ARTIGO ORIGINAL

Baked egg tolerance: is it possible to predict?✩

Lisis Karine Vilar †, Pedro Rocha Rolins Neto †, Mariana Amorim Abdo ‡, Marina Fernandes Almeida Cheik †, Christiane Pereira e Silva Afonso † e Gesmar Rodrigues Silva Segundo †∗

Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Hospital de Clínicas, Departamento de Pediatria, Setor de Alergia e Imunologia, Uberlândia, MG, Brasil

Recebido em 6 de junho de 2019; aceito em 31 de julho de 2019

KEYWORDS
Egg allergy; Immunological tolerance; Skin tests; IgE

Abstract
Objective: To assess the frequency of baked egg tolerance in IgE-mediated egg allergy patients through the oral food challenge and to assess the tolerance predictability of different skin prick tests, as well as specific serum IgE measurement to egg proteins.
Methods: In this cross-sectional study, 42 patients with a diagnosis of egg allergy were submitted to different skin prick tests with egg (in natura, boiled, muffin, ovalbumin, and ovomucoid), and specific IgE to egg white, ovalbumin, and ovomucoid; as well as to the oral food challenge with food containing egg, extensively baked in a wheat matrix.
Results: Of the total, 66.6% of patients tolerated the ingestion of egg-containing foods in the oral food challenge. A comparative analysis with positive and negative oral food challenge found no significant differences regarding age, gender, other food allergies, or even specific skin prick tests and IgE values between the groups.
Conclusions: The study demonstrated an elevated frequency of baked egg food-tolerant individuals among egg allergy patients. None of the tested markers, skin prick tests, or specific IgE, were shown to be good predictors for identifying baked egg-tolerant patients. The oral food challenge with egg baked in a matrix is central to demonstrate tolerance and the early introduction of baked foods, improving patients’ and families’ quality of life and nutrient intake.

© 2019 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

DOI se refere ao artigo:
https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.08.002

✩ Como citar este artigo: Vilar LK, Rolins Neto PR, Abdo MA, Cheik MF, Afonso CP, Segundo GR. Baked egg tolerance: is it possible to predict? J Pediatr (Rio J). 2020;96:725-31.
∗ Autor para correspondência.
E-mail: gesmar@famed.ufu.br (G.R. Segundo).

2255-5536/© 2019 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
Introdução

Os casos de alergia alimentar (AA) apresentaram um aumento significativo na última década, tornaram-se um problema de saúde pública em diversas regiões do mundo, associados a um impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos e de toda a família.1,2

Na primeira infância, os alérgenos mais comuns são o leite de vaca e o ovo de galinha, com prevalência estimada entre 2 a 3%, variando em diversos países.3-4 Em relação a quadros IgE mediados ao ovo, um estudo prévio no Brasil demonstrou que 1% de lactentes e pré-escolares apresentou esse padrão de alergia ao ovo confirmado pelo teste de provocação oral (TPO).5 Em contraste, um estudo australiano relatou uma prevalência de alergia ao ovo mediada por IgE em 8,9% das crianças na primeira infância, número muito superior aos encontrados no Brasil, na Europa ou nos Estados Unidos.6,7

As principais proteínas alergênicas identificadas no ovo apresentam características físico-químicas e potenciais alérgicos diferentes e, por esse motivo, o processo térmico e a digestibilidade impactam de forma diferente capacidade alergênica dessas proteínas.6

Diferentes testes para detecção de IgE específicas para proteínas do ovo foram desenvolvidos. Entretanto, a capacidade desses exames de predizer o risco de um paciente desenvolver uma reação ou qual seria a sua gravidade ao contato com o ovo ainda é extremamente reduzida. Assim, na prática clínica do manejo da alergia ao ovo, a dieta de exclusão total do alérgeno permanece como recomendação das principais diretrizes de tratamento.1,4,8,10

A possibilidade de receber alimentos com a proteína do ovo processado (assado/cozido em uma matriz como trigo, milho, polvilho) e considerando que esse tipo de alimento é amplamente usado em muitos países, essa ingestão traria maior liberdade, mais opções, maior ingestão de nutrientes e qualidade de vida ao paciente e sua família.2,11 Dados sobre a frequência de pacientes com alergia ao ovo tolerantes aos produtos processados com ovos, a correlação dos testes alérgicos com esse perfil de tolerância, bem como os efeitos da ingestão dos assados no tempo e evolução da alergia ao ovo, ainda são escassos e necessitam de mais estudos.

Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi verificar a frequência de tolerância a assados com ovo e investigar marcadores de tolerância ao alérgeno processado por meio de testes cutâneos de punta de leitura imediata e IgE específicas componentes do ovo e a reatividade clínica observada ao TPO feito com a proteína do ovo extensamente assada em crianças com alergia ao ovo mediada por IgE.

Métodos

Estudo transversal feito no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia de julho de 2014 a junho de 2017. O critério de inclusão foi criança até 12 anos cadastrada no ambulatório, com diagnóstico de alergia alimentar ao ovo de galinha mediada por IgE e história de reação alérgica prévia nos últimos seis meses, com recomendação de dieta de exclusão pela equipe. O projeto foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsínque, aprovado pelo Comitê de Ética...
local sob o número do protocolo: 32030714.4.0000.5152 e o responsável legal e/ou paciente assinaram um termo de consentimento e/ou assentimento para a participação do paciente no estudo.

Durante o período, 98 pacientes foram avaliados no ambulatorio com diagnóstico de alergia proteína do ovo de galinha; desse total, 10 foram excluídos por não apresentar sintomas clássicos IgE mediados e 12 foram excluídos porque não consentiram com todas as etapas do estudo, resultou em uma amostragem final de 76 pacientes. Os dados clínicos iniciais foram coletados nos prontuários e, subsequentemente, foram submetidos a um extenso questionário de frequência alimentar aplicado pelos pesquisadores no momento do TPO, foi detectado que 34 participantes faziam consumo, esporádico ou regular, de produtos assados com a proteína do ovo sem apresentar sintomas. No fim, 42 participantes em exclusão total foram admitidos no estudo e submetidos a TPO, testes cutâneos de punta de leitura imediata e dosagem de IgE específica a componentes do ovo.

Skin Prick Tests (SPT)

Os SPT foram feitos pelo mesmo pesquisador, no mesmo dia do TPO, com os extratos comerciais padronizados de ovomalbúmina (OA) e ovomucoide (OM) (IPI-ASAC, São Paulo, Brasil) e ainda prick-to-prick com a clara in natura, cozida (nove minutos de cozimento após atingir a fervura) e ovo assado em forma de "bolinho", de acordo com as normas estabelecidas pela Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia. O teste foi considerado positivo quando o resultado do diâmetro da pápula encontrada era de ≥ 3,0 mm em relação ao controle negativo. Entretanto, todos os valores absolutos foram usados para as comparações.

Dosagem de IgEs específicas

Os anticorpos da classe IgE específicos para a proteína do ovo analisados no estudo foram para clara de ovo, ovomalbúmina e ovomucoide (Immunocap, Phadia, MA, EUA), coletados cerca de 30 dias antes do TPO no laboratório de análises clínicas de apoio do Hospital de Clínicas e níveis acima de ≥ 0,35 kU/L foram considerados positivos. Todos os valores absolutos foram usados para as comparações entre os grupos.

Teste de provocação oral

O teste de provocação oral (TPO) no estudo foi feito de forma aberta e adaptado das recomendações da AAAI/EAACI. Os cuidadores e as crianças foram orientados sobre a rotina do TPO, a necessidade de suspensão de drogas que interferem no SPT e no TPO (em especial os anti-histaminicos e corticoterapia oral prolongada) e os riscos de reações adversas por um membro da equipe multidisciplinar do Ambulatorio de Alergia e Imunologia Pediátrica. Para a provocação com a proteína extensamente assada de ovo, foi usada uma receita desenvolvida pela equipe de nutrição da unidade, em formato de "bolinho" (com matriz de trigo) com aproximadamente 2,2 gramas de proteína de ovo e 12,5% de gordura total assados durante 30 minutos a 180 °C (tabela 1), foi oferecido 1/4 da unidade a cada 20 min (0, 20, 40, 60 min). Após completar o TPO, o paciente permanecia na unidade em observação por pelo menos duas horas para a avaliação de sintomas objetivos. O participante só era liberado após esse período sem apresentar sintoma objetivo relacionado à alergia alimentar. Sintomas subjetivos, de acordo com protocolo usado, não impediam a progressão e não interferiram na finalização. O TPO foi descontinuado e considerado positivo caso a criança apresentasse sinais objetivos de reação alérgica, como urticária, angioedema, prurido, sibilância, dispneia, tosse, vômitos, diarreia, hipotensão ou desmaio. As famílias dos pacientes que passaram sem reações no TPO foram orientadas a manter o consumo diário de pelo menos uma porção similar proveniente de diferentes receitas para evitar a monotonia alimentar.

Análise estatística

O teste Kolmorogov-Smirnov foi usado para cálculo de normalidade, as variáveis nominais foram descritas como frequências, para a análise das variáveis contínuas foi usado o teste de Mann-Whitney e para categóricas o teste do qui-quadrado. Todos os cálculos foram feitos com o programa GraphPad Prism 7.0.

Resultados

A média de idade do grupo de pacientes submetidos ao TPO com o “bolinho” assado com ovo foi de 3,98 anos (seis meses
e 11 anos). No fim, 28 pacientes (66,66%) não apresentaram reações durante o TPO e foram considerados tolerantes, enquanto 14 (33,34%) apresentaram sintomas objetivos durante o TPO com processado, foram considerados positivos e necessitaram da interrupção e uso de medicamentos. Nesse grupo com TPO positivo, a mediana foi de 3,78 anos (2,46-6,31 anos, IC: 95%), a ingestão média de 1,32 g (0 a 2,2 g) de proteína e tempo médio de 47,6 min (dois a 130 min) entre o início da ingestão do processado com ovo até o desencadeamento dos sintomas. Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os pacientes com TPO positivo e negativo em relação à idade, gênero e outras alergias alimentares. As comparações entre os grupos com TPO positivo e negativo com os produtos assados com ovo estão demonstradas na tabela 2. Em relação aos sintomas exibidos pelos pacientes com TPO positivo, cinco apresentaram o envolvimento de dois sistemas. Entretanto, nenhum deles necessitou do uso de adrenalina. A frequência de sintomas por sistema está apresentada também na tabela 2.

Os valores de IgE séricos específicos para clara de ovo, OA e OM variaram consideravelmente em ambos os grupos, TPO positivo e TPO negativo, assim como os diâmetros dos SPT apresentaram ampla variação em ambos os grupos. As mediana das IgEs específicas não apresentaram diferença significativa nos grupos TPO positivo e negativo e respectivamente foram de 19,9 ku/L e 11,6 ku/L (p = 0,48) para clara de ovo, 12,6 ku/L e 1,6 ku/L (p = 0,44) para ovomucoide, e 9,4 ku/L e 5,5 ku/L (p = 0,90) para ovoalbumina (fig. 1). As medianaes dos diâmetros das pálpulas encontradas no SPT também não apresentaram diferenças significativas entre os grupos com TPO positivo e negativo e respectivamente foram: clara crua de 7,7 mm e 6,5 mm (p = 0,59), clara cozida de 4,5 mm e 4,0 mm (p = 0,51), bolinho de 2,5 mm e 0,0 mm (p = 0,49), OM de 7,5 mm e 5,5 mm (p = 0,19) e OA de 5,2 mm e 5,0 mm (p = 0,70) (fig. 2).

Discussão

A alergia alimentar apresenta impacto na qualidade de vida tanto da criança como de toda a família, interfere nas atividades diárias, inclusive escolares e sociais, devido ao risco de reações alérgicas potencialmente graves, como as anafilaxias.1-13 A AA também leva à busca por opções culinárias e, principalmente, a exclusão de leite e ovos está associada a uma ingestão inadequada de micronutrientes e uma elevação nos custos familiares com a aquisição de alimentos opcionais, em geral, de preço mais elevado. Nesse contexto, a possibilidade de introdução de assados com ovo pode trazer benefícios ao paciente do ponto de vista nutricional, mas também relacionados à percepção de qualidade de vida e menor custo financeiro para as famílias.

Até o presente momento, poucos estudos tiveram como objetivo a avaliação de pacientes com alergia ao ovo tolerantes a formas assadas por meio de TPO com alimento que contêm ovos processados. Na última década, esses estudos descreveram que a maioria dos pacientes submetidos ao TPO aberto apresentam tolerância ao ovo de 63% a 73%, dado similar ao encontrado na nossa coorte submetida ao TPO.6,14-18 Se considerarmos o grupo inicial de 76 pacientes com alergia ao ovo e aqueles que ingeriam de forma inadvertida alimentos com ovo assado sem sintomas, esse percentual de pacientes tolerantes sobe para 81,57%.

A ampla variação dos valores das IgE específicas para as diferentes proteínas do ovo dentro do grupo TPO positivo e negativo mostra que nenhuma IgE específica foi capaz de predizer a reação ao alimento com ovo processado. Independentemente da IgE estudada, tivemos pacientes com valores muito elevados e tolerantes e outros com valores baixos e reativos durante o TPO com os assados. Estatisticamente, um número amostral maior poderia demonstrar alguma diferença entre as medianas, mas mesmo assim não seria capaz de chegar a um valor específico de decisão para o pediatra ou o alergista sobre a introdução ou não dos assados. Um estudo prévio fez TPO com cupcakes em 169 pacientes e encontrou uma diferença estatisticamente significante para IgE de clara (1,3 ku/L e 6,0 ku/L, p < 0,001) e ovomucoide (< 0,35 ku/L e 0,76 ku/L, p = 0,003).18 Outro grupo descreveu dados semelhantes com a mediana de IgE para clara 2,81 ku/L e 5,85 ku/L (p = 0,01), entre os grupos com TPO com ovo processado positivo e negativo, respectivamente.17 Esses estudos, mesmo que tenham encontrado diferenças estatísticas, apresentaram grande variação dos valores de IgE nos grupos similar aos nossos achados. Portanto, os poucos estudos disponíveis na literatura apresentaram dados similares aos encontrados neste trabalho, o que demonstrou o baixo poder de predição
Figura 1: Comparações das IgEs específicas entre grupos do Teste de Provocação Oral (TPO) com processados de ovo: (A) IgE específica para clara de ovo, (B) IgE para ovomucoide e (C) IgE para ovoalbumina.

das IgE específicas para componentes do ovo e a tolerância aos alimentos assados com ovo nos pacientes com alergia ao ovo mediada por IgE.8,17

Estudos que envolveram os SPT para diversas formas de apresentação da proteína do ovo e o TPO para assados são muito escassos na literatura médica. Da mesma forma que o ocorrido com as IgE específicas, os SPT tiveram uma grande variação de valores em ambos os grupos e nenhuma diferença estatística foi observada. O SPT feito com o próprio "bolinho" preparado para o teste mostrou mediana de 0mm no grupo tolerante ao TPO. Entretanto, outros pacientes do grupo reativo ao TPO também apresentaram valores zero mm e alguns do grupo tolerante mostraram testes que chegaram até 12 mm, dificultando assim a predição de tolerância novamente.

Em literatura, um único estudo (n = 143) que avaliou os SPT com o ovo processado (bolinho) apresentou resultados similares aos nossos. Os valores para as medianas do SPT para clara, com o próprio bolinho e de OM apresentaram 7,7 mm, 6 mm e 7,5 mm, respectivamente.15 Da mesma forma que visto para as IgE, um único estudo anterior que usou SPT encontrou resultado semelhante aos nossos e demonstrou também um baixo poder de predição dos SPT para componentes do ovo e a tolerância a alimentos assados com ovo nos pacientes com alergia ao ovo IgE mediada.15

O presente estudo apresenta limitações, especialmente o número amostral reduzido ao excluir aqueles que ingeriam produtos com ovos regularmente ou esporadicamente da nossa amostra inicial, o que não invalida os resultados finais encontrados.

Em conclusão, o presente estudo demonstra a elevada frequência de pacientes tolerantes a ingestão de alimentos assados com ovo entre aqueles com alergia a ovo mediada por IgE no Brasil e que nenhum dos marcadores testados, SPT ou IgE específica, demonstrou bons preditor para identificar os pacientes tolerant ou não. Consideramos que TPO com
Figura 2  Resultados dos testes de punta entre os grupos com TPO positivo e negativo feito com os processados de ovo. (A) SPT com clara cru, (B) SPT com clara cozida, (C) SPT blinho, (D) SPT ovomucoide e (E) SPT ovoalbumina.

alimentos com ovo assado em uma matriz seja fundamental para a introdução desses alimentos para melhorar a qualidade de vida e a ingestão de nutrientes dos pacientes e das famílias.

Conflitos de interesse
Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Financiamento
Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, apenas para a feitura das IgE específicas, material necessário para os testes cutâneos e de provocação oral.

Referências
1. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Brazilian Consensus on Food Allergy: 2018 - Part 2 - Diagnosis, treatment and prevention. Joint position paper of the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Association of Allergy and Immunology. Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2:32–82.
Baked egg tolerance

2. Sampson HA. Food allergy: past, present and future. Allergol Int. 2016;65:363–9.
3. Luyt D, Ball H, Kirk K, Stiefel G. Diagnosis and management of food allergy in children. Paediatr Child Health. 2016;26:287–91.
4. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhennrich L, Roberts G, Grimshaw KE, Fiandor A, et al. Incidence and natural history of hen’s egg allergy in the first 2 years of life – the EuroPrevall birth cohort study. Allergy. 2016;71:350–7.
5. Gonçalves LC, Guimarães TC, Silva RM, Cheik MF, de Ramos Napolis AC, Barbosa e Silva G, et al. Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. Allergol Immunopathol. 2016;44:497–503.
6. Leonard SA. Debates in allergy medicine: baked milk and egg ingestion accelerates resolution of milk and egg allergy. World Allergy Organ J. 2016;9:1.
7. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JK, Fiocchi A, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. World Allergy Organ J. 2013;4:18–21.
8. Bartnikas LM, Sheehan WJ, Larabee KS, Petty C, Schneider LC, Phipatanakul W. Ovomucoid is not superior to Egg white testing in predicting tolerance to baked egg. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1:354–60.
9. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenge: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:1260–74.
10. Muraro A, Agache I, Clark A, Sheikh A, Roberts G, Akdis CA, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: managing patients with food allergy in the community. Allergy. 2014;69:1046–105.
11. Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2013;24:212–21.
12. Daher S, Galvão C, Abe A, Coco R. Diagnóstico em doenças alérgicas mediadas por IgE. Rev Bras Alerg Imunopatol. 2009;32:3–8.
13. Sarinho E, Lins MG. Severe forms of food allergy. J Pediatr (Rio J). 2017;93 Suppl 1:53–9.
14. Des RA, Nguyen M, Paradis L, Primeau MN, Singer S. Tolerance to cooked egg in an egg allergic population. Allergy. 2006;61:900–1.
15. Tan JW, Campbell DE, Turner PJ, Kakakios A, Wong M, Mehr S, et al. Baked egg food challenges–Clinical utility of skin test to baked egg and ovomucoid in children with egg allergy. Clin Exp Allergy. 2013;43:1189–95.
16. Turner PJ, Mehr S, Joshi P, Tan J, Wong M, Kakakios A, et al. Safety of food challenges to extensively heated egg in egg-allergic children: a prospective cohort study. Pediatr Allergy Immunol. 2013;24:450–5.
17. Lieberman JA, Faith RH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Outcomes of 100 consecutive open, baked-egg oral food challenges in the allergy office. J Allergy Clinical Immunol. 2012;129:1682–4.
18. Clark A, Islam S, King Y, Deighton J, Szun S, Anagnostou K, et al. A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg. Clin Exp Allergy. 2011;41:706–12.