



**NATHALIA BREDER BARRETO**

**AVALIAÇÃO DE TRÊS ALIMENTOS SECOS EXTRUSADOS  
PARA CÃES COM HIPERSENSIBILIDADE ALIMENTAR OU  
ALERGIA ALIMENTAR**

**LAVRAS – MG**

**2024**

**NATHALIA BREDER BARRETO**

**AVALIAÇÃO DE TRÊS ALIMENTOS SECOS EXTRUSADOS PARA CÃES  
COM HIPERSENSIBILIDADE ALIMENTAR OU ALERGIA ALIMENTAR**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia da Produção Animal, para a obtenção do título de Mestre.

**ORIENTADORA: Profa. Dra. Flávia Maria de Oliveira Borges Saad**

**LAVRAS – MG**

**2024**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca  
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Barreto, Nathalia Breder.

Avaliação De Três Alimentos Secos Extrusados Para Cães  
Com Hipersensibilidade Alimentar Ou Alergia Alimentar / Nathalia  
Breder Barreto. - 2023.

73 p.

Orientador(a): Flavia Maria de Oliveira Borges Saad.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de  
Lavras, 2023.

Bibliografia.

1. Hipersensibilidade alimentar. 2. Alergia Alimentar. 3.  
Reação adversa alimentar. I Saad, Flavia Maria de Oliveira Borges.  
II. Título.

**NATHALIA BREDER BARRETO**

**AVALIAÇÃO DE TRÊS ALIMENTOS SECOS EXTRUSADOS PARA CÃES COM  
HIPERSENSIBILIDADE ALIMENTAR OU ALERGIA ALIMENTAR**

**ASSESSMENT OF THREE EXTRUSED DRY FOODS FOR DOGS WITH FOOD  
HYPERSENSITIVITY OR FOOD ALLERGY**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia da Produção Animal, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 08 de maio de 2023.

Profa. Dra. Flávia Maria de Oliveira Borges Saad (orientadora) UFLA  
Prof. Dr. Roberto Maciel de Oliveira (presidente) UFLA  
Profa. Dra. Vanessa Avelar Silva (externo ao programa) UFLA  
Profa. Dra. Joyce Sato (membro externo) UFRRJ

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Flávia Maria de Oliveira Borges Saad  
Orientadora

**LAVRAS - MG**

**2024**

*Aos meus pais e irmãos,  
pelo amor incondicional,  
pela coragem na vida,  
por serem quem são.*

## AGRADECIMENTOS

Uma pesquisa é sempre um caminho longo e feito de muitos percalços.

No entanto, ao longo desse caminho recebi inúmeras demonstrações de apoio e incentivo por parte daqueles que sempre acreditaram em mim.

Por isso agradeço:

A meus pais, pelo amor incondicional e por sempre terem sido um exemplo de vida e um porto seguro – amo vocês.

Aos meus irmãos, pelo carinho e cuidado que sempre tiveram comigo, mesmo nos momentos mais tensos da pesquisa – amo vocês.

Aos meus amigos que acompanharam esse longo processo, alguns mais de perto, outros mais de longe, e sempre torceram por mim, em especial ao Jenif Braga de Souza, Lucas Daniel L Santos, Mateus Pereira dos Santos e Melony Caroline Ferreira dos Santos – obrigada pela força!

A professora e orientadora Dra. Flávia Maria de Oliveira Borges Saad, agradeço os ensinamentos, o suporte necessário para a realização desta pesquisa e o carinho ao longo dessa jornada.

À BRF Alimentos pelo total apoio oferecido, pois sem eles a pesquisa não teria se tornado possível. E não posso deixar de agradecer aos proprietários que acreditaram no nosso trabalho, e disponibilizaram seus cães para a realização da pesquisa.

À Universidade Federal de Lavras (UFLA) pela oportunidade de cursar o mestrado, e o apoio dos professores e funcionários da instituição.

A todos vocês, meu muito obrigada!

*De que valeria a obstinação do saber se ele assegurasse apenas a aquisição de conhecimentos e não, de certa maneira, e tanto quanto possível, o descaminho daquele que conhece? Existem momentos na vida em que a questão de saber se se pode pensar diferentemente do que se pensa, e perceber diferentemente do que se vê, é indispensável para continuar a olhar ou a refletir.*

Michel Foucault

## RESUMO

Essa pesquisa visa avaliar a eficiência de dois alimentos secos extrusados super premium, no controle e redução das reações alérgicas alimentares de cães atópicos ou cães com hipersensibilidade alimentar em comparação à utilização de um alimento industrial seco premium padrão. Foram realizadas anamnese e avaliação física criteriosas seguindo a escala de lesões e pruridos da pele, relacionadas às características alérgicas referentes às alterações na pele e pêlos desses cães, bem como avaliações sorológicas, onde foi possível realizar estudos comparativos relacionados à marcadores inflamatórios ligados à respostas alérgicas, como os parâmetros inflamatórios das imunoglobulinas IgA, IgE e IgM, da proteína C reativa, das interleucinas 6 e 10 e do CD40, além da escala de prurido e lesões de pele. Para esta pesquisa, foi utilizado o estudo triplo cego randomizado com 27 cães de diversas raças, idade, sexo e tamanhos, com histórico de hipersensibilidade alimentar, distribuídos em 3 grupos com 3 alimentos industriais diferentes, visando analisar quais destes alimentos auxiliaram na melhora dos sintomas das reações alimentares adversas. O primeiro grupo ficou com o Teste 1 (alimento super premium com proteína hidrolisada de frango), o segundo grupo ficou com o Teste 2 (alimento super premium seco extrusado com mix de proteína) e o grupo 3 ficou com o alimento controle (alimento premium seco extrusado). O objetivo geral desta pesquisa foi estudar efeito de diferentes alimentos sobre os sintomas das reações alimentares adversas em cães. Além disso, foi conduzida uma análise estatística da pesquisa com base nos resultados obtidos. Estes revelaram diferenças significativas nas variáveis de prurido, lesões/dermatites, IL 6 e FNT $\alpha$  CD 40, proteína C reativa e IgM. Esses achados confirmam que a utilização de alimentos à base de proteína hidrolisada de aves contribui para a redução e controle das reações alérgicas em cães diagnosticados com alergia alimentar ou hipersensibilidade alimentar. A IgA e IgE não apresentaram alterações significativas. Este estudo contribuiu para o entendimento sobre o tema abordado, proporcionando benefícios aos médicos veterinários com a adição de mais uma pesquisa relacionada às reações alérgicas alimentares. Contudo, ressalta-se a necessidade de novas investigações para aprimorar o tratamento e controle das reações alérgicas em cães.

**Palavras-chave:** Reação Adversa Alimentar. Hipersensibilidade Alimentar. Proteína Hidrolisada. Alérgenos Alimentares.

## ABSTRACT

This research aims to assess the effectiveness of two super premium extruded dry foods in controlling and reducing allergic reactions in atopic or hypersensitive dogs compared to the use of a standard dry premium industrial food. Thorough anamnesis and physical evaluations were conducted following the scale of skin lesions and itching, related to allergic characteristics affecting the skin and coat of these dogs. Serological evaluations were also performed, allowing for comparative studies related to inflammatory markers linked to allergic responses, such as inflammatory parameters of immunoglobulins IgA, IgE, and IgM, C-reactive protein, interleukins 6 and 10, and CD40, in addition to the itching and skin lesion scale. For this research, a triple-blind randomized study was employed, involving 27 dogs of various breeds, ages, sexes, and sizes, with a history of food hypersensitivity. The dogs were distributed into three groups, each receiving a different industrial food, aiming to analyze which of these foods aided in improving symptoms of adverse food reactions. The first group received Test 1 (super premium food with hydrolyzed chicken protein), the second group received Test 2 (gluten-free super premium dry food), and the third group received the control food (dry premium food). The objective of this research included both qualitative and quantitative analysis methods to examine the collected data. Additionally, a statistical analysis of the research was conducted based on the obtained results. The findings revealed significant differences in variables such as itching, lesions/dermatitis, IL 6 and FNT $\alpha$  CD 40, C-reactive protein, and IgM. These results confirm that the use of food based on hydrolyzed poultry protein contributes to the reduction and control of allergic reactions in dogs diagnosed with food allergy or hypersensitivity. IgA and IgE did not show significant alterations. This study has contributed to understanding the addressed topic, providing benefits to veterinarians by adding another research piece related to food allergic reactions. However, it emphasizes the need for further investigations to enhance the treatment and control of allergic reactions in dogs.

**Keywords:** Adverse Food Reaction. Food Hypersensitivity. Hydrolyzed Protein. Food Allergens.

## LISTA DE FIGURAS

1	Reações Adversas Alimentares.....	19
2	Escala Analógica Visual.....	35
3	Mapeamento das Lesões Dermatológicas.....	35
4	Distribuição do nível de prurido no dia 0 dentro dos testes .....	47
5	Associação entre os testes e nível do prurido no dia 0.....	48
6	Distribuição do nível de prurido aos 45 dias e dentro dos testes.....	49
7	Associação entre os testes e nível do prurido aos 45 dias.....	50
8	Distribuição do nível de prurido aos 90 dias e dentro dos testes.....	51
9	Associação entre os testes e nível do prurido aos 90 dias.....	52
10	Evolução de um animal comendo ração Teste 1.....	54
11	Evolução de um animal comendo ração Teste 2.....	54
12	Evolução de um animal comendo ração Teste 2.....	54

## LISTA DE GRÁFICOS

1	Avaliação dos resultados de lesão entre os dias 0, 45 e 90.....	53
2	Avaliação dos resultados do prurido entre os dias 0, 45 e 90.....	53
3	Avaliação dos resultados da IL 6 entre os dias 0, 45 e 90.....	59
4	Avaliação dos resultados da IL 10 entre os dias 0, 45 e 90.....	59
5	Avaliação dos resultados da proteína C reativa entre os dias 0, 45 e 90.....	60
6	Avaliação dos resultados do FNT- $\alpha$ CD40 entre os dias 0, 45 e 90.....	61
7	Avaliação dos resultados da IgM entre os dias 0, 45 e 90.....	62
8	Avaliação dos resultados da IgA entre os dias 0, 45 e 90.....	62

## LISTA DE TABELAS

1	Composição dos níveis de garantia da dieta.....	44
2	Efeito dos testes, do tempo de avaliação e da interação teste x tempo de avaliação sobre as variáveis lesão e prurido .....	55
3	Resumo do teste de independência (teste exato de Fischer) para os testes x lesão e testes x prurido em cada tempo de avaliação.....	56
4	Efeito dos testes, do tempo de avaliação e da interação teste x tempo de avaliação sobre as variáveis IL-6, IL-10, FNT CD40 ALFA, IgA, IgM e Proteína C reativa.....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS

CD40	receptor de membrana
CD40L	ligante do receptor de membrana CD40
DA	dermatite atópica
DAPE	dermatite alérgica a picada de pulgas e ectoparasitos
EE	extrato etéreo
FB	fibra bruta
FNT	fator de necrose tumoral
FNT $\alpha$ CD40	fator de necrose tumoral alfa CD40
GALT	tecido linfoide associado ao intestino
HA	hipersensibilidade alimentar
IgA	imunoglobulina A
IgE	imunoglobulina E
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IL 4	interleucina 4
IL 5	interleucina 5
IL 6	interleucina 6
IL 10	interleucina 10
LPS	lipopolissacarídeos bacterianos
MHC	major histocompatibility complex
MM	matéria mineral
MS	matéria seca
NRC	Nacional Research Council
PB	proteína bruta
PCR	proteína C reativa
PFA	proteína de fase inflamatória aguda
PV	peso vivo
RAA	reação adversa ao alimento
TGF $\beta$	transforming growing factor
VHS	velocidade de hemossedimentação

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1	Alergia.....	17
2.2	Reação Adversa Alimentar.....	18
2.2.1	Hipersensibilidade Alimentar Imediata (Tipo I) .....	21
2.2.2	Hipersensibilidade Alimentar Intermediária (Tipo III).....	21
2.2.3	Hipersensibilidade Alimentar Tardia (Tipo IV).....	22
2.2.4	Resposta Imunológica da Hipersensibilidade Alimentar.....	23
2.2.5	Defesa através da Barreira Intestinal.....	26
2.3	Ingredientes e Potenciais Alergênicos.....	28
2.3.1	Proteína Hidrolisada.....	29
2.3.2	Aditivos Alimentares.....	31
2.4	Manifestações Clínicas.....	31
2.5	Diagnóstico.....	33
2.5.1	Diagnóstico Diferencial.....	36
2.5.2	Teste Alimentar ou Teste de Exclusão.....	37
2.5.3	Teste de Provocação.....	38
2.5.4	Provas Sorológicas - Radioalergosorbent test” (Rast) e Elisa.....	39
2.5.5	Teste Intradérmico.....	40
2.5.6	Teste Gastroscópico.....	40
2.6	Dificuldades no Diagnóstico.....	41
2.7	Tratamento.....	41
3	METODOLOGIA.....	43
3.1	Animais, tratamento e delineamento experimental.....	43
3.2	Avaliação clínica e coleta de sangue.....	45
3.3	Análise Clínica Visual do Prurido e Lesões da Pele.....	45
3.4	Coleta das Amostras Sanguíneas.....	46
3.5	Análise Laboratorial.....	46
3.6	Análises Estatísticas.....	46
4	RESULTADO E DISCUSSÃO.....	47
4.1	Avaliação estatística dos parâmetros lesão e prurido .....	47

4.1.1	Resultado do teste de frequência .....	56
4.2	Resultados dos parâmetros sanguíneos.....	57
4.2.1	Interleucina IL 6 e IL 10 .....	59
4.2.2	FNT $\alpha$ CD40 e proteína C reativa .....	60
4.2.3	Imunoglobulina IgA e IgM .....	62
5	CONCLUSÃO.....	64
	REFERÊNCIAS.....	65
	ANEXO.....	73

## 1 INTRODUÇÃO

As dermatopatias derivadas de reações adversas alimentares são alterações de pele que podem ser causadas por diferentes fatores, e seus sintomas podem ir desde vermelhidão na pele, prurido leve a intenso, até chegar nas descamações e feridas. Muitos proprietários consideram essas reações como “sofrimento” do pet e buscam no atendimento clínico uma forma de melhorar o quadro e oferecer uma qualidade de vida ao seu animal de estimação. O termo “qualidade de vida” é, cada vez mais, referido pelos proprietários de animais alergopatas.

Quando se fala das dermatopatias em animais, a terceira mais comum em relevância é a trofoalérgica, ou hipersensibilidade alimentar ou alergia alimentar. Apesar de não haver uma prevalência efetiva sobre a estatística, acredita-se que um terço dos animais alérgicos possuem reações adversas ao alimento (RAA), que significa apresentar uma resposta clinicamente anormal a um alimento ou aditivo alimentar, seja de origem animal ou vegetal, sem descartar a possibilidade de haver reação cruzada entre alguns antígenos alimentares do mesmo grupo.

As reações adversas ao alimento não estão relacionadas a fatores como idade, sexo e raça, mas são observadas, em sua maioria, nos animais ainda na fase de crescimento, embora animais adultos também possam apresentar os mesmos sintomas, caracterizados por lesões cutâneas como a piodermite recidivante, o prurido local ou generalizado não sazonal, otites externas e alterações gastrointestinais. Esses sintomas podem ou não estar acompanhados de infecções secundárias bacteriana e/ou fúngicas.

Existem 3 tipos de reações inflamatórias, tipo I, tipo III e tipo IV, e cada dermatopatia alimentar pode apresentar uma destas reações de acordo com a sua origem, podendo ser mediada por anticorpos IgA, IgE, IgG ou IgM. Cães com hipersensibilidade alimentar tipo I (anafilática) apresentam rapidamente respostas inflamatórias, pois são mediadas pelos anticorpos IgE. Na hipersensibilidade tipo III (mediana), o anticorpo pode pertencer ao isotipo IgG e nas reações de hipersensibilidade tipo IV (tardia) são mediadas pelas imunoglobulinas IgA. Já a IgM tem sua dosagem elevada na falta de IgA, indicando estímulos infecciosos agudos (GRUMACH et al., 1998; JOHANSSON et al., 2004).

Considerando que a base alimentar da maioria dos cães e gatos é feita com alimento industrial seco extrusado, com a utilização de diversos ingredientes, muitas vezes um único alimento seco possui mais de 50 compostos com diferentes potenciais alérgenos, capazes de desencadear uma RAA. Devido a essa grande variedade, existe uma dificuldade em se detectar qual componente específico foi o causador da crise. A identificação da causa da

hipersensibilidade alimentar é o principal desafio do médico veterinário, pois quando essas outras causas são tratadas de forma eficiente os sintomas melhoram ou se tornam aceitáveis pelos responsáveis.

Ao considerar esses fatores, portanto, sabe-se que o diagnóstico não será simples, podendo ser confundido com outras dermatopatias, estando ou não somados a elas. O diagnóstico deverá ocorrer através do teste chamado de “exclusão” ou “privação”, onde os alimentos já ofertados anteriormente ao pet são substituídos por outros inéditos; além de uma boa anamnese, com análise de todo o histórico alimentar e avaliação física.

Outros testes estão disponíveis para auxiliar no diagnóstico da alergia alimentar, embora os resultados não sejam totalmente fidedignos. Entre eles podemos citar os seguintes: ELISA ou biópsia da pele, teste intradérmico, sorológico e o teste por saliva.

Baseando-se nos dados da literatura, que demonstram ter um número cada vez maior de animais com reação adversa alimentar e uma expansão do mercado pet, o interesse no desenvolvimento de alimentos com baixo teor alergênico e de maior tolerância ao organismo animal está crescendo. Considerando esse fato, o objetivo geral desta pesquisa foi estudar o efeito de diferentes alimentos sobre os sintomas das reações alimentares adversas em cães.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 – Alergia

A pele é considerada o maior órgão do organismo, não sendo apenas uma barreira anatômica que separa o animal do ambiente externo protegendo contra agentes químicos, físicos e biológicos, mas também uma barreira viva, coberta por diferentes microrganismos, interagindo com as células hospedeiras, incluindo o sistema imunológico, de forma a manter a homeostase (BRINGEL, 2011; DOMINGUES, 2011; NAIK et al., 2012).

Alergias são respostas não habituais do sistema imunológico e representam reatividade alterada a um antígeno; isto significa que o organismo geneticamente susceptível reage de forma exagerada após exposição a este antígeno. A reação alérgica geralmente aparece dentro de alguns minutos até 48 horas após o contato (COLIN, 2005; FERNANDES, 2005; NASCENTE et al., 2006). Elas podem ser mediadas por resposta humoral ou celular e, na maioria dos casos, o anticorpo responsável pela reação alérgica pertence ao isotipo IgE, podendo estes indivíduos ser referenciados como “sofrendo de uma alergia mediada por IgE” (JOHANSSON et al., 2004; FERNANDES, 2005).

Segundo Johansson et al. (2004), define-se como antígenos alérgenos aqueles que interagem com as imunoglobulinas IgE e IgG, em sua maioria as proteínas, sendo raro que produtos químicos de baixo peso molecular reajam como alérgenos.

Muitas vezes as alergias causam afecções na pele chamadas de dermatoses que podem ter seu diagnóstico e tratamento como um desafio ao médico veterinário, uma vez que a pele responde de forma específica e individual aos diferentes tipos de danos, levando ao surgimento de lesões que podem ser confundidas com diversos tipos de doenças (RODRIGUES HOFFMANN et al., 2014).

Os atendimentos dermatológicos em cães e gatos apresentam grande prevalência na rotina dos atendimentos médicos veterinários (HILL et al., 2007). Segundo Dryden (2009) as principais dermatites alérgicas são: DAPE – dermatite alérgica por picada de ectoparasitos -, DA - dermatite atópica - e HA – hipersensibilidade alimentar.

DAPE é caracterizada por uma reação de hipersensibilidade a proteínas presentes na saliva de pulgas e carrapatos e outros ectoparasitos que, quando eliminadas durante a picada, desencadeiam a reação alérgica em animais hipersensíveis (AFONSO *et al.*, 2018). As reações de hipersensibilidade causadas pela saliva de ectoparasitas podem ser classificadas em tipo I

(imediate), onde os antígenos salivares estimulam a produção de IgE induzindo severa inflamação na pele, prurido e dor; ou em tipo IV (tardia) o que explica porque muitos animais desenvolvem o quadro alérgico mais tardiamente. Von Ruedorffer (2003) afirma que a DAPE é responsável por 50% dos atendimentos dermatológicos.

Dermatite atópica é uma doença inflamatória e altamente pruriginosa com características clínicas associadas aos anticorpos de imunoglobulina E (IgE), mais comumente direcionados contra alérgenos ambientais (HALLIWELL, 2006). É considerado um defeito primário na barreira epidérmica levando a uma maior penetração de alérgenos que superestimam a imunidade local (inata e adaptativa) (ELIAS, *et al.* 2008). Dentre as dermatoses, a DA tem uma prevalência de 10% na população canina (COSGROVE *et al.*, 2015).

Hipersensibilidade, também conhecida como reação adversa ao alimento (RAA), é a terceira dermatopatia de origem alérgica em importância quanto à frequência na espécie canina, com cerca de 15% dos casos, estando junto da DAPE e da DA (SCOTT *et al.*, 2001; HARVEY; HALL, 2009). É uma patologia cutânea, inflamatória, muitas vezes crônica, com predisposição genética, resultando no desenvolvimento de prurido, associada diretamente tanto a falhas da barreira cutânea, como também a uma hiperestimulação da resposta imunológica, causada pela sensibilização aos antígenos presentes no ambiente ou alimentares (AFONSO *et al.*, 2018; CORK *et al.*, 2019; SANTORO *et al.*, 2019; SOLOMON *et al.*, 2012).

## **2.2 – Reação adversa alimentar**

Na medicina humana, as reações adversas aos alimentos (RAA) são amplamente reconhecidas, estudadas e incluem alterações clínicas, bem como sintomas dermatológicos, digestivos, neurológicos e distúrbios comportamentais. Estudos clínicos demonstram que cães e gatos também podem ser afetados por reações alimentares, levando, deste modo, a um crescente interesse e conscientização sobre essa condição (MORENO; TAVERA, 1999).

Uma reação adversa ao alimento é uma resposta clinicamente anormal a um alimento ou aditivo alimentar. Tendo em vista que cães tem ingerido uma diversidade de alimentos e ingredientes, o desenvolvimento de reações adversas a substâncias que compõem suas dietas se torna frequente. São reações consideradas não-sazonais, tendo duas categorias distintas: reações imunológicas e reações não-imunológicas (FIGURA 1) (VERLINDEN *et al.*, 2006).

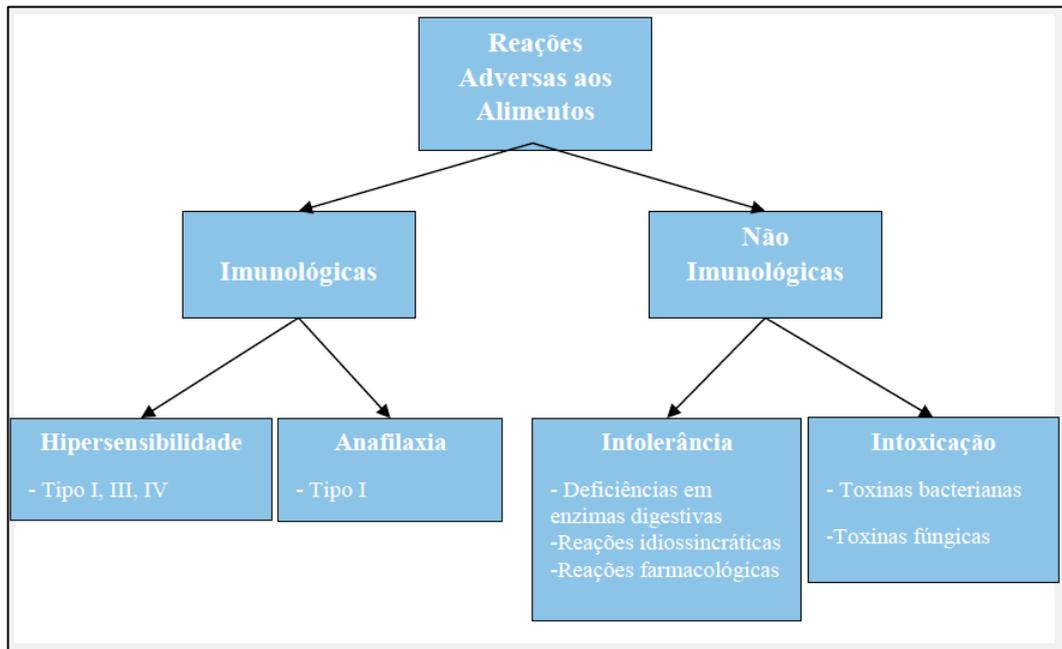


Figura 1: Adaptado de Verlinden et al., 2006

Embora as terminologias “alergia alimentar” e “hipersensibilidade alimentar” estejam sendo usadas para descrever todas as reações adversas aos alimentos, elas incluem também as reações que são verdadeiramente de intolerância alimentar. Por isso, uma distinção clara entre os diferentes tipos de reações alimentares adversas é difícil, permitindo que haja confusões entre os termos. No entanto, esses termos devem ser empregados unicamente quando existe evidência de alterações com origem imunológica (VERLINDEN et al., 2006; ROUDEBUSH; GUILFORD; JACKSON, 2010).

De acordo com Olivry et al. (2001), a hipersensibilidade alimentar é caracterizada por reações provenientes de resposta imune protetora, porém exagerada e deletéria, contra determinado antígeno. Já a intolerância alimentar é uma reação adversa secundária não-imunológica, que apresenta sintomas como idiossincrasia alimentar, intoxicação alimentar, anafilaxia alimentar e reação farmacológica e metabólica ao alimento (VERLINDEN et al., 2006). Ela pode ocorrer depois de uma única exposição a um ingrediente, visto que não requer amplificação imunológica, ou se manifestar após exposição prolongada a uma marca, tipo ou forma de alimento (ROUDEBUSH, GUILFORD E JACKSON, 2010).

A hipersensibilidade alimentar também pode ser chamada de dermatite trofoalérgica, por englobar todas as reações imunológicas ao alimento ou ingrediente, chamados de trofoalérgenos (alérgenos alimentares). Essas reações podem ou não envolver a produção de imunoglobulina E (IgE), sendo considerada uma das doenças que mais estressam os animais,

podendo manifestar-se como simples coceira, lambedura, mordiscamento e/ou esfregadura em superfícies. Alterações de comportamento como, por exemplo, as manifestações de ansiedade e irritabilidade, além da disorexia – uma alteração do apetite – também podem ocorrer (ROUDEBUSH, 1997; MORENO; TAVERA, 1999; DETHIOUX, 2006; VERLIDEN et al., 2006; e GUAGUÈRE; BENSIGNOR, 2005).

Segundo Scott et al. (2001) e Harvey e Hall (2009), a atual incidência de dermatite trofoalérgica é de difícil determinação, visto que a hipersensibilidade alimentar, frequentemente, ocorre de forma concomitante a de outras doenças alérgicas, e os sintomas podem melhorar ou se tornar clinicamente aceitáveis quando a alergia concorrente é tratada. Outro agravante para a confirmação dessa incidência é a correlação que poucos proprietários fazem entre o alimento que oferecem aos seus animais e a reação cutânea apresentada por eles.

Grande parte dos autores estudados também afirmam não existir predisposição de raça, idade ou gênero, embora sejam mais frequentes em cães jovens, variando entre meses de vida e os 10 anos de idade, sendo comum que a maior parte dos animais afetados (52%) comecem a apresentar os sintomas com menos de um ano de vida (JASMIN, 2001; PATERSON, 2008; MCKEEVER, 2009).

Conforme notaram Paterson (2008) e Bethlehem *et al.* (2012), mesmo não existindo uma determinação de raças sensíveis, a predisposição para essas alergias aumenta muito em cães de raça Boxer, Dachshund, West Highland White Terrier, Pastor Alemão, Labrador Retriever, Golden Retriever, Cocker Spaniel Americano, Springer Spaniel, Collie, Schnauzer miniatura, Shar-pei, Dálmata, Lhasa Apso, Pug e Leão da Rodésia.

Autores como Nogueira Junior, Alves e Nogueira (2011) relataram que cerca de 40% dos pets domésticos utilizam rações comerciais como base alimentar. Esse fator, somado com a informação de que uma ração super premium, por exemplo, pode conter mais de 50 ingredientes, levanta a questão de alta ingestão de potenciais antígenos alimentares diversos, tanto por cães quanto por gatos, sendo, talvez, um dos motivos para o crescimento da ocorrência de reação adversa alimentar.

Esta reação está associada, presumivelmente, ao material antigênico presente na dieta, sendo frequentemente causada por proteínas (primariamente, glicoproteínas) e peptídeos que escapam à digestão e são absorvidos intactos através da mucosa. A resposta imune presente na hipersensibilidade alimentar é semelhante àquela promovida pela defesa do organismo contra agentes infecciosos ou outros que possam causar danos (NASCENTE et al., 2006).

O uso recorrente das mesmas fontes de proteína e de carboidrato como ingredientes básicos na indústria de alimentos pode estar envolvida com as reações de hipersensibilidade

dos tipos I, III e IV, pois elas possuem os principais agentes alergênicos (GROSS *et al.*, 2005; TIZARD, 2019).

### **2.2.1 Hipersensibilidade Alimentar Imediata – Tipo I**

Considerada a segunda maior causa de prurido, a hipersensibilidade alimentar imediata (anafilática) ou hipersensibilidade tipo I tem predisposição genética, sendo mediada pelo anticorpo IgE, pelos linfócitos Th2 e pela degranulação dos mastócitos. As reações à hipersensibilidade alimentar imediata podem surgir logo após a ingestão do alimento a até 8h, apresentando caráter progressivo após o primeiro contato, tendo como principais fatores predisponentes a alimentação, contato com produtos químicos, o ambiente em que o pet se encontra e até o excesso de toxina vacinal (MORENO; TAVERA, 1999; GOUVEIA, 2012).

Durante a fase inicial da hipersensibilidade do tipo I ocorre uma resposta majoritariamente mediada por células Th2 específicas dos alérgenos, enquanto na fase crônica prevalece a resposta mediada por linfócitos Th1 (DAY, 2012).

Após absorção no intestino do antígeno alergênico, ele será exposto aos linfócitos, iniciando a produção exagerada de IgE, o qual se ligará a receptores dos mastócitos dos tecidos e basófilos do sangue. Quando o animal é exposto novamente ao antígeno, ele irá se ligar ao IgE que está ligado ao mastócito, provocando a liberação de mediadores químicos, tais como a histamina, prostaglandinas, serotoninas e leucotrienos, causando danos aos tecidos (ISHIZAKA e ISHIZAKA, 1967). Se os mastócitos sensibilizados estiverem restritos ao trato gastrintestinal, a ingestão desses causará hipersensibilidade intestinal local; entretanto, se os mediadores liberados chegarem à circulação sistêmica, poderá haver manifestações gastrointestinais severas que é um dos principais sintomas de RAA (MORENO; TAVERA, 1999).

Alguns exemplos de doenças de cães e gatos que envolvem esse tipo de hipersensibilidade são: urticária, angioedema, anafilaxia, atopia, dermatite trofoalérgica e dermatite alérgica à picada de ectoparasitos (SCOTT *et al.*, 2001).

### **2.2.2 - Hipersensibilidade Alimentar Intermediária – Tipo III**

A hipersensibilidade do tipo III, também conhecida como hipersensibilidade imune complexa, é caracterizada pela deposição de imunocomplexos antígeno-anticorpo solúveis, como a IgG, IgA, embora a IgM também possa estar envolvida. O antígeno pode ser exógeno

(bacteriano crônico, viral ou infecções parasitárias), ou endógeno, conhecido também como “self” (componentes residuais do sangue ou componentes antigênicos em células ou tecidos; ex. lúpus eritematoso sistêmico) e a reação gerada pode ser dividida em dois tipos: localizada ou generalizada. (LESSOF, 1988; ROBBINS et al., 2001).

Os anticorpos específicos da circulação encontram-se com o antígeno absorvido, formando imunocomplexos que fixam o complemento e atraem os neutrófilos que liberam enzimas proteolíticas e hidrolíticas, causando danos aos tecidos. Seu depósito na lâmina própria do trato intestinal pode causar, além de alterações gastrointestinais, uma hipersensibilidade local. Esses complexos também podem se depositar em outros tecidos, especialmente a pele, originando respostas inflamatórias e, não raro, sendo responsáveis pelas respostas agudas intestinais que ocorrem várias horas após o cão ou gato terem se alimentado. Como notam diversos autores, trata-se do efeito da reação tardia na degranulação das células IgE mediadas (LESSOF, 1988; MORENO; TAVERA, 1999; VERLINDEN et al., 2006; CRUVINEL et al., 2010).

### **2.2.3 - Hipersensibilidade Alimentar Tardia – Tipo IV**

As reações de hipersensibilidade tardia são conhecidas também como hipersensibilidade do tipo IV e não envolvem danos e/ou lesões causadas por anticorpos, sendo mediadas por células. Um antígeno incompleto interage com células apresentadoras de antígenos que o internaliza e processa. Após processado, esse antígeno será apresentado ao linfócito T que, na sequência, liberará linfocinas, tais como glicoproteínas que podem atrair células inflamatórias, causando danos teciduais (MORENO; TAVERA, 1999). Alguns exemplos de doenças que envolvem esse tipo de hipersensibilidade são as dermatites por contato e dermatite alérgica à picada de ectoparasitos (SCOTT et al., 2001).

É importante frisar que quando se refere a antígenos alimentares, tem-se uma reação semelhante dependente do linfócito T, que estando circulante e sensibilizado, encontra o antígeno e libera linfocinas como as glicoproteínas, que podem atrair e ativar outras células inflamatórias. Esse processo tem influência nas doenças inflamatórias intestinais relacionadas a ingestão alimentar, como colite, enterite e síndrome de má absorção. (MORENO; TAVERA, 1999).

#### 2.2.4 Resposta imunológica da hipersensibilidade alimentar

Sabe-se que o sistema imunológico auxilia os animais a responderem adequadamente, identificando e eliminando invasores antes que eles comprometam a saúde. Esse conceito de sistema imunológico tem sido dividido entre inato e adaptativo, onde a resposta inata é, do ponto de vista da filogenia, o mais antigo, fornecendo a primeira linha de defesa contra os microrganismos invasores; já a resposta adaptativa depende da ativação de células especializadas (CRUVINEL et al., 2010).

A resposta inata caracteriza-se por ser rápida e estereotipada a um número grande, porém limitado, de estímulos, sejam eles imunógenos ou agentes agressores. Após contato, ela não se altera quantitativa ou qualitativamente, sendo representada por barreiras físicas, químicas e biológicas, células especializadas e moléculas solúveis, presentes em todos os indivíduos. As principais células efetoras da imunidade inata são: macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer – NK (MEDZHITOV; JANEWAY, 2000; CRUVINEL et al., 2010).

Entretanto, cabe notar que a resposta adaptativa depende dos linfócitos e suas moléculas solúveis para ativação, além das células apresentadoras de antígenos, que apresentam antígenos associados a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, major histocompatibility complex) para os linfócitos T. As principais características dessa resposta são: memória, tolerância a componentes do próprio organismo, especificidade e diversidade de reconhecimento, especialização de resposta, autolimitação (DELVES; ROITT, 2000; CRUVINEL et al., 2010)

Os macrófagos possuem a função de eliminar patógenos e *debris*, podendo permanecer no tecido por meses ou anos. Além da função que desempenham na imunidade inata, também processam e apresentam antígenos via moléculas de MHC, estimulando, assim, a resposta mediada pelos linfócitos T. Durante a inflamação, os macrófagos potencializam a ativação de linfócitos T e Linfócitos B liberando citocinas pró inflamatórias como as IL-1, IL-6, IL-12, FNT- $\alpha$  (fator de necrose tumoral) e quimiocinas (ABBAS; LICHTMAN, 2003).

Os linfócitos T também são importantes sobre patógenos intracelulares, mesmo não produzindo anticorpos. Os linfócitos B se transformam em linfócitos T nos linfonodos. Esses linfócitos, mais tarde, se diferenciam em plasmócitos que produzem as seguintes imunoglobulinas: IgA, IgG, IgM e IgE que são responsáveis pela imunidade humoral, atuando sobre patógenos extracelulares (LESSOF, 1988).

Tem-se, ainda, outros dois marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa, considerada um marcador para doenças autoimunes por apresentar-se como a principal proteína de fase aguda (SEVERO et al., 2016), e o receptor de membrana CD40, pertencente à família do FNT, que age na resposta inflamatória através da sua capacidade de ativação da resposta imune adaptativa, tanto pelo aumento de linfócitos com produção de anticorpos, como pelo aumento de citocinas através de células apresentadoras de antígenos (OXER, 2008).

É importante frisar que as interleucinas são citocinas pró-inflamatórias que regulam o sistema imune; seu estudo e entendimento auxiliarão no tratamento e controle das reações alérgicas alimentares (HALLIWELL; DEBOER, 2001).

A imunoglobulina A (IgA) é a mais frequente nas secreções corpóreas, como o leite, mas também se encontra na barreira da mucosa intestinal (ISHIZAKA, 1967). Considerada quantitativamente a mais importante, já que é sintetizada em maior abundância do que as outras, ela também impede que antígenos ou alérgenos alimentares sejam ingeridos ou inalados, evitando sua absorção e desencadeamento da resposta imune (ALMEIDA et al., 2007). Sua deficiência na barreira mucosa aumenta a absorção de antígenos e a produção de IgG e IgE (ISHIZAKA, 1967). Em humanos, a deficiência pode ser total, quando os níveis séricos estão abaixo do mínimo, ou parcial, quando os níveis estão acima do mínimo da normalidade, mas abaixo do esperado (RÚPOLO et al., 1998). Por depender de um ligante indutor de proliferação (APRIL 1) ou das interações CD40-CD154, sua produção pode ser T-independente ou T-dependente. É ativada pelo Th17, estimulada pela TGF- $\beta$  (Transforming Growing Factor) e pelas interleucinas IL-6 e IL-10. Nos indivíduos assintomáticos, o IgM aparece aumentado, já que assume as funções da IgA de proteção da mucosa contra patógenos (PAIVA et al.; 2016).

A imunoglobulina E (IgE) é considerada a principal imunoglobulina porque desempenha um papel importante na patogênese da hipersensibilidade alimentar, uma vez que a resposta de IgE específica ao alérgeno pode ser medida durante a sensibilização e após o desafio oral. A sua dosagem está aumentada quando o paciente apresenta redução da dosagem de IgA (JOHANSSON et al., 2004). O aumento do nível sérico de IgE é uma característica da resposta imune Th2, onde os antígenos de alérgenos estimulam os linfócitos T a produzir citocinas Th2, como a interleucina (IL)-4 e a IL-5. A IL-4 induz os linfócitos B a produzir IgE. A resposta imune Th2 é reforçada sempre que o antígeno se liga à IgE específica na superfície dos mastócitos, que degranulam, liberando mediadores da reação alérgica imediata (histamina, prostaglandinas, leucotrienos), além de citocinas pró inflamatórias (BUSSE, 2001; KAY, 2001). Contudo, a expressão gênica duodenal de citocinas relacionadas aos linfócitos Th1, Th2 e T regulatórias (Treg) foi semelhante quando comparada as de cães com reação adversa

alimentar a cães saudáveis, não tendo mudado com a provocação dietética, sugerindo então, que a mucosa intestinal não é o local primário de ativação de células T que levam à hipersensibilidade alimentar cutânea (PALI-SCHÖLL et al., 2017).

A imunoglobulina M (IgM) está circulante em grande quantidade e possui a característica de ser precursora de outros isotipos, além de ativar o fator de complemento (ISHIZAKA, 1967). Pode estar elevada na falta de IgA, bem como indicar estímulos infecciosos (GRUMACH et al., 1998).

Interleucina-6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória, produzida pelos linfócitos Th2. Sua síntese é decorrente de estímulos mediante IL-1, lipopolissacarídeos bacterianos (LPS), o TNF, dos monócitos através dos antibióticos macrolídeos enquanto os glicocorticoides são capazes de inibir a síntese (ROTHERWELL, 1991). São as principais mediadoras da fase aguda da inflamação, estimulando a produção de proteínas nos hepatócitos, além de aumentar a concentração de zinco intracelular nestas células, prevenindo intoxicações, e desempenha processos fisiológicos como a hematopoiese, proliferação de células B, diferenciação de plasmócitos e crescimento de hepatócitos (HEINRICH et al., 1990; ZHANG et al., 2012). Apresentam-se aumentadas por inflamações inespecíficas e sua ação específica ainda não está comprovada (PUCHEU-HASTON et al., 2016).

Interleucina-10 (IL-10) é uma citocina anti-inflamatória, produzida principalmente pelas células CD8+ ativadas, pelos linfócitos Th-2, embora tenha maior expressão pelos linfócitos Th1, além dos linfócitos B, mastócitos e monócitos ativados por LPS. Seu principal efeito é a inibição de outras citocinas e tem a sua síntese inibida pela IL-4 e por si própria (BENJAMIN, et al., 1992). Alguns estudos demonstram seu aumento em animais alérgicos com lesões de pele (PUCHEU-HASTON et al., 2016). Na resposta imune Th2 observada nas doenças alérgicas, a produção de IL-10 é reduzida (VAN DER VELDEN et al., 2001), pois é possível que a ação anti-inflamatória desta citocina impeça a progressão da inflamação alérgica (PONTE et al., 2007).

O FNT ALFA CD40 é uma glicoproteína transmembrânica do tipo 1 pertencente à superfamília do FNT. Esse receptor foi identificado, primeiramente, em linfócitos B maduros, monócitos, macrófagos, células dendríticas linfóides, células endoteliais, células epiteliais células musculares lisas vasculares e fibroblastos. É considerado importante nas respostas inflamatórias de fase aguda devido à sua capacidade de ativação de resposta imune adaptativa, estimulando proliferação de linfócitos e produção de anticorpos ou pela produção aumentada de citocinas pelas células apresentadoras de antígenos (OXER et al., 2008). Sua produção ocorre no início do processo inflamatório e é seguida por ondas de IL-1 e então, de IL-6

(PAVAN, 2016). A estimulação da produção de IL-6 faz com que os hepatócitos produzam proteínas da fase aguda da inflamação. (MACKAY et al., 1993).

Proteína C Reativa (PCR) é uma glicoproteína, sintetizada essencialmente pelos hepatócitos no fígado, sob a ação de citocinas pró-inflamatórias como o FNT, IL-1 e IL-6 e considerada principal proteína de fase inflamatória aguda em cães (PFA) (CERÓN et al., 2005; ECKERSALL; BELL, 2010). É um marcador inflamatório de doenças autoimunes, e suas concentrações séricas alteram-se mais rapidamente na presença de quadros inflamatórios e sua variação é mais ampla quando comparado com a velocidade de hemossedimentação (VHS), que é o outro marcador de PFA (AGUIAR, 2013; SEVERO et al., 2016).

### **2.2.5 – Defesa através da barreira intestinal**

Existem quatro mecanismos que garantem as funções de tolerância e exclusão dos antígenos: a barreira mucosa, a regulação da resposta imune, a eliminação e a tolerância dos antígenos que atingem a barreira mucosa; por isso, qualquer alteração na defesa do trato gastrointestinal predispõe os pacientes à alergia alimentar (VERLINDEN et al., 2006).

Como se sabe, a digestão é um processo físico e químico no decorrer do qual o alimento digerido sofrerá alterações ao longo de todo o trato gastrointestinal, de forma que este alimento fique mais facilmente absorvível e disponível, favorecendo o crescimento celular através da obtenção de energia e nutrientes. Durante esse processo, uma barreira defensiva deve ser desenvolvida contra qualquer patógeno que entrar por essa rota, ao mesmo tempo que deve tolerar as diversas proteínas presentes nos alimentos às quais é exposta, tais como bactérias, parasitos e vírus, além, bem entendido, do alimento ingerido, que constitui a maior carga antigênica para o sistema imune (ROUDEBUSH, 1995 *apud* MORENO; TAVERA, 1999).

A barreira mucosa é a responsável pela digestão das proteínas, muco intestinal, membrana das vilosidades e IgA secretório, não sendo totalmente impermeável às macromoléculas, onde uma pequena quantidade de proteína acaba atravessando a barreira mucosa e entrando no sistema imune. Os antígenos que conseguem escapar da barreira são removidos pelo sistema mononuclear fagocitário, conhecido como sistema reticuloendotelial do fígado, e linfonodos mesentéricos após a formação de imunocomplexos; por fim, temos a tolerância oral gerada pelo sistema imune celular do tecido linfóide associado ao intestino (GALT) (ROUDEBUSH, 1997; ROUDEBUSH; GUILFORD; JACKSON, 2010). Ela também é responsável pela exclusão de substâncias do lúmen intestinal, e a taxa de proteínas absorvidas

intactas dependerá da integridade dessa barreira, para a qual diferentes fatores contribuem, tais como a morfologia e a funcionalidade dos enterócitos, a presença de IgA, a digestão efetiva, a qualidade e a composição do alimento ingerido e a presença de inflamação (GUILFORD, 1996 *apud* VERLINDEN et al., 2006).

Como demonstrado, existem componentes imunológicos e não imunológicos da barreira intestinal. O anticorpo IgA é o principal imunológico e forma complexo com antígenos presentes na camada mucosa, bloqueando o transporte e inativando antes de causarem danos. Quando os antígenos atravessam a lâmina própria, são eliminados pelos macrófagos mononucleares dos gânglios linfáticos hepáticos e mesentéricos. Já o sistema não imunológico é composto pelas enzimas proteolíticas e os ácidos gástricos, que possuem a função de digerir as proteínas em partículas menores e menos antigênicas; as células epiteliais de produção, que tem a função de diminuir o contato dos alérgenos com a mucosa intestinal; além da secreção de muco e o peristaltismo (ROUDEBUSH; GUILFORD; JACKSON, 2010).

Os antígenos podem ser eliminados através de alguns fatores como: espécie, idade do animal, tipo e quantidade do antígeno absorvido, além da imunidade e da genética do hospedeiro (VERLINDEN et al., 2006).

Conforme observaram Prélaud e Harvey (2006), ao nascer, o filhote já começa o processo de tolerância oral e após o desmame a exposição de novos alimentos se torna mais frequente. Uma reação alérgica a um determinado alimento pode surgir se ele for consumido antes do desmame, não dando tempo de haver a tolerância oral, ou quando há um consumo de proteínas de baixa digestibilidade, condição que pode favorecer o desenvolvimento de hipersensibilidade alimentar.

A reação alérgica pode ser desencadeada pelas proteínas alimentares. Isso ocorre se elas forem, parcial ou totalmente, absorvidos pela mucosa ou digeridos de forma incompleta no intestino. Elas vão em direção ao tecido linfóide sistêmico que pode continuar com o reconhecimento de uma substância desconhecida. A interação do antígeno com a resposta fracamente supressiva do GALT leva a uma resposta alérgica. É importante notar que seja qual for a circunstância, a estimulação da síntese de imunoglobulinas e a estimulação dos nervos periféricos levam ao aumento da sensibilidade aos antígenos alimentares (GUILFORD, 1996 *apud* VERLINDEN et al., 2006).

O GALT é composto por quatro componentes linfóides distintos, quais sejam: placas de Peyer e agregados de folículos linfóides distribuídos ao longo de toda mucosa intestinal; linfócitos e plasmócitos dispersos ao longo da lâmina própria; enterócitos com linfócitos intraepiteliais; e linfonodos mesentéricos (ROUDEBUSH; GUILFORD; JACKSON, 2010).

### 2.3 Ingredientes e potenciais alergênicos

Antígenos são moléculas estranhas ao organismo que desencadeiam a produção de anticorpos, sendo capazes de promover uma resposta pelo sistema imune. Geralmente é uma proteína ou polissacarídeo (JOHANSSON et al., 2004). Os alérgenos alimentares são, geralmente, formados por glicoproteínas de 18000 a 36000 Daltons. Em tese, qualquer alimento pode ser considerado com potencial alérgeno; dentre eles, o ovo, leite e soja são alguns exemplos que podem provocar reações alérgicas (WALTON, 1967; SAMPSON, 1988).

Embora todas as proteínas alimentares sejam antigênicas (estranhas ao organismo), apenas um pequeno componente do teor total dessa proteína é capaz de induzir uma reação alérgica através do epítipo (sítio específico da molécula do antígeno onde ocorre a ligação com os receptores celulares ou de anticorpos). A capacidade de uma proteína induzir uma reação alérgica é influenciada pela imunogenicidade e pela permeabilidade do intestino à proteína. Os fatores que determinam quais proteínas tem os principais alérgenos não estão definidos (TAYLOR et al., 1987).

A imunogenicidade impõe um limite mínimo e máximo de moléculas que podem estimular a produção de IgE, estando o limite mínimo relacionado com a liberação de histamina pelos mastócitos após a ligação antígeno-anticorpo, e o máximo relacionado com a capacidade de absorção intestinal à proteína (VERLINDEN et al., 2006).

Existem diversos alimentos capazes de desencadear uma alergia alimentar, e devido à grande variedade de ingredientes utilizados nas rações para cães, é difícil detectar qual alimento específico é o responsável por desencadear a alergia (ROUDEBUSH, 1997). Já foram identificados mais de 6.000 antígenos alimentares, tendo sua maioria em proteínas e glicoproteínas; entretanto, não se pode descartar outros antígenos, tais como lipoproteínas, lipopolissacarídeos, carboidratos, aditivos e metais, todos com capacidade de induzir resposta de hipersensibilidade (MORENO; TAVERA, 1999).

A estabilidade da proteína e a sua imunogenicidade desempenham um papel importante na reação alérgica, ainda que não se conheça os principais fatores que determinam quais proteínas tem os alérgenos alimentares mais importantes. É importante notar que a imunogenicidade pode ser mantida mesmo com diferentes tratamentos, pois muitos alérgenos são, total ou parcialmente, resistentes aos ácidos, podendo resistir não apenas ao processo digestivo, como também ao calor (TAYLOR et al., 2000 *apud* VERLINDEN et al., 2006). Ao resistirem à cocção, obter-se-ia, neste caso, proteínas termoestáveis e termolábeis, significando

que podem ou não mudar sua capacidade antigênica, aumentando ou diminuindo a alergenicidade dos alimentos (LESSOF, 1988).

De acordo com Cave (2006) e Olivry, et al. (2017), a hidrólise extensiva de proteínas, neste caso, é indispensável para evitar o reconhecimento de alérgenos alimentares mediado pelo sistema imunológico, apresentando-se como uma alternativa, permitindo que um paciente hipersensível à proteína ingira o hidrolisado proteico sem apresentar sinais clínicos, por evitar a degranulação dos mastócitos que ocorreria em resposta à proteína intacta.

Por fim, cabe ressaltar que é comum que animais com dermatite trofoalérgicas apresentem reação a um ou mais alérgenos, além da possibilidade de apresentar reação cruzada entre alguns antígenos alimentares do mesmo grupo alimentar (MORENO; TAVERA, 1999). Sob esse aspecto, deve-se salientar que não se tem muitos trabalhos que discorram sobre os alérgenos específicos, capazes de produzir reação nos animais; entretanto, alguns são mais comumente descritos nos estudos com cães, como carne bovina, carne de cordeiro, carne de galinha, produtos lácteos, ovo de galinha, batatas, trigo (glúten), milho, arroz e soja. Esses relatos, contudo, não excluem o potencial alergênico de nenhum outro tipo de proteína alimentar (PRÉLAUD; HARVEY, 2006; ROUDEBUSH; GUILFORD; JACKSON, 2010; ARAÚJO et al., 2021).

### **2.3.1 Proteína hidrolisada**

A variedade de dietas comerciais existentes na atualidade expõe, cada vez mais, os animais a uma diversidade de fontes proteicas usadas na indústria pet, fato este que pode tornar mais difícil a identificação de uma proteína verdadeiramente nova para avaliação de hipersensibilidade alimentar (CAVE, 2006).

Contudo, alimentos hidrolisados estão disponíveis em diversas opções no mercado pet e são recomendados tanto para os testes alimentares, bem como para a manutenção dos pacientes com hipersensibilidade por um período prolongado por serem nutricionalmente adequados e balanceados. Essas formulações são compostas com diferentes fontes de proteínas em diferentes graus de hidrólise, variando, assim, sua eficácia (VERLINDEN et al., 2006).

A antigenicidade de uma proteína é determinada por sua sequência de aminoácidos, e para que haja sua redução é necessário a clivagem das ligações peptídicas (hidrólise), sendo esta forma a mais confiável (CAVE, 2006).

Segundo Cave (2006), a hidrólise da proteína tem dois objetivos. O primeiro é alterar a estrutura da proteína removendo quaisquer alérgenos e epítomos alergênicos existentes,

impedindo, assim, o reconhecimento imunológico por animais já sensibilizados anteriormente. Já o segundo objetivo seria alterar a estrutura da proteína a tal ponto que não haja antígenos capazes de provocar uma resposta imune no paciente por não haver ligação cruzada com as IgE.

Logo, hidrólise provoca a redução do peso molecular para tamanhos menores que 18.000 daltons, e da antigenicidade intrínseca do alimento, tornando-o mais digestível. Essas propriedades agem em sinergia e provocam menor estimulação do sistema imune gastrointestinal (PRADA, 1999; PRÉLAUD; HARVEY, 2006; SALZO e LARSSON, 2009).

O hidrolisado resultante varia em composição de acordo com a formação do composto original, a especificidade das enzimas proteolíticas usadas, o método pelo qual a hidrólise é conduzida e qualquer outro processamento do produto resultante, prevendo ainda que a digestibilidade de um hidrolisado de proteína seja superior à da fonte de proteína intacta, pois os polipeptídios são melhor absorvidos pelo intestino em relação aos aminoácidos livres (CAVE, 2006).

Como observaram Cardoso et al. (2021), os coprodutos do abate de frango, como vísceras e miúdos de baixo valor comercial, passam pelo processo enzimático de hidrólise. Esse composto possui um perfil de aminoácidos equilibrado, elevado teor proteico (acima de 75%) e com alta palatabilidade e aceitabilidade animal.

Entretando, alguns cães podem reagir à proteína hidrolisada, caso também apresentem alergia à proteína inteira. Isso se deve ao insuficiente grau de proteólise enzimática ou, então, por realocação de epítomos *in vivo* após a ingestão da fórmula hidrolisada (RICCI et al., 2010). Esses autores realizaram um estudo com 12 animais para comprovar se cães alérgicos à carne de frango poderiam tolerar exposição à dieta contendo proteína hidrolisada de frango com peso molecular abaixo de 10.000 daltons, e a resposta foi a melhora clínica significativa de 11 destes animais, provavelmente pela redução da alergenicidade da proteína.

Segundo o estudo realizado por Biourge, Fontaine e Vroom (2004), outra fonte de proteína hidrolisada pode ser a da soja, que contém, em média 85% de proteína, e de acordo com o teste realizado com 36 animais, 34 destes responderam positivamente à dieta, sugerindo que o uso da proteína de soja hidrolisada pode ser alternativa prática e eficiente no diagnóstico e manejo da hipersensibilidade alimentar.

No processo de hidrólise enzimática na indústria, existe uma sequência: a matéria-prima de origem animal é reservada, passa pela moagem, seguido da adição de água livre de contaminação, ajuste de pH, temperatura e pressão do reator. Após essa fase, uma enzima controlada por tempo específico é adicionada, passado por um método de inativação. É este o processo que transforma a matéria prima em hidrolisado, que então será encaminhado para a

última fase que consiste na filtração, centrifugação e separação, seguido por uma esterilização, secagem e embalagem. Com a finalização deste processo, o produto hidrolisado será destinado a produção da ração (SOARES, 2019).

### **2.3.2 Aditivos alimentares**

De acordo com Fernandes (2005), os aditivos adicionados na alimentação pet respondem por 5% das reações de hipersensibilidade alimentar. Dentre eles estão acidificantes, adsorventes, antifúngicos, antioxidantes, aromatizantes, palatilizantes, corantes e os probióticos.

Ainda segundo o autor, o termo “Aditivo Alimentar” vem sendo substituído pelos fabricantes de rações comerciais por “Micro Ingredientes de Alimentação”. Essas substâncias de origem orgânica ou inorgânica podem compor as formulações dos alimentos segundo a legislação brasileira (Lei 6.198/74 e sua regulamentação (DEC. 76.986/76, artigo 4 Inciso VII). Esta define como aditivo qualquer substância adicionada ao alimento com a finalidade de conservar, intensificar ou modificar suas propriedades, desde que não prejudique o seu valor nutritivo.

Além dos aditivos, os carboidratos e lipídeos também podem estar relacionados a sensibilidade alimentar e lesões dermatológicas (FERNANDES, 2005). Apesar de ainda termos poucos trabalhos na medicina veterinária que associem aditivos alimentares com reações adversas, alguns estudos sugerem que os alimentos industrializados contendo metabissulfito, antioxidantes, e emulsificantes, podem ser responsáveis por quadros de alergia alimentar em cães (GUAGUERE 1986; REEDY et al., 1989; CARLOTTI et al., 1990; ROSSER 1990; PRÉLAUD; HARVEY, 2006).

### **2.4 – Manifestações clínicas**

Cerca de 68% dos pacientes com sintomas de alergia alimentar foram expostos a um tipo de alimento alérgeno por pelo menos dois anos antes de começar o surgimento dos sintomas (WALTON, 1967), embora apenas uma pequena quantidade de proteína alimentar seja suficiente para induzir sintomas clínicos de alergia em cães (FERNANDES, 2005),

Alguns fatores que predisõem essas reações são a má digestão e absorção, alterações na permeabilidade intestinal, vacinações, idade e atopia (PRÉLAUD; HARVEY, 2006).

O sintoma mais comum dos cães com alergia alimentar é o prurido. Em geral, ele está presente constantemente, mas a intensidade é variável, podendo ser generalizado ou limitado à face, orelhas, patas, axilas, região inguinal ou perineal (ROSSER, 1993; LOEFFLER et al., 2003), e seus principais sinais clínicos são eritema, descamação, hiperpigmentação, liquenificação e alopecia (HARVEY; HALL, 2009). Ocasionalmente, cães não apresentam prurido, porém exibem seborreia. (BHAGAT et al., 2017).

O prurido pode ou não ser acompanhado por lesões de pele primária, que são mais raras, se manifestando por pápulas, vergões, pústulas crostosas, urticária e angioedema; ou por lesões secundárias, causadas pelo traumatismo autoinduzido pelo prurido, como: erosões, ulcerações, escoriações com alopecia e hiperpigmentação (MULLER et al., 1985, JASMIN, 2001; GROSS et al., 2009).

A hipersensibilidade alimentar tem demonstrado baixa reatividade ao uso de glicocorticoides (SCOTT et al., 2001), resultando, muitas vezes, na automutilação, que pode ser acompanhada por infecção secundária (HARVEY; HALL, 2009).

A alergia alimentar pode mimetizar outras afecções comuns da pele, incluindo pioderma, dermatoses exsudativas pruriginosas, foliculite, dermatite por *Malassezia sp.* e ectoparasita. Segundo Rosser (1990), os sintomas mais comuns são: eritema papular na região auricular (80%), seguido dos membros (61%) e região inguinal (53%).

Outro exemplo é a otite externa, uni ou bilateral, que pode constituir uma particularidade do quadro clínico de cães como uma reação adversa ao alimento, podendo ocorrer na ausência de outros sinais clínicos de outras desordens cutâneas (HARVEY; HALL, 2009). Em trabalho realizado por Rosser (1990), 24% dos cães apresentavam somente otite externa.

A dermatite trofoalérgica é uma possível causa das doenças gastrointestinais crônicas que se apresentam de forma intermitente ou persistente de vômitos e diarreias, como colite induzida por proteína alimentar, enteropatia sensível ao glúten, gastroenterite eosinofílica alérgica (ROUDEBUSH et al., 2010). Pesquisas demonstram que, em 20 a 30% dos casos com alterações gastrointestinais outros sintomas apresentados são: hematêmese, diarreia (aquosa, mucoide, profusa ou hemorrágica), desconforto abdominal, flatulência, borborigmos, aumento na movimentação intestinal, perda de peso e apetite, prurido anal, aumento na frequência de defecação, tenesmo e colite (MORENO; TAVERA, 1999; ROUDEBUSH et al., 2000; NASCENTE et al., 2006; CRIVELLENTIN; CRIVELLENTI, 2015).

Como notaram Plechner; Shannon (1977); Moreno; Tavera (1999), na hipersensibilidade alimentar animais que apresentam alterações na pele não apresentam alterações gastrointestinais simultaneamente, porém 9% dos casos podem apresentar alterações em mais de um sistema, principalmente prurido.

A hipersensibilidade alimentar ainda pode se apresentar de forma intermitente ou sazonal de acordo com a dieta oferecida. Se o animal recebe uma dieta frequentemente variada podemos considerar uma forma intermitente, já a sazonal é quando o antígeno alimentar é oferecido de forma esporádica na dieta (WILLS; HALLIWELL, 1994).

Com base no histórico e nos sintomas clínicos do animal, é difícil diferenciar entre atopia e alergia alimentar (ROUDEBUSH et al., 2000; NASCENTE et al., 2006).

## **2.5 Diagnóstico**

Frequentemente, os animais que chegam para atendimento nas clínicas, com quadro de prurido e alergias, têm suspeita de alterações dermatológicas mais rotineiras, quando comparado com a suspeita de alergia alimentar (WILLS; HALLIWELL, 1994).

O diagnóstico da hipersensibilidade alimentar ou RAA depende de uma detalhada anamnese realizada pelo médico veterinário, além de exames clínicos e laboratoriais, e da identificação dos alimentos alergênicos através do teste de eliminação (FERNANDES, 2005). Outro fator importante no diagnóstico é a conscientização do proprietário e de toda sua família, visto se tratar de uma fase longa que requer cuidados especiais, cooperação e compreensão (CASE; HIRAKAWA, 1998; GUAGUÈRE; BENSIGNOR, 2005).

Entretanto, o número de cães diagnosticados com reação adversa alimentar tem crescido nas últimas décadas, provavelmente devido ao desenvolvimento de dietas de eliminação – conhecidas como dietas hipoalergênicas – que permitem a realização do teste alimentar, levando a um diagnóstico mais assertivo. Essas dietas possuem em sua formulação o uso de poucos ingredientes, a maioria deles considerados hipoalergênicos, como proteínas hidrolisadas que possuem menor peso molecular (LOPES, 2008).

De acordo com Jasmin (2001) e Harvey e Hall (2009) a anamnese deve começar com o histórico do surgimento do prurido, se foi progressivo ou repentino, em uma escala de leve a intenso, perene ou sazonal, além de considerar com qual idade o problema se manifestou, se foi antes dos seis meses ou com mais de um ano de vida, com ou sem presença de lesões, como a

urticária. Hill et al. (2007) afirmam que a mensuração do prurido é difícil, embora seja muito importante tanto para o diagnóstico inicial, quanto para a monitorização do tratamento.

Outro fator importante a ser considerado no tipo de resposta de hipersensibilidade predominante e no tipo de antígeno envolvido é o tempo que o animal levou para o início dos sinais clínicos baseado na ingestão e o tipo do alérgeno. É preciso, portanto, realizar a identificação dos alimentos que já foram ou não consumidos, se foi uma dieta comercial ou caseira, suplementos, medicamentos com palatabilizantes, brinquedos mastigáveis e petiscos (MORARIU et al., 2010).

Durante o exame físico deve ser avaliado a idade, a intensidade do prurido, e sua localização, principalmente o prurido na face e nas extremidades distais. Deve-se observar, também, lesões distribuídas de forma local ou generalizada na pele e orelhas, pododermatite bilateral, otite externa, piodermite secundária e realizar uma ausculta intestinal (borboríngos, movimentos intestinais). Frequentemente, o prurido se manifesta a partir dos 6 meses, de forma repentina, perene e com tendência a intensificação, com ou sem lesões características de urticária, tendo ou não alterações gastrointestinais (WILLS; HALLIWELL, 1994; JASMIN, 2001; HILL et al., 2007; MORARIU et al., 2010).

O pesquisador Paterson (1995) criou uma tabela para quantificar a intensidade do prurido em uma escala variando de 1 a 5:

- Classe 1: cão se coça normalmente, como qualquer cão;
- Classe 2: cão se coça e se morde ocasionalmente;
- Classe 3: cão se coça e se morde frequentemente, mas não excessivamente;
- Classe 4: cão se coça e se morde muito frequentemente, aparentando-se desconfortável;
- Classe 5: cão se coça e se morde quase constantemente, aparentando-se muito desconfortável.

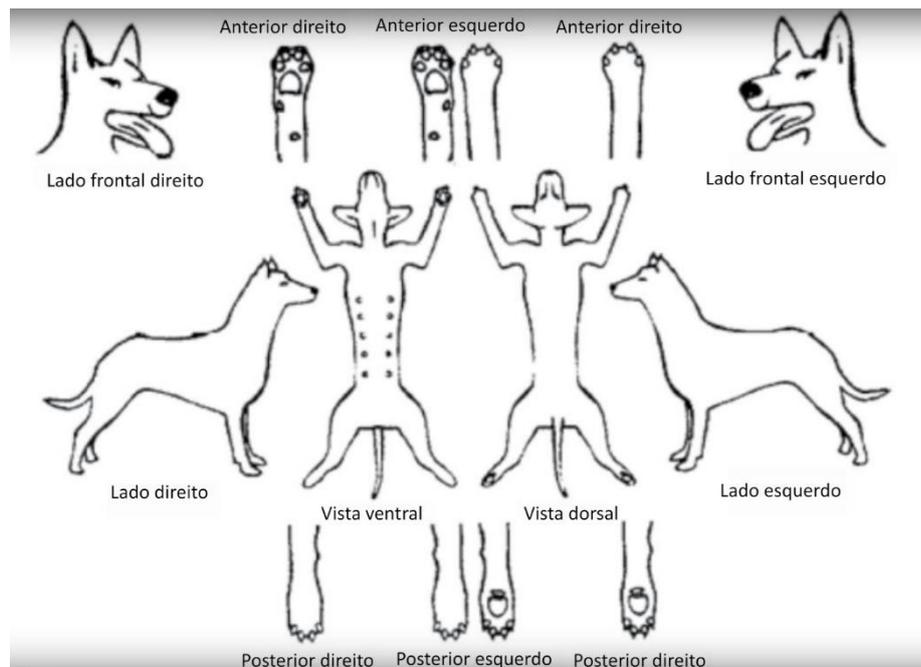
Segundo Hill et al. (2007), uma forma de mensurar o prurido é utilizando a escala analógica visual, através da descrição baseada no comportamento exibido pelo cão, essa escala é de 1 a 5 mas pode ser adaptada para 0 a 10; neste caso, o responsável pelo animal irá descrever a intensidade do prurido de acordo com os comportamentos apresentados pelos animais (FIGURA 2) lembrando que a coceira inclui arranhaduras, mordiscamentos, lambeduras e roçar em objetos. Utilizando a mesma escala analógica visual, dessa vez descrita pelo médico veterinário e, somada ao dermatograma canino para marcações de lesões (FIGURA 3), é possível

definir as lesões de dermatites presentes na pele dos animais, como lesões crônicas, lesões infecciosas, escoriações ativas entre outros.

<p><b>Coceira extremamente intensa.</b> O cão está se arranhando, mordendo e lambendo quase que continuamente. A coceira praticamente nunca para, independentemente de qualquer outra coisa que esteja acontecendo ao redor do cão.</p> <p><b>Coceira intensa.</b> Episódios prolongados de coceira quando o cão está acordado. A coceira ocorre à noite e também quando está comendo, brincando, exercitando-se ou quando está distraído de outra forma.</p> <p><b>Coceira moderada.</b> Episódios regulares de coceira quando o cão está acordado. Pode ocorrer coceira à noite a ponto de acordar o cão. Não há coceira ao comer, brincar, exercitar-se ou quando o cão está distraído.</p> <p><b>Coceira leve.</b> Episódios mais frequentes de coceira. Pode-se observar episódios ocasionais de coceira à noite. Sem coceira enquanto dorme, come, brinca, exercita-se ou quando está distraído.</p> <p><b>Coceira muito leve.</b> Episódios ocasionais de coceira. O cão está coçando-se ligeiramente mais do que antes de o problema começar.</p> <p><b>Cão normal.</b> Não há coceira.</p>	<p><b>Dermatite extremamente intensa.</b> Evidências extensivas de lesão crônica e/ou infecções/escoriações ativas.</p> <p><b>Dermatite intensa.</b></p> <p><b>Dermatite moderadamente intensa.</b></p> <p><b>Dermatite moderada.</b></p> <p><b>Dermatite leve.</b></p> <p><b>Cão Normal.</b></p>
---	---

\*Hill PB, Lau P, Rybnicek J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Veterinary Dermatology*, 18(5):301-308, 2007.

**Figura 2: Escala analógica visual (HILL, et al, 2007).**



**Figura 3: Mapeamento das lesões dermatológicas (RAMADINHA, R. 2000)**

Ao considerar essas classificações, contudo, cabe ressaltar que as escalas numéricas não fornecem um guia fácil para os responsáveis pelos animais quantificarem o prurido, ocorrendo certa tendência para a produção de valores superestimados e resultados descontínuos,

pois os proprietários, geralmente, desejam classificar o prurido do seu cão em uma categoria intermediária (HILL et al., 2007).

Entretanto, a maioria dos cães apresenta prurido constante sem nenhuma relação específica com a dieta; por este motivo, o diagnóstico definitivo é baseado na ausência de sinais clínicos (JASMIN, 2001; HARVEY; HALL, 2009).

É importante que se faça o diagnóstico diferencial em cães, embora os sintomas mencionados sejam comuns em diversas outras dermatopatias. Esta análise deverá indicar uma distinção entre a dermatite alérgica à picada de pulga, dermatite atópica, dermatite alérgica de contato, intolerância alimentar, hipersensibilidade a medicamentos, reação a parasitos intestinais, dermatofitose, desqueratinização, foliculite bacteriana e escabiose. Além dessa distinção, deve-se realizar o tratamento das infecções secundárias por *Staphylococcus sp.* e *Malassezia sp.* (MULLER et al., 1989; WILLS; HALLIWELL, 1994, RONDELLI et al., 2015).

Não obstante esses cuidados, são indicados também testes e exames complementares para que seja possível a confirmação da hipersensibilidade alimentar, tais como: teste alérgico alimentar por exclusão, teste intradérmico, provas sorológicas, testes gastroscópicos e teste de provocação (BAKER, 1974; LESSOF, 1988; MULLER et al., 1989; GROSS et al., 1992; GUILFORD, 1994; LÓPEZ, 2008).

### 2.5.1 Diagnóstico diferencial

As reações adversas alimentares podem se manifestar através dos sinais dermatológicos e dos gastrointestinais, contudo, a manifestação mais frequente é o prurido intenso que pode levar ao traumatismo autoinduzido com ou sem lesões secundárias. O quadro clínico é muito variável, podendo mimetizar outras doenças com sinais semelhantes (Wills; Halliwell, 1994).

Dentre as diversas dermatopatias sugeridas para o diagnóstico diferencial, segue abaixo as três principais.

- DAPE (Dermatite alérgica a picada de pulga e outros ectoparasitos) – considerado o principal diagnóstico em regiões endêmicas de pulgas, como as regiões tropicais. Embora possa estar associada à hipersensibilidade alimentar, essa dermatite encontra-se associada à dermatite atópica com maior frequência. É uma afecção sazonal. As lesões geralmente são distribuídas na metade caudal do corpo, como as erupções primárias, papulares ou crostosas, e sem evidências claras sobre a sua associação com otites externas (JASMIN, 2001; DUCLOS, 2005).

- Dermatite atópica – considerada uma dermatose pruriginosa, sensível a alérgenos ambientais e com predisposição genética. Afeta usualmente cães de 1 a 3 anos de vida,

apresentando erupção papular primária, embora seja menos frequente que na alergia alimentar; geralmente o prurido ocorre na face, nas patas e no ventre, podendo ser sazonal com apresentação de otite externa. A dermatite atópica pode estar associada a hipersensibilidade alimentar ou até mesmo a DAPE (JASMIN, 2001; DUCLOS, 2005 HALLIWELL, 2009).

- Dermatite alérgica por contato – também pode ser confundida com a hipersensibilidade alimentar, embora tenha uma diferença significativa, pois sempre há erupção primária restrita às áreas de contato onde os pelos estão ralos ou ausentes, com pápula e eritema (JASMIN, 2001)

### 2.5.2 Teste alimentar ou Teste de exclusão

Baseado em sua experiência com 82 cães e 18 gatos que manifestavam reações de hipersensibilidade alimentar, Walton (1967) defendeu que a melhor forma de diagnóstico seria com o teste alimentar, pois poderia ocorrer melhora em até 12 horas após mudança dos alimentos.

O *teste de exclusão* ou *prova de privação*, é uma dieta sem potencial antígeno agressor que consiste em não utilizar nenhum carboidrato e proteína com os quais o cão já tenha, porventura, entrado em contato anteriormente, inclusive evitando aditivos e suplementos, bem como petiscos. A dieta é introduzida por um período mínimo de oito semanas, para averiguar se há melhora do quadro clínico, porém, a realização por apenas este período pode gerar resultados falso-negativos para alergia alimentar em até 40% dos cães acometidos. A melhora dos sintomas costuma aparecer a partir do 15º dia do teste, com redução nas lesões de pele e prurido. Contudo, caso a melhora não seja significativa, pode-se estender a dieta por até a 12 semanas. Caso a resposta seja negativa, deve-se excluir a hipótese de hipersensibilidade alimentar; porém, se obtivermos uma resposta positiva, é indicado seguir com o *teste de provocação*, no qual a alimentação antiga é reintroduzida e os sinais reaparecem. Caso isto ocorra, temos a confirmação do diagnóstico de hipersensibilidade alimentar (JASMIN, 2001; PROSSER, 2014; GUAGUÈRE; BENSIGNOR, 2005; PRÉLAUD; HARVEY, 2006; LOPES, 2008).

Este teste também serve para definir a alimentação do animal, que poderá ser escolhida entre dieta caseira, dieta comercial com nova fonte proteica ou dieta comercial com proteína hidrolisada. Ainda assim, alguns cães podem continuar apresentando reações de alergia alimentar mesmo com a substituição da fonte proteica. É altamente provável que isso ocorra

pela presença de aditivos, que possivelmente contenham proteínas alergizantes na formulação da dieta comercial (GUAGUÈRE; BENSIGNOR, 2005).

A dieta caseira é a primeira opção no teste de exclusão, na clínica ela recebe a nomenclatura de “teste ouro”, pois além de apresentar uma boa possibilidade de sucesso, possui a vantagem de utilizar poucos ingredientes, com baixo ou nenhum teor alergênico, para o paciente, estando livre de aditivos que compõem uma dieta comercial. Sua dificuldade, contudo, consiste na adesão do proprietário, no tempo de preparo, no alto custo dos ingredientes e na necessidade de um balanceamento nutricional adequado, com suplementos que não poderão ter, em sua formulação, antígenos alergênicos (COLIN, 2005; FERNANDES, 2005).

Caso o paciente apresente infecções secundárias, prurido intenso ou lesões graves durante o teste, deve-se instituir um tratamento adequado a essas afecções. Após o término do tratamento, a dieta restritiva deve ser continuada recomeçando a contagem das semanas para determinar se a melhora clínica foi mantida ou somente atribuída ao tratamento. Embora a realização de um tratamento concomitante não atrapalhe a fase de diagnóstico, deve-se avaliar se novas lesões ou prurido reaparecerão (GUAGUÈRE; BENSIGNOR, 2005; JACKSON, 2009)

Rosser (1993) realizou um estudo clínico testando o tempo de utilização das dietas hipoalergênicas como diagnóstico das verdadeiras alergias alimentares. Segundo Harvey e Hall (2009), o diagnóstico definitivo é baseado na ausência de sinais clínicos com a administração de dieta de eliminação.

### **2.5.3 Teste de provocação**

Após o cão apresentar melhora ao passar pelo teste de exposição é recomendado que se faça um teste a fim de confirmar a hipersensibilidade alimentar, chamado de “teste de provocação”. Este teste é feito através da exposição à alimentação antiga para averiguar se há um retorno dos sintomas alérgicos (LOPES, 2008). Neste momento, alimentos oferecidos ocasionalmente, como petiscos e suplementos, devem ser ofertados de maneira individual, bem como os brinquedos mastigáveis, que devem retornar à rotina do cão (MORENO; TAVERA, 1999)

Uma forma de realizar o teste de provocação é a introdução imediata e total do alimento antigo. O teste, contudo, também pode ser feito de forma progressiva, com a introdução individual de cada componente a intervalos de 10 a 15 dias, permitindo, assim, determinar o

alérgeno específico e confirmar o diagnóstico de alergia alimentar (JASMIN, 2001; GUAGUÈRE; BENSIGNOR, 2005; LÓPEZ, 2008).

Roudebush et al. (2010) relatam que o reaparecimento dos sinais digestivos pode ocorrer nos primeiros três dias após a exposição do alimento antigo em pacientes que apresentavam quadro clínico de gastroenterite, podendo levar até sete dias, caso o alérgeno tenha sido removido da alimentação do cão por mais de 30 dias consecutivos.

De acordo com Guaguère e Bensignor (2005), em torno de 50% dos animais que apresentaram melhora com a dieta de eliminação não demonstraram piora no quadro alérgico quando retornaram à dieta antiga (teste de provocação), comprovando que as reações alérgicas que eles apresentavam anteriormente não tinham ligação com a hipersensibilidade alimentar.

Segundo Verlinden et al. (2006) e Roudebush et al. (2010), os testes de provocação podem ser realizados de 3 maneiras:

- Aberta: quando tanto o proprietário quanto o médico veterinário sabem qual alimento está sendo ofertado ao paciente;
- Simples-cego: quando somente o médico veterinário tem conhecimento de qual alimento está sendo ofertado ao paciente;
- Duplo-cego: quando tanto o médico veterinário quanto o proprietário não possuem conhecimento de qual alimento está sendo oferecido ao paciente.

Na literatura veterinária a maioria dos testes de provocação são no formato aberto. Esse formato, contudo, está mais sujeito à interpretação errônea por influência, durante a observação dos sinais clínicos, de proprietários e médicos veterinários (VERLINDEN et al., 2006; ROUDEBUSH et al., 2010).

#### **2.5.4 Provas Sorológicas (“Radioallergosorbent test” (Rast) e Elisa)**

Os testes sorológicos para IgE detectam a resposta imediata antígeno específico por ELISA ou RAST (Radio allergosorbent test), e são raramente úteis por causarem confusão na interpretação do resultado, sendo incapazes de detectar reações mais tardias ou que não parecem estar associadas aos anticorpos IgE (LESSOF, 1980; NASCENTE *et al.*, 2006).

Geralmente cães alérgicos têm concentração sérica mais alta de anticorpos IgE no sangue do que os não-alérgicos. No entanto, um indivíduo alérgico pode apresentar níveis mais

altos de IgE contra um ou poucos alérgenos específicos, mesmo sem ter níveis de IgE totais elevados no seu sangue. Assim, o uso da concentração sérica da IgE total como diagnóstico é limitado (NASCENTE et al., 2006).

### **2.5.5 Teste intradérmico**

Esse teste é realizado com a inoculação de extratos alimentares na pele e, após 15 minutos, é feita a leitura através das pápulas formadas. Esse teste avalia IgE ligado a mastócitos da pele, mas é incapaz de detectar reações de hipersensibilidade II, III e IV (BAKER 1974).

Devido às alterações na composição do alérgeno no momento da digestão ou à diluição apropriada do antígeno teste, é considerado um exame não compensador. Seus resultados são controversos, pois somente os órgãos alvos é que podem ser sensíveis ao antígeno; sendo assim, caso o paciente apresente reações alérgicas no trato gastrointestinal, a pele pode não reagir de forma adequada. (BAKER 1974; NASCENTE et al., 2006).

Considerando tal fato, esse teste deve ser evitado por ser doloroso para o paciente, demandar um tempo elevado para a sua realização, causar riscos de reações adversas graves, necessitar de um treinamento para a sua realização e, por fim, pela própria possibilidade de ter resultados falso positivos (SECHI, 2017).

### **2.5.6 Teste gastroscópico**

É um teste pouco utilizado por ser invasivo e necessitar da sedação do paciente, além de possuir um custo elevado e sua precisão diagnóstica ser desconhecida (FERNANDES, 2005).

Conforme descreveram Fernandes (2005) e Roudebush et al. (2010), este teste consiste na aplicação injetável, na mucosa gástrica ou do cólon, de algumas gotas do extrato alimentar e a observação da formação de áreas de inflamação por 2 a 3 minutos, de edema e de produção de muco local, podendo também produzir reações sistêmicas, dependendo da sensibilidade do animal.

O diagnóstico se dá através da biópsia do tecido que sofreu a reação para determinar o grau de degranulação de mastócitos. Com relação às respostas, as positivas a este teste podem

ser úteis na elaboração de dietas de controle; as negativas, contudo, não podem ser interpretadas com exatidão até o momento (GUILFORD, 1994; FERNANDES, 2005).

## **2.6 Dificuldades no diagnóstico**

Segundo Fernandes (2005), a alergia alimentar é frequentemente indistinguível, clinicamente, de outras dermatopatias como a atópica, a dermatite alérgica a pulgas ou a escabiose.

De acordo com Wills e Halliwell (1994), as reações adversas alimentares podem se manifestar também com sinais gastrintestinais, ou ambos, incluindo os dermatológicos. Entretanto, a apresentação mais comum em cães é o prurido, comum à diversas dermatopatias. Devido a estes sintomas, o quadro clínico é muito variável, dificultando o diagnóstico por facilitar a confusão com diversas outras condições patológicas.

Hill et al. (2007) afirmaram ainda que outro fator facilitador, importante, para o surgimento de erros no diagnóstico são as escalas numéricas para classificar e quantificar prurido e lesões no corpo, uma vez que elas possuem a tendência de ter valores superestimados baseados no que os proprietários dos pets relatam, tendendo a classificar o prurido e/ou lesão do seu cão em uma categoria intermediária do que realmente está.

Como observado por Case e Hirakawa (1998); Guaguère e Bensignor (2005), outro fator importante na dificuldade de diagnóstico é a conscientização do proprietário e de toda a família durante o teste de exclusão, visto se tratar de uma fase longa que requer cuidados especiais, não podendo ser ofertado nenhum petisco fora o alimento utilizado no teste, desta forma, é necessário a cooperação e compreensão por parte de todos.

## **2.7 Tratamento**

O tratamento das dermatites causadas por reações adversas alimentares é baseado, principalmente, na exclusão de todo alimento que desencadeou uma crise alérgica no animal – e que possa ter sido identificado no teste de exclusão e comprovado no teste de provocação, embora nem sempre esses antígenos sejam conhecidos pelo proprietário (MENCALHA, 2019).

Caso o paciente apresente infecções secundárias (piodermites ou dermatite por malassezia), otite externa, prurido intenso e/ou lesões graves durante o teste, deve-se instituir

um tratamento adequado a essas afecções, com o uso de antibióticos, antifúngicos e anti-histamínicos. Após o término do tratamento a dieta restritiva deve retornar para que se possa determinar se a melhora clínica foi mantida ou se foi, apenas, uma decorrência do tratamento. A realização de um tratamento concomitante não atrapalha a fase de diagnóstico, porém deve-se avaliar se novas lesões ou prurido reaparecerão (GUAGUÈRE; BENSIGNOR, 2005; JACKSON, 2009; BHAGAT et al., 2017).

A resposta aos antibióticos geralmente é boa, mas a necessidade recorrente tende a surgir após o tratamento ter terminado (GUAGUÈRE; BENSIGNOR, 2005). Segundo Bhagat et al. (2017), drogas anti-histamínicas são capazes de neutralizar a liberação dos mastócitos, conseguindo realizar o controle do prurido. Além dos anti-histamínicos, Crivellenti e Crivellenti (2015) e Coutinho et al. (2020) também recomendam o uso de corticosteroides (glicoproteínas), pois além de serem potentes anti-inflamatórios, são imunossupressores e antialérgicos. Deve-se notar que Mencialha (2019) alertou para o uso por tempo prolongado de corticosteroides, já que estes podem levar a distúrbios endócrinos graves, como a Síndrome de Cushing e diabetes. Banhos regulares com shampoos específicos é uma forma de profilaxia das infecções secundárias recomendada por Jasmin (2001).

Pode-se dizer que a melhor maneira de controlar a hipersensibilidade alimentar é com o fornecimento de uma dieta livre de antígenos estimuladores da alergia para o cão, podendo ser uma dieta a base de alimentação caseira, e suplementada de forma adequada; ou, então, um alimento seco comercial com base de proteína hidrolisada (ROUDEBUSH,1997).

O prognóstico é bom, embora a hipersensibilidade alimentar não possa ser curada. Alguns animais podem se tornar alérgicos novamente, quando expostos a novos antígenos alimentares. O objetivo terapêutico consiste, portanto, em controlar esse transtorno e minimizar outras enfermidades secundárias (CASE, 1998).

### 3 METODOLOGIA

Todos os procedimentos de cuidados com animais foram aprovados pelo Comitê de Cuidados e Uso de Animais da Universidade Federal de Lavras, protocolo nº. 020/22

#### 3.1 – Animais, tratamentos e delineamento experimental

A pesquisa foi realizada na cidade do Rio de Janeiro/RJ, na Clínica Veterinária CESVET, com 27 cães dermatopatas que estavam em tratamento para hipersensibilidade alimentar, o tratamento era realizado de forma personalizada, não possuindo padronização, sendo 17 fêmeas e 10 machos de raças diversas, distribuídos entre: bulldog francês (2), bulldog inglês (3), golden retriever (3), lhasa apso (3), poodle (1), schnauzer (3), shih-tzu (11), west highland white terrier (1), com idade de 3 a 14 anos e 4 a 45kg. O alimento foi ofertado aos animais duas vezes ao dia, com intervalo de 12h, seguindo as recomendações do NRC (2006) utilizando a fórmula  $110 \times PV^{0,75}$ , com o propósito de manter o peso corporal e o escore de condição corporal ideais durante todo o estudo, e recebendo água limpa e tratada *ad libitum*.

O período experimental foi de noventa dias e no decorrer da pesquisa, os cães mantiveram sua rotina de vivência domiciliar com seus responsáveis. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos compostos por nove cães cada. O grupo 1 recebeu uma dieta com proteína hidrolisada de frango e sem grãos (PHF) (T1); o segundo grupo recebeu a dieta super premium com proteína fresca sem grãos (T2); o terceiro grupo recebeu a dieta premium controle (T3). Cabe ressaltar que os responsáveis não foram informados sobre o tipo de alimento que o seu animal estaria consumindo, configurando, portando, a realização de um teste randomizado triplo-cego.

Esses procedimentos metodológicos foram adotados visando responder aos objetivos dessa pesquisa: avaliar os parâmetros sanguíneos relacionados às inflamações, e a intensidade do prurido, a fim de obter um melhor entendimento sobre essas alterações nas reações adversas alimentares.

Os níveis de garantia e a composição dos três alimentos estão na tabela 1 e todas as formulações são do mesmo fabricante.

Tabela 1: Composição e níveis de garantia das dietas

	TESTE 1*	TESTE 2**	TESTE 3***
LOTE	1021801	1021085	1021074
	Alimento super premium com proteína hidrolisada de frango sem grãos	Alimento super premium com proteína fresca sem grãos	Alimento premium comercial
MS (%)	94,72	92,56	91,95
PB (%)	23,6	29,9	24,4
MM (%)	5,95	6,64	8,6
EE (%)	17,68	17,01	10,93
FB (%)	1,78	3	3,5
Calcio (min.) (mg/kg)	8000g/kg	8000g/kg	9.000 mg/kg
Cálcio (max.) (g/kg)	14 g/kg	14 g/kg	18 g/kg
Sódio (mg/kg)	1700 mg/kg	1700 mg/kg	1.900 mg/kg
Fósforo	7000mg/kg	7000mg/kg	8.000 mg/kg
Energia Metabolizável	4091	3990	3513

### Ingredientes

**\*T1 – Alimento super premium com proteína hidrolisada de frango (PHF) sem grãos:** Filé de peixe (mín. 15%), seleção de frutas, legumes e ervas frescas (morango, mamão, beterrabas, cenouras e orégano – fontes naturais de betacaroteno, vitaminas, minerais e fibras) (mín. 5%), polpa de tomate concentrada (fonte natural de licopeno), proteína hidrolisada de frango, farinha de pescado, sorgo, sementes de linhaça, quirera de arroz, óleo de peixe refinado ( fonte natural de EPA e DHA) hidrolisado de fígado de frango e suíno, cloreto de sódio (sal comum), polpa de beterraba, hexametáfosfato de sódio, taurina, DL-metionina, L-lisina, cloreto de potássio, cloreto de colina, vitaminas (A, B1, B2, B6, B12, C, D3, E, K3, H, niacina, ácido pantotênico e ácido fólico), minerais orgânicos (cobre aminoácido-quelato, ferro aminoácido-quelato, manganês aminoácido-quelato, zinco aminoácido-quelato, complexo selênio aminoácido), iodato de cálcio e antioxidantes naturais ( concentrado de tocoferóis, extrato de alecrim, extrato de chá verde e ácido cítrico).

**\*\*T2 – Alimento super premium com proteína fresca sem grãos:** Seleção de carnes frescas (filé de castanha, carne de frango e fígado de frango – fontes naturais de glicosamina) (mín. 15%), seleção de frutas, legumes e ervas frescas (maçãs, mamões, beterrabas, cenouras e orégano – fontes naturais de betacaroteno, vitaminas, minerais e fibras) (mín. 5%), blueberry (mirtilo) em pó, polpa de tomate concentrada (fonte natural de licopeno), ovo integral pasteurizado desidratado, farinha de torresmo, óleo de peixe refinado (fonte natural de EPA e DHA), sementes de linhaça, farinha de vísceras de frango e gordura de frango (preservados naturalmente com tocoferóis e extrato de alecrim), aveia, arroz integral, quirera de arroz, hidrolisado de fígado de frango e suíno, cloreto de sódio (sal comum), polpa de beterraba, prebióticos (parede celular de levedura (MOS – mín. 0,03%)), extrato de yucca (mín. 0,02%), zeolita, hexametáfosfato de sódio, taurina, DL-metionina, L-lisina, sulfato de glicosamina, sulfato de condroitina, cloreto de potássio, cloreto de colina, vitaminas (A, B1, B2, B6, B12, C, D3, E, K3, H, niacina, ácido pantotênico e ácido fólico), minerais orgânicos (cobre aminoácido-quelato, ferro aminoácido-quelato, manganês aminoácido-quelato, zinco aminoácido-quelato,

complexo selênio aminoácido), iodato de cálcio e antioxidantes naturais (concentrado de tocoferóis, extrato de alecrim, extrato de chá verde e ácido cítrico).

**\*\*\*T3 – Alimento premium comercial:** Farinha de carne e ossos de bovino, farinha de vísceras de frango, arroz quebrado, hidrolisado de fígado de frango e suíno, glúten de milho\*, milho integral moído\*, farelo de trigo, gordura de frango, cloreto de sódio (sal comum), hexametáfosfato de sódio (mín. 0,1%), cloreto de potássio, extrato de yucca, antioxidantes (BHA - butil hidroxianisol / BHT - hidróxido de tolueno butilado), aluminossilicato de sódio e cálcio, vitaminas (A, B1, B2, B6, B12, D3, E, K3, niacina, ácido pantotênico, ácido fólico e biotina) e minerais (iodato de cálcio, selenito de sódio, sulfato de cobre, sulfato de cobalto, sulfato de manganês, sulfato de zinco e sulfato ferroso).

### 3.2 Avaliação clínica e coleta de sangue

O período experimental total foi de 90 dias, nos quais foram realizadas três coletas sanguíneas e análises de prurido e lesões dermatológicas, começando com a primeira coleta no dia 0 (um dia antes de iniciar o período experimental do consumo da dieta).

No dia zero foi realizada uma avaliação clínica de cada animal por meio do preenchimento de uma ficha de escala analógica visual (Anexo 1) sempre pelo mesmo profissional, registrando a intensidade do prurido e lesões dermatológicas, sendo atribuídas notas de 0 a 10 em uma escala que quanto maior a nota, maior a intensidade do prurido e da lesão dermatológica. Também foi realizada uma coleta de sangue para a análise dos principais marcadores inflamatórios, como IgE, IgA, IgM, IL-6, IL-10, FNT ALFA CD40 e proteína C reativa.

Esse processo foi repetido no dia 45 e 90 após o início da dieta, sendo que em cada etapa novas avaliações do prurido e coleta sanguínea foram realizadas, com os mesmos parâmetros acima relatados.

### 3.3 Análise clínica visual do prurido e lesões da pele

Os animais foram recebidos no consultório para a análise clínica onde foram avaliados em uma escala de 1 a 6 o nível de prurido, sendo o nível 1 o cão que não apresenta prurido e 6 com prurido extremamente intenso, e também de 1 a 6 para os níveis de lesões de pele (dermatites), onde temos, em nível 1 a ausência de dermatites e 6 dermatites extremamente intensa. Essas escalas foram adaptadas de Hill et al. (2007), que sugeriu a observância de ambas as análises qualitativas por meio da Escala Analógica Visual.

### 3.4 Coleta das amostras sanguíneas

As amostras sanguíneas foram coletadas através da punção da veia cefálica ou jugular, após antissepsia com algodão embebido em álcool 70%. O material, com cerca de 3ml, foi acondicionado em tubos sem anticoagulante e mantido refrigerado durante todo o procedimento da coleta até a chegada ao laboratório Vet Análises, localizado na cidade Rio de Janeiro. No laboratório, o material foi levado a centrífuga refrigerada, para obtenção do soro que foi acondicionado em microtubos, identificados e enviados (em gelo seco) ao Laboratório TECSA, localizado no Estado das Minas Gerais, na cidade de Belo Horizonte, onde foram armazenados a  $-80^{\circ}\text{C}$ , em ultra freezer, até a realização das análises.

### 3.5 Análise laboratorial

As análises foram feitas utilizando sangue e soro, de acordo com o teste a ser realizado. Para os exames de proteína C reativa, interleucinas IL-6 e IL-10 e FNT- $\alpha$ /CD40 foram usadas amostras de soro sanguíneo, processando o teste da proteína C reativa por Imunoensaio de Fluorescência Quantitativo, e os demais marcadores com o teste de ELISA. Para as dosagens imunoglobulinas IgE, IgA e IgM a amostra utilizada foi de sangue, e a IgE foi processada por quimioluminescência, enquanto a IgA e IgM por imunoturbidimetria (VON MUHLEN; BENDER, 2008).

### 3.6 Análises estatísticas

Foi realizada a análise de variância das variáveis: IL6, IL10, FNT ALFA CD40, IGA, IGM e proteína C reativa sob delineamento inteiramente ao acaso (DIC) com nove repetições, sendo análise em esquema de parcelas subdivididas no tempo com três testes (1, 2 e 3) na parcela e três tempos de avaliação (0, 45 e 90) nas subparcelas. Foi realizada a análise de variância utilizando a função *lmerTest* do pacote *lmerTest* do programa estatístico R (R CORE TEAM, 2023). Quando os efeitos de testes, tempo e da interação foram significativos realizou-se teste de Tukey ( $P < 0,05$ ) para comparação das médias.

Para as variáveis: lesão e prurido sob delineamento inteiramente ao acaso (DIC) com 9 repetições, foi realizada a análise em esquema de parcelas subdivididas no tempo com três testes

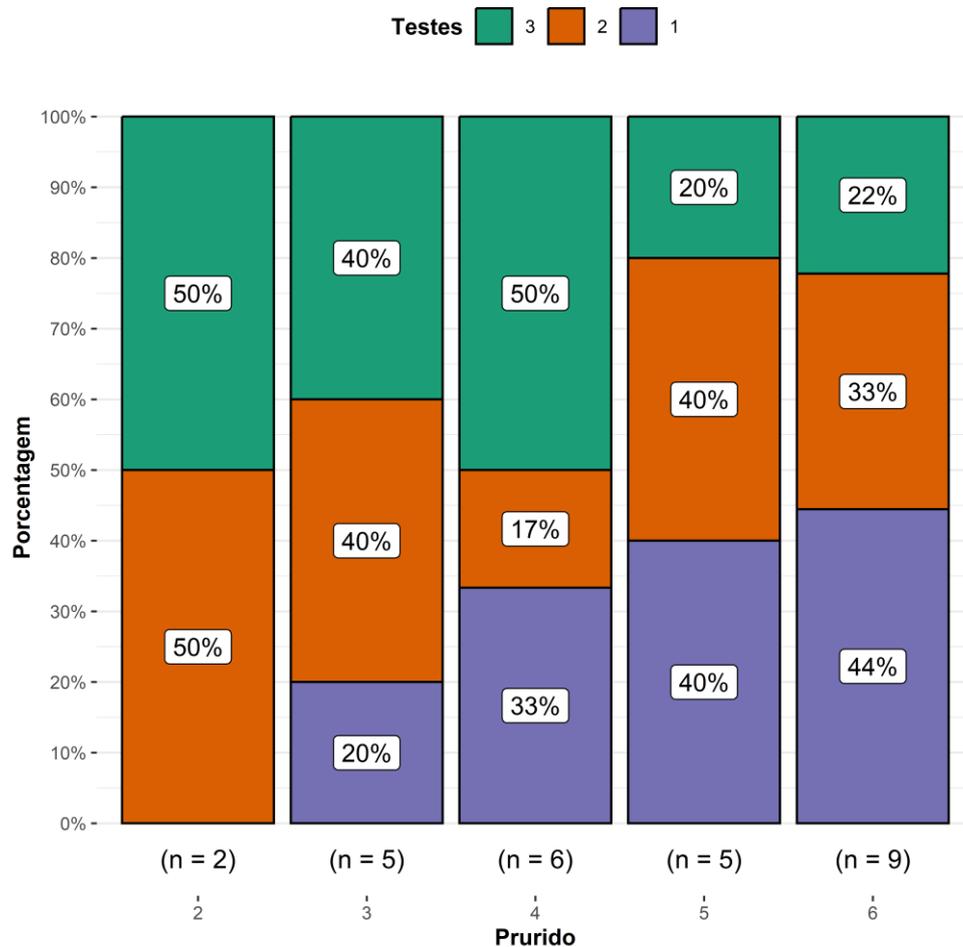
(1,2 e 3) na parcela e três tempos de avaliação (0, 45 e 90) nas subparcelas, pelo teste de lmerTest. Quando os efeitos de testes, tempo e da interação foram significativos realizou-se teste de Tukey ( $P < 0,05$ ) para comparação das médias.

Para análise independência foi realizado um teste paramétrico (Qui-quadrado) xxxx e Fisher xxx.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Avaliação Estatística dos Parâmetros Lesão e Prurido

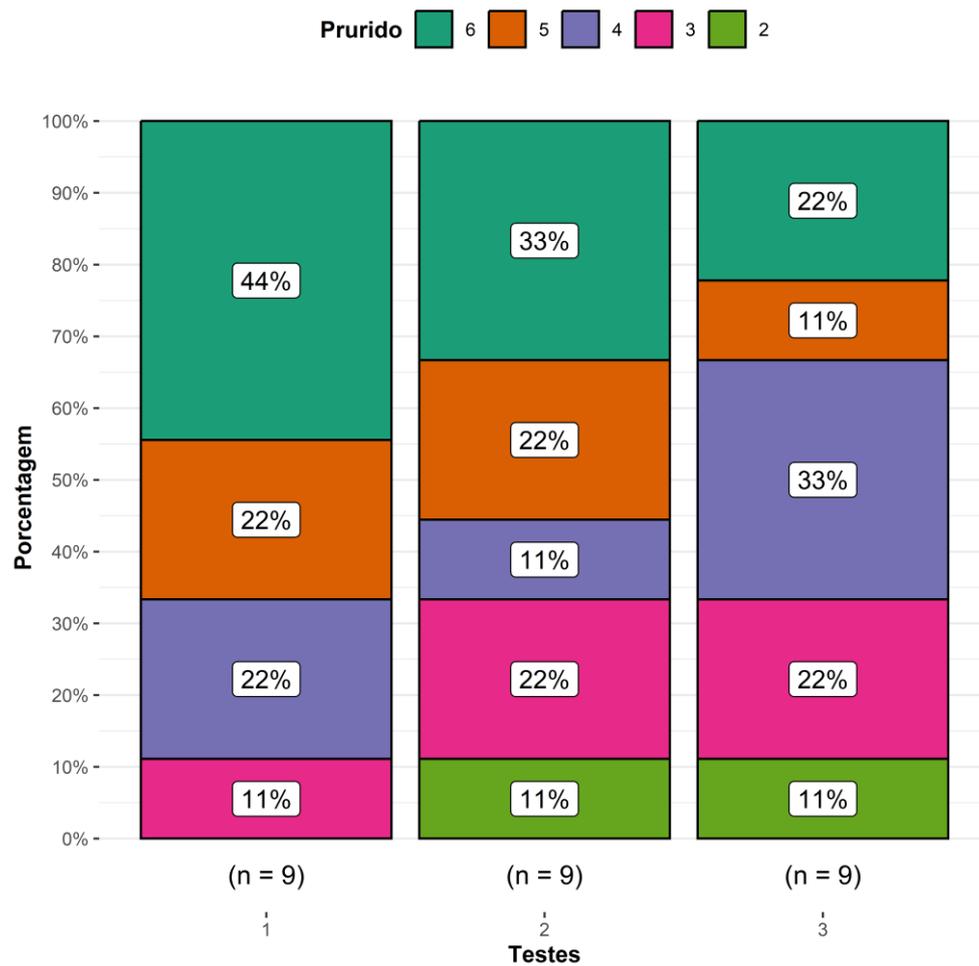
**Figura 4: Distribuição do nível de prurido no dia 0 dentro dos testes**



De acordo com os resultados mostrados na Figura 4, no dia 0 de experimento, dos 2 cães que apresentaram prurido nível 2, 50% (1/2) receberam o alimento do teste 1 e 50% (1/2) do teste 2. Dos 5 cães que apresentaram prurido nível 3, 20% (1/5) receberam o alimento do teste

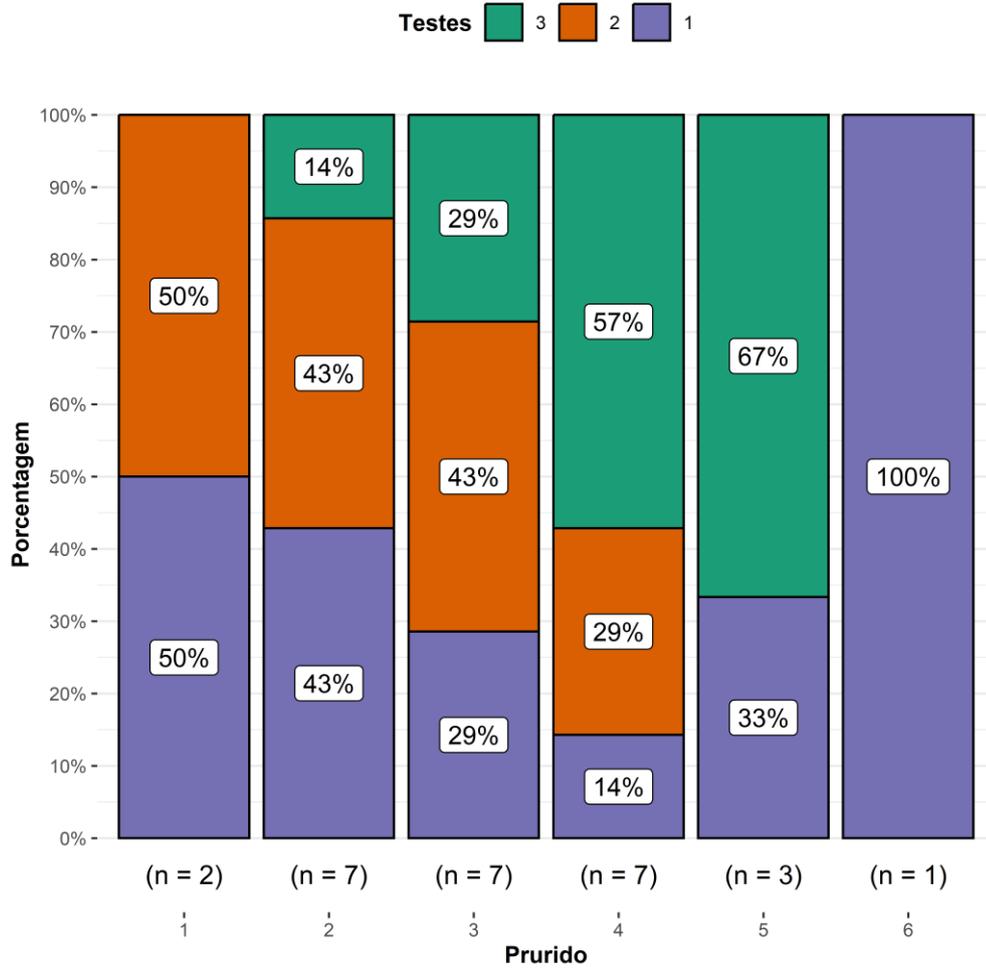
1, 40% (2/5) do teste 2 e 40% (2/5) do teste 3. Dos 6 cães que apresentaram prurido nível 4, 33% (2/6) receberam alimento do teste 1, 17% (1/6) do teste 2 e 50% (3/6) do teste 3. Dos 5 cães que apresentaram prurido nível 5, 40% (2/5) receberam alimento do teste 1, 40% (2/5) do teste 2 e 20% (1/5) do teste 3. Dos 9 cães que apresentaram prurido do nível 6, 44% (4/9) são do teste 1, 33% (3/9) são do teste 2 e 22% (2/9) são do teste 3.

**Figura 5: Associação entre os testes e o prurido aos 0 dias.**



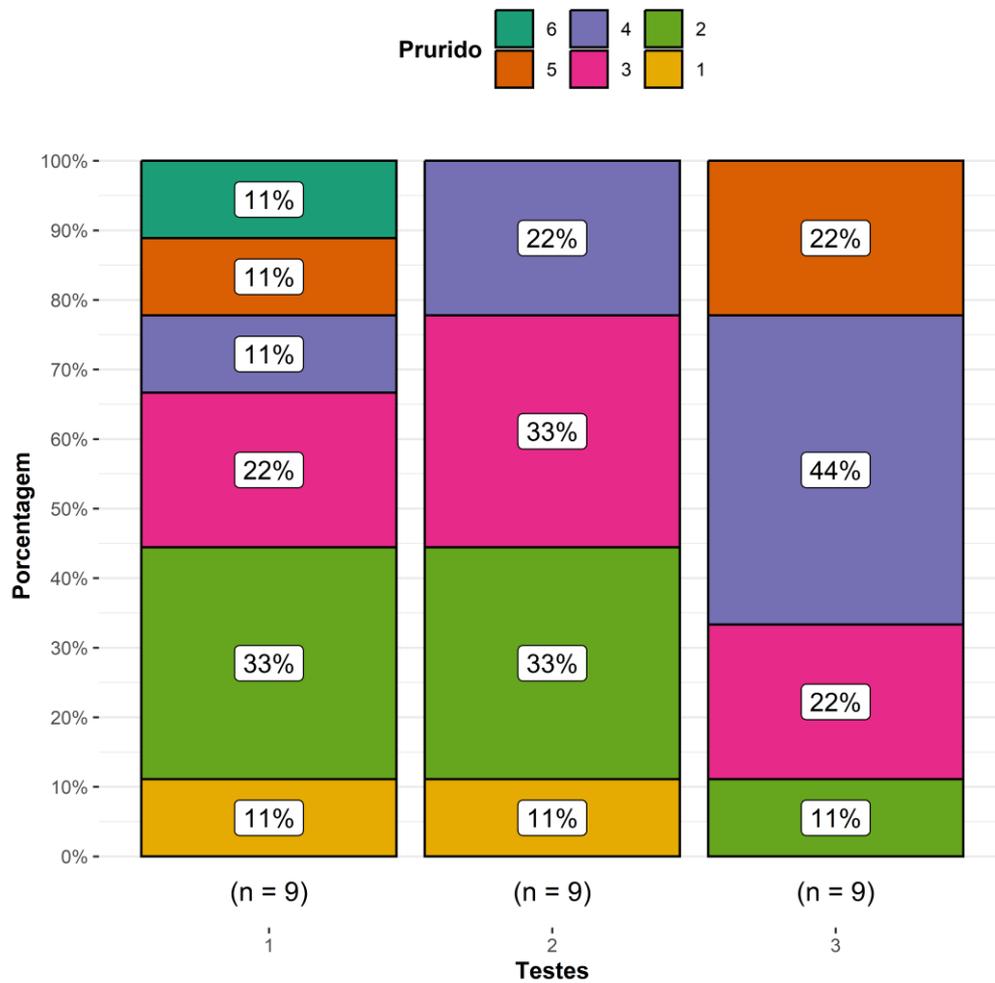
De acordo com os resultados mostrados na Figura 5, no dia 0 de experimento, pela escala analógica visual para classificação de prurido, dos 9 cães do teste 1, 11% (1/9) estavam com prurido de nível 3, 22% (2/9) estavam com prurido nível 4, 22% (2/9) do nível 5 e 44% (4/9) do 6. Dos 9 cães do teste 2, 11% (1/9) estavam com prurido do nível 2, 22% (2/9) estavam com prurido do nível 3, 11% (1/9) do nível 4, 22% (2/9) do nível 5 e 33% (3/9) do 6. Dos 9 cães do teste 3, 11% (1/9) estavam com prurido do nível 2, 22% (2/9) estavam com prurido do nível 3, 33% (3/9) do nível 4, 11% (1/9) do nível 5 e 22% (2/9) do 6.

**Figura 6: Distribuição do nível de prurido aos 45 dias e dentro dos testes.**



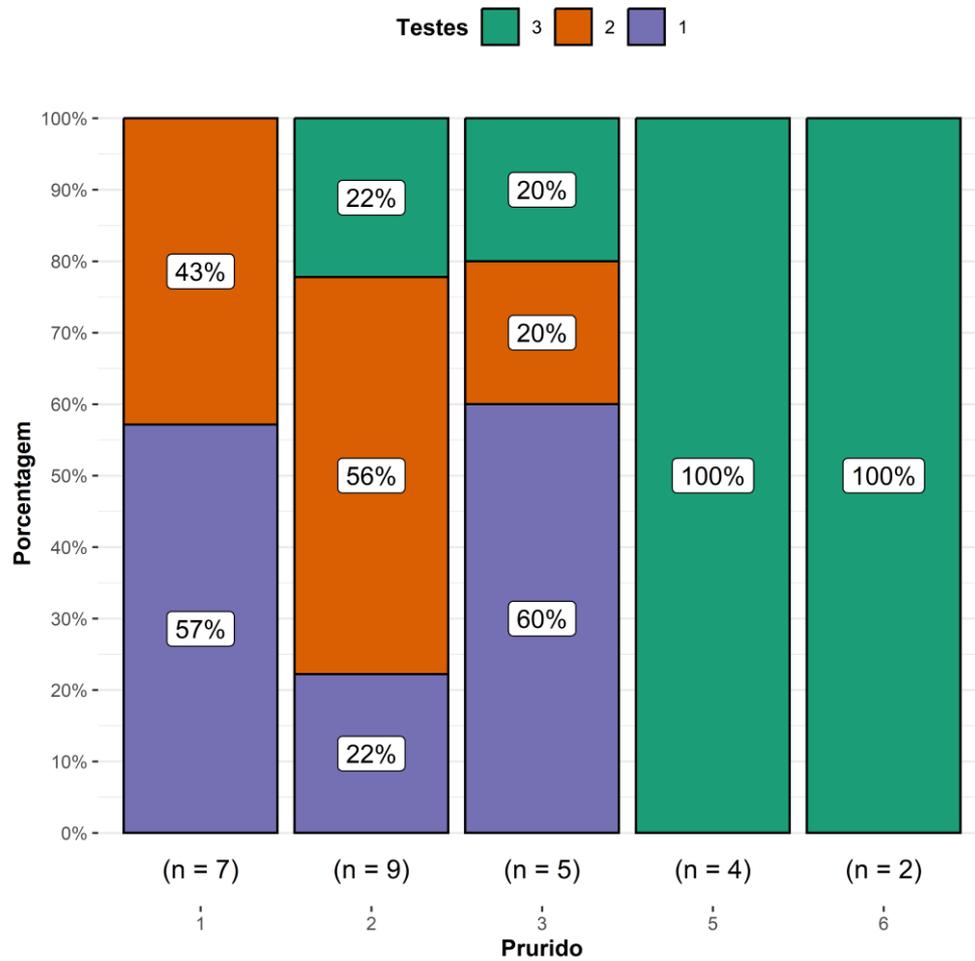
De acordo com os resultados mostrados na Figura 6, aos 45 dias de experimento, dos 2 cães que apresentaram prurido do nível 1, 50% (1/2) estavam no teste 1 e 50% (1/2) no teste 2. Dos 7 cães que apresentaram prurido do nível 2, 43% (3/7) estavam no teste 1, 43% (3/7) estavam no teste 2 e 14% (1/7) no teste 3. Dos 7 cães que apresentaram prurido de nível 3, 29% (2/7) estavam no teste 1, 43% (3/7) no teste 2 e 29% (2/7) do teste 3. Dos 7 cães que apresentaram prurido do nível 4, 14% (1/7) estavam no teste 1, 29% (2/7) no teste 2 e 57% (4/7) no teste 3. Dos 3 cães que apresentaram prurido no nível 5, 33% (1/3) estavam no teste 1 e 67% (2/3) não teste 3. Apenas um (100%) cão apresentou prurido do nível 6 pertencente ao teste 1.

**Figura 7: Associação entre os testes e o nível prurido aos 45 dias.**



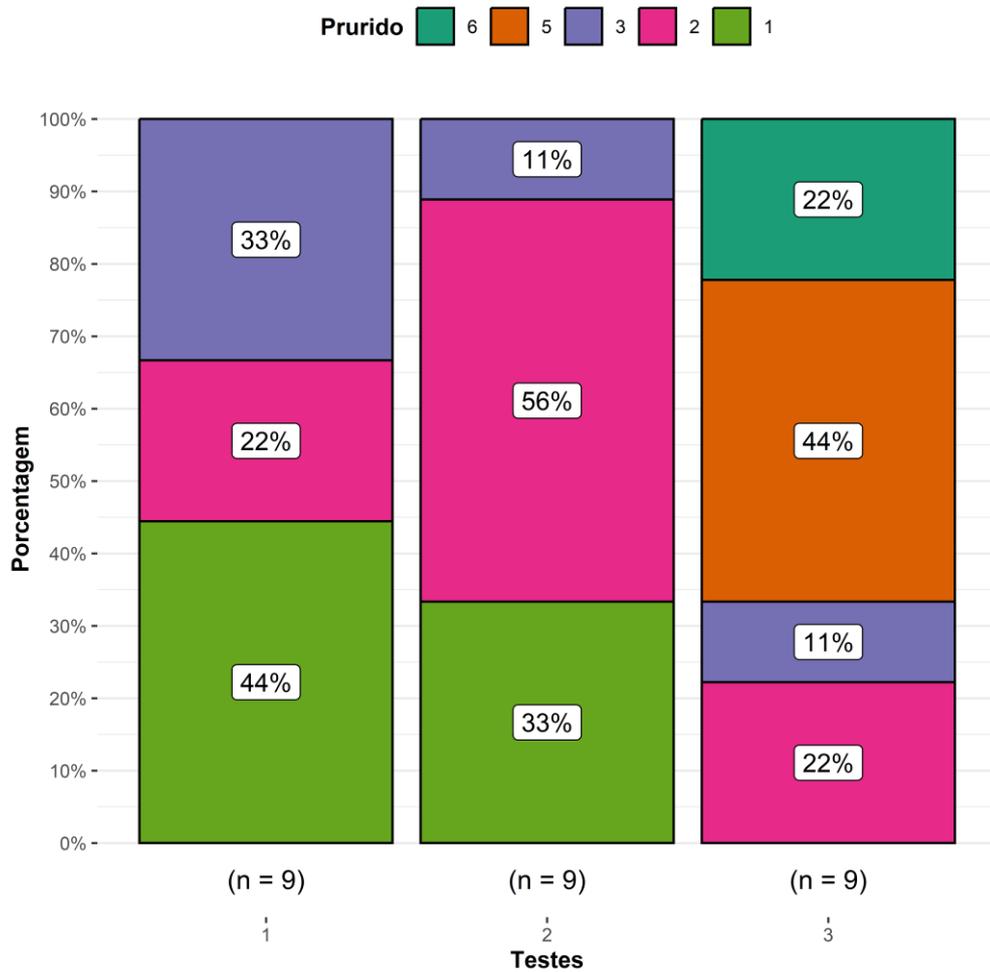
De acordo com os resultados mostrados na Figura 7, aos 45 dias de experimento, dos 9 cães do teste 1, 11% (1/9) apresentaram prurido de nível 1, 33% (3/9) prurido de nível 2, 22% (2/9) de nível 3, 11% (1/9) do nível 4, 11% (1/9) do nível 5 e 11% (1/9) do 6. Dos 9 cães do teste 2, 11% (1/9) apresentaram prurido do nível 1, 33% (3/9) do nível 2, 33% (3/9) do nível 3 e 22% (2/9) do 4. Dos 9 cães do teste 3, 11% (1/9) apresentaram prurido do nível 2, 22% (2/9) do nível 3, 44% (4/9) do nível 4 e 22% (2/9) do nível 5.

**Figura 8: Distribuição do nível de prurido aos 90 dias e dentro dos testes.**



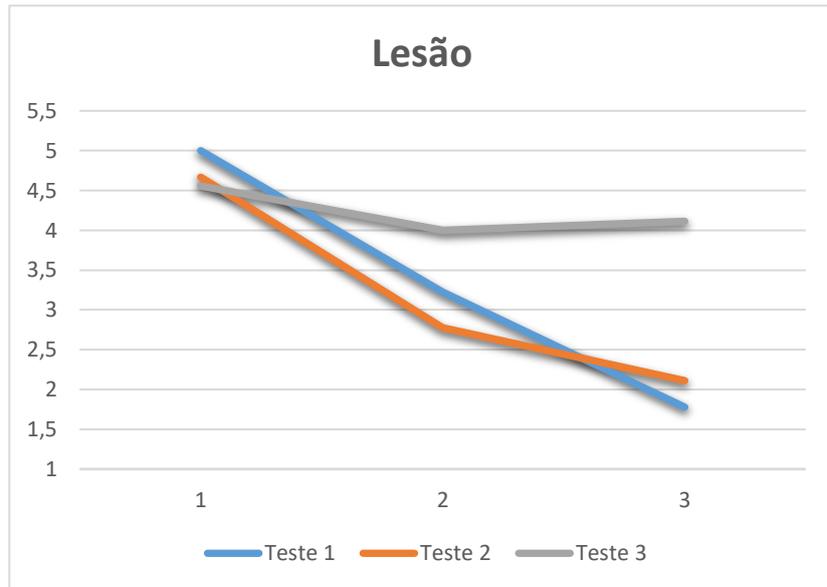
De acordo com os resultados mostrados na Figura 8, aos 90 dias de experimento, dos 7 cães que apresentaram prurido do nível 1, 57% (4/7) estavam no teste 1 e 43% (3/7) no teste 2. Dos 9 cães que apresentaram prurido do nível 2, 22% (2/9) estavam no teste 1, 56% (5/9) no teste 2 e 22% (2/9) no teste 3. Dos 5 cães que apresentaram prurido do nível 3, 60% (3/5) estavam do teste 1, 20% (1/5) estavam no teste 2 e 20% (1/5) no teste 3. Quatro cães do teste 3 (100%) apresentaram prurido nível 5 e 2 cães do teste 3 apresentaram prurido nível 6 (100%).

**Figura 9: Associação entre os testes e o nível de prurido aos 90 dias.**



De acordo com os resultados mostrados na figura 9, aos 90 dias de experimento, dos 9 cães do teste 1, 44% (4/9) apresentaram prurido nível 1, 22% (2/9) nível 2 e 33% (3/9) do nível 3. Dos 9 cães do teste 2, 33% (3/9) apresentaram prurido nível 1, 56% (5/9) nível 2 e 11% (1/9) nível 3. Dos 9 cães do teste 3, 22% (2/9) apresentaram prurido 2, 11% (1/9) nível 3, 44% (4/9) nível 5 e 22% (2/9) do nível 6.

**Gráfico 1: Avaliação dos resultados de lesão entre os dias 0, 45 e 90.**



**Gráfico 2: Avaliação dos resultados de Prurido entre os dias 0, 45 e 90.**





Figura 10: Evolução de um animal comendo alimento teste 1.



Figura 11: Evolução de um animal comendo alimento teste 2.



Figura 12: Evolução de um animal comendo alimento teste 2.

Pela análise dos gráficos 1 e 2, nota-se redução do escore de lesão de pele entre os 45 dias e 90 dias para os animais do Teste 1 e 2, sendo que os animais do teste 3 não apresentaram alteração no escore lesão, mas apresentaram piora no escore prurido entre os dias 45 e 90, conforme as figuras 10, 11 e 12.

O prurido manifestado pelos animais pode ser atribuído à atuação de mecanismos de reação mediada não imune, resultante da intolerância a determinados alimentos, assim como ao mecanismo imunomediado associado à hipersensibilidade mediada por IgE, desencadeada por uma alergia alimentar (HILLIER; GRIFFIN, 2001).

Tabela 2 - Efeito dos testes, do tempo de avaliação e da interação teste × tempo de avaliação sobre as variáveis: lesão e prurido.

Variáveis	Testes	Tempo			Média	EPM	Valor-p <sup>§</sup>	Valor-p <sup>*</sup>
		0	45	90				
Lesão	1	5,0Aa	3,2Ba	1,8Cb	5,0	0,39	< 0,0001	< 0,0001
	2	4,7Aa	2,8Ba	2,1Cb	4,8			
	3	4,6Aa	4,0Aa	4,1Aa	4,2		0,0787 <sup>ns</sup>	
	Média	4,8	3,3	2,7				
	EPM		0,39					
	Valor-p <sup>†</sup>	0,7064 <sup>ns</sup>	0,0968 <sup>ns</sup>	0,0003				
Prurido	1	5,0Aa	3,1Ba	1,9Cb	3,3	0,41	< 0,0001	< 0,0001
	2	4,4Aa	2,7Ba	1,8Cb	3,0			
	3	4,1Aa	3,8Aa	4,3Aa	4,1		0,2334 <sup>ns</sup>	
	Média	4,5	3,2	2,7				
	EPM		0,41					
	Valor-p <sup>†</sup>	0,3163 <sup>ns</sup>	0,1727 <sup>ns</sup>	<0,0001				

<sup>ns</sup>: não significativo pelo teste F da análise de variância. <sup>\*</sup> Valor-p da análise de variância dos testes × tempo de avaliação; <sup>§</sup> Valor-p do desdobramento da interação do tempo × testes ( $P < 0,05$ ); <sup>†</sup> Valor-p do contraste da interação teste × tempo; EPM: Erro-padrão da média. Letras distintas minúsculas nas colunas e letras distintas maiúsculas nas linhas são estatisticamente significativas ao teste de Tukey ( $P < 0,05$ ). T1 (Teste 1) – alimento super premium sem grãos com proteína hidrolisada de frango / T2 (Teste 2) – alimento super premium com proteína fresca sem grãos / T3 (Teste 3) – alimento premium plus

Houve diferença significativa para a interação testes *versus* tempo de avaliação ( $P > 0,05$ ) e para tempo de avaliação ( $P > 0,05$ ) para as variáveis: lesão e prurido. No entanto não houve diferença significativa dos testes para essas variáveis (Tabela 2).

Tanto para a variável lesão quanto prurido houve interação entre o teste × tempo de avaliação na duração, sendo que entre o dia 0 e 45 não houve diferença significativa, e aos 90 dias o teste 3 apresentou valores maiores do que o teste 1 e 2 (Tabela 2).

Esses resultados se devem ao fato do teste 3 ser o alimento controle com proteína não hidrolisada, várias fontes proteicas e aditivos alimentares. Diversos autores relatam que alimentos com grande variedade de ingredientes podem ter mais de 6.000 antígenos, o que

explicaria o resultado encontrado no presente estudo (MORENO; TAVERA, 1999; ROUDEBUSH, 1997).

Ainda para a variável lesão houve interação entre o teste  $\times$  tempo de avaliação no tempo, sendo que dentro do teste 3 ( $P = 0,0787$ ) não houve diferença significativa. Já dentro dos testes 1 e 2 o tempo 0 apresentou valores maiores do que os tempos 45 e 90 (Tabela 2).

Este mesmo resultado também é observado para a variável prurido, onde houve interação entre o teste  $\times$  tempo de avaliação no período, sendo que dentro do teste 3 ( $P = 0,2334$ ) não houve diferença significativa. Já dentro dos testes 1 e 2 o tempo 0 apresentou valores maiores do que os tempos 45 e 90 (Tabela 2).

Pode-se inferir este efeito no prurido e lesão ao fato da formulação dos alimentos do teste 1 e 2 possuírem a mesma tecnologia livres de grãos, com designer nutricional similar e ingredientes de alta qualidade.

#### 4.1.1 Resultados do Teste de Frequência

**Tabela 3: Resumo do teste de Independência (teste exato de Fisher) para os testes  $\times$  lesão e testes  $\times$  prurido em cada tempo de avaliação.**

<b>Testes <math>\times</math> lesão</b>	<b>Valor-p<sup>1</sup></b>
Tempo 0	0,6765 <sup>ns</sup>
Tempo 45	0,6924 <sup>ns</sup>
Tempo 90	0,0799 <sup>ns</sup>
<b>Testes <math>\times</math> Prurido</b>	<b>Valor-p<sup>1</sup></b>
Tempo 0	0,9576 <sup>ns</sup>
Tempo 45	0,6945 <sup>ns</sup>
Tempo 90	0,0145*

\*: significativo a 5%; <sup>ns</sup>: não significativo; <sup>1</sup>Teste exato de Fisher é o cálculo da probabilidade, expressa na coluna do valor-p.

Na avaliação do teste de Fisher, somente houve diferença significativa ( $P = 0,0145$ ) quando comparado os alimentos com os níveis de prurido e tempo de tratamento aos 90 dias, entretanto para a variável lesão não houve diferença significativa em nenhum tempo do presente estudo

## 4.2 Resultados dos parâmetros sanguíneos

Os resultados das dosagens de IL6, IL10, FNT ALFA CD40, IGA, IGM e proteína C reativa no soro dos cães deste estudo encontram-se na tabela 2.

Tabela 4 - Efeito dos testes, do tempo de avaliação e da interação teste × tempo de avaliação sobre as variáveis: IL6, IL10, FNT ALFA CD40, IGA, IGM e proteína C reativa.

Variáveis	Testes	Tempo			Média	EPM	Valor-p <sup>§</sup>	Valor-p <sup>*</sup>
		0	45	90				
IL6 <sup>ns</sup>	1	1,65	1,56	1,88	1,70			
	2	1,96	1,85	1,32	1,71	0,18	0,1172	
	3	2,28	2,44	1,88	2,19		0,4334	
	Média	1,96	1,95	1,69				
	EPM		0,173					
	Valor-p <sup>φ</sup>		0,4193					
IL10 <sup>ns</sup>	1	67,7	77,1	111,3	85,4			
	2	70,1	84,4	66,3	73,6	8,0	0,2269	
	3	93,7	101,0	85,7	93,4		0,1066	
	Média	77,1	87,5	87,8				
	EPM		7,21					
	Valor-p <sup>φ</sup>		0,4533					
FNT ALFA CD40	1	0,60	0,63	1,17	0,80			
	2	0,65	0,82	0,97	0,81	0,08	0,0705	
	3	0,93	1,15	1,04	1,04		0,2102	
	Média	0,73b	0,87ab	1,06a				
	EPM		0,11					
	Valor-p <sup>φ</sup>		0,0135					
IGA <sup>ns</sup>	1	28,7	27,1	28,1	28,0			
	2	13,8	13,0	13,2	13,4	7,1	0,3575	
	3	24,6	22,5	20,9	22,7		0,7123	
	Média	22,4	20,9	20,7				
	EPM		4,2					
	Valor-p <sup>φ</sup>		0,2387					
IGM <sup>ns</sup>	1	130,0	119,7	108,3	119,3			
	2	96,5	91,6	87,6	91,9	15,2	0,3220	
	3	96,9	90,0	82,7	89,9		0,9493	

	Média	107,8	100,5	92,9			
	EPM		9,6				
	Valor-p <sup>φ</sup>		0,0781				
	1	50,0	22,1	19,2	30,4		
	2	24,2	15,1	8,0	15,8	6,5	0,1272
Proteína	3	14,9	13,3	8,8	12,3	0,2055	
C reativa	Média	29,7a	16,8b	12,0b			
	EPM		4,70				
	Valor-p <sup>φ</sup>		0,0030				

<sup>ns</sup>: não significativo pelo teste F da análise de variância. \* Valor-p da análise de variância dos testes × tempo de avaliação; <sup>§</sup>Valor-p do efeito de testes; <sup>φ</sup>Valor-p da análise de variância do tempo de avaliação; EPM: Erro-padrão da média. Letras distintas minúsculas nas linhas são estatisticamente significativas ao teste de Tukey ( $P < 0,05$ ). T1 (Teste 1) – alimento super premium sem grãos com proteína hidrolisada de frango / T2 (Teste 2) – alimento super premium sem grãos / T3 (Teste 3) – alimento premium plus

Não houve diferença significativa para a interação tratamento *versus* tempo de avaliação ( $P > 0,05$ ) para as variáveis: IL6, IL10, FNT ALFA CD40, IGA, IGM e proteína C reativa. Também não houve diferença significativa dos tratamentos ( $P > 0,05$ ) nas variáveis: IL6, IL10, FNT ALFA CD40, IGA, IGM e proteína C reativa. E para os tempos de avaliação não foi observada diferença estatística ( $P > 0,05$ ) para IL6, IL10, IGA, IGM.

Houve diferença significativa para os tempos de avaliação ( $P < 0,05$ ) nas variáveis: FNT ALFA CD40 e proteína C reativa (Tabela 4).

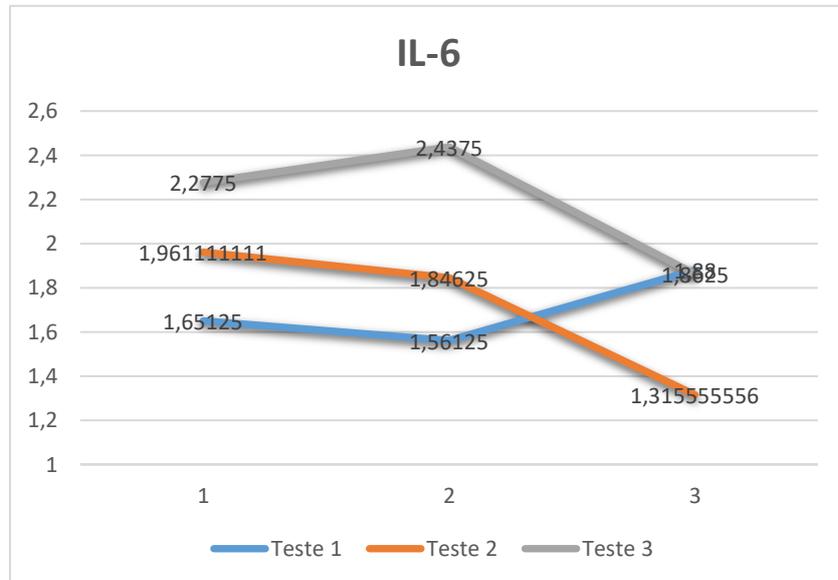
De acordo com a Tabela 4, os resultados mostram que os valores médios de IL6, IL10, IGA e IGM são estatisticamente iguais para os tratamentos, o tempo de avaliação e a interação tratamento *versus* tempo ( $P = 0,1066$ ) e na IL6 entre os tratamentos ( $P = 0,1172$ ), bem como para os tempos de avaliação da IGM ( $P = 0,0781$ ).

Para a variável FNT ALFA CD40 no tempo 90 houve maior valor do que no tempo 0, sendo os tempos 45 e 90 iguais estatisticamente e o mesmo ocorre nos tempos 0 e 45. Entretanto, no efeito dos tratamentos não houve diferença significativa ( $P = 0,0705$ ), assim como na interação ( $P = 0,9493$ ).

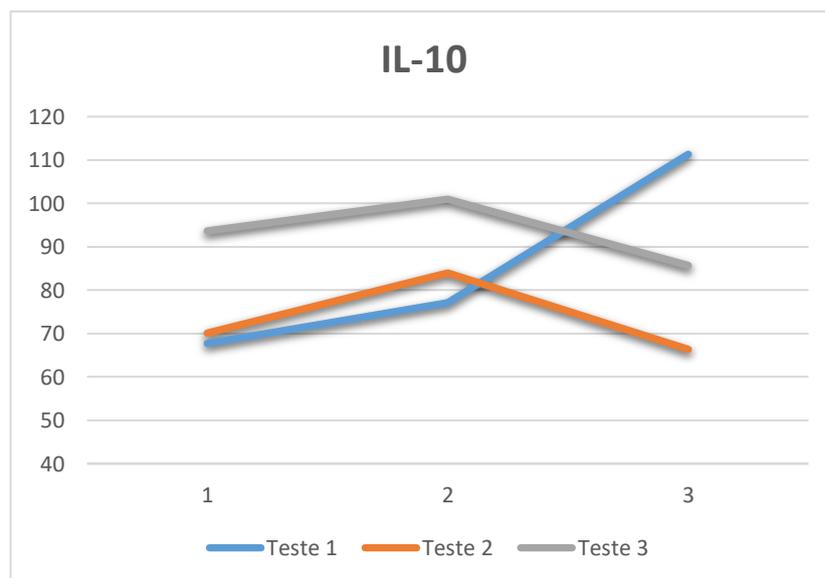
Para variável proteína C reativa no tempo 0 houve maior valor do que nos tempos 45 e 90. Já para o efeito dos tratamentos não houve diferença significativa ( $P = 0,1272$ ) e a interação desses fatores também foi não significativa ( $P = 0,2055$ ; Tabela 2).

Também se observa tendência de aumento entre os tratamentos para FNT ALFA CD40 ( $P = 0,0705$ ) e diminuição para proteína C reativa ( $P = 0,1272$ ).

#### 4.2.1 Interleucina IL-6 e IL-10



**Gráfico 3: Avaliação dos resultados de IL6 entre os dias 0, 45 e 90.**



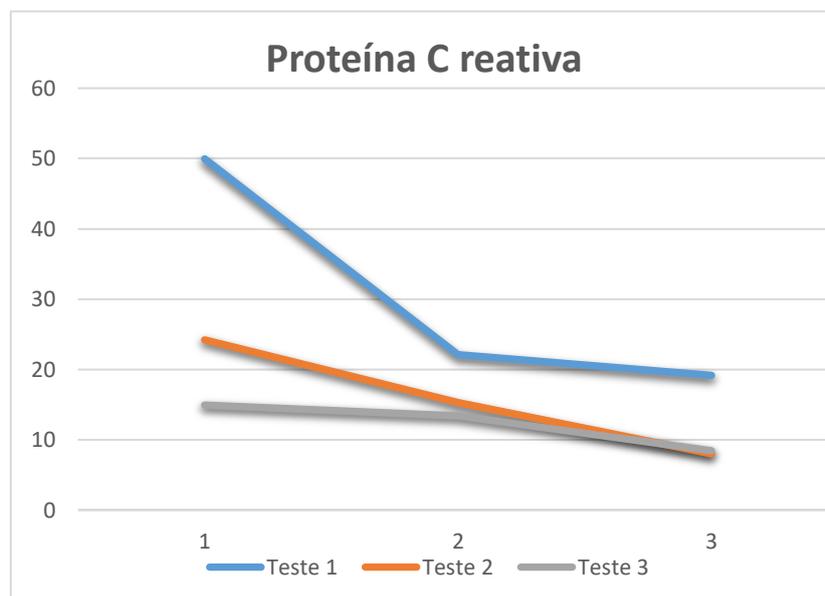
**Gráfico 4: Avaliação dos resultados de IL10 entre os dias 0, 45 e 90.**

A interleucina IL-6 apresentou uma tendência entre os tratamentos. O alimento 3 promoveu maiores valores de IL-6, enquanto o alimento 2 apresentou menores médias. Por ser uma citocina pró-inflamatória e mediadora da fase aguda da inflamação, de acordo com Pucheu-Haston et al. (2016), seu aumento possivelmente se deve ao fato de que o teste 3 é a ração

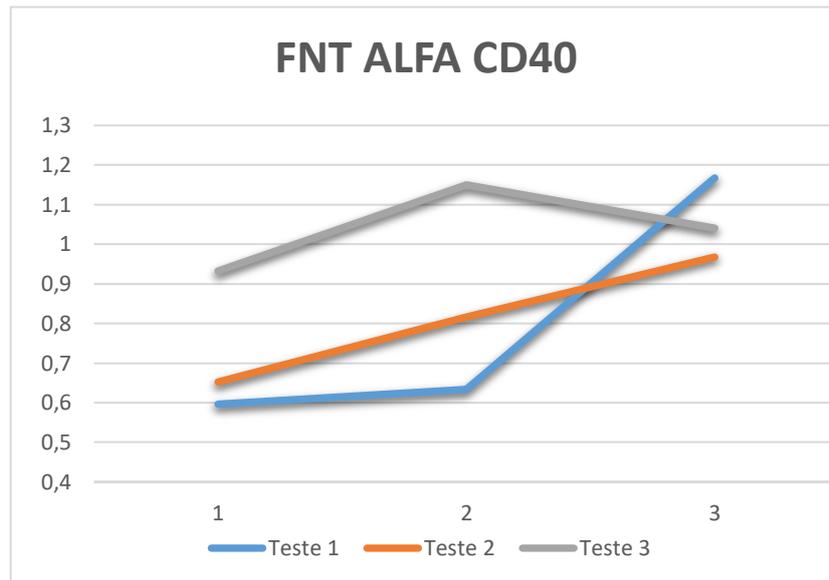
controle com proteína não hidrolisada e várias fontes proteicas já descritas como potencialmente alergênicas. Já o alimento 2 pode-se inferir que promoveu menor valor devido a formulação devido a formulação do alimento que é livre de grãos.

A interleucina IL-10 apresentou tendência de aumento no tratamento *versus* tempo, isso condiz com Benjamin et al. (1992), pois a IL-10 é uma citocina anti-inflamatória que tem como principal função a inibição de outras citocinas e, sendo assim, como a citocina IL-6 está aumentada no teste 3, a IL-10 também está seguindo o mesmo padrão, visto que no grupo 3 o prurido e as lesões de pele tiveram pouca melhora com o alimento utilizado. Pucheu-Haston et al. (2016), afirmam ainda que, estudos demonstraram seu aumento em animais alérgicos com lesões de pele, o que é comum termos em RAA.

#### 4.2.2 FNT ALFA CD40 e Proteína C reativa



**Gráfico 3: Avaliação dos resultados de Proteína C Reativa entre os dias 0, 45 e 90.**

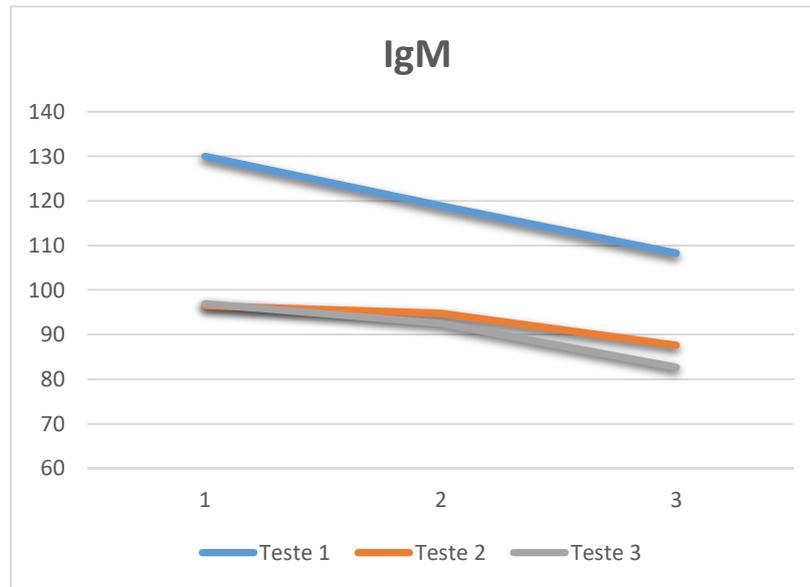


**Gráfico 4: Avaliação dos resultados de FNT CD40 ALFA entre os dias 0, 45 e 90.**

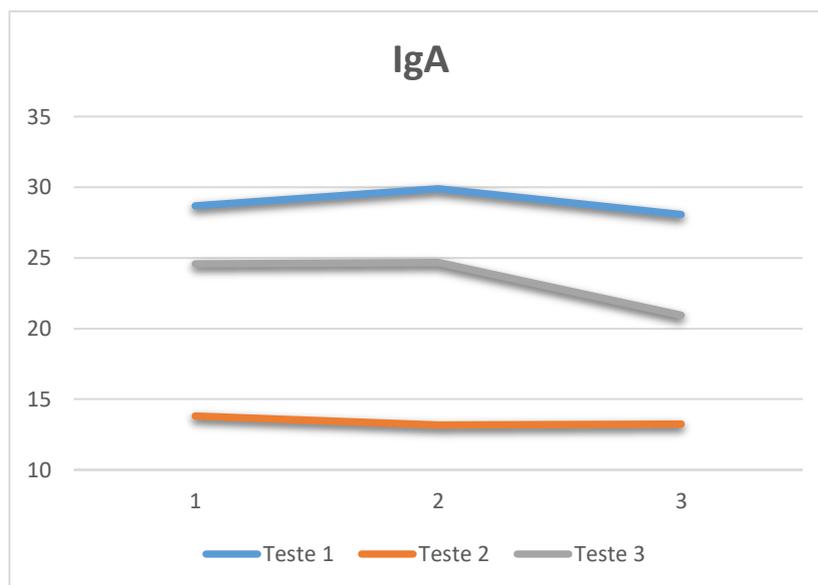
O FNT ALFA CD40 é uma glicoproteína membro da superfamília TNF, está presente na resposta inflamatória de fase aguda (PFA), tendo como indutor a IL-6 de acordo com Ozer et al. (2008) mas no estudo, assim como a proteína C reativa que também é uma glicoproteína marcadora de resposta inflamatória de fase aguda (PFA), não apresentou diferença significativa entre os tratamentos embora tenha havido tendência de aumento entre testes. Entretanto, observa-se diferença significativa entre os tempos avaliados tanto para o FNT ALFA CD40 quanto para a Proteína C reativa, onde os maiores valores foram no D90 quando comparado com D0 (gráfico 5 e 6). A concentração sanguínea do FNT ALFA CD40 pode não ter apresentado melhora em função dos estímulos de produção da IL-6 sob os hepatócitos para que produzam PFA.

A proteína C reativa diminuiu seu valor quando comparado os dias D0 com D45 e D90 dentro de cada tratamento, principalmente quando observamos o teste 1. De acordo com Aguiar (2013) e Severo et al. (2016), a Proteína C reativa é um marcador inflamatório não específico, embora seja comum em doenças autoimunes tendo sua concentração sérica alterando rapidamente em presença de quadros inflamatórios, desta forma sua redução demonstra uma reação positiva através da diminuição da resposta inflamatória, podendo estar relacionada com o uso da proteína hidrolisada de frango no teste 1. Também pode-se observar uma tendência significativa ( $P < 0,10$ ) entre os testes.

### 4.2.3 Imunoglobulina IgA e IgM



**Gráfico 7: Avaliação dos resultados de IgM entre os dias 0, 45 e 90.**



**Gráfico 8: Avaliação dos resultados de IgA entre os dias 0, 45 e 90.**

Assim como a proteína C reativa, a IgM manteve uma tendência de diminuição em suas médias quando comparado os dias D0 e D90 dentro de cada tratamento (gráfico 7). Sua redução demonstra uma reação positiva dos cães dentro do seu grupo e não estatisticamente significativa quando comparado entre os tratamentos. Ela só estará aumentada em casos de deficiência de

IgA conforme relata Grumach et al. (1998), neste estudo, a IgA não apresentou alteração, desta forma também não ocorreu resultado significativo da IgM por ser precursora de outros isotipos de imunoglobulinas.

Apesar da IgA de estar ligada a barreira protetora da mucosa intestinal como diz Ishizaka (1967), não foi observado nenhuma significância ou tendência em seus resultados entre dias, tratamentos e tratamento *versus* tempo (gráfico 8). Isso condiz com a inalteração da IgE, que costuma aumentar quando há redução da IgA, portanto é percebido que os tratamentos não afetaram a barreira protetora das mucosas, o que vai de encontro com Pali-schöll et al. (2017), que afirma que a mucosa intestinal não é o local primário de ativação de células T que levam à hipersensibilidade alimentar cutânea.

Diante do exposto no presente estudo, pode-se observar, estatisticamente, que tanto o alimento teste 1 quanto o alimento teste 2 apresentaram melhoras quando comparados com o alimento premium comercial (teste 3) em níveis de prurido e lesões. Esta melhora provém, provavelmente da inclusão de ingredientes livres de grãos, ingredientes de alta qualidade de ingredientes e designer nutricional similar. Contudo, se esses cães apresentarem outros fatores desencadeadores de reações alérgicas, como sensibilidade a elementos ambientais, torna-se inviável controlar essas inflamações exclusivamente por meio de uma dieta específica.

A inclusão de outros ingredientes como carne fresca de peixe (filés) e farinha de peixe conservada naturalmente associadas a aportes elevados de vitamina E, vitamina A, EPA em proporção mínima de 5:1 Ômega 6 e 3, também podem justificar o resultado positivo (DUCLOS, D. 2005; MULLER et al., 1989; PRÉLAUD, P.; HARVEY, R. 2006; ROUDEBUSH, P. 1997).

A proteína hidrolisada é um dos fatores que influenciam na melhora dos pacientes alérgicos (GUAGUÈRE, E.; BENSIGNOR, E. 2005, RICCI, R. et al., 2010. Neste ponto, a maior inclusão de proteínas hidrolisada de baixo peso molecular ( $100\% < 3 \text{ Da}$ ) no alimento teste 1 justifica a tendência que ela apresentou na pesquisa, e que poderia ser comprovada caso o estudo apresentasse um maior número de animais e tempo.

Os indicadores IL 6, IL 10, Proteína C Reativa e FNT $\alpha$  CD 40 auxiliam no diagnóstico da inflamação, mas não é possível basear-se somente nesses parâmetros para diagnosticar hipersensibilidade alimentar por serem marcadores de inflamação inespecíficos.

A grande intervalo entre os limites de máximo e mínimo estabelecidos pelos padrões de referências para as dosagens séricas dos parâmetros analisados (IL-6, IL-10, FNT ALFA CD40, Proteína C reativa, IgM e IgA) é um fator que afeta diretamente o coeficiente de variação

estatístico nesta pesquisa. Portanto, novos estudos devem ser conduzidos utilizando um N amostral maior e por um maior período experimental.

## **5 CONCLUSÃO**

No presente estudo, podemos concluir que houve melhora significativa dos animais que utilizaram o alimento teste 1 e teste 2 nos parâmetros de lesão e prurido, indicando que ambas as rações influenciaram na melhora, podendo ser utilizadas para controle desses parâmetros.

Os indicadores IL 6, IL 10, Proteína C Reativa e FNT $\alpha$  CD 40 auxiliam no diagnóstico da inflamação neste trabalho.

São necessários mais estudos relacionados a avaliação dos indicadores de inflamação e sua relação com reações alérgicas alimentares, com um N amostral e período experimental maior para auxiliar no diagnóstico de hipersensibilidade alimentar.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. **Cellular and Molecular Immunology**. Ed. 6<sup>a</sup>, Saunders, Philadelphia. 2003. 544 p.
- ACKERMAN, L. Food hypersensitivity: A rare but manageable disorder. **Veterinary Medicine**, v. 83, p. 1142–1148, 1988.
- AFONSO, M. V. R.; CARDOSO, J. P.; BARRETTO, S. M. P. Diagnóstico dermatopatológico em cães atendidos em um hospital veterinário. **Rev. Ciên. Vet. Saúde**, v. 5, p. 098-108, 2018.
- AGUIAR, F. J. B. *et al.* Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 59, n. 1, 2013.
- ALMEIDA, L. S. B. *et al.* Influência da Ig A nas doenças periodontais. **R. Periodontia**, v.17, n. 3, p. 30-34. 2007.
- ARAÚJO, A. P.; SANTOS, F. R.; MARTINS, R. O.; FRANCO, E. S.; NEVES, M. L. M. W.; COSTA, A. C. M. S. F. Dermatite alérgica alimentar em cães. **Brazilian Journal of Development**. v. 7, n. 08, p. 76325-76338, 2021.
- BAKER, E. Food allergy. **Vet. Clin. North Am.**, v. 4, p. 79-89, 1974.
- BENJAMIN, D.; KNOBLOCK, T. J.; DAYTON, M. A. Human B cell interleukin-10 cell lines derived from patients with acquired immunodeficiency syndrome and Burkitt's lymphoma constitutively secrete large quantities of interleukine-10. **Blood**, v. 80, n. 5, p. 1289-1298, 1992.
- BETHLEHEM, S.; BEXLEY, J.; MUELLER, R. S. Patch testing and allergen-specific serum IgE and IgG antibodies in the diagnosis of canine adverse food reactions. **Vet Immunol Immunopathol.**, v.15, n. 145, p. 582-9, 2012.
- BHAGAT, R. *et al.* Food allergy in canines: A review. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 5, n. 6, p. 1522-1525, 2017.
- BIOURGE, V. C.; FONTAINE, J.; VROOM, M. W. Diagnosis of adverse reactions to food in dogs: efficacy of a soy-isolate hydrolyzate-based diet. **J Nutr.** v. 134, n. 8 Suppl, p. 2062S-2064S, 2004.
- BRINGEL, F. A. **Avaliação morfofuncional de pele humana conservada em glicerol e submetida à radiação gama: estudo em camundongos atômicos**. 2011. 122 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Pesquisa Energética e Nucleares, Universidade de São Paulo, 2011.
- BUSSE, W. W.; LEMANSKE, R. F. Jr.; Asthma. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 5, p. 350-62, 2001.
- CARDOSO, M. S. *et al.* Apparent digestibility of protein hydrolysates from chicken and swine slaughter residues for Nile tilápia. **Aquaculture**, v. 530, p. 735720, 2021.

CARLOTTI, D. N.; REMY, D.N.; REMY, I.; POST, C. Food allergy in dogs and cats. a review and report of 43 cases. **Vet. Dermatol**, v. 1, p. 55-62, 1990.

CASE, L.; CAREY, D. P.; HIRAKAWA, D. A. **Nutrição canina e felina – Manual para profissionais**. Espanha: Harcourt brace, 1998, 424 pp.

CAVE, N. J. Hydrolyzed Protein Diets for Dogs and Cats. **Vet. Clin. Small Anim.**, v. 36, p. 1251–1268, 2006.

CERÓN, J. J.; ECKERSALL, P. D.; MATÍNEZSUBIELA, S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 34, n. 2, p. 85-99, 2005.

COLIN, M.; **Dermatite Atópica Canina**. Waltham Focus: 2005.

CORK, M. J. *et al.* Epidermal Barrier Dysfunction in Canine Atopic Dermatitis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 129, n. 8, p. 1892-1908. 2019.

COSGROVE, S. B., WREN, J.A., CLEAVER, D.M., MARTIN, D.D., WALSH, K.F, HARFST, J.A., FOLLIS, S.L., KING, V.L., BOUCHER, J.F., & STEGEMANN, M.R. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. **Veterinary Dermatology**. V. 24, n. 5, p. 479-e114, 2013.

COUTINHO, I. A. *et al.* Hipersensibilidade a corticosteroides - Uma revisão. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 28, n. 3, p. 149-160, 2020.

CRIVELLENTI, L. Z.; CRIVELLENTI, S. B. **Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais**. São Paulo, 2ª edição, Med.Vep, 2015. 880p.

CROMWELL, O. **Bioquímica de alérgenos**. In: Kay AB, editor. Alergia e doenças alérgicas. Ed.1ª, v. 2. Oxford: Blackwell Science, 1997. p. 797–811.

CRUVINEL, W. M. *et al.* Sistema Imunitário – Parte I- Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Ver. Bras. Reumatol.**, v. 50, n. 4, p. :434-61, 2010.

DAY M. J.; **The Basis of Immune - Mediated Diseases**. In: Clinical Immunology of the Dog and Cat. Ed. 2ª. Manson Publishing, UK; 2012. p. 75-93.

DELVES, P. J.; ROITT, D. The Immune System – First of two parts. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, p. 37-50, 2000.

DETHIOUX, F. **A dermatite atópica canina, um desafio para o clínico**. Focus – edição especial – Royal Canin, 2006. 55 p.

DOMINGUES, C. A. F. **Abordagem clínica da alopecia no cão**. 2001. 103 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, 2011.

DRYDEN, M.W. Flea and tick control in the 21 century: challenges and opportunities. *Vet Dermatol.* v. Oct 20, n. 5-6, p. 435-40, 2009.

DURANTI, R. G. **Dermatite trofoalérgica (alergia alimentar) em cães: revisão de literatura.** 2012. 43 p. Trabalho apresentado para conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS), Rio Grande do Sul, 2012.

ECKERSALL, P. D.; BELL, R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, v.185, p.23–27, 2010.

ELIAS PM, HATANO Y, WILLIAMS ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* v. 121, p.1337–1343, 2008.

FERNANDES, M. E. **Alergia Alimentar em Cães.** 2005. 104 p. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

GARCIA-NAVARRO, C. E. K., **Manual de hematologia veterinária.** São Paulo: Varela, 2005. cap. 9, p. 151.

GOUVEIA, A. C. C. **Avaliação do efeito do Mycobacterium bovis e BCG sobre a resposta imunológica em modelo murino de alergia pulmonar.** 2012. 93 p. Tese (Doutorado em Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012.

GOVIER, R. **The Canine Autoimmune System.** 2019. Disponível em: <https://www.whole-dogjournal.com/health/the-canine-autoimmune-system/>. Acesso em: 20 jan. 2023.

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J. **Veterinary dermatopathology: a macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease.** Saint Louis, Mosby: 1992. p.117-9.

GROSS, T. L. *et al.* **Doenças perivasculares da derme. Doenças de pele do cão e do gato: diagnóstico clínico e histopatológico.** 2. Ed. São Paulo: Rocca, 2009. cap. 9, p. 194- 230;

GROSS, T. L. *et al.* Skin diseases of the dog and cat. clinical and histopathologic diagnosis. Oxford: Blackwell Science. **Food Allergy**, p. 206-207, 2005.

GRUMACH, A. S.; JACOB, C. M. A.; PASTORINO, A. C. Deficiência de IgA: avaliação clínico-laboratorial de 60 pacientes do Instituto da Criança. **Rev. Ass. Med. Brasil**, v. 44, n. 4, p. 277-282, 1998.

GUAGUÈRE, E.; BENSIGNOR, E. **Dermatites pruriginosas.** *In:* Terapêutica dermatológica do cão. São Paulo: Roca, 2005a. cap. 14, p. 204-215.

GUAGUÈRE, E.; BENSIGNOR, E. **Regimes hipoalergênicos.** *In:* Terapêutica dermatológica do cão. São Paulo: Roca, 2005b. cap. 6, p. 59-67.

GUILFORD, W. G. Adverse reactions to foods: a gastrointestinal perspective. **Compend. Contin. Educ.**, v. 16, p. 957-69, 1994.

GUILFORD, W. G. et al. Prevalence and causes of food sensitivity in cats with chronic pruritus, vomiting and diarrhea. **Journal of Nutrition**, v. 128, p. 2790S–2791S, 1998.

HALLIWELL, R. E.; DEBOER, D. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (III): the role of antibodies in canine atopic dermatitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3-4, p. 159–167, 2001;

HALLIWELL REW. Revised nomenclature for veterinary allergy. **Vet Immunol Immunopathol.** V. 114, p.207–8, 2006.

HARVEY, R. G., MCKEEVER, P. J. **Manual colorido de dermatologia do cão e do gato – diagnóstico e tratamento.** 1.Ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. cap. 1, p. 25-28.

HARVEY, R.; HALL, E. Alergia/intolerância alimentar. **Veterinary Focus, Descalvado, SP: Royal Canin**, v. 19, n. 1, p. 36-41, 2009.

HEINRICH, P. C.; CASTELL, J. V.; ANDUS, T. Interleukin-6 and the acute phase response. **Biochem J.**, v. 265, n. 3, p; 621-636, 1990.

HILL, P. B.; LAU, P.; RYBNICEK, J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 18, n. 5, p. 301-308, 2007.

ISHIZAKA, K.; ISHIZAKA, T. Identification of Gamma E-antibodies as a carrier of reaginic activity. **J. Immunol.**, v. 99, p. 1187-1198, 1967.

JACKSON, H. A. Food allergy in dogs - clinical signs and diagnosis. **European Journal of Companion Animal Practice**, v. 19, n. 3, p. 230-233, 2009.

JASMIN, P. **Monograph of the major canine dermatoses.** Clinical handbook on canine dermatology. 2<sup>a</sup> Ed. [S.l.]: Virbac, 2001. cap. 2, p. 23-158.

JOHANSSON, S. G. O. *et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. **Allergy Clin. Immunol.**, v. 113, n. 5, p. 832-836, 2004.

KAY, A. B. Allergy and allergic diseases. First of two parts. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 1, p. 30-7, 2001.

LESSOF, M. H. **Alergia: aspectos clínicos e imunológicos.** São Paulo: Roca; 1988.

LESSOF, M. H. *et al.* Food allergy and intolerance in 100 patients-local and systemic effects. **Q. J. Med.**, v. 49, p. 259-71, 1980.

LOEFFLER, A. *et al.* Dietary trials with commercial chicken hydrolysate diet in sixty-three pruritic dogs. **Veterinary Record.**, v. 24, 2003.

LÓPEZ, J. Dermatitis y reacciones adversas a los alimentos. **Revista de Veterinária**, v. 4, n. 5, p. 1-16, 2008.

- MACKAY, F. *et al.* Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )-induced cell adhesion to human endothelial cells is under dominant control of one TNF receptor type, TNFR55. **J. Exp. Med.**, v. 177, p. 1277-128, 1993.
- MEDLEAU, L.; LATIMER, K. S.; DUNCAN, J. R. Food hypersensitivity in a cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 189, p. 692–695. 1986.
- MEDZHITOV, R.; JANEWAY, C. Jr. Innate immunity. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, p. 338-44, 2000.
- MENCALHA, R. N. **Atlas de dermatologia em cães e gatos – de A à Z**. Curitiba, 1ª Ed., MedVep, 2019.
- MODELLI, T.G. **Principais dermatopatias alérgicas em cães- Revisão de literatura**. 2012. 37p. Trabalho de conclusão de curso de especialização Latu-Senso, apresentado à UCB, para obtenção do título de especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais. 2012.
- MORARIU, S. *et al.* Actualities in diagnosis of food allergy dermatitis (FAD). **Lucrari Stiintifice Medicina Veterinara**, v. 43, n. 1, p. 13-20, 2010;
- MORENO, E. C.; TAVERA, F. J. T. Hipersensibilidad alimentaria canina. **Veterinaria Mexico**, v. 30, n. 1, p. 67-77, 1999.
- MULLER, G. H., KIRK, R. W., SCOTT, D. W. **Dermatologia dos pequenos animais**. 3º Ed. São Paulo: Manole; 1985. p 424-28.
- MULLER, G. H., KIRK, R. W., SCOTT, D. W. **Nutritional skin diseases in small animal**. *In: Dermatology*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1989. p. 796-806.
- NAIK S, BOULADOUX N, WILHELM C, MOLLOY MJ, SALCEDO R, KASTENMULLER W *et al.* Compartmentalized Control of Skin Immunity by Resident Commensals. **Science**, v. 337, p. 1115–1119, 2012.
- NASCENTE, P. S. *et al.* Hipersensibilidade Alimentar em Cães e Gatos. **Revista Clínica Veterinária**, n. 64. p. 60-66, 2006.
- OLIVRY, T.; SOUSA, C. A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): general principles of therapy. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3-4, p. 311-316, 2001.
- OXER, D. S. **Interação entre as vias de sinalização CD40/CD40L e os PPARs**. 2008. 92 p. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.
- PAIVA, C. P. N. *et al.* Presença de Imunossupressão de Imunoglobulina A (IgA) em cães atópicos. **Medvep Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária**, v. 4, n. 13, p. 21-30, 2016.

PALI-SCHÖLL, I. *et al.* Comparing immediate-type food allergy in humans and companion animals — revealing unmet needs. **Allergy**, v. 72, n. 11, p. 1643-1656, 2017.

PASTORELLO, E. A. *et al.* Role of the elimination diet in adults with food allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 84, p. 475–483, 1989.

PATERSON, S. **Allergic skin disease. Manual of skin diseases of the dog and cat.** 2<sup>a</sup> ed. Oxford: Blackwell Publishing. p. 182-196, 2008.

PAVAN, T. L. R. **Concentrações séricas das citocinas Interleucina-2 (IL-2), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-10 (IL-10), Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) e Proteína Quimiotática de Monócitos-1 (MCP-1) em cães com linfoma multicêntrico.** 2016. 89 p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2016.

PONTE, E. V.; RIZZO, J. A.; CRUZ, A. A. Inter-relação entre asma, atopia e infecções helmínticas. **J. Bras. Pneumol.**, v. 33, n. 3, p. 335-342, 2007.

PRADA, F. Hipersensibilidade alimentar de cães. **Nosso clínico**, v. 2, n. 8, p. 6-10, 1999.

PRÉLAUD, P.; HARVEY, R. Nutritional dermatoses and the contribution of dietetics in dermatology. *In*: PIBOT, P.; BOURGEOIS, V.; ELLIOT, D. (Ed.). **Encyclopedia of canine clinical nutrition.** 4<sup>o</sup> Ed. Aimargues: Royal Canin, 2006. cap. 2, p. 61-95.

PROSSER, C. S. Alergia alimentar em cães e o papel da dieta hipoalergênica. **Informativo técnico Royal Canin**, 2014. Disponível em: < [https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/vetsmart-contents/Documents/DC/RoyalCanin/Informativo\\_Tecnico\\_Alergia\\_Alimentar\\_Caes\\_Dieta\\_Hipoalergenica.pdf](https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/vetsmart-contents/Documents/DC/RoyalCanin/Informativo_Tecnico_Alergia_Alimentar_Caes_Dieta_Hipoalergenica.pdf)>. Acesso em: 20 jan. 2023.

PUCHEU-HASTON, C. M. Atopic dermatitis in the domestic dog. **Clinics in Dermatology**, v. 34, n. 2, p. 299–303, 2016.

REEDY, L. M.; MILLER, J.R. Allergic skin diseases of dogs and cats. **Philadelphia: W.B.Saunders.** Food hypersensitivity; 1989. p. 147-148.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Fundamentos de Robbins: patologia estrutural e funcional.** Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 6<sup>a</sup> Ed; 2001. 766 p.

RONDELLI, M. C. H. *et al.* A retrospective study of canine cutaneous food allergy at a Veterinary Teaching Hospital from Jaboticabal, São Paulo, Brazil. **Ciência Rural**, v. 45, n. 10, p. 1819-1825, 2015.

ROSSER, E. J. *In*: **Proceedings of the 6th Annual General Meeting, of the American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology;** 1990; San Francisco, United States. San Francisco. p 47, 1990.

ROSSER, E. J. Diagnosis of food allergy in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 203, p. 259–262, 1993.

ROTHEWELL, N. J. Functions and mechanisms of interleukin 1 in the brain. **Trends Pharmacol Sci.**, v. 12, p. 430-436, 1991.

ROUDEBUSH, P. Reações adversas aos alimentos: alergias. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.). **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 4.ed. São Paulo: Manole, 1997. 1. cap. 56, p. 367-373.

ROUDEBUSH, P., GUILFORD, W. G.; SHANLEY, K. J. Adverse reactions to food. *In*: Hand, M.S., Thatcher, C.D., Remillard, R.L., and Roudebush, P., Eds. **Small Animal Clinical Nutrition**. Missouri: Mark Morris Institute, 2000. p. 431-453.

ROUDEBUSH, P.; GUILFORD, W. G.; JACKSON, H. A. Adverse reactions to food. *In*: HAND, M. S. et al. (Ed.). **Small animal clinical nutrition**. 5ª Ed. Missouri: Mark Morris Institute, 2010. cap. 31, p. 609-625;

RÚPOLO, B. S.; MIRA, J. G. S.; JUNIOR, O. K. Deficiência de IgA. **Jornal de Pediatria**, v. 74, n. 6, p. 433-440, 1998.

SALZO, P. S.; LARSSON, C. E. Hipersensibilidade Alimentar em Cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, p. 598-605, 2009.

SAMPSON, H. A. Ige mediated food intolerance. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 81, p. 495-504, 1988.

SANTORO, D. Terapias em Dermatite Atópica Canina: Uma Atualização. **Veterinário. Clin. N. Am. Pequeno Anim. Pratique**, v. 49, p. 9-26, 2019.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Small animal dermatology**, 6ª Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001, p. 574-601.

SECHI, G. V. **Avaliação Comparativa entre o Prick Test e o Teste Intradérmico no Diagnóstico da Sensibilidade a Ácaros em cães com Dermatite Atópica**. 2017. 50 p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Escola de Ciências da Vida - Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Paraná, 2017.

SEVERO, J. S. *et al.* Avaliação da proteína c reativa como marcador inflamatório e de seu potencial para monitoração terapêutica em casos de pênfigo foliáceo e de piodermite superficial na espécie canina. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 13, n. 3, p. 40-40, 2016.

SOARES, M. **Avaliação de hidrolisados proteicos de subprodutos de frango e suíno na nutrição do camarão-branco-do-pacífico**. 2019. 99 p. Tese (Doutorado em Aquicultura) – Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2019.

TAYLOR, S. L. *et al.* Food allergens: Structure and immunologic properties. **Annals of Allergy.**, v. 59. p. 93– 99, 1987.

TZARD, I. R. **Imunologia Veterinária**. 10 Ed. Editora Elsevier. 2019.

VAN DER VELDEN, V. H. *et al.* Selective development of a strong Th2 cytokine profile in high-risk children who develop atopy: risk factors and regulatory role of IFN-gamma, IL-4 and IL10. **Clin. Exp. Allergy**, v. 31, n. 7, p. 997-1006, 2001.

VERLINDEN, A. *et al.* Food allergy in dogs and cats: a review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 46, p. 259-273, 2006.

VON MUHLEN, C. A ; BENDER, A. L. . Testes Laboratoriais Aplicados à Imunologia Clínica. In: Julio C Voltarelli; Eduardo A Donadi; Ivan F de Carvalho; Karla Arruda; Paulo Louzada JR; Willy Sarti. (Org.). Imunologia Clínica na Prática Médica. 1a.ed.São Paulo: Atheneu, 2008, v. 1, p. 75-96.

VON RUEDORFFER, U.; FISCH, R.; PEEL, J.; ROOSJE, P.; GRIOT—WENK, M.; WELLE, M. Flea bite hypersensitivity: new aspects on the involvement of mast cells. **Veterinary Journal**, Utrecht, v. 165, n.2, p. 149-156, 2003.

WALTON, G. S. Skin responses in the dog and cat to ingested allergens. **Vet. Rec.**, v. 81, p. 709-13, 1967.

WHITE, P. D. Atopia. In: BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: clínica de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 1998. p. 343-351.

WILLS, J. M. Diagnosing and managing food sensitivity in cats. **Veterinary Medicine**, v. 87. p. 884–892, 1992.

WILLS, J.; HALLIWEL, R. **Dietary sensitivity**. In: Wills JM, Simpson KW, editors. The Waltham book of clinical nutrition of the dog and cat. Oxford: Pergamon; 1994. p.167-88.

ZHANG, L. *et al.* Role of the microenvironment in mantle cell lymphoma: IL-6 is an important survival factor for the tumor cells. **Blood**, v. 120, p. 3783–3792, 2012.

## ANEXO

## Anexo 1



### Análise Visual das lesões de pele

Nome: _____		Data: ___/___/___	
<b>ANÁLISE VISUAL DAS LESÕES DE PELE DE CÃES COM HIPERSENSIBILIDADE ALIMENTAR</b>			
Comparação das lesões de pele, se é <b>MELHOROU</b> , <b>PIOROU</b> ou <b>SE MANTEVE IGUAL</b> quando analisado o <b>dia 0</b> e o <b>dia 90</b> do teste.			
Topografia das lesões dia 0		Topografia das lesões dia 90	
<p><b>Escala Analógica Visual:</b></p> <p>Cão normal – 1  Dermatite leve – 2  Dermatite moderada – 3  Dermatite moderadamente intensa – 4  Dermatite intensa – 5  Dermatite extremamente intensa - 6</p> <p><b>Escala de Prurido:</b></p> <p>Classe 1 (1-2): cão se coça normalmente, como qualquer cão;  Classe 2 (3-4): cão se coça e se morde ocasionalmente;  Classe 3 (5-6): cão se coça e se morde frequentemente, mas não excessivamente;  Classe 4 (7-8): cão se coça e se morde muito frequentemente, aparentando-se desconfortável;  Classe 5 (9-10): cão se coça e se morde quase constantemente, aparentando-se muito desconfortável.</p>		<p><b>Escala Analógica Visual:</b></p> <p>Cão normal – 1  Dermatite leve – 2  Dermatite moderada – 3  Dermatite moderadamente intensa – 4  Dermatite intensa – 5  Dermatite extremamente intensa - 6</p> <p><b>Escala de Prurido:</b></p> <p>Classe 1 (1-2): cão se coça normalmente, como qualquer cão;  Classe 2 (3-4): cão se coça e se morde ocasionalmente;  Classe 3 (5-6): cão se coça e se morde frequentemente, mas não excessivamente;  Classe 4 (7-8): cão se coça e se morde muito frequentemente, aparentando-se desconfortável;  Classe 5 (9-10): cão se coça e se morde quase constantemente, aparentando-se muito desconfortável.</p>	