

Alergia a sulfas

Sulfonamide allergy

Mario Geller*, Maria F. Malaman*, Maria L. Chavarria*,
Antônio A. Motta*, Ataulpa P. Reis*, Luis Felipe C. Ensina*

Resumo

Objetivo: O Grupo de Estudos de Alergia a Drogas da ASBAI visa apresentar um plano operacional de estratégia alergológica prática, que auxilie o médico no Brasil, a manejar adequadamente o paciente alérgico a sulfas, em conformidade com as atuais diretrizes da literatura médica internacional, estabelecendo assim parâmetros eficazes de conduta terapêutica. Uma visão abrangente das alternativas disponíveis é buscada através da análise crítica da razão risco/benefício.

Métodos: É feita a revisão da literatura sobre o tema. O diagnóstico de alergia a sulfas é baseado principalmente na obtenção da história clínica detalhada e na avaliação das lesões cutâneas observadas. A gravidade destas reações adversas deverá ser estabelecida e os tratamentos alternativos considerados. Não há até o presente momento testes diagnósticos *in vivo* e *in vitro* padronizados. A dessensibilização cautelosa é uma possibilidade terapêutica em casos selecionados.

Resultados: As reações alérgicas associadas à administração das sulfas ocorrem em 29-65% dos pacientes com HIV-AIDS, quando comparadas a 2-4% em outros pacientes. As erupções não urticariformes e as reações de hipersensibilidade cutânea como a síndrome de Stevens-Johnson são atribuídas aos metabólitos oxidativos das sulfas, denominados de hidroxilaminas. As citocinas também podem participar na imunopatogênese das reações de hipersensibilidade a sulfas. Cerca de 90% dos pacientes com alergia a sulfas antibióticas (sulfonilaminas) não apresentam reações a sulfonamidas que não tenham ação antibiótica (desprovidas de arilaminas).

Conclusões: Uma vez estabelecido o diagnóstico de alergia a sulfas um novo tratamento substitutivo deverá ser administrado. No caso da profilaxia e terapia de infecções oportunistas em pacientes portadores de HIV-AIDS, tais como as causadas por *Pneumocystis carinii* e *Toxoplasma gondii*, a dessensibilização adequada nestes casos, sempre em ambiente hospitalar, poderá então ser empregada sob a supervisão especializada de um alergologista.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(3):102-107 alergia, sulfas, reação cruzada, AIDS, conduta, dessensibilização.

Abstract

Objective: The goal of the ASBAI Drug Allergy Study Group is to present a practical allergy working plan to help physicians in Brazil manage patients allergic to sulfonamides according to the international medical literature. Therapeutic appropriate and objective parameters are therefore established. Different approaches are discussed through a risk/benefit ratio vision.

Methods: The diagnosis of sulfonamide allergy is mostly based on a detailed clinical history and on the commonly seen skin lesions. The severity of these reactions should be assessed and alternative treatments be considered. There are no diagnostic tests both *in vivo* and *in vitro*. Careful desensitization is a possible therapeutic approach in selected cases.

Results: Allergic reactions to sulfonamides occur in 29-65% of the HIV-AIDS patients compared to 2-4% in other patients. Rashes and the Stevens-Johnson syndrome could be provoked by oxidative metabolites of sulfonamides called hydroxylamines. Cytokines might also have a role in the immune pathogenesis of the hypersensitivity reactions to sulfonamides. About 90% of patients allergic to antimicrobial sulfonamides (sulfonilarylamines) do not have cross reactivity with other sulfonamides without the antibiotic activity (nonarylamines).

Conclusions: Once the diagnosis of sulfonamide allergy is established another treatment modality should be contemplated. In the case of prophylaxis and treatment of opportunistic infections in HIV-AIDS patients, such as those caused by *Pneumocystis carinii* and *Toxoplasma gondii*, desensitization protocols in these patients, always in a hospital, should be carried out with the direct supervision of a trained allergist.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(3):102-107 allergy, sulfonamides, cross reaction, AIDS, management, desensitization.

* Grupo de Estudos de Alergia a Drogas da ASBAI

Artigo submetido em 22.02.2008, aceito em 30.06.2008

Introdução

As reações a drogas podem ser imprevisíveis, como a idiosincrasia, intolerância ou alérgicas, e envolver mecanismos de natureza imunológica IgE-dependentes ou não. Existem também outras reações de hipersensibilidade com ativação dos mastócitos, porém sem a participação da IgE. As reações medicamentosas com grave comprometimento dermatológico, com mecanismos ainda não conhecidos, in-

cluem a síndrome de Stevens-Johnson, a síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), e o eritema multiforme ou polimorfo. Estas farmacodermias graves podem envolver a destruição dos queratinócitos através de citotoxicidade específica induzida pelo medicamento e mediada pela perfarina-granzima B, e a ativação do Fas ligante nos queratinócitos provocando a sua apoptose e conseqüente extensa destruição descamativa cutânea. Todas estas reações medicamentosas podem surgir na vigência de tratamento com as sulfas¹.

As reações de hipersensibilidade associadas à administração das sulfas ocorrem em 29-65% dos pacientes com HIV-AIDS, quando comparadas a 2-4% em outros pacien-

tes². Os pacientes com HIV-AIDS apresentam frequentemente erupções morbiliformes máculo-papulares, não pruriginosas, sem vesículas, durante o tratamento com as sulfas. Nestes pacientes as reações urticariformes agudas por sulfametoxazol-trimetropim são raras. As erupções não urticariformes e as reações de hipersensibilidade cutânea como a síndrome de Stevens-Johnson são atribuídas aos metabólitos reativos oxidativos das sulfas denominados de hidroxilaminas, que não são reduzidos adequadamente pelas reservas de glutatona³. As citocinas também podem participar na imunopatogênese das reações de hipersensibilidade a sulfas. Há nestes casos maior expressão de TNF- α , IL-1, IL-2 e RANTES⁴.

A acetilação lenta existe nos pacientes que apresentam reações a sulfas, provavelmente, pelo estímulo ao metabolismo tóxico reativo⁵. A oxidação das sulfas em metabólitos nitrosos contribui para o aparecimento destas reações de hipersensibilidade.

Cerca de 90% dos pacientes com hipersensibilidade a sulfas não apresentam reações às sulfonamidas que não exibam ação antibiótica⁶. Embora as respostas imunológicas celulares a sulfas com ação antibiótica sejam responsáveis por muitas das reações dermatológicas não mediadas por IgE, a estereoespecificidade da resposta pelas células T torna as reações cruzadas com as sulfas sem ação antibiótica extremamente improváveis⁷. Entre estas sulfonamidas ressaltam-se as sulfoniluréias e os derivados tiazídicos.

Reações de hipersensibilidade a sulfas foram relatadas com a sulfasalazina em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal⁸⁻⁹ e em oncologia¹⁰. Há evidências demonstrando maior risco de alergia às penicilinas nos pacientes que têm história de alergia a sulfas, sem evidência neste grupo de reatividade cruzada com as sulfonamidas desprovidas de ação antibiótica⁶.

A conduta alergológica perante a hipersensibilidade a sulfas dependerá da precisão diagnóstica (história médica e exame clínico), gravidade do quadro apresentado, necessidade terapêutica (opção de dessensibilização), e a disponibilidade de alternativas eficazes¹¹. Não há testes alérgicos epicutâneos diagnósticos padronizados, RAST ou outros recursos laboratoriais para confirmação nos casos de suspeição de alergia à sulfas. Há boas revisões brasileiras sobre o tema da alergia à drogas¹²⁻¹³.

O objetivo do grupo de estudos de alergia a drogas da ASBAI é apresentar um plano operacional de estratégia alergológica, que auxilie o médico no Brasil, a manejar adequadamente o paciente alérgico a sulfas, em conformidade com as atuais diretrizes da literatura internacional, estabelecendo assim parâmetros eficazes de conduta terapêutica.

Imunoquímica e reações adversas a sulfas

São considerados do grupo sulfonamidas todos os compostos com a molécula SO₂NH₂ em sua composição (figura 1)

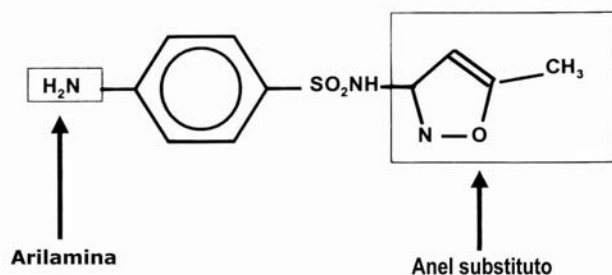


Figura 1 – Sítios estruturais envolvidos nas hipersensibilidades às sulfas e na reatividade cruzada.

A presença da amina aromática na posição N4 (arilamina), necessária para a atividade antimicrobiana distingue os agentes microbianos deste grupo dos outros medicamentos que não contêm arilamina, tais como furosemida, diuréticos tiazídicos e celecoxib. Além do sítio arilamina, os antimicrobianos do grupo sulfonamidas contêm um anel na posição N1, com um grupo metil na posição beta no segundo átomo do carbono, que não é encontrado nas sulfonamidas não aromáticas³.

As sulfonamidas são metabolizadas no fígado por N-acetilação, produzindo metabólitos não tóxicos e através da N-oxidação catalizada pela enzima citocromo P-450, produzem hidroxilaminas reativas que se oxidam em sulfametoxazol nitroso. Estes metabólitos nitrosos são reduzidos pela glutatona e excretados. Quando a capacidade de conjugação pela glutatona é excedida, estes metabólitos podem ser diretamente citotóxicos ou formar imuno-complexos através do hapteno N4-amidoilsulfona (figura 2)

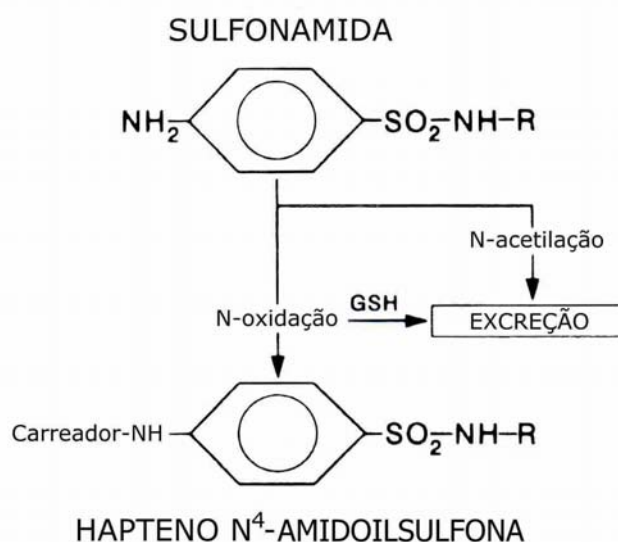
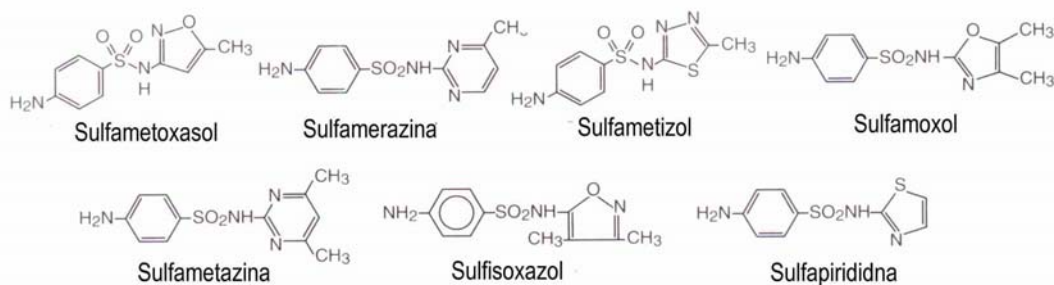


Figura 2 – Metabolismo e haptenação das sulfonamidas.

Uma outra situação clínica importante é a reatividade cruzada entre os antimicrobianos sulfonamidas que contêm o grupo arilamina e outros derivados de sulfonamidas sem este grupo. (figura 3). Apesar de aparentemente esta reatividade cruzada ser somente teórica, o "Physicians Desk Reference" (2002), sugere precauções no uso destes agentes em pacientes com história de alergia à sulfas. Deste modo, celecoxibe, clortalidona, clorotiazida, hidroclorotiazida, furosemida e amprenavir devem ser prescritos com alguma cautela em pacientes com hipersensibilidade à sulfonamidas com ação antibiótica^{3,14}.

Além das reações de hipersensibilidade do tipo I mediadas por IgE, usualmente cutâneas, avanços recentes indicam que a patogenia destas reações de hipersensibilidade às sulfas é mais complexa, com sugestão de que metabólitos moleculares intermediários (SMX-NO) sejam diretamente citotóxicos para linfócitos e gerem reações adversas independentes da sensibilização ou de reconhecimento imunológico dos epítopos das sulfas¹⁴⁻¹⁶. O envolvimento de citocinas pró-inflamatórias tem sido proposto no desenvolvimento do exantema máculo-papular induzido por drogas, indicando que a IL-5 e a eotaxina contribuem particularmente para a ativação e recrutamento dos eosinófilos na patogênese destes exantemas¹⁵.

Estruturas químicas das sulfonamidas antimicrobianas (todas contêm o grupo arilamina)



Estruturas químicas de outros compostos contendo sulfonamidas (nenhuma contêm o grupo arilamina)

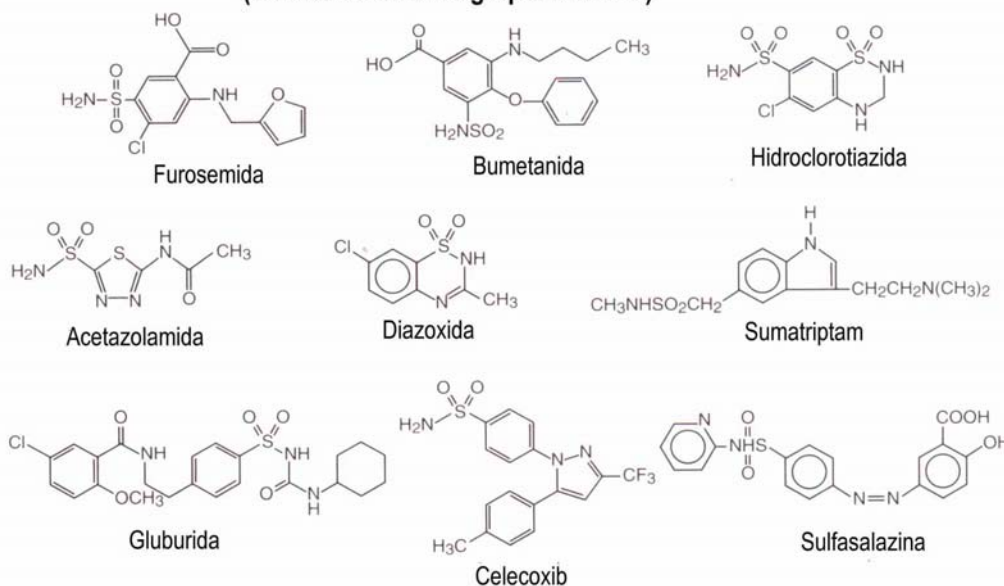


Figura 3 – Sulfonamidas e drogas estruturalmente relacionadas

À semelhança de erupções cutâneas que ocorrem durante o uso de ampicilina em pacientes com mononucleose infecciosa, as complexas reações adversas a sulfas, podem ser explicadas em parte, por um modelo de "hipótese de perigo". Nesta hipótese há o argumento de que sinais "co-estimulatórios" como infecções e ligações de metabólitos das sulfas às células do hospedeiro, possam ativar o sistema imunológico, gerando respostas a medicamentos antes bem tolerados. Esta "hipótese de perigo" pode então explicar porque reações podem ocorrer em qualquer época de repetição da droga, mesmo na ausência de reações a usos anteriores.

Manifestações clínicas da hipersensibilidade a sulfas

As reações cutâneas são as manifestações clínicas mais comuns e incluem: urticária, eritema multiforme, erupção fixa por droga, eritema multiforme, *rashes*, erupções morbiliformes, e reações mais graves como necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson. As reações se desen-

volvem entre 7 a 14 dias após o início do tratamento, perdurando pelo mesmo tempo, quando da interrupção do fármaco. As manifestações mais comuns em pacientes HIV positivos são representadas por erupção fixa à droga, embora a necrólise epidérmica tóxica e a síndrome de Stevens-Johnson também tenham sido relatadas.

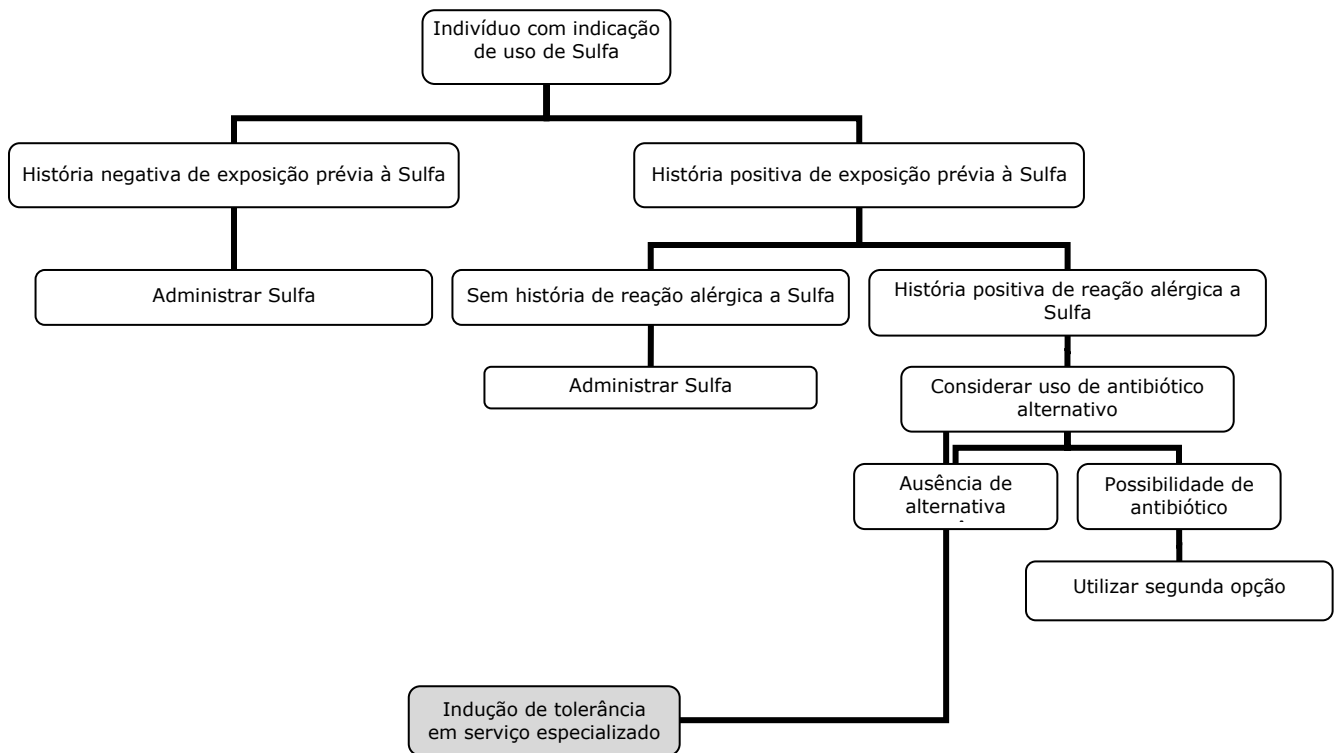
Reações anafiláticas e de hipersensibilidade, doença do soro ou reações semelhantes à doença do soro, também fazem parte do espectro das manifestações clínicas da hipersensibilidade a sulfas.

Outros efeitos potenciais adversos às sulfas, não mediados pelo sistema imunológico incluem: náuseas, vômitos, hepatite, artrite, alterações hidro-eletrolíticas e complicações hematológicas, passíveis de correção terapêutica.

Conduta alergológica e os protocolos de dessensibilização a sulfas^{14,17-22}

1. Abordagem do paciente com reação adversa às sulfonamidas (fluxograma):

Fluxograma – Alergia a sulfas



A obtenção de uma história clínica detalhada é o principal passo no diagnóstico das reações adversas a drogas. Informações importantes incluem determinar a relação temporal entre o uso da medicação suspeita e o aparecimento dos sintomas, a natureza destes últimos, história de exposição prévia ao agente responsável e, finalmente, o resultado da re-exposição a ele, caso tenha ocorrido. As características da reação são de extrema importância, como a presença de envolvimento mucoso, tipo e extensão da lesão cutânea, presença de comprometimento sistêmico e modalidade de tratamento desta reação. Além disso, devem-se conhecer os antecedentes mórbidos do indivíduo: doenças concomitantes, medicações utilizadas, etc.

Após história clínica pormenorizada, o próximo passo na investigação de uma reação adversa a medicamento envolve a realização de testes específicos com a droga suspeita. Infelizmente, não existe, atualmente, nenhum método padronizado para o diagnóstico de reações de hipersensibilidade às sulfonamidas. Os testes cutâneos não possuem validade em decorrência da dificuldade em isolar haptenos relevantes e tampouco, tentativas anteriores em desenvolver reagentes para testes cutâneos com sulfonamidas obtiveram sucesso.

Alguns estudos têm sido realizados utilizando ensaios de toxicidade linfocitária, porém ainda não são disponíveis para o uso clínico devido à sua baixa reprodutibilidade.

Na abordagem do paciente com reação adversa aguda à sulfa, esta deverá ser imediatamente suspensa, e o tratamento farmacológico a ser instituído incluirá os anti-histamínicos (clássicos, pouco ou não sedantes), e a corticoterapia associada nos casos mais graves.

2. Dessensibilização a sulfas (tabelas 1,2,3)

O sulfametoxazol é uma das sulfonamidas mais utilizadas e mais bem estudadas, além disso, o seu custo é baixo quando comparado aos antimicrobianos introduzidos mais recentemente no mercado. O uso das sulfonamidas tem declinado nos últimos anos em decorrência do surgimento de microorganismos resistentes, preocupação com as possíveis reações adversas e a uma ação agressiva do mercado dos novos antimicrobianos, entretanto, as sulfonamidas ainda constituem um grupo de medicações com ótima relação custo/benefício em muitas ocasiões. Esta foi a primeira classe de antimicrobianos introduzida no mercado, e possui uma ampla gama de indicações clínicas como no tratamento de infecções do trato urinário, respiratório e gastrointestinal.

Frente à maioria dos pacientes com relato de reação adversa a sulfonamidas, é mais prudente a substituição por uma classe diferente de antimicrobianos. Entretanto, simplesmente evitar estes componentes pode trazer consequências que devem ser consideradas. A utilização de antibióticos de largo espectro na última década favoreceu o surgimento de microorganismos multirresistentes. Em pacientes HIV positivos, o risco em substituir uma classe diferente de antimicrobiano por sulfametoxazol é mais evidente. Sulfametoxazol/trimetoprim (SMX-TMP) é o antibiótico de escolha para o tratamento de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP), profilaxia para PCP e toxoplasmose. Infelizmente, porém cerca de 60% dos indivíduos infectados pelo HIV apresentam reações adversas a SMX-TMP. A natureza potencialmente grave da doença e a ausência de tratamento alternativo eficaz podem justificar a tentativa de reintrodução do medicamento apesar da história de reação prévia.

A dessensibilização com SMX-TMP deve ser realizada com muita cautela apesar de inúmeros protocolos terem sido estudados. O procedimento de dessensibilização em paciente HIV negativos não foi ainda extensivamente avaliado, portanto, a sua segurança não é estabelecida.

Antes do início da dessensibilização, deve ser obtido o termo de consentimento informado assinado pelo paciente e/ou seu responsável legal. Indivíduos com história de síndrome de Stevens-Johnson e síndrome de Lyell ou necrólise epidérmica tóxica (NET) possuem contra-indicação absoluta de reintrodução da droga uma vez que estas reações colocam em risco a vida do paciente e são de difícil controle. Caso o uso da medicação seja interrompido após a dessensibilização, o procedimento deverá ser repetido antes da reintrodução da mesma. Isto deverá ser sempre repetido ao longo de todos os futuros cursos terapêuticos.

A dessensibilização envolve a administração de doses progressivas da medicação de escolha. A pré-medicação

com anti-histamínicos e corticosteróides não é recomendada rotineiramente uma vez que não foi demonstrado que estas drogas previnem as reações graves e podem mascarar os sinais precoces de reações anafiláticas. Vários protocolos já foram descritos na literatura com resultados semelhantes. A escolha do melhor protocolo depende da doença de base e das condições clínicas do paciente (administração lenta ou rápida).

O processo de dessensibilização deverá ser sempre realizado em ambiente hospitalar dotado de UTI, por um médico alergologista treinado, com equipamento adequado para o atendimento de emergências, em pacientes clinicamente estáveis. As exceções deverão ser cuidadosamente avaliadas por equipe multidisciplinar e o risco/benefício do procedimento deverá ser sempre levado em consideração.

A avaliação clínica basal dos pacientes candidatos deverá ser minuciosa, repetida após administração de cada dose e no término do procedimento.

Tabela 1 - Dessensibilização a SMX-TMP via oral: SMX-TMP suspensão pediátrica 5 ml = 40mg /200mg (1ml= 8mg/40mg)¹⁷

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

Tabela 2 - Dessensibilização a SMX-TMP via oral¹⁸

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

Conclusões

As sulfonamidas com ação antibiótica (sulfonilamidas) não costumam apresentar reação cruzada imunogênica com as sulfonamidas sem ação antibiótica (desprovidas de arilaminas), e as suas potenciais reações adversas, também as diferem das sulfonas. A maioria das reações

Tabela 3 - Dessensibilização a SMX-TMP via oral rápida (administração a cada 15 minutos) em pacientes HIV-positivos¹⁹

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

alérgicas às sulfonilamidas decorre de fatores imunológicos, embora, mecanismos tóxico-metabólicos também podem estar presentes. Os processos envolvidos na patogênese das reações adversas com as outras sulfonamidas ainda são desconhecidos. Presentemente o diagnóstico das reações alérgicas sulfonamidas é puramente clínico (história detalhada acompanhada de exame físico pertinente),

não havendo, portanto, testes diagnósticos confirmatórios tanto *in vivo* quanto *in vitro*²³. Quando não existe terapêutica alternativa em portadores de alergia à sulfonamidas, principalmente, em pacientes com HIV-AIDS onde ela é muito mais prevalente, justifica-se o emprego cuidadoso dos vários protocolos de dessensibilização padronizados, sempre em ambiente hospitalar dotado de UTI, e com a supervisão atenta do alergista especializado e experiente²⁴.

Referências

- Greenberger PA. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (2):5464-70.
- Grammer LC, Greenberger PA. Drug allergy and protocols for management of drug allergies. 3rd ed. Providence (RI): Oceanside Pubs; 2003. p. 1-42.
- Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (suppl):S548-59.
- Neuman MG, Shear NH, Malkiewicz IM, Taeri M, Shapiro LE, *et al*. Immunopathogenesis of hypersensitivity syndrome reactions to sulfonamides. *Transl Res* 2007; 149(5):243-53.
- Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, Tang BK, Kalow W. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med* 1986; 105:179-84.
- Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, *et al*. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003; 349:1628-35.
- Brackett CC. Sulfonamide allergy and cross-reactivity. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7 (1):41-8.
- Bourguignon R, Piérrard-Franchimont C, Paquet P, Piérrard GE. DRESS syndrome to sulfasalazine. *Rev Med Liege* 2006; 61 (9):643-8.
- Nishimura T, Obata H, Fujino H, Sonoda A, Sakamoto K, Mizuno C, *et al*. Case of ulcerative colitis associated with drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) by salazosulfapyridine. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2007; 104 (1):36-41.
- Chernecky C. Documented allergies of patients with cancer. *Eur J Cancer Care* 2003; 12 (4): 369-71.
- Ponka D. Approach to managing patients with sulfa allergy: use of antibiotic and nonantibiotic sulfonamides. *Can Fam Physician* 2006; 52(11): 1434-38.
- Bernd LAG. Alergia a medicamentos. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2005; 28:125-32.
- Bernd LAG. Alergia Medicamentosa. In Geller M, Scheinberg M, ed *Diagnóstico e Tratamento das Doenças Imunológicas*, 1ª ed, Rio de Janeiro, Elsevier; 2005, p:133-42.
- Slatore C.G., Tilles S.A. Sulfonamide hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 477-90.
- Yawalkar N, Shrikhande M, Hari Y, Nievergelt H, Braathen LR, Pichler WJ. Evidence for a role for IL-5 and eotaxin in activating and recruiting eosinophils in drug-induced cutaneous eruptions. *J.Allergy Clin Immunol* 2000; 106 (6): 1171-6.
- Adkinson, Jr NF. Drug Allergy. In Middleton's *Allergy Principles & Practice* 6th ed. Mosby; 2003.pp.1679-84.
- Absar N., Daneshvar H., Beall G. Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93 (6);1001-5.
- Caumes E., Guermontprez G., Lecomte C., Katlama C., Fracis B. Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infected with HIV. *Arch Dermatol* 1997; 133 (4):465-9.
- Moreno JN., Poblete RB, Maggio C. Rapid oral desensitization for sulfonamides in patients with AIDS. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:140-6.
- Yoshizawa S., Yasouda A., Kikushi Y., Honda M., Gatanaga H., Tachikawa N., *et al*. A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with HIV type 1 infection who were previously intolerant to T/S. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; (3): 241-4.
- Cook D.E., Kossey J.L. Successful desensitization to dapsone for *Pneumocystis carinii* prophylaxis in a HIV-positive patient. *Ann Pharmacotherapy* 1998; 32: 1302-5.
- Theodore C.M., Homes D., Rodgers M., McLean K. A. Cotrimazole desensitization in HIV-seropositive patients. *Int J STD AIDS* 1998; 9:158-61.
- Gruchalla RS. Diagnosis of allergic reactions to sulfonamides. *Allergy* 1999; 54 Suppl 58:28-32.
- Dibbern Jr DA, Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur containing drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:91-100.

Correspondência:

Dr. Mario Geller
 Rua Visconde de Pirajá 303 Conj 603 - Ipanema
 22410-001 - Rio de Janeiro - RJ
 Fone: 0XX-21-2287.2196
 Fax: 0XX-21-2287.4360
 e-mail: gellerm@attglobal.net