



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA**



ALINE PAULA RESENDE BACHAREL

ALÉRGENOS POTENCIAIS EM EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS

**OURO PRETO
2022**

ALINE PAULA RESENDE BACHAREL

ALÉRGENOS POTENCIAIS EM EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dr^a. Karina Taciana Santos Rúbio

OURO PRETO

2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

B118a Bacharel, Aline Paula Resende.
Alérgenos potenciais em excipientes farmacêuticos. [manuscrito] /
Aline Paula Resende Bacharel. - 2022.
92 f.: il.: color.. + Quadros.

Orientadora: Profa. Dra. Karina Taciana Santos Rubio.
Monografia (Bacharelado), Universidade Federal de Ouro Preto.
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Alergia. 2. Medicamentos. 3. Excipientes farmacêuticos. I. Rubio,
Karina Taciana Santos. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 615.03

Bibliotecário(a) Responsável: Angela Maria Raimundo - SIAPE: 1.644.803



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Aline Paula Resende Bacharel
Alérgenos Potenciais em Excipientes Farmacêuticos

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 21 de Junho de 2022

Membros da banca

Dr^a - Karina Taciana Santos Rubio - Orientadora Universidade Federal de Ouro Preto
Dr^a - Juliana figueira da Silva - Universidade Federal de Ouro Preto
Dr^a - Elza Conceição de Oliveira Sebastião - Universidade Federal de Ouro Preto

Karina Taciana Santos Rubio, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 28/06/2022



Documento assinado eletronicamente por **Karina Taciana Santos Rubio**, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR, em 12/07/2022, às 11:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0360913** e o código CRC **277E6E58**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais por todo o apoio e ajuda. Agradeço também ao meu namorado, Thomaz, pelo amor e carinho, e por estar sempre ao meu lado.

Às minhas amigas que cursaram Farmácia comigo, obrigada por todo apoio ao longo desses anos da graduação. Também às minhas amigas Sandy e Bruna, obrigada por me incentivarem nos momentos difíceis.

À minha orientadora, Profa. Karina, por me ajudar a desenvolver este trabalho e sempre indicar a direção correta que eu deveria tomar. Gratidão pela ajuda e ensinamentos.

À banca examinadora, pela disponibilidade, interesse e contribuições.

RESUMO

Os excipientes de um medicamento colocam em risco a saúde de indivíduos, principalmente os portadores de alergias. Ainda que sejam substâncias inertes, em termos de atividade biológica, eles são necessários para a formulação, uma vez que possuem características importantes para o desenvolvimento de um medicamento, como sua influência na estabilidade, solubilidade, propriedades de enchimento e processos farmacocinéticos. O objetivo deste trabalho foi levantar e discutir as potenciais reações alérgicas decorrentes do contato com substâncias alimentares e não alimentares nos excipientes de medicamentos. O trabalho foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, abrangendo periódicos publicados de 2000 a 2022. As alergias a excipientes farmacêuticos podem se dar através de manifestações cutâneas, exacerbações de asma ou anafilaxia, dependendo se a administração do medicamento for pela via tópica, via oral, via inalatória ou outras vias parenterais. Este trabalho destaca a importância do contato entre paciente e profissional da saúde, assim como o autoconhecimento do próprio indivíduo acerca do seu histórico de doenças, como forma a se evitar o alérgeno causador de reações de hipersensibilidade.

ABSTRACT

The excipients of a drug put the health of individuals at risk, especially those with allergies. Although they are inert substances, in terms of biological activity, they are necessary for the formulation, since they have important characteristics for the development of a drug, such as their influence on stability, solubility, filling properties and pharmacokinetic processes. The objective of this work was to raise and discuss the potential allergic reactions resulting from contact with food and non-food substances in drug excipients. The work was carried out through a narrative literature review, covering journals published from 2000 to 2022. Allergies to pharmaceutical excipients can occur through cutaneous manifestations, asthma exacerbations or anaphylaxis, depending on whether the drug is administered by the topical route, oral route, inhaled route or other parenteral routes. This work highlights the importance of contact between patient and health professional, as well as the individual's self-knowledge about their disease history, as a way to avoid the allergen that causes hypersensitivity reactions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismos de reações de hipersensibilidade.....	7
Figura 2: Sintoma clínico de reação de hipersensibilidade em criança	9
Figura 3: Ovos.....	10
Figura 4: Vacinas.....	11
Figura 5: Vacinação.....	12
Figura 6: Peixe	14
Figura 7: Peixe cavala e salmão.....	16
Figura 8: Alergia ao leite	17
Figura 9: DPLs	21
Figura 10: Lactulose	22
Figura 11: Diversos crustáceos	23
Figura 12: Cápsulas gelatinosas moles	28
Figura 13: Amendoim	34
Figura 14: Soja.....	40
Figura 15: Estrutura tridimensional da parvalbumina de 3 espécies.....	56
Figura 16: Estrutura química da glucosamina	56
Figura 17: Estrutura química de lecitina derivada de fosfolipídios	57
Figura 18: Estrutura química do Óleo de amendoim	57
Figura 19: Estrutura química de caseínas.....	58
Figura 20: Estrutura química da tartrazina.....	59
Figura 21: Estrutura química do Ácido Acetilsalicílico.....	59
Figura 22: Estrutura química dos parabenos	60
Figura 23: Estrutura química do ácido para-hidroxibenzoico	60
Figura 24: Estrutura química do benzoato de sódio	60

Figura 25: Estrutura química do álcool benzílico.....	61
Figura 26: Estrutura química do benzil cinamato	61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Substâncias alérgicas derivadas de alimentos	10
Quadro 2: Substâncias alérgicas naturais ou sintéticas quanto à função exercida pelo excipiente	46

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS – Ácido Acetilsalicílico
AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BHA – Hidroxianisol butilado
BHT – Hidroxitolueno butilado
COVID-19 – Doença do Coronavírus-19
DAC – Dermatite alérgica de contato
DPIs – Inaladores de pó seco
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
GUN – Gengivite ulcerativa necrosante
IDA – Ingestão Diária Aceitável
ILEs – Emulsões Lipídicas Intravenosas
LLA – Leucemia Linfóide Aguda
MIPs – Medicamentos Isentos de Prescrição
NP – Nutrição Parenteral
OMS – Organização Mundial da Saúde
PG – Propil Galato
PHS – Púrpura de Henoch-Schönlein
RAMs – Reações Adversas a Medicamentos
RCIU – Restrição de crescimento intrauterino
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
TBHQ – Terc-butil-hidroquinona
TGI – Trato Gastrointestinal
THC – Tetra-hidrocanabinol

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
3. METODOLOGIA.....	4
4. DESENVOLVIMENTO	5
4.1. ALERGIA	5
4.2. SUBSTÂNCIAS ALÉRGICAS	9
4.3. ESTRUTURAS DAS SUBSTÂNCIAS ALÉRGICAS	54
4.4. FORMAS DE PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA ALERGIA A MEDICAMENTOS.....	61
4.5. CONTEXTO REGULATÓRIO.....	63
5. CONCLUSÃO.....	66
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

1. INTRODUÇÃO

Os excipientes de um medicamento são os componentes adicionados ao medicamento no processo de sua produção industrial que não sejam os princípios ativos de sua formulação, ou seja, não são eles os responsáveis pelo efeito terapêutico desejado do medicamento. Além disso, são substâncias consideradas inativas porém não inertes, de presença essencial na formulação, uma vez que completam a massa ou o volume especificado, dependendo da forma farmacêutica desejada (REKER *et al.*, 2019).

Idealmente, tais substâncias precisam ser isentas de possíveis interferências na função do ativo, seguras, funcionais e de qualidade, além de garantir ou aumentar a estabilidade do fármaco, aumentar sua solubilidade e eficácia, e influenciar nos processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção (ABDELLAH; NOORDIN; ISMAIL, 2015).

Os excipientes podem ter origem animal, vegetal, mineral ou sintética (ABDELLAH; NOORDIN; WAN ISMAIL, 2015), e podem influenciar significativamente na segurança dos medicamentos administrados principalmente em indivíduos alérgicos. Como excipientes de origem animal, podemos citar a gelatina, lactose, protamina, proteína do ovo. De origem vegetal, são utilizados os óleos de amendoim ou de nozes (KELSO, 2014). Como excipientes de origem mineral, podemos citar a sílica e os fosfatos de cálcio (ABDELLAH; NOORDIN; WAN ISMAIL, 2015). E de origem sintética, podemos citar o polietilenoglicol, polissorbatos e povidona (ARAUJO; BORIN, 2012).

As reações geralmente observadas podem estar associadas a sinais e sintomas na forma de alergia ou de intolerância (REKER *et al.*, 2019). Pessoas portadoras de alergias alimentares podem apresentar reações aos excipientes de origem animal e vegetal, ainda que raras, mas que são de importância para estabelecer a segurança no uso de especialidades farmacêuticas. Ainda que esses efeitos adversos decorrentes de alergias a componentes alimentares do medicamento sejam raros, devem ser investigados com o intuito de se evitar futuras reações a medicamentos na população.

Os efeitos tóxicos de uma alergia alimentar ocasionados devido à medicação de um indivíduo não são os casos de alergia alimentar mais

comumente vistos na literatura (KELSO, 2014). Ainda assim, é um assunto de grande importância a ser abordado, tendo em vista que a maior parte dos medicamentos que são administrados por via oral contêm, em sua formulação, pelo menos um alérgeno potencial (IONOVA; WILSON, 2020). São relatados na literatura casos que resultaram em resposta sistêmica, como a anafilaxia (KELSO, 2014), e hipersensibilidade imediata ou tardia. Uma associação entre efeitos adversos e os excipientes tem sido feita após a administração em medicamentos de via parenteral, relatando-se um aumento da sensação de dor no local da injeção (IONOVA; WILSON, 2020).

As principais substâncias alérgicas derivadas de alimentos em produtos farmacêuticos abordadas neste trabalho foram identificadas a fim de que se possa discutir os efeitos tóxicos comumente observados. Entre tais alimentos estão: ovo e suas proteínas, peixe e suas proteínas, gelatina, leite e suas proteínas, óleo de amendoim, nozes, óleo de gergelim, proteínas de crustáceos, soja e suas proteínas.

No caso de pessoas que já sabem que são portadoras de determinada alergia alimentar, a identificação da presença de tais alérgenos em medicamentos auxilia na prevenção do desencadeamento desses efeitos. A utilização de medicamentos por pessoas alérgicas deve ser feita com cuidado, visto que uma das estratégias terapêuticas mais fáceis e rápidas no manuseio da alergia alimentar é evitar o alérgeno causador da reação adversa (KIM; SICHERER, 2019).

Segundo Reker e colaboradores, existe um número crescente de publicações relatando reações adversas a ingredientes inertes, como os excipientes de medicamentos (REKER *et al.*, 2019). A prevalência de alergias está aumentando no Brasil e em todo o mundo, principalmente em indivíduos pediátricos e jovens adultos (ARRUDA; MELO, 2015). Além de o número total de casos, também são verificados aumento na complexidade e na gravidade dessas reações (MEINERS; BERGSTEN-MENDES, 2001).

Assim, o autoconhecimento prévio dos indivíduos sobre seus históricos clínicos, aliado às informações prestadas por agentes da área da saúde, se mostram como questões importantes que devem ser desenvolvidas e melhoradas de forma a tornar a utilização dos medicamentos por essas pessoas mais viável e segura.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Este trabalho visou levantar as potenciais reações alérgicas publicadas em literatura científica decorrentes do contato com substâncias alimentares e não alimentares nos excipientes de medicamentos e discutir os fatores causadores e desencadeantes de tais reações.

2.2. Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste trabalho foram:

- Descrever a partir da literatura as principais substâncias alérgicas em produtos farmacêuticos;
- Fornecer dados provenientes da literatura sobre as possíveis reações adversas decorrentes da alergia em relação aos medicamentos administrados, assim como sua ocorrência na população;
- Consolidar informação sobre aspectos clínicos das possíveis reações alérgicas relacionadas a excipientes alergênicos de produtos farmacêuticos relatada na literatura científica;
- Identificar fatores determinantes e mecanismos possíveis relacionados a alergias deflagradas pelo consumo de produtos farmacêuticos contendo excipientes considerados alérgenos.

3. METODOLOGIA

O trabalho foi realizado por meio de revisão bibliográfica do tipo narrativa, desenvolvida a partir de trabalhos publicados disponíveis em bases de dados como PubMed, Google Acadêmico, Scielo e Portal Periódicos CAPES. A busca utilizou os seguintes descritores: *food allergens in medications, egg in medications, egg allergy excipients in medications, fish allergy excipients in medications, gelatin in medications, gelatin allergy excipients in medications, milk allergy excipientes in medications, milk in medications, peanut in medications, peanut allergy excipients in medications, pine nut allergy excipients in medications, sesame in medications, sesame allergy excipients in medications, shellfish allergy excipients in medications, soy lecithin in medications, soy allergy excipients in medications*. E foram abrangidos trabalhos publicados de 2000 a 2022.

O método de exclusão para os dados encontrados na literatura consistiu na seleção dos artigos, após a leitura do resumo, que atenderam aos critérios de inclusão de ocorrência de efeitos adversos decorrentes de alergias alimentares providas da administração de medicamentos e também na exclusão de artigos que abordem qualquer outro tipo de alergia que não seja a alimentar e que não seja provida da administração de medicamentos.

A partir de dados pertinentes da revisão de literatura acerca das potenciais reações adversas decorrentes de alergias alimentares aos excipientes farmacêuticos, as principais substâncias alérgenas em produtos farmacêuticos foram identificadas, relacionadas e analisadas com relação a seus mecanismos determinantes e aspectos clínicos relevantes.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1. Alergia

A alergia é uma reação de hipersensibilidade. O termo alergia é definido como a resposta do nosso corpo a um antígeno a partir do desencadeamento de um mecanismo imunológico específico por qualquer imunógeno potencial. Porém, somente deve ser usado tal termo se houver comprovação da presença de mecanismo de defesa mediado por imunoglobulina E ou G – IgE ou IgG (SPINDOLA *et al.*, 2020). A alergia alimentar é mais específica, ela está incluída no conceito global de todos os tipos de alergia, porém, o alérgeno desencadeante do mecanismo desenvolvido pelo sistema imunológico é a substância alimentar (PEREIRA; MOURA; CONSTANT, 2008).

As doenças alérgicas podem estar associadas a diversas substâncias químicas presentes por exemplo em produtos domésticos, alimentos, medicamentos e insetos (ARRUDA; MELO, 2015). As crises também podem ser provocadas por exposição a agentes sensibilizantes e irritantes, como poeira, ácaros, mofo, pele e pelos de animais, pólen de flores, entre outros (ABCMED, 2013). Tais agentes disparadores provenientes do ambiente doméstico podem estar intimamente interligados não somente com as reações de hipersensibilidade alimentar, mas também com asma brônquica, rinite alérgica e dermatite atópica (VALENZUELA *et al.*, 2011).

Os mais relevantes antígenos alimentares identificados são proteínas. Devido à natureza proteica de tais desencadeantes de reação causada pela administração medicamentosa, a ocorrência de alergias a excipientes alimentares costuma ser bastante variável, tendo em vista que uma pessoa alérgica pode desenvolver anticorpos – resposta mediada por IgE – contra um ou mais excipientes derivados de alimentos causadores da alergia. Além disso, essas reações ocorrem de maneira bastante variável na população, devido à quantidade de proteína e a natureza do antígeno proteico (KELSO, 2014).

Como dito anteriormente, a prevalência de doenças alérgicas apresenta um número cada vez maior, podendo incidir em cerca de um bilhão de pessoas no mundo. O crescimento nos casos de alergia pode estar relacionado com diversos fatores, tais como o aumento de centros urbanos e mudanças no estilo

de vida da população, alterações climáticas, poluição entre outros (GUIMARÃES, 2021).

Estimativas apontam que 200 a 250 milhões de pessoas tenham alergias a alimentos em todo o mundo (ARRUDA; MELO, 2015). A ocorrência da condição está relacionada aos hábitos alimentares, do clima do país, da idade da população. Apesar disso, é unânime o fato de as alergias alimentares se mostrarem mais comuns em crianças (SOLÉ *et al.*, 2018).

Em relação às alergias provocados por medicamentos, sabe-se que estas são reações imunológicas a ele, aos seus metabólitos ou aos seus excipientes e não sendo reações de intoxicação (ADKINSON *et al.*, 2002). Estima-se que tais processos ocorram em até 0,1% da população e correspondam a cerca de um terço de todas as Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) (ARRUDA; MELO, 2015; DEMOLY; BOUSQUET, 2001).

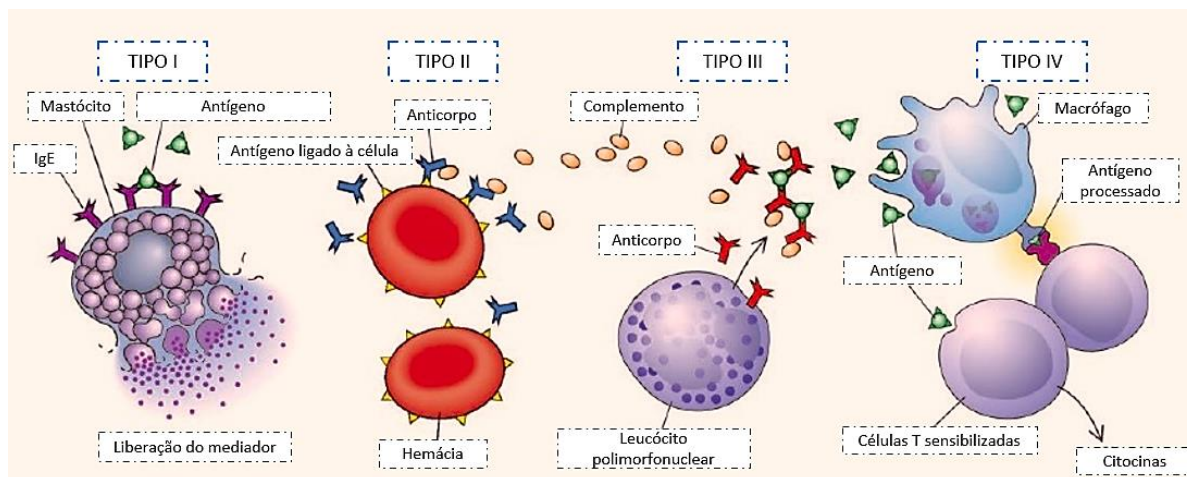
Assim, é de grande importância considerar as reações alérgicas a medicamentos como um problema de saúde pública, tendo em vista a natureza das reações alérgicas e a repercussão das mesmas sobre a saúde do indivíduo. Vale ressaltar também a falta de estudos epidemiológicos sobre a alergia a medicamentos e como isso torna necessário mais estudos para haver informações sobre a segurança do uso de medicamentos em pacientes alérgicos. Por isso, a seguir, serão abordadas algumas das substâncias alérgicas assim como suas funções na formulação como excipientes farmacêuticos.

4.1.1. Sintomas clínicos

A classificação de Coombs e Gell dividiu as reações de hipersensibilidade em quatro grupos distintos relacionadas com seus mecanismos: tipos I, II, III e IV (Figura 1). Entretanto, na prática clínica, os indivíduos podem apresentar uma série de sintomas de vários tipos de mecanismos sobrepostos ao mesmo tempo. A rota de exposição ao alérgeno determina boa parte dos sintomas, como por exemplo, os alérgenos inalados podem exacerbar a rinite alérgica ou a asma, causando congestão nasal, espirros e broncoespasmo. Já o contato tópico com o antígeno alérgico pode causar urticária ou dermatite alérgica de contato (DAC). A exposição à substância alérgica pela ingestão, via oral, ou através de

outras vias parenterais produz, usualmente, sinais e sintomas em todo o corpo, causando um efeito sistêmico (DISPENZA, 2019).

Figura 1 — Mecanismos de reações de hipersensibilidade



Fonte: <https://www.sanarmed.com/disturbios-de-hipersensibilidade>

A hipersensibilidade tipo I, chamada de hipersensibilidade imediata ou precoce, é mediada por IgE específica para o alérgeno ou antígeno. No caso de uma alergia alimentar, os sintomas clínicos aparecem após a ingestão do alimento ou após um breve período de tempo, geralmente cerca de duas horas após a pessoa ingerir o alimento capaz de causar a alergia (ZUKIEWICZ-SOBCZAK *et al.*, 2013). A reação anafilática é uma resposta alérgica sistêmica do tipo I que pode ser fatal. Essa reação pode ser causada por diferentes alérgenos, como alimentos, medicamentos ou venenos de insetos. As manifestações clínicas da anafilaxia consistem no aparecimento de sintomas na pele (como eritema, prurido, urticária e angioedema), sintomas gastrointestinais (como náusea, vômito, diarreia e dor abdominal), sintomas nas vias aéreas (como o broncoespasmo, rouquidão e edema de glote) e sintomas cardiovasculares (como síncope, tontura, hipotensão e, de forma rara, o choque). Como mostra a Figura 1, o IgE permanece na superfície de mastócitos enquanto que a ligação do antígeno ao IgE específico causa a liberação de mediadores: histamina, proteases, enzimas lisossômicas e outros mediadores pré-formados (DISPENZA, 2019).

As reações de hipersensibilidade do tipo II, também chamadas de reações citotóxicas, são caracterizadas pelas imunoglobulinas do tipo IgG ou IgM que fazem ligação com antígenos de superfície celular, que usualmente encontram-se em hemácias circulantes. As manifestações mais usuais de reações de hipersensibilidade do tipo II são agranulocitose, trombocitopenia e anemia hemolítica autoimune (DESCOTES; CHOQUET-KASTYLEVSKY, 2001; DISPENZA, 2019).

Nas reações de hipersensibilidade do tipo III, há lesão tecidual por imunocomplexos, formados quando os anticorpos IgG ou IgM se ligam aos antígenos. Os locais comuns de deposição de complexos incluem pequenas artérias, glomérulos renais e cápsulas sinoviais das articulações, causando danos aos órgãos e levando a vasculite, glomerulonefrite e artrite (DESCOTES; CHOQUET-KASTYLEVSKY, 2001; DISPENZA, 2019).

As reações de hipersensibilidade do tipo IV, também conhecidas como reações retardadas, envolvem as células T que causam danos celulares direta ou indiretamente. No caso das células T citotóxicas, elas causam danos à célula diretamente. Já no caso das células T auxiliares, elas causam danos indiretamente ao causarem a ativação de outros leucócitos, como macrófagos, neutrófilos e eosinófilos, que podem levar à lesão tecidual por meio da produção e liberação de espécies reativas de oxigênio, o principal sendo o peróxido de hidrogênio (DISPENZA, 2019).

As manifestações clínicas das reações do tipo IV envolvem sinais e sintomas como erupções cutâneas em decorrência do contato com o alérgeno (podendo ser medicamentos, cosméticos e produtos químicos). Essa sintomatologia tem uma faixa de aparecimento entre 2 a 14 dias após a exposição ao alérgeno, variando uma grande quantidade de dias pois depende se o indivíduo já foi sensibilizado (DESCOTES; CHOQUET-KASTYLEVSKY, 2001).

A reação de hipersensibilidade causada por um alimento pode ser um sinal de outros mecanismos, como do tipo II, III ou IV, quando células T, IgG, IgM e outras células e imunoglobulinas se envolvem em tal mecanismo (ZUKIEWICZ-SOBCZAK *et al.*, 2013).

Os principais sintomas de possível natureza alérgica em crianças são dermatite atópica, sintomas gastrointestinais, conjuntivite, sibilos recorrentes,

asma brônquica, rinite alérgica e eczema (Figura 2). A alergia pode ser identificada através de testes de diversos tipos e exames de sangue a fim de que se possa fazer a identificação precocemente de bebês com risco aumentado para desenvolvimento posterior de doenças alérgicas, incluindo a necessidade de uma terapia, um tratamento específico para alergia, medidas específicas de prevenção de exposição aos alérgenos, e se preciso, farmacoterapia relevante e vacinação específica para os indivíduos alérgicos (HØST *et al.*, 2003).

Figura 2 — Sintoma clínico de reação de hipersensibilidade em criança



Fonte: <https://www.gponline.com/childhood-food-allergy-paediatric-medicine/nutrition/nutrition/article/1098650>

4.2. Substâncias alérgicas

Para fins informativos e elucidativos, as substâncias alérgicas aqui estudadas foram divididas em duas classificações: as derivadas de alimentos quanto a sua origem animal ou vegetal e as derivadas de alimentos quanto a função exercida pelo excipiente.

4.2.1. Classificação das substâncias alérgicas derivadas de alimentos quanto a sua origem

As substâncias alérgicas derivadas de alimentos podem ser classificadas quanto à sua origem. Os excipientes farmacêuticos podem ter origem animal, vegetal, mineral ou sintética (ABDELLAH; NOORDIN; WAN ISMAIL, 2015). Os excipientes de origem animal abordados neste trabalho são a gelatina, o peixe, o leite, os crustáceos e o ovo. De origem vegetal, o óleo de amendoim, óleo de

gergelim, óleo de soja e de nozes. A seguir, foram descritos alguns excipientes de acordo com sua origem animal ou vegetal, assim como a informação sobre em quais medicamentos essas substâncias podem aparecer.

Quadro 1 — Substâncias alérgenas derivadas de alimentos

Alimento	Origem	Nutriente(s) usados como excipiente	Reação
Ovo	Animal	Proteína e lipídio	exacerbação da asma, anafilaxia ou morte
Peixe	Animal	Proteína e lipídio	anafilaxia
Leite	Animal	Proteína e carboidrato	aperto no peito
Crustáceos	Animal	Proteína e carboidrato	exacerbação da asma
Gelatina	Animal	Proteína	anafilaxia
Amendoim	Vegetal	Lipídio	sem relatos
Nozes	Vegetal	Proteína e ácidos	dermatite alérgica de contato
Gergelim	Vegetal	Proteína e lipídio	sem relatos
Soja	Vegetal	Lipídio	exacerbação da asma e anafilaxia

Fonte: Elaborado pela autora

4.2.1.1. Ovo

A alergia ao ovo (Figura 3) é uma das alergias alimentares mais comuns em crianças (VICKERY *et al.*, 2010). As reações adversas de uma hipersensibilidade imediata ao ovo geralmente apresentam sintomas como eritema, urticária e erupção cutânea, podendo ser observadas durante os anos de vida iniciais da criança (BENHAMOU *et al.*, 2010).

Figura 3 — Ovos



Fonte: <https://www.cpt.com.br/cursos-avicultura/artigos/dicas-sobre-producao-e-comercializacao-de-ovos>

A principal fonte de alérgenos no ovo é proveniente da clara que contém 23 glicoproteínas diferentes, mas as cinco principais mais alergênicas são ovomucoide, ovoalbumina, ovotransferrina, lisozima e albumina (TAN; JOSHI, 2013). A glicoproteína ovomucoide representa uma pequena porcentagem da proteína total da clara do ovo, porém, apesar disso, ela demonstrou ser o alérgeno mais comum (BENHAMOU *et al.*, 2010).

Os medicamentos formulados com substâncias do ovo são bem variáveis. A glicoproteína ovoalbumina pode ser usada para vacinas, já fosfolipídios, apesar de não serem uma fonte proteica, podem ser usados como preparações de algumas Emulsões Lipídicas Intravenosas (ILEs), além de outros medicamentos específicos que também usam ovo (KELSO, 2014).

Figura 4 — Vacinas



Fonte: <http://blog.pulmolab.com.br/2020/03/18/vacinas-e-alergia-a-ovo/>

As vacinas comuns (Figura 4), tais como a da gripe, sarampo, caxumba e raiva, são produzidas em ovos de galinha embrionados e, por isso, apresentam a possibilidade de ter pequenas quantidades de alérgeno do ovo (BENHAMOU *et al.*, 2010). Como a alergia ao ovo é uma das alergias alimentares mais comuns nas crianças (VICKERY *et al.*, 2010), a imunização pelas vacinas anteriormente mencionadas apresenta o risco de ocasionar reações adversas em indivíduos pediátricos com alergia ao ovo. Os resíduos de proteína do ovo estão presentes em baixas quantidades nas vacinas, mas ainda assim, fazem com que, nas bulas, as pessoas alérgicas ao ovo sejam consideradas como contraindicadas à imunização por essas vacinas. Apesar de haver essas advertências nas bulas, ainda há uma discussão importante sobre a capacidade alergênica das vacinas causarem ou não qualquer tipo de reação alérgica em pessoas com hipersensibilidade à proteína do ovo (KELSO, 2014). Segundo o estudo de Patja

e colaboradores, são mostradas evidências que apontam como raras as ocorrências de reações alérgicas graves induzidas pela vacinação, até mesmo para a maioria dos indivíduos alérgicos ao ovo (PATJA *et al.*, 2001). Logo, parece razoável supor que esses possam ser administrados a indivíduos alérgicos ao ovo de maneira segura, se feita de forma diferenciada com o acompanhamento de um médico alergista. Pequenas quantidades de tais substâncias alérgicas seriam normalmente inofensivas e, portanto, não provocariam reações de hipersensibilidade em indivíduos alérgicos ao ovo, o que implicaria que esta vacina não é contraindicada (BENHAMOU *et al.*, 2010), contrastando com as informações das bulas de algumas vacinas.

A discussão sobre a alergenicidade das preparações vacinais leva em conta a tolerabilidade dos indivíduos alérgicos, ou seja, a tolerância e sensibilidade de cada pessoa à substância alergênica.

Em casos de indivíduos alérgicos ao ovo com grau de intensidade leve ou moderado, a imunização pela vacinação (Figura 5) não apresenta grande risco ao indivíduo. Além disso, nesses casos, tais indivíduos podem fazer até mesmo a ingestão de ovos em uma refeição e, caso a alergia alimentar apresente sintomas leves como urticária somente, então a vacina pode ser administrada nesta pessoa. Ainda cabe lembrar que, nesses casos, não é necessário realizar a aplicação da mesma em ambiente hospitalar, apenas um ambiente de saúde de atenção primária seria suficiente. Porém, nos casos de indivíduos que apresentam alergia ao ovo com grau de intensidade grave, podendo levar à asma, anafilaxia ou até mesmo a uma reação fatal, é de extrema importância que essa informação esteja presente nas bulas desses medicamentos e que a administração da vacina, caso seja feita, aconteça em ambiente hospitalar, de preferência em consultório de um médico especialista, o alergista (KELSO, 2014).

Figura 5 — Vacinação



Fonte: <https://hilab.com.br/blog/vacina-febre-amarela/>

Uma alternativa para pessoas com reações graves seria a realização de protocolos com duas etapas e que sejam supervisionados por profissionais hospitalares. Assim, a primeira injeção seria administrada a uma baixa dosagem e, depois de observação, caso apresente uma boa tolerância dessa dose, meia hora depois poderia ser aplicada uma segunda injeção com uma dosagem maior (BARBAUD, 2014).

Além das vacinas, como dito anteriormente, também há outros diferentes medicamentos formulados a partir do ingrediente ovo, como as ILEs, propofol e verteporfina (KELSO, 2014).

As ILEs são emulsões feitas com lecitinas do ovo, que são substâncias gordurosas que estão presentes em tecidos animais e vegetais compostos por ácidos graxos, fosfolipídios e outros ácidos de cadeias carbônicas longas (KELSO, 2014). As lecitinas são misturas naturais de fosfolipídios e apresentam composição variável, dependendo de algumas condições, como as suas variáveis de processamento. Ademais, as ILEs disponíveis comercialmente são compostas usualmente de lecitina da gema de ovo ou, raramente, lecitina de soja (SCHUH; BRUXEL; TEIXEIRA, 2014), abordadas posteriormente neste trabalho. As reações alérgicas a ILEs tem ocorrência rara e, por isso, indivíduos com alergia a soja e ovo não precisam evitá-los (KELSO, 2014).

O propofol é um agente sedativo intravenoso usado em anestesia, mas acredita-se que seja um dos fatores causadores de possíveis reações de hipersensibilidade em indivíduos alérgicos a ovo, além de também soja ou amendoim. Isso porque sua formulação apresenta uma emulsão lipídica com lecitina de ovo e óleo de soja (ASSERHØJ *et al.*, 2016).

A terapia de infusão com verteporfina é usada para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade e reduzir o risco de perda de visão em indivíduos com tal doença (DOSHI; MOSHFEGHI; JACK, 2005). A verteporfina é um medicamento com formulação lipossomal e contém fosfatidilglicerol de ovo. Essa parte lipídica do excipiente pode apresentar diferenças dependendo dos fornecedores, o que influencia em produtos de degradação de fosfolipídios (ANSAR; JIANG; MUDALIGE, 2022). No único relato de caso de anafilaxia após administração de verteporfina, não foi mencionada nenhuma alergia ao ovo (KELSO, 2014), podendo ser alguma reação de hipersensibilidade onde sua

causa exata é desconhecida (alergia atópica) ou ainda um mal entendido entre os termos “alergias” e “intolerâncias”.

4.2.1.2. Peixe

O peixe (Figura 6), juntamente com alguns outros alimentos (leite, ovo, amendoim, nozes e mariscos), é um dos principais alérgenos que causam alergia alimentar (SWOBODA *et al.*, 2002), principalmente em regiões onde tais alimentos são importantes na dieta. Estimativas apontam que 0,4% da população geral dos Estados Unidos apresentam alergia à peixes em geral (TAYLOR; KABOUREK; HEFLE, 2004).

Figura 6 — Peixe



Fonte: <https://www.gratispng.com/png-ftg3ft/>

A alergia aos peixes é uma reação adversa imunológica causada pelo contato com as proteínas de tais alimentos, porém as reações alérgicas aos excipientes contendo peixe não são os únicos efeitos adversos decorrentes da ingestão, podendo ser causados também por toxinas e parasitas (SHARP; LOPATA, 2013). Foram abordadas neste trabalho algumas das proteínas de peixe, os óleos de peixe e o colágeno de peixe.

Os alérgenos proteicos de peixes são vários: parvalbumina, que é a principal proteína alergênica do peixe (KOURANI *et al.*, 2019), protamina (KELSO, 2014), enolases e aldolases. A parvalbumina, parece ser mais alergênica quando este alimento é processado e aquecido, já que os alérgenos alimentares são, geralmente, muito estáveis ao calor. Portanto, os alérgenos de peixes de forma geral, quando estão sob condições de aquecimento,

apresentam maior alergenicidade do que alérgenos não aquecidos (SHARP; LOPATA, 2013).

As diferentes proteínas alergênicas desse alimento podem vir de peixes distintos e mesmo assim serem bem semelhantes estruturalmente, o que contribui para a sensibilização cruzada: fazendo com que um indivíduo com hipersensibilidade à ingestão de um determinado peixe tenha um risco aumentado de reagir a um tipo diferente de peixe (FRANZ; PLEVA; NORDBECK, 2019). A grande parte dos peixes expressa duas ou mais isoformas de parvalbumina e acredita-se que a presença dessa proteína seja resultante da reação cruzada entre as diversas espécies (TAYLOR; KABOUREK; HEFLE, 2004). Por isso, em 2012, foi iniciada a listagem no banco de dados de alergomas de mais de 200 isoformas alergênicas de parvalbumina. Apesar disso, somente pouco mais de 10% dessas isoformas estão registradas na Organização Mundial da Saúde (OMS) (SHARP; LOPATA, 2013).

As protaminas são proteínas extraídas de testículos de salmão e ricas em arginina (KELSO, 2014). O medicamento cloridrato de protamina é usado para neutralizar os efeitos da heparina, que por sua vez é usada em casos de hemorragias para se ter uma ação anticoagulante. Porém, tal medicamento a base de peixe pode levar a reações anafiláticas nas pessoas (NYBO; MADSEN, 2008). Como já dito anteriormente, pode haver reatividade cruzada entre as proteínas de peixe e a protamina é uma das proteínas incluídas nessas reações cruzadas.

O óleo de peixe também deve ser destacado por sua grande popularidade comercial. Os suplementos de óleo de peixe são suplementos alimentares ou nutricionais de grande popularidade (MARK; BEATY; SLAVIN, 2008) devido à aos bons ácidos graxos, do tipo ômega 3, em sua composição. Os óleos desse tipo podem contribuir para uma melhora na prevenção de doença cardiovascular, na resistência aumentada à insulina, e possivelmente também no diabetes mellitus tipo 2 (NOVELLO *et al.*, 2010), além de outros possíveis benefícios. Mesmo que o óleo seja derivado de uma fonte prioritária de alérgenos alimentares, como o peixe, ainda assim ele pode ser livre de alérgenos. Em geral, os óleos obtidos do peixe são bastante refinados e por isso não devem possuir proteínas de peixe (KELSO, 2014). Em um estudo de Mark e colaboradores, foram recrutados indivíduos com alergia a peixe posteriormente

testados com óleos de peixe. O resultado é de que não apresentaram qualquer evento adverso durante os testes de desafio oral (MARK; BEATY; SLAVIN, 2008) e, portanto, não é necessário que estes evitem o óleo.

Além das proteínas e óleos, há também o colágeno de peixe, que dá origem ao produto gelatina. Ela também pode ser originada a partir do colágeno de tecidos conjuntivos de outros animais, como o de vaca ou de porco (KELSO, 2014), mas o colágeno obtido de tais mamíferos será abordado adiante. O colágeno do tipo I de peixes é extraído a partir da derme de várias espécies, como atum, salmão e cavala (Figura 7) (SAKAGUCHI *et al.*, 2000).

Figura 7 — Peixe cavala e salmão



Fonte: <https://www.istockphoto.com/br/foto/conjunto-de-peixe-cavala-e-fil%C3%A9-de-salm%C3%A3o-gm509923408-86036049>

Sakaguchi e colaboradores apontam que há a possibilidade de que a gelatina seja uma das substâncias alérgicas na alergia ao peixe. A gelatina proveniente do colágeno serve tanto para a indústria farmacêutica quanto para a indústria alimentar, podendo ser utilizada também como suplemento nutricional, na fabricação de cápsulas (FERREIRA, 2018). Portanto, a gelatina pode estar presente em outros alimentos, como marshmallows (KUEHN; HILGER; HENTGES, 2009), mas também em suplementos vendidos comercialmente.

Em suma, os alérgicos a peixe devem ter atenção não somente ao consumir outros alimentos, mas também ao usar medicamentos que possam ter proteínas do peixe, tendo em vista sua grande alergenicidade e reações cruzadas com as proteínas de grande similaridade. As emulsões lipídicas, ILEs, ditas anteriormente, podem conter peixe e isso faz com que haja uma chance

maior de a pessoa ter uma reação adversa a esse medicamento, independentemente de qual for a espécie de peixe utilizada para fazer parte da formulação (FRANZ; PLEVA; NORDBECK, 2019).

4.2.1.3. Leite

A alergia ao leite de vaca (Figura 8) atinge crianças e adultos, mas é mais observada em crianças, sendo a alergia alimentar mais comum em crianças, com estimativas de prevalência entre 2% a 3% (WOOD *et al.*, 2013). Em adultos, este tipo de alergia alimentar é rara, mas não deixa de ser grave (LAM *et al.*, 2008).

Figura 8 — Alergia ao leite



Fonte: <https://beepsaude.com.br/alergia-a-proteina-do-leite/>

O primeiro passo no processo de fabricação de queijo envolve a coagulação do leite. Por meio da adição do coalho, enzima obtida do estômago de ruminantes, ou da adição de outras enzimas coagulantes apropriadas, o leite começa abruptamente a coagular para formar a coalhada (HYSLOP, 2003). A massa dessorada, que é chamada coágulo do leite ou coalhada, se separa da fração líquida, que é chamada de soro, usado na fabricação de queijo (SMITHERS, 2008) e onde está contida a maioria das proteínas. O leite contém aproximadamente vinte proteínas e as principais, potencialmente vinculadas às alergias são: α -lactoalbumina, β -lactoglobulina, BSA, imunoglobulinas bovinas e alérgenos de caseína (FIOCCHI *et al.*, 2010), sendo sugerido que a caseína é a mais alergênica de todas elas (LAM *et al.*, 2008; SHEK *et al.*, 2005).

Reações alérgicas medicamentosas em pessoas com alergia ao leite são reações raras (KELSO, 2014), mas mesmo de baixa prevalência, são de

fundamental importância e por isso foram abordadas neste trabalho, tendo em vista também o número crescente de indivíduos com alergias alimentares em todo mundo.

O alérgeno casaminoácido, derivado da caseína do leite de vaca, é uma preparação produzida pela reação de hidrólise ácida da caseína, obtendo uma peptona (WAGNER *et al.*, 2012), que é alergênica. Tal substância é usada em vacinas, por exemplos as contra difteria, tétano e coqueluche. Foi relatado que 8 crianças apresentaram reações alérgicas a essas preparações vacinais que foram processadas em meio produtivo com casaminoácidos. Preocupa-se que sejam os resíduos de caseína que estejam causando essas reações, porém, tais efeitos são raros, mesmo que em altamente sensíveis aos alérgenos do leite (KATTAN *et al.*, 2011). Os casaminoácidos derivados do leite podem ser uma possível fonte alergênica para crianças com alergia alimentar ao leite de nível grave (SCHEFFLER *et al.*, 2019).

Segundo Prescott e Björkstén, os probióticos têm uma boa base teórica para serem utilizados no desenvolvimento imunológico e no tratamento e prevenção de doenças alérgicas, porém, não há dados suficientes para recomendar o uso como parte da terapia padrão. Os probióticos, definidos como microrganismos vivos, são administrados em quantidades apropriadas e conferem benefícios à saúde do hospedeiro (MARTA; SAAD; SAAD, 2006). Por esse motivo os probióticos são usados para tratar ou prevenir doenças alérgicas, já que um aparente declínio na exposição microbiana durante os primeiros anos das crianças é uma das causas mais aceitáveis da crescente incidência de doenças alérgicas na infância (PRESCOTT; BJÖRKSTÉN, 2007).

O leite humano contém aproximadamente de 7 a 12g/L de oligossacarídeos com características pré e probióticas (SOUZA *et al.*, 2010). O mais comum dos meios de crescimento dos probióticos é o leite de vaca, ainda que outros alimentos e fontes de proteína possam ser acrescentados. Entretanto, vários alérgenos podem estar contidos nesses produtos (MARTÍN-MUÑOZ *et al.*, 2012), principalmente por conta do leite ser o principal meio de cultura. Discute-se se sobre a segurança dos probióticos para prevenir ou tratar doenças e, pelas evidências, não há um risco aumentado, porém, eventos adversos são raros e difíceis de avaliar. As discussões sobre a segurança de intervenções no tratamento com probióticos ainda permanecem com algumas

perguntas não respondidas (HEMPEL *et al.*, 2011). Para a maioria da população, sem risco de ocasionar uma possível reação adversa, os benefícios dos probióticos incluem a melhora da saúde intestinal, o melhoramento da resposta imune, além da redução do colesterol e prevenção do câncer, mas podendo ser necessários estudos adicionais para serem melhor definidos tais benefícios à saúde (KECHAGIA *et al.*, 2013).

Devido a esses benefícios, o consumo dos probióticos está aumentando cada vez mais por pessoas alérgicas, inclusive por crianças com alergia a ovo e leite de vaca. Porém, é uma possibilidade a se considerar quanto às consequências de os probióticos desencadearem uma reação de hipersensibilidade nas crianças, por conter leite de vaca como meio de cultura. O estudo de Martín-Muñoz e colaboradores em 2012 levantou apenas 1 caso de reação anafilática de uma criança alérgica a leite e ovo referente ao uso de probiótico, o que mostra a importância de se alertar sobre o risco, já que no rótulo de tal suplemento alimentar não havia advertência sobre a presença de leite de vaca e não fornecia informações sobre a quantidade e uso de ovo na produção do probiótico (MARTÍN-MUÑOZ *et al.*, 2012).

Quanto ao alérgeno α -lactoalbumina, ele pode ser utilizado em vacinas (KELSO, 2014), foi relatado que, após a vacinação contra a poliomielite, algumas crianças com alergia alimentar ao leite apresentaram reações de hipersensibilidade do tipo I (conhecida como hipersensibilidade imediata). E, listada como ingrediente, estava a substância α -lactoalbumina, informação que posteriormente confirmou-se pelo teste de ELISA usando antissoro de coelho (PARISI *et al.*, 2013).

A lactose é um carboidrato usualmente contido em formulações com a função de ser um excipiente. Ela pode estar incluída em Inaladores de Pó Seco (DPIs) para asma, comprimidos, suspensões (NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2004) e injeções. É uma substância majoritária no soro de leite, compreendendo mais de 50% dos sólidos totais do soro e, além disso, parece ser muito difícil de se utilizar como matéria-prima para produzir substâncias bioativas (MACWAN *et al.*, 2016), sendo utilizada como ingredientes inativos, de forma geral. A lactose é um açúcar do leite e, usualmente, em meio farmacêutico, ela é considerada uma substância livre da presença de proteínas contaminantes (KELSO, 2014).

Como excipiente, a lactose pode ser utilizada em diversas formulações, como dito anteriormente. E um exemplo específico são as injeções de metilprednisolona contra a difteria, tétano e coqueluche. Há casos de reações alérgicas a esta vacina em crianças com alergia ao leite de vaca, desenvolvendo os sintomas de urticária e anafilaxia após estas injeções intravenosas. Tais acontecimentos levaram a contraindicar o uso de injeções de metilprednisolona contendo lactose em pessoas com alergia alimentar ao leite e para isso, os testes de provocação oral com medicamentos podem ser úteis para levar a um diagnóstico mais seguro (SANTORO *et al.*, 2019). Os ensaios da metilprednisolona contendo lactose revelaram, nesta injeção, quantidades minúsculas da substância β -lactoglobulina, uma das proteínas do leite (EDA *et al.*, 2009).

O corticosteroide mais relacionado à anafilaxia sistêmica foi a metilprednisolona. E a lactose foi responsável por reações de hipersensibilidade imediata aos corticosteroides em diversos indivíduos de 3 a 15 anos com alergia ao leite. De forma geral, os ingredientes inativos causaram 37,0% das reações de anafilaxia aos corticosteroides (PATEL; BAHNA, 2015)

Além da terapia pela via parenteral, como dito anteriormente, a lactose também pode ser utilizada em excipientes de medicamentos que serão administrados pela via inalatória, como os inaladores DPIs (KELSO, 2014). Tais medicamentos são utilizados para o tratamento da asma ou da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e são dispositivos ativados pela respiração, dependendo da habilidade de inalação da pessoa. A adesão a uma terapia farmacológica depende de vários fatores, inclusive da facilidade de administração. No caso dos DPIs, a dificuldade de manuseio dos dispositivos até mesmo pelas pessoas mais experientes e a crença dos indivíduos que a via inalatória não seja natural são fatores que levam a não-adesão à terapia (CROMPTON, 2004).

Como os DPIs (Figura 9) são usados pela inspiração do pó seco pelas vias aéreas, o fármaco se comunica com toda a região laringofaringe e por isso a lactose pode ser usada também para conferir sabor doce às preparações farmacêuticas, servindo como edulcorante. Entretanto, preocupa-se com o fato de que a lactose possa ocasionar reações adversas a indivíduos com alergia ao leite.

Foi relatado que um menino asmático de 8 anos com hipersensibilidade grave ao leite apresentou sintoma de "aperto no peito" e queda na pressão arterial sistêmica após receber difenidramina oral e fazer uso de broncodilatador inalatório com DPI contendo lactose. A criança testou positivo para o teste cutâneo do medicamento suspeito. Este, após ser examinado, apresentou resultado qualitativo positivo para algumas proteínas do leite, confirmando a contaminação. Porém, foi um teste qualitativo e não quantitativo, não quantificando precisamente o teor de proteína do leite (NOWAK-WEGRZYN *et al.*, 2004). Apesar disso, a ocorrência de efeitos adversos a medicamentos por alergia ao leite é rara (KELSO, 2014).

Figura 9 — DPIs



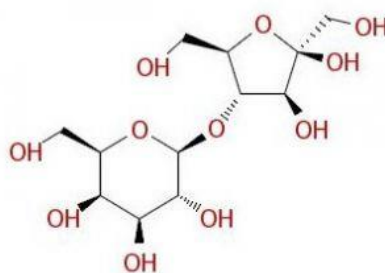
Fonte: https://en.wikipedia.org/wiki/Dry-powder_inhaler#/media/File:Dry_powder_inhalers.jpg/

Em indivíduos com alergia alimentar à proteína do leite de vaca, a atenção deve ser redobrada para garantir que todos os medicamentos prescritos não contenham o açúcar lactose (CABALLERO; QUIRCE, 2020), já que as reações adversas a excipientes contendo leite, incluindo as reações graves como a anafilaxia, são de fato um risco para essas pessoas vulneráveis, embora seja um risco contestado, mas que realmente existe (MORISSET *et al.*, 2006). Isso prova que a lactose não está totalmente livre de conter proteínas ligadas a ela ou que a resposta imunológica seja por outros alérgenos desconhecidos que possam estar contaminando a formulação.

Em último lugar, vale destacar a lactulose (Figura 10), dissacarídeo produzido pela isomerização da lactose e frutose. Este excipiente é uma

substância sintética não digerível pelo organismo humano, que tem efeito osmótico, aumentando o peristaltismo e a motilidade intestinais, o que lhe confere boa eficácia terapêutica no manejo de problemas de constipação crônica (MUKHERJEE; JOHN, 2021).

Figura 10 — Lactulose



Fonte: <https://www.scbt.com/pt/p/lactulose-4618-18-2>

O estudo de Maiello e colaboradores em 2011 levantou apenas um caso de reação de hipersensibilidade em uma criança com alergia a leite referente a ingestão de xarope de lactulose, onde o menino de 4 anos apresentou os sintomas alérgicos de tosse seca e sibilos pulmonares, como ocorre na asma e na DPOC. Porém, somente foram feitos testes cutâneos para outros alimentos. Nenhum teste foi realizado para demonstrar que a reação alérgica foi decorrente da possível presença de uma proteína do leite no xarope, apenas foi feita uma associação e suspeita de que fosse essa a causa, apesar do desafio oral. Portanto, ainda que não exista contraindicações do uso de produtos contendo lactulose a crianças alérgicas ao leite de vaca, é de grande importância saber que a lactose está presente na preparação de lactulose e, como visto anteriormente neste trabalho, a lactose pode estar contaminada com proteínas do leite, podendo ser um risco a essas pessoas (MAIELLO *et al.*, 2011).

Dessa forma, indivíduos com alergia à proteína do leite de vaca necessitam evitar alimentos comuns e muito variados por serem derivados do leite, além também de evitar produtos não alimentares que contenham proteínas sensibilizantes ao seu organismo (SANTORO *et al.*, 2019).

4.2.1.4. Crustáceos (Figura 11)

Figura 11 — Diversos crustáceos

Fonte: <https://www.pond5.com/pt/search?kw=crab-vector&media=illustration>

Os mariscos são um grupo de animais invertebrados que inclui crustáceos e moluscos (WILD; LEHRER, 2005). Os crustáceos são artrópodes e encontrados em todo o mundo. Há muitas variedades, com mais de 50.000 espécies vivas, e são consumidos de forma crua ou cozida. As reações adversas aos crustáceos, assim como as reações adversas aos peixes, são usualmente causadas por contaminação, porém, podem ocorrer também por conta de uma reação imunológica a proteínas de crustáceos (LOPATA; O'HEHIR; LEHRER, 2010).

Devido a sua popularidade e importância na nutrição e saúde humana, os crustáceos apresentam um consumo crescente na sociedade moderna. Eles são uma fonte de proteína bastante consumida, devido ao baixo valor calórico e por serem altamente nutritivos. Porém, a estimativa de alergia a esses alimentos apresenta limitações, tendo em visto que não há estudos populacionais controlados (PEDROSA *et al.*, 2014).

O principal alérgeno responsável por reações de hipersensibilidade a esses alimentos é a tropomiosina, uma proteína que apresenta grande importância na contração muscular, tanto em animais invertebrados quanto nos vertebrados (WILD; LEHRER, 2005). Além da tropomiosina, outros alérgenos

foram identificados em crustáceos, como a arginina quinase, cadeia leve de miosina, uma proteína sarcoplasmática de ligação ao cálcio, entre outros alérgenos (PEDROSA *et al.*, 2014).

A glucosamina é uma molécula muito pequena, um monossacarídeo natural encontrado em tecidos colagenosos. Essa molécula apresenta uso industrial e elas são derivadas das conchas de mariscos ou também encontradas no exoesqueleto de alguns crustáceos (ZAHEDIPOUR *et al.*, 2017).

Esta pequena molécula está presente em um importante medicamento que está se tornando cada vez mais prescrito como suplemento dietético para tratar problemas nas articulações devido aos seus efeitos protetores, diminuição dos sintomas de dor e rigidez e melhora da função articular: Condroitina e Glucosamina (ULBRICHT, 2010). Além do uso por pessoas que sofrem de osteoartrite, alguns estudos sugerem que a glucosamina também apresenta ação anticancerígena (ZAHEDIPOUR *et al.*, 2017).

Porém, ainda que este medicamento seja muito consumido para o tratamento da osteoartrite, há questionamentos sobre a segurança, tendo em vista o potencial da glucosamina de ser uma substância alergênica para uma porcentagem da população. De acordo com Villacis e colaboradores, estudos mostraram que houve desencadeamento de um quadro de hipersensibilidade imediata, além de exacerbação das secreções do trato respiratório em asmáticos após a ingestão de glucosamina. Pode ser que haja reatividade cruzada entre moluscos, crustáceos e outras espécies diversas de mariscos, além de aracnídeos. Por isso, é importante a análise da segurança deste medicamento para pessoas com alergia a qualquer tipo de frutos do mar. Entretanto, um estudo descreve um teste de desafio oral, onde 15 participantes alérgicos a camarão consumiram glucosamina e não apresentaram reação adversa (PEDROSA *et al.*, 2014; VILLACIS *et al.*, 2006).

Há uma discussão sobre se há ou não a presença de alérgeno na glucosamina que seja suficiente para desencadear reações em pessoas hipersensíveis a mariscos. Como já dito, essa molécula tem um tamanho muito pequeno, o que torna mais difícil que ela própria desencadeie uma resposta imunológica. É possível que, nesses casos, ocorra uma contaminação por alérgenos de crustáceos, como a tropomiosina de invertebrados que tem a característica de ser altamente alergênica (VILLACIS *et al.*, 2006).

Para os indivíduos que serão submetidos a exame de imagem contrastado, como radiografia e tomografia computadorizada, é feita a administração de um agente de contraste. Ele pode ser administrado por diferentes vias de administração: via intravenosa, via intra-arterial, intratecal e intra-abdominal (SINGH; DAFTARY, 2008; WERTZ; JÄKEL, 2004). O iodo é um desses agentes de contraste, com a função de tornar maior a opacidade das estruturas, restringindo a radiação e fazendo com que o contraste entre as regiões adjacentes aumente, como seu próprio nome sugere. Entretanto, ele está presente em concentrações muito maiores do que a dose de Ingestão Diária Aceitável (IDA) em medicamentos, suplementos e nos agentes de contraste iodados usados para estudos radiológicos (LEUNG; BRAVERMAN, 2014).

Os agentes de contraste são um dos medicamentos mais usados na emergência hospitalar, porém, grande parte da população não se atenta à importância do papel que as alergias desempenham nas reações aos agentes de contraste, ainda mais com a informação de que tanto os mariscos quanto os agentes de contraste contêm iodo (SCHABELMAN; WITTING, 2010). Os pacientes e médicos devem estar atentos que ambos os mariscos e os meios iodados podem causar reações anafiláticas, porém, as reações de anafilaxia a mariscos são mediadas por IgE direcionadas às substâncias proteicas dos mariscos, vistas anteriormente neste subtópico, enquanto que as reações de anafilaxia a meios iodados não são mediadas por anticorpos e sim são relacionadas à osmolaridade (KELSO, 2014).

Os meios iodados usualmente são mais viscosos, além de ter maior osmolalidade do que o sangue ou plasma. É por isso que a viscosidade e a osmolalidade tem uma interrelação no desenvolvimento de reações adversas aos meios de contraste, incluindo reações anafiláticas. As reações ao contraste são de dois tipos: as reações de anafilaxia ou idiossincráticas e as não anafilactóides (SINGH; DAFTARY, 2008).

Essas reações aos mariscos não estão relacionadas diretamente ao iodo. Há o mito entre a população de que, se há uma “alergia ao iodo” (termo médico incorreto), esse meio de contraste iodado não deve ser administrado no indivíduo, ou ainda há o mito de que a alergia a mariscos faz com que a administração do meio de contraste intravenoso possa ser desnecessariamente negada. O iodo está presente em todo o corpo humano e é essencialmente

necessário para a produção do hormônio da tireoide. Sua deficiência pode levar a graves problemas de saúde, e por isso a importância da suplementação. Como ele é um oligoelemento natural e essencial em todo o corpo humano, ele não pode ser um alérgeno. Portanto, não é o iodo que é a fonte da alergia, mas sim uma proteína proveniente do marisco (LLOYD, 2015; SCHABELMAN; WITTING, 2010).

Além da glucosamina e do iodo, cabe mencionar alguns aerossóis gerados industrialmente. Os aerossóis produzidos a partir do caranguejo-das-neves e do caranguejo-real apresentam em sua composição proteínas musculares alergênicas, mas também partes processadas de exoesqueleto de caranguejo, brânquias, kanimiso (órgãos internos), material de fundo como celulose, fibras sintéticas e partículas inorgânicas. O desenvolvimento dos sintomas depende da duração e de quão intensa é a exposição a esses aerossóis (LOPATA; O'HEHIR; LEHRER, 2010).

4.2.1.5. Gelatina

A gelatina, produzida a partir da hidrólise parcial do colágeno, é um produto proteico solúvel que precisa atender determinados parâmetros de qualidade que, por sua vez, vão depender das suas propriedades reológicas e propriedades físico-químicas. O colágeno é o principal constituinte da proteína fibrosa de todos os tecidos conjuntivos, incluindo os ossos, cartilagens, peles, tendões e vasos sanguíneos dos humanos e outros animais (HASHIM *et al.*, 2015).

A indústria obtém o colágeno de peixes, aves, suínos e gado. A gelatina proveniente do peixe já foi abordada neste trabalho e, portanto, o foco adiante será a gelatina proveniente de animais mamíferos e aviários. A fonte e idade do animal utilizado para a obtenção do colágeno vai influenciar diretamente em diversas características tanto do colágeno quanto da gelatina. Dependendo desses fatores da matéria-prima utilizada, o colágeno e gelatina não mostrarão exatamente a mesma estrutura, composição e propriedades (DUCONSEILLE *et al.*, 2015).

Aproximadamente 27 tipos diferentes de colágeno foram identificados até o momento. O do tipo I é o que existe em maior proporção nos tecidos conjuntivos (GOMEZ-GUILLEN *et al.*, 2011).

Colágenos e gelatinas são muito utilizados em aplicações farmacêuticas, assim como em dispositivos médicos. As principais aplicações do colágeno como sistemas de liberação de fármacos são na área da oftalmologia, como esponjas para queimaduras, sangramentos e outras feridas, como comprimidos para liberação de proteínas, formulação de gel em combinação com lipossomas como um sistema de liberação prolongada de fármacos, como pellets e outros fármacos de liberação, matrizes para sistemas de cultura de células, entre outros (LEE; SINGLA; LEE, 2001).

Há mais funções e aplicações da gelatina na área da saúde como implantes, revestimentos de dispositivos e estabilizadores para produtos biológicos. Porém, preocupa-se com a utilização contínua destes, visto que questões de biocompatibilidade e também a capacidade dos colágenos e gelatinas em transmitir vetores patogênicos são fatores de complicação (OLSEN *et al.*, 2003). O que será estudado neste presente trabalho não serão as questões de biocompatibilidade e patogenicidade de produtos contendo gelatina, e sim as suas potenciais reações de hipersensibilidade em indivíduos alérgicos a este alimento.

As reações de hipersensibilidade à gelatina derivada de bovinos e suínos são menos comuns do que a alergia aos alérgenos dominantes da carne bovina e suína (MULLINS *et al.*, 2012). A gelatina um produto processado potencialmente alergênico e pode conter fragmentos de proteínas sensibilizantes (KELSO, 2014). Anticorpos IgE contra a molécula galactose- α -1,3-galactose (α -Gal) estão relacionados à alergia a produtos à base de gelatina (PINSON; WAIBEL, 2015).

Grande parte das reações está relacionada à exposição parenteral a produtos contendo gelatina. A exposição oral a cápsulas que contém gelatina raramente causa reações, uma vez que pessoas sensíveis à gelatina usualmente são capazes de tolerá-las (KELSO, 2014). A seguir, serão abordadas reações adversas a cápsulas, supositórios, esponjas hemostáticas, expansores de volume plasmático, injeções e vacinas, possivelmente devido à presença de gelatina em sua formulação.

As cápsulas de gelatina mole (Figura 12) são bem populares devido a entrega de substâncias terapêuticas solubilizadas ou suspensas em veículos não aquosos. A cápsula mole é uma cápsula de gelatina que contém uma solução, uma suspensão ou um semissólido. Essas formas farmacêuticas possuem vantagens sobre outras formas de dosagem orais convencionais, como a melhora da deglutição e dissolução no suco do Trato Gastrointestinal (TGI), o mascaramento de odores e sabor desagradável, aumentando a aceitação pelo indivíduo, além de outro benefício: a proteção do composto encapsulado, mantendo a estabilidade dos medicamentos contra a luz e oxigênio (GULLAPALLI, 2010).

Figura 12 — Cápsulas gelatinosas moles



Fonte: https://br.freepik.com/fotos-premium/uso-de-capsulas-de-gelatina-mole-na-fabricacao-farmaceutica-para-conter-drogas-oleosas_5734264.htm

Embora haja uso generalizado de cápsulas gelatinosas, há poucos relatos de casos de reações alérgicas a elas. Somente um caso em que se suspeita de que seja a gelatina o alérgeno culpado será abordado devido ao critério de seleção dos artigos pesquisados. Após a administração de uma cápsula contendo gelatina em uma criança, que apresenta histórico de diversas alergias alimentares, ela teve uma reação anafilática quase fatal (LAND; PIEHL; BURKS, 2013). Apesar de os autores afirmarem ser o primeiro caso de anafilaxia por ingestão de medicamento oral contendo gelatina, ela exibe alergias alimentares

multifatoriais e, portanto, testes específicos devem ser aprofundados, neste caso.

A gelatina também pode estar presente nas formulações de supositórios. A via de administração retal é vantajosa no caso em que o fármaco precisa ser administrado em bebês e crianças com dificuldade em ingerir medicamentos orais. Outro benefício é que os fármacos não sofrem o metabolismo de primeira passagem pela via retal, portanto, são absorvidos de forma mais eficaz quando administrados por via retal. Na formulação de supositórios, fármacos lipofílicos usualmente são incorporados em bases solúveis em água, como a gelatina, enquanto que fármacos hidrofílicos são formuladas em base gordurosa (SWAMY *et al.*, 2009).

Foram relatados casos de reações anafiláticas em diversas crianças que tiveram administração de supositórios retais de hidrato de cloral contendo gelatina em sua formulação. Durante um período de 2 anos, as amostras de soro dessas crianças foram medidas quanto a presença do anticorpo IgE produzido contra a gelatina. Os resultados foram que todas elas apresentaram IgE sérica específica para gelatina, sugerindo que tais reações foram causadas pela gelatina contida na formulação, ao ser absorvida para a corrente sanguínea e posteriormente ocasionando as reações sistêmicas (SAKAGUCHI; INOUE, 2001). Portanto, uma precaução a ser tomada por indivíduos alérgicos à gelatina é usarem supositórios com o mesmo cuidado que vacinas contendo tal produto.

A gelatina também pode estar presente em preparações de eritropoietina como agente estabilizador. A eritropoietina é um hormônio produzido pelas células endoteliais capilares no rim e uma menor parte é produzida no fígado. A preparação farmacêutica de eritropoietina é usada para tratar anemia associada a doenças renais, anemia associada a transplante de medula óssea, anemia ferropriva, anemia relacionada a câncer ou anemia associada à AIDS (FAYED; TAWFIK; YASSIN, 2016).

Segundo Kelso e o estudo de Caglayan-Sozmen e colaboradores, há um único relato de caso em que uma injeção intravenosa de eritropoietina foi administrada em uma mulher, que apresentou uma reação anafilática após a infusão da preparação contendo gelatina. Porém, ela tolerou uma preparação do mesmo medicamento sem gelatina. Após a reação, descobriu-se que ela tinha

níveis elevados de IgE específica para gelatina (CAGLAYAN-SOZMEN *et al.*, 2019; KELSO, 2014).

A hemostasia (palavra que vem do grego “*haima*” que significa sangue e “*stasis*”, também do grego e que significa ficar parado) é um processo para prevenir e interromper o sangramento, ou seja, manter o sangue em estado fluido dentro de um vaso sanguíneo do sistema circulatório. Portanto, isso tudo reflete na integridade da barreira vascular (DEPPERMAN, 2018). A hemostasia é um processo importante em todas as cirurgias e seu manejo inclui a boa técnica do cirurgião médico, porém, não depende unicamente do controle da equipe cirúrgica, mas também necessita do apoio de produtos que diminuam ou controlem a hemorragia, conhecidos como agentes hemostáticos. Estes podem ser, por exemplo, agentes tópicos absorvíveis, como gelatinas (PEREIRA; BORTOTO; FRAGA, 2018).

Produtos hemostáticos à base de gelatina são bastante usados por conta de sua capacidade em auxiliar o sistema de coagulação em diversas cirurgias médicas ou odontológicas, mas podem ser usados também devido à sua capacidade de reabsorção. Alguns materiais são usados como esponjas hemostáticas, como gelatina reabsorvível e não absorvível (CENNI *et al.*, 2012). Alguns nomes comerciais de tais produtos são: Surgifoam®, Gelfoam®, Gelfilm®, Gelita-spon® e Geli putty® (PEREIRA; BORTOTO; FRAGA, 2018).

Gelfoam® é uma esponja de gelatina absorvível preparada a partir de pele de porco e é administrada topicamente nos indivíduos. Este produto hemostático é aplicado em superfícies com sangramento. Foi relatado um caso em que uma mulher apresentou reações alérgicas a Gelfoam® e supõe-se que o antígeno foi a gelatina, hipótese essa apoiada pelos resultados de níveis séricos de IgE aumentados para gelatina (KHORIATY *et al.*, 2012).

Outro caso relata um adolescente de 14 anos que apresentou reação alérgica durante a cirurgia, após o uso de esponjas hemostáticas contendo gelatina. O indivíduo foi testado quanto a presença de imunoglobulina IgE específica para gelatina derivada de tecidos suínos e foi positivo quando medido imediatamente após a anafilaxia. Completou-se uma operação subsequente sem complicações alérgicas, descontinuando o uso de esponjas hemostáticas de gelatina. Concluiu-se que a anafilaxia pode ter ocorrido devido a componentes de gelatina de origem animal presente no Gelfoam® administrado. Ele, então, foi

aconselhado a evitar produtos contendo gelatina, devendo ter cuidado principalmente na administração desses produtos (SPENCER *et al.*, 2012),

Houve grande avanço nos hemostáticos à base de gelatina com o desenvolvimento de um produto chamado FloSeal®, que é uma combinação de matriz de gelatina à base de colágeno bovino contendo microgrânulos, reticulada com glutaraldeído e trombina humana reconstituída, que são misturados no momento do uso, diferentemente de outros hemostáticos (PEREIRA; BORTOTO; FRAGA, 2018). É relatado o uso de FloSeal® em um menino com alergia bovina desconhecida, que levou a uma reação alérgica no indivíduo durante cirurgia da coluna vertebral. Por isso, pessoas que irão receber produtos contendo gelatina, incluindo FloSeal®, devem ser questionados quanto a uma reação anterior a alimentos ou medicamentos contendo tal fonte proteica (AGARWAL; SPALDING; NASSEF, 2015).

Também há um caso em que se relata o uso de esponja hemostática gelatinosa que provocou reação alérgica em uma criança submetida a um procedimento de biópsia hepática. Os sintomas foram relacionados à administração do hemostático tópico Gelfoam® e à presença de gelatina derivada de suínos. Embora a reação alérgica a produtos hemostáticos contendo gelatina tenha sido associada a indivíduos com intolerância prévia a alimentos contendo gelatina, a criança estava consumindo gelatina antes e após a anafilaxia, o que indica que indivíduos que toleram alimentos e vacinas contendo gelatina ainda assim podem desenvolver uma reação alérgica grave devido à diferente via de administração (ROBBINS; KEET, 2015).

Ainda, há um caso mais recente de um homem de 71 anos que apresentou reação anafilática que foi associada ao uso de agente hemostático tópico Surgiflo®. Durante o exame feito pelo alergologista após anafilaxia, ele relatou histórico de alergia a carne vermelha. A história prévia do indivíduo, aliado aos resultados séricos de seus anticorpos, que mostrou altos níveis IgE específicos para a já citada molécula α -Gal, sugeriram uma relação entre reações alérgicas à carne vermelha e sensibilização à gelatina e α -Gal, podendo inclusive representar um fator de risco para a alergia a este produto processado de fonte animal (LIED; LUND; STORAAS, 2019).

Outras aplicações e produtos contendo gelatina são usados além de cápsulas, supositórios, eritropoietina e hemostáticos. Atualmente, várias

soluções de gelatina são usadas como expansores coloidais de volume do plasma, incluindo gelatina succinilada ou gelatina fluida modificada (KELSO, 2014).

Em indivíduos com diminuição de volume plasma sanguíneo, a hipovolemia pode levar a condições graves e potencialmente fatais, a não ser que haja a restauração do volume sanguíneo e da perfusão tecidual. Para tratar a hipovolemia faz-se a infusão intravenosa de agentes terapêuticos expansores do plasma, que incluem soluções cristaloides ou coloides, como a gelatina, dextranos e hidroxietilamidos (FARRUGIA, 2011). As gelatinas usadas como expansores de volume plasmático são misturas heterogêneas de polipeptídios, geralmente preparadas por hidrólise de colágeno bovino contendo grandes quantidades de resíduos de prolina e hidroxiprolina (SPAGNOLO *et al.*, 2016).

Há muitos relatos de anafilaxia à infusão desses materiais contendo gelatina (APOSTOLOU *et al.*, 2006; FORD *et al.*, 2001; JENKINS; CLIFTON, 2002; MARREL; CHRIST; SPAHN, 2011; RUSSELL; FENWICK, 2002). Muitos desses estudos de casos demonstraram resultados positivos de teste cutâneo de alergia imediata às soluções de gelatina (APOSTOLOU *et al.*, 2006; FORD *et al.*, 2001; RUSSELL; FENWICK, 2002).

Para o caso de hipotensão intraoperatória, faltam evidências que apoiem o uso de soluções intravenosas à base de gelatina e o risco de reações alérgicas à essas soluções é maior em comparação com outros expansores de plasma (FAROOQUE; KENNY; MARSHALL, 2019). Portanto, seu uso deve ser reconsiderado.

A gelatina é usada como agente estabilizador em algumas vacinas, principalmente vacinas com vírus vivo atenuado. Há diversos casos de reações alérgicas causadas por vacinas contendo gelatina e com presença no soro de imunoglobulina IgE anti-gelatina (LASLEY, 2007; PATJA *et al.*, 2001; POOL *et al.*, 2002; SAKAGUCHI; MIYAZAWA; INOUYE, 2001; WORM; STERRY; ZUBERBIER, 2000).

Vacinas como as de sarampo, caxumba, rubéola e encefalite japonesa contêm quantidades de miligramas de gelatina, mas ainda assim são capazes de ocasionar reações adversas (PATJA *et al.*, 2001; POOL *et al.*, 2002; SAKAGUCHI; MIYAZAWA; INOUYE, 2001).

Como dito previamente, vias de administração diferentes afetam a alergenicidade da gelatina. Indivíduos que toleram a ingestão de alimentos contendo gelatina ainda assim podem desenvolver uma reação alérgica sistêmica à gelatina injetada em uma vacina (KELSO, 2014; ROBBINS; KEET, 2015). Acredita-se que a maioria dos alérgenos alimentares gera sensibilização através do TGI e, portanto, a digestibilidade é uma condição a se considerar, uma vez que o fato de as substâncias serem digeríveis, parcialmente digeríveis ou indigeríveis no TGI podem interferir no potencial alergênico da mesma. A digestão pode fazer com que as proteínas sejam quebradas em fragmentos pequenos demais para permanecerem alergênicos antes da absorção (MORENO, 2007). Não obstante, as pessoas que apresentarem histórico de reações à gelatina devido à ingestão devem ser submetidas a testes cutâneos antes de receberem vacinas contendo gelatina (KELSO *et al.*, 2012).

4.2.1.6. Amendoim

A alergia ao amendoim (*Arachis hypogea*) é relativamente comum e é reconhecida como uma alergia severa, por desenvolver sintomas muitas vezes graves (LIN *et al.*, 2012) ou potencialmente fatais aos indivíduos. Estima-se que a taxa de prevalência dessa alergia alimentar ao amendoim entre as crianças seja de aproximadamente 1% ou um pouco superior a essa estimativa (SICHERER; SAMPSON, 2007).

Hipersensibilidade ao amendoim (Figura 13) é uma doença imunológica que tipicamente costuma ser persistente, durando a vida toda, ao contrário de outras alergias alimentares nas crianças, como a alergia ao leite e ao ovo, casos estes em que a maioria dos indivíduos passa a ter uma sensibilidade natural a esses alimentos e seus derivados. A alergia ao amendoim tende a desaparecer com o tempo em apenas 21,5% das crianças alérgicas, ou seja, raramente é superada quando comparada às outras (LIN *et al.*, 2012; SKOLNICK *et al.*, 2001).

Figura 13 — Amendoim



Fonte: <https://www.pngmart.com/pt/image/115398>

O consumo de amendoim está aumentando devido ao seu uso como fonte de proteína em alimentos saudáveis e à sua importância nas dietas que não incluem alimentos de fonte animal, como vegetarianismo e veganismo que estão se tornando cada vez mais populares. Assim, com a introdução deste alimento nas dietas atuais, surge uma preocupação para as pessoas que tiveram seus casos de alergia a amendoim resolvidos, mas que desejam usar esta fonte de proteína em suas dietas: que haja a possibilidade de recorrência da alergia mesmo após a dessensibilização. Além disso, o que serve de agravo para a saúde pública é que exposições acidentais são comuns para as pessoas em que as reações de hipersensibilidade ao amendoim não desapareceram com o tempo (FLEISCHER *et al.*, 2003).

Evitar estritamente o amendoim é uma prática difícil e exposições não intencionais são, de fato, um problema e preocupação constantes. Tais exposições incluem acidentes ingerindo alimentos ou medicamentos contendo pequenas quantidades da proteína de amendoim, ou na forma tópica, ao entrar em contato direto com a pele, ou também na forma inalatória, ao estar em ambiente com substâncias derivadas do amendoim que podem chegar através da inalação e respiração (NGUYEN-LUU *et al.*, 2012).

No entanto, exposições acidentais por ingestão, mais especificamente causadas por medicamentos contendo o amendoim como ingrediente inativo, não aparentam ser um problema. Na literatura, não há relatos de reações

alérgicas a medicamentos contendo esses excipientes (KELSO, 2014). Ainda assim, tais medicamentos serão abordados a seguir a nível de informação.

O óleo de amendoim é listado como ingrediente nos seguintes medicamentos: dimercaprol, cápsulas de ácido valproico e progesterona em cápsulas (KELSO, 2014; REKER *et al.*, 2019), mas outras preparações farmacêuticas também podem conter tal ingrediente, como a Fluocinolona Acetonida que tem como base o óleo de amendoim e óleos minerais. Tal medicamento tem sido usado para tratar a psoríase do couro cabeludo e dermatite (PALLER *et al.*, 2003).

O dimercaprol é um quelante usado clinicamente para o tratamento da exposição tóxica ao arsênico, mercúrio, ouro e chumbo. Esse fármaco é um ditíol que atua formando um composto estável entre seus grupamentos químicos sulfidríla e os metais pesados, neutralizando sua toxicidade e promovendo sua eliminação do organismo (DAWN; WHITED, 2021).

O óleo de amendoim presente na formulação do dimercaprol faz com que esse medicamento apresente contraindicações para pessoas alérgicas ao amendoim e seus derivados. Quando este foi formulado, o óleo de amendoim era um solvente mais econômico e comum para compostos lipossolúveis, como o princípio ativo dimercaprol. Mesmo que se tenha em vista alterar o solvente por conta dos indivíduos alérgicos, a fim de que outro óleo, como o de gergelim, seja menos provável de desencadear efeitos adversos nessas pessoas, infelizmente não seria viável comercialmente, pois um novo medicamento exigiria a realização de testes clínicos (VILENSKY; REDMAN, 2003).

As cápsulas de progesterona, usadas para o manejo de sintomas desagradáveis do climatério e também para o auxílio do tratamento da osteoporose, contêm óleo de amendoim, mas há a opção de tratamento com a progesterona micronizada oral composta caso a pessoa seja alérgica ("*Progesterone Therapy for Menopause | The Centre for Menstrual Cycle and Ovulation Research*", [s.d.]), ao contrário do que sugere Reker e colaboradores, ao apresentarem o dado de que 100% das cápsulas de progesterona contêm óleo de amendoim (REKER *et al.*, 2019).

O ácido valproico tem sido usado como antiepiléptico no tratamento de convulsões parciais e generalizadas, assim como no manejo do transtorno bipolar (SZTAJNKRYCER, 2002). As cápsulas de ácido valproico também

contêm óleo de amendoim, porém, algumas formulações são feitas com óleo de milho a fim de substituir o de amendoim e evitar reações de hipersensibilidade (CUTLER, 2019; REKER *et al.*, 2019).

O corticosteroide tópico acetinado de fluocinolona, utilizado para tratar a psoríase do couro cabeludo e dermatite, contém óleo de amendoim refinado. Porém, a base do óleo é livre de proteínas, por ser de Grau Farmacêutico. Segundo Paller e colaboradores, 2003, a segurança para pessoas com alergia ao amendoim foi avaliada e confirmada quanto ao uso como excipiente do óleo de amendoim refinado por extração a quente, pois foi observado que os indivíduos não apresentaram reações (PALLER *et al.*, 2003).

Não há relatos de reações de hipersensibilidade ao óleo de amendoim nos medicamentos descritos anteriormente (KELSO, 2014). Assim, é razoável supor que o óleo de amendoim não seja alergênico para as pessoas com conhecida ou suspeita alergia ao amendoim (CHRISTIE, 2001).

4.2.1.7. Nozes

As nozes e pinhões, que são as sementes das árvores do gênero *Pinus*, são alimentos consumidos em todo o mundo. É uma fonte de grande valor nutricional, porém, podem causar reações anafiláticas graves em indivíduos alérgicos, mesmo em pequenas quantidades (CABANILLAS *et al.*, 2012).

Como na alergia ao amendoim, alguns indivíduos com formas mais brandas da alergia a nozes podem se tornar tolerantes após um período onde o indivíduo evita o contato com o alérgeno (ROUX; TEUBER; SATHE, 2003).

Os principais alérgenos de nozes identificados até o momento são proteínas de armazenamento das sementes, como as vicilinas, leguminas e algumas albuminas (CABANILLAS *et al.*, 2012; ROUX; TEUBER; SATHE, 2003). Porém, tais alérgenos não foram encontrados em produtos farmacológicos, ao contrário da resina colofônia (KELSO, 2014).

A colofônia é um tipo de produto vegetal obtido da resina de diferentes espécies vegetais da família das *Pinaceae*, que são as árvores coníferas, em especial os pinheiros. Essa resina está presente em diversos produtos com várias utilizações, seja na área medicinal, odontológica, na cosmetologia ou também na área da indústria de tintas e vernizes. Os principais produtos de uso

médico são: adesivos, ligaduras, colódio, pensos hidrocoloides, material de ostomia, material dentário, cremes e pomadas farmacêuticas. Mas apresenta outros usos além da área da saúde, como por exemplo seu uso em tintas de impressão, vernizes, lacas, ceras e polimentos (KARLBERG; HAGVALL, 2020).

Alguns vernizes dentários com flúor contêm colofônia e há um questionamento se seria seguro usar verniz fluoretado contendo colofônia em pessoas com hipersensibilidade a nozes e pinhão. Embora seja uma reação incomum, indivíduos com sensibilidade conhecida à colofônia podem desenvolver reações alérgicas ao verniz fluoretado. Os sintomas desenvolvidos são uma sensação de queimação no tecido gengival e por isso é contraindicado o uso em indivíduos com gengivite ulcerativa necrosante (GUN) ou estomatite (BAIK *et al.*, 2021).

Embora a colofônia possa provocar alergia de contato e dermatite alérgica de contato (DAC) (KARLBERG; HAGVALL, 2020), não se espera que ela contenha alérgenos proteicos de nozes e pinhão (KELSO, 2014).

A colofônia também é utilizada na cosmetologia, como fixador de pigmentos e para melhorar a textura em batons e esmaltes (BATCHELOR; TODD, 2010).

4.2.1.8. Gergelim

O gergelim pertence à família *Pedaliaceae* que contém pelo menos 18 espécies, entre elas a *Sesamum indicum* que é cultivada em diversos países. As sementes de gergelim são usadas tanto como condimento (sementes trituradas ou como pasta) quanto também como fonte de óleo. Ele tem se tornado um famoso item de decoração nas indústrias de fast food, mas também é utilizado na indústria de panificação em grande escala, podendo desenvolver alergia ocupacional em padeiros e confeitores, com sintomas de asma, urticária ou dermatite de contato (GANGUR; KELLY; NAVULURI, 2005).

A OMS registrou alguns componentes alérgenos principais do gergelim, como albuminas, uma globulina semelhante à vicilina, oleosinas e outras globulinas. Porém, poucos estudos avaliaram a sensibilização dos indivíduos na alergia ao gergelim (ADATIA *et al.*, 2017).

O óleo de gergelim, considerado como de alta qualidade, é encontrado em um teor elevado na semente, comparado a outras oleaginosas, como soja, semente de girassol e semente de algodão, que possuem um menor teor de seus respectivos óleos. Além disso, é um dos óleos comestíveis mais estáveis, por conta da presença de antioxidantes naturais, como o tocoferol (HWANG, 2005).

Alguns medicamentos, como o Dronabinol, contêm óleo de gergelim como ingrediente inativo em sua formulação (STRICKLEY, 2004). E dentre estes medicamentos, alguns até listam a alergia ao óleo de gergelim como contraindicação (KELSO, 2014). Se usado para alimentação, o óleo é usualmente não refinado para que se possa manter seu sabor característico. Há um caso onde uma pessoa apresentou reação ao óleo de gergelim (CREVEL; KERKHOFF; KONING, 2000).

O medicamento Dronabinol é um canabinoide, especificamente é o tetra-hidrocanabinol (THC) que pode ser produzido sinteticamente apesar de ser um componente natural da *Cannabis sativa*. É usado com a função de ser um antiemético e estimulante do apetite no tratamento do câncer e da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). É administrado por via oral e está disponível em cápsulas redondas de gelatina mole (O'DONNELL; MEISSNER; GUPTA, 2021). O Dronabinol é um óleo amarelado à temperatura ambiente enquanto que o óleo de gergelim é um lipídio insolúvel em água usado para dissolver o Dronabinol e outras formulações orais (STRICKLEY, 2004). Na formulação farmacêutica destas cápsulas, o óleo de semente de gergelim é o veículo utilizado para solubilizar o princípio ativo e para preservar o THC por períodos longos à temperatura ambiente (BILLS; MANICKE, 2020).

É inesperado que o óleo de gergelim refinado de grau farmacêutico seja alergênico, a menos que esteja contaminado por proteína residual, e não há casos de indivíduos que apresentaram alergia a medicamentos contendo óleo de gergelim (KELSO, 2014).

Por conta das propriedades antioxidantes do óleo de gergelim, ele também tem sido usado no campo de polímeros biomédicos, como os organogéis em hidrogéis poliméricos. Os organo-hidrogéis contendo óleo de gergelim são usados em sistemas de liberação de fármacos, como o paracetamol. É de grande importância analisar as propriedades antioxidantes dos organo-hidrogéis contendo gergelim em fármacos como o paracetamol, visto

que este medicamento é usado como antipirético. No início da pandemia da Doença do Coronavírus-19 (COVID-19), foi relatado na literatura que tal medicamento havia sido utilizado como redutor de febre na atenção primária em indivíduos infectados (ALPASLAN; DUDU; AKTAS, 2022). Sua segurança para pessoas alérgicas ao gergelim não foi abordada na literatura tendo em vista sua recenticidade.

Além do óleo de gergelim, outros componentes dessa semente oleaginosa, como por exemplo a proteína hidrolisada de gergelim, também são utilizados na cosmetologia como agente de cuidados com a pele e como condicionador para os cabelos, mas são componentes estruturais com modificação química (MÜHLENBEIN; PFÜTZNE, 2018). Não foram encontrados relatos de reações alérgicas a esses produtos cosméticos.

4.2.1.9. Soja

A soja (*Glycine max*) é uma excelente fonte de proteínas, fibras alimentares e uma variedade de micronutrientes e fitoquímicos. Além disso, ela é única entre as leguminosas pois são uma fonte concentrada de isoflavonas (WAQAS *et al.*, 2015).

A alergia à soja é uma alergia alimentar bem comum, principalmente em crianças. Estimativas apontam que 0,4% das crianças apresentam hipersensibilidade à soja, mas essa alergia desaparece com o tempo em aproximadamente metade destas crianças a partir dos 7 anos de idade (BARNI *et al.*, 2015). A soja (Figura 14), assim como outros produtos processados a partir desse alimento, como a carne de soja, têm sido uma alternativa popular na dieta de vegetarianos. Ela também é uma grande fonte de nutrição para crianças com alergia ao leite, o que torna o conhecimento prévio sobre os históricos de doenças, incluindo a alergia à soja, de grande importância para estas pessoas (SAVAGE *et al.*, 2010).

Figura 14 — Soja

Fonte: <http://professoralucianekawa.blogspot.com/2014/06/glycine-max-soja.html>

Conforme mencionado anteriormente neste trabalho, as lecitinas são substâncias gordurosas naturais derivadas dos fosfolipídios da gema de ovo, mas que podem ser provenientes também da soja (SCHUH; BRUXEL; TEIXEIRA, 2014). A lecitina de soja é usada como antioxidante na indústria alimentícia, em produtos tópicos para cuidados com a pele e como emulsificante em diversos medicamentos através da administração por via tópica, oral, intravenosa ou por inalação (BARNI *et al.*, 2015).

Seus componentes majoritários são os fosfolipídios, porém, pode conter também proteínas de ligação a IgE (GU *et al.*, 2001). Essa fonte de proteína residual pode ser a responsável pelos relatos de reações de hipersensibilidade, ainda que raros (KELSO, 2014). Pessoas altamente sensíveis à soja ou ao amendoim tem o risco de desenvolver uma reação alérgica quando entram em contato com a lecitina de soja (BÉLIVEAU *et al.*, 2008).

Foram encontrados na literatura relatos de exacerbações de asma, anafilaxia ou outras reações alérgicas associadas ao uso de inaladores dosimetrados que contêm lecitina de soja em sua formulação, como o caso de uma mulher asmática de 32 anos, que teve uma reação de hipersensibilidade grave após a inalação do aerossol Atrovent®, que tem como princípio ativo o brometo de ipratrópio. A enfermeira habilitada a diagnosticar condições médicas e a prescrever medicamentos, que havia previamente receitado a ela o medicamento ipratrópio, viu-se na necessidade de revisar as informações do fabricante, onde percebeu-se que uma das contraindicações era pessoas com histórico de hipersensibilidade à lecitina de soja ou produtos alimentícios relacionados, como soja ou amendoim. Ela, de fato, possui alergia ao amendoim,

porém, determinou-se que a reação anafilática ao administrar o antiasmático recentemente prescrito foi devido à lecitina de soja (KARCH; KARCH, 2003).

A soja e o amendoim fazem parte da família das leguminosas (*Fabaceae* ou *Leguminosae*). Em indivíduos alérgicos a amendoim, há uma sensibilização a outras leguminosas, como soja, lentilha ou ervilha. Estes dois alimentos, soja e amendoim, compartilham várias frações antigênicas homólogas, que confirmam a reatividade cruzada entre eles (BUBLIN; BREITENEDER, 2014).

Outro relato de caso foi o de uma criança alérgica ao amendoim, que desenvolveu uma reação imunológica ao mesmo inalador dosimetrado contendo lecitina de soja, fazendo com que se torne indubitável a grande importância de se ter uma abordagem maior deste assunto, principalmente envolvendo a reatividade cruzada entre a alergia ao amendoim e a alergia à lecitina de soja. Tal indivíduo teve o desenvolvimento de sintomas como a dificuldade respiratória aguda e irritações e erupções na pele, na forma de prurido e urticária. As reações adversas descritas tiveram uma regressão dentro de dois dias, após a retirada do medicamento que se suspeita que seja o causador da alergia. Ao contrário do caso anterior, não foi determinado com toda a certeza de que a lecitina seja a substância alérgica presente no medicamento. A conclusão deste estudo foi de que as reações de hipersensibilidade aguda podem ter sido ocasionadas tanto pelo princípio ativo quanto pelos ingredientes do excipiente farmacêutico, ainda que seja muito maior a probabilidade de que a reação tenha sido devido à lecitina (BÉLIVEAU *et al.*, 2008).

A soja é encontrada também em preparações parenterais, como as ILEs (Emulsões Lipídicas Intravenosas) ou também como as formulações lipossomais que são administradas por via injetável. Primeiramente, serão abordadas as ILEs, que são fabricadas como emulsões de óleo em água. Em sua composição, há água estéril para injeção e uma fonte de gordura, podendo ser o óleo de soja ou o óleo de peixe, que são agentes emulsificantes na formulação. Existe uma variedade de benefícios dessas emulsões para a saúde humana, de acordo com a fonte do óleo a ser utilizada, uma vez que suas propriedades terapêuticas são diferentes, como por exemplo, as atividades inflamatórias e suas composições de ácidos graxos. Enquanto o óleo de peixe é rico em ácidos graxos ω -3 e α -tocoferol, o óleo de soja é rico em ácido linoleico, ácido graxo ω -6, fitosteróis e algum γ -tocoferol (GURA; CALKINS; PUDER, 2020).

A administração de emulsões lipídicas via intravenosa visa atender a demanda nutricional de indivíduos que precisam receber terapia de Nutrição Parenteral (NP), por exemplo no caso de pessoas com colestase. Para estes, mesmo com a dieta oral, há má absorção de vitaminas e, por isso, precisam de suporte nutricional (GURA; CALKINS; PUDER, 2020; RAMAN *et al.*, 2017). As pessoas contraindicadas para o uso de ILEs feitas à base de soja são aquelas com:

1. alergia a proteínas do ovo, devido à presença de fosfolipídio do ovo na formulação das ILEs;
2. alergia à soja, devido ao óleo de soja que pode estar contaminado com alguma proteína residual;
3. ou alergia ao amendoim, devido à potencial contaminação cruzada para aqueles com alergia à proteína do amendoim e alergia à soja (RAMAN *et al.*, 2017).

Houve um relato de alergia à ILEs, sendo o primeiro caso de um recém-nascido com Restrição de Crescimento Intrauterino (RCIU) que apresentou reação de hipersensibilidade à NP. Tal indivíduo neonato do sexo feminino recebeu uma administração de emulsão lipídica contendo óleo de soja e logo começou a desenvolver os sintomas de taquipneia, sibilos pulmonares, sudorese e edema. Assim que foi descontinuada a NP, a neonata começou a melhorar e teve recuperação total após 90 minutos. A natureza da NP é composta por vários componentes, dificultando a identificação da substância alergênica. Uma grande parte dos componentes desta nutrição contendo ILEs já havia demonstrado ser a desencadeadora de reações alérgicas anteriormente (BABAKISSA *et al.*, 2011).

Os regimes de NP usualmente incluem, assim como ILEs, soluções contendo aminoácidos e vitaminas. Segundo Kelso, há diversos relatos na literatura (os quais foram excluídos deste trabalho devido ao critério de seleção de artigos pela data) de ocorrências de reações alérgicas com sintomas de urticária ou reações anafiláticas causadas pela administração de NP que não incluem ILEs (KELSO, 2014) ou nos quais o componente da ILE teve tolerância, porém, outros componentes parecem ser os desencadeadores da reação, como em um caso em que se suspeita que os aminoácidos, os componentes multivitamínicos e o sulfato de magnésio seriam os possíveis componentes

alérgenos que poderiam estar sendo o fator instigante da alergia. Nesse mesmo caso, desconfiou-se do bissulfito como uma molécula desencadeadora das reações já que a sua reatividade com ligações dissulfeto poderiam causar o rompimento da estrutura da proteína, portanto, alterando a função, a reatividade, a especificidade do receptor e a antigenicidade da proteína. O bissulfito e dióxido de enxofre poderiam causar ou exacerbar ataques asmáticos, levando a sintomas adversos dermatológicos e gastrointestinais, assim como produziram problemas respiratórios em indivíduos de alta sensibilidade (HUSTON; BAXTER; LARRABEE, 2009).

Já em outro caso, relatou-se o desenvolvimento de uma reação de hipersensibilidade após a administração de NP em um adolescente de 15 anos com diagnóstico de leucemia linfóide aguda (LLA). Este não tinha histórico de alergias a medicamentos ou a outros produtos. Não foi relatado se a NP administrada continha o óleo de soja ou outra fonte de óleo em sua formulação, apenas citou-se que os indivíduos com histórico de alergia à soja ou a outras leguminosas poderiam desenvolver reações alérgicas. Foi determinado que a solução contendo componentes multivitamínicos da NP tenha sido o agente desencadeador com maior probabilidade de ter levado a reação adversa de urticária desenvolvida por esta pessoa. Há a possibilidade de que as substâncias alergênicas específicas do componente multivitamínico sejam o polissorbato, a tiamina, a vitamina do complexo B, a vitamina K e/ou sulfato de magnésio (BARTELS *et al.*, 2012).

Como mencionado anteriormente, indivíduos alérgicos à proteína de soja são contraindicados para o uso de ILEs, tendo em vista que o óleo refinado pode conter contaminação com alguma proteína residual da soja. Porém, amostras de óleo de soja demonstraram conter quantidades de proteínas de soja muito baixas, mesmo que mensuráveis. Em suma, o mecanismo das reações adversas a NP contendo soja não está claro (KELSO, 2014), necessitando de um estudo mais detalhado no futuro.

As outras preparações parenterais contendo soja, como já dito, são as formulações lipossomais, os sistemas direcionados de transporte ideais que aumentam o índice terapêutico de fármacos (MARTINEZ, 2006). Os lipossomas são vesículas lipídicas biodegradáveis que levam um fármaco ao local específico, onde terá seu efeito ou ação, ocasionando, portanto, a redução da

toxicidade sistêmica de um efeito generalizado no organismo. Devido a uma maior afinidade da soja pelo fígado e rins em comparação à gema do ovo, ela é a preferível para ser usada em preparações lipossomais (BÉLIVEAU *et al.*, 2008).

Como exemplo de formulação lipossomal onde o principal constituinte do lipossoma é a fosfatidilcolina de soja, tem-se a anfotericina B (AmBisome®). Em muitos dos casos, a anfotericina B é considerada o fármaco de escolha para o tratamento de infecções fúngicas. Há um relato em que uma menina de 2 anos desenvolveu reação de anafilaxia após a infusão da preparação lipossomal de anfotericina B. Após os sintomas, o tratamento com esta formulação foi descontinuado (VAIDYA *et al.*, 2002).

Há duas formas de apresentações para a anfotericina: o desoxicolato (terapia padrão) e à base de lipídios, que é a formulação lipossomal que pode conter soja. As infusões de desoxicolato de anfotericina B devem ser administradas em soro glicosado (“Antifúngicos - Doenças infecciosas - Manuais MSD edição para profissionais”, [s.d.]). No caso clínico relatado anteriormente, ficou demonstrado que a criança era sensível aos componentes lipossomais da preparação, uma vez que, após o reinício do tratamento antifúngico, não houve nenhuma reação alérgica à terapia padrão com anfotericina B. É relatado que ela não tinha qualquer alergia previamente documentada, o que torna incerto definir a causa do alérgeno causador da reação anafilactoide (VAIDYA *et al.*, 2002).

Há outro trabalho científico relatando que, após a administração de anfotericina B (AmBisome®), houve o desenvolvimento de reações alérgicas por dois indivíduos do Sudão. Não foi mencionado a alergia à soja em nenhum deles, apenas histórico de asma na primeira pessoa e que a segunda não tinha nenhum histórico de alergia. Também não foi especulado nenhum possível mecanismo para o desencadeamento de tais reações (MUKHTAR *et al.*, 2011)

Porém, ainda que tais reações adversas a esses medicamentos tenham sido relatadas (embora sejam eventos raros), as formulações lipossomais de anfotericina podem ter maiores benefícios: quando o fármaco é transportado por lipídeos, a anfotericina B atinge uma concentração maior no fígado e no baço do que a formulação de desoxicolato, mas no rim seus níveis são menores. Devido a isso, é possível que seja a explicação para a menor nefrotoxicidade das

formulações lipossomais, que por outro lado podem ser discretamente mais hepatotóxicas do que a medicação convencional padrão. A principal vantagem destas formulações, preparadas com lecitina de soja, é a sua maior segurança em relação à toxicidade celular (MARTINEZ, 2006).

Também há outros exemplos de formulações de lipossomas consistindo de fosfatidilcolina de soja além da anfotericina B (AmBisome®), como as preparações de amicacina, ciprofloxacina, foscarnet, doxorubicina, entre outras (BÉLIVEAU *et al.*, 2008).

Além disso, a soja também está presente como ingrediente em outras formas farmacêuticas, como pílulas, supositórios, em preparações dermatológicas e cosmetológicas, onde a lecitina de soja tem a capacidade de aumentar tanto a penetração (absorção cutânea) quanto a permeação cutânea (ação em mais camadas da pele) (VALENTA; WANKA; HEIDLAS, 2000).

4.2.2. Classificação das substâncias alérgenas quanto à função exercida pelo excipiente

As substâncias alérgenas também podem ser classificadas quanto à sua função na formulação. As funções, ou classes dos excipientes, que serão abordados são os edulcorantes, os flavorizantes, os corantes, os conservantes e os antioxidantes. Além disso, são as classes que apresentam maior chance de ocasionar um efeito adverso no indivíduo (ARAUJO; BORIN, 2012), não significando que haverá o surgimento de uma reação alérgica, mas que ao mesmo tempo inclui a possibilidade da mesma.

Com o intuito de ser mais informativo e elucidativo, algumas das substâncias alérgenas desse tópico estão divididas em uma tabela (Quadro 2), classificadas quanto sua função, quanto ao tipo de nutriente usado como excipiente e seu tipo de reação ocasionada. Logo a seguir, são abordados breves tópicos sobre cada uma dessas classes de excipientes descritas.

Quadro 2 — Substâncias alérgenas naturais ou sintéticas quanto à função exercida pelo excipiente

Substância	Função	Nutriente(s) usados como excipiente	Reação
Lactose	Edulcorante natural	Açúcar	Intolerância à lactose e alergia por contaminação da lactose com proteínas
Frutose	Edulcorante natural	Açúcar	Intolerância à frutose
Sacarina	Edulcorante artificial	Açúcar	Cefaleia e distúrbios psiquiátricos
Aspartame	Edulcorante artificial	Açúcar	Reações cutâneas, reações de fotossensibilidade, náusea, diarreia, taquicardia, aumento da produção de urina e neuropatia
Tartrazina	Corante	Molécula de origem sintética	Estudos inconclusivos; há uma relação não clara onde aparentemente desenvolve-se asma brônquica a partir do contato com a tartrazina
Amarelo crepúsculo	Corante	Molécula de origem sintética	Anafilaxia, angioedema, choque anafilático, vasculite e púrpura alérgica
Parabenos	Conservante	Molécula de origem sintética	Sintomas urticariformes e angioedema
Cloreto de Benzalcônio	Conservante	Molécula de origem sintética	Diminuição da função pulmonar
BHA e BHT	Antioxidante	Molécula de origem sintética	Exacerbação de urticária crônica

Fonte: Elaborado pela autora

4.2.2.1. Edulcorantes

Os edulcorantes são usados em preparações líquidas e mastigáveis, assim como em revestimentos de comprimidos. Eles aumentam a palatabilidade do produto para que haja o mascaramento do sabor desagradável de alguns medicamentos. Os edulcorantes podem ser divididos em dois grupos: os naturais, por exemplo, sacarose, dextrose, frutose, lactose; ou os artificiais, como por exemplo, sacarina, ciclamato, aspartame (PAWAR; KUMAR, 2012). De modo geral, as crianças preferem preparações doces com sabores frutados agradáveis e, para isso, é de grande importância para a adesão a capacidade dos edulcorantes de mascarar o sabor desagradável na administração dos medicamentos em tais indivíduos (NUNN; WILLIAMS, 2005).

Em relação aos edulcorantes artificiais, como a sacarina e o aspartame, eles causam como principais reações adversas cefaleia e distúrbios

psiquiátricos. Reações alérgicas a esses excipientes são raras e podem estar associadas a produtos de degradação do fármaco. Tais reações incluem os seguintes sintomas: reações cutâneas e reações de fotossensibilidade, além de náusea, diarreia, taquicardia, aumento da produção de urina e neuropatia (ARAUJO; BORIN, 2012).

Os edulcorantes naturais, como frutose e lactose, apresentam efeitos adversos que estão ligados principalmente à intolerância a essas substâncias, gerando sintomas clínicos gastrointestinais e não gastrointestinais, que usualmente são queixas menores, como dores de cabeça (ESWARAN; TACK; CHEY, 2011). Porém, em crianças com intolerância hereditária à frutose, o risco pode ser grave e causar danos no fígado, coma, e inclusive ser fatal, se houver consumo do excipiente frutose e sorbitol, que por sua vez é metabolizado em frutose (URSINO *et al.*, 2011).

A lactose também é um dos edulcorantes que podem ser usados na formulação. A alergia a medicamentos contendo lactose já foi mencionada neste trabalho, como uma possível fonte de contaminação contendo proteínas do leite que são alergênicas.

4.2.2.2. Flavorizantes

Os flavorizantes são substâncias parecidas com os edulcorantes, porém, enquanto os edulcorantes proporcionam um sabor doce, os flavorizantes proporcionam um sabor característico, como sabores frutados. Os agentes flavorizantes (nome derivado do inglês "flavour", que significa aroma) realçam o aroma e o sabor, enquanto os edulcorantes apenas o sabor doce.

Os agentes flavorizantes são usados principalmente pela indústria de alimentos. Já aromatizantes farmacêuticos constituem um segmento relativamente pequeno deste mercado. Esses agentes são fornecidos à indústria alimentícia e farmacêutica por fornecedores que podem usar diversos produtos químicos geralmente reconhecidos com segurança. O conteúdo do aromatizante geralmente é um segredo comercial e costuma não estar disponível para o fabricante ou consumidor do medicamento (PAWAR; KUMAR, 2012), o que dificulta evitar um determinado composto no caso dos alérgicos. As substâncias flavorizantes raramente são derivadas de fontes alergênicas conhecidas. Mesmo

quando essas substâncias derivam de fontes alergênicas, elas podem não conter proteínas ou alérgenos derivados dessas fontes. Os flavorizantes contêm níveis tão baixos de alérgenos que dificilmente provocariam reações alérgicas, mesmo em indivíduos potencialmente sensíveis (TAYLOR; HEFLE, 2001).

Se um indivíduo apresenta uma reação adversa a um sabor de fruta, ele também pode desenvolver reação a outro sabor, pois os ingredientes orgânicos nesses sabores podem ser comuns. Nos últimos anos, o uso de agentes flavorizantes sintéticos aumentou e eles são vistos com desconfiança, por conter inúmeros componentes químicos. Portanto, as reações adversas aos flavorizantes são incomuns por conta da pequena quantidade desses produtos no processo de preparação, ainda que seja possível a ocorrência rara de reações alérgicas a eles (PAWAR; KUMAR, 2012).

4.2.2.3. Corantes

Diversos corantes são utilizados em preparações médicas e farmacêuticas com a finalidade de melhorar a aparência dos medicamentos. Eles são classificados em orgânicos sintéticos, orgânicos naturais, inorgânicos e caramelo (ARAUJO; BORIN, 2012). O uso de corantes naturais está aumentando devido aos seus benefícios e devido às reações tóxicas, cancerígenas e alérgicas associadas aos corantes sintéticos. Os benefícios dos corantes naturais abrangem a melhor biodegradabilidade e maior compatibilidade com o meio ambiente (MANSOUR, 2018).

Esses excipientes têm funções como fornecer a cor apropriada que combine com o flavorizante e fornecer um padrão colorido que permite que o produto seja identificado e distinto dos demais. Há apenas alguns relatos de reações adversas atribuídas aos corantes como excipientes farmacêuticos (PAWAR; KUMAR, 2012), devido talvez à pequena quantidade de corantes que é utilizada.

Os corantes não são excipientes de vital importância na formulação de medicamentos, uma vez que eles trazem apenas um caráter estético para o produto. Portanto, sempre que conveniente, as substâncias que dão coloração devem ser evitadas para não haver risco de reação com outras substâncias químicas na formulação e para minimizar o risco de efeitos colaterais do

medicamento, assegurando qualidade e eficácia. Os corantes que causam mais reações adversas aos indivíduos são o amarelo de tartrazina, amarelo crepúsculo, eritrosina, carmim e indigocarmim, vermelho ponceau, amarelo quinolina, vermelho 40, entre outros (ARAUJO; BORIN, 2012).

Alguns corantes contêm o grupo químico azo, como a tartrazina, que é uma substância sintética com estrutura similar à dos benzoatos, salicilatos e indometacina. A tartrazina é encontrada em vários medicamentos, cosméticos e alimentos. Estima-se que a alergia à tartrazina ocorra em 0,6 a 2,9% da população, com taxa de incidência maior em indivíduos atópicos ou intolerante aos salicilatos (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). As indústrias farmacêuticas são obrigadas a discriminar os ingredientes inativos na bula dos medicamentos. Na bula do medicamento que conter esse corante, há contraindicações para pessoas alérgicas. A advertência referente a este corante é a seguinte: “Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico (AAS)” (STEFANI *et al.*, 2009).

Uma pesquisa de meta-análise foi realizada para avaliar o efeito geral da tartrazina na asma. Porém, como os dados dos seis estudos incluídos eram limitados, nenhuma conclusão contundente pôde ser tirada sobre o papel da tartrazina na deflagração de crise asmática. O resultado foi inconclusivo: não há evidências claras de que o desafio com tartrazina exacerbe a asma ou que evitar a tartrazina a torne mais branda (ARDERN; RAM; LASSERSON, 2001). Do ponto de vista toxicológico, a tartrazina não representa um risco para os indivíduos. Parece mais difícil mostrar uma relação clara entre a ingestão deste corante e o desenvolvimento de reações de intolerância (ELHKIM *et al.*, 2007).

Outro corante do grupo químico azo que também pode provocar reações é o amarelo crepúsculo, podendo levar à anafilaxia, angioedema, choque anafilático, vasculite e púrpura alérgica, conhecida como Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS). Pode haver reação cruzada entre o amarelo crepúsculo, paracetamol, AAS, benzoato de sódio e outros corantes do grupamento azo (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006).

Indivíduos com histórico de reações ao AAS também podem ter reações cruzadas a outros corantes, como eritrosina, indigocarmim, vermelho ponceau,

amarelo quinolina, e vermelho 40. A eritrosina usualmente está relacionada com o aparecimento de reações dermatológicas, incluindo fotossensibilidade, eritrodermia e descamação. O sintoma DAC já foi associado à exposição dos corantes amarelo quinolina, azul Nº 2 e outros corantes (STEFANI *et al.*, 2009).

4.2.2.4. Conservantes

Os conservantes são substâncias acrescentadas à formulação a fim de garantir que o medicamento fique por mais tempo nas prateleiras devido à prevenção da degradação do princípio ativo e prevenção de desenvolvimento microbiano. Antimicrobianos como nitritos, nitratos, benzoatos e dióxido de enxofre têm a capacidade de retardar o crescimento de bactérias, leveduras e fungos (ANAND; SATI, 2013). Principalmente as formulações farmacêuticas líquidas precisam de aditivos conservantes, pois o meio líquido é facilmente contaminado com o crescimento microbiano.

Dentre os conservantes mais utilizados nos medicamentos, foram encontrados em larga escala os parabenos: metilparabeno, encontrado em 43% das formulações farmacêuticas, e propilparabeno, encontrado em 35,6% das formulações farmacêuticas, sendo que vários medicamentos contêm mais de um conservante (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). Os parabenos, antimicrobianos de largo espectro, são utilizados pela indústria farmacêutica e alimentícia desde 1920. Suas concentrações nos medicamentos apresentam variabilidade de produto a produto, mas dificilmente excedem 1% (SONI *et al.*, 2001).

Os parabenos são metabolizados a ácido para-hidroxibenzoico, molécula com estrutura química semelhante à do AAS (DA SILVA *et al.*, 2008; TONAZIO *et al.*, 2011). Segundo Soni e colaboradores, numerosos casos de reações adversas aos parabenos e benzoatos, sobretudo reações de hipersensibilidade, foram reportadas na literatura (SONI *et al.*, 2001), tudo indicando que seja sua relação com o AAS, visto uma possível reação cruzada das moléculas e também devido à semelhança nas reações de hipersensibilidade, abordadas brevemente a seguir.

Reações de anafilaxia aos parabenos são incomuns, entretanto, eles podem levar a sintomas urticariformes e angioedema em indivíduos com

intolerância aos salicilatos (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). Portanto, muitos desses efeitos são leves, envolvendo casos de DAC, principalmente em formulações de cosméticos (DA SILVA *et al.*, 2008).

Foi identificado primeiramente um caso DAC devido ao contato com o conservante parabeno em 1940, o que mostra que eles são usados há bastante tempo em formulações. As reações de hipersensibilidade a esses conservantes não são comuns, o que os torna excipientes estáveis, eficazes e de excelente segurança (SASSEVILLE, 2004). O parabeno é o conservante mais utilizado em cosméticos, medicamentos e alimentos, e a alergia a ele é considerada rara, porém, os parabenos curiosamente foram classificados como os alérgenos mais comuns em crianças indianas com DAC (SARMA; GHOSH, 2010).

Os mesmos sintomas relacionados a reações alérgicas cutâneas podem ocorrer devido ao uso de outros conservantes, como o ácido benzoico e seus sais, como benzoato de sódio (também usado associado aos corantes), potássio e cálcio. Os sulfitos, que são conservantes à base de enxofre, incluem o dióxido de enxofre (um dos principais conservantes usados em formulações) e os seus sais derivados. Eles também foram possíveis causadores de rinite persistente e urticária crônica (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006). Conservantes contendo sulfito podem ser causadores de reações de hipersensibilidade graves e asma (KAMALA KUMARI *et al.*, 2019).

O cloreto de benzalcônio é um antimicrobiano bastante utilizado em descongestionantes nasais e em produtos oftalmológicos (ARAUJO; BORIN, 2012). Esse conservante foi o possível responsável em causar diminuição da função pulmonar e reações de hipersensibilidade em pessoas asmáticas. Além disso, outro efeito adverso causado por este excipiente é que a rinite medicamentosa induzida por descongestionantes nasais pode ser ainda mais agravada com esse excipiente (DA SILVA *et al.*, 2008).

O álcool benzílico é um conservante usado em cosméticos e medicamentos injetáveis. Em preparações tópicas, o álcool benzílico pode servir como conservante antimicrobiano, mas também como solvente ou até mesmo anestésico e agente de diminuição da viscosidade. O uso desse excipiente é generalizado e há alguns casos de reações de hipersensibilidade a ele, embora relativamente raros. Segundo Curry e Warshaw, há vários relatos de casos de DAC do tipo retardado após o uso de preparações tópicas contendo álcool

benzílico como conservante. O álcool benzílico também pode reagir frequentemente de forma cruzada com os parabenos, bálsamo do Peru e benzil cinamatos (CURRY; WARSHAW, 2005).

4.2.2.5. Antioxidantes

Antioxidantes são um dos ingredientes de maior importância na indústria farmacêutica. Eles impedem que os produtos sofram processos oxidativos pelo seguinte mecanismo de ação: o antioxidante consome oxigênio mais rapidamente que o fármaco em meio aquoso, devido ao seu potencial redox relativamente baixo. Já em meio lipofílico, os antioxidantes se ligam aos radicais livres que são gerados durante a oxidação. Desse modo, o princípio ativo não perde sua função. Além de retardar a oxidação do fármaco, a oxidação de outros excipientes também é impedida de que ocorra (KALASZ; ANTAL, 2006).

Exemplos são o hidroxianisol butilado (BHA) e o hidroxitolueno butilado (BHT), que são antioxidantes comuns que preservam a gordura e retardam a deterioração dos óleos (ANAND; SATI, 2013). Os antioxidantes são classificados em primários, sinergistas, removedores de oxigênio, biológicos, agentes quelantes e antioxidantes mistos (RAMALHO; JORGE, 2006).

Os antioxidantes classificados como primários removem ou inativam os radicais livres formados durante a reação, através da doação de átomos de hidrogênio às espécies reativas, interrompendo a reação em cascata. Os principais exemplos deste grupo são o BHA, o BHT, o terc-butil-hidroquinona (TBHQ) e propil galato (PG), todos sintéticos. Os sinergistas são compostos com pouca ou nenhuma atividade antioxidante, que são usados para aumentar a atividade dos antioxidantes primários. Já os removedores de oxigênio são antioxidantes que capturam o oxigênio no meio, através de reações químicas estáveis, tornando-o indisponível para servir como propagador da auto-oxidação. O ácido ascórbico e seus isômeros são exemplos de removedores de oxigênio. Enquanto os antioxidantes biológicos incluem as enzimas, os agentes quelantes complexam íons metálicos que catalisam a reação oxidativa. Por último, os antioxidantes mistos são compostos de plantas e animais usados principalmente como agentes antioxidantes em alimentos (RAMALHO; JORGE, 2006).

Os sulfitos são antioxidantes usualmente utilizados na indústria farmacêutica e de alimentos. Entre eles, vale destacar o sulfito de sódio, metabissulfito de potássio, metabissulfito de sódio, bissulfito de potássio e bissulfito de sódio. Os antioxidantes responsáveis majoritariamente pelas reações adversas são os sulfitos (KALASZ; ANTAL, 2006; TEUBER, 2006).

Em um estudo com 100 indivíduos com urticária crônica, foram realizados testes de provocação com vários aditivos alimentares. Tais aditivos eram corantes azo, benzoatos, BHT, BHA, amarelo de quinolina, caroteno, cantaxantina, urucum e nitrito. Os testes revelaram uma ou mais reações positivas em um terço destas pessoas, sendo que os antioxidantes BHA e BHT foram identificados como desencadeantes de exacerbações em dois indivíduos com urticária crônica (RANDHAWA; BAHNA, 2009).

Segundo Teuber, embora possa haver raros casos de pessoas com sintomas de urticária provocada por BHA e BHT, tal autor não encontrou nenhuma evidência de asma relacionada à ingestão desses agentes (TEUBER, 2006).

As reações de urticária causadas pelos antioxidantes BHA e BHT foram as únicas reações envolvendo hipersensibilidade a esse aditivo encontradas na literatura, porém, há outros efeitos adversos relacionados a esses compostos. Estudos feitos em ratos mostraram que os antioxidantes BHA e BHT induziram danos e mutações no código genético do estômago, cólon, bexiga e cérebro. Apesar das altas doses de tais compostos no estudo, o consumo desenfreado desses antioxidantes pode ultrapassar a IDA recomendada, acarretando em sérios problemas à saúde e favorecendo o risco de neoplasias (POLÔNIO; PERES, 2009).

Os sulfitos são comumente utilizados para garantir estabilidade nas formulações, porém, eles causam vários efeitos adversos clínicos em crianças. As reações variam de rubor, dermatite, hipotensão, diarreia, urticária, dor abdominal a asma e reações anafiláticas. A seriedade dos sintomas em decorrência de ingestão de medicamentos contendo sulfitos varia entre as crianças, sendo usualmente mais grave em indivíduos asmáticos, que podem apresentar diminuição da função pulmonar e hipersensibilidade. Entre todos os tipos de sulfitos, a ingestão de metabissulfito parece ser um risco maior de ocasionar reações de hipersensibilidade em crianças, em comparação com

outros tipos de compostos de sulfitos (BELAYNEH; TADESE; MOLLA, 2020). Por esse motivo, agora o metabissulfito é proibido de ser utilizado em algumas preparações broncodilatadoras (TEUBER, 2006).

Se administrados por via oral, inalatória, parenteral e/ou oftálmica, os medicamentos contendo sulfitos podem causar reações adversas. Os efeitos adversos mais frequentes incluem diarreia, náuseas, vômito, cólicas abdominais, tontura, urticária, edema local, cefaleia, alterações na frequência cardíaca, inconsciência, coma e sintomas relacionados ao trato respiratório, como sibilos e dispneia (TONAZIO *et al.*, 2011).

Os mecanismos de ação exatos da sensibilidade ao sulfito não são muito claros (BELAYNEH; TADESE; MOLLA, 2020), porém, há algumas possíveis propostas para explicar essa hipersensibilidade aos sulfitos em indivíduos asmáticos. Uma delas é de que os sulfitos podem causar broncoespasmo após sua inalação através de reflexos colinérgicos. Outra hipótese é de que a sensibilidade cutânea pode ser ocasionada por um mecanismo mediado por imunoglobulina do tipo IgE. Já uma terceira proposta de explicação é de que pode haver diminuição da atividade da enzima sulfito oxidase. Portanto, necessita-se de mais estudos a fim de se identificar a causa exata de hipersensibilidade aos sulfitos nesse grupo de pessoas (TEUBER, 2006).

Por último, vale ressaltar também as reações ao propil galato (PG). O antioxidante PG é um pó cristalino, mas também encontrado na forma amorfa. Ele é usualmente utilizado na formulação de vitamina A sintética. Um relatório sobre a avaliação de segurança do PG mostrou que ele causa diferentes reações adversas em crianças, como prurido e eritema. Ocorreram alergia, hiperatividade, asma e outros sintomas não relacionados à hipersensibilidade em crianças devido à presença deste excipiente nas formulações (BELAYNEH; TADESE; MOLLA, 2020).

4.3. Estruturas das substâncias alérgenas

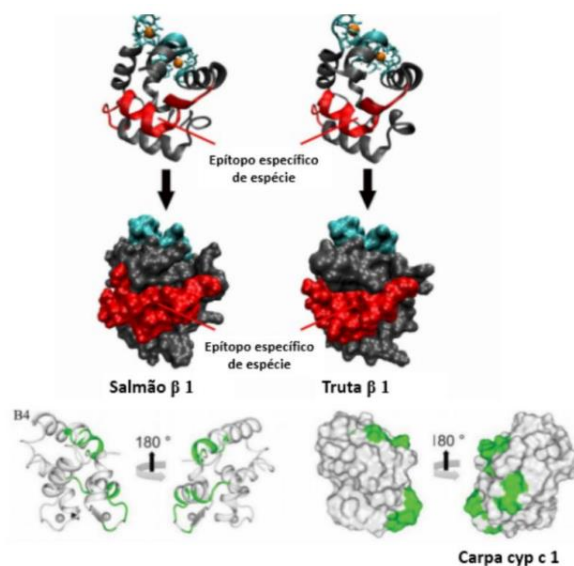
Proteínas semelhantes podem causar reações cruzadas quando há uma similaridade entre as interações físico-químicas do sítio de ligação de um anticorpo e tais moléculas parecidas entre si (BREITENEDER; MILLS, 2006). Como mencionado neste trabalho, as substâncias alérgenas, alimentares ou

artificiais não-alimentares, podem apresentar reatividade cruzada. Alérgenos de peixes de diferentes espécies são exemplos de substâncias alérgicas alimentares que podem causar reatividade cruzada. Já os corantes sintéticos são exemplos de substâncias não-alimentares que podem apresentar reatividade cruzada, já que indivíduos alérgicos ao AAS apresentam reações cruzadas a corantes, como à tartrazina, à eritrosina, ao indigocarmim, ao vermelho ponceau, ao amarelo quinolina e outros corantes (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006; STEFANI *et al.*, 2009; TAYLOR; KABOUREK; HEFLE, 2004).

O grau de semelhança das estruturas dos alérgenos se correlaciona com as reações cruzadas de IgE. Portanto, uma vez que a reatividade cruzada é demonstrada entre alérgenos estruturalmente relacionados, apresenta-se nas figuras a seguir, a estrutura tridimensional ou a fórmula estrutural de alguns alérgenos importantes abordados neste trabalho que apresentam reações cruzadas com outros compostos.

A parvalbumina, como dito anteriormente, é uma proteína abundante em peixes, sendo o seu principal alérgeno. Há diversas isoformas de parvalbumina e todas elas apresentam similaridade em sua estrutura. Existe uma reatividade cruzada entre α - e β -parvalbumina, embora esta reatividade seja fraca (KOURANI *et al.*, 2019). Os métodos de modelagem molecular podem ser aplicados a fim de se determinar a estrutura molecular de diversos compostos (SANT'ANNA, 2009) e, portanto, é devido a isso que o exemplo a seguir da estrutura tridimensional da parvalbumina de três espécies de peixes (Figura 15) ilustra uma previsão da estrutura deste alérgeno com a ajuda de métodos de modelagem.

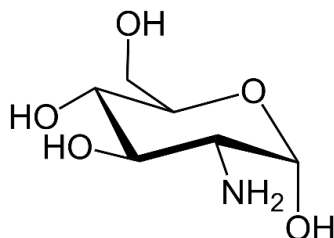
Figura 15 — Estrutura tridimensional da parvalbumina de 3 espécies



Fonte: (COSTA, 2018)

A quitina é o principal recurso de biomassa oceânica e sua unidade de monômero é a glucosamina, um dos alérgenos de crustáceo que contém nitrogênio atômico (WANG *et al.*, 2020). Também há reatividade cruzada entre moluscos, crustáceos e outras espécies de mariscos. Por isso, é de grande importância comprovar a segurança de medicamentos contendo glucosamina (Figura 16), um dos alérgenos de crustáceos, para todas as pessoas com essa hipersensibilidade.

Figura 16 — Estrutura química da glucosamina

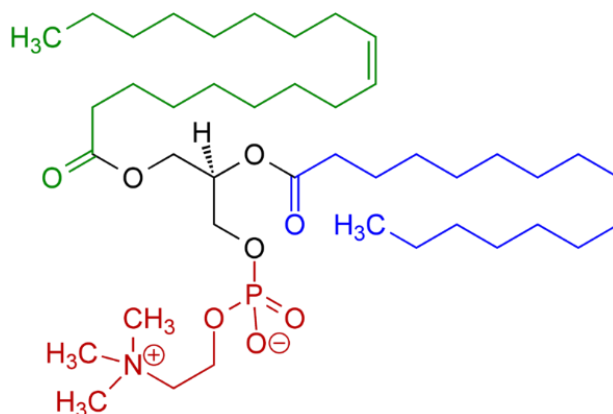


Fonte: <https://gl.wikipedia.org/wiki/Glicosamina>

A lecitina derivada de fosfolipídios de soja (Figura 17), presente em formulações de inaladores dosimetrados, apresenta reatividade cruzada com o amendoim, pelo motivo de ambos pertencerem à mesma família de leguminosas,

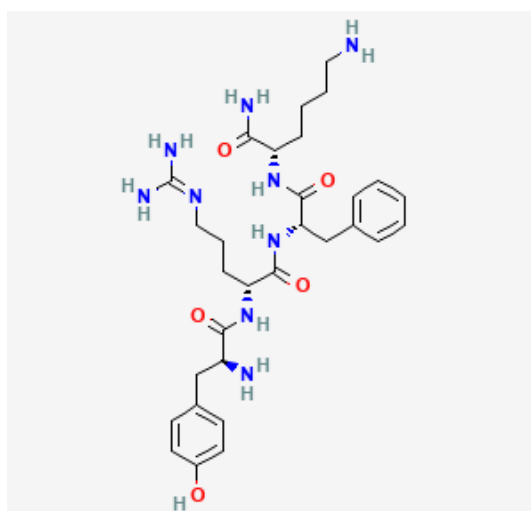
a família *Fabaceae*. Indivíduos alérgicos ao amendoim (Figura 18) podem se sensibilizar também por outras leguminosas, como soja, lentilha ou ervilha (BUBLIN; BREITENEDER, 2014).

Figura 17 — Estrutura química de lecitina derivada de fosfolipídios



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Lecitina>; (LE *et al.*, 2019)

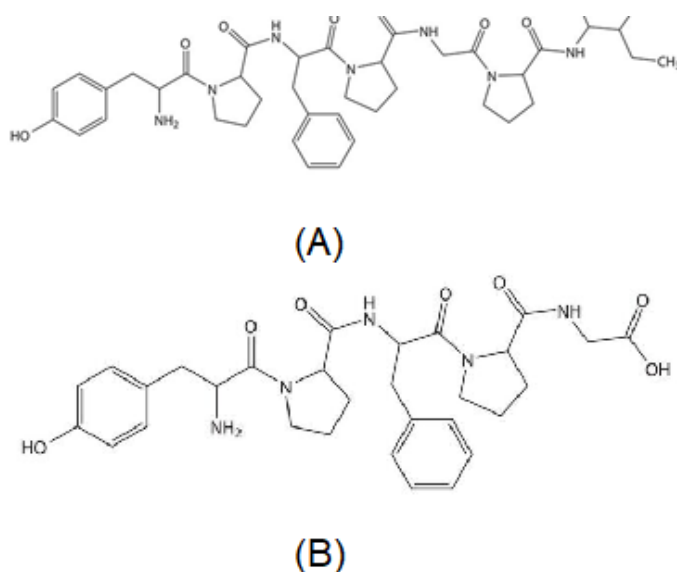
Figura 18 — Estrutura química do Óleo de amendoim



Fonte: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Peanut-oil_-hydrogenated

A caseína é mais alergênica de todas as proteínas do leite (LAM et al., 2008; SHEK et al., 2005). O leite contém vários tipos de proteínas de caseínas (Figura 19) e essas diferentes moléculas podem apresentar reatividade cruzada. Estudos sobre essa reação cruzada entre tipos de caseína em um grupo de lactentes com sensibilidade ao leite de vaca descobriram que 90% tinham imunoglobulina IgE contra α 2-caseína, 55% contra α 1-caseína, enquanto apenas 15% tinham IgE contra β -caseína. Este padrão de reatividade parece estar relacionado ao grau de similaridade entre caseína bovina e humana com caseínas menos parecidas a elas (BOSSO; SIMON, 2009).

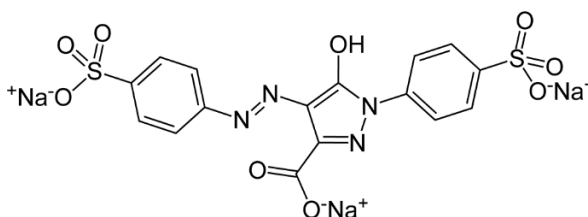
Figura 19 — Estrutura química de caseínas. A. β -casomorfina-8A1 (BCM-8A1); B. β -casomorfina-5 (BCM-5)



Fonte: (Adaptado) <https://www.milkgenomics.org/?splash=milk-casein-proteins-ancient-diverse-essential>

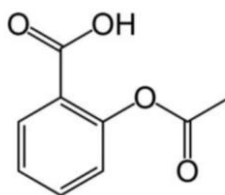
Já os corantes também podem apresentar reatividade cruzada. Há muitas alegações de reatividade cruzada entre tartrazina (Figura 20) e os salicilatos, como o AAS (Figura 21). Porém, não foi encontrada evidências que comprovem que a tartrazina inibe a enzima ciclooxigenase, impedindo a propagação da cascata do ácido araquidônico, um mecanismo frequentemente sugerido para a sensibilidade ao AAS (BOSSO; SIMON, 2009)

Figura 20 — Estrutura química da tartrazina



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Tartrazina>

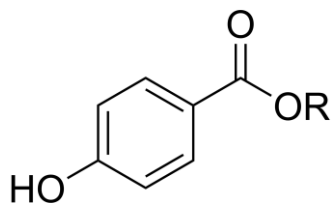
Figura 21 — Estrutura química do Ácido Acetilsalicílico



Fonte: (DRESSMAN *et al.*, 2012)

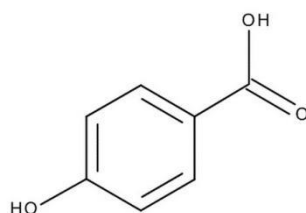
Além dos corantes, os conservantes, como os parabenos (Figura 22), também podem ter reações cruzadas entre eles e outros compostos, incluindo o AAS. Essas moléculas conservantes são metabolizadas a ácido para-hidroxibenzoico (Figura 23), que tem estrutura química muito similar à estrutura do AAS (DA SILVA *et al.*, 2008; TONAZIO *et al.*, 2011).

Figura 22 — Estrutura química dos parabenos



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Parabenos>

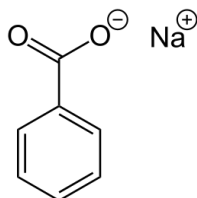
Figura 23 — Estrutura química do ácido para-hidroxibenzoico



Fonte: https://www.merckmillipore.com/BR/pt/product/4-Hydroxybenzoic-acid,MDA_CHEM-821814

Outros conservantes além dos parabenos também são usados em formulações farmacêuticas, como o ácido benzoico e seus sais, incluindo o benzoato de sódio (Figura 24). Geralmente é relatado que o benzoato de sódio é uma substância que tem reação cruzada com os parabenos (BOSSO; SIMON, 2009).

Figura 24 — Estrutura química do benzoato de sódio

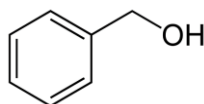


Fonte: https://pt.wikipedia.org/wiki/Benzoato_de_s%C3%B3dio

O álcool benzílico (Figura 25), conservante utilizado em cosméticos e medicamentos injetáveis, é uma molécula que também pode apresentar

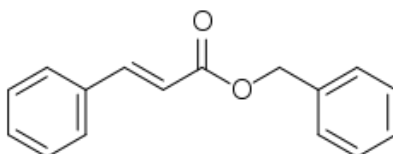
reatividade cruzada com os parabenos, além do benzil cinamato (Figura 26) (CURRY; WARSHAW, 2005).

Figura 25 — Estrutura química do álcool benzílico



Fonte: https://pt.wikipedia.org/wiki/%C3%81lcool_benz%C3%ADlico

Figura 26 — Estrutura química do benzil cinamato



Fonte: https://pt.frwiki.wiki/wiki/Cinnamate_de_benzyle

Portanto, a maioria das síndromes de alergia a moléculas que apresentam reatividade cruzada são causadas por semelhança estrutural entre os alérgenos e essa semelhança é chamada de mimetismo molecular. Porém, mesmo que algumas moléculas não sejam muito similares entre si, é possível que haja anticorpos com o potencial de manifestar reatividade cruzada entre proteínas completamente não relacionadas estruturalmente (BREITENEDER; MILLS, 2006).

4.4. Formas de prevenção e tratamento da alergia a medicamentos

Em uma prevenção e possível tratamento de uma alergia medicamentosa, faz-se necessário avaliar se o medicamento contém alérgenos derivados de alimentos ou se a reação adversa foi proveniente de outro componente.

Como alguns medicamentos contém excipientes alimentares, é relevante abordar como seria o manejo de uma pessoa portadora de alergia alimentar,

uma vez que seria necessário não apenas evitar o alérgeno presente na dieta, como também evitar medicamentos, suplementos e outras preparações que conteriam o agente desencadeador de reações alérgicas. Para este indivíduo, o tratamento se baseia em evitar estritamente os alérgenos alimentares e o uso de substituições na dieta. Porém, substâncias derivadas de alimentos são usadas para proteger, apoiar ou aumentar a estabilidade ou para a biodisponibilidade ou para a aceitação do indivíduo durante a fabricação de medicamentos (CAGLAYAN-SOZMEN *et al.*, 2019).

Por esse motivo, tais antígenos são considerados como “alérgenos alimentares escondidos ou ocultos”, o que dificulta a prevenção para tais indivíduos. Além disso, mesmo que tenha sido feita a identificação de todos os componentes do medicamento, há alguns com difíceis substituições, como o dimercaprol que contém óleo de amendoim em sua formulação. Este medicamento poderia ter sido formulado com óleo de gergelim, para pessoas que apresentam contraindicações ao amendoim, porém, devido ao seu preço mais barato, se tornou o solvente escolhido. Ainda que se tenha o objetivo de lançar um medicamento com outro solvente orgânico, não se tornaria viável, uma vez que seriam requeridos novos ensaios clínicos.

Em relação às reações alérgicas a medicamentos, uma alergia a algum excipiente do medicamento pode ser confundida com uma alergia a outra substância presente na formulação do medicamento, incluindo o princípio ativo. As reações medicamentosas ocorrem em grande frequência e a maioria dessas reações adversas estão relacionadas à resposta imune *in vitro* e *in vivo*. É por esse motivo que parece prudente a recomendação de se evitar o medicamento suspeito de causar tais reações. Como a reatividade cruzada parece ser restrita a medicamentos com grande semelhança estrutural, é provável que fornecer aos indivíduos uma ampla lista de medicamentos que devem ser contraindicados seja uma atitude sem utilidade, uma vez que cada pessoa pode desenvolver uma resposta imunológica diferente e inesperada (ROUJEAU, 2006).

A prevenção de reações alérgicas a medicamentos seria evitar-se o alérgeno presente na formulação, como muitas vezes indicado nas bulas. Já o tratamento de uma alergia medicamentosa consiste na dessensibilização rápida através da administração de um medicamento imunossupressor ao indivíduo com histórico de alergia ao medicamento desencadeador da reação alérgica ou

a um medicamento que apresenta reatividade cruzada com o mesmo. Essa abordagem é comprovadamente eficaz e diminui a sensibilidade apenas ao alérgeno do protocolo, portanto, não suprime reações a alérgenos não relacionados. Ainda que eficaz, essa dessensibilização apresenta o risco de induzir uma reação alérgica, mas é a única abordagem disponível nos tempos atuais que fornece um benefício clínico ao indivíduo (WHEATLEY *et al.*, 2015).

O medicamento de escolha correto, após o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde, deve ser aquele ao qual a pessoa não é alérgica. Quando um medicamento é prescrito e posteriormente administrado, o prescritor médico, assim como o farmacêutico, que prescreve Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPs), devem questionar se o indivíduo possui alguma alergia conhecida, perguntando também sobre as reações alérgicas que teve no passado. Facilmente é confundido um efeito colateral com uma reação alérgica. Efeitos adversos como náusea, diarreia e sedação são frequentemente relatados como alergias, embora não haja nenhum mecanismo imunológico envolvido (BENJAMIN, 2003; ELLIOTT; LIU, 2013).

A prevenção de possíveis reações costuma ser muitas vezes negligenciada pela própria pessoa. É ideal que este receba informações sobre quais medicamentos evitar, incluindo medicamentos de venda livre. Deve-se considerar o uso de pulseiras e colares de alergia com gravação do nome mais dados de saúde do paciente, ainda mais se for o caso de o indivíduo em questão apresentar histórico de reações alérgicas graves induzidas por medicamentos. Elas são especialmente úteis quando há risco de administração de medicação intravenosa em uma emergência (MIRAKIAN *et al.*, 2009).

4.5. Contexto regulatório

No que diz respeito ao contexto regulatório, os indivíduos serão os futuros consumidores de diferentes produtos e serviços e, portanto, é de seu direito a informação adequada e ampla em sentido e em abrangência sobre tais produtos e serviços. Para isso, é necessário que se tenha informações claras nas bulas, visto que estas são importantes fontes de informações sobre os medicamentos administrados.

Contido na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 47 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 2009, tem-se a definição de bulas de medicamento como sendo o documento legal sanitário que contém informações técnico-científicas e orientadoras sobre os medicamentos para seu uso racional.

A função de textos como os da bula é gerar o esclarecimento de dúvidas assim como a orientação das pessoas que serão os consumidores finais dos medicamentos. Porém, ainda que a bula seja clara, o Brasil é um país com inúmeras variedades linguísticas e um nível maior de heterogeneidade quanto ao letramento. A realidade é que as informações contidas na bula podem não ser tão claras às pessoas, tendo em vista que há apenas algumas décadas atrás, os índices de analfabetismo eram bem altos e, além disso, atualmente ainda há um número elevado de analfabetos funcionais, aqueles que tem dificuldade de compreensão na leitura de textos, embora sejam alfabetizados (CANTO, 2017).

Isso tudo é de grande importância tendo em vista que as alergias aos medicamentos irão atingir parte da população independente do letramento do indivíduo. Portanto, cabe aos profissionais da saúde instruírem os pacientes quanto às informações da bula, visto que o próprio título da RDC nº 47 da ANVISA, 2009, descreve que os medicamentos comercializados devem obrigatoriamente ser acompanhados de bula em suas embalagens, sendo elas destinadas ao paciente ou aos profissionais de saúde.

Além disso, a RDC nº 47 da ANVISA, de 2009, estabelece que as bulas dos medicamentos contenham a concentração de cada fármaco ou ativo cosmético. Entretanto, quanto aos excipientes na formulação, exige-se apenas a composição qualitativa conforme a Denominação Comum Brasileira, o que mostra uma permissividade nas leis.

Portanto, as indústrias farmacêuticas não são obrigadas a especificar em tais textos a quantidades de aditivos nas formulações, o que dificulta verificar se está em conformidade com os limites descritos nas farmacopeias. Tendo em vista que diversos excipientes são usados em formulações de venda livre ou pediátrica, o risco de toxicidade e de reações alérgicas torna-se ainda mais grave (ARAUJO; BORIN, 2012).

Para aprimorar os processos de análise da qualidade da formulação em relação aos indivíduos com alergia ao medicamento, uma alternativa seria a

indústria indicar a quantidade dos alérgenos nos medicamentos. Como discutido neste trabalho, algumas substâncias puras e livres de alérgenos podem estar contaminadas com proteínas. Para isso, mostra-se necessário verificar se a pureza do que está sendo entregue às indústrias condiz com as normas de qualidade.

Como descrito anteriormente, muitos excipientes são utilizados em medicamentos destinados às crianças. O desenvolvimento de formulações a esses consumidores deve objetivar formas farmacêuticas aceitáveis que sejam capazes de atender às necessidades da maioria das crianças em diferentes faixas etárias. Somente em 1980 foram adotadas iniciativas regulatórias pediátricas, e a partir de então, melhorias significativas foram observadas nos medicamentos administrados em crianças (ROUAZ *et al.*, 2021).

Portanto, as regulações pela ANVISA visam garantir e certificar de que os medicamentos tenham boa qualidade, sendo eficazes e seguros para toda a população, incluindo os indivíduos alérgicos.

5. CONCLUSÃO

Os excipientes são substâncias não inertes na formulação. Além de ser de grande importância por exercer diversas funções, o excipiente também pode causar reações adversas, como o desenvolvimento de reações alérgicas ao indivíduo. Foram estudadas como substâncias alimentares nos excipientes o ovo, peixe, leite, amendoim, nozes, gergelim, crustáceos, soja e gelatina, além de outras substâncias não alimentares, como corantes e conservantes artificiais.

No caso de pessoas com hipersensibilidade leve, de um modo geral para as alergias a excipientes proteicos derivados dos alimentos descritos acima, os indivíduos apresentam principalmente manifestações cutâneas, como dermatite, principalmente se há a administração de um medicamento pela via tópica. Porém, os sintomas podem variar, dependendo usualmente da via de administração. Os antígenos que passam pela via sistêmica, através da ingestão oral, que é o caso mais comum dos medicamentos, podem culminar no aparecimento de efeitos adversos em todo o corpo do indivíduo.

Já no caso de pessoas com hipersensibilidade grave, como por exemplo um indivíduo com alergia grave à proteína do leite ou à proteína do amendoim e os alimentos capazes de apresentar reatividade cruzada entre si, pequenas quantidades do antígeno já seriam capazes de causar reações mais exacerbadas, como asma e anafilaxia. Deve-se estar alerta e prevenir o contato com o alérgeno, para que não evolua a ponto de deflagrar tais episódios. Ainda se mostra de grande interesse a descontinuação do tratamento com tal medicamento causador da alergia, como mostrado em casos relatados neste trabalho.

No que tange à questão dos excipientes artificiais não-alimentares, eles também podem levar a reações de hipersensibilidade graves. Um exemplo aqui discutido foi o caso de conservantes contendo sulfito.

Considerando que os excipientes são de grande importância na formulação, tornou-se evidente como eles devem ser mantidos por serem tão essenciais. Porém, alguns excipientes específicos podem ser eliminados da formulação sem prejuízos para a eficácia, inclusive aumentando sua segurança para a saúde. É o caso dos corantes, uma vez que eles trazem benefícios

apenas estéticos para o produto final, tornando maior sua atratividade para crianças.

Como discutido, alguns alérgenos possuem estruturas químicas similares a outros compostos e por isso eles podem apresentar reatividade cruzada. E, ainda assim, moléculas não muito parecidas entre si representam risco de manifestar reatividade cruzada com proteínas não relacionadas estruturalmente. Por isso, estudos posteriores são necessários para se obter informações mais concretas.

As bulas dos medicamentos, que é um documento legal sanitário que serve para se obter informações sobre as especialidades farmacêuticas, orientam os indivíduos ao mesmo tempo que alertam as contraindicações para pessoas alérgicas. É importante que o usuário esteja atento a tais informações, pois a prevenção de reações alérgicas basicamente se estabelece na evitação do alérgeno presente na formulação. Porém, muitas das vezes as informações se mostram de difícil acesso para todas as camadas da população. É de grande interesse que o usuário final entenda todas as informações contidas nesse texto.

Apesar do material compilado e discutido nesta revisão, ficou evidente que estudos adicionais são necessários para que haja acúmulo de conhecimento na tentativa de aumentar a segurança do paciente, seja por informações explícitas nas bulas, seja na relação terapêutica da assistência ao paciente pelos profissionais de saúde, que possuem a função de orientar a população em geral. Na adequada assistência clínica de profissionais farmacêuticos e médicos, se faz necessária a orientação de seus pacientes para manutenção da efetividade e segurança dos tratamentos, em momentos tais como a prescrição de fármacos e substâncias, a dispensação dos produtos e em outros serviços clínicos.

Portanto, é fundamental que as pessoas solicitem informações aos profissionais da área da saúde acerca sobre quais medicamentos evitar, incluindo medicamentos de venda livre. Esta prática, além de conhecer seu histórico de alergias, se mostra um importante fator para que se evite riscos preveníveis de hipersensibilidade a medicamentos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABCMED - **Alergias: por que existem? Quais são as causas? Como evitar ou tratar?** - Publicado em: 25/09/2013 - Disponível em: <<http://www.abc.med.br/p/sinais.-sintomasedoencas/307740/alerrias+por+que+existem+quais+sao+as+causas+como+evitar+ou+tratar.htm>> Acesso em: 30 de março de 2022.

ABDELLAH, A.; NOORDIN, M. I.; WAN ISMAIL, W. A. Importance and globalization status of good manufacturing practice (GMP) requirements for pharmaceutical excipients. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 23, n. 1, p. 9–13, 1 jan. 2015.

ADATIA, A. *et al.* Sesame allergy: current perspectives. **Journal of Asthma and Allergy**, v. 10, p. 141, 27 abr. 2017.

ADKINSON, N. F. *et al.* Task force report: future research needs for the prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 109, n. 3, 2002.

AGARWAL, N. S.; SPALDING, C.; NASSEF, M. Life-threatening intraoperative anaphylaxis to gelatin in Floseal during pediatric spinal surgery. **The journal of allergy and clinical immunology. In practice**, v. 3, n. 1, p. 110–111, 1 jan. 2015.

ALPASLAN, D.; DUDU, T. E.; AKTAS, N. Agar and Sesame Oil Based Organo-Hydrogels as a Pharmaceutical Excipient in Paracetamol/Carboplatin Release Systems. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 84, n. 2, p. 358–368, 5 abr. 2022.

ANAND, S.; SATI, N. ARTIFICIAL PRESERVATIVES AND THEIR HARMFUL EFFECTS: LOOKING TOWARD NATURE FOR SAFER ALTERNATIVES. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 4, n. 7, p. 2496, 2013.

ANSAR, S. M.; JIANG, W.; MUDALIGE, T. Analysis of verteporfin liposomal formulations for phospholipids and phospholipid degradation products by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 208, p. 114473, 20 jan. 2022.

Antifúngicos - Doenças infecciosas - Manuais MSD edição para profissionais. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doencas-infecciosas/fungos/antifungicos>>. Acesso em: 30 abr. 2022.

APOSTOLOU, E. *et al.* Anaphylaxis to Gelofusine confirmed by in vitro basophil activation test: a case series. **Anaesthesia**, v. 61, n. 3, p. 264–268, mar. 2006.

ARAUJO, A. C. F.; BORIN, M. DE F. Influência de excipientes farmacêuticos em

reações adversas a medicamentos. **Revista Brasília Médica**, v. 49, n. 4, p. 267–278, 2012.

ARDERN, K.; RAM, F. S. F.; LASSERSON, T. J. Tartrazine exclusion for allergic asthma. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 2001, n. 4, 2001.

ARRUDA, L. K.; MELO, J. M. L. A epidemia de alergia: por que as alergias estão aumentando no Brasil e no mundo? **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 3, n. 1, p. 1–6, 2015.

ASSERHØJ, L. L. *et al.* No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. **BJA: British Journal of Anaesthesia**, v. 116, n. 1, p. 77–82, 1 jan. 2016.

BABAKISSA, C. *et al.* Hypersensitivity reaction to parenteral nutrition in an intrauterine growth-restricted newborn: a case report. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 35, n. 3, p. 402–404, maio 2011.

BAIK, A. *et al.* dentistry journal Fluoride Varnishes for Preventing Occlusal Dental Caries: A Review. 2021.

BALBANI, A. P. S.; STELZER, L. B.; MONTOVANI, J. C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 3, p. 400–406, 2006.

BARBAUD, A. Place of excipients in systemic drug allergy. **Immunology and allergy clinics of North America**, v. 34, n. 3, p. 671–679, 2014.

BARNI, S. *et al.* Adverse reaction to benzathine benzylpenicillin due to soy allergy: A case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–3, 6 jun. 2015.

BARTELS, C. L. *et al.* Parenteral nutrition-induced hypersensitivity in an adolescent. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 36, n. 1, p. 117–121, jan. 2012.

BATCHELOR, J. M.; TODD, P. M. Music and matrimony - Hazards for the colophonium allergic patient. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 103, n. 8, p. 332–334, 1 ago. 2010.

BELAYNEH, A.; TADESE, E.; MOLLA, F. Safety and Biopharmaceutical Challenges of Excipients in Off-Label Pediatric Formulations. **International Journal of General Medicine**, v. 13, p. 1051, 2020.

BÉLIVEAU, S. *et al.* Type I hypersensitivity in an asthmatic child allergic to peanuts: was soy lecithin to blame? **Journal of cutaneous medicine and surgery**, v. 12, n. 1, p. 27–30, jan. 2008.

BENHAMOU, A. H. *et al.* State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. **Allergy**, v. 65, p. 283–289, 2010.

BENJAMIN, D. M. Reducing medication errors and increasing patient safety: Case studies in clinical pharmacology. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 43, n. 7, p. 768–783, 1 jul. 2003.

BILLS, B.; MANICKE, N. Using Sesame Seed Oil to Preserve and Preconcentrate Cannabinoids for Paper Spray Mass Spectrometry. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 31, n. 3, p. 675–684, 4 mar. 2020.

BOSSO, J. V.; SIMON, R. A. Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis Provoked by Food and Drug Additives. **Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives, Fourth Edition**, p. 340–352, 15 jan. 2009.

BREITENEDER, H.; MILLS, C. Structural bioinformatic approaches to understand cross-reactivity. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 50, n. 7, p. 628–632, 1 jul. 2006.

BUBLIN, M.; BREITENEDER, H. Cross-reactivity of peanut allergens. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 14, n. 4, p. 1–12, 1 abr. 2014.

CABALLERO, M. L.; QUIRCE, S. Immediate Hypersensitivity Reactions Caused by Drug Excipients: A Literature Review. **Journal of investigational allergology & clinical immunology**, v. 30, n. 2, p. 86–100, 2020.

CABANILLAS, B. *et al.* Pine nut allergy: Clinical features and major allergens characterization. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 56, n. 12, p. 1884–1893, dez. 2012.

CAGLAYAN-SOZMEN, S. *et al.* Hazardous Medications in Children with Egg, Red Meat, Gelatin, Fish, and Cow's Milk Allergy. **Medicina 2019, Vol. 55, Page 501**, v. 55, n. 8, p. 501, 19 ago. 2019.

CANTO, M. N. S. **O texto das bulas de remédio: um estudo para a compreensão do gênero.** Disponível em: <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/11961>>. Acesso em: 25 maio. 2022.

CENNI, E. *et al.* Biocompatibility and performance in vitro of a hemostatic gelatin sponge. <http://dx.doi.org/10.1163/156856200743959>, v. 11, n. 7, p. 685–699, 1 jan. 2012.

CHRISTIE, L. Nutrition basics in food allergy. **Current allergy reports**, v. 1, n. 1, p. 80–87, 2001.

COSTA, C. Alergia a Peixe. 2018.

CREVEL, R. W. R.; KERKHOFF, M. A. T.; KONING, M. M. G. Allergenicity of refined vegetable oils. **Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 38, n. 4, p. 385–393, 2000.

CRISTINA RAMALHO, V.; JORGE, N. ANTIOXIDANTES UTILIZADOS EM ÓLEOS, GORDURAS E ALIMENTOS GORDUROSOS. **Quim. Nova**, v. 29, n. 4, p. 755–760, 2006.

CROMPTON, G. K. How to achieve good compliance with inhaled asthma therapy. **Respiratory Medicine**, v. 98, n. SUPPL. 2, p. S35–S40, 1 out. 2004.

CURRY, E. J.; WARSHAW, E. M. Benzyl alcohol allergy: Importance of patch testing with personal products. **Dermatitis**, v. 16, n. 4, p. 203–208, 2005.

CUTLER, D. M. Practical Steps to Make Health Care Better. **JAMA**, v. 321, n. 20, p. 1962–1963, 28 maio 2019.

DA SILVA, A. V. A. *et al.* Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 3, p. 397–405, jul. 2008.

DAWN, L.; WHITED, L. Dimercaprol. **Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient**, p. 2791–2794, 30 ago. 2021.

DEMOLY, P.; BOUSQUET, J. Epidemiology of drug allergy. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 1, n. 4, p. 305–310, 2001.

DEPPERMAN, C. Platelets and vascular integrity. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1428739>, v. 29, n. 6, p. 549–555, 18 ago. 2018.

DESCOTES, J.; CHOQUET-KASTYLEVSKY, G. Gell and Coombs's classification: is it still valid? **Toxicology**, v. 158, n. 1–2, p. 43–49, 2 fev. 2001.

DISPENZA, M. C. Classification of hypersensitivity reactions. **Allergy and asthma proceedings**, v. 40, n. 6, p. 470–473, 1 nov. 2019.

DOSHI, A. B.; MOSHFEGHI, D. M.; JACK, R. L. Anaphylactoid reaction after verteporfin therapy. **American journal of ophthalmology**, v. 140, n. 5, p. 936–937, nov. 2005.

DRESSMAN, J. B. *et al.* Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: Acetylsalicylic acid. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 8, p. 2653–2667, 2012.

DUCONSEILLE, A. *et al.* Gelatin structure and composition linked to hard capsule dissolution: A review. **Food Hydrocolloids**, v. 43, p. 360–376, 1 jan. 2015.

EDA, A. *et al.* Acute allergic reaction due to milk proteins contaminating lactose added to corticosteroid for injection. **Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology**, v. 58, n. 1, p. 137–139, 2009.

ELHKIM, M. O. *et al.* New considerations regarding the risk assessment on

Tartrazine An update toxicological assessment, intolerance reactions and maximum theoretical daily intake in France. **Regulatory toxicology and pharmacology : RTP**, v. 47, n. 3, p. 308–316, abr. 2007.

ELLIOTT, M.; LIU, Y. The nine rights of medication administration: an overview. <http://dx.doi.org/10.12968/bjon.2010.19.5.47064>, v. 19, n. 5, p. 300–305, 27 set. 2013.

ESWARAN, S.; TACK, J.; CHEY, W. D. Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 40, n. 1, p. 141–162, 2011.

FAROOQUE, S.; KENNY, M.; MARSHALL, S. D. Anaphylaxis to intravenous gelatin-based solutions: a case series examining clinical features and severity. **Anaesthesia**, v. 74, n. 2, p. 174–179, 1 fev. 2019.

FARRUGIA, A. Safety of Plasma Volume Expanders. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 51, n. 3, p. 292–300, 1 mar. 2011.

FAYED, B. E.; TAWFIK, A. F.; YASSIN, A. E. B. Optimization of amino acid-stabilized erythropoietin parenteral formula: In vitro and in vivo assessment. **Acta Pharmaceutica**, v. 66, n. 1, p. 69–82, 31 mar. 2016.

FERREIRA, A. C. M. **Recuperação integral e caracterização de biomoléculas do resíduo do processamento da tilápia *Oreochromis niloticus* e suas aplicações na produção de micropartículas**. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/33648>>. Acesso em: 8 abr. 2022.

FERREIRA, C. T.; SEIDMAN, E. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 1, p. 7–20, fev. 2007.

FIOCCHI, A. *et al.* Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 126, n. 6, 2010.

FLEISCHER, D. M. *et al.* The natural progression of peanut allergy: Resolution and the possibility of recurrence. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 112, n. 1, p. 183–189, 1 jul. 2003.

FORD, S. A. *et al.* Anaphylactic or anaphylactoid reactions in patients undergoing cardiac surgery. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 15, n. 6, p. 684–688, 2001.

FRANZ, N.; PLEVA, M.; NORDBECK, S. Lipid Emulsion Therapies and Type 1 Hypersensitivity Reactions: Risk Assessment and Management. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 36, n. 2, p. 398–405, 1 abr. 2019.

GANGUR, V.; KELLY, C.; NAVULURI, L. Sesame allergy: a growing food allergy of global proportions? **Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v.

95, n. 1, 2005.

GOMES, E. R.; DEMOLY, P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 5, n. 4, p. 309–316, 2005.

GOMEZ-GUILLEN, M. C. *et al.* Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. **Food Hydrocolloids**, v. 25, n. 8, p. 1813–1827, dez. 2011.

GU, X. *et al.* Identification of IgE-binding proteins in soy lecithin. **International archives of allergy and immunology**, v. 126, n. 3, p. 218–225, 2001.

GUIMARÃES, G. M. **Conhecimentos sobre alergia sob um olhar investigativo.** [s.l: s.n.].

GULLAPALLI, R. P. Soft Gelatin Capsules (Softgels). **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 10, p. 4107–4148, 1 out. 2010.

GURA, K. M.; CALKINS, K. L.; PUDER, M. Use of Fish Oil Intravenous Lipid Emulsions as Monotherapy in the Pediatric Intestinal Failure Patient: Beyond the Package Insert. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 35, n. 1, p. 108–118, 1 fev. 2020.

HASHIM, P. *et al.* **Collagen in food and beverage industries.** Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Collagen-in-food-and-beverage-industries-Hashim-Ridzwan/16c5c041c51f56cdb9ef0f8958ccc967f6ccf632>>. Acesso em: 30 abr. 2022.

HEMPEL, S. *et al.* **Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease - PubMed.** Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23126627/>>. Acesso em: 21 abr. 2022.

HØST, A. *et al.* Allergy testing in children: why, who, when and how? **Allergy**, v. 58, n. 7, p. 559–569, 1 jul. 2003.

HUSTON, R. K.; BAXTER, L. M.; LARRABEE, P. B. Neonatal parenteral nutrition hypersensitivity: A case report implicating bisulfite sensitivity in a newborn infant. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 33, n. 6, p. 691–693, 11 nov. 2009.

HWANG, L. S. Sesame Oil. **Bailey's Industrial Oil and Fat Products**, 15 jul. 2005.

HYSLOP, D. B. Enzymatic Coagulation of Milk. **Advanced Dairy Chemistry—1 Proteins**, p. 839–878, 2003.

IONOVA, Y.; WILSON, L. Biologic excipients: Importance of clinical awareness of inactive ingredients. **PLOS ONE**, v. 15, n. 6, p. e0235076, 1 jun. 2020.

JENKINS, S.; CLIFTON, M. **Gelofusine allergy - The need for identification**

jewellery. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12092878/>>. Acesso em: 3 maio. 2022.

KALASZ, H.; ANTAL, I. Drug Excipients. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 21, p. 2535–2563, 31 ago. 2006.

KAMALA KUMARI, P. *et al.* Alternative to Artificial Preservatives. **Systematic Reviews in Pharmacy**, v. 10, 2019.

KARCH, A. M.; KARCH, F. E. It was a shock. **The American journal of nursing**, v. 103, n. 6, p. 27, 2003.

KARLBERG, A. T.; HAGVALL, L. Colophony: Rosin in Unmodified and Modified Form. **Kanerva's Occupational Dermatology**, p. 607–624, 1 jan. 2020.

KATTAN, J. D. *et al.* Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 128, n. 1, p. 215–218, 2011.

KECHAGIA, M. *et al.* Health Benefits of Probiotics: A Review. **ISRN Nutrition**, v. 2013, p. 1–7, 2 jan. 2013.

KELSO, J. M. Potential food allergens in medications. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 133, Junho. 2014.

KELSO, J. M. *et al.* Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 130, n. 1, p. 25–43, jul. 2012.

KHORIATY, E. *et al.* Intraoperative anaphylaxis induced by the gelatin component of thrombin-soaked gelfoam in a pediatric patient. **Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v. 108, n. 3, p. 209–210, 2012.

KOURANI, E. *et al.* Advances in Fish Allergy in 2018. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 29, n. 6, p. 414–421, 2019.

KUEHN, A.; HILGER, C.; HENTGES, F. Anaphylaxis provoked by ingestion of marshmallows containing fish gelatin. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 123, n. 3, p. 708–709, 2009.

LAM, H. Y. *et al.* Cow's milk allergy in adults is rare but severe: both casein and whey proteins are involved. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 38, n. 6, p. 995–1002, 1 jun. 2008.

LAND, M. H.; PIEHL, M. D.; BURKS, A. W. Near fatal anaphylaxis from orally administered gelatin capsule. **The journal of allergy and clinical immunology. In practice**, v. 1, n. 1, p. 99–100, jan. 2013.

LASLEY, M. V. Anaphylaxis after Booster Influenza Vaccine Due to Gelatin

Allergy. <http://www.liebertpub.com/pai>, v. 20, n. 3, p. 201–205, 25 nov. 2007.

LE, N. T. T. *et al.* Soy Lecithin-Derived Liposomal Delivery Systems: Surface Modification and Current Applications. **International Journal of Molecular Sciences** 2019, Vol. 20, Page 4706, v. 20, n. 19, p. 4706, 23 set. 2019.

LEE, C. H.; SINGLA, A.; LEE, Y. Biomedical applications of collagen. **International journal of pharmaceutics**, v. 221, n. 1–2, p. 1–22, 19 jun. 2001.

LEUNG, A. M.; BRAVERMAN, L. E. Consequences of excess iodine. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 10, n. 3, p. 136, 2014.

LIED, G. A.; LUND, K. B.; STORAAS, T. Intraoperative anaphylaxis to gelatin-based hemostatic agents: a case report. **Journal of Asthma and Allergy**, v. 12, p. 163, 2019.

LIN, J. *et al.* A bioinformatics approach to identify patients with symptomatic peanut allergy using peptide microarray immunoassay. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 129, n. 5, 2012.

LLOYD, M. **Iodine allergy: a medical myth: review article**. Disponível em: <<https://journals.co.za/doi/abs/10.10520/EJC172582>>. Acesso em: 25 abr. 2022.
LOPATA, A. L.; O'HEHIR, R. E.; LEHRER, S. B. Shellfish allergy. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 40, n. 6, p. 850–858, 1 jun. 2010.

MACWAN, S. R. *et al.* Whey and its Utilization. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 5, n. 8, p. 134–155, 15 ago. 2016.

MAIELLO, N. *et al.* Severe allergic reaction to lactulose in a child with milk allergy. **Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v. 107, n. 1, p. 85, jul. 2011.

MANSOUR, R. **Natural Dyes and Pigments: Extraction and Applications**. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=QDxDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA75&dq=dyes++medicines&ots=HVewK8x4CQ&sig=Gat-njuo_BQ3NqKC5klzfBgJzdo#v=onepage&q=dyes+medicines&f=false>. Acesso em: 3 maio. 2022.

MARK, B. J.; BEATY, A. D.; SLAVIN, R. G. Are fish oil supplements safe in finned fish-allergic patients? **Allergy and asthma proceedings**, v. 29, n. 5, p. 528–529, set. 2008.

MARREL, J.; CHRIST, D.; SPAHN, D. R. Anaphylactic shock after sensitization to gelatin. **BJA: British Journal of Anaesthesia**, v. 107, n. 4, p. 647–648, 1 out. 2011.

MARTA, S.; SAAD, I.; SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 1, p. 1–16, mar. 2006.

MARTÍN-MUÑOZ, M. F. *et al.* Anaphylactic reaction to probiotics. Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. **Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology**, v. 23, n. 8, p. 778–784, dez. 2012.

MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 5, p. 449–460, out. 2006.

MEINERS, M. M.; BERGSTEN-MENDES, G. Drug prescription for hospitalized pediatric patients: how can the quality be evaluated? **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 47, n. 4, p. 332–337, 2001.

MIRAKIAN, R. *et al.* BSACI guidelines for the management of drug allergy. **Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 39, n. 1, p. 43–61, jan. 2009.

MORENO, F. J. Gastrointestinal digestion of food allergens: Effect on their allergenicity. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 61, n. 1, p. 50–60, 1 jan. 2007.

MORISSET, M. *et al.* Allergy to Cow Milk Proteins Contaminating Lactose, Common Excipient of Dry Powder Inhalers for Asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 117, n. 2, p. S95, fev. 2006.

MÜHLENBEIN, S.; PFÜTZNE, W. Sesame allergies: clinical significance, diagnosis, and therapy. **Allergo Journal International 2018 27:3**, v. 27, n. 3, p. 97–105, 12 fev. 2018.

MUKHERJEE, S.; JOHN, S. Lactulose. **xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference**, p. 1–3, 19 jul. 2021.

MUKHTAR, M. *et al.* First report on Ambisome-associated allergic reaction in two Sudanese leishmaniasis patients. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 85, n. 4, p. 644–645, out. 2011.

MULLINS, R. J. *et al.* Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- α -1,3-galactose. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 5, p. 1334–1342.e1, 2012.

NGUYEN-LUU, N. U. *et al.* Inadvertent exposures in children with peanut allergy. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 23, n. 2, p. 134–140, 1 mar. 2012.

NOVELLO, D. *et al.* **A Importância dos Ácidos Graxos ω -3 e ω -6 para a Prevenção de Doenças e na Saúde Humana.** **Revista Salus**, v. 2, n. 1, 19 abr. 2010.

NOWAK-WEGRZYN, A. *et al.* Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 113, n. 3, p. 558–560, 2004.

NUNN, T.; WILLIAMS, J. Formulation of medicines for children. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, n. 6, p. 674–676, 1 jun. 2005.

NYBO, M.; MADSEN, J. S. Serious Anaphylactic Reactions due to Protamine Sulfate: A Systematic Literature Review. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 103, n. 2, p. 192–196, 1 ago. 2008.

O'DONNELL, B.; MEISSNER, H.; GUPTA, V. Dronabinol. **Pharma-Kritik**, v. 24, n. 8, p. 29–31, 20 nov. 2021.

OLSEN, D. *et al.* Recombinant collagen and gelatin for drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 55, n. 12, p. 1547–1567, 28 nov. 2003.

PALLER, A. S. *et al.* Fluocinolone acetonide 0.01% in peanut oil: Therapy for childhood atopic dermatitis, even in patients who are peanut sensitive. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 48, n. 4, p. 569–577, 1 abr. 2003.

PARISI, C. A. S. *et al.* Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. **Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 43, n. 2, p. 249–254, fev. 2013.

PATEL, A.; BAHNA, S. L. Immediate hypersensitivity reactions to corticosteroids. **Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v. 115, n. 3, p. 178–182.e3, 1 set. 2015.

PATJA, A. *et al.* Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. **Pediatrics**, v. 107, n. 2, 2001.

PAWAR, S.; KUMAR, A. Issues in the Formulation of Drugs for Oral Use in Children. **Pediatric Drugs 2002 4:6**, v. 4, n. 6, p. 371–379, 21 ago. 2012.

PEDROSA, M. *et al.* Shellfish Allergy: a Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology 2014 49:2**, v. 49, n. 2, p. 203–216, 29 maio 2014.

PEREIRA, A. C. DA S.; MOURA, S. M.; CONSTANT, P. B. L. Alergia alimentar: sistema imunológico e principais alimentos envolvidos. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 29, n. 2, p. 189–200, 15 dez. 2008.

PEREIRA, B. M.; BORTOTO, J. B.; FRAGA, G. P. Agentes hemostáticos tópicos em cirurgia: revisão e perspectivas. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 45, n. 5, 18 out. 2018.

PINSON, M. L.; WAIBEL, K. H. Safe administration of a gelatin-containing vaccine in an adult with galactose- α -1,3-galactose allergy. **Vaccine**, v. 33, n. 10, p. 1231–1232, 2015.

POLÔNIO, M. L. T.; PERES, F. Food additive intake and health effects: Public

health challenges in Brazil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 25, n. 8, p. 1653–1666, 2009.

POOL, V. *et al.* Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. **Pediatrics**, v. 110, n. 6, 2002.

PRESCOTT, S. L.; BJÖRKSTÉN, B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 120, n. 2, p. 255–262, 1 ago. 2007.

Progesterone Therapy for Menopause | The Centre for Menstrual Cycle and Ovulation Research. Disponível em: <<https://www.cemcor.ubc.ca/resources/progesterone-therapy-menopause>>. Acesso em: 14 abr. 2022.

RAMAN, M. *et al.* Parenteral Nutrition and Lipids. **Nutrients 2017, Vol. 9, Page 388**, v. 9, n. 4, p. 388, 14 abr. 2017.

RANDHAWA, S.; BAHNA, S. L. Hypersensitivity reactions to food additives. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 9, n. 3, p. 278–283, jun. 2009.

REKER, D. *et al.* “Inactive” ingredients in oral medications. **Science translational medicine**, v. 11, n. 483, 2019.

ROBBINS, K. A.; KEET, C. A. Intraoperative anaphylaxis likely due to Gelfoam in a pediatric patient undergoing liver biopsy. **Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v. 114, n. 6, p. 531–533, 1 jun. 2015.

ROUAZ, K. *et al.* Excipients in the Paediatric Population: A Review. **Pharmaceutics 2021, Vol. 13, Page 387**, v. 13, n. 3, p. 387, 13 mar. 2021.

ROUJEAU, J. C. Immune Mechanisms in Drug Allergy. **Allergology International**, v. 55, n. 1, p. 27–33, 1 jan. 2006.

ROUX, K. H.; TEUBER, S. S.; SATHE, S. K. Tree Nut Allergens. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 131, n. 4, p. 234–244, 2003.

RUSSELL, W. J.; FENWICK, D. G. Anaphylaxis to Haemaccel and cross reactivity to Gelofusin. **Anaesthesia and intensive care**, v. 30, n. 4, p. 481–483, 2002.

SAKAGUCHI, M. *et al.* IgE antibody to fish gelatin (type I collagen) in patients with fish allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 106, n. 3, p. 579–584, 1 set. 2000.

SAKAGUCHI, M.; INOUE, S. Anaphylaxis to gelatin-containing rectal suppositories. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 108, n. 6, p.

1033–1034, 1 dez. 2001.

SAKAGUCHI, M.; MIYAZAWA, H.; INOUE, S. Specific IgE and IgG to gelatin in children with systemic cutaneous reactions to Japanese encephalitis vaccines. **Allergy**, v. 56, n. 6, p. 536–539, 2001.

SANT'ANNA, C. M. R. Molecular modeling methods in the study and design of bioactive compounds: An introduction. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 1, 2009.

SANTORO, A. *et al.* Allergic reactions to cow's milk proteins in medications in childhood. **Acta bio-medica : Atenei Parmensis**, v. 90, n. 3- S, p. 91–93, 2019.

SARMA, N.; GHOSH, S. Clinico-allergological pattern of allergic contact dermatitis among 70 Indian children. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 76, n. 1, p. 38–44, 1 jan. 2010.

SASSEVILLE, D. Hypersensitivity to preservatives. **Dermatologic therapy**, v. 17, n. 3, p. 251–263, 2004.

SAVAGE, J. H. *et al.* The natural history of soy allergy. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 125, n. 3, p. 683–686, mar. 2010.

SCHABELMAN, E.; WITTING, M. The relationship of radiocontrast, iodine, and seafood allergies: a medical myth exposed. **The Journal of emergency medicine**, v. 39, n. 5, p. 701–707, 2010.

SCHEFFLER, S. A. *et al.* Disguised Dairy: Anaphylaxis to “Hidden” Allergens in Routine Vaccinations in Child with Severe Cow's Milk Allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 143, n. 2, p. AB57, 1 fev. 2019.

SCHUH, R. S.; BRUXEL, F.; TEIXEIRA, H. F. Physicochemical properties of lecithin-based nanoemulsions obtained by spontaneous emulsification or high-pressure homogenization. **Química Nova**, v. 37, n. 7, p. 1193–1198, 2014.

SHARP, M. F.; LOPATA, A. L. Fish Allergy: In Review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology 2013 46:3**, v. 46, n. 3, p. 258–271, 27 fev. 2013.

SHEK, L. P. C. *et al.* Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. **Allergy**, v. 60, n. 7, p. 912–919, jul. 2005.

SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 120, n. 3, p. 491–503, set. 2007.

SIMON, A. K.; HOLLANDER, G. A.; MCMICHAEL, A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 282, n. 1821, 22 dez. 2015.

SINGH, J.; DAFTARY, A. Iodinated Contrast Media and Their Adverse Reactions. **Journal of Nuclear Medicine Technology**, v. 36, n. 2, p. 69–74, 1 jun. 2008.

SKOLNICK, H. S. *et al.* The natural history of peanut allergy. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 107, n. 2, p. 367–374, 2001.

SMITHERS, G. W. Whey and whey proteins—From ‘gutter-to-gold’. **International Dairy Journal**, v. 18, n. 7, p. 695–704, 1 jul. 2008.

SOLÉ, D. *et al.* Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 2, n. 1, p. 7–38, 2018.

SONI, M. G. *et al.* Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. **Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 39, n. 6, p. 513–532, 2001.

SOUZA, F. S. *et al.* Prebióticos, probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento das doenças alérgicas. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n. 1, p. 86–97, 2010.

SPAGNOLO, E. V. *et al.* Lethal Anaphylactic Reaction to Intravenous Gelatin in the Course of Surgery. **American journal of therapeutics**, v. 23, n. 6, p. e1344–e1346, 28 nov. 2016.

SPENCER, H. T. *et al.* Intraoperative anaphylaxis to gelatin in topical hemostatic agents during anterior spinal fusion: a case report. **The Spine Journal**, v. 12, n. 8, p. e1–e6, 1 ago. 2012.

SPINDOLA, M. A. C. *et al.* Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) – Parte I: tratamento e orientação pós-crise. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 70, n. 5, p. 534–548, 18 dez. 2020.

STEFANI, G. *et al.* **Presença de corantes e lactose em medicamentos: avaliação de 181 produtos.** Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=175>. Acesso em: 3 maio. 2022.

STRICKLEY, R. G. Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations. **Pharmaceutical Research** 2004 21:2, v. 21, n. 2, p. 201–230, fev. 2004.

SWAMY, P. V. *et al.* Design and Evaluation of Rectal Suppositories of Carvedilol. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**, v. 2, n. 3, p. 654–660, 30 nov. 2009.

SWOBODA, I. *et al.* Recombinant Carp Parvalbumin, the Major Cross-Reactive Fish Allergen: A Tool for Diagnosis and Therapy of Fish Allergy. **The Journal of**

Immunology, v. 168, n. 9, p. 4576–4584, 1 maio 2002.

SZTAJNKRYCER, M. D. Valproic Acid Toxicity: Overview and Management. <https://doi.org/10.1081/CLT-120014645>, v. 40, n. 6, p. 789–801, 2002.

TAN, J. W.; JOSHI, P. Egg allergy: An update. 2013.

TAYLOR, S. L.; HEFLE, S. L. Ingredient and labeling issues associated with allergenic foods. **Allergy**, v. 56, n. 67, p. 64–69, 2001.

TAYLOR, S. L.; KABOUREK, J. L.; HEFLE, S. L. Fish Allergy: Fish and Products Thereof. **Journal of Food Science**, v. 69, n. 8, p. R175–R180, 1 out. 2004.

TEUBER, S. S. How can foods, additives and drugs affect the patient with asthma? **New Jersey: Humana Pr Inc**, 2006.

TONAZIO, L. *et al.* Reações Adversas dos Adjuvantes Farmacêuticos Presentes em Medicamentos para Uso Pediátrico. **HU Revista**, v. 37, n. 1, 21 set. 2011.

ULBRICHT, C. Arthritis: An Integrative Approach: A Natural Standard Monograph. <https://home.liebertpub.com/act>, v. 16, n. 4, p. 229–241, 3 ago. 2010.

URSINO, M. G. *et al.* Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. **Regulatory toxicology and pharmacology : RTP**, v. 60, n. 1, p. 93–105, 1 jun. 2011.

VAIDYA, S. J. *et al.* Anaphylactic reaction to liposomal amphotericin B. **The Annals of pharmacotherapy**, v. 36, n. 9, p. 1480–1481, 2002.

VALENTA, C.; WANKA, M.; HEIDLAS, J. Evaluation of novel soya-lecithin formulations for dermal use containing ketoprofen as a model drug. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 63, n. 1–2, p. 165–173, 3 jan. 2000.

VALENZUELA, P. M. *et al.* Environmental pediatrics: an emerging issue. **Jornal de pediatria**, v. 87, n. 2, p. 89–99, mar. 2011.

VICKERY, B. P. *et al.* Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. **Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v. 105, n. 6, p. 444–450, dez. 2010.

VILENSKY, J. A.; REDMAN, K. British anti-Lewisite (dimercaprol): An amazing history. **Annals of Emergency Medicine**, v. 41, n. 3, p. 378–383, 1 mar. 2003.

VILLACIS, J. *et al.* Do shrimp-allergic individuals tolerate shrimp-derived glucosamine? **Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 36, n. 11, p. 1457–1461, nov. 2006.

WAGNER, A. O. *et al.* Effects of different nitrogen sources on the biogas production – a lab-scale investigation. **Microbiological Research**, v. 167, n. 10, p. 630–636, 20 dez. 2012.

WANG, J. *et al.* Efficient conversion of N-acetyl-D-glucosamine into nitrogen-containing compound 3-acetamido-5-acetylfuran using amino acid ionic liquid as the recyclable catalyst. **Science of The Total Environment**, v. 710, p. 136293, 25 mar. 2020.

WAQAS, M. K. *et al.* **Dermatological and cosmeceutical benefits of Glycine max (soybean) and its active components - PubMed**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25850195/>>. Acesso em: 3 maio. 2022.

WERTZ, H.; JÄKEL, O. Influence of iodine contrast agent on the range of ion beams for radiotherapy. **Medical Physics**, v. 31, n. 4, p. 767–773, 1 abr. 2004.

WHEATLEY, L. M. *et al.* Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 136, n. 2, p. 262- 271.e2, 1 ago. 2015.

WILD, L. G.; LEHRER, S. B. Fish and shellfish allergy. **Current Allergy and Asthma Reports 2005 5:1**, v. 5, n. 1, p. 74–79, 2005.

WOOD, R. A. *et al.* The natural history of milk allergy in an observational cohort. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 3, p. 805- 812.e4, 1 mar. 2013.

WORM, M.; STERRY, W.; ZUBERBIER, T. Gelatin-induced urticaria and anaphylaxis after tick-borne encephalitis vaccine. **Acta dermato-venereologica**, v. 80, n. 3, p. 232, 2000.

ZAHEDIPOUR, F. *et al.* Molecular mechanisms of anticancer effects of Glucosamine. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 95, p. 1051–1058, 1 nov. 2017.

ZUKIEWICZ-SOBCZAK, W. A. *et al.* Causes, symptoms and prevention of food allergy. **Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii**, v. 30, n. 2, p. 113, 2013.