

AVANÇOS NA IMUNOLOGIA E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA O MANEJO DE ALERGIAS

ADVANCES IN IMMUNOLOGY AND THERAPEUTIC STRATEGIES FOR THE MANAGEMENT OF ALLERGIES

¹CARDOSO, Gabriella Amaral; ²ANTUNES, Livia Lopes, ³GATTI, Luciano Lobo; ⁴SILVA, Douglas Fernandes.

^{1a4}Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

RESUMO

Reações de hipersensibilidade são respostas imunológicas que acontecem após uma exposição a um determinado antígeno. Progressos nas biológicas celular e molecular permitem que tratamentos mais eficientes e personalizados sejam produzidos, como a imunoterapia com veneno em reações alérgicas a picadas de insetos e o desenvolvimento de vacinas para hipersensibilidade a um determinado alimento. OBJETIVO: Este trabalho buscou revisar os novos avanços na imunologia e táticas terapêuticas no manejo de alergias, desta forma, enfatizou a complexidade das reações de alergia mediadas por imunoglobulina E (IgE) e células T, que se manifestam como anafilaxia sistêmica ou localizadas. METODOLOGIA: O estudo foi realizado por meio de uma revisão de literatura com estudos que foram selecionados a partir de uma pesquisa feita em diferentes bases de dados, sendo um total de 17 artigos utilizados no final. CONCLUSÃO: Essa revisão destacou que os avanços na imunologia e no manejo de alergias mostrou um grande potencial no tratamento de hipersensibilidade. Nesse contexto, o biomédico exerce um papel central, sendo fundamental no desenvolvimento de pesquisas que podem impulsionar novas tecnologias. Desse modo, a evolução no campo da biomedicina e da imunologia podem melhorar a compreensão de doenças e expandir fronteiras de tratamentos.

Palavras-chave: Hipersensibilidade; Alergia; Anafilaxia; Biotecnologia; Biomarcadores; Imunoglobulina E (Ige); Imunoterapia; Terapia Genética; Biomarcadores.

ABSTRACT

Hypersensitivity reactions are immunological responses that occur after exposure to a certain antigen. Progress in cellular and molecular biology allows more efficient and personalized treatments to be delivered, such as venom immunotherapy for allergic responses to insect stings and the development of vaccines for food hypersensitivity. OBJECTIVE: This work sought to review new advances in immunology and therapeutic tactics in the management of allergies, thus emphasizing the complexity of allergy reactions mediated by immunoglobulin E (IgE) and T cells, which manifest as systemic or localized anaphylaxis. METHODOLOGY: The study was carried out through a literature review with studies that were selected from a search carried out in different databases, with a total of 22 articles used in the end. CONCLUSION: This review highlighted that advances in immunology and allergy management have shown great potential in the treatment of hypersensitivity. In this context, biomedicine plays a central role, being fundamental in the development of research that can transfer new technologies. In this way, developments in the field of biomedicine and immunology can improve the understanding of diseases and expand the frontiers of treatments.

Keywords: Hypersensitivity; Allergy; Anaphylaxis; Biotechnology; Biomarkers; Immunoglobulin E (Ige); Immunotherapy; Gene Therapy; Biomarkers.

INTRODUÇÃO

Reação de hipersensibilidade ou alergia é uma resposta imune que é elaborada após a exposição a um certo antígeno (De Revisão *et al.*, 2001). Segundo os mesmos autores, esse contato gera uma resposta inflamatória que pode ser

excessiva, como na anafilaxia, ou localizada, lesionando áreas precisas como as vias respiratórias.

Os autores Correa e Zuliani (Revisão *et al.* 2001) explicam as reações de hipersensibilidade alérgica à picada de insetos por IgE, que podem resultar em estrias linfagíticas, mas se distingue da celulite por sua ligeira manifestação e pela falta de sintomas sistêmicos. Em pacientes com histórico de reações locais amplas, o risco de uma futura SR é mínimo, sendo inferior a 10% e para anafilaxias graves, o risco é menos de 3%.

No Brasil, não há porcentagem significativa de mortes por anafilaxia. No entanto nos EUA, até 5% da população sofreu com essa condição, sendo fatal apenas menos de 1%, segundo os autores Turner *et al.* (Turner *et al.*, 2017). A proporção de óbitos relacionados à anafilaxia não alimentar foi de 11:1000 na Austrália. Na Dinamarca, a mortalidade de pacientes por choque anafilático em um período de admissão de 30 dias foi inferior a 1%. A causa mais frequente de anafilaxia fatal em vários países são os medicamentos (Solé *et al.*, 2018). Contudo, os avanços na biologia molecular e celular têm proporcionado novas perspectivas, permitindo o desenvolvimento de terapias biológicas direcionadas, como os anticorpos monoclonais, que oferecem tratamentos mais eficazes e personalizados.

Desta forma, o desenvolvimento das práticas imunológicas possibilita novos ângulos para tratamentos mais eficientes e personalizados. O estudo conduzido pelos autores Abrams e Golden (Abrams e Golden 2020) demonstrou tecnologias como a Imunoterapia com Veneno de *Hymenoptera* (VIT) extremamente eficaz que pode reduzir de forma significativa os riscos de futuras reações sistêmicas em indivíduos com predisposição a anafilaxia a picadas de insetos. Outro exemplo de tecnologias inovadoras foi descrito pelos autores Han, X et al (Han *et al.*, 2020), que é o uso de terapia genética para tratar distúrbios alérgicos. ARA-LAMP-Vax é uma vacina de DNA de membrana ligada ao lisossomo (LAMP) multivalente de plasmídeo único (Ara h1, h2, h3) que é codificada para hipersensibilidade a amendoim.

No entanto, há desafios consideráveis como a urgência de tratamentos mais eficazes e uma análise contínua e de implantação de inovações na imunologia são essenciais para vencer tais desafios e proporcionar terapias superiores para o quadro de alérgenos.

Desta forma, este trabalho de revisão teve como objetivo explorar os últimos avanços na imunologia e as táticas terapêuticas promissoras para o manejo de

alergias, com destaque nas novas tecnologias aplicadas ao tratamento. Esta revisão buscou identificar as relevantes inovações no campo, analisando, desta forma, a importância das terapias imunomoduladoras, os desenvolvimentos na imunoterapia específica para alérgenos, e a função das biotecnologias de ponta, como a vacinas para alergia, edição gênica e as terapias baseadas em anticorpos monoclonais, na melhoria da eficácia e segurança dos tratamentos para pacientes alérgicos.

METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido mediante uma revisão da literatura, na qual os estudos foram cuidadosamente selecionados após uma extensa pesquisa realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: Jaci (*The Journal of Allergy and Clinical Immunology*); ASBAI (*Associação Brasileira de alergia e Imunologia*); Scielo (*Scientific Electronic Library Online*); Wiley Online Library; MDPI Journals; Science Direct; PubMed (*National Library of Medicine; Molecular Therapy; Frontiers in Allergy*; Conselho Regional de Biomedicina; Conselho Federal de Medicina; APJAI (*Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*); Termedia Publishing House; Karger Medical; Journal Wetenskap Health e Taylor&Francis Online.

A pesquisa nos bancos de dados foi realizada entre junho e setembro de 2024 e tema central: “avanços na imunologia e estratégias terapêuticas para o manejo de alergias”. Os termos-chave utilizados para a busca incluíram: “hipersensibilidade”, “alergia alimentar”, “imunoglobulina E”, “reações anafiláticas”, “imunoterapia”, “epigenética” e “CRISPR-Cas9”. Essas palavras-chave foram combinadas com termos relevantes, como imunoterapia específicas para alérgenos, biomarcadores moleculares, terapias monoclonais, modulação genética, edição genica e tecnologias inovadoras, a fim de obter uma compreensão abrangente das novas tecnologias genéticas aplicadas na área da saúde e sua relação com o campo biomédico. Os artigos tiveram como base descritores criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido (<http://decs.bvs.br/homepage.htm>) a partir do MeSH - *Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine (NLM)*, que permite a terminologia em comum em português, inglês e espanhol.

Os preceitos de inserção dos artigos escolhidos para o desenvolvimento da pesquisa foram: Artigos publicados em revistas ordenadas nos elementos citados anteriormente, artigos publicados no dialeto inglês, português e espanhol, e artigos

publicados no período de 2001 a 2023. Foram rejeitados artigos que não eram relevantes aos descritores do tema predeterminado e que não abordassem alergias, hipersensibilidade, imunologia, ou inovações tecnológicas no diagnóstico e tratamento de reações alérgicas. Somente estudos voltados a compreensão dos avanços na imunoterapia de alérgenos foram considerados.

DESENVOLVIMENTO

Reações não mediadas por IgE não se evidenciam de forma urgente e são primordialmente definidas pela hipersensibilidade mediada por células (Solé *et al.* 2018). Apesar de aparentar envolver a mediação dos linfócitos T, ainda há muitos elementos que demandam de investigação extra nesse tipo de reação. Solé D, *et al.*, (Solé *et al.*, 2018) apontam as manifestações de alergia mediada por alimentos (Tabela 1).

Tabela 1- Manifestações de alergia alimentar de acordo com o mecanismo envolvido.

	Mediada por IgE	Mediada por IgE e célula (misto)	Não mediada por IgE
Pele	Urticária, angioedema, <i>rash</i> eritematoso morbilliforme, rubor	Dermatite atópica	Dermatite herpetiforme Dermatite de contato
Respiratório	Rinoconjuntivite alérgica Broncoespasmo agudo	Asma	Hemossiderose induzida por alimento (Síndrome de Heiner)
Gastrointestinal	Síndrome de alergia oral Espasmo intestinal agudo	Esofagite eosinofílica (EoE) Gastrite eosinofílica Gastroenterite eosinofílica	Síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES) Síndrome da proctocolite induzida por proteína alimentar (FPIPS) Síndrome de enteropatia induzida por proteína alimentar
Cardiovascular	Tontura e desmaio		
Miscelânea	Cólicas e contrações uterinas Sentimento de "morte iminente"		
Sistêmicas	Anafilaxia Anafilaxia por exercício dependente de alimento		

Fonte: (SOLÉ *et al.*, 2018)

Já em 2001, os autores Correa e Zuliani (De Revisão *et al.* 2001) já afirmava das manifestações alérgicas nos primeiros 12 meses de vida, que apontam episódios no decorrer do período pré-natal, como a exposição a alérgenos ou outras substâncias, são capazes de causar alterações no desenvolvimento e na maturação do sistema imunológico. A figura 1 ilustra o aumento da liberação de imunoglobulina E (IgE) em entidades geneticamente predispostas.

Figura 1- Representação esquemática dos mecanismos de sensibilização e resposta alérgica



Fonte: (De Revisão *et al.* 2001).

A alergia alimentar atualmente, segundo os autores Solé D, *et al.* (Solé *et al.*, 2018), é estimada como um problema anormal de saúde pública devida uma resposta que ocorre em seguida ao consumo ou interação com dados alimentos. Para tanto, segundo os mesmos autores, as reações de hipersensibilidade a alimentos são conceituadas com base no meio imunológico envolvido. (Solé *et al.* 2018).

Nos últimos anos, segundo os autores Han *et al.* (Han *et al.*, 2020), a compreensão dos mecanismos imunológicos subjacentes às alergias tem avançado significativamente, impulsionando o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. As alergias, caracterizadas por respostas imunológicas exacerbadas a substâncias normalmente inofensivas, como pólen, alimentos e ácaros, afetam milhões de pessoas em todo o mundo, causando um impacto substancial na qualidade de vida e sobrecarregando os sistemas de saúde. De acordo com os mesmos autores, os avanços mais recentes na imunologia das alergias abrem a possibilidade da discussão de estratégias terapêuticas atuais e futuras.

FUNDAMENTOS DA IMUNOLOGIA RELACIONADA ÀS ALERGIAS

A hipersensibilidade dependente de IgE a alérgenos, segundo os autores Kucuksezer *et al.* (Kucuksezer *et al.* 2020), se inicia com um alérgeno sendo capturado por células apresentadoras de antígenos (APC) que residem em áreas como pele, trato respiratório ou mucosa gastrointestinal, sendo processado em peptídeos em meio a transição de APC para os linfonodos, local no qual esses peptídeos alérgenos são apresentados a células T CD4+, dominante de IL-4 em meio a células T, que podem produzir citocinas do tipo Th2.

Baseando-se no mecanismo descrito pelo autor Moga (Moga 2020) de reação imunológica, as reações de hipersensibilidade são divididas em quatro grupos: tipo 1 (reação anafilática) que ocorre em um tempo rápido entre 2 e 2 minutos – 30 minutos após o indivíduo ser exposto novamente ao mesmo antígeno. Essas reações são sistêmicas, isso significa que causam choque e dispneia, que podem ser fatais.

Alguns exemplos de reações do tipo 1 são reações locais que causam eritema na pele e asma; reações do tipo 2 (reações citotóxicas), decorre da ativação do sistema complemento após sofrer um estímulo pela presença do complexo antígeno-anticorpo (Moga 2020). Esse complexo será destruído na superfície da célula-alvo, após o sistema complemento ser ativado, assim como os macrófagos, linfócitos e células T também poderão causar sua destruição.

Entre os exemplos dessa reação estão as reações que ocorrem em transfusões sanguíneas e rejeição de algum tecido transplantado; reações do tipo 3 (reações do complexo imune), é uma reação envolvendo anticorpos contra o antígeno que circula no soro (Moga, 2020). Essa exposição pode causar a formação de anticorpos principalmente do grupo IgG, que tendem a reagir e formar complexos antígeno-anticorpo que podem se alocar nos tecidos do corpo e ativar o sistema complemento. Esta ação pode destruir o complexo antígeno-anticorpo, assim como pode causar danos ao tecido envolvente.

A glomerulonefrite, segundo o autor Moga (Moga 2020) é um exemplo de doença que resulta dessa reação e causa danos aos glomerulares nos rins; por fim, a reação do tipo 4 (reação do tipo lenta), envolve um período de mais de 12h após a exposição ao antígeno devido a migração das células T e dos macrófagos. Essa reação é exposta a antígenos desconhecidos nos tecidos do corpo, caso uma pessoa seja exposta novamente ao mesmo antígeno, essa hipersensibilidade será lenta.

Um exemplo de reação lenta é um teste cutâneo para tuberculose, já que é

de conhecimento geral que *Mycobacterium tuberculosis* está presente em macrófagos usualmente, de modo que podem causar uma resposta imune (Moga 2020).

EPIDEMIOLOGIA DAS ALERGIAS

Os autores Feng *et al.* (Feng *et al.* 2023) realizaram um estudo entre os períodos de 2011 a 2021 sobre a prevalência da alergia alimentar (FA) nos continentes do mundo. Essa prevalência foi avaliada levando em consideração as estimativas de efeito agrupadas e seu valor de confiança. Os resultados da prevalência geral indicam que na Ásia foi de 4,3%, na América 3,2%, na Europa 4,8%, na África foi de 1,6% e 7,5% na Oceania. Os alimentos leite e ovo foram os mais comuns na FA (Feng *et al.* 2023).

Contudo, a prevalência de rinite alérgica em países industrializados sofreu um aumento de 12 vezes, 0,29% em 1966 para 3,44% no ano de 2001 até 5,19% em 2017 de acordo com a pesquisa dos autores Gutowska-Ślesik *et al.* (Gutowska-Ślesik *et al.* 2022).

Estudos também apontaram o crescimento nas taxas de dermatite atópica em homens que costumava ser 0,15% em 1926, aumentando para 2,90% em 2017, mesmo sendo uma condição ligada a infância podendo persistir até a fase adulta em alguns casos, agora podendo ser diagnosticados em adultos (Gutowska-Ślesik *et al.* 2022). Abordando fatores genéticos e ambientais que podem estar relacionadas ao desenvolvimento de alergias, estudos apontam, de acordo com os autores Frei *et al.* (Frei *et al.*, 2022), que crianças que crescem em ambientes rurais possuem uma menor chance de desenvolver hipersensibilidade e asma. Isso é devido à exposição prematura aos fatores ambientais e a nutrição, que está presente no desenvolvimento do microbioma intestinal, influenciando assim a homeostase imunológica da criança (Frei *et al.* 2022).

É possível afirmar, desta forma, que a suscetibilidade a alergias é mediada por mecanismos epigenéticos, que incluem metilação do DNA e alteração das histonas. Estes mecanismos são envolvidos nos processos que regulam as células, desempenhando um crucial papel nas alergias, como gerenciar células tais como linfócitos T e células efetoras específicas, que apresentam o local da alergia (Potaczek *et al.* 2021).

AVANÇOS NA COMPREENSÃO MOLECULAR E CELULAR

Há muitas restrições em terapias específicas para alérgenos, como custo e grandes períodos, podendo ainda não ter uma dessensibilização persistente. Por isso os autores Han et al (Han *et al.*, 2020) apresentaram um estudo com a terapia com anticorpos monoclonais que são capazes de contornar essas limitações no tratamento de alergias alimentares. Dupilumab (Dupixent[®]) é um anticorpo monoclonal que serve como bloqueador das interleucinas 4 e 13 após se ligarem ao receptor IL-4 R α . Quando elas se ligam, causam variados sinais na célula que desencadeiam uma inflamação genética, processo que pode provocar sintomas alérgicos como de asma e dermatite atópica. Esse anticorpo não apenas bloqueia a ligação como também interrompe a cascata de sinalização que causa os sintomas de inflamação, o que reduz a resposta alérgica e os sintomas (Han *et al.*,2020).

Os biomarcadores servem para indicar a presença e a gravidade de doenças e suas respectivas respostas ao tratamento segundo os autores Breiteneder et al. (Breiteneder *et al.* 2020). Diversos mediadores podem servir como biomarcadores para a rinite alérgica (RA). O aumento de periostina expressa a inflamação e pode ser considerado um biomarcador em desenvolvimento para doenças alérgicas.

Além de se afirmar através da literatura que a suscetibilidade a alergias pode ser influenciada por mecanismos epigenéticos, esses mecanismos também podem identificar um indivíduo com RA. Estudos indicam que o epigenoma nasal ligado à asma pode servir como biomarcador da asma e outras alergias das vias aéreas (Breiteneder *et al.* 2020).

DIAGNÓSTICO DE ALERGIAS E O PAPEL DO BIOMÉDICO

Os diagnósticos de doenças alérgicas como a rinite alérgica são baseados em um histórico de sintomas que são relacionados à exposição ao alérgeno causador. Segundo o Conselho Regional de Biomedicina (Resolução Do CFBM – No 78/02 | CRBM 2a Região, 2019.), o biomédico está apto a atuar em atividades que envolvam procedimentos de apoio diagnóstico, como também poderão realizar qualquer coleta de amostras biológicas para a realização dos mais diversos exames, sendo uma das suas habilitações a imunologia.

O teste cutâneo de puntura (SPT), como por exemplo, é usado para identificar alergias. Esse teste consiste em aplicar alérgenos diferentes no braço ou na parte superior das costas que tem potencial de causar uma reação alérgica, junto a uma gota de histamina que é usada como controle positivo e uma sota de glicerina que é usada como controle negativo. Para fazer a puntura da pele é usado uma lanceta

para que o alérgeno penetre. Caso ocorra uma reação alérgica, a pele apresentará rubores na área afetada e o grau de sensibilidade pode ser medido pelo tamanho da elevação da pele. No entanto, estudos comprovam que 40% dos pacientes com resultados positivos de SPT muitas vezes não apresentavam sintomas alérgicos ao alérgeno testado, de acordo com os autores Klangkalya et al. (Klangkalya *et al.*, 2023). Esse teste pode ser realizado por médicos alergologistas segundo o Conselho Federal De Medicina (RESOLUÇÃO CFM No 2.145/2016, 2016)

Sobre a medição específica de IgE (que pode ser realizada por um biomédico em um laboratório de análises clínicas), no estudo realizado pelos mesmos autores, para os alérgenos HDM (alérgenos associados à rinite alérgica, asma e dermatite atópica) os níveis de IgE foram medidos usando um teste ImmunoCAP que serve como um sistema diagnóstico. Os maiores resultados que 0,35 kUa/L de IgE foram considerados positivos, confirmando que o indivíduo era hipersensível ao alérgeno testado (Klangkalya *et al.*, 2023).

A alergologia molecular desenvolveu metodologias que são baseadas em chips para ensaios microarranjos que medem a IgE para alérgenos. O ISAC é um microarranjo que é composto por 112 componentes alérgenos, foi testado em pacientes com hipersensibilidade a nozes. No caso de eficiência, o teste ImmunoCAP possui mais precisão ao identificar indivíduos alérgicos em comparação com os testes ISAC e testes cutâneos por picadas. Os testes baseados em chips possuem uma sensibilidade menor se comparado aos analisadores automáticos singleplex (marcadores biológicos que detectam IgE), tendo resultados semiquantitativos, não sendo uma opção versátil por possuírem também painéis fixos de alérgenos significando que não são capazes de abranger toda a gama de alérgenos que tendem a ser importantes em um diagnóstico (Hamilton *et al.* 2020).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Para o futuro, modificações genéticas podem resultar na modulação da expressão genética. Segundo os autores Sharma *et al.* (Sharma *et al.*, 2021), a proteína 9 que está ligada a CRISPR (Cas9) é uma técnica inovadora que consiste em editar o genoma, se baseando em endonuclease guiada por RNA (sgRNA), este sendo adaptado ao sistema imune microbiano natural. É uma técnica de baixo custo e que pode ser aplicada em escalas distintas devido a sua adaptabilidade. Essa proteína ligada ao RNA pode ligar e identificar o complexo ribonucleoproteína

sgRNA/Cas9 ao DNA alvo. Após esse evento, a enzima Cas9 quebra dupla fita no local desejado do DNA, podendo então sofrer inserções, deleções ou inversões. O DNA é reparado naturalmente pelo organismo do paciente, sendo uma tecnologia com um grande potencial no tratamento de doenças humanas (Sharma *et al.* 2021). Desta forma, segundo os autores Brackett *et al.*, essa tecnologia molecular permite deletar efetivamente genes alérgenos, embora seja uma terapia recentemente descoberta, não há dúvidas de que auxiliará em novas abordagens para lidar com reações alérgicas, seja rinite alérgica ou alergia alimentar.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As novas tecnologias em terapia genética possuem a capacidade de transformar a medicina, possibilitando esperança para o tratamento de doenças genéticas e adquiridas. Esse estudo que foi baseado em uma literatura científica, analisou que a terapia genética surgiu como uma área inovadora da saúde, sendo capaz de corrigir ou até mesmo substituir genes com defeito, sendo benéfico a sociedade. Na edição genética, os avanços como a CRISPR-Cas9 e outras terapias baseadas em anticorpos monoclonais estão abrindo novos caminhos para o tratamento de condições alérgicas. Abordagens como essas são capazes de revolucionar o tratamento de doenças com opções mais eficazes e personalizadas. Nesse contexto, o biomédico exerce um papel essencial, oferecendo aconselhamento que garante a segurança das novas abordagens terapêuticas, além de conduzir pesquisas para aplicá-las. Essa colaboração entre biomédicos e outros profissionais é fundamental para transformar tais tecnologias. É essencial garantir, portanto, que informações científicas de fácil acesso e compreensão, a fim de que a comunidade científica possa usar esses avanços de maneira eficiente.

AGRADECIMENTOS

Nossos sinceros agradecimentos à UNIFIO, que proporcionou o suporte necessário para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

ABRAMS, E. M.; GOLDEN, D. B. K. Approach to Patients with Stinging Insect Allergy. **Medical Clinics of North America**, v. 104, n. 1, p. 129-143, 2020. doi:10.1016/J.MCNA.2019.08.006.

BREITENEDER, H. et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. **Allergy**, v. 75, n. 12, p. 3039-3068, 2020. doi:10.1111/ALL.14582.

BRACKETT, N. F.; POMÉS, A.; CHAPMAN, M. D. New Frontiers: Precise Editing of Allergen Genes Using CRISPR. **Frontiers in Allergy**, v. 2, 2022. doi:10.3389/falgy.2021.821107.

CORREA, J. M. M.; ZULIANI, A.; DE REVISÃO, A. Imunidade relacionada à resposta alérgica no início da vida. **J Pediatr (Rio J)**, v. 77, n. 6, p. 441-446, 2001. doi:10.1590/S0021-75572001000600005.

FENG, H. et al. Prevalence and Influencing Factors of Food Allergy in Global Context: A Meta-Analysis. **Int Arch Allergy Immunol**, v. 184, n. 4, p. 320-352, 2023. doi:10.1159/000527870.

FREI, R.; HEYE, K.; RODUIT, C. Environmental influences on childhood allergies and asthma — The Farm effect. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 33, n. 6, p. e13807, 2022. doi:10.1111/PAI.13807.

GUTOWSKA-ŚLESİK, J.; SAMOLIŃSKI, B.; KRZYCH-FAŁTA, E. The increase in allergic conditions based on a review of literature. **Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii**, v. 40, n. 1, p. 1-7, 2022. doi:10.5114/ADA.2022.119009.

HAMILTON, R. G. et al. Advances in IgE Testing for Diagnosis of Allergic Disease. **J Allergy Clin Immunol Pract**, v. 8, n. 8, p. 2495-2504, 2020. doi:10.1016/j.jaip.2020.07.021.

HAN, X.; KREMPSKI, J. W.; NADEAU, K. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation. **Allergy**, v. 75, n. 12, p. 3100-3111, 2020. doi:10.1111/all.14632.

KLANGKALYA, N. et al. Allergy and Immunology Skin prick test and serum specific IgE in predicting dust mite-induced allergic rhinitis diagnosed from nasal provocation test in chronic rhinitis children. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, 2022. doi:10.12932/ap-010822-1422.

KUCUKSEZER, U. C. et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. **Allergology International**, v. 69, n. 4, p. 549-560, 2020. doi:10.1016/j.alit.2020.08.002.

MOGA, A. The Reaction and Type of Hypersensitivity. **Journal Wetenskap Health**, v. 1, n. 1, p. 21-25, 2020. doi:10.48173/JWH.V1I1.12.

POTACZEK, D. P. et al. Epigenetic Mechanisms in Allergy Development and Prevention. **Handb Exp Pharmacol**, v. 268, p. 331-357, 2021. doi:10.1007/164_2021_475.

RESOLUÇÃO CFM No 2.145/2016.

RESOLUÇÃO do CFBM – No 78/02 | CRBM 2ª Região. Acesso em: 19 ago. 2024.
Disponível em: <https://crbm2.gov.br/legislacao/resolucao-do-cfbm-no-7802/>.

SHARMA, G. et al. CRISPR-Cas9: A Preclinical and Clinical Perspective for the Treatment of Human Diseases. **Molecular Therapy**, v. 29, n. 2, p. 571-586, 2021. doi:10.1016/j.ymthe.2020.09.028.

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. doi:10.5935/2526-5393.20180004.

SOLÉ, D. et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. 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. 39-82, 2018. doi:10.5935/2526-5393.20180005.

TURNER, P. J. et al. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 5, n. 5, p. 1169-1178, 2017. doi:10.1016/j.jaip.2017.06.031.