

Níveis de trimetoprima-sulfametoxazol oral em crianças estáveis infectadas pelo HIV.

Este estudo avaliou o uso de trimetoprima-sulfametoxazol oral como terapêutica alternativa à endovenosa para o tratamento de crianças estáveis infectadas pelo HIV, com diagnóstico de pneumonia pelo *Pneumocystis jiroveci*, causa importante de hospitalização e morte nesta população de pacientes.

Fármaco em estudo: trimetoprima-sulfametoxazol

Autoria: ZAR, H.J., LANGDON, G., APOLLES, P., ELEY, B.; HUSSEY, G., SMITH, P. Oral trimethoprim-sulphamethoxazole levels in stable HIV-infected children. **SAMJ.** v 96 (7), p. 627-629; 2006.

Resumo

Introdução

Importante causa de hospitalização e morte em crianças infectadas pelo HIV na África, a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) deve ser tratada com trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) endovenoso seguido por terapia oral após melhora clínica, visando completar 21 dias de tratamento. Terapia endovenosa deve ser iniciada permitindo níveis séricos de 5–10 mcg/mL de TMP para efetivo tratamento. Isto, porém, exige habilidades específicas para obtenção de acesso venoso (especialmente difícil em jovens e crianças desnutridas), com a necessidade, muitas vezes, de punções repetidas visto a resposta lenta ao tratamento. Ainda, como se trata de pacientes infectados pelo HIV há o risco de transmissão da doença para o profissional que manipula o material perfuro-cortante. Já o custo do tratamento, o tempo consumido e a sobrecarga hídrica que pode gerar no paciente soam desfavoravelmente ao tratamento endovenoso.

Por outro lado, pior resposta ao tratamento com TMP-SMZ tem sido descrita em alguns pacientes com níveis de picos séricos muito baixos de TMP, associando-se as concentrações séricas baixas de TMP com falência de resposta ao TMP-SMZ durante os três primeiros dias de tratamento.

Estudos farmacocinéticos sugerem que as concentrações séricas de TMP de 5–10 mcg/mL não são atingidas com doses orais padrões de TMP-SMZ em pacientes não infectados pelo HIV. Em crianças infectadas pelo HIV absorção e metabolismo alterados de TMP-SMZ como resultado de doença gastrointestinal, hepática ou renal pode reduzir a concentração sérica de TMP.

Entretanto, é possível que níveis terapêuticos de TMP possam ser obtidos com medicação oral se doses maiores forem usadas. Assim, o objetivo deste estudo foi determinar se concentrações terapêuticas de TMP de 5–10 mcg/mL poderiam ser obtidas usando-se terapia oral no tratamento da PCP.

OBS: A pneumonia por *Pneumocystis carinii* foi renomeada para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* por Frenkel em 1999.

Métodos

Realizou-se estudo dose-escalonado prospectivo dos níveis séricos de TMP associados com doses orais de TMP (suspensão com 40mg de TMP e 200mg de SMZ para cada 5mL de suspensão de Cozole, Be-Tabs Pharmaceuticals, Roodepoort, África do Sul) de 5 mg/Kg, 10 mg/Kg ou 20 mg/Kg em 15 crianças estáveis infectadas pelo HIV que estavam em uso profilático de TMP-SMZ para PCP, 48 a 72 horas após sua última dose profilática da medicação. Crianças que receberam uma dose de 20 mg/Kg foram randomizadas para uma segunda dose (5 ou 10 mg/Kg de TMP) em 6 horas. Os níveis de TMP foram medidos no *baseline*, 3 e 6 horas após a dose de sobrecarga oral usando-se

cromatografia líquida. Um nível adicional de TMP foi verificado em 9 horas nos pacientes que receberam uma segunda dose de TMP.

Resultados

Das 15 crianças (idade mediana no percentil 25-75 de 23.5 meses, com intervalo de 11-40 meses e peso mediano de 10.7 Kg, com intervalo de 8.5 a 14.1 Kg) envolvidas, 4 receberam uma dose de 5 mg/Kg de TMP, 6 receberam 10 mg/Kg e 5 receberam 20 mg/Kg.

Os níveis séricos de TMP no *baseline* não foram detectáveis em todas as crianças. Os níveis séricos medianos (percentil 25-75) de TMP (mcg/mL) obtidos com uma dose de ataque de 5 mg/Kg com 3 e 6 horas foram 0.93 mcg/mL (0.5-1.5 mcg/mL) e 0.77 mcg/mL (0.3-2.0 mcg/mL), respectivamente. Os níveis obtidos com uma dose de 10 mg/Kg foram também subterapêuticos em 3 horas (1.94, com intervalo de 1.4-2.2 mcg/mL) e 6 horas (1.3, com intervalo de 1.2-2.3 mcg/mL). Entretanto, concentrações terapêuticas de TMP foram obtidas com uma dose de 20 mg/Kg em ambos os intervalos de tempo: 7.68 mcg/mL (6.1-7.8) e 6.74 mcg/mL (6.4-6.8), respectivamente. Em crianças que receberam uma dose de ataque de 20 mg/Kg, os níveis séricos de TMP em 9 horas após uma segunda dose de 5 ou 10mg/Kg de TMP foram 6.98 mcg/mL (3.4-8.8) e 9.25 mcg/mL (8.2-10.3) respectivamente e, portanto, mantiveram-se dentro do intervalo terapêutico.

O TMP-SMZ foi bem tolerado por todas as crianças e não se observaram eventos adversos.

Conclusões

Neste estudo os níveis terapêuticos séricos de TMP para tratamento da PCP foram obtidos com uma dose oral de ataque de 20 mg/Kg de TMP e sustentadas com uma segunda dose de 5 ou 10 mg/Kg de TMP administrada 6 horas após em um grupo de crianças estáveis infectadas pelo HIV. Assim, uma dose 4 vezes maior que a dose convencionalmente administrada foi necessária para se estabelecer concentrações terapêuticas de TMP, considerando-se estudos que suportam a importância de se estabelecer rapidamente um nível terapêutico de TMP em crianças com PCP.

Embora TMP-SMZ endovenoso tenha sido recomendado para tratamento da PCP, este estudo sugere que níveis séricos adequados de TMP possam ser obtidos com terapia oral de alta dose. Isto é consistente com estudos farmacocinéticos em adultos que têm registrado a boa absorção oral de TMP-SMZ.

Deve-se, ainda, ressaltar que as crianças participantes deste estudo eram mais velhas que aquelas nas quais a PCP usualmente ocorre (idade entre 3-6 meses). Apesar disto, um estudo farmacocinético de pacientes não infectados pelo HIV encontrou picos de concentração similares de TMP em todas as idades. Por outro lado, faz-se necessário estudo acerca da eficácia e tolerabilidade do TMP-SMZ oral em crianças infectadas pelo HIV com pneumonia aguda nas doses mostradas neste estudo, para se atingir níveis terapêuticos antes do tratamento oral com dose elevada ser rotineiramente recomendado como terapia de primeira linha.

Leitura Sugerida

1. www.en.wikipedia.org/wiki/Pneumocystis
2. http://hopkins-hivguide.org/diagnosis/opportunistic_infections/fungal/pneumocystis_carinii_pneumonia.html

Exemplificação da Fórmula

Sulfametoxazol e Trimetoprima – suspensão oral	
Sulfametoxazol.....	200 mg / 5 mL Trimetoprima.....40 mg / 5 mL
Suspensão oral.....	qsp
Mande.....mL	
Posologia: uso a critério médico.	

Farmacologia Resumida

Fármaco	Sulfametoxazol e trimetoprima (SMZ-TMP)
Classe Terapêutica	Antimicrobiano com duplo mecanismo de ação e propriedades bactericidas
Indicações Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Infecções (altas e baixas) do trato respiratório: exacerbações agudas de quadros crônicos de bronquite, sinusite, otite média aguda em crianças, tratamento e profilaxia (primária e secundária) da pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> (<i>Pneumocystis jirovecii</i>) em adultos e crianças. • Infecções do trato urinário e renal: cistites agudas e crônicas, pielonefrites, uretrites, prostatites e canceróides. • Infecções genitais em ambos os sexos, inclusive uretrite gonocócica. • Infecções gastrointestinais, incluindo febre tifóide e paratifóide, e tratamento dos portadores, cólera (como medida conjunta à reposição de líquidos e eletrólitos), diarreia dos viajantes causada pela <i>Escherichia coli</i> enterotoxigênica, shigellose (cepas sensíveis de <i>Shigella flexneri</i> e <i>Shigella sonnei</i>, quando o tratamento antibacteriano for indicado). • Infecções da pele e tecidos moles: piodermite, furúnculos, abscessos e feridas infectadas. • Outras infecções bacterianas causadas por uma grande variedade de microorganismos (tratamento possivelmente em combinação com outros antibióticos): osteomielite aguda e crônica, brucelose aguda, nocardiose, blastomicose sul-americana, actinomicetoma.
Interações Medicamentosas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos: aumento da incidência de trombocitopenia com púrpura foi observado em pacientes idosos recebendo concomitantemente certos diuréticos, principalmente tiazídicos. • Digoxina: níveis sanguíneos elevados de digoxina podem ocorrer com terapia concomitante com sulfametoxazol mais trimetoprima, especialmente em pacientes idosos. Níveis séricos de digoxina devem ser monitorados. • Varfarina: foi descrito que sulfametoxazol mais trimetoprima pode aumentar significativamente o efeito antitrombótico do anticoagulante varfarina. Esta interação deve ser lembrada quando sulfametoxazol mais trimetoprima é dado a pacientes sob terapêutica anticoagulante. Em tais casos, o tempo de coagulação deve ser novamente determinado. • Fenitoína: sulfametoxazol mais trimetoprima pode inibir o metabolismo hepático da fenitoína. Um aumento de 39% na meia-vida da fenitoína e 27% de diminuição na taxa de <i>clearance</i> metabólico da fenitoína foram observados seguindo a administração de sulfametoxazol mais trimetoprima sob dosagens clínicas normais. Se os dois fármacos são administrados simultaneamente, é importante observar a toxicidade da fenitoína. • Ciclosporina: deterioração reversível da função renal, manifestada por aumento da creatinina sérica, foi observada em pacientes tratados com TMP-SMZ e ciclosporina após transplante renal. Este efeito combinado é provavelmente devido ao componente trimetoprima. Uma diminuição reversível no <i>clearance</i> de creatinina foi observada em pacientes com função renal normal. Isto é provavelmente causado por uma inibição irreversível da secreção tubular da creatinina. • Antidepressivos: a eficácia dos antidepressivos tricíclicos pode diminuir quando co-administrado com sulfametoxazol mais trimetoprima. • Metotrexato: as sulfonamidas, incluindo SMZ, podem competir com a ligação protéica e também com o transporte renal de metotrexato, portanto aumentando a fração do metotrexato livre e a exposição sistêmica ao metotrexato. • Pirimetamina: relatos ocasionais sugerem que os pacientes recebendo pirimetamina como na profilaxia da malária em doses excedendo 25mg semanalmente podem desenvolver anemia megaloblástica se sulfametoxazol mais trimetoprima é prescrito concomitantemente. • Hipoglicemiantes orais: sulfametoxazol mais trimetoprima, assim como outros fármacos contendo sulfonamidas, potencializam a dose de agentes hipoglicemiantes orais. • Indometacina: aumento de níveis sanguíneos de SMZ pode ocorrer em pacientes que estão também recebendo indometacina. • Amantadina: na literatura, um único caso de delírio tóxico foi relatado após ingestão concomitante de SMZ-TMP e amantadina.
Reações Adversas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Desordens cutâneas: <i>rashes</i> cutâneos induzidos por SMZ-TMP são geralmente leves e rapidamente reversíveis após suspensão da medicação. • Efeitos colaterais gastrointestinais: náusea (com ou sem vômito), estomatite, diarreia, raros casos de hepatite e casos isolados de enterocolite pseudomembranosa. Casos de pancreatite aguda têm sido relatados em

	<p>pacientes tratados com SMZ-TMP, sendo que vários destes pacientes tinham doenças graves, incluindo pacientes portadores de AIDS (Síndrome da imunodeficiência adquirida).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desordens hepáticas: necrose hepática, raros casos de hepatites, colestase, elevação de bilirrubinas e transaminases, e casos isolados de síndrome de desaparecimento do ducto biliar. • Desordens hematológicas: as alterações mais comumente observadas foram leucopenia, neutropenia e trombocitopenia. Muito raramente podem ocorrer agranulocitose, anemia (megaloblástica, hemolítica, aplástica), metemoglobinemia, pancitopenia ou púrpura. • Desordens do sistema nervoso: neuropatia (incluindo neurite periférica e parestesia), alucinação. • Desordens do sistema urinário: casos raros de comprometimento da função renal, nefrite intersticial, elevação do nitrogênio uréico sanguíneo, elevação da creatinina sérica e cristalúria foram reportados. Sulfonamidas, incluindo SMZ-TMP, podem induzir a aumento da diurese, particularmente em pacientes com edema de origem cardíaca. • Desordens do sistema músculo-esquelético: raros casos de artralgia e mialgia e casos isolados de rabdomiólise foram relatados. • Desordens metabólicas: altas doses de TMP, como as usadas em pacientes com pneumonia por <i>Pneumocystis carini</i> (<i>Pneumocystis jiroveci</i>), induzem um progressivo mas reversível aumento de concentração de potássio sérico em um número substancial de pacientes. Mesmo doses recomendadas de TMP podem causar hipercalemia quando administradas a pacientes com doenças subjacentes de metabolismo do potássio, insuficiência renal ou que estão recebendo fármacos que induzem hipercalemia. • Reações em pacientes com AIDS: A taxa de efeitos colaterais, <i>rash</i>, febre, leucopenia e valores elevados de transaminase em pacientes recebendo SMZ-TMP tem sido referida ser grandemente aumentada se comparada com a taxa normalmente associada com o uso de SMZ-TMP em pacientes não portadores de AIDS. • Reações locais: a infusão intravenosa de SMZ-TMP pode ocasionalmente promover um aumento dos efeitos colaterais locais em forma de flebite e dor leve a moderada no trajeto venoso.
<p style="text-align: center;">Precauções de Uso</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O tratamento deve ser descontinuado imediatamente ao primeiro sinal de aparecimento de <i>rash</i> cutâneo ou qualquer outra reação adversa grave. • SMZ-TMP deve ser administrado com cautela a pacientes com história de alergia e asma brônquica. • Existe maior risco de reações adversas graves em pacientes idosos ou em pacientes que apresentem as seguintes condições: insuficiência hepática, insuficiência renal ou uso concomitante de outros fármacos (em cada caso, o risco pode ser relacionado à dosagem ou duração do tratamento). Êxito letal, embora raro, tem sido descrito relacionado com reações graves, tais como: discrasias sanguíneas, eritema exsudativo multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e necrose hepática fulminante. • Para diminuir o risco de reações indesejáveis, a duração do tratamento com SMZ-TMP deve ser a menor possível, especialmente em pacientes idosos. Em caso de comprometimento renal, a posologia deve ser ajustada. • Pacientes em uso prolongado de SMZ-TMP devem fazer controle regular de hemograma. Caso surja redução significativa de qualquer elemento figurado do sangue, o tratamento com SMZ-TMP deve ser suspenso. • A não ser em casos excepcionais, SMZ-TMP não deve ser administrado a pacientes com sérias alterações hematológicas. • Foram relatados casos de pancitopenia em pacientes que receberam a combinação da trimetoprima e metotrexato. • Devido à possibilidade de hemólise, SMZ-TMP não deve ser administrado a pacientes portadores de deficiência de G6PD (glicose 6 fosfato desidrogenase) a não ser em casos de absoluta necessidade e em doses mínimas. • Nos pacientes idosos ou em pacientes com história de deficiência de ácido fólico ou insuficiência renal, podem ocorrer alterações hematológicas indicativas de deficiência de ácido fólico. Estas alterações são reversíveis administrando-se ácido fólico. • Cuidados especiais em pacientes portadores de diabetes: SMZ-TMP suspensão contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes • Como com todas os fármacos contendo sulfonamidas, cuidado é desejável em pacientes com porfiria ou disfunção da tireóide.

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Pacientes que são acetiladores lentos podem ser mais suscetíveis a reações idiossincrásicas as sulfonamidas.• Pacientes em uso prolongado de SMZ-TMP (em particular, pacientes com insuficiência renal) devem fazer exame de urina e avaliação da função renal regularmente. Adequada administração de líquidos e diurese devem ser assegurados durante o tratamento para prevenir cristalúria. |
|--|--|

Referências

1. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 33ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
2. *Mosby's Drug Consult™*. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
3. United States Pharmacopeial Convention; *Drug Information for the Health Care Professional (USP DI)*; 20ª edição.
4. Korolkovas, A. e França, F.F.C.A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ.
5. P.R. Vade Mécum; Brasil, 10ª edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.
6. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*; 5ª edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.
7. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.

Artigo Técnico Pediatria é parte integrante do **SAP®**, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.