



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB
FACULDADE DE CIÊNCIAS E SAÚDE – FS
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

**REINTRODUÇÃO DE SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA EM
PESSOAS ADULTAS VIVENDO COM HIV/AIDS COM HISTÓRIA DE
REAÇÃO ADVERSA À SULFA**

THAÍS CRISTINA MARQUES LIMA COSTA

ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARIA INÊS DE TOLEDO

BRASÍLIA
2015

THAÍS CRISTINA MARQUES LIMA COSTA

**REINTRODUÇÃO DE SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA EM
PESSOAS ADULTAS VIVENDO COM HIV/AIDS COM HISTÓRIA DE
REAÇÃO ADVERSA À SULFA**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.



ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARIA INÊS DE TOLEDO

BRASÍLIA
2015

Nome: COSTA, T. C. M. L.

Título: Reintrodução de sulfametoxazol + trimetoprima em pessoas adultas vivendo com HIV/aids com história de reação adversa à sulfa

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria Inês de Toledo

Instituição: Universidade de Brasília – Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia.

Assinatura:

Nome: Profa. Dra. Elza Ferreira Noronha

Instituição: Universidade de Brasília - Faculdade de Medicina

Assinatura:

Nome: Farmacêutico Fernando Araújo Oliveira

Instituição: Universidade de Brasília – Hospital Universitário de Brasília

Assinatura:

AGRADECIMENTOS

Minha gratidão, em primeiro lugar a Deus, por estar comigo em todos os momentos iluminando-me, sendo meu refúgio e fortaleza.

Ao meu pai, homem exemplar, que sempre esteve presente em todos os momentos da minha vida. Mais que um amigo, conselheiro, incentivador. Palavras não caberiam para expressar o meu amor e gratidão.

A minha mãe, que me acompanhou em toda essa longa jornada. agradeço pelo incentivo, sacrifícios que a ela fez junto com meu pai em razão da minha educação e dos meus irmãos. Nós sabemos que não foram poucos.

Aos meus queridos irmãos Jessé, Nemias e Thalita. Agradeço por cada sorriso e diversão.

Ao meu noivo Jeferson, agradeço pelo teu carinho, sua alegria, sua atenção, compreensão, por ter estado ao meu lado nessa fase importante da minha vida.

A minha grande amiga Andressa Wanneska, que é uma dádiva de Deus em minha vida.

Agradeço aos farmalindos que acompanharam o meu caminho em todos esses anos de graduação.

Agradeço a professora Maria Inês, pela orientação, ajuda e paciência durante a realização deste trabalho, sendo fundamental a sua colaboração.

Agradeço aos professores do curso de Farmácia que contribuíram para a minha formação profissional e pessoal. Obrigada!

Tu, Senhor e Deus nosso, és digno de receber a glória, a honra e o poder, porque criaste todas as coisas, e por Tua vontade elas existem e foram criadas. Ap. 4:11

RESUMO

O sulfametoxazol é uma das sulfonamidas mais utilizadas e mais bem estudadas, porém seu uso entrou em declínio nos últimos anos em decorrência do surgimento de microrganismos resistentes e possíveis reações adversas. O sulfametoxazol + trimetoprima (SMZ+TMP) é um medicamento indicado para profilaxia e tratamento de pneumocistose e toxoplasmose em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA). No entanto, para as PVHA que apresentam reações de hipersensibilidade associadas à administração de sulfas há poucas alternativas terapêuticas. As reações ocorrem em 29-65% das PVHA, quando comparadas a 2-4% em outros pacientes. Existem vários protocolos de dessensibilização na literatura visando a reintrodução de sulfa para esses pacientes. O objetivo do nosso estudo foi eleger um protocolo de dessensibilização à sulfa para a reintrodução do medicamento em PVHA atendidas no Hospital Universitário de Brasília. Para identificar qual o protocolo mais adequado, foi realizada revisão da literatura na Biblioteca Virtual de Saúde e PubMed. Foram identificados artigos disponíveis nos idiomas inglês e português que contivessem protocolos de tratamento para PVHA, especialmente para adultos, sem limite de data. Foram recuperados nove diferentes protocolos que recomendam administração de SMZ+TMP em pequenas doses com variados esquemas posológicos. Foi escolhido um protocolo de acordo com as necessidades do serviço de saúde, possibilitando a reintrodução da sulfa com sucesso. Após apresentação e discussão com a equipe médica, o protocolo foi modificado e sua implementação poderá contribuir para melhorar a qualidade do atendimento e segurança de PVHA com história de reações adversas a sulfas.

Palavra-chave: Sulfonamidas e dessensibilização, Reações Adversas a Medicamentos (RAM), sulfametoxazol+trimetoprima, HIV.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Curso da infecção por HIV pela relação entre quantidade de células T CD4+ e o número de cópias virais com o aparecimento de sintomas.....	14
Figura 1. Fórmulas estruturais do (a) Sulfametoxazol e (b) Trimetoprima.....	18
Figura 3. Fluxograma da abordagem de PVHA com história de hipersensibilidade a sulfas (Geller <i>et al.</i> , 2008 modificado).....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Protocolos de dessensibilização a SMZ+TMP.....	23
Tabela 2. Estudos sobre protocolos de dessensibilização desenvolvidos para o tratamento e cuidado de PVHA.....	26
Tabela 3. Protocolo de dessensibilização a SMZ+TMP descrito por KALANADHABHATTA <i>et al.</i> , 1996.....	41
Tabela 4. Protocolo de dessensibilização a SMZ+TMP descrito por ABSAR <i>et al.</i> , 1994 apud GELLER <i>et al.</i> , 2008.....	42
Tabela 5. Protocolo de dessensibilização a SMZ+TMP descrito CAUMES <i>et al.</i> , 1996.....	42
Tabela 6. Protocolo de dessensibilização a SMZ+TMP descrito por CAUMES <i>et al.</i> , 1997.....	42
Tabela 7. Protocolo de dessensibilização a SMZ+TMP descrita por MORENO <i>et al.</i> , 1995 apud GELLER <i>et al.</i> , 2008.....	43
Tabela 8. Protocolo de 5 dias de dessensibilização oral a SMZ+TMP descrito por YOSHIZAWA <i>et al.</i> , 2000.....	43
Tabela 9. Protocolo de dessensibilização a SMZ+TMP descrito por LEOUNG <i>et al.</i> , 2001.....	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Recomendações para tratamento da pneumocistose e outras infecções.....	16
Quadro 2. Recomendações para tratamento de toxoplasmose.....	17

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DIP – Doenças Infecto-parasitárias

EUA – Estados Unidos da América

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HUB – Hospital Universitário de Brasília

mRNA – Ácido Ribonucleico Mensageiro

OMS – Organização Mundial da Saúde

PVHA – Pessoas vivendo com HIV/AIDS

PCP – Pneumonia por *Pneumocystis*

RNA – Ácido Ribonucleico

SMZ+TMP – Sulfametoxazol+Trimetoprima

TARV – Terapia Antirretroviral

TCD4+ – Linfócitos do tipo T CD4⁺

UnB – Universidade de Brasília

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 Reação Adversa a Medicamento – RAM	12
2.2 Aids	13
2.3 Doenças Oportunistas	15
2.4 Sulfonamidas.....	17
2.5 Sulfonamidas – Mecanismo de ação	19
2.6 Reações Adversas - Hipersensibilidade à Sulfa	20
2.7 Dessensibilização aos fármacos.....	20
3. OBJETIVOS	21
3.1 Objetivo geral	21
3.2 Objetivo específicos	21
4. METODOLOGIA	22
5. RESULTADOS	24
5.1 Revisão dos protocolos e estudos da literatura	24
5.2 Proposta de protocolo apresentada e discutida com a equipe da DIP/HUB.....	31
5.3. Sugestões da equipe para alteração da proposta de protocolo	34
5.4. Protocolo de dessensibilização a sulfas para PVHA.....	34
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
7. REFERÊNCIAS	38
8. ANEXOS	41

1. INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços recentes da terapêutica a infecção pelo vírus da imunodeficiência (HIV), desde a década de 80, relaciona-se com a ocorrência de infecções oportunistas (IO) (BAZIN *et al.*, 2014).

Em 1989, teve início a profilaxia contra a infecção oportunista mais comum entre os PVHA, a pneumonia por *Pneumocystis* (PCP) tornando-se o primeiro passo para a redução da mortalidade desses pacientes (BAZIN *et al.*, 2014).

O aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias são definidores da aids ou síndrome da imunodeficiência adquirida. Entre as coinfeções e infecções oportunistas mais comuns destacam-se: pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose extrapulmonar ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus. Estas doenças acometem, na grande maioria dos casos, pacientes com contagem de TCD4⁺ inferior a 200 células/ mm³ (BRASIL, 2013).

O medicamento mais recomendado para profilaxia é a associação de sulfametoxazol+trimetoprima (SMZ+TMP). É eficaz na profilaxia de PCP, toxoplasmose e pode ser útil na prevenção de infecções causadas por uma variedade de outros organismos. Além disso, é primeira escolha no tratamento de PCP, alternativa para o tratamento de toxoplasmose e tem atividade contra outras infecções. Uma desvantagem de seu uso são as reações adversas (LEOUNG *et al.*, 2001).

As reações de hipersensibilidade associadas à administração das sulfas ocorrem em 29 a 65% das PVHA quando comparadas a 2 a 4% em outros pacientes. Uma das manifestações que aparecem frequentemente são as erupções morbiliformes máculo-papulares, não pruriginosas, sem vesículas, durante o tratamento ou profilaxia com as sulfas (GELLER *et al.*, 2008).

A impossibilidade de uso de sulfa em PVHA é uma complicação tendo em vista as poucas opções disponíveis para tratamento e profilaxia de infecções frequentes nesse grupo de pacientes.

Muitos desses pacientes podem se beneficiar com a dessensibilização ou com a reintrodução gradativa do medicamento. De fato, a literatura registra diversos protocolos para essa finalidade (ABSAR *et al.*, 1994; BONFANTI *et al.*, 2000; CAUMES *et al.*, 1996; CAUMES *et al.*, 1997; KALANADHABHATTA *et al.*, 1996; LEOUNG *et al.*, 2001; STRAATMAN *et al.*, 2002; YOSHIZAWA *et al.*, 2000). No entanto, poucos estudos foram realizados para avaliar os protocolos indicados.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Reação Adversa a Medicamento – RAM

As reações adversas a medicamentos (RAM) são definidas como sendo qualquer resposta prejudicial, evento nocivo, não intencional em decorrência do uso de um medicamento que ocorre em doses usuais utilizadas para prevenção, diagnóstico e tratamento (WHO, 1972).

As RAM, bem como outros eventos adversos a medicamentos (EAM), tornaram-se foco de estudos em vários países para prevenir ou reduzir os efeitos nocivos de medicamentos, pois ocorrem com frequência e aumentam a morbimortalidade dos pacientes, constituindo-se em novo problema de saúde pública (SILVA *et al.*, 2011).

O aumento do risco do desenvolvimento de alergia ao medicamento está associado com a idade, gênero, polimorfismos genéticos, certas infecções virais e fatores relacionados ao fármaco como a frequência de exposição, via de administração e peso molecular. As vias de administração tópicas, intramuscular ou intravenosa quando comparadas com a via oral são mais propensas a causar reações, sendo que a via intravenosa geralmente apresenta quadro mais grave (KHAN *et al.*, 2010; WARRINGTON *et al.*, 2011).

A investigação clínica das reações alérgicas requer análise completa da história clínica do paciente, bem como a descrição detalhada de todos os medicamentos prescritos, via de administração, sintomas clínicos e duração do tratamento (KHAN *et al.*, 2010; WARRINGTON *et al.*, 2011).

As PVHA apresentam mais reações às sulfonamidas, quando comparadas com a população em geral, e o risco aumenta com a progressão da infecção pelo vírus (JACQUELINE *et al.*, 2005).

2.2 Aids

A síndrome da imunodeficiência adquirida, aids, foi descrita pela primeira vez no início da década de 80 nos EUA, persistindo como um dos problemas de saúde de maior importância até hoje. Essa infecção resulta em disfunção acentuada do sistema imunológico (BAZIN *et al.*, 2014; BRUM *et al.*, 2013).

O HIV é um retrovírus (vírus de RNA), que apresenta duas variantes, o HIV-1, responsável pela maioria dos casos de aids em humanos, e HIV-2, que é similar ao vírus HIV-1 como causa de imunossupressão, porém com menor capacidade de se multiplicar. Como os vírus não possuem sistema metabólico próprio, eles precisam ligar e penetrar na célula de um hospedeiro vivo, para integrar-se ao genoma da célula hospedeira (RANG *et al.*, 2011; CUNHA, 2014).

A evolução clínica da aids (**Figura 1**) pode ser dividida em quatro fases clínicas. Dois critérios são estabelecidos nessas fases, os sintomas clínicos apresentados e a contagem de TCD4⁺ no plasma sanguíneo da pessoa infectada (GONÇALVES, 2014; BRASIL, 2013).

A primeira fase é denominada infecção aguda, pode aparecer nas primeiras semanas da infecção até o aparecimento dos anticorpos anti-HIV (soroconversão). Seu quadro clínico pode apresentar sintomas semelhantes aos da gripe e da mononucleose, porém é autolimitado e geralmente a infecção não é diagnosticada, visto que os sintomas são comuns e parecidos com outras doenças virais (BRASIL, 2013; BRUM *et al.*, 2013).

Logo após, ocorre a fase assintomática ou de latência clínica, a qual pode durar anos dependendo da agressividade do tipo do HIV e do sistema imunológico da pessoa. Nesta fase não ocorrem mais sintomas clínicos, porém pode ocorrer linfadenopatia generalizada persistente em alguns casos (BRASIL, 2013; BRUM *et al.*, 2013; GONÇALVES, 2014).

A terceira fase é a sintomática precoce ou inicial, inicia quando a contagem de TCD4⁺ reduz e a carga viral aumenta. Os sintomas apresentados são inespecíficos como: febres recorrentes, sudorese noturna, fadiga e perda de peso associados, em alguns casos, com infecções oportunistas (GONÇALVES, 2014).

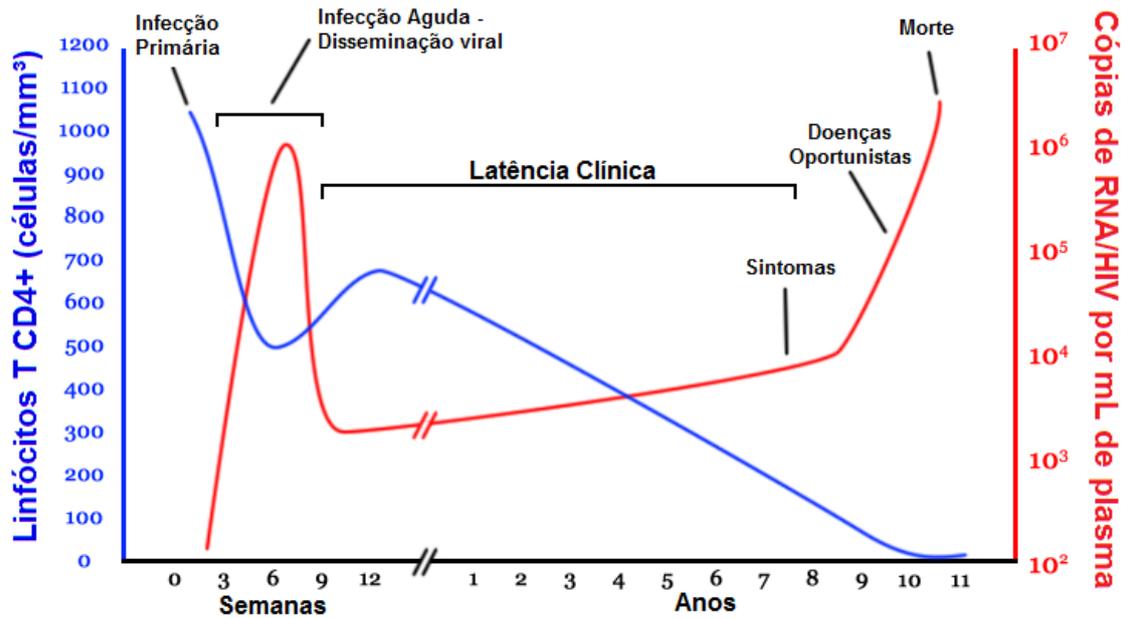


Figura 2- Curso da infecção por HIV pela relação entre quantidade de células T CD4⁺ e o número de cópias virais com o aparecimento de sintomas (traduzida). GONÇALVES 2014.

A última fase é a denominada sintomática tardia ou a aids propriamente dita. Ela ocorre quando a contagem de TCD4⁺ está inferior a 200 células/ mm³. Nesta fase ocorre a piora dos sintomas relatados anteriormente e o aumento de infecções oportunistas, sendo as mais comuns por herpes simples, herpes zoster, hepatites, pneumonias, tuberculose entre outras, ademais de tumores, como o sarcoma de Kaposi (GONÇALVES, 2014).

2.3 Doenças Oportunistas

A nova doença surgiu nos anos 80, quando o Centro para Prevenção e Controle de Doenças (CDC, do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*) dos Estados Unidos da América (EUA) publicou uma notificação de casos de homossexuais que morreram depois de adquirir infecções oportunistas atípicas e raras neoplasias (SILVA *et al.*, 2007).

A maior causa de morte tem sido as doenças oportunistas, que surgem como consequência do vírus HIV. As infecções parasitárias podem apresentar sintomatologia mais intensa e complicações do quadro clínico em PVHA, além de tornar o indivíduo imunodeprimido e propenso a agentes oportunistas, por isso passou a ter prioridades na epidemiologia e na clínica (ESTEVES *et al.*, 2014; BRUM *et al.*, 2013).

Esta infecção oportunista é mais comum em PVHA com contagem de linfócitos TCD4⁺ inferior a 200 células/mm³ (TOMIO *et al.*, 2015; BARRA *et al.*, 2000).

Carlos Chagas em 1909, caracterizou o *Pneumocystis carinii*, por engano, como protozoário. Através de técnicas moleculares mostraram tratar-se de um fungo, mais recentemente denominado *Pneumocystis jirovecii*. Apesar da mudança na nomenclatura, foi mantida a sigla PCP – pneumonia por *Pneumocystis*. Este fungo é o agente causal de pneumonia pneumocística, a mais comum infecção intercorrente associada ao acometimento por HIV.

Sulfametoxazol+trimetoprima são primeira escolha para tratamento da pneumocistose e outras infecções (Quadro 1).

Quadro 1. Recomendações para tratamento da pneumocistose e outras infecções.

Sulfametoxazol+ Trimetoprima	Dose
Pneumocistose Profilaxia	800mg+160mg/dia ou 3 vezes por semana
Pneumocistose Tratamento	74 – 100mg/kg + 15-20mg/ kg por via oral ou IV de 6 a 12 horas durante 14 a 21 dias.
Tratamento da diarreia por <i>Isospora belli</i>	800mg+ 160mg/4x ao dia por 10 dias.
Profilaxia 2ª da diarréia por <i>Isospora belli</i>	800mg+ 160mg 3x por semana

Fonte: (BRASIL, 2010b).

As doenças oportunistas associadas à aids podem ser causadas por vírus (Citomegalovirose, Herpes simples, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva); bactérias (tuberculose, pneumonias, salmonelose); protozoários (toxoplasmose, criptosporidiose, isosporíase), fungos (Pneumocistose, Candidíase, Criptococose, Histoplasmose) e certas neoplasias como sarcoma de Kaposi, linfomas não-Hodgkin, neoplasias intra-epiteliais anal e cervical (BRASIL, 2010b).

É também considerada uma doença oportunista em PVHA a neurotoxoplasmose, infecção causada pelo *Toxoplasma gondii*, protozoário intracelular obrigatório, de distribuição cosmopolita, uma vez que estas possuem uma maior probabilidade de reativarem a infecção latente (BRUM *et al.*, 2013). Conseqüentemente ocorre com rompimento de um cisto associado a progressiva perda de imunidade celular.

Embora o *T. gondii* possa infectar vários órgãos e sistemas, a manifestação predominante nas PVHA é a encefalite. Em geral, é um processo multifocal, porém a apresentação clínica pode incluir anormalidades focais, como hemiparesia, alterações de campo visual, paralisia de nervos cranianos. Entretanto, estudos de autópsia de PVHA e toxoplasmose têm demonstrado envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas.

O tratamento de primeira escolha é sulfadiazina e pirimetamina (Quadro 2).

Quadro 2. Recomendações para tratamento de toxoplasmose.

Sulfadiazina	Dose
Toxoplasmose Profilaxia 2ª (associado a pirimetamina+folinato de cálcio)	2 a 4 g/dia via oral+ pirimetamina 25-50 mg+ folinato de cálcio 10-25 mg
Toxoplasmose Tratamento (associado pirimetamina+folinato de cálcio)	0,5 a 1 g, via oral, cada 6 a 12 h + pirimetamina 75 a 100mg+ folinato de cálcio 15 mg por 3 dias e depois reduz a metade a dose de pirimetamina até completar 4 a 6 semanas.
Neurotoxoplasmose Tratamento (associado pirimetamina+folinato de cálcio)	1) 1000mg+200mg+50 mg 2) 1500mg+200 mg+75 mg Por 6 semanas
1) Menos que 60 kg 2) Mais que 60 kg	
SMZ+TMP	Dose
Toxoplasmose Profilaxia 1ª	800 mg+160 mg/dia ou 3 vezes por semana
Neurotoxoplasmose Tratamento (Encefalite)	Terapia alternativa 25 mg/kg + 5 mg/kg por 6 semanas

Fonte: (BRASIL, 2010b).

2.4 Sulfonamidas

As sulfonamidas foram os primeiros agentes quimioterápicos utilizados para a profilaxia e a cura de infecções nos seres humanos. Sendo assim, uma classe de antibacterianos derivados da para-aminobenzeno-sulfonamida, e o grupo para-amino é essencial para a atividade do fármaco (RANG *et al.*, 2011).

O SMZ é uma sulfonamida (Figura 2a) de amplo espectro e atua interferindo na síntese bacteriana do ácido fólico. A TMP é um agente antifolato pertencente ao grupo das pirimidinas (Figura 2b) e possui atividade antimicrobiana e baixa toxicidade para o homem.

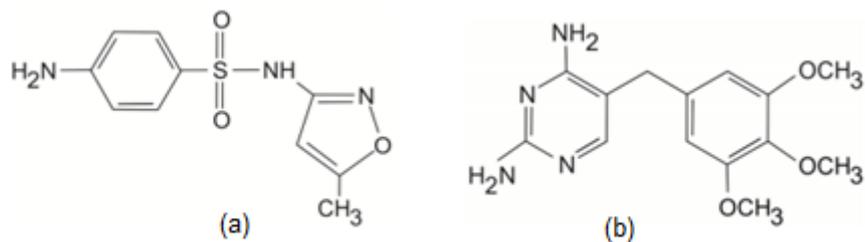


Figura 3. Fórmulas estruturais do (a) Sulfametoxazol e (b) Trimetoprima.

O SMZ Apresenta picos de concentração plasmática de 1 a 4 horas, tempo de meia-vida de 11 horas, sendo metabolizado no fígado e eliminado quase que completamente pelos rins, através de filtração glomerular e secreção tubular. Apenas pequena porcentagem é eliminada pelas fezes.

Contudo, a TMP apresenta um tempo de meia-vida de 8 a 10 horas, atingindo a concentração plasmática máxima em 1 a 4 horas. Sua excreção é renal, sendo que, 50 a 60% da dose administrada são excretadas inalteradas na urina.

A associação SMZ+TMP apresenta perfil farmacocinético semelhante e isto foi o que permitiu a associação dos fármacos em doses fixas, além disso, apresenta efeito benéfico, devido aos fármacos atuarem em etapas diferentes do metabolismo, cujo resultado é o aumento do espectro antibacteriano e o aumento na atividade antimicrobiana (LEOUNG *et al.*, 2001; RANG *et al.*, 2011, BRASIL, 2010b).

Além disso, a combinação de fármacos é muito utilizada para tratamento de infecções bacterianas específicas, causadas por microrganismos gram-positivos e gram-negativos: *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *H. ducrey*, *Salmonella typhimurium*, *Chlamydia trachomatis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jiroveci*, *P. pseudomallei*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* (BRASIL, 2010b).

Indica-se esta combinação em quase todas as formas de infecções urinárias. Pode ser opção no tratamento de infecções por *S. typhi*, eliminando o estado de portador.

Tem uso indicado em shigeloses, especialmente nas induzidas por cepas resistentes à ampicilina, diarreia infantil causada por *Escherichia coli*, profilaxia da diarreia dos viajantes e cólera. SMZ+TMP tem ainda indicação no tratamento da bronquite aguda, otite média, pneumonite e no tratamento de pneumonia pneumocística em PVHA . No entanto, SMZ+TMP não é ativo contra *P. aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* (e outros anaeróbios), *Treponema pallidum* e enterococos. (BRASIL, 2010b).

No Brasil, o SMZ+ TMP está disponível nas apresentações de comprimido 400 mg + 80 mg, suspensão oral (40 mg + 8 mg)/mL e solução injetável (80 mg + 16 mg)/mL (BRASIL, 2010b).

2.5 Sulfonamidas – Mecanismo de ação

As sulfas foram os primeiros antimicrobianos sistêmicos a terem uso clínico eficaz em infecções bacterianas de seres humanos. Porém, foram sintetizadas pela primeira vez em 1908. As sulfonamidas possuem como estrutura química a fórmula geral abaixo (RANG *et al.*, 2011).

O mecanismo de ação é básico, pois o componente chave é o ácido para-aminobenzóico (PABA). As sulfonamidas são análogos estruturais do PABA, e as sulfas bloqueiam competitivamente a enzima bacteriana responsável pela incorporação de PABA à síntese do ácido fólico. A competição enzimática se estabelece porque as sulfas têm maior afinidade, impedindo o crescimento da célula bacteriana (HOFF, 2008).

As sulfonamidas são um grupo de agentes antibacterianos mais utilizados, devido a seu baixo custo e eficiência em doenças bacterianas comuns. São metabolizadas no fígado por N-acetilação, produzindo metabólitos não tóxicos (GELLER *et al.*, 2001).

2.6 Reações Adversas - Hipersensibilidade à Sulfa

As reações de hipersensibilidade envolvem mecanismos de natureza imunológica. Essas reações associadas a sulfas foram notadas com maior frequência em PHVA quando comparadas com outros pacientes. A síndrome de hipersensibilidade a sulfas é caracterizada por erupções morbiliformes máculo-papulares, não pruriginosas, sem vesículas, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, vômitos, hepatite, artrite, complicações hematológicas (GELLER *et al.*, 2001).

A reação induzida por SMZ+TMP em PVHA ocorre durante a segunda semana de tratamento e consiste em uma erupção maculopapular generalizada, que é geralmente acompanhada de febre e prurido, e é resolvida de modo semelhante após a interrupção (SLATORE *et al.*, 2004; GELLER *et al.*, 2001; CASTELLS *et al.*, 2009).

2.7 Dessensibilização aos fármacos

A dessensibilização é definida como a indução temporária de uma ausência de resposta clínica de antígenos de fármacos. São administradas pequenas doses em intervalos fixos, proporcionando uma maior segurança e proteção contra os efeitos adversos, incluindo anafilaxia. É importante salientar que é um procedimento de risco e somente deve ser realizado com consentimento e em ambiente hospitalar (FELIX *et al.*, 2011; CASTELLS *et al.*, 2009).

Existem vários protocolos específicos de dessensibilização e os modelos de estudo diferem em termos da dose inicial, o aumento incremental entre as doses, o intervalo de tempo entre as doses e a duração total (SOLENSKY, 2004).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Identificar um protocolo de dessensibilização à sulfa para a reintrodução do medicamento em PVHA atendidas no Hospital Universitário de Brasília.

3.2 Objetivo específicos

- Revisar a literatura sobre RAM às sulfas e dessensibilização.
- Apresentar e discutir com a equipe multiprofissional o protocolo de dessensibilização a sulfas para PVHA que melhor atenda às necessidades do serviço.

4. METODOLOGIA

Para elaboração desta pesquisa, foi desenvolvido um estudo do tipo revisão de literatura, que consiste na construção de uma análise da literatura, contribuindo para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas. O propósito inicial deste método de pesquisa é obter um entendimento de um determinado fenômeno baseando-se em estudos anteriores (MENDES *et al.*, 2008).

Para tal, realizamos as seguintes etapas: estabelecemos os objetivos da revisão, determinamos os critérios de inclusão e de exclusão dos artigos, o que formou a amostra; selecionamos as informações; analisamos e discutimos.

Ordenamos e sintetizamos as informações das fontes, o que possibilitou a obtenção de respostas ao problema da pesquisa. A leitura interpretativa teve por objetivo relacionar as informações dos autores quanto ao problema de pesquisa, procurando conferir um significado mais amplo aos resultados obtidos.

A questão norteadora desta revisão foi: Identificar o protocolo de dessensibilização à sulfa para a reintrodução do medicamento em PVHA atendidas no Hospital Universitário de Brasília.

Para a busca dos artigos, foram utilizados os descritores em português: “sulfonamidas”, “dessensibilização”, “Reações Adversas a Medicamentos - RAM”, “sulfametoxazol+trimetoprima”, “HIV” e no idioma inglês: “sulfonamides”, “desensitization, Adverse Drug Reaction” e “sulfamethoxazole and trimethoprim”, “HIV”, na Biblioteca Virtual em Saúde. Adicionalmente os termos em inglês foram utilizados em busca no Pubmed.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: identificar protocolos sobre o manejo das reações alérgicas provocadas pelo SMZ+TMP em PVHA adultos, apenas artigos escritos no idioma português e inglês, sem limite de período de publicação, disponíveis com texto completo.

Os critérios de exclusão foram: estudos em outros idiomas , protocolos em outros idiomas, protocolos que não detalhavam o procedimento, tratamento de reações alérgicas a medicamentos específicos, diferentes do SMZ+TMP, tratamento de alergia em crianças e em outras condições de saúde.

Artigos de revisão foram considerados apenas para identificação de protocolos originais e revisão teórica.

Para a seleção dos artigos, foram consideradas somente as referências que abordassem o tema proposto, de acordo com as informações do título e resumo. Artigos selecionados nesta etapa foram lidos na íntegra.

Para a análise e interpretação dos artigos, examinamos os objetivos, a metodologia utilizada e os resultados demonstrados.

Os protocolos identificados no levantamento, bem como, os estudos sobre aplicação dos mesmos foram tabulados e os principais aspectos foram agrupados a fim de compará-los.

A eleição do protocolo a ser apresentado à equipe multidisciplinar da DIP/HUB considerou a facilidade de administração, os dados disponíveis sobre a utilização do protocolo e o tempo total para sua execução.

Os resultados foram apresentados para a equipe em sessão clínica do mês de outubro de 2015, com a presença de infectologistas, residentes, internos e farmacêuticos. As sugestões foram analisadas para incorporação na proposta final do protocolo.

5. RESULTADOS

A pesquisa de artigos nas bases de dados resultou em um total de 79 artigos. Destes, 13 foram selecionados por atenderem aos critérios de inclusão e objetivo deste trabalho.

5.1 Revisão dos protocolos e estudos da literatura

Foram localizados seis protocolos de dessensibilização desenvolvidos para o uso em adultos com alergia a SMX+TMP que estão sumarizados na Tabela 1. Foram encontrados ainda trabalho de Bonfanti *et al.* (2001) e de Straatman *et al.* (2002), que não detalham os esquemas utilizados.

Tabela 1. Protocolos de dessensibilização a SMZ+TMP.

Referência	Dose inicial	Dose Final	Intervalo entre doses	Tempo total	Observação
Absar <i>et al.</i> 1994 apud Geller <i>et al.</i> 2008	0,4mg/2mg (suspensão)	160mg/800mg (comprimido)	24h	10 dias	As doses são duplicadas a cada 24h. Pacientes hospitalizados.
Moreno <i>et al.</i> , 1995 apud Geller <i>et al.</i> 2008	0,00007mg (TMP)	800 mg (comprimido)	15 min	8 h	
Caumes <i>et al.</i> 1996	0, 8 mg/4mg	8 mg/40 mg	2 h (1ª a 3ª dose) 4h (4ª. Dose)	10 h	Paciente hospitalizado (um único paciente)
Kalanadhabhatta <i>et al.</i> 1996	0,00004mg/ 0,000008mg (suspensão)	400mg/ 80mg (comprimido)	15 min, 30 min, 2 h	24 h	Esquema complexo com três fases e diferentes intervalos
Caumes <i>et al.</i> 1997	0,8 mg/4 mg	80 mg/400 mg	2 h nas quatro primeiras doses	3 dias	Paciente hospitalizado.
Yoshizawa <i>et al.</i> 2000	2mg/0,4mg	Dose terapêutica	12h	5 dias	A dose foi duplicada a cada 12 horas
Leoung 2001	50mg/10 mg (suspensão)	400mg/80 mg	24h 1ª. Dose 3 x/dia 5º dia	6 dias	Pacientes com reações leves e moderadas

A descrição dos estudos sobre protocolos de dessensibilização desenvolvidos para o tratamento e cuidado de PVHA, bem como, os nomes dos autores, anos, sujeitos da pesquisa, a carga viral, objetivos e os principais resultados encontrados de cada artigo estão descritos na **Tabela 2**.

Os estudos incluídos na revisão mencionavam o uso de SMZ+TMP na prevenção de infecções oportunistas e tinham como objetivo a dessensibilização e reexposição em PVHA que anteriormente tiveram reação leve ou moderada a SMZ+TMP.

Os protocolos de dessensibilização foram geralmente bem sucedidos e na maior parte dos pacientes não causaram reações graves (**Tabela 2**).

Tabela 2. Estudos sobre protocolos de dessensibilização a sulfas em PVHA.

Ano	Autores	Sujeitos	CD4 (cél/ mm3)	Objetivo	Principal resultado
1994	Absar et al	28 homens	Em média 89	Avaliar a segurança, frequência, duração da dessensibilização ao usar SMZ+TMP.	82% dos pacientes obtiveram sucesso.
1996	Caumes et al	1 paciente	366	Relatou uma reação grave de um paciente com HIV ao usar SMZ+TMP.	Não obteve sucesso.
1996	Kalanadhabhatta et al	13 pacientes	<200	Estudar o resultado de um protocolo de dessensibilização modificado	100% dos pacientes obtiveram sucesso.
1997	Caumes et al	48 pacientes		Estudar a segurança e eficácia da dessensibilização com SMZ+TMP.	77% dos pacientes obtiveram sucesso.
2000	Bonfanti et al	73 pacientes	<200	Comparar dois regimes de dessensibilização em PHVA.	Elevada frequência de reações ao utilizar TMP sozinho.
2000	Yoshizawa et al	17 pacientes japoneses	<200	Tornar os pacientes mais toleráveis à medicação e deixar claro se a reação é causada ou não pela presença de IgE no SMX.	88,2% dos pacientes obtiveram sucesso.
2001	Leoung et al	191 pacientes	<150	Comparar o tratamento em duas abordagens diferentes.	80% dos PHVA do grupo da dose de escalonada obtiveram sucesso, em comparação com 55% do grupo de re-exposição direto.
2002	Straatman et al	18 pacientes		Comparar dois regimes de dessensibilização em PHVA com alergia ao SMZ+TMP.	

Absar *et al.* (1994) realizaram um estudo com 28 PVHA, sendo o medicamento administrado quatro vezes durante período de 10 dias com dosagens diferentes. Após a dessensibilização os pacientes eram avaliados a cada 4 a 6 semanas. Os resultados mostraram que 23 pacientes (82%) apresentaram êxito e continuaram com uso de SMZ+TMP. Porém houve interrupção terapêutica no sexto dia para 4 pacientes (14%) e do quinto ao décimo dia para 3 pacientes (10%). Os sintomas apresentados foram: erupções maculopapular grave, eritema com febre, e em nenhum dos casos obteve-se melhora com o uso de anti-histamínico.

Caumes *et al.* (1996) realizaram um estudo com uma pessoa hospitalizada utilizando SMZ+TMP em conjunto com dexclorfeniramina. O processo de dessensibilização levou um dia. Nas três primeiras doses iniciais SMZ+TMP (0,8 mg/4mg; 1,6 mg/8mg e 4 mg/20mg) não ocorreu nenhuma reação. Porém, vinte minutos depois de administrar a quarta dose (8 mg/40mg), o paciente desenvolveu quadro de conjuntivite leve, taquicardia, febre alta, erupção cutânea difusa e prurido intenso. O paciente não recebeu nenhum tratamento para esta reação adversa e deixou o hospital. Após 4 horas foi hospitalizado novamente com um infarto do miocárdio antero-inferior e hipotensão aguda. Os resultados neste caso mostraram que a dessensibilização SMZ+TMP não é tão segura como foi sugerido por relatórios anteriores.

Kalanadhabhatta *et al.* (2000) avaliaram um protocolo com 13 PVHA com CD4 abaixo de 200 células/mm³. Os critérios de exclusão foram: pacientes gestantes ou que tiveram uma história de síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa ou necrólise epidérmica tóxica. A dessensibilização foi realizada em três fases em um período de 24 horas com um médico no local. Todos os pacientes toleraram o procedimento sem quaisquer reações adversas.

Caumes *et al.* (1997) estudaram um procedimento de dessensibilização em 48 PVHA. A dose inicial foi de 0,8 mg/4mg até atingir uma dose completa do SMZ+TMP 400

mg/80 mg ao terceiro dia. Os pacientes foram internados, e após serem observados não apresentaram nenhum caso de reações, e assim foram encaminhados para casa. Porém seu retorno deveria ser a cada 14 dias durante os três primeiros meses, caso apresentassem alguma reação poderia entrar em contato com o médico a qualquer momento. Como resultado mostrou ser eficaz em 77% dos pacientes.

Bonfanti *et al.* (2000) realizaram estudo multicêntrico, randomizado, aberto com 73 PVHA com história de hipersensibilidade leve ou moderada ao SMZ+TMP usado para profilaxia primária ou secundária a PCP. Todos os pacientes utilizaram uma dose de 200 mg TMP durante 15 dias, dos quais 14 (19,1%) que não foram randomizados apresentaram reação de hipersensibilidade. O tempo médio para o aparecimento da reação foi de cinco dias, sendo que nenhum paciente teve reações graves e em nenhum dos casos foi necessário a hospitalização. Os 59 restantes foram designados para dois grupos de tratamento: 34 para dessensibilização e 25 para reexposição utilizando a associação de SMZ+TMP. No grupo de pacientes distribuídos aleatoriamente para o tratamento de dessensibilização, sete pacientes (20,5%) interromperam o tratamento por apresentarem reações de hipersensibilidade. As reações observadas foram: eritema difuso, febre associada a exantema, artralgia e mialgia. O tempo médio para o aparecimento foi de um dia sendo que quatro casos foram observados no hospital. No grupo de reexposição sete pacientes (28%) apresentaram casos de reações, enquanto 18 (72%) continuaram o uso por mais seis meses com doses padrão de SMZ+TMP (800 mg/160mg) por dia. As reações observadas foram casos de exantema e eritema difuso. O tempo médio para o aparecimento das reações foi de dois dias. No entanto, não houve nenhuma reação grave em ambos os grupos de paciente.

Yoshizawa *et al.* (2000) realizaram um estudo com 17 PVHA que tinham um histórico de uma ou mais reações ao usar SMZ+TMP. Para isso foi elaborado um protocolo de dessensibilização. Antes de iniciar o tratamento nenhum dos pacientes utilizaram anti-histamínico. Foi administrado SMZ+TMP (2mg /4 mg) na primeira dose da

manhã. Os sinais vitais foram monitorizados nos primeiros 30 minutos, 1 hora e 2 horas depois. Caso não houvesse reações adversas dobrava-se a dose a cada 12 horas até atingir a dose de um comprimido (400 mg/80 mg). Observou-se que 14 pacientes (82,3%) obtiveram sucesso.

Leoung *et al.* (2001) realizaram estudo duplo-cego randomizado, controlado com 191 PHVA com histórico de hipersensibilidade ao SMZ+TMP. Os critérios de exclusão foram pacientes que tivessem usado o medicamento nas últimas oito semanas. O autor comparou o sucesso do tratamento em duas abordagens, dessensibilização e reexposição direta. Os pacientes foram randomizados para reintrodução de seis dias de suspensão pediátrica em cinco doses crescentes ou para reexposição direta utilizando um comprimido SMZ+TMP (400mg/160mg) por dia. Foi recomendado o uso de anti-histamínico um dia antes da primeira dose até o fim do tratamento. O resultado mostrou que 80% dos pacientes que participaram do grupo da dose escalonada completaram o protocolo com sucesso, em comparação com 55% dos pacientes no grupo de reexposição direta.

Straatmann *et al.* (2002) realizaram estudo com 18 PVHA ambulatoriais que apresentaram reações alérgicas a sulfonamidas. Todos os participantes foram submetidos a uma avaliação clínica durante seis meses. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber uma dose completa de SMZ+TMP (400mg/160mg) durante três vezes na semana ou doses crescentes, utilizando suspensão pediátrica. O grupo de doses escalonadas recebeu dose inicial diária equivalente a 75 mg de SMZ. A dose foi duplicada a cada 48 horas, até alcançar a dose completa ou uma nova reação alérgica, porém naqueles que apresentaram episódios de alergia houve a interrupção, e assim foram tratados com anti-histamínicos de acordo com a gravidade.

Foi observado que a incidência de novas reações alérgicas era semelhante (40%) para os indivíduos que receberam doses escalonadas ou que tiveram reexposição direta. A reintrodução de sulfa mostrou-se eficaz em 60% dos pacientes independentemente da dose e regime usado.

5.2 Proposta de protocolo apresentada e discutida com a equipe da DIP/HUB

Para que a terapia seja eficaz e consiga proporcionar uma melhoria na qualidade de vida, é necessário que os pacientes tenham uma excelente adesão aos esquemas que lhes foram prescritos.

As recomendações para o tratamento das reações alérgicas dos protocolos encontrados tiveram abordagens diferentes em relação a dose e administração. Entretanto, todos os esquemas usaram aumento progressivo das concentrações do medicamento a ser administrado, iniciando-se com doses menores e concluindo-se com a dose usual para profilaxia.

Elegeram-se o protocolo de Leoung *et al* 2000, com modificações, por ser de simples execução, apresentar alto índice de sucesso na re-exposição, além de ter sido testado em número maior de pacientes com reações leves e moderadas.

Adotou-se ainda o fluxograma descrito por Geller *et al.*, (2008) modificado para abordagem dos pacientes **(Figura 3)**.

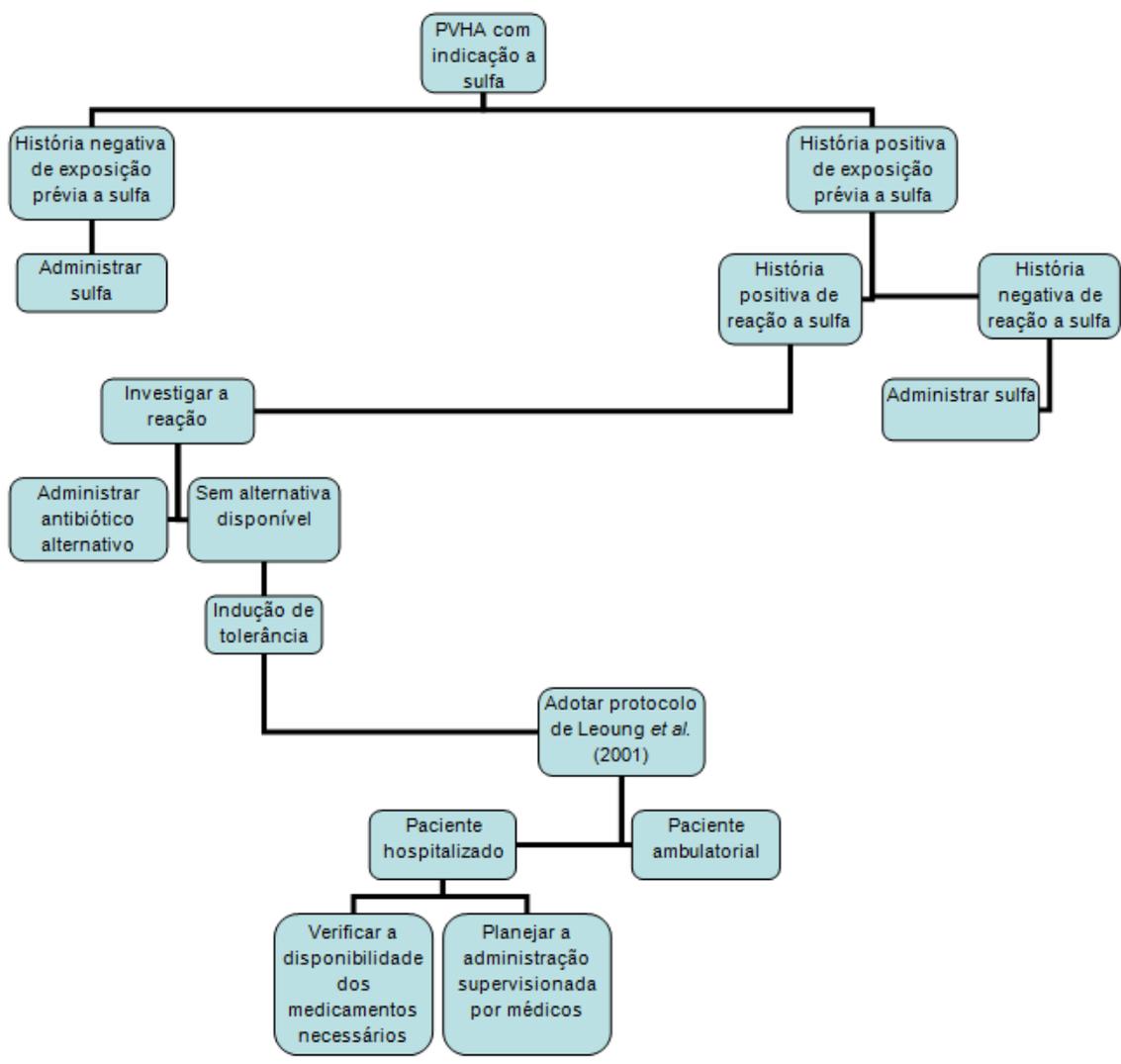


Figura 3 – Fluxograma da abordagem de PVHA com história de hipersensibilidade a sulfas (Geller et al 2008 modificado).

O primeiro passo para a conduta emergencial no caso de uma reação a sulfa é a obtenção da história clínica detalhada, ou seja, o principal passo no diagnóstico das reações adversas é determinar a medicação suspeita e o aparecimento dos sintomas, a natureza, a história de exposição prévia ao agente responsável e, finalmente, o resultado da reexposição a ele, caso tenha ocorrido. (Geller *et al.*, 2008). Além disso, devem-se conhecer os antecedentes do indivíduo, tais como: doenças concomitantes, medicações utilizadas, doses, via de administração, ou seja, o histórico da reação é fundamental para

a elucidação diagnóstica, assim como as atividades que antecederam o evento e a resposta ao tratamento.

O esquema de dessensibilização proposto deverá ser realizado em seis dias consecutivos com os pacientes internados conforme segue:

- Prescrever anti-histamínico no D0
- D1 administrar 40mg/8 mg de SMZ+TMP (1 mL da suspensão oral) **dose única** e anti-histamínico.
- D2 administrar 40mg/8 mg de SMZ+TMP (1mL suspensão oral) **duas vezes ao dia** e anti-histamínico.
- D3 administrar 40mg/8 mg de SMZ+TMP (1 mL da suspensão oral) **três vezes ao dia** e anti-histamínico.
- D4 administrar 80 mg/16 mg de SMZ+TMP (2 mL da suspensão oral) **duas vezes ao dia** e anti-histamínico.
- D5 administrar 80 mg/16 mg de SMZ+TMP (2 mL da suspensão oral) **três vezes ao dia** e anti-histamínico.
- D6 administrar 400 mg/80 mg de SMZ+TMP, comprimido **dose única**, e anti-histamínico.

Observações: anotar no prontuário que o paciente está utilizando protocolo de dessensibilização à sulfa.

Pendência: critério para suspensão, medidas de suporte para reações graves, quando suspender.

5.3. Sugestões da equipe para alteração da proposta de protocolo

Na discussão com a equipe foi apontado que a necessidade de hospitalização dos pacientes limita a possibilidade de inclusão de pacientes em tratamento ambulatorial. De fato, o protocolo proposto (Leoung *et al.*, 2001) foi aplicado em pacientes ambulatoriais. No entanto, há recomendação para a realização em ambiente hospitalar devido aos riscos de reações graves.

Foram discutidos os critérios de suspensão do medicamento em caso de reações e a recomendação foi avaliar clinicamente os pacientes durante o processo de dessensibilização. Em caso de reações deveria se recomendar a suspensão do medicamento.

Discutiu-se ainda a necessidade, ou não, de diluição da suspensão oral. Na proposta apresentada o medicamento poderia ser acondicionado em dosadores orais em diferentes volumes, sem necessidade de diluição, para administração pelo próprio paciente na dose correta.

Discutiu-se também a necessidade de uso de anti-histamínicos durante todo o tempo de dessensibilização. Neste caso, optou-se por avaliar a necessidade de prescrever dose inicial do anti-histamínico se houver relato de reações moderadas.

Com as alterações discutidas a proposta final de protocolo foi formatada e está apresentada a seguir.

5.4. Protocolo de dessensibilização a sulfas para PVHA

Introdução

As reações de hipersensibilidade associadas à administração das sulfas ocorrem em 29 a 65% das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) quando comparadas a 2 a 4% em outros pacientes (GELLER *et al.*, 2011). A impossibilidade de uso de sulfa em PVHA

é uma complicação tendo em vista as poucas opções disponíveis para tratamento e profilaxia de infecções frequentes nesse grupo de pacientes.

Muitos desses pacientes podem se beneficiar com a dessensibilização ou com a reintrodução gradativa de medicamentos. Como estão disponíveis na literatura diversos esquemas de dessensibilização, este protocolo (Leoung *et al.*, 2000, com modificações) deve ser adotado para a reintrodução do medicamento em PVHA atendidas no Hospital Universitário de Brasília.

Fluxograma

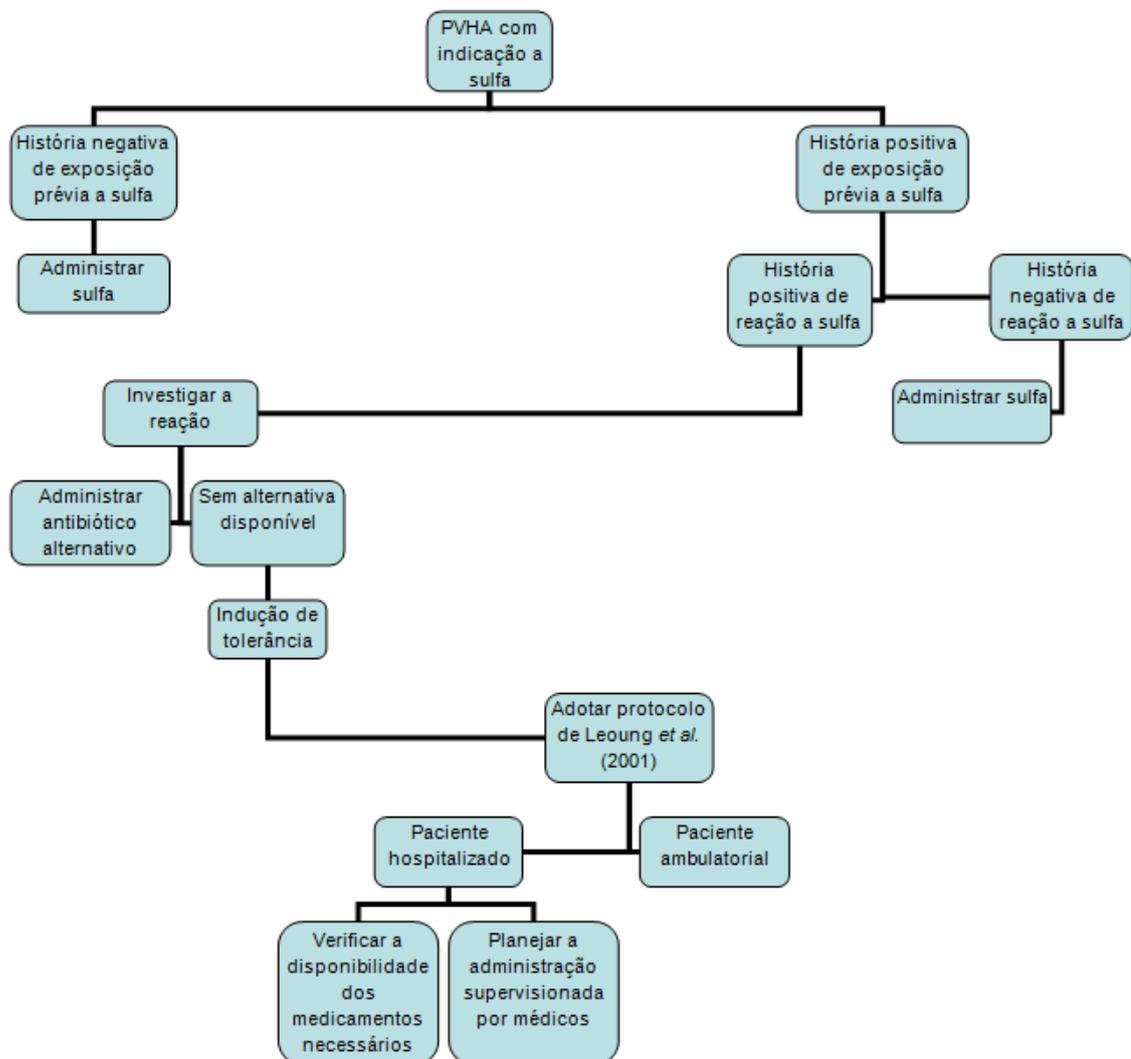


Figura 4. Fluxograma da abordagem de PVHA com história de hipersensibilidade a sulfas (Geller et al 2008 modificado).

Esquema de administração

- Prescrever anti-histamínico no D0 se houver relato de reação alérgica moderada
- D1 administrar 40mg/8 mg de SMZ+TMP (1 mL da suspensão oral) **dose única**
- D2 administrar 40mg/8 mg de SMZ+TMP (1mL suspensão oral) **duas vezes ao dia.**
- D3 administrar 40mg/8 mg de SMZ+TMP (1 mL da suspensão oral) **três vezes ao dia.**
- D4 administrar 80 mg/16 mg de SMZ+TMP(2 mL da suspensão oral) **duas vezes ao dia.**
- D5 administrar 80 mg/16 mg de SMZ+TMP (2 mL da suspensão oral) **três vezes ao dia**
- D6 Administrar 400 mg/80 mg de SMZ+TMP, comprimido **dose única**

Recomendações

Registrar no prontuário do paciente e no sistema de prescrição eletrônica a realização de protocolo de dessensibilização à sulfa. Anotar no campo de observações da prescrição eletrônica que o paciente está em uso de doses baixas.

Avaliar clinicamente os pacientes diariamente durante o processo de dessensibilização, após 15 dias e mensalmente até seis meses após a dessensibilização.

Registrar no prontuário e notificar as reações adversas no VIGIOSP, software de gestão de riscos e segurança do paciente usado para registrar incidentes e queixas técnicas relacionados à assistência do HUB.

Referências

GELLER, M *et al.* Alergia a sulfas. **Rev. Alerg. Imunopatol.** v. 31, n. 3 p. 102-107, 2008.

LEOUNG, GS *et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis Carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. **J Infect Dis.** v. 184, n. 8, p. 992-7, 2001.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As reações alérgicas têm aumentado progressivamente nas últimas décadas, com aumento tanto da frequência, quanto da gravidade tendo como consequência a redução da qualidade de vida de PVHA, principalmente aquelas com TCD4⁺ inferior a 200 células/mm³.

Muitos desses pacientes podem se beneficiar com a dessensibilização ou com a reexposição ao medicamento. Apesar da literatura demonstrar a indução bem sucedida de dessensibilização, há diversos protocolos e sua execução nem sempre segue as recomendações dos autores que os descreveram.

Comparando-se os diversos estudos, elegeu-se o protocolo de Leoung *et al.* (2000), com modificações, por ser de simples execução, apresentar alto índice de sucesso na reexposição, além de ter sido testado em número maior de pacientes com reações leves e moderadas. Avaliamos que a proposta de protocolo atende às necessidades do serviço e pode contribuir para segurança e eficácia do tratamento das PVHA atendidas no Hospital Universitário de Brasília.

7. REFERÊNCIAS

ABSAR, N *et al.* Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. **J Allergy Clin. Immunol**, v. 93, n. 6, p.1001-5, 1994.

BARRA, LAC *et al.* Pneumonia por "Pneumocystis carinii": forma tumoral. **J. Pneumologia**, v. 26, n. 3, p. 149-152, 2000.

BAZIN, GR *et al.* Terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV: o que sabemos após 30 anos de epidemia. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 4, p.687-702, 2014.

BONFANTI, P *et al.* The effectiveness of desensitization versus rechallenge treatment in HIV-positive patients with previous hypersensitivity to TMP-SMX: a randomized multicentric study. C.I.S.A.I. Group. **Biomed Pharmacother**. v. 54, n. 1, p. 45-9, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. Ed.rev. Brasília, 2010a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**. – 2. ed. – Brasília, 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília, 2013.

BRUM JWA *et al.* Parasitoses oportunistas em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana. **Rev Bras Clin Med**. v. 11, n. 3, p. 280-82, 2013.

CASTELLS, M *et al.* Rapid Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Medications. **Immunol Allergy Clin North Am**. v.3, p. 585-606, 2009.

CAUMES, E *et al.* A Life-Threatening Adverse Reaction During Trimethoprim-Sulfamethoxazole Desensitization in a Previously Hypersensitive Patient Infected with Human Immunodeficiency Virus. **Clinical Infectious Diseases**. V. 23, p. 1313-4, 1996.

CAUMES, E *et al.* Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus. **Arch Dermatol**. v.133 n.4, p. 465-9, 1997.

CUNHA, Thaís Messias Pereira da. Registro de dispensação de medicamentos e resposta à terapia antirretroviral. 2014. 58 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

ESTEVEES, F *et al.* Pneumocystis e pneumocistose: o agente patogénico e a doença (105 anos de investigação). **RPDI**, v.10, n. 1, p. 16-2, 2014.

FELIX, MMR *et al.* Alergia à penicilina: aspectos atuais. **Adolesc.Saude**, v. 8, n. 3, p. 43-53, 2011.

- GELLER, M *et al.* Alergia a sulfas. **Rev. Alerg. Imunopatol.** v. 31, n. 3 p. 102-107, 2008.
- GONÇALVES, Juliana Carneiro. Análise comparativa de protocolos de terapia medicamentosa em pessoas adultas vivendo com HIV/AIDS. 2014. 52 f., il. **Monografia (Bacharelado em Farmácia)** - Universidade de Brasília, Brasília, 2014.
- HOFF, Rodrigo. Análise de resíduos de sulfonamidas em alimentos por eletroforese capilar e espectrometria de massas. 2008. 134 f. Dissertação de Mestrado (Biologia Celular e Molecular). Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.
- JACQUELINE, ARP *et al.* Hypersensitivity of HIV-1-Infected Cells to Reactive Sulfonamide Metabolites Correlated to Expression of the HIV-1 Viral Protein Tat. **JPET**, v. 314, n. 3, p. 1218-1225, 2005.
- KALANADHABHATTA, V *et al.* Successful oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in acquired immune deficiency syndrome. **Ann Allergy Asthma Immunol.** v. 77, n. 5, p. 394-400, 1996.
- KHAN, DA *et al.* Drug allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology.** v. 125, n. 2, p.126–137, 2010.
- LEOUNG, GS *et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for Pneumocystis Carinii pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. **J Infect Dis.** v. 184, n. 8, p. 992-7, 2001.
- MENDES, KDS *et al.* Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enfermagem**, v.17, n. 4, p. 758-64,2008.
- RANG, HP *et al.* Farmacologia, **Editora Guanabara Koogan S.A.:** Rio de Janeiro, 2011, 578-579.
- SILVA, AEBC *et al.* Adverse drug events in a sentinel hospital in the State of Goiás, Brazil. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 19, n. 2, p. 378-386, 2011.
- SILVA, RM *et al.* Alterações radiológicas em pacientes com a coinfeção vírus da imunodeficiência humana/tuberculose: relação com a contagem de células TCD4+. **Jornal brasileiro de pneumologia.** v.32 ,n. 3, São Paulo, 2007.
- SLATORE, CG *et al.* Sulfonamide hypersensitivity. **Immunol Allergy Clin North Am;** v. 244, p. 77-90, 2004.
- SOLENSKY, R *et al.* Drug desensitization. **Immunol Allergy Clin North Am.** v. 24, n. 3, p. 425-43, 2004.
- STRAATMANN, A *et al.* A randomized, pilot trial comparing full versus escalating dose regimens for the desensitization of AIDS patients allergic to sulfonamides. **Braz J Infect Dis**, v. 6, n. 6, p. 276-280, 2002.

TOMIO, D *et al.* Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*: aspectos clínicos, radiológicos e laboratoriais. **ACM arq. catarin. med**; v. 34, n. 4, p. 59-65, 2005

WARRINGTON, R *et al.* Drug allergy. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**. v.7, p.10, 2011.

World Health Organization. Department of Essential Drugs and Medicines. The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products [Internet]. Mann RD, Andrews EB, editors. John Wiley & Sons, Ltd; 2002 [Citado em 2015 Jul 26]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/0470853093>

YOSHIZAWA, S *et al.* A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. **Ann Allergy Asthma Immunol**. v. 85, n. 3, p. 241-4, 2000.

8. ANEXOS

Tabela 3. Protocolo de dessensibilização a SMZ+TMP descrito por KALANADHABHATTA *et al.*, 1996.

Dose	Concentração	Volume
1ª fase: intervalo de tempo entre as doses é de 15 min		
1 a 4	0.000008/0.00004mg/mL	0.5 mL, 1mL, 2 mL, 4 mL respectivamente
5 a 8	0.00008/0.0004mg/mL	0.5 mL, 1mL, 2 mL, 4 mL respectivamente
9 a 12	0.0008/0.004mg/mL	0.5 mL, 1mL, 2 mL, 4 mL respectivamente
13 a 16	0.008/0.04mg/mL	0.5 mL, 1mL, 2 mL, 4 mL respectivamente
17 a 20	0.08/0.4mg/mL	0.5 mL, 1mL, 2 mL, 4 mL respectivamente
21 a 24	0.8/4mg/mL	0.5 mL, 1mL, 2 mL, 4 mL Respectivamente
25	8/40mg/mL	1/2 mL
2ª fase: intervalo de tempo entre as doses é de 30 min		
1	8/40mg/mL	1mL
2	8/40mg/mL	2mL
3ª fase: intervalo de tempo entre as doses é de 2 h		
1 a 4	8/40mg/mL	2mL cada dose
5	8/40mg/mL	3mL
6	8/40mg/mL	5mL
7	8/40mg/mL	8mL
8	8/40mg/mL	10 mL
9	80/400mg/mL	1 comprimido
10	80/400mg/mL	Manter 1 comprimido

Tabela 4. Protocolo de dessensibilização a SMZ+TMP descrito por ABSAR *et al.*, 1994 *apud* GELLER *et al.*, 2008..

Dia	Dose	SMZ+TMP
1	1mL de 1:20 da suspensão pediátrica de SMZ+TMP	0,4mg/2mg
2	2mL de 1:20 da suspensão pediátrica de SMZ+TMP	0,8mg/4mg
3	4mL de 1:20 da suspensão pediátrica de SMZ+TMP	1,6mg/8mg
4	8mL de 1:20 da suspensão pediátrica de SMZ+TMP	3,2mg/16mg
5	1mL da suspensão pediátrica de SMZ+TMP	8mg/40mg
6	2mL da suspensão pediátrica de SMZ+TMP	16mg/80mg
7	4mL da suspensão pediátrica de SMZ+TMP	32mg/160mg
8	8mL da suspensão pediátrica de SMZ+TMP	64mg/320mg
9	1comp de SMZ+TMP	80mg/400mg
10	2comp de SMZ+TMP	160mg/800mg

Tabela 5. Protocolo de dessensibilização a SMZ+TMP descrito CAUMES *et al.*, 1996.

Dia	Hora	Dose
1	9h	0,8 mg/4mg
	11h	1,6 mg/8mg
	13h	4 mg/20mg
	17h	8 mg/40mg

Tabela 6. Protocolo de dessensibilização a SMZ+TMP descrito por CAUMES *et al.*, 1997.

Dia	Hora	Dose
1	9h	0,8 mg/4mg
	11h	1,6 mg/8mg
	13h	4 mg/20mg
	17h	8 mg/40mg
2	9h	16 mg/80mg
	15h	32 mg/160mg
3	9h	40 mg/200mg
	21h	80 mg/400mg

Tabela 7. Protocolo de dessensibilização a SMZ+TMP descrita por MORENO *et al.*, 1995 *apud* GELLER *et al.*, 2008.

Concentração	Volume (mL)	Dose (mg)
10ng/mL	1,2,4	0,00007
1000ng/mL	0.5,1,2,4	0,00075
1µg/mL	0.5,1,2,4	0,0075
10µg/mL	0.5,1,2,4	0,075
100µg/mL	0.5,1,2,4	0,75
1mg/mL	0.5,1,2,4	7,5
10mg/mL	0.5,1,2,4	75
40mg/mL	2,4,8	560
Comprimido	1	800

Observação: A administração foi realizada a cada 15 minutos.

Tabela 8. Protocolo de 5 dias de dessensibilização oral a SMZ+TMP descrito por YOSHIZAWA *et al.*, 2000.

Dia	Dose de TMP/SMZ (g)	
	Manhã	Noite
1	0.005	0.01
2	0.02	0.04
3	0,1	0,2
4	0,4	0,8
5	1	1

Tabela 9. Protocolo de dessensibilização a SMZ+TMP descrito por LEOUNG *et al.*, 2001.

Dia	%	Frequência	Dose total de SMZ (mg)	Dose total de TMP (mg)
1	12,5	1,25 (q.d.)	50	10
2	25	1,25 (b.i.d.)	100	20
3	37,5	1,25 (t.i.d.)	150	30
4	50	2,5 (b.i.d.)	200	40
5	75	2,5 (t.i.d.)	300	60
6	100	1 comprimido	400	80

Observação: Durante o tratamento os pacientes usaram uma anti-histaminico . b.i.d. , duas vezes por dia ; q.d. , uma vez por dia ; t.i.d. 3 vezes por dia