg/kg (equivalente a dois drinques), que é reconhecidamente associada ao aumento do risco relativo de acidentes de trânsito com vítima fatal<sup>9</sup>. A sensação de sonolência das pacientes chegava a durar quatro horas. Após quatro dias de uso da triprolidina, as mulheres toleravam melhor os efeitos da droga, contudo, seus efeitos sedativos não eram abolidos e o uso de bebida alcoólica após a ingestão do medicamento as impossibilitava de dirigir. Resultado similar de sedação dose-dependente em mulheres foi encontrado após o uso de acrivastina<sup>18</sup>. Os autores dos dois estudos afirmam que o efeito dos AH1 sobre a psicomotricidade parece ser mais acentuado no sexo feminino<sup>9,18</sup>.

Tanto a triprolidina quanto a cetirizina potencializam o efeito do álcool. Por sua vez, a fexofenadina, a loratadina e o astemizol não apresentam esse efeito nas doses terapêuticas<sup>12,33</sup>.

Atualmente, a legislação de 35 estados norte-americanos proíbe o uso de medicamentos com potencial sedativo (incluindo os AH1 clássicos) durante a condução de veículos. As penas para os motoristas infratores variam desde multas de US\$ 100 a US\$5.000 suspensão da carteira de habilitação por um mês a dois anos até reclusão de um dia a dois anos dependendo do estado<sup>9</sup>.

## 5) Lidando com as alterações cognitivas e psicomotoras pelo uso de AH1

Uma das soluções para o problema da sonolência diurna provocada pelos AH1 clássicos seria utilizá-los à noite. Kay *et al*<sup>8</sup> compararam o efeito do tratamento com 60 mg de terfenadina pela manhã e 12 mg de clorfeniramina à noite

coordenação motora, co-mo direção de veículos, pilotagem de aeronaves e operação de máquinas.

O tratamento adequado da rinite assume papel preponderante na melhora da qualidade de vida dos pacientes. Contudo, se levarmos em consideração os bloqueadores de receptores histamínicos H1 (AH1), importante classe de drogas utilizada no tratamento da doença, veremos que alguns desses medicamentos podem agravar os sintomas em virtude de seu efeito sedativo e outras reações adversas.

O objetivo desta revisão é apresentar o conhecimento atual sobre o impacto da rinite e de seu tratamento com anti-histamínicos nas funções cognitivas (atenção, memória, cálculo, tomada de decisões) e psicomotoras (atos motores voluntários).

## Revisão de literatura

Os trabalhos apresentados a seguir foram obtidos através de pesquisa na base Medline sem limite cronológico, através dos unitermos rinite, anti-histamínicos, cognição, aprendizado e psicomotricidade, selecionando-se os estudos mais significativos sobre o tema. A busca por meio dos mesmos unitermos na base de dados LILACS não apontou qualquer artigo pertinente ao assunto.

### 1) Anti-histamínicos

Os AH1 foram introduzidos na prática clínica no final da década de 1940, e rapidamente se tornaram alguns dos medicamentos mais vendidos no mundo<sup>6,7</sup>. Dividem-se em: *clássicos* (ou de primeira geração) e *não-clássicos* (ou de segunda geração).

**AH1 clássicos:** possuem moléculas pequenas, lipofílicas, presentes na circulação sistêmica sob forma inalterada<sup>7</sup>. Atravessam com grande facilidade a barreira hematoencefálica, e podem ocupar até 75% dos receptores H1 cerebrais<sup>8</sup>, daí seu maior potencial de ação central.

Os efeitos dos AH1 clássicos sobre o sistema nervoso são divididos em:

- a) *Estimulantes:* discinesias musculares, insônia, nervosismo, tremores e ativação de focos epileptogênicos<sup>7,9</sup>. O aparecimento de discinesia orofacial e blefarospasmo pode ser tardio (após meses ou anos de uso), provavelmente relacionado à ação central desses medicamentos nas vias centrais dopaminérgicas<sup>10</sup>.
- b) *Depressores:* sonolência, piora do desempenho psicomotor e até coma<sup>6</sup>.
- c) *Neuropsiquiátricos:* alucinações, ansiedade, pesadelos, irritabilidade e confusão mental.
- d) *Periféricos:* inibição das respostas colinérgicas

com o uso de placebo nos mesmos horários em indivíduos saudáveis. Depois de quatro dias, as pessoas que usaram o AH1 relataram sonolência diurna com frequência bem superior à do grupo controle, o que foi confirmado pela diminuição da latência do sono. Os autores alertam que o efeito depressor da dose noturna do AH1 clássico pode perdurar no dia seguinte e portanto, essa estratégia não é eficaz.

O uso de doses crescentes do AH1 nos primeiros 7 a 14 dias de tratamento favoreceria a adaptação do paciente aos efeitos centrais da droga, diminuindo as queixas subjetivas de sonolência e fadiga<sup>11</sup>. Entretanto, não há dados suficientes que permitam sustentar essa hipótese, uma vez que muitos trabalhos interrompem a avaliação dos pacientes no quinto dia de uso da medicação, quando é supostamente alcançado o estado de equilíbrio da sua concentração plasmática (*steady-state*)<sup>24</sup>.

A associação entre um AH1 e descongestionante sistêmico tende a atenuar os efeitos depressores centrais, podendo até prevalecer o efeito excitatório da amina simpatomimética. Porém, as contra-indicações para uso dessas substâncias em hipertensos e cardiopatas, os riscos de seus efeitos colaterais (podendo causar até convulsões, coma e crises hipertensivas)<sup>34</sup> e a proibição da venda de descongestionantes à base de fenilpropanolamina determinada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária limitam as possibilidades terapêuticas em nosso país.

A recomendação que fica para o clínico, o pediatra, o alergista e o otorrinolaringologista é usar os AH1 clássicos de forma criteriosa, ponderando seus eventuais efeitos sobre o aprendizado e as tarefas psicomotoras e o real benefício que possam trazer ao paciente<sup>35</sup>. Considerando que no Brasil predominam os quadros de rinite alérgica perene, o uso prolongado de AH1 não-clássicos pode ter custo muito elevado, o que pesa na decisão. Seja qual for o medicamento prescrito, os pacientes devem ser alertados pelo médico sobre a possibilidade, ainda que remota, de ocorrência de sonolência, piora do desempenho psicomotor e interação com o álcool, hipnóticos e sedativos, visto que muitos não têm o hábito de ler a bula dos medicamentos.

## Discussão

Ainda há muito para ser estudado sobre o efeito das rinites nas funções cognitivas dos pacientes. Por ora, a literatura traz apenas vagas especulações sobre os possíveis efeitos centrais das citocinas liberadas durante o fenômeno inflamatório nasal. Vuurman *et al*<sup>4</sup> aventam a hipótese de as citocinas atuarem no sistema nervoso central de modo similar ao dos pirógenos. Marshall *et al*<sup>5</sup> propõem que a reação alérgica provocaria um desequilíbrio entre a neurotransmissão adrenérgica, colinérgica e histaminérgica sobretudo no lobo frontal. Outros, ainda, atribuem as alterações cognitivas e a fadiga de que se queixam os pacientes em crise de rinite a fatores puramente subjetivos<sup>24</sup>. Faltam estudos neuropsicológicos com amplos testes

mediadas pelos receptores muscarínicos<sup>11</sup>, podendo ocasionar retenção urinária e distúrbios visuais, como redução da acuidade e da resposta motora aos estímulos visuais, principalmente em idosos<sup>12</sup>.

Atualmente são comercializados no Brasil cerca de 40 medicamentos contendo AH1 clássicos (maleato de clorfeniramina, maleato de dexclorfeniramina e cloridrato de difenidramina), incluindo antigripais, descongestionantes sistêmicos, pastilhas para tratamento de afecções faríngeas, xaropes antitussígenos e expectorantes. Alguns desses medicamentos são de venda livre, sem necessidade de apresentação de prescrição médica, e os demais não requerem retenção da prescrição para a venda ao consumidor<sup>13</sup>.

**AH1 não clássicos:** foram desenvolvidos com a finalidade de possuir a mesma eficácia terapêutica dos AH1 clássicos, porém com menores efeitos centrais<sup>14</sup>, sendo comercializados a partir da década de 80<sup>7</sup>. Possuem grandes moléculas lipofóbicas e cargas iônicas diferentes das dos AH1 clássicos, além de geralmente circularem na corrente sanguínea ligados à albumina. Por isso, atravessam a barreira hemato-encefálica com grande dificuldade<sup>7</sup>. Os AH1 não-clássicos têm maior afinidade pelos receptores H1 periféricos do que pelos centrais, ocupando apenas 20% destes<sup>8</sup>. Estudos em animais de experimentação mostraram que quantidades desprezíveis de terfenadina marcada com isótopo radioativo (C<sup>14</sup>) são encontradas no tecido cerebral<sup>15</sup>.

## 2) Efeitos depressores dos anti-histamínicos

O critério de classificação de um AH1 como sedante ou não-sedante é baseado no perfil de eventos adversos (como as queixas espontâneas de sonolência e fadiga) relacionados ao seu uso. Para o AH1 ser considerado não sedante, deve apresentar incidência de sintomas depressores menor ou igual à do placebo durante os ensaios clínicos com a droga. Do contrário, obrigatoriamente a bula do medicamento deve alertar os consumidores sobre a possibilidade de tais efeitos, recomendando cautela durante a condução de veículos e operação de máquinas<sup>14</sup>.

Os AH1 são divididos genericamente em seis classes principais de acordo com sua estrutura química (tabela 1)<sup>16</sup>. Admite-se que as etanolaminas, fenotiazinas e piperazinas tenham o maior potencial sedativo, que é dose-dependente<sup>12</sup>. Algumas vezes, essa característica é útil na prática clínica, por exemplo, quando se deseja a sedação do paciente através do uso de hidroxizina no tratamento da urticária<sup>9</sup> ou a supressão do reflexo da tosse pelo efeito da difenidramina.

Deve-se ressaltar que os AH1 não-clássicos não podem ser considerados *isentos* de potencial sedativo. A cetirizina, um derivado da hidroxizina, apresenta incidência de sonolência superior à do placebo em estudos com seres

clínicos e eletrofisiológicos para elucidar essa dúvida nos casos graves de rinite associada ou não à polipose nasal. Nesses pacientes e nas crianças respiradoras bucais também é importante o estudo da incidência e da gravidade da síndrome da apnéia obstrutiva do sono, e o estudo poderia ser complementado pela técnica de mapeamento da atividade cerebral através da tomografia por emissão de pósitrons (PET scan) durante a crise de rinite alérgica e no período assintomático.

Quanto aos efeitos dos AH1, permanecem em aberto as investigações sobre a cognição, notadamente pelo uso dos fármacos mais novos como a fexofenadina e a epinastina. Os efeitos centrais da carebastina, metabólito ativo da ebastina, também são pouco conhecidos<sup>18</sup>. Precisamos obter dados sobre o assunto que correspondam à nossa realidade, sobretudo no aprendizado das crianças matriculadas em escolas públicas dos grandes centros urbanos, onde a poluição atmosférica agrava os sintomas de rinite e aumenta a demanda pelo tratamento medicamentoso.

O risco de acidentes de trabalhos pelo uso de AH1 detalhado por Gilmore *et al*<sup>27</sup> e o relato de um desastre com aeronave da Marinha norte-americana em 1982, no qual o piloto utilizara medicamento de venda livre contendo AH1<sup>23</sup>, abrem uma nova perspectiva do tratamento da rinite e de outras manifestações de atopia, desta vez com relação à saúde ocupacional. O registro da medicação utilizada pelos funcionários de empresas envolvidos com operação de máquinas e veículos é fundamental para a prevenção de acidentes. Apesar de as bulas dos AH1 com maior potencial sedativo trazerem mensagens sobre os riscos para o paciente durante a condução de veículos e operação de máquinas, alguns pesquisadores sugerem que os dizeres incluam os profissionais envolvidos em vigilância (controladores de voo dos aeroportos, operadores de centrais de trens e metrô, seguranças de agências bancárias) e atividades minuciosas (enfermagem de unidade de terapia intensiva, operações financeiras e cálculo)<sup>24</sup>. Em tarefas como essas, a sonolência e a sensação de fadiga provocada pelos medicamentos também podem ocasionar graves consequências.

Ao contrário do que ocorre nos Estados Unidos, no nosso país a legislação de trânsito ainda não incorporou a questão da sedação provocada pelos AH1 clássicos, muitos dos quais são vendidos livremente nas farmácias. Infelizmente, não dispomos de dados epidemiológicos sobre os acidentes de trânsito relacionados ao uso de tais medicamentos, principalmente entre motoristas profissionais, mas é urgente alertar a população e as autoridades para o fato. De acordo com os dados apresentados, a ingestão de AH1 clássicos pode ter efeitos semelhantes aos do álcool, expondo os pacientes ao risco de acidentes fatais. Por outro lado, embora a comercialização dos descongestionantes sistêmicos contendo fenilpropanolamina tenha sido suspensa, ainda estão disponíveis nas farmácias AH1 não-clássicos associados à pseudoefedrina, nos quais pode predominar o efeito da estimulação central. A imprensa leiga tem divul-

humanos, e todos os AH1 não-clássicos provocam sedação quando utilizados em superdosagem<sup>6,17,18</sup>.

**Tabela 1** – Classes dos bloqueadores dos receptores H1 (adaptada de Meltzer, 1990)

Classes de anti-histamínicos	Exemplos
Etanolaminas	Clemastina
	Difenidramina
Fenotiazinas	Prometazina
Piperazinas	Hidroxizina
	Cetirizina
Etilenodiaminas	Tripelenamina
Alquilaminas	Clorfeniramina
	Triprolidina
	Acrivastina
Piperidinas	Astemizol
	Ebastina
	Cetotifeno
	Loratadina
	Terfenadina
	Fexofenadina

Muitos autores criticam o fato de que a quase totalidade dos estudos clínicos sobre efeitos adversos dos medicamentos é feita com voluntários saudáveis. O resultado encontrado, portanto, pode não refletir o efeito da medicação sobre os pacientes com rinite, que já estariam predispostos à sonolência e à fadiga pela própria doença<sup>14,18-20</sup>.

### 3) Avaliação dos efeitos da rinite e dos AH1 sobre as funções cognitivas

Vuurman *et al*<sup>4</sup> analisaram o desempenho de 52 crianças de dez a doze anos portadoras de rinite alérgica sazonal, matriculadas numa escola primária holandesa. Na primeira etapa do estudo, antes da estação polínica, as crianças atópicas receberam noções de geografia em sala de aula junto com 21 crianças do grupo controle (sem rinite alérgica). Semanas depois, já na polinização, quando os pacientes passaram a apresentar os sintomas de rinite, todas as crianças foram instruídas a aplicar os conhecimentos teóricos de geografia para gerenciar uma pequena fazenda no norte da África de acordo com as condições oferecidas por uma simulação em computador. O objetivo da simulação era viver o maior número possível de anos na fazenda sem esgotar seus recursos de solo, hídricos e financeiros. Durante o período de treinamento em computador, as crianças atópicas foram divididas em três grupos segundo o tratamento clínico da rinite, recebendo: placebo, ou loratadina (10mg/dia) ou difenidramina (50 mg/dia). Duas semanas depois, foram submetidas a prova teórica sobre o conteúdo das aulas de geografia e a prova prática sobre a simulação em computador. As atópicas apresentaram desempenho significativamente pior em relação ao grupo controle nas

gado o problema frequente do uso de substâncias estimulantes (como as anfetaminas e os descongestionantes sistêmicos), popularmente conhecidas como “rebites”, pelos caminhoneiros e motoristas de ônibus com a finalidade de enfrentarem longos percursos de estradas em viagens noturnas e diminuir a sonolência. Assim, tanto o uso de AH1 com potencial sedativo quanto de AH1 não-clássicos associados às aminas simpatomiméticas necessitam ser controlados pela Vigilância Sanitária através da obrigatoriedade de retenção da prescrição médica nas farmácias.

A influência da rinite e de seu tratamento com AH1 parece, assim, um importante e promissor campo para futuras pesquisas médicas no sentido de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

### Referências bibliográficas

1. Passali D, Mösges R, Hassan HA, Bellussi L. In: International Conference on allergic rhinitis in childhood. *Allergy*. 1999;54(supl. 55):18.
2. Craig T, Teets S, Lehman EB, Chinchilli VM, Zwillich C. Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101: 633-637.
3. Mortimer MJ, Kay J, Gawkrödger DJ, Jaron A, Barker DC. The prevalence of headache and migraine in atopic children: an epidemiological study in general practice. *Headache*. 1993;33:427-431.
4. Vuurman EFPM, van Veggel LMA, Uiterwijk MA, Leutner D, O'Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and histamine effects on children's learning. *Ann Allergy*. 1993;71:121-126.
5. Marshall PS, O'Hara C, Steinberg P. Effects of seasonal allergic rhinitis on selected cognitive abilities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84: 403-410.
6. Simons FER, Simons KJ. The pharmacology and use of H1-receptor antagonist drugs. *N Engl J Med*. 1994;330:1663-1670.
7. Aaronson DW. Side effects of rhinitis medications. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:s379-382.
8. Kay GG. The effects of antihistamines on cognition and performance. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:S622-627.
9. Nolen TM. Sedative effects of antihistamines: safety, performance, learning and quality of life. *Clin Ther*. 1997;19:39-55.
10. Thach BT, Chase TN, Bosma JF. Oral facial dyskinesia associated with prolonged use of antihistaminic decongestants. *N Engl J Med*. 1975;293: 486-487.
11. Druce HM. Impairment of function by antihistamines. *Ann Allergy*. 1990;64:403-405.
12. Meltzer EO. Performance effects of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:613-619.
13. Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. 29ª edição. Rio de Janeiro, Ed. Publicações Científicas, 2000.
14. Kay GG, Harris AG. Loratadine a non-sedating antihistamine. Review of its effects on cognition, psychomotor performance, mood and sedation. *Clin Exper Allergy*. 1999;29(supl. 3):147-150.
15. Meador KJ, Loring DW, Thompson EE, Thompson WO. Differential cognitive effects of terfenadine and chlorpheniramine. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84:322-325.
16. Meltzer EO. An overview of current pharmacotherapy in perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:1097-1110.

duas provas, e mesmo o tratamento com loratadina não foi suficiente para reverter o efeito negativo da doença no aprendiza-do. O uso de difenidramina agravou o quadro, fazendo com que as crianças desse subgrupo “sobrevivessem” na fazenda pelo menor tempo. Em 1996, os autores repetiram o estudo com uma população de adolescentes e adultos jovens atópicos. Constataram, mais uma vez, prejuízo no aprendizado no grupo de pacientes com rinite tratados com difenidramina, enquanto aqueles tratados com a associação de acrivastina (AH1 não-clássico não disponível no Brasil) e pseudoefedrina tiveram desempenho similar ao dos indivíduos normais<sup>21</sup>.

Em contrapartida, alguns estudiosos contestam a ocorrência de alterações cognitivas em virtude da rinite alérgica<sup>5,19</sup>. Marshall *et al*<sup>5</sup>, avaliando adultos portadores de rinite alérgica sazonal, observaram que durante a estação polínica 53% queixavam-se de dificuldade para prestar atenção às suas atividades, 47% tinham a sensação de que seu raciocínio era mais “lento” e 44% relatavam alterações da memória. Porém, através da aplicação de testes das funções cognitivas, os autores concluíram que havia apenas uma ligeira redução na velocidade do processamento cognitivo, mas não detectaram alterações significativas de atenção e memória, que seriam, portanto, meramente subjetivas ou restritas a um subgrupo dos alérgicos.

É freqüente na literatura a descrição de efeitos depressores da difenidramina. A droga tem sido usada como “padrão de sedação” em inúmeros estudos de latência do sono<sup>14,17,22</sup> e desempenho cognitivo<sup>19,23,24</sup>. Fica a ressalva de que a dose em-pregada nesses trabalhos geralmente é de 50mg, ou seja, o dobro da dose terapêutica recomendada para o tratamento da maior parte dos quadros de alergia, o que pode resultar em superestimativa dos efeitos depressores<sup>20</sup>. Também a clemastina demonstrou causar sedação leve<sup>25</sup>. Já a loratadina<sup>14,17,24</sup>, o astemizol<sup>25</sup> e a terfenadina em doses terapêuticas são considerados seguros<sup>15,22,23</sup>, em-bora a última tenha sido retirada do mercado pelo risco de arritmia cardíaca na interação com anti-fúngicos e antibióticos macrolídeos.

A literatura registra várias críticas aos métodos usuais de avaliação dos efeitos cognitivos e neuropsicológicos dos AH1<sup>9,11,20</sup>:

a) Praticamente não há reprodutibilidade dos testes mais complexos (como o *CogScreen* para pesquisa das funções cognitivas) que analisam múltiplas variáveis do desempenho do paciente, como as escalas de humor, tempo de reação, processamento matemático, erros de omissão e atenção dividida entre duas atividades simultâneas<sup>14</sup>. Seus resultados podem refletir não apenas o efeito da rinite e dos medicamentos utilizados pelo paciente, mas também diferenças entre os padrões culturais das populações estudadas (idioma e grau de escolaridade, por exemplo);

b) Muitos estudos não consideram a interferência

17. Roth T, Roehrs T, Koshorek G, Sicelsteel J, Zo-rick F. Sedative effects of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80:94-98.
18. O'Hanlon JF, Ramaekers JG. Antihistamine effects on actual driving performance in a standard test: a summary of Dutch experience, 1989-94. *Allergy*. 1995;50:234-242.
19. Burns M, Shanaman JE, Shellenberger CH. A laboratory study of patients with chronic allergic rhinitis: antihistamine effects on skilled performance. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:716-724.
20. Druce HM. Seasonal allergic rhinitis and cognitive function. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 84:371-373.
21. Vuurman EFPM, van Veggel LMA, Sanders RL, Muntjewerff ND, O'Hanlon JF. Effects of Sem-prex-D and diphenhydramine on learning in young adults with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;76:247-252.
22. Witek Jr. TJ, Canestrari DA, Miller RD, Yang JY, Riker DK. Characterization of daytime sleepiness and psychomotor performance following H1 receptor antagonist. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;74:419-426.
23. Philpot EE, Brooker AE, Biegalski CS. Effects of sedating and non-sedating antihistamines on flying performance. *Mil Med*. 1993;158:654-660.
24. Kay GG, Berman B, Mockoviak SH, Morris CE, Reeves D, Starbuck V, *et al*. Initial and steady-state effects of diphenhydramine and loratadine on sedation, cognition, mood, and psychomotor performance. *Arch Intern Med*. 1997;157:2350-2356.
25. Ellersten B. Astemizole in the treatment of seasonal allergic rhinitis. Side-effects registered in psychological tests. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1984; suppl 409:19-26.
26. Walsh JK, Muehlbach MJ, Schweitzer PK. Simulated assembly line performance following ingestion of cetirizine or hydroxyzine. *Ann Allergy*. 1992; 69:195-200.
27. Gilmore TM, Alexander BH, Müller BA, Rivara FP. Occupational injuries and medication use. *Am J Ind Med*. 1996;30:234-239.
28. Valk PJ, Simons RM, Struyvenberg PA, Kruit H, Henegouwen MTB. Effects of a single dose of loratadine on flying ability under conditions of simulated cabin pressure. *Am J Rhinol*. 1997;11:27-33.
29. Simons FER, Reggin JD, Roberts JR, Simons KJ. Benefit/risk ratio of the antihistamines (H1 receptor antagonists) terfenadine and chlorpheniramine in children. *J Pediatr*. 1994;124:979-983.
30. Aso T, Sakai Y. Effects of terfenadine on actual driving performance. *Jpn J Pharmacol Ther*. 1988; 19:681-688, *apud* Nolen TM. Sedative effects of antihistamines: safety performance, learning and quality of life. *Clin Ther*. 1997;19:39-55.
31. Ramaekers JG, O'Hanlon JF. Acrivastine, terfenadine and diphenhydramine effects on driving performance as a function of dose and time after dosing. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;47:261-266.
32. Markham A, Wagstaff AJ. Fexofenadine. *Drugs*. 1998;55:269-274.
33. Vermeeren A, O'Hanlon JF. Fexofenadine's effects, alone and with alcohol, on actual driving and psychomotor performance. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:306-311.
34. Martínez-Mir I, García-Lopez M, Palop V, Ferrer JM, Estañ L, Rubio E. A prospective study of adverse drug reaction as a cause of admission to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42: 319-324.
35. Dykewicz MS, Fineman S. Diagnosis and management of rhinitis: parameter documents of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81:501-504.

## Endereço para correspondência

Aracy P. S. Balbani

fisiológica do ritmo circadiano sobre a atenção e a memória. Sabe-se que a cronobiologia pode implicar em diferentes respostas ao tratamento com AH1 dependendo do padrão individual de sono (especialmente em trabalhadores noturnos ou em turnos alternados), da idade do paciente, do uso concomitante de álcool e cafeína e do horário em que é tomado o medicamento;

c) Muitas vezes, no ambiente do laboratório, por mais complexo e bem elaborados que sejam os testes neuropsicológicos, não se oferece a riqueza de estímulos somatossensoriais encontrada na vida real.

Encontramos, porém, importantes trabalhos que consideraram tais pormenores na concepção da metodologia. Analisando o ritmo circadiano, um estudo com voluntários saudáveis verificou que há redução da latência do sono nos indivíduos que receberam 50 mg de difenidramina ou 40 mg de loratadina pela manhã em relação ao grupo controle (placebo). Além disso, a droga exacerbou o nadir fisiológico do alerta observado no início da tarde, que corresponde ao momento de pior desempenho da função de alerta do sistema nervoso central nas 24 horas<sup>17</sup>. Walsh *et al*<sup>26</sup> selecionaram um grupo de doze voluntários adultos que possuíam padrão de oito horas de sono à noite e submeteu-os à simulação de uma linha de montagem industrial na qual eram os responsáveis pela inspeção de qualidade dos circuitos eletrônicos fabricados. Como em uma indústria real, os indivíduos desempenhavam tarefas que requiriam atenção, memória e respostas rápidas a estímulos visuais (defeitos nos produtos) e sonoros (alarmes na linha de produção). Divididos em três grupos, os voluntários receberam, respectivamente, 10 mg de cetirizina, 25 mg de hidroxizina ou placebo pela manhã, sendo orientados a não ingerir cafeína durante o dia. Trinta minutos depois de receberem a medicação, iniciaram uma "jornada de trabalho" de oito horas com intervalo para o almoço. No grupo que recebeu hidroxizina, cerca de 90 minutos após a ingestão do medicamento houve piora do desempenho, coincidindo com a queixa subjetiva de sonolência, porém o desempenho de todos os indivíduos variou ao longo do dia, com menor produtividade e eficiência por volta das 14 horas. Tal resultado é coerente com a associação entre uso de AH1 clássicos e acidentes de trabalho (contusões, lacerações e fraturas) em operários nos Estados Unidos na década de 90<sup>27</sup>. Neste estudo, verificou-se que o risco de acidentes após o uso dos AH1 era maior do que por narcóticos, antidepressivos e hipnóticos.



Rua Maneco Pereira. 365  
18270-400 - Tatuí - SP  
Fax: 0XX-15-251.6691  
E-mail: a\_balbani@hotmail.com

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.  
Copyright 2001- SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000