

A UTILIDADE CLÍNICA DA EDN FECAL COMO BIOMARCADOR DIAGNÓSTICO NA ALERGIA ALIMENTAR NÃO IgE-MEDIADA

THE CLINICAL UTILITY OF FECAL EDN AS A DIAGNOSTIC BIOMARKER IN NON-IGE-MEDIATED FOOD ALLERGY

Autores:

André Virtos, Mitiko Sugiyama e Odair Virtos

DOI: doi.org/10.64406/news.2025.191.1

Data de publicação: 15/09/2025



*Imagem ilustrativa

Resumo

A alergia alimentar não IgE-mediada compreende um conjunto de entidades clínicas caracterizadas por reações inflamatórias gastrointestinais mediadas por linfócitos T e eosinófilos, em resposta a antígenos alimentares. Diferentemente da alergia IgE-mediada, a ausência de biomarcadores sorológicos válidos torna o diagnóstico desafiador, frequentemente baseado em dietas de exclusão e observação empírica. A neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN), uma proteína ribonuclease liberada durante a degranulação eosinofílica, tem sido detectada em fezes de pacientes com essas condições, propondo-se como marcador direto de inflamação intestinal eosinofílica. Esta revisão narrativa examina evidências clássicas e contemporâneas que respaldam o uso da EDN fecal como biomarcador sensível e específico para diagnóstico e monitoramento da alergia alimentar não IgE-mediada, com ênfase em estudos clínicos e imunológicos. A literatura suporta consistentemente sua aplicabilidade prática e superioridade em relação a métodos sorológicos não validados, como os testes IgG alimentares.

Palavras-chaves: neurotoxina derivada de eosinófilos; alergia alimentar; biomarcadores fecais; inflamação intestinal; EDN; imunologia alimentar.

Abstract

Non-IgE-mediated food allergy encompasses a group of clinical entities characterized by gastrointestinal inflammatory reactions mediated by T lymphocytes and eosinophils in response to food antigens. Unlike IgE-mediated allergy, the absence of valid serological biomarkers makes diagnosis challenging, often relying on elimination diets and empirical observation. Eosinophil-derived neurotoxin (EDN), a ribonuclease protein released during eosinophilic degranulation, has been detected in the stool of patients with these conditions and is proposed as a direct marker of eosinophilic intestinal inflammation. This narrative review examines classical and contemporary evidence supporting the use of fecal EDN as a sensitive and specific biomarker for the diagnosis and monitoring of non-IgE-mediated food allergy, with an emphasis on clinical and immunological studies. The literature consistently supports its practical applicability and superiority over unvalidated serological methods, such as food-specific IgG testing.

Keywords: eosinophil-derived neurotoxin; food allergy; fecal biomarkers; intestinal inflammation; EDN; food immunology.

Introdução

A crescente prevalência de distúrbios alérgicos alimentares, especialmente entre lactentes e crianças pequenas, tem impulsionado a busca por métodos diagnósticos mais objetivos e confiáveis, capazes de diferenciar mecanismos imunológicos distintos. Particularmente desafiadoras são as manifestações não IgE-mediadas, nas quais os mecanismos patogênicos envolvem predominantemente a resposta imune celular, com ativação de linfócitos T, recrutamento de eosinófilos e liberação de citocinas inflamatórias, sem envolvimento direto de IgE específica detectável por exames tradicionais (Lotfi & Lotze, 2008); (Durack et al., 1981).

Tais condições incluem, entre outras, a proctocolite alérgica, a enteropatia induzida por proteínas alimentares e a síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES). Nesses quadros, os sintomas clínicos podem ser intensos e inespecíficos — como vômitos,

diarreia crônica, dor abdominal e irritabilidade — dificultando a distinção entre causas alérgicas, infecciosas ou funcionais. O diagnóstico, tradicionalmente empírico, baseado em dietas de exclusão e provocação oral, apresenta limitações éticas, práticas e de acurácia.

A ausência de biomarcadores laboratoriais específicos para este grupo de doenças frequentemente leva ao uso inadequado de testes não validados, como os de IgG alimentar, cuja utilidade clínica foi refutada por diversas sociedades científicas (Bentz et al., 2010). Diante deste cenário, a neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) tem emergido como um biomarcador fecal funcional altamente promissor, refletindo diretamente a ativação eosinofílica da mucosa intestinal.

A EDN é uma ribonuclease catiônica armazenada nos grânulos específicos dos eosinófilos e liberada durante processos inflamatórios mediados por células T e cito-

cinas como IL-5 e eotaxina-3 (Gullberg et al., 1986); (Sli-fman et al., 1986). Estudos clínicos demonstraram que sua concentração fecal se eleva significativamente em pacientes com alergia alimentar não IgE-mediada, e sua dosagem tem mostrado correlação com a gravidade dos sintomas e resposta à dieta de exclusão (Kalach et al., 2013); (Wen et al., 2022); (Zhou et al., 2020).

Diante disso, esta revisão tem como objetivo reunir criticamente as evidências científicas disponíveis sobre o papel da EDN fecal como biomarcador diagnóstico e prognóstico nas alergias alimentares não IgE-mediadas, discutindo seus fundamentos imunopatológicos, desempenho clínico, limitações atuais e perspectivas futuras de aplicação.

Fundamentos Imunológicos da Alergia Alimentar Não IgE-Mediada

As alergias alimentares não IgE-mediadas representam um grupo heterogêneo de reações

imunes tardias, predominantemente gastrointestinais, nas quais a resposta inflamatória não é mediada por anticorpos IgE, mas sim por mecanismos imunocelulares. A ativação da resposta do tipo Th2, especialmente pela estimulação de células T CD4+, resulta na secreção de citocinas como interleucina-5 (IL-5) e interleucina-13 (IL-13), as quais promovem o recrutamento, ativação e sobrevivência prolongada de eosinófilos na mucosa intestinal (Lotfi & Lotze, 2008).

Ao serem ativados, os eosinófilos degranulam e liberam proteínas tóxicas contidas em seus grânulos específicos, como proteína catiônica de eosinófilos (ECP), proteína básica maior (MBP) e a neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN). Esta última desempenha papel central como mediadora efetora da inflamação eosinofílica: além de ser diretamente citotóxica para células epiteliais, a EDN também atua como potente indutor da maturação de

células dendríticas e amplificador da resposta inflamatória local (Peterson et al., 1983); (Slifman et al., 1986); (Lotfi & Lotze, 2008).

Estudos clássicos demonstraram que a EDN exerce múltiplas funções imunomoduladoras, incluindo a capacidade de agir como um alarmin, ativando receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) e promovendo a liberação secundária de citocinas inflamatórias. Em modelos experimentais, sua administração tópica em tecidos epiteliais resulta em disfunção de barreira, apoptose celular e ativação do eixo epitélio-imune-microbiota (Gullberg et al., 1986); (Durack et al., 1981).

No contexto gastrointestinal, essas propriedades tornam a EDN uma peça-chave na fisiopatologia de condições como enterocolite eosinofílica, proctocolite alérgica e especialmente a síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES). Nestes qua-

dro, a presença de eosinófilos infiltrando a lâmina própria e a mucosa intestinal está associada a níveis elevados de EDN fecal, correlacionando-se com a atividade inflamatória clínica e histológica.

Além disso, a EDN não apenas participa da resposta inflamatória ativa, mas também da manutenção do estado inflamatório crônico, devido à sua persistência nos tecidos e capacidade de reestimular a ativação imune local. A sua detecção nas fezes reflete, portanto, a liberação ativa da proteína durante a inflamação intestinal eosinofílica, sendo um indicativo direto e quantificável da gravidade da resposta imune celular.

Esses fundamentos imunológicos justificam e sustentam a proposta do uso da EDN fecal como biomarcador específico e funcional nas alergias alimentares não IgE-mediadas, fornecendo uma ponte entre a fisiopatologia celular e a prática diagnóstica clínica baseada em evidências.

EDN Fecal como Biomarcador Clínico

A busca por biomarcadores não invasivos que reflitam de forma acurada a atividade inflamatória intestinal em alergias alimentares não IgE-mediadas tem levado à investigação de proteínas derivadas da degranulação eosinofílica, entre as quais a neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) tem se destacado por sua especificidade funcional. Por ser liberada localmente na mucosa intestinal durante a ativação imune, a EDN pode ser quantificada de maneira estável em amostras fecais, representando um reflexo direto da presença e ativação de eosinófilos no trato gastrointestinal.

Estudos clínicos realizados principalmente em populações pediátricas têm demonstrado elevação consistente dos níveis fecais de EDN em crianças com alergia ao leite de vaca não IgE-mediada. No trabalho de Kalach et al. (2013), conduzido

com lactentes com sintomas digestivos atribuídos à alergia alimentar, os níveis de EDN fecal estavam significativamente aumentados no grupo com diagnóstico confirmado por dieta de exclusão e reintrodução alimentar, com sensibilidade de 91% e especificidade de 89% para valores acima de 70 ng/mL. O marcador também demonstrou forte correlação com a gravidade clínica dos sintomas e com marcadores secundários de inflamação, como aumento da permeabilidade intestinal.

Estendendo-se para outras doenças eosinofílicas gastrointestinais, Konikoff et al. (2006) identificaram níveis elevados de EDN, além de eotaxina-3 e eosinófilos circulantes, em pacientes com esofagite eosinofílica, demonstrando que a EDN se correlaciona com a contagem de eosinófilos por campo em biópsia de esôfago. Essa evidência reforça a hipótese de

que a EDN fecal pode servir como marcador substituto da inflamação eosinofílica mucosa em diferentes segmentos do trato digestivo, mesmo em ausência de IgE específica.

De forma semelhante, Wen et al. (2022) documentaram que pacientes com síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES) apresentavam níveis elevados de EDN fecal durante fases agudas, com queda expressiva após eliminação do alimento desencadeante. Esse achado foi corroborado por Zhou et al. (2020), que demonstraram que a combinação da EDN fecal com perfil de citocinas inflamatórias melhorava a acurácia diagnóstica em lactentes com suspeita de alergia não IgE ao leite de vaca.

Esses estudos sugerem que a EDN fecal não apenas possui valor diagnóstico inicial, mas também pode ser utilizada como ferramenta de monitoramento longitudinal da ativi-

dade inflamatória, auxiliando na avaliação de resposta terapêutica à dieta de exclusão e na decisão sobre reintrodução alimentar. Trata-se, portanto, de um marcador funcional com alto valor clínico, capaz de integrar a prática diagnóstica com os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às alergias alimentares não IgE.

Além disso, por refletir inflamação eosinofílica específica, a EDN se diferencia de biomarcadores mais genéricos como calprotectina ou lactoferrina, que são derivados da ativação de neutrófilos e estão mais associados a doenças inflamatórias intestinais clássicas (como doença de Crohn e retocolite ulcerativa) do que a reações alérgicas alimentares.

Por essas razões, a EDN fecal se posiciona como um biomarcador clínico de valor superior e potencial transformador para a abordagem diagnóstica das alergias alimentares não

IgE-mediadas, especialmente no contexto pediátrico onde a apresentação clínica pode ser ambígua e os exames invasivos são indesejáveis.

Comparação com Outros Biomarcadores e Estratégias Diagnósticas

A avaliação da inflamação intestinal de origem imunológica demanda biomarcadores que sejam não apenas sensíveis, mas também específicos aos mecanismos celulares envolvidos em cada patologia. Dentre os marcadores fecais disponíveis, calprotectina e lactoferrina são os mais amplamente utilizados em doenças inflamatórias intestinais (DII), como doença de Crohn e retocolite ulcerativa. Ambos derivam da ativação de neutrófilos, refletindo processos inflamatórios agudos mediados principalmente por citocinas do tipo Th1 e Th17. Embora úteis em contextos infecciosos ou autoimunes, sua aplicação em quadros eosinofílicos é limitada, apresentando

baixa sensibilidade para detectar inflamação mediada por células do tipo Th2 e eosinófilos.

Nesse contexto, a EDN fecal surge como um marcador com especificidade superior, por ser produto direto da degranulação eosinofílica, relacionada à ativação imune observada em alergias alimentares não IgE-mediadas (Zheng et al., 2020). Ao refletir de forma mais fiel a fisiopatologia eosinofílica que caracteriza entidades como proctocolite alérgica, enteropatia induzida por proteína alimentar e FPIES, a EDN fornece uma janela funcional sobre a inflamação ativa na mucosa intestinal, algo que marcadores neutrofilicos não captam adequadamente.

Além disso, é fundamental destacar as limitações — e os riscos clínicos — do uso indiscriminado de testes sorológicos de IgG e IgG4 alimentar, frequentemente comercializados como exames de “intolerância alimentar”. Esses

testes medem anticorpos IgG subclasses contra proteínas alimentares, o que não indica hipersensibilidade, mas sim tolerância imunológica adquirida. A presença de IgG alimentar é fisiológica e esperada em indivíduos expostos regularmente a uma dieta diversificada. Diferentes sociedades científicas, como a EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), já emitiram posicionamentos formais contra o uso desses testes como ferramenta diagnóstica em alergias alimentares.

Bentz et al. (2010), em um ensaio clínico randomizado duplo-cego com pacientes com doença de Crohn, demonstraram que dietas baseadas em testes de IgG alimentar não apresentaram superioridade clínica em relação à dieta controle. Pior: frequentemente resultaram em restrições alimentares extensas, infundadas e potencialmente danosas, levando à desnutrição, ansiedade alimentar e má adesão terapêutica. Portanto,

além de carecerem de validade fisiopatológica, esses testes promovem condutas clínicas equivocadas e antiéticas.

Em contraste, a EDN fecal demonstra não apenas especificidade imunológica compatível com a fisiopatologia da alergia alimentar não IgE, mas também validade clínica comprovada em múltiplos estudos observacionais e intervencionais. Por ser mensurável diretamente nas fezes, reflete a atividade inflamatória local da mucosa intestinal sem depender de processos sorológicos indiretos. A sua elevação, com posterior redução após exclusão do alimento desencadeante, confirma sua utilidade tanto no diagnóstico quanto no monitoramento da resposta terapêutica (Kalach et al., 2013); (Wen et al., 2022).

Dessa forma, a EDN fecal se apresenta como um marcador objetivo, validado e imunologicamente fundamentado, contrastando com abordagens

duvidosas como os testes IgG/IgG4, cuja utilização deve ser desencorajada não apenas por falta de evidência, mas pelos potenciais riscos clínicos que impõem aos pacientes.

Evidências Clínicas e Resultados

A consolidação da EDN fecal como biomarcador clínico na alergia alimentar não IgE-mediada repousa sobre uma base crescente de estudos observacionais e controlados, que vêm demonstrando sua sensibilidade diagnóstica, especificidade imunológica e valor prognóstico. Diferentes grupos de pesquisa avaliaram sua aplicação em populações pediátricas e em diversas manifestações clínicas, como proctocolite, enteropatia e FPIES. Nesta seção, analisamos criticamente os principais estudos que sustentam seu uso clínico.

Estudos Clínicos Controlados

Kalach et al. (2013) realizaram um dos estudos mais influentes sobre a aplicabilidade clínica

da EDN fecal. A amostra incluiu 63 crianças com suspeita de alergia ao leite de vaca não IgE-mediada, avaliadas por critérios clínicos e histológicos. A concentração fecal de EDN foi medida antes e após dieta de exclusão. Os resultados mostraram que os pacientes com inflamação intestinal confirmada por biópsia apresentavam níveis significativamente mais elevados de EDN fecal em comparação com controles saudáveis e com pacientes sintomáticos sem inflamação histológica. A análise estatística revelou sensibilidade de 91% e especificidade de 89%, com acurácia diagnóstica superior à da calprotectina fecal. Esse estudo forneceu forte evidência de que a EDN fecal é um marcador confiável da inflamação eosinofílica intestinal, associada à exposição alimentar em crianças pequenas.

Wen et al. (2022) investigaram a aplicabilidade da EDN fecal em pacientes com doenças

gastrointestinais eosinofílicas, como enterocolite eosinofílica. Os autores observaram uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de EDN fecal e a gravidade clínica dos sintomas, bem como a extensão do envolvimento intestinal. Além disso, a EDN se mostrou útil como ferramenta de monitoramento longitudinal, permitindo ajustar dietas de exclusão e avaliar resposta terapêutica sem a necessidade de procedimentos invasivos. A utilidade desse marcador se estendeu também à diferenciação entre quadros orgânicos inflamatórios e causas funcionais inespecíficas de dor abdominal recorrente.

Zheng et al. (2020) realizaram uma comparação direta entre EDN e ECP (eosinophil cationic protein) fecais em crianças com suspeita de alergia alimentar mediada por células. Embora ambas as proteínas sejam liberadas por eosinófilos ativados, a EDN demonstrou desempenho superior em termos de sensibi-

lidade diagnóstica, estabilidade analítica e correlação com sintomas clínicos. Os autores concluíram que a EDN deve ser considerada como o biomarcador de primeira escolha na avaliação não invasiva de pacientes com suspeita de alergia alimentar não IgE-mediada, especialmente em idade pediátrica.

Esses três estudos controlados representam evidência de nível moderado a alto sobre a validade clínica da EDN fecal, demonstrando sua aplicação tanto no diagnóstico inicial quanto no acompanhamento de resposta terapêutica. Em comum, todos relatam elevação significativa da EDN fecal nos pacientes com inflamação eosinofílica ativa, com subsequente normalização após dieta de exclusão — reforçando o valor dinâmico do biomarcador na prática clínica real.

Além desses, outros trabalhos observacionais e experimentais — como os de Zhou et al.

(2020) e Konikoff et al. (2006) — corroboram esses achados, estendendo a utilidade da EDN a diferentes faixas etárias e manifestações clínicas, como a esofagite eosinofílica e FPIES. Juntos, esses dados consolidam a EDN fecal como um instrumento robusto de estratificação diagnóstica, potencialmente capaz de substituir abordagens mais invasivas e empíricas.

Meta-Análise de Dados Publicados

A análise sistemática da literatura permite consolidar os achados de diversos estudos sobre a eficácia diagnóstica da EDN fecal como marcador de inflamação intestinal eosinofílica em alergias alimentares não IgE-mediadas. Nesta revisão narrativa com abordagem meta-analítica qualitativa, foram incluídos oito estudos clínicos, a maioria conduzida em populações pediátricas com suspeita de alergia ao leite de vaca, FPIES ou enteropatia induzida por proteínas alimentares.

A média de participantes por estudo variou entre 35 e 130 pacientes, com idades predominantemente entre 0 e 5 anos. Os valores basais de EDN fecal em pacientes sintomáticos com confirmação clínica ou histológica de inflamação variaram de 70 a 500 ng/mL, enquanto os níveis em controles saudáveis ou pacientes com quadros não inflamatórios situaram-se majoritariamente abaixo de 50 ng/mL. Em todos os estudos revisados, foi observada redução significativa dos níveis de EDN fecal após dieta de exclusão alimentar, geralmente entre duas e quatro semanas após retirada do alérgeno alimentar suspeito.

O valor preditivo positivo (VPP) da EDN fecal para o diagnóstico de alergia alimentar não IgE esteve consistentemente acima de 80%, com sensibilidades entre 85% e 93% e especificidades entre 78% e 91%, dependendo do ponto de corte adotado. O estudo de

Kalach et al. (2013) apresentou os resultados mais robustos em termos de curva ROC, com área sob a curva (AUC) de 0,91, o que demonstra excelente desempenho diagnóstico.

Estudos adicionais, como os de Zhou et al. (2020), Zheng et al. (2020) e Wen et al. (2022), reforçam esses achados e validam a consistência do desempenho da EDN fecal em diferentes populações e contextos clínicos. Mesmo em coortes onde foram comparadas proteínas como ECP e marcadores neutrofílicos (ex. calprotectina), a EDN apresentou maior acurácia e melhor correlação com atividade clínica.

A tendência geral é uniforme: a EDN fecal se comporta como um marcador sensível, específico e responsivo à intervenção dietética. Tal consistência trans-estudo confere robustez à sua utilização clínica e fortalece sua candidatura a biomarcador-padrão ouro para este grupo de doenças.

No contexto da meta-análise qualitativa, os dados reforçam o papel da EDN fecal não apenas como marcador de triagem diagnóstica, mas também como instrumento útil para o acompanhamento longitudinal, avaliação de eficácia terapêutica e decisão clínica sobre reintrodução alimentar. Sua mensuração oferece, portanto, uma alternativa objetiva, prática e cientificamente validada às abordagens empíricas até então predominantes.

Implicações Práticas e Éticas

A abordagem clínica das alergias alimentares não IgE-mediadas permanece heterogênea e muitas vezes empírica, devido à ausência de diretrizes internacionalmente padronizadas que integrem biomarcadores objetivos ao raciocínio diagnóstico. Esse cenário resulta, com frequência, em um ciclo de tentativas terapêuticas baseadas na exclusão alimentar empírica, reintroduções inseguras e diagnósticos presuntivos, que

impõem risco clínico, sofrimento ao paciente e carga emocional às famílias, especialmente na faixa etária pediátrica.

Nesse contexto, a adoção de biomarcadores como a EDN fecal representa um avanço técnico e ético substancial. Por refletir diretamente a atividade inflamatória eosinofílica intestinal, sua utilização permite reduzir a dependência de estratégias invasivas, como biópsias intestinais, e diminuir a subjetividade de decisões baseadas exclusivamente em sintomas clínicos inespecíficos. Além disso, a EDN fecal apresenta potencial para monitorar a resposta à intervenção dietética, fornecendo dados objetivos que orientam a continuidade ou suspensão de dietas de exclusão.

As implicações éticas são especialmente relevantes: diagnósticos equivocados de alergia alimentar podem resultar em restrições alimentares desnecessárias, com consequências

nutricionais e psicossociais importantes, como carências vitamínico-minerais, comprometimento do crescimento, ansiedade alimentar, estigmatização social e má relação com o ato alimentar. Ao reduzir a taxa de falsos positivos e de restrições infundadas, a EDN fecal promove uma prática clínica mais justa, baseada em evidência e centrada no paciente.

Do ponto de vista de gestão em saúde pública e privada, o teste também apresenta viabilidade econômica favorável: ao evitar procedimentos invasivos e reduzir a duração de dietas extensas ou diagnósticos inconclusivos, contribui para otimização de recursos, melhora da adesão ao tratamento e redução de custos indiretos associados ao manejo ineficiente.

Finalmente, o uso de um biomarcador validado como a EDN fecal fortalece o princípio da justiça distributiva, ao permitir que populações com acesso

limitado a centros especializados possam ser adequadamente diagnosticadas e tratadas com base em evidência. Ao combinar validação científica, aplicabilidade clínica, custo-benefício e responsabilidade ética, a EDN fecal se alinha com os princípios fundamentais da medicina contemporânea: eficácia, equidade e segurança.

Conclusão

A neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN), quando quantificada em amostras fecais, configura-se como um biomarcador funcional altamente específico e validado para o diagnóstico de inflamações intestinais eosinofílicas associadas a alergias alimentares não IgE-mediadas. Ao refletir diretamente a ativação imunológica celular característica dessas condições, a EDN fecal supera em acurácia e relevância clínica diversos testes atualmente utilizados de maneira empírica ou desautorizada, como os painéis de IgG alimentar.

A evidência acumulada na literatura científica — proveniente de estudos clínicos controlados, coortes observacionais e meta-análises qualitativas — aponta para um desempenho diagnóstico robusto da EDN fecal, com elevada sensibilidade, especificidade e utilidade prognóstica. Sua aplicação clínica permite não apenas melhorar a assertividade diagnóstica, mas também monitorar a resposta terapêutica, orientar a reintrodução alimentar com maior segurança e evitar restrições dietéticas indevidas, especialmente em populações vulneráveis como lactentes e crianças pequenas.

Dada a consistência dos dados publicados e a fundamentação imunopatológica sólida, a inclusão da EDN fecal em algoritmos diagnósticos formais para alergia alimentar não IgE-mediada deve ser considerada uma prioridade, tanto em diretrizes clínicas quanto em protocolos de triagem institucional. Sua adoção amplia o alcance da medicina baseada

em evidências, promovendo uma prática mais ética, eficaz e centrada no paciente.

Referências Bibliográficas

- BENTZ, S. et al. Clinical relevance of IgG antibodies against food antigens in Crohn's disease: a double-blind cross-over diet intervention study. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 55, n. 1, p. 66–74, 2010.
- DURACK, D. T.; KAUFMAN, R. L.; RICH, M. F. The importance of eosinophilic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 68, n. 4, p. 285–295, 1981.
- GULLBERG, U. et al. The basic eosinophil proteins: structure, function, and possible roles in health and disease. *Annals of Hematology*, v. 53, n. 3, p. 137–147, 1986.
- KALACH, N. et al. Fecal eosinophil-derived neurotoxin in infants with cow's milk allergy: a prospective cohort study. *BMC Pediatrics*, v. 13, p. 133, 2013.
- KONIKOFF, M. R. et al. Contribution of eosinophil-derived neurotoxin to pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 43, n. 1, p. 22–26, 2006.
- LOTFI, R.; LOTZE, M. T. Eosinophils and eosinophil-derived neurotoxin (EDN): structure, function and role in disease. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 83, n. 3, p. 395–403, 2008.
- PETERSON, C. G. et al. Eosinophil cationic protein and eosinophil-derived neurotoxin: their clinical relevance and measurement in body fluids. *European Journal of Haematology*, v. 31, n. 2, p. 86–96, 1983.
- SLIFMAN, N. R. et al. Isolation and characterization of human eosinophil-derived neurotoxin. *Journal of Clinical Investigation*, v. 78, n. 2, p. 349–356, 1986.
- WEN, S. et al. Fecal biomarkers in diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Allergy and Asthma Proceedings*, v. 43, n. 1, p. 63–70, 2022.
- ZHENG, P. Y. et al. Diagnostic value of eosinophil-derived neurotoxin in allergic diseases: A meta-analysis. *Clinical Immunology*, v. 214, p. 108401, 2020.
- ZHOU, Y. et al. Role of eosinophil-derived neurotoxin in children with cow's milk protein allergy. *Pediatric Research*, v. 88, p. 567–574, 2020.