

---

**EVENTOS IMUNOLÓGICOS E PRINCIPAIS GRUPOS FARMACOLÓGICOS  
CAUSADORES DA REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA**

**IMMUNOLOGICAL EVENTS AND MAIN PHARMACOLOGICAL GROUPS CAUSING  
THE REACTION OF IMMEDIATE HYPERSENSITIVITY**

Isaac Augusto de Castro<sup>1</sup>

Rosália Hernandes Fernandes Vivan<sup>2</sup>

Diogo Cesar Carraro<sup>3</sup>

**RESUMO**

As reações de hipersensibilidade podem ser caracterizadas por uma reação exacerbada do sistema imunológico, onde o sistema imune vai atuar contra os antígenos não patogênicos presentes. Reações de hipersensibilidade imediata ou tipo I, é respectivamente caracterizada por ser uma inflamação linfocítica tipo T helper 2, sendo que com esta inflamação irá levar as células B a produzir anticorpos do tipo IgE. Os anticorpos IgE produzidos na superfície dos mastócitos e basófilos, vai dar início à degranulação destas células, fazendo com que ocasione as alterações fisiopatológicas e posteriormente as manifestações clínicas. Os fármacos em potencial são umas das causas muito frequentes nas reações de hipersensibilidade do tipo I, pela variedade de medicamentos que existe disponíveis. Os mais comuns dentre eles são os  $\beta$ -lactâmicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

159

**Palavra-chave:** Reações de hipersensibilidade. IgE. Reações de hipersensibilidade aos fármacos.

**ABSTRACT**

Hypersensitivity reactions can be characterized by an exacerbated reaction of the immune system, where the immune system will act against the non-pathogenic antigens present. Reactions of immediate hypersensitivity or type I, is respectively characterized by being a lymphocytic inflammation type T helper 2, and with this inflammation will lead B cells to produce antibodies of type IgE. The IgE antibodies produced on the surface of mast cells and basophils, will initiate the degranulation of these cells, causing them to cause pathophysiological changes and later clinical manifestations. Potential drugs are one of the most frequent causes in type I HR, due

---

<sup>1</sup> Graduando do curso de Farmácia pela Unifil – Centro Universitário Filadélfia

<sup>2</sup> Professora orientadora: Graduada em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), Mestre em Patologia Experimental pela UEL. Docente do curso superior de Farmácia na Unifil.

<sup>3</sup> Banca examinadora: Graduado em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). Docente do curso superior de Farmácia na Unifil.

to the variety of drugs that are in circulation. The most common among them are  $\beta$ -lactam, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

**Keyword:** Hypersensitivity reactions. IgE. Hypersensitivity reactions to drugs.

## INTRODUÇÃO

Reações de hipersensibilidades, podem ser divididas em quatro tipos, a hipersensibilidade imediata (tipo I), hipersensibilidade mediada por anticorpos (tipo II), hipersensibilidade mediada por imunocomplexos (tipo III), e hipersensibilidade mediada por células (tipo IV). Estas reações são caracterizadas por um evento imunológico, que o sistema imune atua contra antígenos não patogênicos. (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Reações como a hipersensibilidade imediata (tipo I), irá depender da presença de um agente alérgico, que este será o gatilho para que a produção de IgE aconteça no organismo, estes anticorpos se ligaram a receptores específicos, nos mastócitos e basófilos, desencadeando a resposta patológica de hipersensibilidade imediata. (FERREIRA; INACIO, 2018). Para poder-se realizar o diagnóstico, existem vários tipos de métodos que podem ser utilizados para identificar os anticorpos IgE, testes cutâneos, doseamento de IgE sérico específico, o teste ISAC® e Imunoblotting. (SANTALHA; CORREIA; COSTA; MACEDO, 2013).

Hipersensibilidade aos fármacos é uma das reações alérgica mais comuns, pois a variedade de classes de medicamentos é muito abrangente. Classes muito comuns onde se ocorre estas reações estão os:  $\beta$ -lactâmicos, anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores da bomba de prótons, quimioterápicos, estas classes citadas são um breve exemplo da ampla variedade de medicamentos que se pode encontrar em cada uma delas (FELIX; KUSCHNIR; AOUN; SZTAJNBOK, 2012), (CAIADO, 2016), (CAROLINO; SILVA; CASTRO; CERNADAS, 2016), (SOUSA-PINTO; PEREIRA; FONSECA, 2017).

Pesquisas, como transformação linfocitária (TTL) que tem por sua vez cooperado para permitir uma melhor concepção da hipersensibilidade a fármacos, porta um grande potencial diagnóstico que por sua vez se embasa na determinação de uma resposta proliferativa nas células T, portando como estímulo o fármaco que

está em pressuposto este perfil de resposta está presente, em geral, na maior parte das reações alérgicas a medicamentos, do tipo I até o tipo IV.

## **METODOLOGIA**

A pesquisa realizada se baseia em uma revisão bibliográfica sobre os eventos imunológicos e principais grupos farmacológicos causadores da reação de hipersensibilidade imediata.

Para realização da revisão do presente projeto serão utilizados materiais obtidos através de pesquisa em livros da biblioteca da UNIFIL, textos e artigos especializados na área, de 2011 a 2020.

## **DESENVOLVIMENTO**

As reações de hipersensibilidade podem ser caracterizadas por uma resposta exacerbada do sistema imunológico à antígenos não patogênicos. (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

161

Os antígenos, que podem gerar estas reações de hipersensibilidade são classificados em exógenos e endógenos. Os exógenos estão inclusos a poeira, pólenes, alimentos, drogas, micro-organismos, e algumas substâncias químicas. O sistema imune pode gerar várias formas de repostas contra esses agentes, que irão ser desde apenas desconfortos irritantes, à até mesmo prurido na pele, edemas, a doenças potencialmente fatais, como a asma brônquica e a anafilaxia. Os antígenos de características endógenas, são aqueles que estão presentes na própria pessoa, onde se encontra as doenças autoimunes, como anemia hemolítica autoimune, e síndrome de Goodpasture. Essas doenças autoimunes geradas por hipersensibilidade, geralmente são associadas à herança de genes. Reações de hipersensibilidade são classificadas de acordo com o mecanismo imunológico que está em torno à doença, deste modo pode-se diferenciar a qual resposta imune causa a lesão tecidual e quais manifestações patológicas e clínicas irá apresentar (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

As reações por hipersensibilidade, estão divididas em quatro tipos, sendo a de tipo I, II, III, e IV. A reação de hipersensibilidade imediata (tipo I), mediadas por

anticorpos do tipo IgE, é respectivamente caracterizada por ser uma inflamação linfocítica tipo T helper 2, sendo suas citocinas as IL-4, IL-5 e IL-13, com esta inflamação irá levar as células B a produzir anticorpos do tipo IgE. A junção dos antígenos com os anticorpos IgE na superfície dos mastócitos e basófilos, gera a degranulação destas células, fazendo com que ocasione as alterações fisiopatológicas e conseqüentemente as manifestações clínicas, tais como: dermatite atópica, urticária, edema e prurido, vômitos, e diarreia asma, rinite e reações sistêmicas anafilaxia com hipotensão e choque. (FERREIRA; INACIO, 2018).

Quando iniciadas pela presença de um alérgeno, irá estimular as respostas de TH2 e a produção de IgE em indivíduos geneticamente suscetíveis. A IgE se ligará aos receptores Fc (Fc RI) nos mastócitos e basófilos, e em seguida a o alérgeno ativa os mastócitos a secretarem os mediadores que serão responsáveis pelas respostas patológicas de hipersensibilidade imediata (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Reações como a galactose- $\alpha$ -1,3-galactose, comumente conhecida como  $\alpha$ -gal, ou a reações alérgicas à alimentos específicos, pois existem uma infinidade de reações de hipersensibilidade ainda desconhecidas pelo homem, pois cada indivíduo terá a sua própria herança genética que irá se diferenciar das outras. (PITA; CIOBANU; LOUREIRO; TODO-BOM, 2018).

Entre os métodos que podem ser realizados para se diagnosticar a presença de anticorpos do tipo IgE, se destacam os, testes cutâneos, doseamento de IgE sérico específico, o teste ISAC® e Imunoblotting (SANTALHA; CORREIA; COSTA; MACEDO, 2013).

Um dos tipos de reações alérgicas, as que se destacam-se por possuir uma diversidade clínica e de gravidade considerável, são as reações de hipersensibilidades aos fármacos (RHF). Estas reações são as causas mais comuns de mortes por anafilaxia. A incidência de um fármaco depende do potencial alergênico da molécula que está envolvida. A biologia do indivíduo pode também influenciar na hipersensibilidade e da sua exposição. Para que prevaleça as reações de hipersensibilidade vai depender do consumo dos vários tipos fármacos, que irão variar ao longo dos tempos. Os cuidados de saúde da população no geral e o aumento da média de vida condicionam e o aparecimento de uma população mais idosa com uma

necessidade de maior quantidade e diversidade no consumo de possíveis novos fármacos.

Infecções virais podem representar um fator de risco para o desenvolvimento das reações adversas a medicamentos. Em pacientes HIV positivos, as RAM são pelo menos 10 vezes mais frequentes quando comparadas às que ocorrem em pacientes HIV negativos (NAGAO-DIAS, 2014).

As manifestações clínicas das R são variáveis e dependentes do mecanismo imunológico e do órgão acometido. As reações dependentes de anticorpos IgE específicos são em geral de instalação rápida e podem ser tão intensas a ponto de colocar em risco a vida do paciente, como ocorre no choque anafilático. As RAM podem ser divididas em generalizadas dependentes da participação de mastócitos tais como anafilaxia, urticária e angioedema, doença do soro ou febre reações auto-imunes e vasculite, as RAM podem ser limitadas a um órgão como a pele que pode ocasionar a dermatite de contato eczematosa alérgica, fotodermatite, erupções máculo-papulares, erupções fixas, eritema multiforme bolhoso ou necrólise epidérmica tóxica e vasculites cutâneas, no sangue: eosinofilia, anemia, granulocitopenia e trombocitopenia, no pulmão pode ocorrer obstrução das vias aéreas, reações ou infiltrados eosinofílicos e fibrose, já no fígado a colestase, dano hepatocelular, nos rins a nefrite intersticial e por fim no coração.

O mecanismo imunológico envolvido, o tempo de exteriorização das RAM é variável. Elas podem ser classificadas em: imediatas - ocorrem nos primeiros 30 minutos a 2 horas após a administração do fármaco; aceleradas - ocorrem entre 2 e 48 horas (urticária, broncoespasmo, febre, nefropatia), e reações tardias - após 48 horas da ingestão do fármaco (erupções cutâneas, febre, doença do soro, anemia hemolítica, trombocitopenia, nefropatia). Componentes genéticos, idade do paciente, história de reações antecedentes ou mesmo de reações cruzadas, potência e imunogenicidade do fármaco são fatores de risco importantes para a origem das RAM. O diagnóstico de RAM deve incluir história detalhada sobre o tipo de medicamento administrado, dose, via de administração, tempo de aparecimento das lesões e conhecimento de outros aspectos que possam interferir com o seu metabolismo, assim como a terapêutica até então empregada no seu controle. Além disso, a abordagem laboratorial é de extrema ajuda (NAGAO-DIAS, 2014).

Métodos preditivos têm sido utilizados para gerar uma avaliação por imunoalergologia, que por sua vez é na maioria das vezes essencial para se confirmar ou excluir uma alergia em potencial, na maioria dos casos. Porém na maior parte dos casos ainda é necessário para uma confirmação ou exclusão do diagnóstico. Mesmo que esta prova seja concretizada ainda assim além do tempo gasto e custo associados, não está isenta de riscos. O estudo alergológico de uma suspeita de alergia a fármacos vai consumir tempo e recursos apreciáveis (CARDOSO, 2020).

As reações adversas a medicamentos (RAM) são um problema para a saúde pública e por sua vez têm grande impacto na prática clínica, tendem a causar morbidade e mortalidade significativa, e limitam as opções terapêuticas futuras acarretando em altos custos socioeconômicos (VIANA; ABREU; GOMES, 2016).

Estudos epidemiológicos podem ajudar a filtrar, sobre as reações adversas a fármacos e com esses métodos que definem a reação adversa como qualquer resposta indesejável ou não intencional quando um medicamento é administrado ou um determinado fármaco é prescrito. Este método pode ser dividido ou classificado de acordo a probabilidade, gravidade e mecanismo que o medicamento está podendo causar. A probabilidade pode ser dividida em três níveis: documentada ou provável, possível e duvidosa. Na gravidade pode ser considerada como grave, moderada ou ligeira e o mecanismo pode ser descrito como tóxico, efeito lateral, alérgico, idiossincrático ou não classificado em alguns casos. Registros médicos informatizados são de extrema importância para a pesquisa de dados epidemiológicos, pois são através destes dados relatados, que serão enviados para o sistema de farmacovigilância e questionários entregues para os próprios doentes ou pelos seus cuidadores para que possam notificar sobre as reações adversas. Mas ainda, há a dificuldade em saber corretamente a verdadeira extensão das reações de hipersensibilidade a fármacos. (GERALDES; ALENDOURO, 2016).

Existem alguns testes que estão em fase de estudo, um deles é teste de transformação linfocitária (TTL) que tem por sua vez contribuído para possibilitar uma melhor compreensão da hipersensibilidade a fármacos, possui um elevado potencial diagnóstico que por sua vez se baseia-se na detecção de uma resposta proliferativa nas células T, usando como estímulo o medicamento que está em suspeita, este tipo de resposta está presente, em geral, na maior parte das reações alérgicas a fármacos,

do tipo I até o tipo IV. Seu papel é importante, pois no estudo das reações tardias graves, como na síndrome Stevens Johnson (SSJ), na necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Lyell ou até mesmo na drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), onde o estudo alergológico *in vivo* passa a ser limitado pois nesse casos vai apresentar uma gravidade das reações de hipersensibilidade. Este teste vem sendo utilizado há mais de três décadas, com vários tipos de sensibilidades variáveis, na ordem dos 60 e 70%, e especificidades na faixa dos 85%. As manifestações clínicas podem também serem consideradas a positividade no TTL, tais como exantema maculopapular, eritema fixo, eosinofilia, até mesmo a síndrome de DRESS, ou, hepatites, urticária e anafilaxia, que são denominadas reações “de órgão”. Fármacos como a vancomicina ou os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), ou meios de contraste podem resultar em um resultado de falso positivos do TTL (FARINHA, 2017).

Um dos fármacos que apresenta hipersensibilidade é a penicilina um dos primeiros antibióticos criados, onde esse medicamento faz parte da classe dos  $\beta$  - lactâmicos (FELIX; KUSCHNIR; AOUN; SZTAJNBOK, 2012). Outra classe de medicamentos que tem alta incidência de reações alérgicas, são anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) (CAIADO, 2016). Os inibidores da bomba de prótons também podem desencadear reações de anafilaxia em casos específicos. (CAROLINO; SILVA; CASTRO; CERNADAS, 2016). Reações anafiláticas por drogas ocorram em cerca de 0,95% da população geral. Apesar de anafilaxia por penicilina ser um evento raro, este medicamento continua sendo responsável por aproximadamente 75% dos casos fatais de anafilaxia nos Estados Unidos a cada ano (NAGAO-DIAS, 2014).

Medicamentos como os quimioterápicos, podem gerar essas reações de maneira exacerbadas, devem ser levados em consideração já que a dose administrada do fármaco é um fator que pode ocasionar, as reações de HS imediata (SOUSA-PINTO; PEREIRA; FONSECA, 2017).

Há também as reações que ocorrem por produtos quimio tóxicos, como o contraste, podendo gerar a hipersensibilidade com até uma hora após a administração, mas levando em consideração que não decorre do efeito nefrotóxico. Esta reação é mediada por anticorpos IgE, linfócitos T, ou pela liberação de mediadores vasoativos, como, a efeito direto na membrana do endotélio, ativação do

sistema complemento ou formação de bradicininas (LOPES; TAVARES; ROLLA; GOMES 2019).

Uma fração importante de reações de hipersensibilidade imediata é desencadeada por extremos de temperatura e pelo exercício e não implica células TH2 ou IgE, tais reações em algumas circunstâncias são chamadas “alergia não atópica”. Sabe-se que, nestas condições, os mastócitos sejam anormalmente vulneráveis à ativação por vários estímulos não imunes.

Em geral sobre distúrbios por hipersensibilidade imediata é que a incidência de muitas destas doenças aumenta significativamente nos países desenvolvidos, o que parece estar relacionado com uma certa diminuição das infecções durante o início da vida.

O mecanismo de uma molécula, para ser considerada imunogênica, deve ter peso molecular (PM) acima de 1000 Daltons (Da), como ocorre com as proteínas de soro heterólogo (ex.: soro equino), enzimas (ex.: quimopapaína) e hormônios (insulina). Os medicamentos que possui PM baixo (ex.: penicilina); desta forma, reagem como haptenos, conjugando-se com uma proteína carreadora para que ocorra a indução de resposta imune específica. Alguns desses fármacos necessitam ser metabolizados antes de se associar às moléculas carreadoras.

A sensibilização a um determinado fármaco ocorre mais facilmente com as administrações intermitentes e repetitivas do que com a sua administração ininterrupta. Pacientes sensibilizados podem reagir com doses mínimas, principalmente através da via parenteral, considerada a mais imunogênica. A administração tópica pode resultar em sensibilização e conseqüente a reação alérgica.

As penicilinas contêm um anel  $\beta$ -lactâmico e um anel tiazolidina e distinguem-se entre si pela natureza da cadeia lateral. O anel  $\beta$ -lactâmico é instável e, quando se abre, forma rapidamente ligações amida com grupamentos amino de resíduos de lisina de proteínas situadas ao redor. Aproximadamente 95% dos metabólitos de penicilina conjugados a proteínas encontram-se sob a forma de grupo penicilóico, que, devido à sua quantidade, foi denominado de determinante maior. Outros conjugados incluem penicilinato, ácido penicilóide e penicilanil, e são denominados de determinantes menores.

A reatividade cruzada tem sua importância na hipersensibilidade a fármacos. Pode ser definida como reatividade cruzada sobre a resposta imune a um determinado medicamento em um indivíduo previamente sensibilizado com outro fármaco de estrutura similar. Reatividade contra as cadeias laterais, bem como contra as estruturas principais, já foi demonstrada em hipersensibilidade do tipo I, no entanto, para que ocorra a ativação de células T nas reações de hipersensibilidade tardia, a estrutura central do fármaco parece ser essencial, não sendo suficiente a presença das cadeias laterais.

Embora as reações alérgicas à penicilina do tipo imediata sejam as mais frequentes, os demais tipos podem ocorrer. Na anemia hemolítica por penicilina, o isótipo de anticorpo que predomina é IgG, sendo que a lise celular decorre principalmente da interação da imunoglobulina com receptores de macrófagos no meio extravascular. A administração maciça de penicilina, com doses diárias acima de 10 milhões de unidades por mais de 1 semana, parece ser necessária à indução de hemólise. A reação pode continuar por semanas, enquanto houver número suficiente de eritrócitos recobertos com penicilina e os anticorpos específicos estiverem presentes na circulação. (NAGAO-DIAS, 2014).

167

O tratamento das RAM é a retirada imediata do medicamento e a terapêutica habitual para as diferentes manifestações clínicas. Em pacientes com reações graves, a distinção dos mecanismos envolvidos muitas vezes é desnecessária. Reações anafiláticas terão tratamento emergencial. O tratamento de emergência dessas reações deve ser iniciado com a administração subcutânea de solução milesimal de adrenalina. Esse tratamento deve-se adicionar um agente anti-histamínico (intramuscular) e corticosteróide (intravenoso). (NAGAO-DIAS, 2014).

A dessensibilização, quando há mecanismo dependente de IgE, é um procedimento relativamente seguro e deve ser sempre realizado em ambiente hospitalar. Pode ser indicado em casos em que não há possibilidade de tratamento alternativo. Pacientes com história prévia de reações alérgicas graves, mesmo as não mediadas por IgE, tais como síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, hepatite, anemia hemolítica e nefrite, devem ser afastados completamente dos medicamentos envolvidos e não devem ser submetidos a investigação através de testes cutâneos (NAGAO-DIAS, 2014).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As reações de hipersensibilidade compõem uma fração fundamental dos eventos adversos consequentes da exposição a medicamentos e de seu potencial de morbidade e mortalidade. É crucial enfatizar a falta de notificação das RAM pelos profissionais envolvidos no tratamento do paciente de forma sistematizada, por meio de ações de farmacovigilância. O custo das RAM para o serviço de saúde muitas vezes é desconsiderado, pois a maioria das reações ocorre em pacientes não hospitalizados. O fato dos mecanismos imunológicos implicados não estarem absolutamente esclarecidos impede a prevenção de novos eventos, excluindo pacientes ditos alérgicos do uso de medicamentos eficazes e seguros em vários aspectos, o que faz justificar o emprego de mudanças mais dispendiosas e de reserva. O teste cutâneo para avaliação de hipersensibilidade imediata serve basicamente para as reações alérgicas a medicamentos mediadas por IgE.

A hipersensibilidade imediata é uma patologia complexa resultante da entrada em atividade de mastócitos, o que é mediado por IgE, e posterior acúmulo de células inflamatórias em posições de deposição de antígeno. Estes episódios são regulados principalmente pela indução de linfócitos T auxiliares TH2 que estimulam a produção de IgE que propicia a ativação dos mastócitos, ocasionando acúmulo de células inflamatórias, onde os eosinófilos desencadeiam a secreção de muco.

Reações aos fármacos sempre tem que serem levadas em consideração pois é uma causa de óbitos em potencial, tais reações são as causas mais comuns de mortes por anafilaxia, que por sua vez caracteriza-se por choque vascular, edema generalizado e dificuldade para respirar pois geralmente ocorrem em indivíduos sensibilizados nos espaços hospitalares logo após a administração de proteínas estranhas, como: hormônios, enzimas, polissacarídios e medicamentos ou em casos fora do ambiente hospitalar onde a comunidade pode ser afetada, por automedicação ou com a exposição a alérgenos alimentares.

## REFERÊNCIAS

CAIADO, Joana. Hipersensibilidade a fármacos - Tratar, documentar e dessensibilizar. **Rev Port Imunoalergologia**, Lisboa, v. 24, n. 2, p. 111-114, jun.

2016.

CARDOSO, Bárbara Kong et al. Análise de um modelo preditivo para o diagnóstico de alergia a fármacos baseado na história clínica. **Rev Port Imunoalergologia**, Lisboa, v. 28, n. 1, p. 11-17, mar. 2020.

CAROLINO, Fabrícia; SILVA, Diana; CASTRO, Eunice Dias de e CERNADAS, Josefina Rodrigues. Desafios no diagnóstico de hipersensibilidade a inibidores da bomba de prótons. **Rev Port Imunoalergologia**. Lisboa, v. 24, n. 4, p. 219-225, 2016.

EMERICK, Mariane Ferreira Barbosa et al. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em um hospital do Distrito Federal. **Rev. bras. enferm.**, Brasília, v. 67, n. 6, p. 898-904, dez. 2014.

FARINHA, Sofia et al. Teste de transformação linfocitária no estudo da hipersensibilidade a fármacos. **Rev Port Imunoalergologia**, Lisboa, v. 25, n. 3, p. 173-179, set. 2017.

FELIX, Mara, KUSCHNIR, Fábio, AOUN, Nádia, SZTAJNBOK, Flávio, & Cunha, Antonio. Avaliação da sensibilização à penicilina G em adolescentes com febre reumática. **Rev Port Imunoalergologia**, Lisboa, v. 20, n. 4, p. 281-290, out. 2012.

FERREIRA, Fátima; INACIO, Filipe. Patologia associada ao trigo: Alergia IgE e não IgE mediada, doença celíaca, hipersensibilidade não celíaca, FODMAP. **Rev Port Imunoalergologia**, Lisboa, v. 26, n. 3, p. 171-187, set. 2018.

GERALDES, Luísa; ALENDOURO, Paula. Hipersensibilidade a fármacos - Os suspeitos do costume e os inusitados. **Rev Port Imunoalergologia**, Lisboa, v. 24, n. 2, p. 78-85, jun. 2016.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. **Robbins**: patologia básica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

LOPES, Cristina; TAVARES, Catarina; ROLLA, Inês e GOMES, Ernestina. Protocolo clínico de abordagem das reações agudas de hipersensibilidade a meios de contraste em Imagiologia. **Rev Port Imunoalergologia**. Lisboa, v. 27, n. 1, p. 41-54, 2019.

NAGAO-DIAS, Aparecida T. et al. Reações alérgicas a medicamentos. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 80, n. 4, p. 259-266, ago. 2014.

PITA, Joana; CIOBANU, Alexandru; LOUREIRO, Carlos e TODO-BOM, Ana. Alergia a galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. **Rev Port Imunoalergologia**. Lisboa, v. 26, n. 1, p. 11-19, 2018.

REGATEIRO, Frederico; FARIA, Emília. Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos. **Rev Port Imunoalergologia**, Lisboa, v. 24, n. 2, p.

62-78, jun. 2016.

RODRIGUES, Rosana Neves Dos Santos Melo, João Ferreira, MONTEALEGRE, Federico, HAHNSTADT, Ruppert Ludwig, & Pires, Mario Cezar. Avaliação do teste de contato com aeroalérgenos em pacientes com dermatite atópica. **An. Bras. Dermatol.**, v. 86, n. 1, p. 37-43, 2011.

SANTALHA, Marta, CORREIA, Filipa, COSTA, Alberto, MACEDO, Liliana, ALENDOURO, Paula, & MATOS, Águeda. Alergia alimentar em idade pediátrica. **Nascer e Crescer**, Porto, v. 22, n. 2, p. 75-79, abr. 2013.

SOUSA-PINTO, Bernardo; PEREIRA, Ana Margarida; FONSECA, João Almeida. Impacto do diagnóstico de alergia a fármacos. **Rev Port Imunoalergologia**, Lisboa, v. 25, n. 4, p. 249-258, dez. 2017.

TRAVASSOS, Ana Rita et al. A importância das provas epicutâneas de contacto no diagnóstico diferencial de reações a medicamentos. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, supl. 1, p. 21-23, ago. 2011.

VIANA, Jorge da Costa; ABREU, Carmo; GOMES, Eva Rebelo. Hipersensibilidade medicamentosa em crianças de idade pré-escolar. **Nascer e Crescer**, Porto, v. 25, n. 1, p. 15-21, mar. 2016.