O paradoxo da IgG no lipedema: mais sensibilidades alimentares, menos produção de anticorpos

Amato AC, Amato JS, Benitti D

Cureus, 2025;17(10):e93788

Tradução para o português do artigo publicado em inglês, feita com auxílio de inteligência artificial. Não é a versão oficial: em caso de divergência, vale o texto publicado pela revista.

Para citar, use a referência da versão publicada:

Amato AC, Amato JS, Benitti D. The IgG Paradox in Lipedema: More Food Sensitivities, Less Antibody Production. Cureus. 2025;17(10):e93788. doi:10.7759/cureus.93788

Versão publicada: https://doi.org/10.7759/cureus.93788

Esta tradução on-line: https://vascular.cc/artigos/the-igg-paradox-in-lipedema-more-foodsensitivities-less-antibody-production/pt/

Publicado originalmente sob a licença CC BY 4.0. Esta tradução é distribuída sob a mesma licença; alteração feita: tradução do inglês para o português.

Resumo

Contexto: O lipedema é um distúrbio crônico do tecido adiposo que acomete principalmente mulheres e é cada vez mais associado à desregulação imune e à permeabilidade intestinal. O teste de IgG específica para alimentos tem sido explorado em diversas condições inflamatórias, mas sua relevância no lipedema permanece desconhecida.

Objetivo: Caracterizar os perfis de sensibilidade alimentar mediada por IgG em mulheres com lipedema e investigar a relação paradoxal entre maior reatividade alimentar e níveis reduzidos de anticorpos IgG totais.

Métodos: Realizamos um estudo retrospectivo transversal com 234 participantes: mulheres com lipedema (n=80), mulheres sem lipedema (n=74) e homens (n=80). Todos haviam feito teste de IgG contra 222 antígenos alimentares por ELISA. Analisamos a reatividade de IgG qualitativa (positiva/negativa) e quantitativa, aplicamos redução de dimensionalidade (PCA, t-SNE) e agrupamento, e desenvolvemos um modelo de regressão logística multivariável para avaliar o desempenho diagnóstico.

Resultados: As mulheres com lipedema apresentaram número maior, porém não significativo, de reações alimentares de IgG positivas (14,8 vs. 12,6; p=0,186), apesar de níveis de IgG total significativamente menores (1.747,1 vs. 2.974,8 UA; p<0,001). Esse paradoxo foi consistente em 79,7% dos antígenos testados. Os alimentos mais discriminativos incluíram carnes de caça e certos vegetais. Um modelo combinado baseado em IgG atingiu AUC de 0,804, superando as métricas de IgG isoladas. A redução de dimensionalidade não revelou agrupamento claro com base apenas nos padrões de reatividade.

Conclusão: O lipedema apresenta uma assinatura paradoxal de IgG — positivos mais frequentes apesar de IgG total menor —, compatível com desregulação imune da mucosa (por exemplo, aumento da permeabilidade intestinal, exaustão imune ou monotonia alimentar). As métricas de IgG isoladas tiveram discriminação limitada, mas um escore combinado melhorou a classificação, o que sustenta o perfil de IgG como biomarcador complementar — e não isolado — para estratificação de pacientes e orienta-

ção dietética personalizada. Em conjunto, esses achados sugerem que o fenótipo adiposo pode ser consequência de processos sistêmicos mais amplos; estudos prospectivos devem avaliar as subclasses de IgG, marcadores de barreira (por exemplo, zonulina) e intervenções moduladas pelo glúten.

Categorias: Cirurgia Cardíaca/Torácica/Vascular, Endocrinologia/Diabetes/Metabolismo, Alergia/Imunologia

Palavras-chave: diversidade alimentar, reatividade alimentar, sistema complemento, desregulação imune, permeabilidade intestinal, sensibilidade alimentar, IgG, lipedema

Introdução

O lipedema é um distúrbio crônico do tecido adiposo caracterizado pelo acúmulo simétrico e desproporcional de gordura subcutânea nos membros inferiores, que acomete quase exclusivamente mulheres, com prevalência estimada de 12,3% [1]. Apesar da alta prevalência, o lipedema continua pouco compreendido e frequentemente diagnosticado de forma errada, o que leva a tratamento inadequado e a impacto significativo na qualidade de vida [2,3]. Evidências crescentes apontam a disfunção imune, a desregulação metabólica e a inflamação crônica de baixo grau como centrais em sua fisiopatologia [4-7].

O estado inflamatório no lipedema parece fundamentalmente diferente do observado na obesidade isolada, com perfis de citocinas alterados e desregulação das respostas imunes, incluindo uma redução significativa da expressão do fator D do complemento [4].

Os anticorpos IgG específicos para alimentos têm gerado debate significativo quanto ao seu papel na tolerância imune versus na intolerância alimentar [8]. Esses anticorpos, particularmente os da subclasse IgG4, são frequentemente detectados em indivíduos sem reações adversas a alimentos e podem representar uma resposta imune adaptativa normal à exposição constante a antígenos da dieta, contribuindo para o desenvolvimento de tolerância mediada por células T reguladoras [8]. Entretanto, há interesse crescente em seu possível papel na inflamação crônica e na ativação imune, particularmente em doenças marcadas por comprometimento da função de barreira intestinal. Níveis elevados de IgG específica para alimentos foram observados na esofagite eosinofílica, na síndrome do intestino irritável, na doença inflamatória intestinal e em doenças autoimunes [8-14].

A utilidade diagnóstica do teste de IgG específica para alimentos continua controversa. Entretanto, diversas investigações demonstraram que dietas de exclusão guiadas por IgG podem produzir melhora sintomática em várias condições, o que sugere possíveis benefícios de intervenções dietéticas direcionadas [8-15].

Evidências emergentes sugerem uma ligação entre permeabilidade intestinal, reatividade a antígenos alimentares e fisiopatologia do lipedema. Demonstramos anteriormente maior prevalência dos genótipos HLA-DQ2 (47,4%) e HLA-DQ8 (22,2%) em pacientes com lipedema em comparação com controles, o que sugere possível conexão com a sensibilidade ao glúten [7]. Esses genótipos HLA estão associados a aumento da permeabilidade intestinal, que pode facilitar a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos e de antígenos alimentares, desencadeando inflamação sistêmica [16,17]. Níveis elevados de anticorpos IgG específicos contra antígenos alimentares são frequentemente documentados em condições com aumento da permeabilidade da barreira intestinal, particularmente na doença celíaca, na doença inflamatória intestinal e na deficiência de imunoglobulina A [8].

As respostas de IgG costumam fazer parte da depuração imune fisiológica [12]. Entretanto, quando produzidos em excesso, esses anticorpos podem contribuir para a deposição de imunocomplexos e para a inflamação tecidual, particularmente no intestino e nos vasos [12].

O teste de IgG específica para alimentos pode identificar respostas do tipo tardio associadas a inflamação de baixo grau e a aumento da permeabilidade intestinal [18]. No lipedema, em que a desregulação imune é uma característica central, compreender os padrões de sensibilidade alimentar mediada por IgG pode trazer informações sobre os mecanismos da doença.

Este estudo teve como objetivo caracterizar de forma abrangente os perfis de sensibilidade alimentar mediada por IgG em mulheres com lipedema, comparando padrões qualitativos e quantitativos com controles pareados em 222 antígenos alimentares. Nossa hipótese era de que pacientes com lipedema apresentariam padrões distintos de sensibilidade alimentar, que contribuiriam para seu estado inflamatório crônico. Exploramos também o aparente paradoxo de maior reatividade a antígenos com produção alterada de IgG total, o que sugere uma assinatura imune própria dessa população. Esclarecer essa relação pode ajudar a orientar estratégias dietéticas personalizadas e a melhorar o manejo clínico do lipedema.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo e participantes

Este estudo retrospectivo transversal analisou os perfis de sensibilidade alimentar mediada por IgG de 234 participantes, divididos em três grupos: mulheres com lipedema (n=80), mulheres sem lipedema (n=74) e homens (n=80). Os participantes foram recrutados por amostragem de conveniência entre pacientes atendidos em consultas ambulatoriais de um centro clínico que haviam feito teste abrangente de anticorpos IgG contra 222 antígenos alimentares, com um painel comercial de sensibilidade alimentar baseado em ELISA, entre janeiro de 2020 e dezembro de 2024.

O diagnóstico de lipedema foi confirmado por exame clínico, segundo critérios diagnósticos estabelecidos [19]. Os grupos controle foram compostos por indivíduos sem diagnóstico de lipedema que fizeram o mesmo teste de IgG no mesmo período.

Os critérios de inclusão foram idade ≥18 anos e disponibilidade dos dados completos do teste. Critérios de exclusão relativos a doenças inflamatórias ou autoimunes e ao uso de medicamentos imunomoduladores deliberadamente não foram aplicados, de modo a refletir a heterogeneidade do mundo real entre os indivíduos que fazem teste de sensibilidade alimentar por IgG.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o CAAE 90941025.3.0000.0081, registrado na Plataforma Brasil, que dispensou o termo de consentimento livre e esclarecido individual em razão da natureza retrospectiva do estudo e da anonimização de todos os dados.

Análise laboratorial

As amostras de sangue foram coletadas após jejum noturno e analisadas quanto aos anticorpos IgG com um ensaio comercial baseado em ELISA. Os dados resultantes compreenderam dados qualitativos, classificados como positivos ou negativos segundo os valores de corte predefinidos pelo fabricante, e dados quantitativos, expressos como concentrações contínuas de IgG em unidades arbitrárias (UA).

Análise estatística

As comparações primárias entre grupos foram feitas com o teste t de Student para variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. Os tamanhos de efeito foram calculados pelo d de Cohen, para estimar a magnitude das diferenças entre os antígenos alimentares. O desempenho diagnóstico dos parâmetros de IgG foi avaliado por curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), com

relato dos valores de área sob a curva (AUC). Para considerar as comparações múltiplas, aplicou-se a correção de Benjamini-Hochberg quando apropriado.

As análises exploratórias incluíram matrizes de correlação de Pearson para avaliar a correatividade entre alimentos. Técnicas de redução de dimensionalidade, como a análise de componentes principais (PCA) e o *t-distributed Stochastic Neighbor Embedding* (t-SNE), foram aplicadas para visualização de padrões. O t-SNE é um método que ajuda a visualizar padrões em dados complexos ao projetá-los num gráfico bidimensional — essencialmente, mostra quão semelhantes ou diferentes são os pacientes com base em múltiplas medidas de IgG. O agrupamento hierárquico foi feito pelo método de Ward com distância euclidiana, para identificar agrupamentos naturais entre os participantes.

Por fim, desenvolveu-se um modelo de regressão logística multivariável para avaliar o potencial diagnóstico combinado de parâmetros de IgG selecionados.

Todas as análises foram feitas em Python 3.9, com as seguintes bibliotecas: pandas, numpy, scipy, scikit-learn e matplotlib. Considerou-se estatisticamente significativo um valor de p bicaudal < 0,05.

Resultados

Características dos participantes

Foram incluídos 234 indivíduos no total (mulheres com lipedema, n=80; mulheres sem lipedema, n=74; homens, n=80). Os grupos eram comparáveis quanto à janela de realização do teste. O resumo demográfico é apresentado na Tabela 1.

Grupo	n	Idade, média ± DP (anos)	Idade, mediana (IIQ)	Sexo (F/M)
Mulheres com lipedema	80	48,0 ± 12,1	49 (40–57)	80/0
Mulheres sem lipedema	74	47,0 ± 11,3	47 (39–56)	74/0
Homens	80	46,5 ± 12,9	47 (38–56)	0/80

Tabela 1. Características demográficas da amostra. Nota: os tamanhos amostrais por alimento podem variar ligeiramente por causa de valores ausentes; as análises usaram todos os casos disponíveis.

As análises comparativas concentraram-se apenas nas mulheres, em razão das diferenças imunológicas ligadas ao sexo. A análise de subgrupos por tercis de reatividade é apresentada na Tabela 2, que destaca a diferença significativa no estrato de baixa reatividade.

Tercil (faixa)	Sem lipedema	Com lipedema	Valor de p
Baixo (0-8 testes)	n=28; 5,6 ± 2,0	n=23; 4,4 ± 1,9	0,040*
Médio (9-16 testes)	n=27; 12,2 ± 1,9	n=29; 11,9 ± 2,1	0,597
Alto (≥17 testes)	n=19; 23,5 ± 3,9	n=28; 26,3 ± 14,0	0,404

Tabela 2. Análise de subgrupos dos testes de IgG alimentar positivos por tercis de reatividade. Valores são média ± DP do número de testes de IgG positivos; as comparações entre mulheres com e sem lipedema foram feitas dentro de cada tercil com testes t de Welch bicaudais (variâncias desiguais). Estatísticas: Baixo (0–8) t = –2,19, gl ≈ 47,9, p = 0,040; Médio (9–16) t = –0,56, gl ≈ 54,0, p = 0,597; Alto (≥17) t = 1,00, gl ≈ 32,9, p = 0,404. Geral (todas as mulheres): 14,8 ± 12,2 (lipedema, n=80) vs. 12,6 ± 7,5 (controles, n=74); t de Welch = 1,359, gl ≈ 132,76, p = 0,176. *p < 0,05.*

Embora o número total de testes positivos não tenha diferido significativamente entre os grupos, a análise exploratória de subgrupos revelou diferenças significativas no subconjunto de baixa reatividade (≤8 alimentos positivos; p=0,040). Esse achado, somado às diferenças altamente significativas nos ní-

veis de IgG total (p<0,001), sugere um padrão imunológico complexo no lipedema, caracterizado por produção alterada de anticorpos, e não simplesmente por maior reatividade alimentar. As características dos participantes e as métricas-resumo de IgG estão resumidas na Tabela 3.

Tabela 3. Características dos participantes e métricas-resumo de IgG por grupo

Característica	Mulheres com lipedema (n=80)	Mulheres sem lipedema (n=74)	Homens (n=80)	Valor de p[a]
Análise qualitativa				
Testes positivos, média ± DP	14,8 ± 12,2	12,6 ± 7,5	17,9 ± 11,4	0,186
Testes positivos, mediana (IIQ)	12 (7-19)	11 (7-17)	15 (10-23)	-
Amplitude	1-73	1-31	1-52	-
Análise quantitativa				
IgG total, média ± DP	1.747,1 ± 1.086,7	2.974,8 ± 1.104,9	2.565,7 ± 1.216,5	<0,001
IgG total, mediana (IIQ)	1.530 (980-2.120)	3.484 (1.981-3.788)	2.315 (1.619-3.718)	-
IgG média por alimento	7,9 ± 4,9	13,4 ± 5,0	11,6 ± 5,5	<0,001
Valor máximo de IgG	84,7 ± 67,2	89,6 ± 36,7	97,1 ± 48,9	0,342
IgG por teste positivo[b]	118,1 ± 73,4	236,1 ± 215,9	143,3 ± 106,7	<0,001

Estatísticas descritivas por grupo das medidas qualitativas (número de testes positivos) e quantitativas de IgG em mulheres com lipedema, mulheres sem lipedema e homens. As comparações entre as mulheres usaram testes t de Welch bicaudais (variâncias desiguais) e são relatadas como t(gl) e p bicaudal: IgG total $t = -6,949$, $gl \approx 150,64$, $p = 1,01\times10^{-10}$; IgG média por alimento, mesmos t/gl/p (reescalonamento linear da IgG total); IgG máxima $t \approx -0,57$, $gl \approx 124,2$, $p \approx 0,342$; IgG por teste positivo $t \approx -4,47$, $gl \approx 88,5$, $p < 0,001$. As mulheres com lipedema apresentaram IgG total menor (média de 1.747,1 ± 1.086,7 UA vs. 2.974,8 ± 1.104,9 UA), IgG média por alimento menor (7,9 ± 4,9 vs. 13,4 ± 5,0) e IgG por teste positivo menor (118,1 ± 73,4 vs. 236,1 ± 215,9), enquanto a IgG máxima não diferiu significativamente. Medianas com IIQ e amplitudes observadas são fornecidas como contexto da distribuição. Valores são média ± DP, salvo indicação em contrário. [a] Valor de p da comparação entre mulheres com e sem lipedema (teste t independente; homens apresentados de forma descritiva). [b] Intensidade média de IgG entre os testes classificados como positivos. IIQ: intervalo interquartil; DP: desvio-padrão.

Análise qualitativa da reatividade de IgG

As mulheres com lipedema mostraram tendência não significativa a um número médio maior de reações alimentares positivas em comparação com as mulheres sem lipedema (14,8 ± 12,2 vs. 12,6 ± 7,5; p = 0,186; d de Cohen = 0,214). O ponto de corte diagnóstico ótimo de ≥16 testes positivos resultou em sensibilidade de 38,8% e especificidade de 71,6%, com AUC de 0,530 (IC 95%: 0,447-0,613). A curva ROC do número de testes de IgG positivos é mostrada na Figura 1.

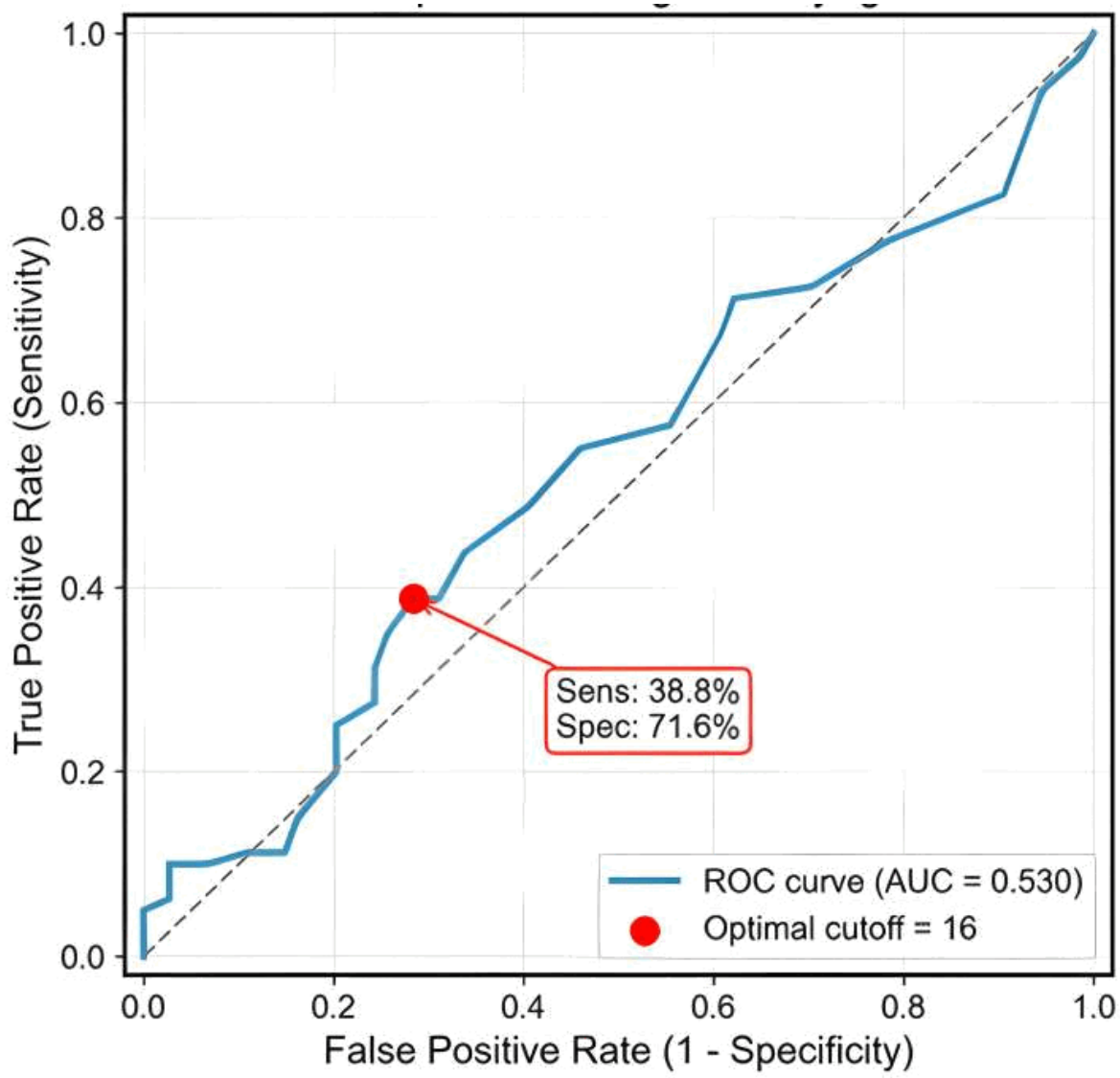


Figura 1. Curva ROC para o diagnóstico de lipedema usando o número de testes de IgG alimentar positivos. Curva ROC (*receiver operating characteristic*) usando a contagem de testes de IgG alimentar positivos como preditor. AUC = 0,530, o que indica discriminação modesta. O marcador vermelho indica o ponto de corte ótimo de Youden, de 16 testes positivos (sensibilidade = 38,8%, especificidade = 71,6%). A diagonal tracejada é a linha de referência sem discriminação (AUC = 0,5); os eixos mostram a taxa de verdadeiros positivos (sensibilidade) versus a taxa de falsos positivos (1 – especificidade).

As reatividades alimentares mais prevalentes em todos os grupos foram cevada, com 93,8% nas paci - entes com lipedema, 93,2% nas mulheres controle e 98,8% nos homens; ervilha, com 90,0%, 85,1% e 95,0%, respectivamente; clara de ovo, com 67,5%, 79,7% e 86,3%; e leite de vaca, com 76,3%, 78,4% e 82,5%. Dois alimentos mostraram diferenças estatisticamente significativas entre mulheres com e sem lipedema: semente de girassol (23,8% vs. 8,1%; p = 0,02) e babosa (*aloe vera*) (12,5% vs. 2,7%; p = 0,05). Os padrões dos 20 alimentos mais discriminativos entre os grupos são visualizados na Figura 2. Uma lista dos alimentos ordenados pela prevalência de testes de IgG positivos em cada grupo é forne - cida na Tabela 4. Os alimentos com diferenças estatisticamente significativas entre mulheres com e sem lipedema são detalhados na Tabela 5 e na Tabela 6.

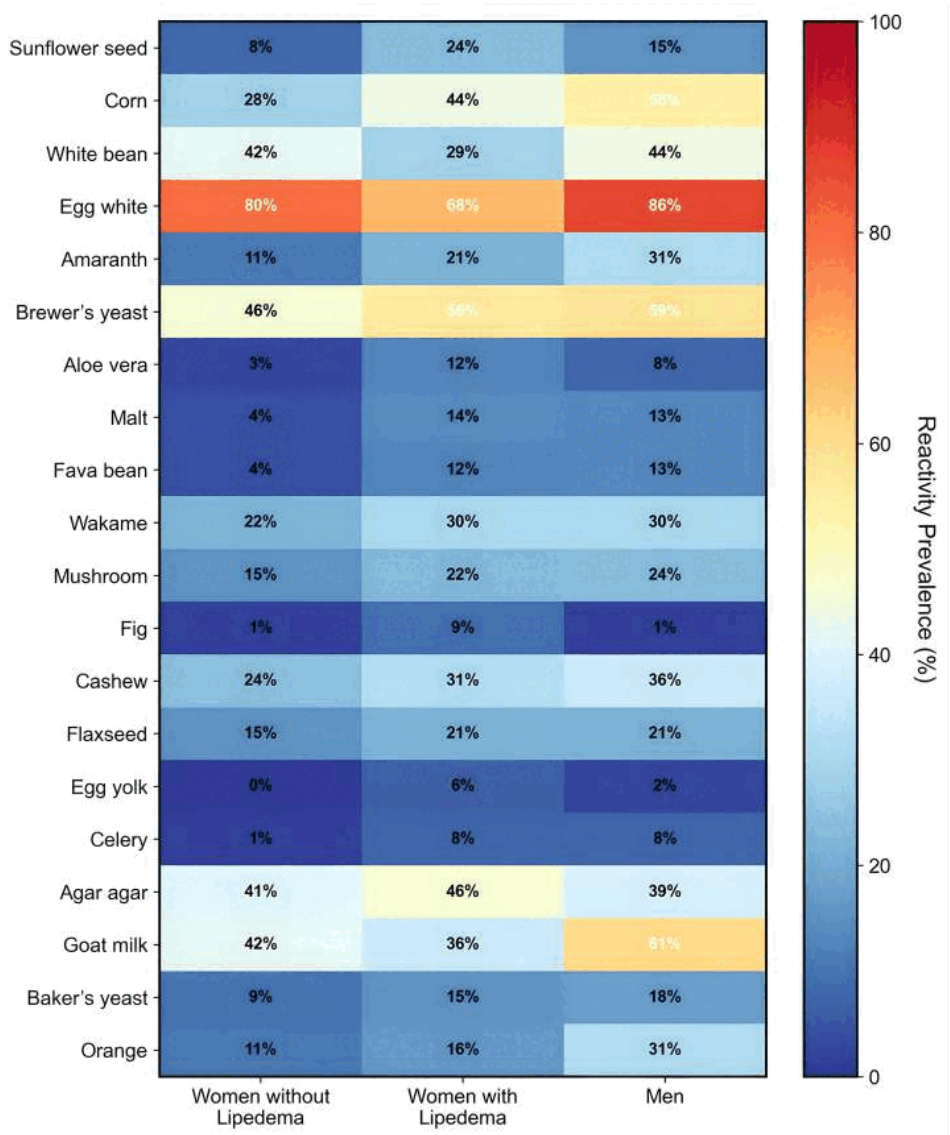


Figura 2. Prevalência de reatividade de IgG específica para alimentos nos 20 alimentos mais discriminativos. Mapa de calor da porcentagem de participantes com teste de IgG positivo para cada um dos 20 alimentos mais discriminativos, por grupo (mulheres sem lipedema, mulheres com lipedema, homens). As linhas listam os alimentos; as colunas, os grupos. A escala de cor indica a prevalência, de azul-escuro (baixa) a vermelho (alta). Contrastes notáveis incluem a clara de ovo (alta em todos os grupos, especialmente nos homens, 86%, e nas mulheres sem lipedema, 80%) e a maior prevalência nas mulheres com lipedema para semente de girassol (24% vs. 8%) e babosa (12% vs. 3%) em relação aos controles, o que sugere padrões de reatividade imune associados ao grupo.

Tabela 4. Os 30 alimentos com maior prevalência de testes de IgG positivos (por grupo)

Posição	Mulheres com lipedema		Mulheres sem lipedema		Homens	
	Alimento	% positivo	Alimento	% positivo	Alimento	% positivo
1	Cevada	93,8	Cevada	93,2	Cevada	98,8
2	Ervilha	90,0	Ervilha	85,1	Ervilha	95,0
3	Leite de vaca	76,3	Clara de ovo	79,7	Clara de ovo	86,3
4	Noz-de-cola	71,3	Leite de vaca	78,4	Noz-de-cola	85,7
5	Clara de ovo	67,5	Noz-de-cola	73,0	Leite de ovelha	83,8
6	Leite de ovelha	62,5	Leite de ovelha	66,2	Leite de vaca	82,5
7	Levedura de cerveja	56,3	Caseína	59,5	Caseína	68,8

Posição	Mulheres com lipedema		Mulheres sem lipedema		Homens	
	Alimento	% positivo	Alimento	% positivo	Alimento	% positivo
8	Caseína	55,0	Levedura de cerveja	45,9	Leite de cabra	61,3
9	Ágar-ágar	46,3	Leite de cabra	41,9	Levedura de cerveja	58,8
10	Castanha-do-pará	45,0	Feijão-branco	41,9	Ameixa	57,5
11	Milho	43,8	Castanha-do-pará	40,5	Milho	55,0
12	Ameixa	38,8	Ágar-ágar	40,5	Soja	55,0
13	Leite de cabra	36,3	Ameixa	40,5	Feijão-branco	43,8
14	*Ginkgo biloba*	35,0	*Ginkgo biloba*	32,4	Castanha-do-pará	42,5
15	Castanha-de-caju	31,3	Soja	29,7	Feijão-vermelho	41,3
16	Wakame	30,0	Milho	28,4	Ágar-ágar	39,0
17	Feijão-branco	28,8	Pistache	28,4	Castanha-de-caju	36,3
18	Soja	25,0	Castanha-de-caju	24,3	Trigo	33,8
19	Pistache	25,0	Batata	21,6	Pistache	33,8
20	Trigo	23,8	Wakame	21,6	Batata	33,8
21	Semente de girassol	23,8*	Trigo	18,9	Avelã	32,5
22	Cogumelo	22,5	Feijão-vermelho	18,9	Laranja	31,3
23	Linhaça	21,3	Amêndoa	16,2	Amaranto	31,2
24	Amaranto	21,3	Avelã	16,2	Wakame	29,9
25	Feijão-vermelho	18,8	Linhaça	14,9	Amendoim	26,3
26	Batata	18,8	Cogumelo	14,9	*Ginkgo biloba*	24,7
27	Avelã	17,5	Aveia	13,5	Cogumelo	23,8
28	Laranja	16,3	Gliadina	12,2	Amêndoa	22,5
29	Fermento biológico	15,0	Amendoim	12,2	Linhaça	20,8
30	Malte	13,8	Amaranto	10,8	Gliadina	20,0

*Para cada grupo (mulheres com lipedema, mulheres sem lipedema, homens), os alimentos estão ordenados pela porcentagem de participantes com teste de IgG positivo para aquele antígeno (prevalência). Valores são porcentagens. As posições são dentro de cada grupo. * Indica diferença estatisticamente significativa em relação às mulheres sem lipedema ($p < 0,05$).*

Alimento	Lipedema % (n/N)	Controles % (n/N)	Diferença absoluta (%)	Razão de prevalências	χ^2 (gl=1)	p (χ^2)	p (Fisher)
Semente de girassol	23,8 (19/80)	8,1 (6/74)	+15,6	2,93	6,92	0,0085	0,0092
Babosa	12,5 (10/80)	2,7 (2/74)	+9,8	4,62	5,14	0,0234	0,0330
Malte	13,8 (11/80)	4,1 (3/74)	+9,7	3,39	4,37	0,0365	0,0489
Figo	8,8 (7/80)	1,4 (1/74)	+7,4	6,48	4,27	0,0387	0,0649
Gema de ovo	6,3 (5/80)	0,0 (0/74)	+6,3	—	4,78	0,0288	0,0594

Tabela 5. Diferenças qualitativas (binárias) na positividade de IgG entre mulheres com e sem lipedema. Proporção de resultados de IgG positivos por antígeno alimentar, apresentada como % (n/N). Diferença absoluta = lipedema − controle. Razão de prevalências = (prevalência no lipedema)/(prevalência no controle). Valores de p do χ^2 de Pearson bicaudal; o teste exato de Fisher é

relatado quando as contagens esperadas são < 5. gl = graus de liberdade. "—" = não estimável quando a prevalência no controle = 0%. Tamanhos amostrais: lipedema n = 80; controles n = 74. As porcentagens podem não fechar por arredondamento; sem ajuste para multiplicidade.

Alimento — Análise quantitativa (níveis de IgG)	Mulheres com lipedema: % positivo (média ± DP)	Mulheres sem lipedema: % positivo (média ± DP)	d de Cohen	Razão (*fold change*)	Valor de p (Welch)
Javali	1,8 ± 4,0	11,0 ± 6,1	-1,805	0,17	<0,001***
Chalota	3,7 ± 3,8	11,4 ± 5,3	-1,694	0,32	<0,001***
Coelho	3,9 ± 4,2	11,6 ± 4,9	-1,685	0,34	<0,001***
Vagem	2,8 ± 3,7	10,7 ± 5,9	-1,613	0,26	<0,001***
Erva-doce	1,9 ± 3,2	9,8 ± 6,5	-1,585	0,19	<0,001***
Cavalo	3,7 ± 3,1	10,8 ± 5,6	-1,575	0,34	<0,001***
Vitela	1,1 ± 3,1	9,8 ± 7,5	-1,544	0,11	<0,001***
Craca	3,2 ± 3,4	10,5 ± 5,8	-1,542	0,31	<0,001***
Couve-flor	2,7 ± 3,5	10,4 ± 6,2	-1,534	0,26	<0,001***
Navalha (molusco)	2,4 ± 3,0	9,8 ± 6,4	-1,500	0,24	<0,001***

Tabela 6. Diferenças quantitativas (níveis de IgG) entre mulheres com e sem lipedema. Médias ± DP (UA), tamanho de efeito (d de Cohen), razão (lipedema/controle) e p (Welch). Valores em unidades arbitrárias (UA). Um d negativo indica níveis menores no grupo com lipedema. Testes t de Welch bicaudais. DP: desvio-padrão.

Análise quantitativa da IgG

Apesar de terem mais testes positivos, as mulheres com lipedema apresentaram níveis de IgG total significativamente menores (1.747,1 ± 1.086,7 vs. 2.974,8 ± 1.104,9; $p = 1{,}01 \times 10^{-10}$). A distribuição dos níveis de IgG total entre os grupos é mostrada na Figura 3.

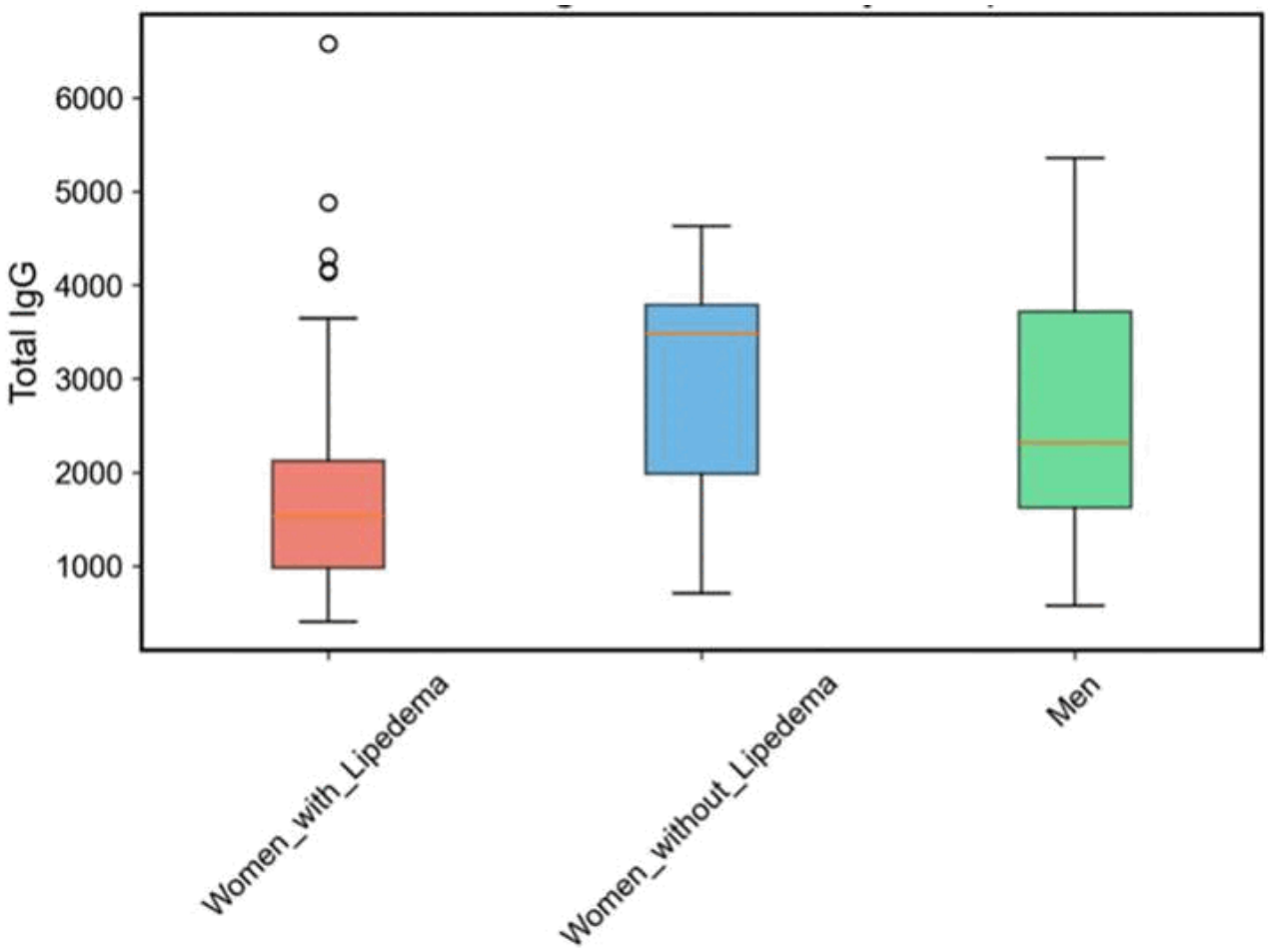


Figura 3. Distribuição da IgG total por grupo. Diagrama de caixa da reatividade de IgG total (unidades arbitrárias, UA) para mulheres com lipedema (vermelho), mulheres sem lipedema (azul) e homens (verde). As mulheres com lipedema apresentam IgG total menor (mediana ≈ 1.530 UA) em comparação com as mulheres sem lipedema (mediana ≈ 3.484 UA) e os homens (mediana ≈ 2.315 UA). As caixas indicam o intervalo interquartil (IIQ), com a mediana como linha horizontal; as hastes indicam 1,5×IIQ; os valores atípicos são plotados como pontos individuais.

Esse padrão foi consistente entre os alimentos individuais: 177/222 (79,7%) alimentos mostraram con - centrações de IgG significativamente menores no grupo com lipedema. As diferenças quantitativas nos 222 antígenos estão resumidas no gráfico de vulcão (Figura 4).

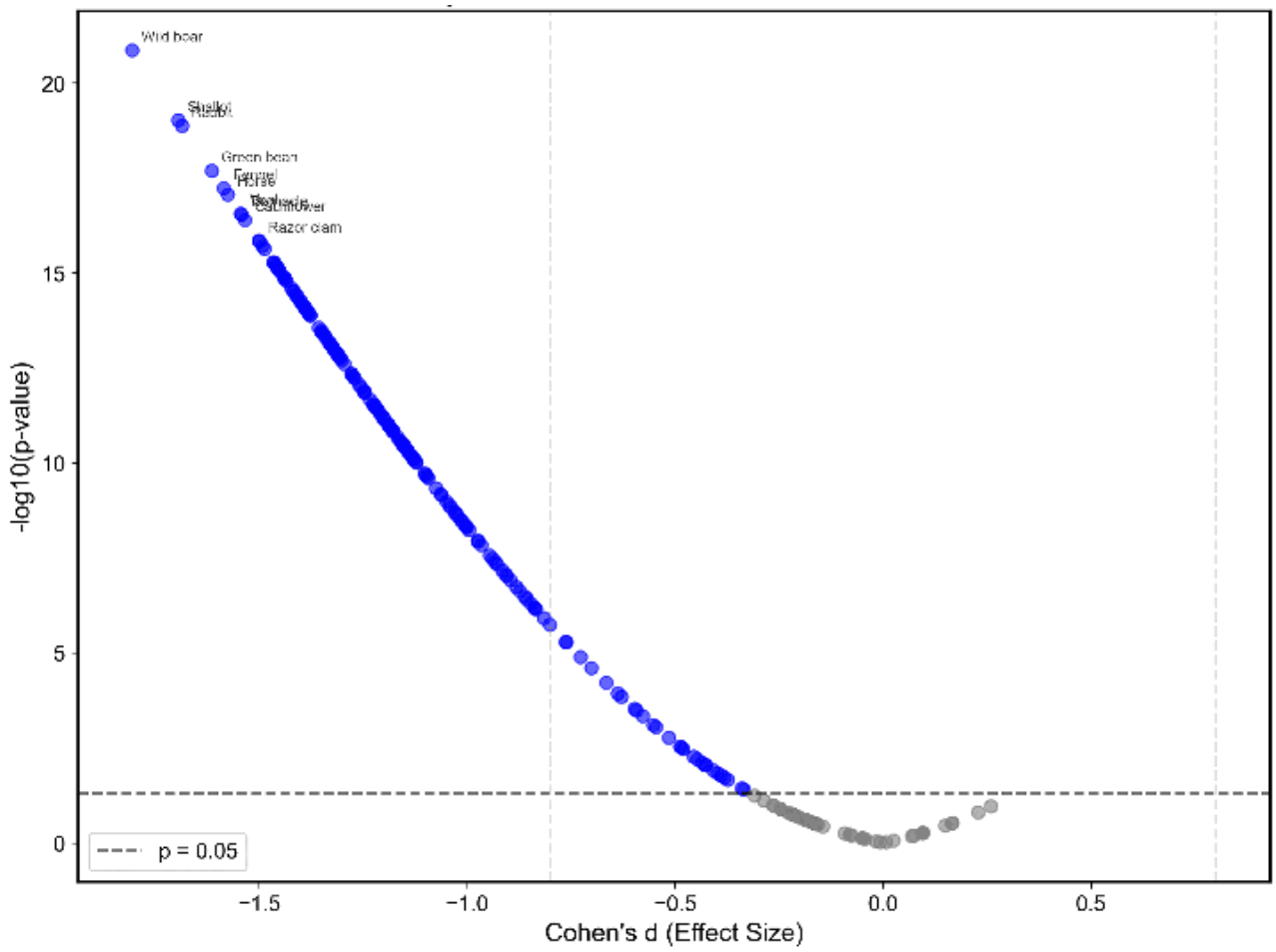


Figura 4. Gráfico de vulcão das diferenças quantitativas de IgG entre mulheres com lipedema e controles. Cada ponto representa um antígeno alimentar. O eixo x mostra o d de Cohen (negativo = IgG menor no lipedema; positivo = maior), e o eixo y mostra –log10(valor de p). Os pontos azuis indicam antígenos com IgG menor no lipedema (vermelho indicaria maior). A linha horizontal tracejada marca p = 0,05 (–log10 ≈ 1,30); as linhas verticais tracejadas marcam |d| = 0,75 (limiar aproximado de efeito grande). Os exemplos rotulados (p. ex., javali, chalota, coelho, vagem, erva-doce, girassol, navalha) indicam os maiores efeitos.

Os alimentos com os maiores tamanhos de efeito (d de Cohen) foram predominantemente carnes de caça e vegetais, incluindo javali, com d = -1,805 (p < 0,001); chalota, com d = -1,694 (p < 0,001); coelho, com d = -1,685 (p < 0,001); vagem, com d = -1,613 (p < 0,001); e erva-doce, com d = -1,585 (p < 0,001). As distribuições representativas dos seis antígenos com maior tamanho de efeito são mostradas na Figura 5.

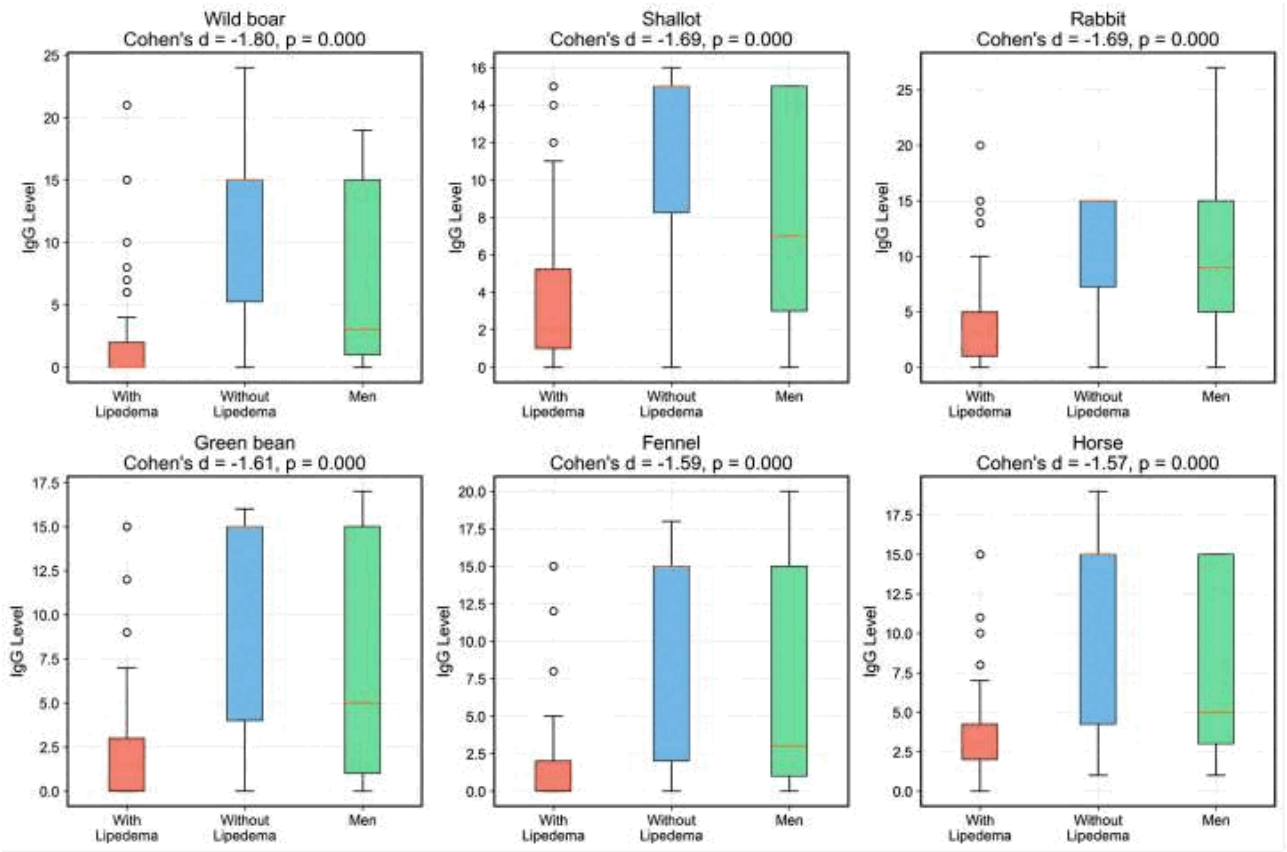


Figura 5. Distribuições de IgG dos seis antígenos com as maiores diferenças entre grupos. Diagramas de caixa da reatividade de IgG (unidades arbitrárias) para javali, chalota, coelho, vagem, erva-doce e cavalo — os antígenos com os maiores tamanhos de efeito (d de Cohen) entre mulheres com lipedema (vermelho), sem lipedema (azul) e homens (verde). As caixas mostram a mediana e o IIQ; as hastes indicam 1,5×IIQ; os círculos são valores atípicos. Nos seis alimentos, as concentrações de IgG são significativamente menores no grupo com lipedema ($p < 0,001$), com d de Cohen ≈ –1,50 a –1,81, o que indica forte potencial discriminatório; as diferenças mais pronunciadas são observadas para javali, chalota e coelho.

Modelo diagnóstico combinado

Um modelo de regressão logística que combinou múltiplos parâmetros de IgG atingiu desempenho di‑agnóstico superior, com AUC de 0,804 (IC 95%: 0,736-0,872). O modelo incluiu o número de testes positivos (β padronizado = 0,959), a IgG total (β = -0,771), a IgG média por alimento (β = -0,771) e o valor máximo de IgG (β = -0,217). O desempenho diagnóstico das métricas de IgG individuais é mos‑trado na Figura 6A, enquanto o escore combinado melhora acentuadamente a discriminação (Figura 6B).

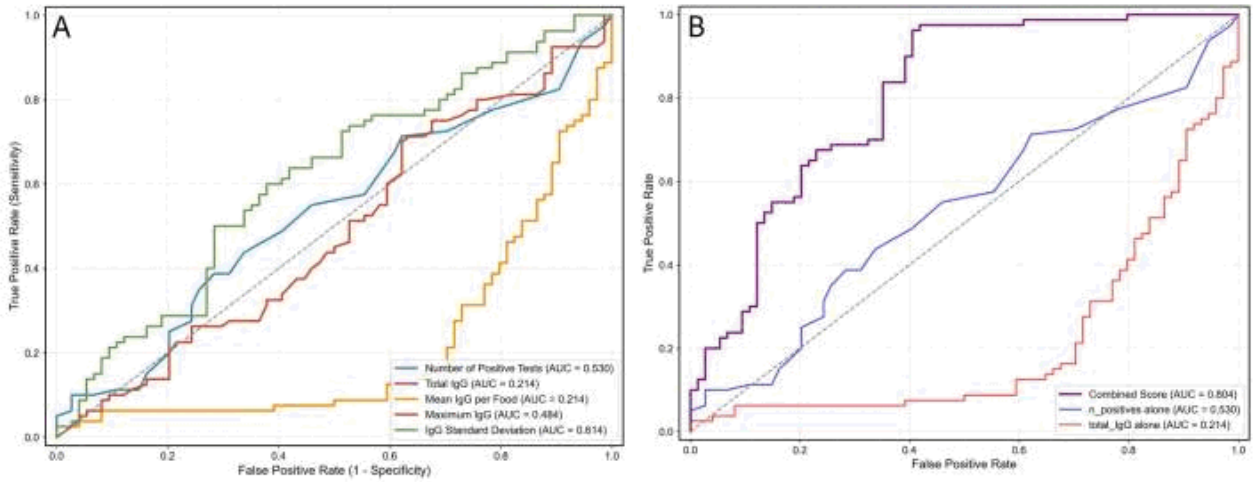


Figura 6. Curvas ROC das métricas de IgG individuais e de um escore diagnóstico combinado. (A) Curvas ROC das métricas de variável única: número de testes positivos (AUC = 0,530), IgG total (AUC = 0,214), IgG média por alimento (AUC = 0,214), IgG máxima (AUC = 0,484) e desvio-padrão da IgG (AUC = 0,614). AUC < 0,5 indica associação inversa (valores menores no lipedema). A diagonal tracejada é a referência sem discriminação (AUC = 0,5). (B) Curva ROC do escore diagnóstico combinado (AUC = 0,804; AUC com validação cruzada = 0,771 ± 0,141) comparada com os melhores preditores isolados (número de positivos, AUC = 0,530; IgG total, AUC = 0,214). O escore combinado supera qualquer métrica individual.

Análise de padrões

Análise de correlação

Os padrões de reatividade alimentar mostraram estruturas de correlação distintas entre os grupos. As mulheres com lipedema apresentaram numerosas correlações perfeitas (r = 1,0) entre frutas e vegetais. As estruturas de correlação par a par são visualizadas na Figura 7.

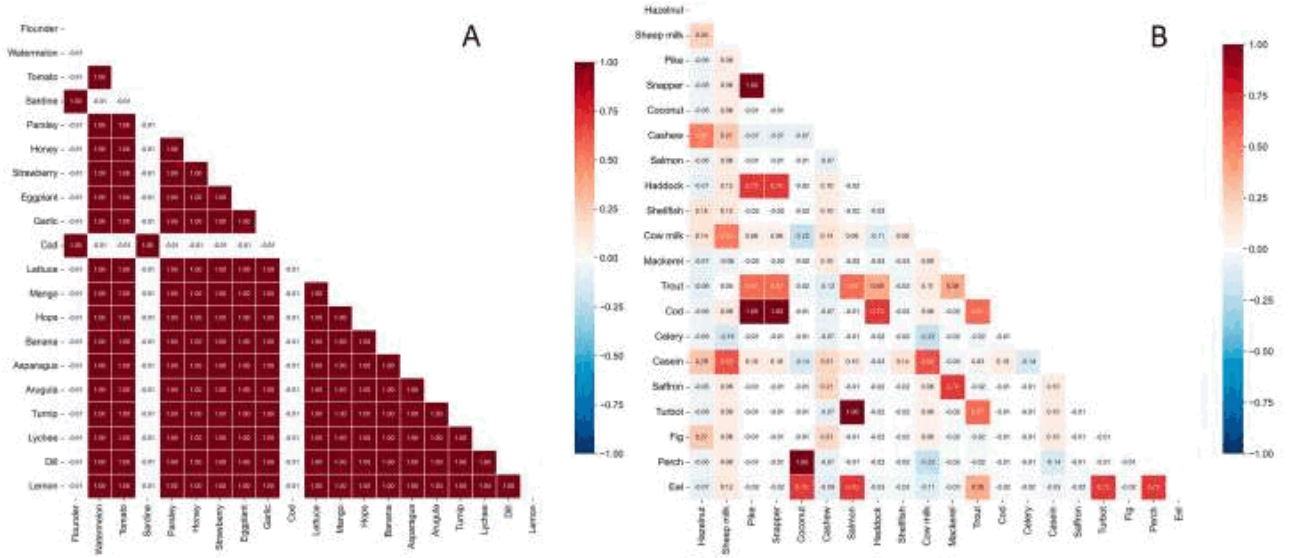


Figura 7. Correlações par a par da reatividade de IgG por grupo. Mapas de calor triangulares dos coeficientes de correlação de Pearson (r) entre os níveis de IgG de antígenos alimentares selecionados em (A) mulheres com lipedema e (B) mulheres sem lipedema. Os valores das células são os coeficientes de correlação; os eixos listam os antígenos. A escala de cor reflete a força da correlação (vermelho = positiva, azul = negativa; −1 a +1). No grupo com lipedema (A), as correlações são fortes e disseminadas (muitas células perto de r ≈ 1,0), especialmente entre frutas e vegetais, o que indica maior correatividade. Nos controles (B), as correlações são mais heterogêneas e, em geral, mais fracas, com menos agrupamentos de r alto.

Análise de agrupamento

As técnicas de redução de dimensionalidade (PCA e t-SNE) não revelaram separação clara entre as 80 mulheres com e as 74 sem lipedema com base apenas nos padrões de reatividade alimentar, o que indica a complexidade das alterações imunes. A ausência de separação clara com base nos perfis de reatividade é ilustrada na Figura 8.

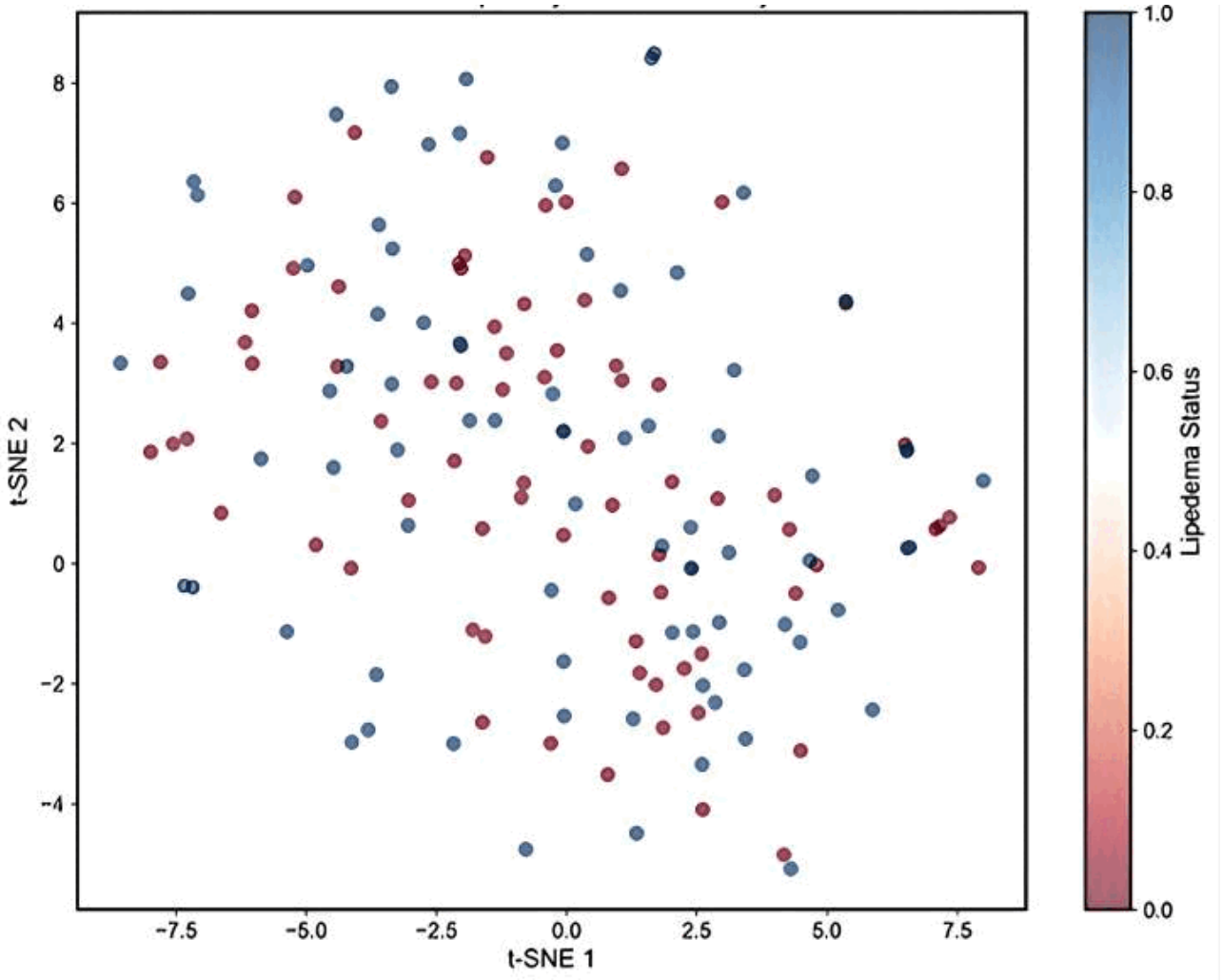


Figura 8. Visualização t-SNE dos perfis de reatividade alimentar de IgG nas mulheres. Gráfico de dispersão do *t-distributed stochastic neighbor embedding* (t-SNE) aplicado à matriz de reatividade de IgG dos 222 antígenos. Cada ponto representa uma participante (mulher); a cor codifica a condição em relação ao lipedema (vermelho = com lipedema, azul = sem lipedema). Os eixos mostram t-SNE 1 e t-SNE 2 em unidades arbitrárias. Não há agrupamento nem separação evidente entre os grupos, o que indica sobreposição e heterogeneidade substanciais nos padrões de resposta de IgG entre os grupos.

Análise por categoria de alimento

Quando agrupados por categorias de alimentos, todos os grupos mostraram a maior reatividade a laticínios (32,9-42,3%) e ovos (36,9-44,4%), com reatividade mínima a carnes (<0,1%) e ervas/especiarias (<0,4%). Os padrões de reatividade por categoria estão resumidos na Figura 9.

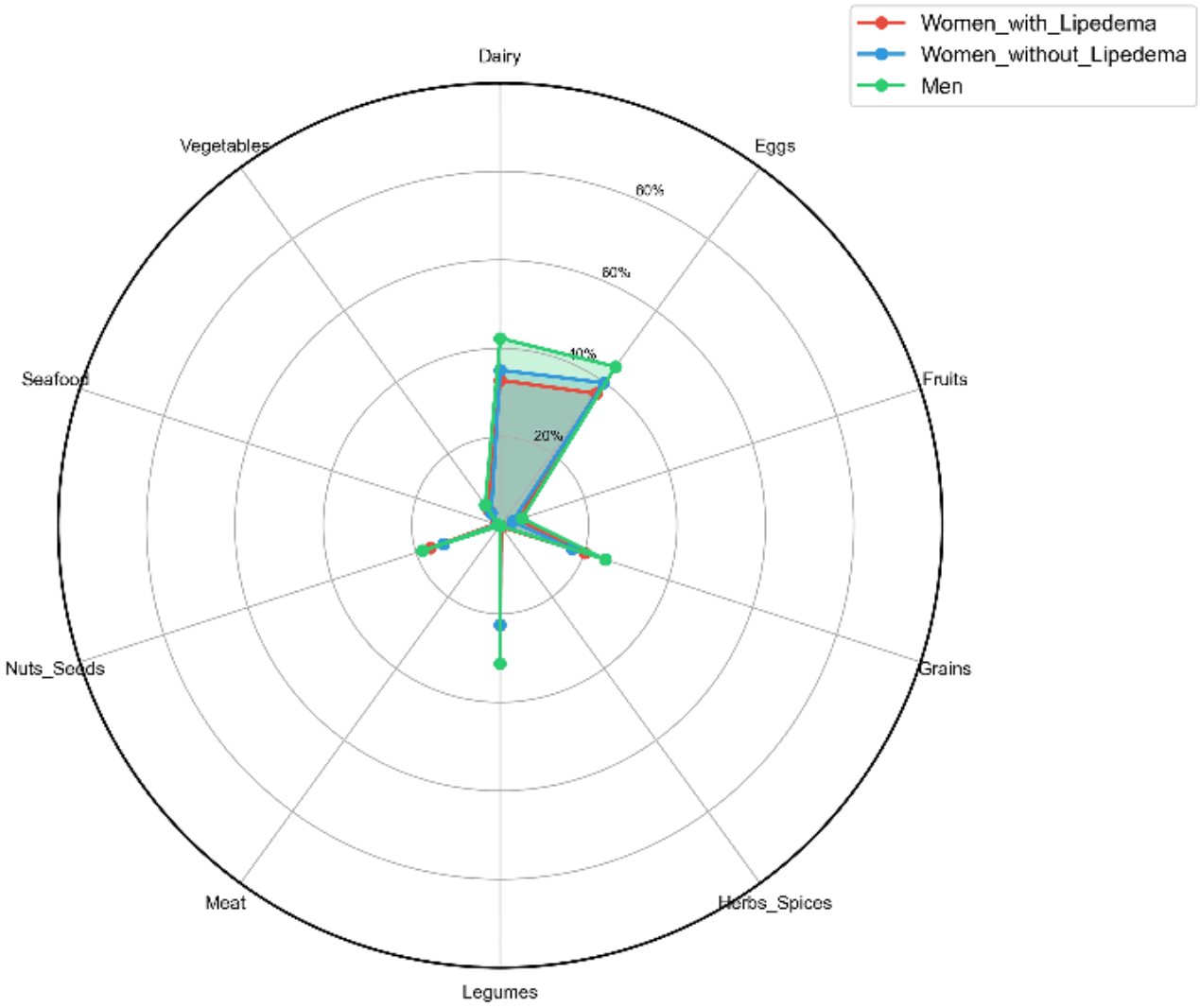


Figura 9. Perfil de reatividade de IgG por categoria de alimento e por grupo. Gráfico de radar que mostra a prevalência média de reatividade de IgG positiva (%) nas categorias de alimentos para mulheres com lipedema, mulheres sem lipedema e homens. Todos os grupos mostram a maior reatividade a laticínios e ovos e baixa reatividade a carnes, ervas/especiarias e frutos do mar. A semelhança geral dos padrões sugere exposição ou imunogenicidade compartilhadas no nível de categoria, apesar das diferenças quantitativas no nível dos antígenos individuais.

Investigação do paradoxo da IgG

Para compreender o achado paradoxal de mais testes positivos, porém níveis de IgG menores, exami - namos a relação entre os resultados qualitativos e quantitativos. A correlação entre o número de testes positivos e a IgG total foi apenas moderada (r = 0,418), o que sugere mecanismos subjacentes diferen - tes. A relação entre o número de testes positivos e a IgG total é mostrada na Figura 10.

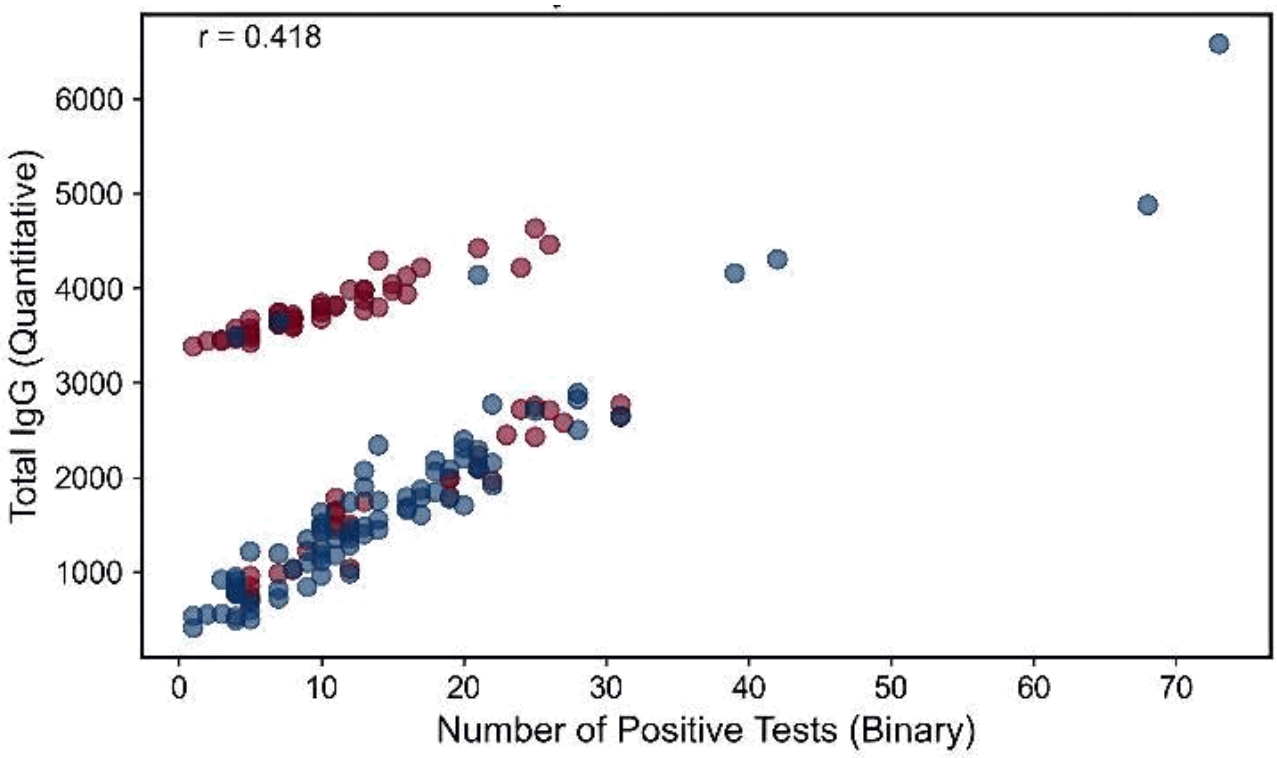


Figura 10. Relação entre o número de testes de IgG positivos e a IgG total. Gráfico de dispersão de todas as participantes, com o número de testes de IgG alimentar positivos (eixo x, contagem binária) versus a IgG total (eixo y, unidades arbitrárias). Os pontos estão coloridos pela condição (vermelho = com lipedema, azul = sem). Observa-se correlação positiva moderada (r = 0,418), o que indica que IgG total mais alta tende a acompanhar mais testes positivos, embora com dispersão substancial (isto é, a relação não é estritamente linear).

A análise da intensidade de IgG por teste positivo revelou que as mulheres com lipedema tinham valo - res médios de IgG acentuadamente menores em seus testes positivos (118,1 ± 73,4 vs. 236,1 ± 215,9; p < 0,001). A distribuição da intensidade de IgG apenas dos testes positivos é apresentada na Figura 11.

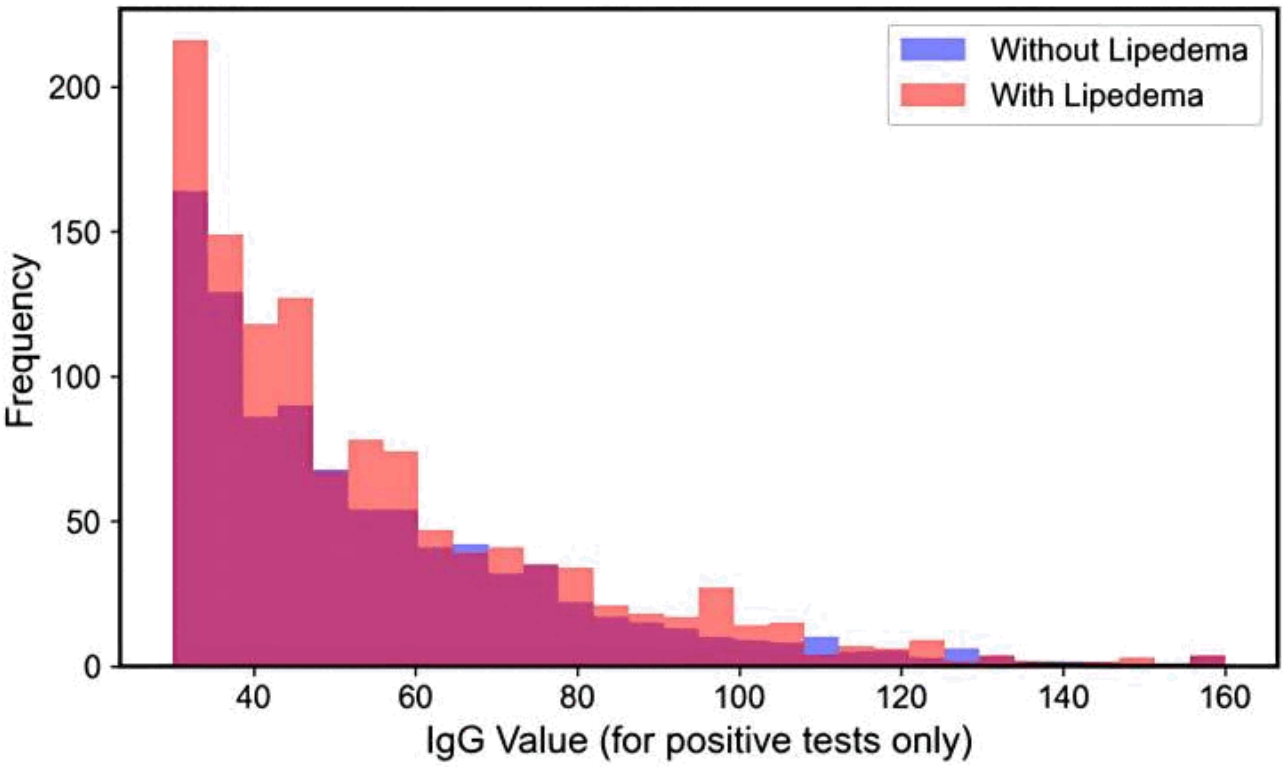


Figura 11. Distribuição dos valores de IgG apenas dos testes positivos. Histogramas sobrepostos da concentração de IgG (unidades arbitrárias) dos testes classificados como positivos em mulheres com lipedema (vermelho) e mulheres sem lipedema (azul). O eixo x mostra o valor de IgG; o eixo y, a frequência. A distribuição do lipedema está deslocada para a esquerda, o que indica mais positivos de baixa intensidade apesar de uma contagem maior de positivos — compatível com o padrão paradoxal observado nesta coorte.

Discussão

Este estudo apresenta a primeira análise abrangente dos padrões de sensibilidade alimentar mediada por IgG no lipedema e revela um perfil imunológico paradoxal que desafia a compreensão convencional da reatividade alimentar em condições inflamatórias crônicas. Este estudo identificou um perfil para - doxal de IgG no lipedema — mais reatividade, menos anticorpo [16-18]. Nossos achados demonstram que mulheres com lipedema apresentam um padrão singular de maior frequência de sensibilidade ali - mentar associada a menor produção de anticorpos IgG, o que sugere alterações complexas na regulação imune.

O paradoxo central

Um achado-chave e inesperado foi a aparente contradição nas respostas de IgG: apesar de apresenta - rem número médio maior de reações alimentares positivas (14,8 vs. 12,6), essas pacientes mostraram níveis de IgG total significativamente menores (1.747 vs. 2.975; $p < 0,001$) em comparação com os controles. Esse paradoxo foi consistente em 79,7% dos antígenos alimentares individuais testados, com tamanhos de efeito acima de 1,5 para muitos alimentos. Esse padrão sugere que o lipedema pode estar associado a uma resposta imune possivelmente distinta ou desregulada aos antígenos alimentares, ca - racterizada por maior sensibilidade, mas menor produção de anticorpos.

Esse achado paradoxal tem várias explicações possíveis. Primeiro, a inflamação crônica no lipedema pode levar a imunossupressão adaptativa, em que a estimulação inflamatória prolongada resulta em menor capacidade de produção de IgG [16-18]. Segundo, pode haver uma mudança na distribuição das subclasses de IgG, com possível transição das subclasses pró-inflamatórias IgG1 e IgG3 para a subclasse mais tolerogênica IgG4, o que poderia explicar os níveis menores de IgG total apesar da maior fre -

quência de reatividade [8]. Terceiro, as células B das pacientes com lipedema podem ter limiares de ativação mais baixos, sendo ativadas por concentrações menores de antígeno, porém produzindo menos anticorpo por célula. Quarto, maior depuração ou consumo de IgG em imunocomplexos poderia explicar níveis circulantes menores [8]. Por fim, a monotonia alimentar das pacientes com lipedema pode resultar em exposição repetida a uma gama limitada de alimentos, o que poderia induzir mecanismos de tolerância oral que suprimem a produção de IgG e mantêm uma reatividade de baixo nível [8,20,21,22].

Padrões específicos por alimento

A análise revelou padrões consistentes de alta reatividade em todos os grupos a certos alimentos, particularmente cevada (>93%), ervilha (>85%), clara de ovo (>67%), leite de vaca (>76%) e noz-de-cola (>71%). Esses alimentos são itens básicos comuns da dieta e alérgenos conhecidos, o que sugere que algum grau de reatividade de IgG a esses antígenos pode ser fisiológico. Entretanto, alimentos específicos mostraram diferenças significativas entre os grupos. Semente de girassol (23,75% vs. 8,11%; p=0,02) e babosa (12,50% vs. 2,70%; p=0,05) apresentaram maior prevalência nas pacientes com lipedema, o que pode indicar exposições alimentares próprias ou refletir respostas imunes idiossincrásicas, específicas do fenótipo do lipedema.

A análise quantitativa revelou diferenças ainda mais marcantes, com carnes de caça e certos vegetais mostrando os maiores tamanhos de efeito [21]. Os níveis de IgG consistentemente menores para esses alimentos nas pacientes com lipedema, apesar de prevalência de positividade semelhante ou maior, reforçam o conceito de regulação imune alterada, e não de simples aumento da reatividade [16-18].

Reconhecimento de padrões e agrupamento

Nossas análises de redução de dimensionalidade (PCA e t-SNE) não demonstraram separação clara entre mulheres com e sem lipedema com base apenas nos padrões de reatividade alimentar. Esse achado sugere que as alterações imunes no lipedema são quantitativas, e não qualitativas, afetando a magnitude das respostas em vez de criar perfis de reatividade inteiramente distintos. A ausência de agrupamento também indica que os padrões de sensibilidade alimentar mediada por IgG, isoladamente, são insuficientes para a classificação do lipedema, o que reforça a necessidade de abordagens diagnósticas integradas.

Análise da heterogeneidade dos subgrupos

A diferença significativa observada apenas no tercil de baixa reatividade (p=0,040), em que as pacientes com lipedema paradoxalmente apresentaram menos testes positivos que os controles nesse subgrupo, sugere heterogeneidade imunológica dentro da população com lipedema. Essa heterogeneidade pode explicar por que as comparações gerais não mostraram significância (p=0,186), já que combinar subgrupos imunologicamente distintos pode diluir diferenças reais. A estratificação adequada das pacientes com lipedema por fenótipo imune poderia revelar associações estatísticas mais fortes e evidenciar ainda mais a relação paradoxal entre a menor frequência de reatividade em certos subconjuntos e a produção de IgG total consistentemente reduzida em todas as pacientes.

Implicações clínicas

O desenvolvimento de um modelo diagnóstico combinado que incorpora múltiplos parâmetros de IgG atingiu AUC de 0,804, o que representa boa capacidade discriminativa. Tal modelo pode não substituir o diagnóstico clínico, mas poderia apoiar o rastreamento ou a identificação de subgrupos na pesquisa e na prática. O forte peso negativo dos níveis de IgG total no modelo (-0,771), ao lado do peso positivo do número de testes positivos (0,959), captura matematicamente o padrão paradoxal que observamos.

Esses achados sustentam a hipótese de disfunção da barreira intestinal no lipedema. A maior frequência de reações alimentares sugere aumento da permeabilidade intestinal, que permite maior exposição a antígenos, enquanto a resposta de IgG diminuída indica processamento imune desregulado desses antígenos. Essa dupla alteração pode não apenas fundamentar algumas características clínicas do lipedema, mas também servir de base para o desenvolvimento de intervenções personalizadas — particularmente as voltadas para a dieta ou para a modulação imune da mucosa [16-18].

Essa assinatura imunológica sugere ainda que o perfil imune baseado em IgG poderia ajudar a ajustar recomendações dietéticas ou a distinguir subgrupos clinicamente relevantes dentro da população heterogênea com lipedema. Estimular a diversidade alimentar pode ajudar a reequilibrar os mecanismos de tolerância imune nas pacientes com lipedema, possivelmente reduzindo a reatividade alimentar subclínica e a inflamação crônica [8,15].

Considerações mecanísticas

Essas alterações imunes podem decorrer de vias de sinalização celular desreguladas que envolvem a ativação de células B, a troca de classe dos anticorpos e a exposição crônica a antígenos. Tais mudanças provavelmente refletem os efeitos a jusante da estimulação imune prolongada no microambiente do lipedema. O tecido adiposo no lipedema é sabidamente pró-inflamatório, e nossos achados sugerem que essa inflamação se estende a respostas imunes sistêmicas alteradas. O padrão de maior sensibilidade com menor produção de anticorpos lembra a exaustão imune observada em condições inflamatórias crônicas, em que a estimulação persistente leva ao comprometimento funcional das células imunes [8,16,18].

A possibilidade de que a monotonia alimentar contribua para esses padrões merece investigação adicional. Se as pacientes com lipedema consomem dietas menos variadas, talvez por aversões alimentares ou por tentativas de manejo dietético, isso poderia levar ao padrão observado por meio de mecanismos de tolerância oral e de regulação imune.

Em consonância com a hipótese da cascata endotoxina-complemento proposta por Kruglikov e Scherer [20], que implica a endotoxemia de baixo grau e a desregulação da via alternativa do complemento como fatores determinantes na fisiopatologia do lipedema. Especificamente, o padrão paradoxal observado em nosso estudo — caracterizado por maior frequência de reações alimentares de IgG positivas associada a níveis menores de IgG total — pode refletir um estado de ativação imune crônica induzido pela exposição a lipopolissacarídeo (LPS) no tecido adiposo branco gluteofemoral (gfWAT). O LPS sabidamente ativa tanto o TLR4 quanto a via alternativa do complemento (ACP), levando à ativação do inflamassoma e à remodelação imune. A supressão do fator D do complemento (CFD) observada no lipedema pode impedir a ativação completa da ACP, resultando em produção sublítica de MAC, ativação preparatória (*priming*) do inflamassoma NLRP3 e alterações a jusante na sinalização imune, sem citotoxicidade evidente [20]. Esse mecanismo poderia explicar a presença de reatividade persistente e de baixa intensidade a antígenos alimentares na ausência de produção robusta de anticorpos. Além disso, nossos resultados sustentam a hipótese de que o aumento da permeabilidade intestinal (*leaky gut*) pode estar na base da carga antigênica que mantém esse estado imune, e sugerem que a modulação dietética ou o manejo da endotoxina podem ter potencial terapêutico no lipedema.

Limitações

Várias limitações devem ser consideradas na interpretação destes resultados. Primeiro, o desenho retrospectivo e a amostragem de conveniência podem introduzir viés sistemático. Pacientes com lipedema podem ser mais propensas a procurar o teste de sensibilidade alimentar por IgG em razão de sintomas

crônicos ou de insatisfação prévia com os tratamentos convencionais, o que pode inflar os padrões de reatividade observados.

Segundo, a ausência de dados clínicos essenciais limita a interpretabilidade e a generalização dos achados. Por causa da natureza anonimizada do banco de dados, não foi possível coletar informações sobre o estágio ou a gravidade do lipedema, a duração da doença, o IMC e a composição corporal, os medicamentos em uso ou os hábitos alimentares. Esses fenótipos clínicos podem influenciar significativamente as respostas imunes e os perfis de sensibilidade alimentar. A falta dessas informações constitui uma limitação importante, pois impede o ajuste para variáveis de confusão relevantes.

Por fim, o painel comercial de ELISA usado pode ter sensibilidade e especificidade variáveis entre os diferentes antígenos alimentares, e não havia dados de IgG por subclasse (p. ex., IgG4). Também não avaliamos a composição da microbiota intestinal, que pode influenciar a imunidade da mucosa e a tolerância a antígenos alimentares. Além disso, alguns alimentos com teste positivo podem refletir reatividade cruzada imunológica com outros alimentos que compartilham epítopos homólogos (pan-alérgenos), e não reatividade verdadeira ao item específico [21] (ver Tabela 5). Ainda, algumas mulheres com lipedema podem estar seguindo dietas restritivas ou direcionadas (p. ex., cetogênica ou protocolos de exclusão), o que pode alterar a exposição recente a alimentos específicos e enviesar tanto o número de positivos quanto as intensidades de IgG medidas — em geral reduzindo os valores, por causa da menor exposição ao antígeno [22].

Estudos futuros devem incluir fenotipagem clínica detalhada e desenhos longitudinais, para esclarecer a relação temporal entre os perfis imunes e a progressão da doença, de preferência integrando dados dietéticos, metabólicos e do microbioma, para desenvolver estratégias diagnósticas e terapêuticas mais personalizadas.

Direções futuras

Pesquisas futuras devem priorizar estudos prospectivos com fenotipagem clínica detalhada das pacientes com lipedema, incluindo estágio da doença, duração, IMC, composição corporal, uso de medicamentos e histórico alimentar. Esses dados são essenciais para contextualizar os padrões de reatividade de IgG e para controlar possíveis fatores de confusão que influenciam as respostas imunes.

Além disso, a investigação da distribuição das subclasses de IgG, particularmente da IgG4 [8], pode oferecer compreensão mecanística mais profunda sobre tolerância imune versus ativação. Integrar o perfil de antígenos alimentares à composição da microbiota intestinal, a marcadores de permeabilidade intestinal [16-18] e a dados metabolômicos ou transcriptômicos poderia ajudar a esclarecer a imunopatologia subjacente ao lipedema e a identificar subgrupos com perfis inflamatórios ou metabólicos distintos.

Explorar a evolução longitudinal dos padrões de reatividade de IgG, sua relação com a carga de sintomas e com a resposta ao tratamento, e o impacto da diversidade alimentar ou de intervenções imunodirecionadas pode orientar estratégias de manejo personalizadas e melhorar os desfechos clínicos [22].

Conclusões

Nesta coorte retrospectiva de mulheres, observamos uma assinatura paradoxal de IgG no lipedema: frequência modestamente maior de positivos específicos para alimentos apesar de níveis de IgG total/média acentuadamente menores, compatível com desregulação imune da mucosa. Isoladamente, as métricas-resumo de IgG e a contagem de positivos binários mostraram discriminação limitada (AUC de 0,21-0,53), enquanto um escore combinado que integra frequência e intensidade atingiu bom desem-

penho (AUC = 0,804; AUC com validação cruzada = 0,771 ± 0,141), o que sustenta o perfil de IgG como biomarcador complementar, e não isolado, para identificação de subgrupos e geração de hipóteses.

Do ponto de vista mecanístico, esses achados se alinham a um modelo centrado na barreira, no qual o aumento da permeabilidade intestinal e a exposição crônica a antígenos/LPS remodelam a imunidade sistêmica (incluindo a dinâmica do complemento) e favorecem uma reatividade disseminada e de baixa intensidade. Estudos prospectivos devem integrar subclasses de IgG, marcadores de barreira, exposições alimentares (incluindo retirada e reintrodução do glúten) e HLA-DQ2/DQ8, para testar causalidade e relevância terapêutica.

Apêndices

Positivos de IgG específica para alimentos podem surgir de reatividade cruzada imunológica entre alimentos taxonomicamente relacionados (pan-alérgenos) ou mesmo com fontes não alimentares (ver Tabela 5) [21]. Vários itens de alta prevalência ou discriminativos em nosso banco de dados correspondem a famílias conhecidas de reatividade cruzada (p. ex., cevada→cereais com glúten; leite/caseína→laticínios de outras espécies; clara de ovo→ovos de outras aves; ervilha/vagem/feijão-branco/feijão-vermelho→outras leguminosas; semente de girassol→Asteraceae; chalota→*Allium*; erva-doce→Apiaceae; javali→porco; coelho→lebre; navalha→outros moluscos). Em nosso meio, o isolado proteico de ervilha é amplamente usado em alimentos ultraprocessados, de modo que a positividade para "ervilha" pode refletir exposição ubíqua, e não uma intolerância específica. Esses mecanismos podem inflar o número de alimentos distintos sinalizados por pessoa sem indicar sensibilizações independentes, e devem moderar interpretações causais sobre alimentos individuais.

Alimento índice (este estudo)	Prováveis reagentes cruzados (exemplos)	Nota mecanística (proteínas compartilhadas típicas)	Interpretação prática
Cevada	Trigo, centeio, espelta (cereais com glúten)	Prolaminas (hordeína/gliadina/secalina)	Considerar exposição ao glúten como um todo ao interpretar um positivo isolado.
Leite de vaca/ovelha/cabra; caseína	Leite de búfala/cabra/ovelha/vaca (laticínios cruzados)	Caseínas e proteínas do soro	Um positivo isolado para laticínio pode refletir reatividade cruzada entre laticínios.
Clara de ovo	Ovos de outras aves (codorna, pata etc.)	Ovomucoide/ovalbumina	A positividade pode se generalizar para outros ovos.
Ervilha	Grão-de-bico, lentilha, amendoim, soja (leguminosas)	Proteínas de reserva (vicilinas/leguminas)	Pode refletir o agrupamento das leguminosas e/ou alta exposição por alimentos ultraprocessados.
Vagem/feijão-branco/feijão-vermelho	Outros feijões/leguminosas	Proteínas de reserva	Interpretável como reatividade no nível da família das leguminosas.
Semente de girassol	Alcachofra, camomila, chicória, dente-de-leão, alface, estragão (Asteraceae)	Pan-alérgenos das Asteraceae	Copositividade dentro das Asteraceae é plausível.
Chalota	Cebola, alho, alho-poró, cebolinha (*Allium*)	Proteínas de *Allium* (p. ex., aliinase)	Tratar como padrão da família *Allium*, e não como item isolado.
Erva-doce	Aipo, cenoura, cominho, endro, salsa, coentro (Apiaceae)	Pan-alérgenos das Apiaceae	Recomenda-se interpretação no nível do agrupamento.
Javali	Porco		

Alimento índice (este estudo)	Prováveis reagentes cruzados (exemplos)	Nota mecanística (proteínas compartilhadas típicas)	Interpretação prática
		Albuminas séricas/ proteínas termoestáveis	Possível reatividade cruzada entre espécies de carne.
Coelho	Lebre	Proteínas musculares/ séricas	Pode refletir o agrupamento das carnes de caça.
Navalha (molusco)	Vôngole, mexilhão, ostra, vieira (moluscos)	Tropomiosina e proteínas relacionadas	Considerar reatividade cruzada entre moluscos.
Noz-de-cola	Cacau, café	Proteínas de sementes; ligações cruzadas relatadas	Pode indicar o agrupamento de exposição a sementes estimulantes.
Couve-flor	Brócolis, repolho, couve-de-bruxelas, mostarda/canola (Brassicaceae)	Proteínas das crucíferas	Lê-se como padrão das Brassicaceae.
Babosa	— (nenhum claramente estabelecido)	Não bem definida	A positividade pode refletir a exposição/o comportamento do ensaio mais do que reatividade cruzada familiar.

Tabela 7. Considerações sobre reatividade cruzada dos principais alimentos destacados neste estudo. Os exemplos são ilustrativos, não exaustivos; os reagentes cruzados foram resumidos de material institucional de referência sobre reatividade cruzada. Os alimentos índice correspondem a itens com alta prevalência ou grandes tamanhos de efeito no presente estudo. A interpretação deve ser integrada ao histórico alimentar e ao contexto clínico.

Informações adicionais

Declarações

Seres humanos: O consentimento para tratamento e para publicação em acesso aberto foi obtido ou dispensado de todos os participantes deste estudo. A Plataforma Brasil emitiu a aprovação 90941025.3.0000.0081. Este estudo retrospectivo, intitulado "Estudo Retrospectivo da Reatividade Alimentar por IgG em Pacientes com e sem Lipedema", conduzido pelo pesquisador principal Dr. Alexandre Campos Moraes Amato, da VASCULAB LTDA - EPP, foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Santo Amaro (UNISA), sob o Parecer nº 7.829.080, registro CAAE 90941025.3.0000.0081, datado de 9 de setembro de 2025. O protocolo do estudo, incluindo a metodologia, a avaliação de riscos e benefícios, os procedimentos de coleta de dados e as medidas de confidencialidade das pacientes, foi considerado eticamente adequado e em plena conformidade com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e com as diretrizes éticas internacionais para pesquisa com seres humanos. O comitê confirmou que todas as exigências de documentação obrigatória foram atendidas de forma satisfatória, que os acordos institucionais foram devidamente estabelecidos e que foram implementadas medidas adequadas de proteção de dados e de anonimato das pacientes para este estudo retrospectivo de revisão de prontuários.

Animais: Todos os autores confirmaram que este estudo não envolveu animais nem tecidos animais.

Conflitos de interesse: Em conformidade com o formulário uniforme de declaração do ICMJE, todos os autores declaram o seguinte. **Informações sobre pagamento/serviços:** todos os autores declararam não ter recebido apoio financeiro de nenhuma organização para o trabalho submetido. **Relações financeiras:** todos os autores declararam não ter, atualmente nem nos três anos anteriores, relações financeiras com organizações que possam ter interesse no trabalho submetido. **Outras relações:** to-

dos os autores declararam não haver outras relações ou atividades que possam parecer ter influenciado o trabalho submetido.

Agradecimentos

Agradecemos ao Laboratório Origem (São Paulo, Brasil) por fornecer o banco de dados desidentificado e pelo apoio técnico na extração dos dados. O laboratório não teve papel no desenho do estudo, na análise dos dados, na interpretação nem na decisão de submeter o manuscrito.

Referências

1. Amato ACM, Amato JLS, Amato FCM, et al.: Prevalence and risk factors for lipedema in Brazil.. J Vasc Bras. 2022, 21:e20210198. 10.1590/1677-5449.202101981
2. Herbst KL, Kahn LA, Iker E, et al.: Standard of care for lipedema in the United States . Phlebology. 2021, 36:779-796. 10.1177/02683555211015887
3. Buck DW, Herbst KL: Lipedema: a relatively common disease with extremely common misconceptions . Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016, 4:1043. 10.1097/GOX.0000000000001043
4. Felmerer G, Stylianaki A, Hägerling R, et al.: Adipose tissue hypertrophy, an aberrant biochemical profile and distinct gene expression in lipedema. Journal of Surgical Research. 2020, 253:294-303. 10.1016/j.jss.2020.03.055
5. Al-Ghadban S, Herbst KL, Bunnell BA: Lipedema: a painful adipose tissue disorder. Adipose Tissue - An Update. IntechOpen. 2019, 10.5772/intechopen.88632
6. Al-Ghadban S, Cromer W, Allen M, et al.: Dilated blood and lymphatic microvessels, angiogenesis, increased macrophages, and adipocyte hypertrophy in lipedema thigh skin and fat tissue. J Obes. 2019, 2019:1-10. 10.1155/2019/8747461
7. Amato AC, Amato LL, Benitti D, Amato JL: Assessing the prevalence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 in lipedema patients and the potential benefits of a gluten-free diet. Cureus. 2023, 10.7759/cureus.41594
8. Garmendia JV, De Sanctis JB, García AH: Food-specific IgG antibodies: decoding their dual role in immune tolerance and food intolerance. Immuno. 2025, 5:25. 10.3390/immuno5030025
9. Hart GR, Hart GR, Hart GR: Food-specific IgG guided elimination diet; a strategy for weight loss . 2016, 1:1-3.
10. Veloso-Teles R, Cerejeira R, Rodrigues D, Roque-Farinha R, von Buchwald C: Food-specific IgE and IgG antibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a case-control study. Ear Nose Throat J. 2019, 10.1177/0145561319867668
11. Karakuła-Juchnowicz H, Gałęcka M, Rog J, et al.: The food-specific serum IgG reactivity in major depressive disorder patients, irritable bowel syndrome patients and healthy controls. Nutrients. 2018, 10:548. 10.3390/nu10050548
12. Zhao ZM, Yang MM, Zhao XS, et al.: The impact of food-specific IgG antibodies on migraine and its comorbidities. Immun Inflamm Dis. 2024, 12:70056. 10.1002/iid3.70056
13. Singh P, Chey WD, Takakura W, et al.: A novel, IBS-specific IgG ELISA-based elimination diet in irritable bowel syndrome: a randomized, sham-controlled trial. Gastroenterology. 2025, 10.1053/j.gastro.2025.01.223
14. Wilders-Truschnig M, Mangge H, Lieners C, et al.: IgG antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima media thickness in obese juveniles. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 2008, 116:241-245. 10.1055/s-2007-993165

15. Karakuła-Juchnowicz H, Szachta P, Opolska A, et al.: The role of IgG hypersensitivity in the pathogenesis and therapy of depressive disorders. Nutr Neurosci. 2017, 20:110-118. 10.1179/1476830514Y.0000000158
16. Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A, et al.: Intestinal barrier function in gluten-related disorders . Nutrients. 2019, 11:2325. 10.3390/nu11102325
17. Lerner A, Shoenfeld Y, Matthias T: Adverse effects of gluten ingestion and advantages of gluten withdrawal in nonceliac autoimmune disease. Nutr Rev. 2017, 75:1046-1058. 10.1093/nutrit/nux054
18. Vita AA, Zwickey H, Bradley R. : Associations between food-specific IgG antibodies and intestinal permeability biomarkers. Front Nutr. 2022, 9:962093. 10.3389/fnut.2022.962093
19. Amato ACM, Saucedo DZ, Santos KS, Benitti DA: Ultrasound criteria for lipedema diagnosis. Phlebology: The Journal of Venous Disease. 2021. 10.1177/02683555211002340
20. Kruglikov IL, Scherer PE: Is the endotoxin-complement cascade the major driver in lipedema? . Trends in Endocrinology & Metabolism. 2024, 10.1016/j.tem.2024.04.004
21. Cross-reactivity in food IgG panels by ELISA: fundamentals, examples, and clinical implications . (2022). https://doi.org/10.5281/zenodo.17092723.
22. Amato ACM, Amato JLS, Benitti DA: The efficacy of ketogenic diets (low carbohydrate; high fat) as a potential nutritional intervention for lipedema: a systematic review and meta-analysis.. Nutrients. 2024, 16:3276. 10.3390/nu16193276

Tradução não oficial — Amato AC, Amato JS, Benitti D. The IgG Paradox in Lipedema: More Food Sensitivities, Less Antibody Production. Cureus. 2025;17(10):e93788. doi:10.7759/cureus.93788 — https://vascular.cc/artigos/the-igg-paradox-in-lipedema-more-foodsensitivities-less-antibody-production/pt/