

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

GRAZIELE VANDRESEN

**EFICÁCIA DA RAÇÃO DE SOJA HIDROLISADA E DA COMIDA CASEIRA COM
PROTEÍNA ORIGINAL NO CONTROLE DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES.**

(Efficiency of hydrolyzed soya protein dry feed and homemade food with original protein source in control of atopic dermatitis in dogs)

SÃO JOSÉ DOS PINHAIS

2014

GRAZIELE VANDRESEN

**EFICÁCIA DA RAÇÃO DE SOJA HIDROLISADA E DA COMIDA CASEIRA COM
PROTEÍNA ORIGINAL NO CONTROLE DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES**

(Efficiency of hydrolyzed soya protein dry feed and homemade food with original protein source in control of atopic dermatitis in dogs)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, área de concentração Saúde Animal, da Escola de Ciências Agrárias e Medicina Veterinária da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Marconi Rodrigues de Farias

SÃO JOSÉ DOS PINHAIS

2014



**ATA Nº 0057 E PARECER FINAL DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL DA ALUNA GRAZIELE VANDRESEN**

Aos vinte e oito dias do mês de agosto do ano de dois mil e quatorze, às 8:30 horas, realizou-se na sala D-14, térreo, Bloco 02, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, localizado no Campus de Curitiba, Rua Imaculada Conceição, nº 1155, Prado Velho – Curitiba – PR, a sessão pública de defesa da Dissertação da mestranda Grazielle Vandresen, intitulada: **“EFICÁCIA DA RAÇÃO DE SOJA HIDROLISADA E DA COMIDA CASEIRA COM PROTEÍNA ORIGINAL NO CONTROLE DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES”**. A mestranda concluiu os créditos exigidos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal, segundo os registros constantes na secretaria do Programa. Os trabalhos foram conduzidos pelo Professor orientador e Presidente da banca, Dr. Marconi Rodrigues de Farias (PUCPR), auxiliado pelos Professores Doutores Luiz Henrique de Araújo Machado (UNESP) e Vânia Oliveira de Carvalho (UFPR). Procedeu-se à exposição da Dissertação, seguida de sua arguição pública e defesa. Encerrada a fase, os examinadores expediram o parecer final sobre a Dissertação, que nos termos do Artigo 53 do Regulamento deste Programa de Pós-Graduação, foi considerada Aprovado.

Prof. Dr. Marconi Rodrigues de Farias (Presidente)

Assinatura [Assinatura]

Prof. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado (UNESP)

Assinatura [Assinatura]

Profa. Dra. Vânia Oliveira de Carvalho (UFPR)

Assinatura [Assinatura]

Proclamado o resultado, o Presidente da Banca Examinadora encerrou os trabalhos, e para que tudo conste, eu Caroline Nocera Bertton, confiro e assino a presente ata juntamente com os membros da Banca Examinadora.

São José dos Pinhais, 28 de agosto de 2014.

[Assinatura]
Profa. Dra. Cristina Santos Sotomaior

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal

[Assinatura]
Caroline Nocera Bertton

Secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal

SUMÁRIO

	Página
AGRADECIMENTOS	vi
FORMATO DA DISSERTAÇÃO	vii
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	x
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE QUADROS	xii
LISTA DE FIGURAS	xiii
CAPÍTULO 1	1
1 INTRODUÇÃO	1
2 DEFINIÇÃO	2
3 ALÉRGENOS ALIMENTARES – TROFOALÉRGENOS	3
4 IMUNOPATOGÊNESE DA ALERGIA ALIMENTAR	5
4.1 Tolerância oral	6
4.2 Mecanismo de desenvolvimento da hipersensibilidade alimentar	7
5 IMUNOPATOGÊNESE DA REAÇÃO ADVERSA A ALIMENTOS EM CÃES COM DERMATITE ATÓPICA (DA)	8
6 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	9
6.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da reação adversa a alimentos	9
6.2 Aspectos clínicos e epidemiológicos da dermatite atópica induzida por alimentos.....	10
7 DIAGNÓSTICO	12
7.1 Uso de proteínas hidrolisadas	15
7.2 Desafio dietético	17
7.3 Uso a longo prazo das proteínas hidrolisadas	18
8. TRATAMENTO	18

CAPÍTULO 2	20
RESUMO	20
ABSTRACT	21
1 INTRODUÇÃO	22
2 OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo Geral	24
2.2 Objetivos específicos	24
3 MATERIAL E MÉTODOS	24
3.1 Comitê de ética	24
3.2 Seleção da amostra	25
3.3 Delineamento experimental	25
3.4 Critérios de Inclusão	25
3.5 Critérios de exclusão e perda amostral	26
3.6 Protocolo experimental	26
3.7 Avaliação clínica	29
3.8 Análises estatísticas	30
4 RESULTADOS	31
4.1 Dados epidemiológicos gerais	31
4.2 Resultado dos cães diagnosticados com dermatite atópica induzida por alimentos.....	33
(DAIA).	33
4.3 Comparação entre os grupos de cães com DAIA.....	39
5. DISCUSSÃO	41
6. CONCLUSÃO	47
APÊNDICES	54
ANEXOS	57

“Pesquisar é ver o que os outros viram, e
pensar o que nenhum outro pensou.”

Albert Szent-Gyorgy

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por ter colocado em minha vidas pessoas maravilhosas e oportunidades incríveis.

Quero agradecer imensamente meus pais, Leonir Roberto Vandresen e Rosane Vargas Vandresen, por todo amor, toda dedicação e por me darem tudo de melhor sempre. Agradeço a eles pela educação passada e pelas oportunidades que me proporcionaram, sem o esforço de vocês nada disso seria possível.

Obrigada ao meu irmão Guilherme que mesmo distante esta sempre perto de mim. Eu amo vocês!

Ao meu amor, Gabriel, que junto dele tudo se tornou mais fácil, mais tranquilo, mais sereno. Obrigada pela ajuda nos momentos difíceis pela paciência e pelo amor que tens por mim. Obrigada por me fazer querer ser sempre uma pessoa melhor.

Agradeço minhas amigas Marina Figueiredo e Caroline Bosson pelo amor de irmã, por me ampararem nos momentos de solidão e por estarem do meu lado incondicionalmente desde os meus primeiros anos de vida.

Aos demais amigos que estiveram comigo nessa caminhada, Greicy, Dévaki, Thay, Silvia, Juliane e Marcia vocês são essenciais pra mim. Ao meu novo amigo estrangeiro Jorge Barcena pela ajuda nos momentos de sufoco e correções dos trabalhos.

Ao meu orientador Marconi Rodrigues de Farias, o qual me deu a oportunidade de trabalhar e estudar nesta pesquisa. Obrigada por todo conhecimento passado e por ser uma pessoa admirável tanto no âmbito pessoal como no científico.

A todos os residentes e funcionários da Unidade Hospitalar de Animais de Companhia da PUCPR, que me ajudaram neste projeto.

Um agradecimento especial a empresa Royal Canin que forneceu parte da ração utilizada neste projeto.

Enfim, agradeço a todos que estão presentes em minha vida e que me ajudaram direta e indiretamente na realização deste trabalho! MUITO OBRIGADA!

FORMATO DA DISSERTAÇÃO

A presente dissertação é composta por capítulos, a metodologia aplicada nos mesmos foi de acordo com as normas de Vancouver Modificada.

O capítulo 1. Trata-se da revisão de literatura, abordando a hipersensibilidade alimentar em cães.

O capítulo 2. Refere-se ao estudo da eficácia da ração de soja hidrolisada e da comida caseira no controle dos sinais clínicos da dermatite atópica em cães.

As referências dos capítulos encontra-se em lista única ao final da dissertação.

RESUMO

EFICÁCIA DA RAÇÃO DE SOJA HIDROLISADA E DA COMIDA CASEIRA COM PROTEÍNA ORIGINAL NO CONTROLE DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES

(Efficiency of hydrolyzed soya protein dry feed and homemade food with original protein source in control of atopic dermatitis in dogs)

A dermatite atópica é uma doença crônica, pruriginosa, recorrente com alta incidência em cães. Conhecer a natureza dos alérgenos é vital para a aplicação de medidas adequadas à abordagem desta doença, visto que o contato do cão com o alérgeno é o seu principal fator desencadeante. Os alérgenos alimentares ou trofoalérgenos são componentes específicos do alimento ou de seus ingredientes, capazes de precipitar o eczema atópico em 19,6% a 30% dos cães com dermatite atópica. O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da ração de soja hidrolisada e da comida caseira com proteína original no controle do prurido crônico, avaliado pela escala de Rybnicek (2009), e quadro lesional, avaliado pelo CADLI (Plant, 2012) em cães com dermatite atópica induzida por alimentos durante 60 dias. Para isso foram utilizados 28 cães, independentes de raça e ambos os sexos, separados em dois grupos com 14 animais cada, um grupo consumindo ração hidrolisada de soja e outro grupo consumindo comida caseira com fontes de proteína e carboidratos originais. Nenhum dos animais incluídos no estudo receberam medicamento sistêmico durante todo protocolo de dieta. Os dados coletados foram todos analisados estatisticamente pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Mood's e considerado o nível de significância mínimo de 5%. Os animais diagnosticados com dermatite atópica induzida por alimentos do grupo alimentado com ração hidrolisada de soja apresentaram uma minimização no escore de prurido nos dias +15, +30, +45 e +60 ($p < 0.01$) em relação ao dia 0. Já os cães do grupo alimentado com comida caseira não apresentaram diferença significativa ($p > 0.05$) nos 60 dias de tratamento em relação ao momento inicial da pesquisa. Pelo índice de lesão corporal os cães tratados com ração hidrolisada de soja obtiveram uma melhora parcial nos dias, +45 ($p < 0.05$) e +60 ($p < 0.01$) em relação ao dia 0, enquanto que os cães do segundo grupo não obtiveram diferença estatística ($p > 0.05$) nos 60 dias de tratamento em relação aos dados iniciais. Assim, a ração hidrolisada de soja se mostrou mais efetiva para controle parcial dos sinais clínicos da dermatite atópica induzida por alimentos, porém não sendo eficaz para controlar totalmente a doença, servindo então como coadjuvante no tratamento dos cães com dermatite atópica.

Palavras-chave: Trofoalérgenos, atopia, alergia alimentar, proteínas hidrolisadas.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic recurrent disease, itchy, with high incidence in dogs. Know the nature of allergens is vital to the implementation of appropriate measures to approach this disease, since the dog's contact with the allergen is the main triggering factor. Food allergens or specific food ingredients are capable of precipitating atopic eczema in 19.6% to 30% of dogs with atopic dermatitis. The present study aimed to evaluate the efficiency of hydrolyzed soya protein dry food and homemade food with native protein in the control of chronic itching, reported by Rybnicek scale(2009), and lesional box, rated by CADLI (2012) in dogs with food-induced atopic dermatitis (FIAD) to 60 days. For those, 28 dogs independent breed and both sex were divided into two groups with 14 animals each, one group consuming hydrolyzed soya protein dry food and other group consuming homemade food with original protein. None of the animals included in the study received systemic medication throughout diet protocol. The collected data were all analyzed statistically by non-parametric Kruskal-Wallis, followed by Mood's test and found the minimum significance level of 5%. The animals diagnosed with FIAD from hydrolyzed soya protein dry food group showed a minimizing the itching score on days +15, +30, +45 and +60 ($P < 0.01$) as compared to day 0. Already dogs from the homemade group showed no significant difference ($p > 0.05$) in the 60 days of treatment compared to the initial time of the survey. At the level of injury dogs treated with hydrolyzed soy diet had a partial improvement on day 45 ($p < 0.05$), and 60 ($P < 0.01$) as compared to day 0, while dogs in the second group did not have statistical difference ($p > 0.05$) in the 60 days of treatment compared to baseline data. Thus, hydrolyzed soy protein dry food was more effective for partial control of clinical signs of atopic dermatitis induced by food, but not being fully effective in controlling the disease, then serving as an adjunct in the treatment of dogs with atopic dermatitis.

Keywords: Atopy, food allergy, hydrolyzed proteins

LISTA DE ABREVIATURAS

AD	Atopic dermatitis
ALD	Atopic dermatitis <i>like</i>
AGE	Ácidos graxos essenciais
CADLI	Canine atopic dermatitis lesion index
CEUA	Comissão de Ética no Uso Animal
CD	Células dendríticas
COX 2	Ciclooxigenase 2
DA	Dermatite atópica
DAIA	Dermatite atópica induzida por alimentos
DHA	Ácido docosahexaenoico
EPA	Ácido eicosapentaenóico
FLG	Filagrina
FIAD	Food induced atopic dermatitis
HA	Hipersensibilidade alimentar
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucinas
kDa	Quilo daltons
NI	Não identificado
NK 1.1	Células natural killers 1.1
PGE2	Prostaglandina E2
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
TGF	Transforming Growth Factor
Th	Células T helper

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Dados epidemiológicos dos cães incluídos no estudo pertencentes ao grupo alimentado com ração de soja hidrolisada (Grupo SH)._____	32
Tabela 2. Dados epidemiológicos dos cães alimentados com comida caseira com proteína original (Grupo DC), incluídos no estudo. _____	33
Tabela 3. Dados epidemiológicos dos cães incluídos no estudo, diagnosticados com dermatite atópica induzida por alimentos (DAIA). _____	34

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1. Famílias de alérgenos alimentares identificados na medicina e seu alimento de origem. _____	4
Quadro 2. Alimentos já relatados como alergênicos para cães com base em estudos de casos. _____	5
Quadro 3. Comparação dos sinais clínicos entre dermatite atópica stricto sensu e dermatite atópica precipitada por alimentos. _____	12
Quadro 4. Rações hipoalergênicas com proteínas originais e hidrolisadas comercializadas no Brasil. _____	14

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. A) Desgranulação dos mastócitos frente a uma proteína intacta. B) Não desgranulação dos mastócitos frente a proteínas hidrolisadas. _____	16
Figura 2. Ração Hypoallergenic Royal Canin® com proteína de soja hidrolisada fornecida aos proprietários dos animais incluídos no grupo SH. _____	28
Figura 3. Preparação do alimento caseiro com proteína original para distribuição aos cães pertencentes ao grupo DC. A) Processo de cozimento do arroz integral com adição de óleo de canola. B) Separação e moagem da carne de cordeiro para cozimento. C) Alimento pronto e embalado em sacos plásticos para congelamento e distribuição. _____	29
Figura 4. Distribuição entre as raças de cães atópicos selecionados para o estudo. ___	31
Figura 5. A) Cão, poodle, fêmea, 9 anos, no momento inicial da alimentação com ração de soja hidrolisada (dia 0), com intenso eczema e alopecia em região periocular. B) Mesmo cão após 30 dias de dieta com melhora na inflamação periocular e início da repilação, e C) Região periocular sem sinais de inflamação da pele e repilada aos 60 dias da dieta. _____	35
Figura 6. Cão, pastor alemão, 7 anos, fêmea, do grupo alimentado com comida caseira a base de cordeiro que apresentou melhora superior a 80%. Alopecia auto-induzida e eritema no membro pélvico direito no dia 0 de tratamento, e após 60 dias de dieta, com melhora do quadro lesional. _____	36
Figura 7. Demonstração gráfica dos 28 cães incluídos no estudo, apresentando as porcentagens de cães diagnosticados com DAIA, a porcentagem dos cães com melhora clínica sem recidivas e porcentagem de animais sem melhora durante a dieta, dentro de cada grupo (Grupo SH e Grupo DC). _____	36
Figura 8. Valores das medianas, representadas pelos pontos nas barras, na análise lesional de CADLI, dos oito cães com DAIA alimentados com ração de soja hidrolisada (Grupo SH), nos dias +15, +30, +45 e +60. _____	37

- Figura 9. Valores das medianas, representadas pelos pontos nas barras, na análise de prurido pela escala de Rybnicek, dos oito cães com DAIA pertencentes ao grupo SH, nos dias +15, +30, +45, e +60. _____ 38
- Figura 10. Valores das medianas, representadas pelos pontos nas barras, dos sete cães do grupo alimentado com comida caseira, diagnosticados com DAIA pela escala de CADLI nos dias +15, +30, +45 e +60. _____ 38
- Figura 11. Valores das medianas, representada pelos pontos nas barras, dos sete animais diagnosticados com DAIA do grupo DC, pela escala de Rybnicek nos dias +15, +30, +45 e +60. _____ 39
- Figura 12. Comparação das medianas pela escala de CADLI entre os cães do grupo SH e DC diagnosticados com DAIA. _____ 39
- Figura 13. Comparação entre as medianas do escore de prurido estabelecidos pela escala de Rybnicek entre os cães diagnosticados com DAIA dos grupos SH e DC, onde foi observado diferenças significativas no dia +60 ($p \leq 0.01$). ___ 40

CAPÍTULO 1

REAÇÕES ADVERSAS AO ALIMENTO – REVISÃO (Adverse Reactions to Food – Review)

1 INTRODUÇÃO

A hipersensibilidade alimentar ou alergia alimentar é uma reação adversa a um alérgeno de origem alimentar, de natureza imunológica geralmente associada a prurido intenso, primário e perene em cães e gatos (Biourge et al., 2004). Em cães, as reações adversas ao alimento estão inseridas dentre as principais dermatopatias alérgicas, sendo a terceira em importância quanto a frequência, precedida apenas da dermatite alérgica à saliva de artrópodes e a dermatite atópica (Gross et al., 2009).

As reações adversas ao alimento são responsáveis por uma variedade de sinais clínicos e distúrbios que envolvem a pele, sistemas digestório e respiratório, e podem ser atribuídas a mecanismos mediados ou não por IgE (Sicherer e Sampson, 2010). O diagnóstico muitas vezes é difícil, pois a detecção de IgE específico ao trofoalérgeno não indica, necessariamente, a alergia clínica. Assim sendo, dietas de exclusão e o desafio oral, em caráter cego ou duplo cego, são ainda a principal forma para confirmar o diagnóstico da alergia alimentar (Sicherer e Sampson, 2010).

Recentemente um grupo de pesquisadores apoiou a ideia de que o alimento pode ser um fator extrínseco, e precipitar ou exacerbar sinais clínicos de dermatite atópica em cães (Olivry et al., 2010). Assim, os sinais clínicos da dermatite atópica (DA) podem estar associados à sensibilização a fatores ambientais (dermatite atópica *stricto sensu*), a alérgenos alimentares (reações adversas ao alimento com sinais clínicos de DA) ou com ALD (dermatite atópica *like*), o qual geralmente é não dependente de IgE alérgeno-específico (Favrot et al., 2009).

Esta revisão tem como objetivo discutir novos conceitos, a imunopatogenia, os aspectos epidemiológicos, clínicos e diagnósticos da hipersensibilidade alimentar, além da eficácia do uso de rações hidrolisadas para controle dos sinais clínicos da dermatite atópica em cães.

2 DEFINIÇÃO

Alergia alimentar é definida como um efeito adverso resultante de uma resposta imunológica específica a um alérgeno de origem alimentar, e que pode ser reproduzido após exposição a um dado alimento (Boyce et al., 2010). Esta pode ser enquadrada como uma hipersensibilidade verdadeira em alguns pacientes, enquanto que em outros, representa intolerâncias alimentares, em razão de idiossincrasias não imunológicas (Groos et al., 2009).

Em humanos a hipersensibilidade alimentar (HA) afeta aproximadamente de 6 a 8% das crianças e 3 a 4% dos adultos (Nowak e Sampson, 2006). Em adição, 40% das crianças com dermatite atópica moderada a grave tem os sintomas agravados pela exposição a proteínas alimentares. Em cães, a incidência de reações cutâneas adversa relacionadas ao alimento é estimada em 5 a 20% (Carlotti, 2014), e acredita-se que cães com dermatite atópica podem ter eczema precipitado por trofoalérgenos em 19,6 a 30% dos casos, e podem ou não apresentar morbidades gastrentéricas (Marsella, 2006; Farias, 2007).

Não tem sido observado predileção sexual e a idade do aparecimento de alergia alimentar pode variar de alguns meses a mais de 10 anos de idade (Carlotti, 2014).

Boxer, cocker e springer spaniel, collie, dálmata, west white highland terrier, labrador e o pastor alemão são declaradamente as raças de maior risco a terem hipersensibilidade alimentar, mas estas observações não foram confirmadas estatisticamente (Proverbio et al., 2010).

Os sinais clínicos dermatológicos da hipersensibilidade alimentar em cães podem ser inespecíficos e imitar qualquer outra dermatite alérgica. Prurido não sazonal pápulas, eritema, descamação, escoriações, erosões, dermatite piotraumática, colarinhos epidérmicos, otite externa, pododermatite e disqueratose são os sinais clínicos mais comuns (Proverbio et al., 2010).

Prurido em orelhas e condutos auditivos, além de lambedura perianal são padrões atribuídos à alergia alimentar, e podem muitas vezes ser vistos de forma isolada (Gaschen e Merchant, 2011).

3 ALÉRGENOS ALIMENTARES – TROFOALÉRGENOS

Alérgenos alimentares ou trofoalérgenos são definidos como componentes específicos do alimento ou seus ingredientes, geralmente de natureza proteica, mas as vezes também, haptenos químicos que provocam reações imunoalérgicas e o desenvolvimento dos sinais clínicos característicos da doença (Boyce et al., 2010).

Em princípio qualquer alimento pode desencadear uma reação adversa (Martín et al., 2004). Embora um número limitado de ingredientes têm sido identificados como causadores de alergia alimentar, sabemos que os trofoalérgenos são tipicamente glicoproteínas solúveis em água, com peso molecular entre 10 a 70 kDa, relativamente estáveis ao calor, ácidos e resistentes à ação de proteases (Sicherer e Sampson, 2010). Na hipersensibilidade alimentar em cães, este tamanho não está bem estabelecido, porém estudos mostram que o alérgeno ofensor apresenta um peso molecular entre 11 a 45 kDa (Miller et al., 2013).

Na medicina, as proteínas identificadas como potencialmente alergênicas são classificadas em famílias (Quadro 1), podendo haver reações cruzadas entre trofoalérgenos do mesmo grupo ou entre os grupos familiares (Sampson, 1999; Miller et al., 2013; Jackson, 2014).

Na medicina veterinária muito pouco foi esclarecido sobre alérgenos alimentares. Recentemente, foram identificados em um estudo sorológico em cães que o IgG bovino, presente no leite de vaca, e a fosfoglucomutase, presente nas carnes bovina e ovina, são os principais alérgenos responsáveis pela reação adversa a alimentos. O IgG ovino, albumina do soro de frango, albumina sérica bovina e duas proteínas da soja também já foram relatadas em estudos in vitro (Roudenbush, 2013).

Roudebush (2013), também observou em um estudo com 330 cães que, carne bovina, produtos lácteos, frango ou trigo representaram mais de 78% da fonte de trofoalérgenos relacionados à alergia alimentar em cães, enquanto que ovos, soja, cordeiro, porco, peixe e milho são causas incomuns, e o arroz, a carne de peru e de pato são raramente implicadas. Estes dados correspondem com outros estudos que apontam a carne bovina como responsável por 60% dos casos de alergia alimentar,

seguidos da soja (38%), frango (28%), leite (28%), milho (25%), trigo (24%) e ovo (20%) (Miller et al., 2013).

Quadro 1. Famílias de alérgenos alimentares identificados na medicina e seu alimento de origem.

Trofoalérgeno	Alimento de origem
Proteína animal	
Caseínas; α , β e γ Globulinas	Leite
Tropomiosinas	Crustáceos
Parvalbumina	Peixes
Ovalbumina	Ovo
Proteína vegetal	
Bet v 1	Frutas, soja, vegetais
Cupin	Nozes, legumes, sementes
Prolamina	Cereais, frutas, vegetais
Cisteína protease C1	Soja, kiwi
Profilinas	Frutas, vegetais, legumes
Thaumatín-like	Cereja, maçã
Proteínas transportadora de lipídeos	Frutas e cereais

Fonte: Adaptado de Sampson HA, 1999 e Jackson HA, 2014.

A carne de cordeiro costumava ser habitualmente incluída nas dietas de eliminação para animais alérgicos, no entanto, casos de reação adversa a trofoalérgenos encontrados nesta carne também têm sido frequentemente reportado (Martín et al., 2004)(Quadro 2).

Na maioria dos casos, o prurido é devido a um ou mais alérgenos. Alguns estudos relatam que 80% dos cães hipersensíveis são intolerantes a uma ou duas proteínas e 64% a duas ou mais (Miller et al., 2013). Embora seja teoricamente possível, aditivos ou conservantes não são considerados como uma das causas de

alergias alimentares em cães e gatos (White, 1997). Segundo Jack (2007), não há relatos documentando tal reação em animais.

Dados recentes sugerem que os anticorpos IgE para epítopos de carboidratos também podem ser um fator importante na anafilaxia em pessoas, mas não há atualmente nenhum dado sobre a existência de IgE contra epítopos de carboidratos em cães e gatos (Gaschen e Merchant, 2011).

A sensibilização aos antígenos presentes no alimento geralmente ocorre por um período de até dois anos ou mais, antes de ocorrer manifestações clínicas (Carlotti, 2012).

Quadro 2. Alimentos já relatados como alergênicos para cães com base em estudos de casos.

	Carne Bovina	Cordeiro	Frango	Leite	Milho	Ovos	Soja	Trigo
Martín et. al. (2004)	X	X		X				
Day (2005)	X		X	X	X	X	X	X
Osborn (2006)	X		X	X	X		X	X
Griffin (2007)					X		X	
Larsson e Salzo (2009)	X		X					
Roudebush (2013)	X		X	X				X

Fonte: Arquivo pessoal.

4 IMUNOPATOGENESE DA ALERGIA ALIMENTAR

A base imunológica da alergia alimentar em animais domésticos não está bem caracterizada (Gross et al., 2009). As reações a alimentos incluem reações alérgicas e

reações inflamatórias não alérgicas, e até reações não imunológicas aos componentes dos alimentos (Carlotti, 2012). Essas reações são classificadas de acordo com o mecanismo imunológico envolvido, e podem ser imediatas (mediadas por IgE), mistas (que envolvem mecanismo mediados por IgE e células T) e não mediadas por IgE (citotóxicas).

A intolerância alimentar é um termo geral que descreve uma resposta anormal ao alimento ou a um aditivo alimentar ingeridos, que não são de natureza imunológica (Halliwell, 2011), são inespecíficas e individuais, e incluem mecanismos farmacológicos, metabólicas ou podem ser idiossincráticos, e estão normalmente relacionadas com a liberação de histamina ou de toxinas produzidas por contaminação bacteriana (Miller et al., 2013, Jackson, 2014).

4.1 Tolerância oral

No trato gastrointestinal há uma ampla exposição a várias proteínas da dieta, e apesar disto, apenas alguns indivíduos reagem adversamente a alimentos, o que demonstra que há mecanismos imunológicos que contribuem para o desenvolvimento da tolerância oral (Gaschen e Merchant, 2011).

A Tolerância oral é um estado de anergia perante potenciais alérgenos (Kennis, 2006). Ela se desenvolve com exposições repetidas de baixas doses de antígeno através da via oral (Jackson, 2014). Para que a tolerância oral ocorra é necessário que a barreira do trato gastrointestinal esteja intacta, e as células T regulatórias como as células CD8+, Th3, Tr1, CD4+ e CD25+ e células T NK 1.1 têm um papel fundamental para o seu desenvolvimento. Essas células migram até os linfonodos locais e estimulam a produção de citocinas supressoras como a IL 10 e TGF- β (Gaschen e Merchant, 2011; Jackson, 2014) responsáveis pela homeostase das células T reguladoras (Miller et al., 2013).

A falha para induzir a tolerância oral pode resultar no desenvolvimento de hipersensibilidade alimentar.

4.2 Mecanismo de desenvolvimento da hipersensibilidade alimentar

Em humanos, a imaturidade do sistema imunológico e do trato gastrointestinal predispõe lactentes jovens à alergia alimentar. Em comparação com crianças mais velhas e adultos, bebês tem menor acidez gástrica e peristaltismo, além de menor atividade de enzimas pancreáticas. Com isso, a permeabilidade intestinal é maior, e resulta em concentrações mais elevadas de proteínas alimentares intactas na circulação, o que provavelmente conduz a uma estimulação do sistema imune e o desenvolvimento de sensibilização IgE dependente (Nowak e Sampson, 2006).

Recentemente foi observado que um marcador para a expressão de células T regulatórias (Foxp3) encontra-se reduzido em animais jovens e idosos, quando comparados a cães saudáveis de meia idade. Estes achados podem apoiar a tese da reduzida tolerância oral nestes grupos etários (Junginger et al., 2012). Porém, mesmo no intestino maduro, cerca de 2% de alérgenos alimentares ingeridos são absorvidos e transportados por todo o corpo de uma forma intacta (Nowak e Sampson, 2006).

Acredita-se que a maioria dos casos de alergia alimentar é composta por reações de hipersensibilidade do tipo I, não obstante reações mistas ou mediadas por células também podem ocorrer (Sampson, 2010).

As reações do tipo I são caracterizadas pela produção de anticorpos IgE e pela ativação de mastócitos (Kennis, 2006). Quando ocorre a primeira exposição antigênica na mucosa intestinal, os alérgenos são processados pelas células apresentadoras de antígenos (como por exemplo, células dendríticas e macrófagos) e são subsequentemente apresentadas para células T auxiliares (Th0), em conjunto com células MHC classe II (Sampson, 1999; Kennis, 2006; Jackson, 2014).

Em seguida há proliferação e geração de células do tipo Th2 que desempenham um papel na ativação das células B. As células Th2 ativadas secretam citocinas como as interleucinas (IL) -4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que conduzem à troca de classe de anticorpos das células plasmáticas para formação de IgE específica para o alimento (Kennis, 2006; Solé et al., 2007; Gaschen e Merchant, 2011).

As imunoglobulinas E ligam-se a receptores específicos (FceR1 α) de alta afinidade, presentes na superfície de mastócitos. Após a reexposição ao antígeno, dá-

se então, a ligação de moléculas de IgE adjacentes e indução da desgranulação dos mastócitos o que resulta na liberação de mediadores inflamatórios como a histamina e eicosanoides (Jackson, 2014).

Clinicamente as reações IgE mediadas são caracterizadas por início agudo, e geralmente ocorrem duas horas após a exposição oral ao alérgeno (Sampson, 1999) e podem envolver a pele, o trato gastrintestinal e o sistema respiratório.

5 IMUNOPATOGENESE DA REAÇÃO ADVERSA A ALIMENTOS EM CÃES COM DERMATITE ATÓPICA (DA).

Aproximadamente 85% dos pacientes com DA têm níveis séricos elevados de IgE, e cerca de 85% destes têm evidência de anticorpos IgE específicos para alimentos e alérgenos inalantes (Sampson, 2003; Jackson et al., 2005). Alérgenos alimentares podem precipitar ou exacerbar a dermatite atópica geralmente por mecanismos mediado por células ou IgE dependentes, e seus sinais clínicos geralmente ocorrem dois dias após a exposição ao trofoalérgeno (Jackson, 2014).

Na imunopatogenese da dermatite atópica, assim como na alergia alimentar, o papel de anticorpos IgE específicos envolve vários tipos celulares. As células de Langerhans, que são as células apresentadoras de antígenos da pele, são mais numerosas em lesões de dermatite atópica e possuem anticorpos IgE alérgeno-específicos em sua superfície os quais são altamente eficientes na promoção de respostas Th2 (Sampson, 2003).

Em adição, nos últimos anos, numerosos estudos confirmaram que mutações de perda de função no gene filagrina (FLG) estão associados com o desenvolvimento da dermatite atópica. Esta proteína é importante para a diferenciação epidérmica, descamação, e para a função de barreira da pele, e sua deficiência tem sido reconhecida como a maior contribuinte para a formação do eczema, já que está associada com o aumento da perda de água transepidérmica o que resulta no desenvolvimento de eczema (Lack, 2012).

Existe, portanto, a hipótese de que a exposição cutânea a proteínas alimentares por meio de uma barreira de pele alterada leva a sensibilização alérgica.

As proteínas alimentares podem penetrar na pele, sendo então absorvidos pelas células de Langerhans levando a uma resposta Th2 e produção de IgE por células B (Lack, 2012).

6 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

6.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da reação adversa a alimentos

Alguns autores tem observado que 20 a 35% dos casos de prurido não sazonal em cães é devido a reações adversas ao alimento (Carlotti, 2014). Estas reações são caracterizadas de acordo com sua resposta imunológica e podem acometer desde cães com alguns meses, até animais acima de 10 anos de idade (Proverbio et al., 2010).

A sensibilização aos antígenos presentes no alimento geralmente ocorre por um período de até dois anos ou mais, antes de ocorrer manifestações clínicas (Carlotti, 2012).

Prurido não sazonal, localizado ou generalizado, é o sinal clínico mais comum na alergia alimentar (Favrot et al., 2010). Em 47% dos casos, ele pode ser *sine materia*, ou seja, sem lesão, embora isto geralmente seja visto no início da doença. Geralmente é intenso, contínuo, e a administração de glicocorticoides tem eficácia variada na maioria dos casos (Carlotti, 2014).

Otite externa tem se mostrado um sinal clínico de suma importância na alergia alimentar em cães. Foi observado em um estudo que a otite externa estava presente em até 80% dos casos de alergia alimentar (Loeffler et al., 2006), semelhante ao observado em outro estudo, que mostrou a otite externa como principal sinal de alergia alimentar em 26% de 19 casos (Chesney, 2002).

Outras regiões que podem ser acometidas são porção distal dos membros (61% dos casos), região inguinal (53%) e as axilas, membros torácicos e região periorbital (31% a 37%) (Gaschen e Merchant, 2011).

Eritema e erupções papulares são lesões comuns, embora alopecia auto-induzida, escoriações, crostas, liquinificação e hiperpigmentação possam estar presentes em casos crônicos (Griffin e Deboer, 2001).

Dermatite piotraumática, foliculite, malasseziose, pododermatite, furunculose perianal e seborreia são complicações secundárias bastante comuns (Carlotti, 2014).

A reação adversa a alimentos também pode induzir urticária, angioedema, prurido crônico em áreas não atópicas, como na linha média dorsal e região lombosacral. Mais raramente já foram observados vasculite, eritema multiforme, síndrome de Wells e oniquite simétrica lupóide em cães com HA (Ferreira, 2013). Casos de adenite sebácea e dermatites fúngicas, resultantes de alergia alimentar também já foram reportadas.

Embora a exposição a alérgenos de alimentos ocorra através do trato digestório, apenas 20-30% dos cães têm sinais gastrintestinais (Gaschen e Merchant, 2011).

Sinais gastrintestinais como vômito e diarreia, comumente descritos na medicina, são observados em apenas 10 a 15% dos cães (Carlotti, 2014). Porém um estudo de Jackson (2007) reportou a presença de vômito, colite e borborigmos em 50 a 60% dos cães. Loeffler et al., (2006) reportaram que 65% dos pacientes com alergia alimentar apresentam sinais gastrintestinais. Picco et al. (2008) observaram 31% enquanto Favrot et al. (2010) 26%. Ou seja, sinais gastrintestinais podem variar de menos de 10% para mais de 60% dos casos.

6.2 Aspectos clínicos e epidemiológicos da dermatite atópica induzida por alimentos

O alimento pode ser um fator extrínseco e precipitar ou agravar os sinais clínicos de dermatite atópica em cães em 13 a 30% dos casos (Hillier e Griffin 2001). Loeffler et al. (2006) reportaram que 40% dos cães com dermatite atópica podem ter a doença agravada pelo alimento. Chesney (2002) demonstrou que 33% dos casos de DA são induzidos por alimento, enquanto Favrot et al. (2010) 23%.

A dermatite atópica *lato sensu* pode ser clinicamente diagnosticada em dermatite atópica induzida pelo alimento (DAIA), em dermatite atópica *stricto sensu* que é a

dermatite atópica associada à sensibilização a alérgenos ambientais, e em dermatite atópica *like* cuja reações geralmente não são IgE dependentes (Favrot et al., 2010).

Nestes casos, geralmente são acometidos animais intradomiciliados, independente do gênero sexual, entre seis meses e três anos de idade, com sinais de prurido crônico, perene, alesional e intenso.

Cães com dermatite atópica induzida por alimentos apresentam, na maioria dos casos, sinais clínicos idênticos aos de DA *stricto sensu*, como lesões faciais, interdigitais, otite externa bilateral e envolvimento de axilas e região inguinal. Alguns estudos sugerem que pequenas diferenças existem na apresentação clínica de cães que sofrem DAIA e DA *stricto sensu*, estas diferenças estão demonstradas no quadro 3. Em adição, um estudo de 63 cães na Suíça com dermatite atópica induzida pelo alimento (DAIA) relata que 20 cães (31%) tiveram diarreia e/ou vômito crônico (Picco et al., 2008). No entanto, estudos anteriores relatam uma taxa de prevalência menor de 10% a 20%, tendo a maioria dos cães sinais gastrintestinais leves, como flatulência (Chesney, 2002). Um estudo multicêntrico prospectivo de cães com DA relata prevalência de 26,3% de sinais gastrentéricos entre os cães com DAIA, enquanto que apenas 10,5% em cães com DA *stricto sensu* (Gaschen e Merchant, 2011).

Quadro 3. Comparação dos sinais clínicos entre dermatite atópica *stricto sensu* e dermatite atópica precipitada por alimentos.

	Dermatite atópica induzida por alimentos	Dermatite atópica <i>stricto sensu</i>
Idade de início	<que 1 ano	Raramente < 1ano
Sazonalidade	Ausente	Eventualmente
Prurido primário	47%	63%
Resposta a corticóides	64%	85%
Prurido perianal e perioral	Mais frequente	
Malasseziose	43%	20%
Sinais gastrentéricos	31%	Nenhum

Fonte: Adaptado de Carlotti DN, 2014.

7 DIAGNÓSTICO

A avaliação diagnóstica da alergia alimentar é baseada na história e sinais clínicos do paciente, e está intimamente ligada com a resposta a terapia utilizada.

A implementação de uma dieta de exclusão é necessária para confirmação das reações adversas ao alimento. A melhora total ou parcial do prurido durante a dieta de eliminação é o principal critério para suspeita de alergia alimentar. O diagnóstico é então confirmado pela recorrência dos sinais clínicos, quando um alimento previamente administrado é reintroduzido na dieta (Gaschen e Merchant, 2011).

Outros exames como o teste intra-dérmico, teste de sensibilidade cutânea por retalho (*patch test*) e a avaliação sérica de IgE alérgeno-específica para alimentos, não

têm valor diagnóstico em cães, devido a sua baixa sensibilidade e especificidade (Carlotti, 2012).

O princípio do regime de privação oral consiste em subtrair do animal suspeito, os trofoalérgenos potencialmente responsáveis pelos transtornos cutâneos (Guaguèree Besignor, 2005). O período ideal para exclusão dietética parece ser de 9 a 10 semanas, porém em alguns casos são necessários até 12 semanas para se notar uma melhora clínica (Rosser, 2014)

O mais importante no momento da seleção de uma dieta é escolher uma fonte proteica que o animal não tenha tido acesso de forma regular (Osborn, 2006), ou seja, fornecer fontes proteicas exclusivas na dieta do animal suspeito.

Historicamente, as dietas caseiras têm sido utilizadas como padrão ouro para o diagnóstico da reação adversa a alimentos. Para isto, pode se iniciar a dieta com uma fonte proteica e de carboidratos originais. Dentre as fontes proteicas mais utilizadas estão a carne de cordeiro, peixe branco, pato, coelho e canguru (Rosser, 2014), que apresentam baixos índices de reações adversas em cães, assim como o arroz e a batata como fonte de carboidratos (Roudebush, 2013). O preparo destes alimentos deve ser, preferencialmente, pelo cozimento, assados ou grelhados e sem adição de condimentos durante o preparo (Rosser, 2014).

Todavia, existem limitações associadas à dietas caseiras com fontes de proteínas originais. A princípio, algumas fontes de proteína podem ser caras para alguns proprietários ou só podem ser encontrados em quantidades limitadas. Em segundo lugar, dietas caseiras implicam trabalho do proprietário no preparo do alimento. A falta de comprometimento do proprietário geralmente é a maior razão para o fracasso no tratamento, estudos mostram que a taxa de abandono nesses casos é maior comparados aos cães alimentados com ração comercial (Loeffler et al., 2006).

Além disso, dietas caseiras geralmente não são balanceadas (Kennis, 2006). Para cães clinicamente saudáveis, a curta duração da dieta de exclusão não deve levar a grandes deficiências nutricionais, porém, cães jovens ou com morbidades progressas, devem ser cuidadosamente avaliados antes de recomendar uma dieta caseira (Kennis, 2006).

A dieta deve ser preparada em proporção 1:1 de proteínas e carboidratos, porém pode-se utilizar uma porção menor de proteínas por razões financeiras (Kennis, 2006). A quantidade a ser fornecido ao animal é de dois copos (500ml) da mistura cozida para cada 10 kg de peso corporal, por dia (Rosser, 2014).

Quando da impossibilidade de preparar os alimentos para os animais, pode-se optar por alimentos comerciais com restrição de antígenos, denominadas de rações hipoalergênicas, como: Purina LA (salmão) Iams FP (peixe e batata); KO (canguru e aveia); Hills D/D (carne de pato ou peixe, com arroz); ou Waltham com carne de peixe e arroz (Bichard e Sherding, 2008). No Brasil, as dietas hipoalergênicas com proteínas originais e hidrolisadas disponíveis comercialmente estão indicadas no quadro 4.

Essas dietas hipoalergênicas são alimentos com restrições proteicas e devem ser usadas na composição diagnóstica apenas quando representarem dietas com proteínas originais, ou seja fontes proteicas que nunca foram oferecidas ao animal (Osborn, 2006).

Quadro 4. Rações hipoalergênicas com proteínas originais e hidrolisadas comercializadas no Brasil.

Ração	Proteínas	Carboidratos	Lípídeos
Premier Nutrição Clínica Hipoalergênico	Carne de cordeiro	Arroz	Óleo de soja
Vet Life Hypoallergenic	Peixe	Arroz integral	Óleo de peixe
Equilíbrio VeterinaryHypoallergenic	Proteína hidrolisada de soja	Arroz e batata	Óleo de peixe
Hypoallergenic Royal Canin	Proteína hidrolisada de soja	Arroz	Óleo de soja refinado

Fonte: Arquivo pessoal.

7.1 Uso de proteínas hidrolisadas

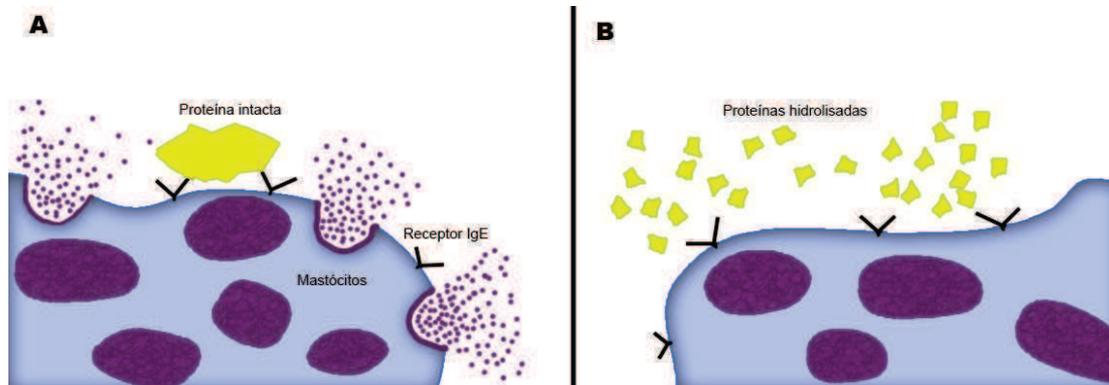
Há mais de 50 anos, as proteínas hidrolisadas são utilizadas para substituir aminoácidos presentes no leite materno, principalmente para a gestão de alergia ao leite de vaca em lactentes. Em contraste, as dietas formuladas para cães que usam hidrolisados proteicos são mais recentes (Cave, 2006).

O principal objetivo da hidrólise proteica em dietas especializadas é a alteração da antigenicidade desta proteína, ou seja, eliminar os alérgenos existentes e epítomos alergênicos, o que impede o reconhecimento imunológico dos pacientes já sensibilizados pela proteína na sua forma intacta (Cave, 2006).

Quando uma proteína é reconhecida e consegue estabelecer uma ponte entre duas moléculas de IgE, ela induzirá a desgranulação de mastócitos (Figura 1A). A hidrólise proteica pode, então, ser capaz de impedir a união desta proteína com duas moléculas de IgE e impedir a desgranulação destas células, bem como o aparecimento dos sinais clínicos (Figura 1B) (Cave, 2006). Desta forma, o animal pode permanecer oligossintomático ou assintomático.

A massa molecular mínima para que ocorram ligações simples nos receptores dos mastócitos parece ser algo entre 0,97 kDa e 1,4 kDa (Cave, 2006), e para que se estabeleça a ligação entre os dois receptores de IgE é necessário um peso mínimo de 3 e 5 kDa (Cave, 2006).

Figura 1. A) Desgranulação dos mastócitos frente a uma proteína intacta. B) Não desgranulação dos mastócitos frente a proteínas hidrolisadas.



Fonte: Arquivo pessoal.

A antigenicidade de uma proteína é determinada pela sua estrutura física, e os métodos específicos pelos quais sua antigenicidade é reduzida incluem o tratamento térmico, a manipulação do pH, a hidrólise enzimática e a filtração. Porém, dentre esses tratamentos, a clivagem de uma molécula de proteína, em pequenos fragmentos, através de hidrólise enzimática é a maneira mais viável (Cave, 2006).

A hidrólise das proteínas é conseguida pelo uso de enzimas proteolíticas e o hidrolisado resultante varia de acordo com a composição do composto de origem. A especificidade das enzimas proteolíticas escolhidas e o método pelo qual a hidrólise é realizada é o que garantem a qualidade final do composto. Por isso, alguns hidrolisados podem conter uma variedade de fragmentos, que variam de tamanho a partir de aminoácidos individuais.

A remoção desses fragmentos maiores chama-se ultra filtração. A ultra filtração molecular tem uma influência significativa sobre a qualidade do produto final, mas adiciona um custo considerável ao produto (Cave, 2006).

Portanto, para a seleção inicial de uma dieta rica em proteínas hidrolisadas, considera-se que nenhuma das rações comerciais garanta a completa ausência de todos os alérgenos. É prudente escolher uma dieta que não contenha uma fonte proteica em que o paciente já tenha se exposto, e possa estar sensibilizado.

Em um estudo realizado por Jackson et al (2003), 21% dos cães que eram hipersensíveis a soja e milho, não reagiram frente a uma dieta com soja hidrolisada.

Em outro estudo realizado por Ricci et al. (2010), 12 cães com sinais clínicos de dermatite alérgica após exposição a carne de frango, 11 obtiveram melhora nos sinais clínicos quando alimentados com frango hidrolisado, enquanto que um animal não melhorou significativamente. Uma revisão sistemática realizada por Olivry e Bizikova em 2010, mostrou 11 estudos que evidenciaram uma alergenicidade reduzida em alimentos hidrolisados para cães com hipersensibilidade alimentar.

7.2 Desafio dietético

Assim que se completar o período de dieta com proteína original, a remissão dos sinais clínicos deve ser avaliada e contabilizada pelo clínico e pelo proprietário. Os animais que apresentarem remissão parcial ou completa dos sinais clínicos dermatológicos e do prurido, devem então fazer o desafio oral com o alimento pregresso, por um período de até 14 dias. O diagnóstico é então confirmado quando há recorrência dos sinais clínicos frente a essa reexposição (Rosser, 2014).

Os alimentos a serem desafiados devem ser, não somente a ração, mas também, todos os petiscos oferecidos ao animal, como palitos, biscoitos, suplementos, medicamentos com palatabilizantes, petiscos humanos, entre outros. Para isso, cada tipo de alimento deve ser fornecido, seguindo uma sequência de exposição, e cada vez que os sinais clínicos recorrerem frente ao alimento agressor, o animal deve ser novamente alimentado com a dieta de eliminação original, até os sinais clínicos melhorarem (Rosser, 2014).

Em casos onde o prurido é intenso, durante o início da eliminação dietética, é necessário a instituição de tratamento oral com glicocorticoides em doses decrescentes por um período de três semanas. Em adição, casos de infecções secundárias como piodermite superficial, malasseziose e disqueratose, deve-se fazer o tratamento adequado dessas afecções no início da dieta experimental (Rosser, 2014).

7.3 Uso a longo prazo das proteínas hidrolisadas

Dietas a longo prazo só devem ser recomendadas se o alimento é completo e balanceado (Cave, 2014).

Muito tem sido estudado sobre as deficiências nutricionais causadas pelo uso a longo prazo de dietas hidrolisadas. Apesar da maior digestibilidade e melhor absorção das proteínas hidrolisadas, tem-se observado, na medicina, crescimento reduzido, baixos níveis de albumina no soro e aumento da uréia sérica em crianças alimentadas com proteínas hidrolisadas desde o nascimento até alguns meses de vida, quando comparados a uma alimentação por proteína intacta ou leite materno (Cave, 2006).

Entretanto, estes aspectos nutricionais são vistos em fórmulas extensivamente hidrolisadas e não em fórmulas moderadamente hidrolisadas, tais como aquelas disponíveis em dietas comerciais veterinárias. Portanto, é pouco provável que o grau de hidrólise usado pelas dietas disponíveis atualmente estejam associada a um efeito nocivo sobre animal (Cave, 2006).

Protocolos foram estabelecidos pela Associação Americana de Agentes de Controle de Alimentação (AAFCO) juntamente com a Federação Industrial Europeia de Alimento Pet (FEDIAF) para determinar os alimentos verdadeiramente balanceados para uso em dietas a longo prazo (Cave, 2014). Os alimentos adequados para uso a longo prazo em dietas de eliminação são: Royal Canin Hypoallergenic, Royal Canin Sensitivity Control, Nestle-purina HA e Nestlé-purina DRM.

8. TRATAMENTO

O tratamento da alergia alimentar requer evitar os alimentos ofensivos. Porém em casos de animais com dermatite atópica, por se tratar de uma genodermatose com fisiopatologia relacionada a mutações genéticas que conduzem a distúrbios da função de barreira epidérmica, em alguns casos se faz necessário o uso de agentes antipruriginosos ou antibacterianos para controle dos sinais clínicos. Falhas na resposta de glicocorticoides tem sido reportado na literatura, assim como a pouca resposta a ciclosporina, em alguns casos, também já foram observados. As razões

para que isso ocorra pode ser explicada pela variedade de mecanismos patogênicos envolvidos nas reações adversas ao alimento e ao nível de exposição a alérgenos que os animais estão submetidos (Miller et al, 2013).

CAPÍTULO 2

EFICÁCIA DA RAÇÃO DE SOJA HIDROLISADA E DA COMIDA CASEIRA COM PROTEÍNA ORIGINAL NO CONTROLE DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES.

RESUMO

Este estudo avaliou a eficácia da ração hidrolisada de soja e da comida caseira no controle do prurido crônico e índice de lesão corporal em cães com dermatite atópica induzida por alimentos (DAIA). O diagnóstico da DA foi baseada nos critérios de FAVROT, e seu prurido e escores lesionais foram estabelecidos utilizando as escalas de Rybnicek e CADLI, respectivamente. Para isso, vinte e oito cães de ambos os sexos e independentes de raça, foram divididos em dois grupos com quatorze animais cada. Um grupo consumiu ração com proteína de soja hidrolisada e o outro grupo comida caseira com fontes de proteína (cordeiro, pato e peixe) e carboidratos (arroz integral e batata) originais. Nenhum animal do estudo recebeu tratamento sistêmico durante os 60 dias de dieta. Todos os dados coletados foram analisados por meio do teste de Kruskal- Wallis seguido pelo teste de Mood's, considerando um nível de significância mínimo de 5%. Dentre animais alimentados com proteína de soja hidrolisada 57% apresentou-se redução de prurido nos dias +15, +30, +45 e +60 ($p < 0,01$) em relação ao dia 0. Enquanto que o grupo alimentado com comida caseira não obtiveram diferenças significativas ($p > 0,05$) durante todos os 60 dias de tratamento, em comparação ao momento inicial de investigação. Analisando os índices de lesões, os cães do primeiro grupo tiveram melhora parcial nos dias, +45 ($p < 0,05$) e +60 ($p < 0,01$) em relação ao dia 0, enquanto que os cães do grupo dois não obtiveram diferenças significativas ($p > 0,05$) durante os 60 dias de tratamento, em comparação aos dados iniciais. Portanto, a ração com proteína de soja hidrolisada mostrou-se eficaz para controlar parcialmente os sinais clínicos em animais com dermatite atópica induzida por alimentos, no entanto, não é eficaz para o controle total da doença, trabalhando como coadjuvante no tratamento de cães com dermatite atópica.

Palavra chaves: Dermatite atópica, trofoalérgenos, proteínas hidrolisada, comida caseira.

ABSTRACT

This study evaluated the efficiency of hydrolyzed soya protein dry feed in chronic pruritus and lesional scores control, in dogs with food induced atopic dermatitis (FIAD). The diagnosis of AD was based on Favrot's criteria, and its pruritus and lesional scores were established using Rybnicek and CADLI scales, respectively. Therefore, twenty eight dogs, both genders and regardless breed, were divided in two groups with fourteen animals each. One group consumed hydrolyzed soya protein dry feed and the other homemade food with an original protein source. All data were analyzed using Kruskal-Wallis test followed by Mood's test, considering a minimal significance level of 5%. In 57% of the animals on hydrolyzed soya protein dry feed group presented a reduction of pruritus score on days +15, +30, +45 and +60 ($p < 0.01$) comparing to day 0. While homemade food with original protein source group did not have significant difference ($p > 0.05$) during all 60 days of treatment, comparing to the initial moment of research. Analyzing body lesions index, the dogs in the first group had partial improvement on days +45 ($p < 0.05$) and +60 ($p < 0.01$) comparing to day 0, while dogs on group two did not have statistical difference ($p > 0.05$) during all 60 days of treatment, comparing to initial data. Therefore, hydrolyzed soya protein dry feed showed itself effective for partial clinical signs control in animals with atopic dermatitis, however not being effective for total control of the disease, working as a coadjuvant on treatment of dogs with atopic dermatitis.

Key-words: Atopic dermatitis, food, hydrolyzate proteins, homemade food

1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica é uma dermatopatia crônica, pruriginosa, recorrente, com predisposição genética, cujas manifestações clínicas estão associadas à produção de anticorpos da classe IgE, e pela atividade inflamatória frente a alérgenos ambientais, antígenos microbianos, irritantes primários e trofoalérgenos (Olivry et al., 2010).

Em humanos, 40% das crianças com dermatite atópica moderada a grave tem a doença agravada ou precipitada pela exposição a proteínas e aditivos alimentares (Sampson, 2003).

A ideia de que alguns cães com dermatite atópica têm a doença precipitada por trofoalérgenos (dermatite atópica induzida por alimentos) foi primeiramente descrita por Marsella et al. (2006), os quais afirmaram que 19,6% a 30% dos cães com dermatite atópica podiam ter eczema atópico precipitado por trofoalérgenos, podendo ou não apresentar co-morbidades gastrentéricas. Assim, todos os animais com dermatite atópica, que apresentassem prurido crônico e perene, o qual não se estabiliza com o controle das infecções de repetição, da recuperação da função de barreira física da pele, e com a exclusão ou minimização do contato da pele com irritantes primários, devem ser submetidos a um ou mais testes de eliminação–provocação alimentar, para determinar, e depois eliminar, alérgenos da dieta que possam causar eczema atópico (Olivry et al., 2007).

Os trofoalérgenos capazes de induzir uma resposta de hipersensibilidade são, principalmente, glicoproteínas hidrossolúveis com peso molecular de 10 a 70 KD, ácidas, termoestáveis e resistentes à ação de proteases (Biourge et al., 2004; Sicherer e Sampson, 2009). Estes são encontrados principalmente em proteínas presentes na carne bovina, laticínios, trigo, ovos e carne de frango (Gaschen e Merchant, 2011).

Pelo conhecimento do potencial alergênico das grandes proteínas, iniciou-se há décadas, em humanos, o uso de moléculas hidrolisadas para o controle da reação alérgica a alimentos (Olivry e Bizikova , 2010). O objetivo da hidrólise proteica é quebrar as ligações peptídicas das cadeias de aminoácidos e gerar fragmentos menores da molécula, a fim de reduzir sua alergenicidade e aumentar sua digestibilidade (Ricci et al, 2010).

Estudos avaliando alimentos com proteínas hidrolisadas em cães alérgicos a alimentos têm sido descritos na literatura internacional, porém o uso de rações hidrolisadas em comparação com comida caseira com proteína original para o controle do prurido crônico e das lesões tegumentares em cães previamente diagnosticados com dermatite atópica, são inexistentes na literatura nacional.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da ração de soja hidrolisada e da comida caseira com proteína original no controle da dermatite atópica induzida por alimentos em cães.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a frequência de dermatite atópica induzida por alimentos em cães;
- Avaliar se a ração de soja hidrolisada pode ser usada no diagnóstico da dermatite atópica induzida por alimentos;
- Comparar os índices de controle de lesões corporais e do prurido entre a ração hidrolisada e comida caseira com proteína original.
- Avaliar a frequência de ocorrência de reações gastrentéricas em animais com dermatite atópica induzida por alimentos, e o seu controle com o uso de dietas hidrolisadas comerciais;
- Avaliar a aceitação do paciente quanto a palatabilidade em relação a prescrição de dietas hidrolisadas;

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Comitê de ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais em Pesquisa (CEUA) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), sob o protocolo nº 757 (Anexo A), e obedece as normas de boas práticas clínicas para a utilização de animais em protocolos experimentais.

3.2 Seleção da amostra

Foram selecionados cães com diagnóstico de dermatite atópica, atendidos na Unidade Hospitalar para Animais de Companhia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), com a prévia autorização dos proprietários.

3.3 Delineamento experimental

Foi realizado um estudo longitudinal, com amostras clínicas de conveniência, não randomizado, para avaliação da ração hidrolisada de soja, e sua comparação com dietas caseiras com proteínas originais no controle da dermatite atópica em cães.

Para isso, foram selecionados 28 cães com dermatite atópica separados em dois grupos, um grupo alimentado com ração de soja hidrolisada, e o outro grupo alimentado com comida caseira com proteína original.

Os cães eram analisados a cada quinze dias por um período de 8 semanas. Ao final dos 60 dias, eles foram submetidos ao desafio oral, onde eram reexpostos ao seu alimento pregresso durante sete dias. Após o desafio, foram novamente avaliados, e caso houvesse recorrência dos sinais clínicos, se estabelecia o diagnóstico de dermatite atópica induzida total ou parcialmente por alimentos.

3.4 Critérios de Inclusão

Os cães incluídos no estudo obedeciam pelo menos seis dos oito critérios estabelecidos por Favrot et al., (2010) para diagnóstico de dermatite atópica, caracterizados por prurido crônico, perene, alesional, responsivo a corticóides, na porção distal dos membros torácicos, em pavilhões auriculares e condutos auditivos, e que não apresentavam prurido na região lombo-sacral e bordas dos pavilhões auriculares.

Estes animais eram intradomiciliados, e seus sinais clínicos iniciaram antes de três anos de idade e foram incluídos independentes da raça e do sexo.

Todos os animais só foram incluídos no estudo mediante a prévia anuência e autorização do proprietário, o qual se responsabilizou pela administração dos alimentos e assiduidade em todos os retornos (APÊNDICE A).

3.5 Critérios de exclusão e perda amostral

Os seguintes critérios de exclusão ou perda amostral foram estabelecidos:

- Cães cuja intensidade do prurido não estava relacionada à piodermite de repetição, a malasseziose, ectoparasitas ou ao contato com irritantes primários;
- Cães que não foram previamente expostos à alimentação regular com proteína de soja;
- Cães que não foram expostos as fontes de proteínas da carne de cordeiro, pato ou peixe branco.
- Cães de proprietários que não seguiram corretamente o protocolo de dieta ou que desistissem da dieta antes do término das oito semanas de avaliação;
- Animais que necessitassem do uso regular ou intermitente de terapias medicamentosas, como antibióticos e corticoides;
- Animais portadores de doenças sistêmicas, que necessitassem de tratamento contínuo (diabetes, hiperadrenocorticism, epilepsia).

3.6 Protocolo experimental

3.6.1. Grupos experimentais

Os grupos foram separados conforme o histórico clínico de cada animal, referente sua exposição proteica pregressa. Aqueles cães que já haviam sido expostos a proteínas da soja, eram incluídos ao grupo alimentado com comida caseira a base de carne de cordeiro ou pato ou peixe. Já os cães que foram previamente expostos a

alguma das proteínas ofertadas na dieta caseira, eram então incluídos no grupo alimentado com a ração hidrolisada de soja.

3.6.1.1 Grupo alimentado com ração de soja hidrolisada (Grupo SH)

Este grupo foi composto por 14 cães com dermatite atópica, os quais foram alimentados exclusivamente com ração de soja hidrolisada (Figura 2) diariamente, durante 60 dias (oito semanas).

Os ingredientes básicos, conforme descritos na embalagem da ração hipoalergênica são quirera de arroz, proteína hidrolisada de soja, gordura suína, gordura de frango, polpa de beterraba, zeolita, óleo de soja refinado, óleo de peixe refinado, fruto-oligossacarídeos, óleo de borragem, extrato de Marigold, fosfato bicálcico, cloreto de potássio, carbonato de cálcio, cloreto de sódio (sal comum), fosfato monocálcico, fosfato monossódico, vitaminas (A, E, D3, C, B1, B2, B6, B12, PP), biotina, ácido pantotênico, ácido fólico, cloreto de colina, inositol, cobre aminoácido quelato, sulfato de cobre, sulfato de ferro, manganês aminoácido quelato, óxido de manganês, iodato de cálcio, zinco aminoácido quelato, óxido de zinco, selenito de sódio, fígado de frango, taurina, tirosina, DL-metionina, L-lisina, antioxidante (BHA).

A ração era fornecida gratuitamente aos proprietários dos cães a cada quinze dias, e sua administração obedecia a quantidade diária indicada pelo fabricante, conforme o peso do animal. Concomitantemente, não foi permitido a administração de qualquer tipo de petisco ou medicamentos com palatabilizantes ou flavorizantes durante as oito semanas de dieta. Os animais deste grupo recebiam também água mineral durante todo o tratamento.

Figura 2. Ração Hypoallergenic Royal Canin® ¹ com proteína de soja hidrolisada fornecida aos proprietários dos animais incluídos no grupo SH.



Fonte: Arquivo pessoal.

3.6.1.2 Grupo alimentado com comida caseira (Grupo DC)

Este grupo era composto por 14 cães com dermatite atópica. Para cada cão era estabelecido um protocolo dietético exclusivo com comida caseira composta por uma proteína original, conforme o histórico completo de exposição proteica pregressa do paciente. Para este estudo foram utilizadas como fontes proteicas originais a carne de cordeiro ou pato ou peixe branco, associados a uma fonte de carboidratos (arroz integral ou batata). O alimento era fornecido diariamente aos animais, durante 60 dias. Todos os cães deste grupo também receberam água mineral durante as oito semanas de estudo.

O preparo do alimento foi realizado pela equipe deste trabalho a cada quinze dias, e eram distribuídos gratuitamente aos proprietários dos cães.

Os carboidratos (arroz integral ou batata) foram cozidos em água, adicionando uma colher de sopa de óleo de canola (Figura 3A) e sem adição de temperos ou

¹ Ração Hypoallergenic Royal Canin DR 21 – Royal Canin SA, Descalvado, SP/Brasil.

condimentos como aditivos, corantes, conservantes, comumente encontrados nos produtos industrializados. As fontes de proteína (carne de cordeiro, peixe branco ou pato) foram moídas e também cozidas somente em água (Figura 3B).

Após o preparo, o alimento foi fracionado conforme o peso de cada animal, armazenado em saco plástico e congelado (Figura 3C). As quantidades proteicas e de carboidratos foi fornecida conforme a necessidade dietética diária por peso de cada animal, conforme exposto no Anexo B, numa proporção de 1:1.

Figura 3. Preparação do alimento caseiro com proteína original para distribuição aos cães pertencentes ao grupo DC. A) Processo de cozimento do arroz integral com adição de óleo de canola. B) Separação e moagem da carne de cordeiro para cozimento. C) Alimento pronto e embalado em sacos plásticos para congelamento e distribuição.



Fonte: Arquivo pessoal.

3.7 Avaliação clínica

Os proprietários dos animais respondiam um questionário que constava o histórico, diagnóstico, tratamentos progressos e resposta prévia a terapias (APÊNDICE B).

Cada animal incluído no estudo foi submetido à exame clínico dermatológico pelo pesquisador, e seu escore lesional estabelecido pelos critérios de CADLI (Plant, 2012) (Anexo C), nos dias 0, 15, 30, 45 e 60, durante a alimentação com ração

hidrolisada de soja e comida caseira. O prurido foi também avaliado quinzenalmente, e seu escore estabelecido, junto com os proprietários, pelos critérios de RYBNICEK (2009) (Anexo D), entre os dias 0 a 60 do estudo.

Ao final dos 60 dias, todos os animais foram desafiados com seu alimento progresso, e seus escores de prurido e lesão reavaliados após uma semana, segundo as escalas de CADLI e Rybnicek. Os cães que apresentaram recidivas nos sinais clínicos eram então diagnosticados com dermatite atópica induzida por alimentos (DAIA). Aqueles cães que não responderam a dieta eram diagnosticados com DA *stricto sensu* ou dermatite atópica *like*.

3.8 Análises estatísticas

Os dados obtidos foram demonstrados em medianas e desvio padrão. As medianas dentro dos grupos, e entre os grupos, foram analisadas pelo teste não paramétrico de Kruskal- Wallis, seguindo do teste de medianas de Mood's.

Foi adotado um nível de significância para os valores observados de 5% ($p \leq 0,05$).

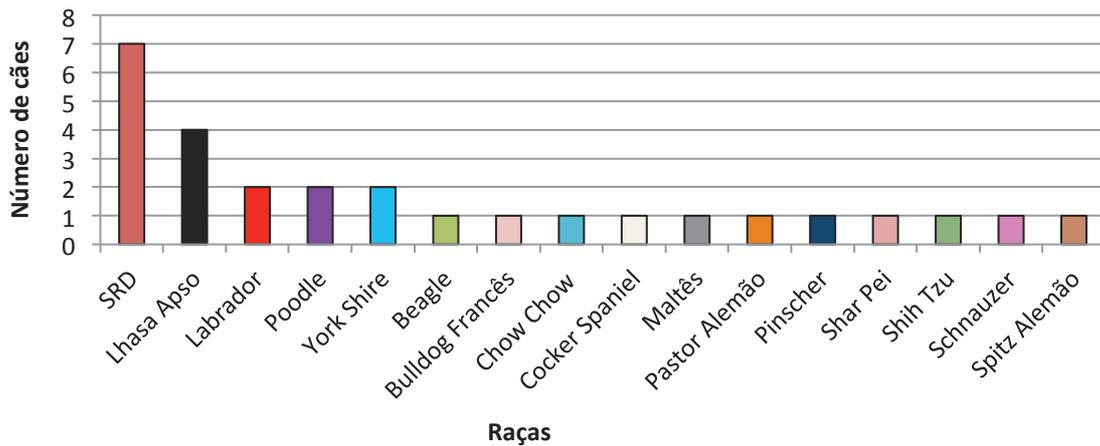
Todas as análises estatísticas foram realizadas com a utilização do software Statgraphics Centurium XVI versão 16.2.04.

4 RESULTADOS

4.1 Dados epidemiológicos gerais

Dentre os 28 animais com dermatite atópica incluídos no estudo, 21 cães (75%) eram de raça pura. Dentre estes, quatro eram da raça lhasa apso (14%), dois cães das raças labrador, poodle e yorkshire (7%), e um cão de cada uma das seguintes raças: beagle, bulldog francês, chow-chow, cocker spaniel, maltês, pastor alemão, pinscher, shar pei, shihtzu, schnauzer, spitz alemão (3,5%). Entre os 28 cães selecionados, sete eram sem raça definida SRD (25%) (Figura 4).

Figura 4. Distribuição entre as raças de cães atópicos selecionados para o estudo.



Em relação ao gênero sexual, 22 (79%) dos animais eram fêmeas, e os outros seis (21%) eram machos. A faixa etária dos cães acometidos variou de cinco meses a 11 anos de idade, com média de cinco anos.

Os dados epidemiológicos dos animais incluídos no Grupo SH estão demonstrados na tabela 1.

Tabela 1. Dados epidemiológicos dos cães incluídos no estudo pertencentes ao grupo alimentado com ração de soja hidrolisada (Grupo SH).

Identificação	Sexo	Idade	Raça
1	F	5 meses	chow-chow
2	F	11 anos	labrador
3	F	6 anos	labrador
4	F	2 anos	lhasa apso
5	F	11 anos	lhasa apso
6	F	8 anos	lhasa apso
7	F	2 anos	pinscher
8	F	9 anos	poodle
9	F	2 anos	shar pei
10	F	6 anos	SRD
11	F	6 anos	SRD
12	F	7 anos	SRD
13	M	NI	SRD
14	F	2 anos	york shire

A tabela 2 demonstra os dados epidemiológicos dos cães com dermatite atópica incluídos no grupo alimentado com comida caseira com proteína original (Grupo DC).

Tabela 2. Dados epidemiológicos dos cães alimentados com comida caseira com proteína original (Grupo DC), incluídos no estudo.

Identificação	Alimento	Sexo	Idade	Raça
1	cordeiro	F	4 anos	beagle
2	cordeiro	F	6 meses	bulldog francês
3	cordeiro	M	7 anos	cocker spaniel
4	peixe	M	2 anos	lhasa apso
5	peixe	F	4 anos	maltês
6	cordeiro	F	7 anos	pastor alemão
7	peixe	F	11 anos	poodle
8	cordeiro	F	4 anos	shih tzu
9	peixe	F	6 anos	schnauzer
10	cordeiro	F	3 anos	sptiz alemão
11	pato	F	3 anos	SRD
12	cordeiro	M	7 anos	SRD
13	cordeiro	M	NI	SRD
14	peixe	M	2 anos	york shire

4.2 Resultado dos cães diagnosticados com dermatite atópica induzida por alimentos (DAIA).

Considerando os dois grupos do estudo, dentre os 28 animais com dermatite atópica incluídos, 15 (54%) cães melhoraram seus sinais clínicos, total ou parcialmente, com a dieta de exclusão, e recidivaram após o desafio oral, obtendo então, diagnóstico de dermatite atópica induzida por alimentos (DAIA). Os dados epidemiológicos dos cães diagnosticados com DAIA estão descritos na tabela 3.

Tabela 3. Dados epidemiológicos dos cães incluídos no estudo, diagnosticados com dermatite atópica induzida por alimentos (DAIA).

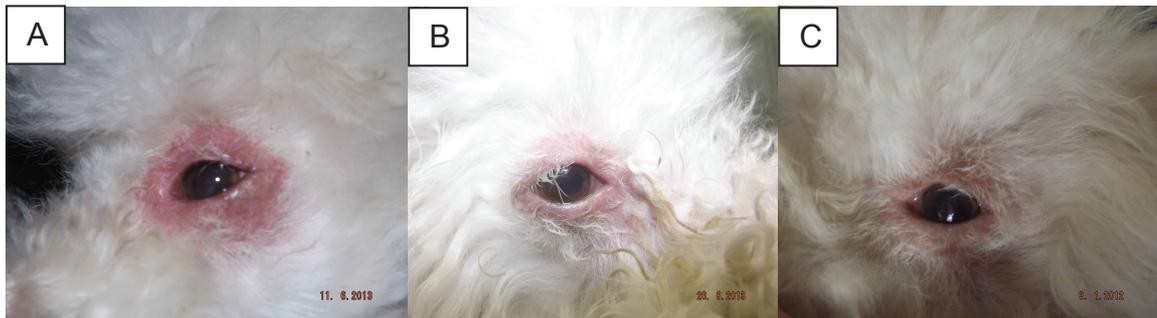
Identificação	Alimento	Sexo	Idade	Raça
1	Ração	F	2 anos	shar pei
2	Ração	F	11 anos	labrador
3*	Ração	F	9 anos	poodle
4*	Ração	F	2 anos	york shire
5*	Ração	F	2 anos	pinscher
6	Ração	F	5 meses	chow-chow
7	Ração	F	6 anos	labrador
8	Ração	M	NI	SRD
9	Peixe	F	4 anos	maltês
10	Cordeiro	F	4 anos	shih tzu
11	Cordeiro	F	6 meses	bulldog francês
12*	Cordeiro	F	7 anos	pastor alemão
13	Peixe	F	11 anos	poodle
14	Peixe	M	2 anos	lhasa apso
15	Cordeiro	M	7 anos	cocker spaniel

* cães que apresentaram melhora superior a 80% durante a exclusão dietética.

Dentre os 14 cães pertencentes ao grupo alimentado com ração de soja hidrolisada, oito cães (57%) tiveram melhora nos sinais clínicos da dermatite atópica durante a exclusão dietética e recidiva dos sinais clínicos após a reexposição ao alimento progresso (Figura 7), sendo que desses, cinco (63%) obtiveram melhora parcial, e três (38%) apresentaram melhora clínica superior a 80%. Um dos animais com melhora superior a 80% está demonstrado na figura 5.

Cinco dos 14 cães (36%) tiveram involução parcial dos sinais clínicos durante os 60 dias de tratamento e mantiveram os mesmos escores de lesão após o desafio oral e um cão (1/14) (7%) não teve diferença sintomato-lesional durante todo o estudo (Figura 7).

Figura 5. A) Cão, poodle, fêmea, 9 anos, no momento inicial da alimentação com ração de soja hidrolisada (dia 0), com intenso eczema e alopecia em região periorcular. B) Mesmo cão após 30 dias de dieta com melhora na inflamação periorcular e início da repilação, e C) Região periorcular sem sinais de inflamação da pele e repilada aos 60 dias da dieta.



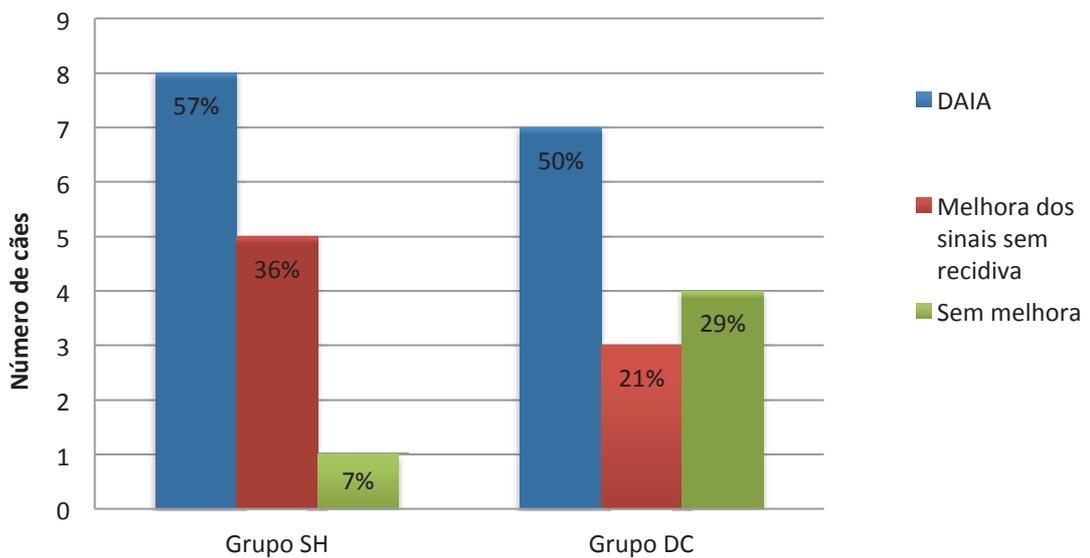
Entre os cães pertencentes ao grupo alimentado com comida caseira composta por proteína original, sete dos 14 (50%) tiveram melhora dos sinais clínicos durante os 60 dias de estudo, e piora após a reexposição ao alimento pregresso, sendo diagnosticados com DAIA (Figura 7), sendo que um desses cães (13%), apresentou melhora superior a 80% no quando clínico (Figura 6).

Em relação aos outros sete animais, três (21%) cães melhoraram durante a dieta, mas não tiveram piora durante o desafio oral, enquanto que quatro (29%) cães não tiveram diferenças nos seus índices de lesão e prurido durante todo o tratamento (Figura 7).

Figura 6. Cão, pastor alemão, 7 anos, fêmea, do grupo alimentado com comida caseira a base de cordeiro que apresentou melhora superior a 80%. Alopecia auto-induzida e eritema no membro pélvico direito no dia 0 de tratamento, e após 60 dias de dieta, com melhora do quadro lesional.

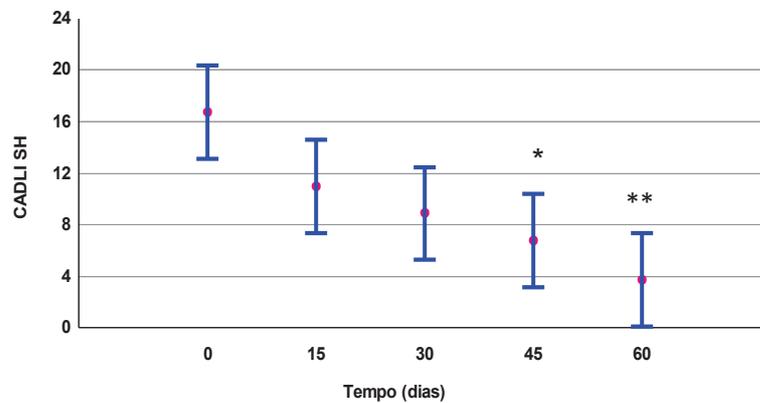


Figura 7. Demonstração gráfica dos 28 cães incluídos no estudo, apresentando as porcentagens de cães diagnosticados com DAIA, a porcentagem dos cães com melhora clínica sem recidivas e porcentagem de animais sem melhora durante a dieta, dentro de cada grupo (Grupo SH e Grupo DC).



Em relação a escala de CADLI, os oito cães com DAIA alimentados com ração de soja hidrolisada apresentaram involução lesional significativa a partir dos dias +45($p \leq 0.05$) e +60 ($p \leq 0.01$) em relação ao dia 0 (Figura 8). Já na análise de Rybnicek, estes animais apresentaram uma minimização significativa no escore de prurido a partir do dia +15 até o dia +60 ($p \leq 0.01$) em relação ao dia 0 (Figura 9).

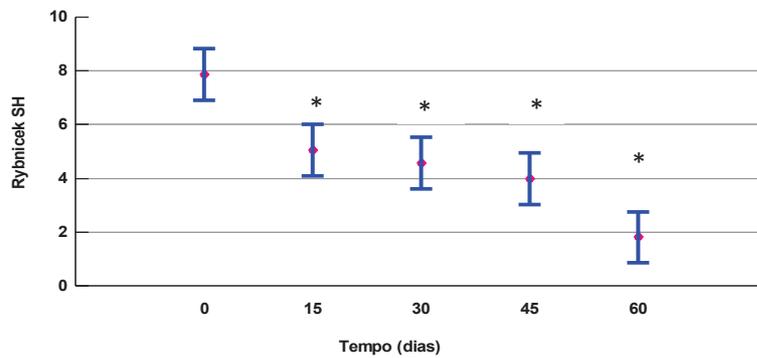
Figura 8. Valores das medianas, representadas pelos pontos nas barras, na análise lesional de CADLI, dos oito cães com DAIA alimentados com ração de soja hidrolisada (Grupo SH), nos dias +15, +30, +45 e +60.



* $p \leq 0.05$ em relação ao dia 0.

** $p \leq 0.01$ em relação ao dia 0.

Figura 9. Valores das medianas, representadas pelos pontos nas barras, na análise de prurido pela escala de Rybnicek, dos oito cães com DAIA pertencentes ao grupo SH, nos dias +15, +30, +45, e +60.



* $p \leq 0.01$ em relação ao dia 0.

Apesar dos sete cães com DAIA, pertencentes ao grupo DC apresentarem melhora em seus índices lesionais e de prurido, estes não foram estatisticamente significantes, durante os 60 dias de tratamento, pelas escalas de CADLI e Rybnicek (Figuras 10 e 11).

Figura 10. Valores das medianas, representadas pelos pontos nas barras, dos sete cães do grupo alimentado com comida caseira, diagnosticados com DAIA pela escala de CADLI nos dias +15, +30, +45 e +60.

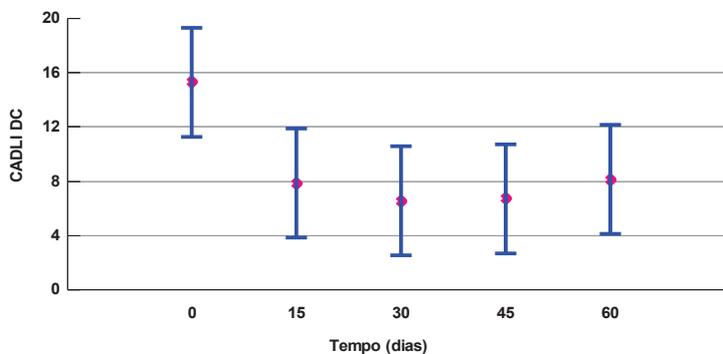
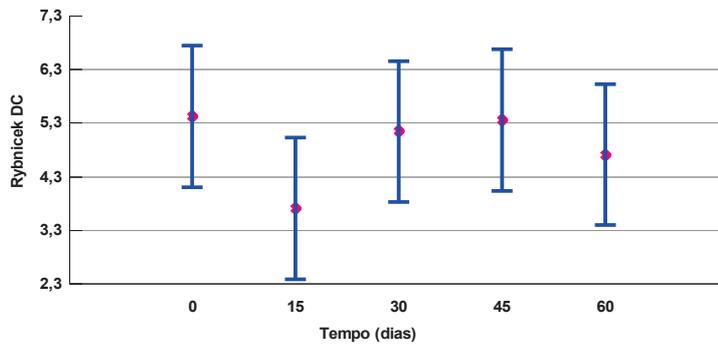


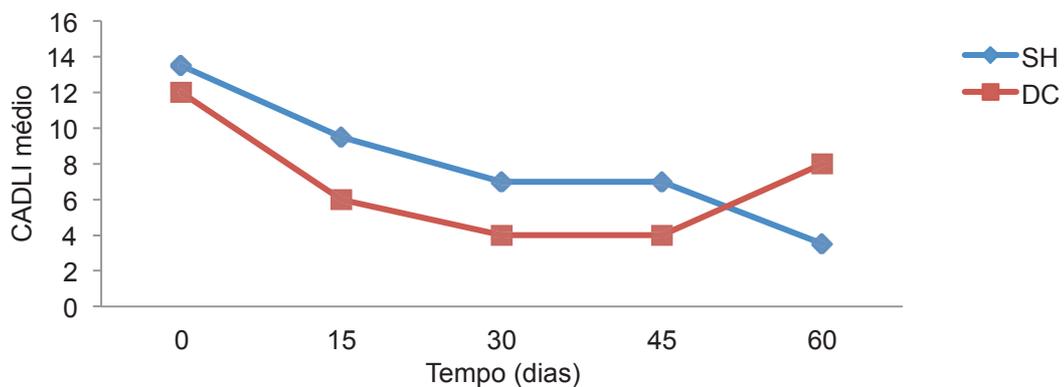
Figura 11. Valores das medianas, representada pelos pontos nas barras, dos sete animais diagnosticados com DAIA do grupo DC, pela escala de Rybnicek nos dias +15, +30, +45 e +60.



4.3 Comparação entre os grupos de cães com DAIA.

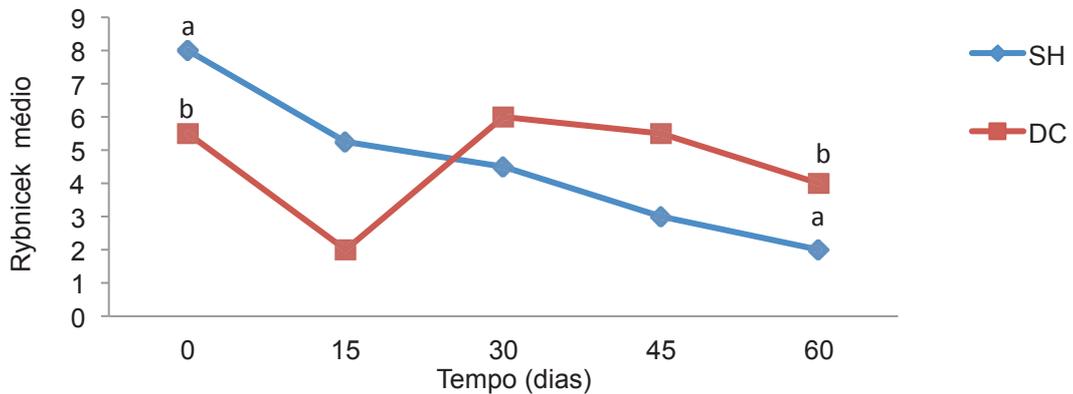
Quando comparados os grupos dos animais diagnosticados com DAIA, pela escala de CADLI não foi observado diferença estatística significativa entre os oito cães alimentados com ração hidrolisada de soja (SH) e os sete cães alimentados com comida caseira (DC) durante os 60 dias de dieta (Figura 12).

Figura 12. Comparação das medianas pela escala de CADLI entre os cães do grupo SH e DC diagnosticados com DAIA.



Já pela escala de Rybnicek, na comparação dos grupos, diferenças estatísticas significativas foram observadas no momento inicial das avaliações (dia 0) e no momento final (dia 60), sendo a ração de soja hidrolisada mais eficaz na redução do prurido ao final dos 60 dias ($p \leq 0.01$) (Figura 13).

Figura 13. Comparação entre as medianas do escore de prurido estabelecidos pela escala de Rybnicek entre os cães diagnosticados com DAIA dos grupos SH e DC, onde foi observado diferenças significativas no dia +60 ($p \leq 0.01$).



a, b Letras diferentes, sobre os pontos, indica diferença estatística pelo teste de Kruskal walis

A ração de soja hidrolisada, assim como a comida caseira foram bem aceitas por todos os animais do estudo quanto à palatabilidade, e não houve problemas em suas administrações. Em adição, não foram observados sinais gastrentéricos ou tegumentares em ambos os grupos durante todo o estudo.

5. DISCUSSÃO

A DA tem sua fisiopatogenia baseada em mutações genéticas que conduzem a distúrbios na função de barreira epidérmica, juntamente com defeitos na resposta imunológica e hiper-reatividade cutânea, que favorecem o desenvolvimento de reações imunoalérgicas tegumentares frente a trofoalérgenos (Nuttal, 2008).

Estudos prospectivos relatam que a dermatite atópica induzida por alimentos (DAIA) pode ocorrer em 19,6% a 30% dos casos (Marsella, 2006; Farias, 2007). Loeffler et al. (2006) relatou que 40% dos cães com dermatite atópica têm a doença precipitada por alimentos, Chesney (2002) observou em 33% dos cães, e Favrot et al. (2010), em 23%.

No presente estudo, 15 dos 28 cães (54%) com dermatite atópica tiveram melhora dos seus sinais clínicos após a instituição de uma dieta com proteína original, e seus sinais clínicos exacerbados após o desafio com o alimento pregresso.

A maior ocorrência de DAIA verificada no presente estudo, pode ser explicada pelo fato dos animais com DA incluídos, serem intradomiciliados, e assim, expostos a uma ampla variedade de proteínas alimentares, além de aditivos, o que pode tornar os trofoalérgenos agentes importantes para exacerbação de seus sinais clínicos, como observado em humanos, onde, quanto mais variada e precoce a exposição às proteínas alimentares, maior o risco de desenvolvimento de alergia alimentar (Sicherer e Sampson, 2014).

Em adição, os alimentos eram fornecidos gratuitamente aos animais do estudo, o que pode ter influenciado os proprietários a cumprirem mais rigorosamente a dieta, e aumentando assim, o índice de sucesso.

Há uma evidente predisposição para dermatite atópica em cães de raça definida (Jaeger et al., 2010), no presente estudo, os cães diagnosticados com dermatite atópica *latu sensu* e com DAIA foram, em sua grande maioria, cães de raça definida, o que ressalta à importância da herança genética no desenvolvimento da doença (Jaeger et al., 2010).

Neste estudo também foi notado um maior acometimento em fêmeas (80%) com DAIA em relação aos machos, contradizendo aos achados de outros autores (Gross,

2009; Favrot et al., 2010; Proverbio et al., 2010), pelos quais não foi notado prevalência sexual. Entretanto, esta prevalência pode indicar uma predisposição para fêmeas em DAIA ou estar relacionada a modismo criatório, onde as fêmeas são preferência dos proprietários para criação intradomiciliar.

As manifestações clínicas da dermatite atópica ocorrem geralmente entre seis meses a três anos de idade (Olivry et al., 2010). No presente estudo, a DAIA foi observado em cães de seis meses a 11 anos de idade, com média de cinco anos. Junginger et al. (2012) observou que a expressão de células T regulatórias (Foxp3) encontram-se reduzidas em animais jovens e idosos, quando comparados a cães saudáveis de meia idade. Estes achados podem justificar a reduzida tolerância oral nestes grupos etários. Além disso, o desenvolvimento das reações adversas ao alimento em cães muito jovens com dermatite atópica, podem estar relacionados à exposição regular à proteínas variadas, o que torna estes animais sensibilizados precocemente.

Na dermatite atópica induzida por alimentos, o prurido antecede as lesões dermatológicas em 47% dos casos (Favrot, 2010). No presente estudo, apenas um cão apresentava prurido sem lesões dermatológicas (prurido *sine matéria*), e os demais 27 cães (96%), apresentavam eritema em interdígitos, pavilhão auricular e região perianal como lesão primária, associado ao prurido. Aparentemente, cães com DAIA apresentam, em sua maioria, o eritema como lesão primária ao prurido, o que pode ajudar em sua diferenciação da dermatite atópica *stricto sensu*, onde o prurido *sine materia* ocorre em 63% dos casos (Carlotti, 2014).

Apesar da DAIA ser mais frequentemente associado à prurido secundário, acometer animais muito jovens ou geriátricos, estar mais associada à eczema perianal e sinais gastrentéricos, e ser menos responsivo à corticoides, na maioria das vezes não é possível distinguir a dermatite atópica *stricto sensu* da DAIA (Carlotti, 2014). Assim, todos os cães diagnosticados com dermatite atópica perene devem ser submetidos a um ou mais desafios de restrição e provocação dietética (Carlotti, 2014).

As dietas caseiras são apontadas como o melhor método para diagnóstico de hipersensibilidade a trofoalérgenos em cães (Proverbio et al., 2010), pois estas podem ser livre de conservantes ou aditivos, o que é raramente encontrado em dietas

comerciais (Kennis, 2006). Em adição, consegue-se manter um maior controle sobre a fonte proteica ofertada ao animal, com dietas caseiras, sem risco de contaminação com outros trofoalérgenos (Rosser, 2014).

Entretanto, no presente estudo, não houve diferença estatística entre os dois grupos para identificação de dermatite atópica induzida por alimentos. De acordo com Osborn (2006) o mais importante no momento da seleção de uma dieta é escolher uma fonte proteica que o animal não tenha tido acesso de forma regular (Osborn, 2006) o que foi demonstrando em nossos achados, onde, ao que se parece, o que determinou a presença de DAIA foi a utilização de fontes proteicas originais.

Dentre os 14 cães pertencentes ao grupo alimentado com ração de soja hidrolisada, oito cães (57%) tiveram melhora parcial nos sinais clínicos da dermatite atópica, e recidiva dos sinais clínicos após a reexposição ao alimento pregresso. Biourge 2004, em um estudo com 60 cães com reações adversas ao alimento, identificou melhora nos sinais clínicos em 62% dos cães (36/58) alimentados com ração hidrolisada de soja, sendo 28% (16/58) dos cães diagnosticados posteriormente com dermatite atópica.

Dentre estes oito animais com DAIA, uma melhora significativa do prurido foi observada a partir do 15^o dia e a melhora das lesões a partir do 45^o dia, comparados ao dia zero. Isto denota que muitos sinais clínicos da DAIA são relacionados ao prurido, como escoriações, alopecia auto-induzida, crostas, infecções secundárias, e uma vez que este foi controlado, houve importante minimização das lesões clínicas.

Deve-se também salientar que as reações imunológicas adversas ao alimento podem ser imediatas ou tardias, o que torna necessário um amplo período de exclusão dietética para a observação de melhora nos níveis do prurido e sintomato-lesionais.

A melhora clínica dos cães alimentados com dieta de soja hidrolisada, neste estudo, pode ser atribuída à exposição exclusiva a uma fonte proteica original, já que a proteína de soja não é comumente encontrada em rações comerciais, como ocorre atualmente com o cordeiro, o trigo, o milho, e o arroz que são amplamente utilizados. Desta forma, estes animais não estariam sensibilizados a esta nova fonte proteica.

A hidrólise proteica elimina trofoalérgenos e epítopos alergênicos existentes no alimento, o que impede o reconhecimento imunológico dos pacientes já sensibilizados

pela proteína intacta, e também pode ser capaz de impedir a união dos alérgenos alimentares com moléculas de IgE, impedindo assim, a desgranulação dos mastócitos e o aparecimento dos sinais clínicos (Cave, 2006).

A melhora dos sinais clínicos pode também ser justificada pela alta concentração de ácidos graxos essenciais (AGE), especialmente o ômega 3, encontrados na ração de soja hidrolisada, já que o uso de AGE resulta habitualmente numa melhora da qualidade e brilho do pêlo, com uma redução da perda de água transepidérmica, e auxilia no bloqueio das reações alérgicas (Olivry, 2010). Além disso, os ácidos graxos EPA E DHA agem sobre a expressão de COX-2, que inibe a produção de PGE2 e diminuem a resposta inflamatória (Saker, 2006), tornando assim, a pele menos reativa.

Também foi observado em um estudo com ratos asmáticos que óleo de peixe reduz o estresse oxidativo pulmonar, apresentando um efeito antioxidante (Zanatta et al., 2014). Assim, a presença de componentes na ração como Vitamina E e o óleo de peixe podem também exercer um papel antioxidante, e minimizar a inflamação tegumentar.

Contudo, estudos futuros são necessários para investigar se dietas com proteínas ultra hidrolisadas ou ultrafiltradas podem apresentar melhor eficácia no diagnóstico e controle de cães com dermatite atópica, já que estas formulações não possuem fragmentos com diferentes tamanhos em sua composição.

Em relação ao grupo alimentado com comida caseira, sete dos 14 cães (50%) apresentaram melhora parcial nos sinais clínicos durante a eliminação dietética, e exacerbação nos sinais clínicos quando reexpostos ao alimento pregresso. Dentre estes, não houve uma involução significativa dos sinais clínicos e do prurido entre os dias 0 e 60 do estudo.

A justificativa para a baixa eficácia da dieta caseira observada no presente estudo pode estar associada ao fato que dos sete cães com DAIA incluídos, quatro foram alimentados com cordeiro e três com peixe branco de acordo com o histórico clínico de cada animal. Em 2013, Roudenbush dissertou que o IgG é um dos principais alérgenos encontrados no músculo bovino, e tem uma elevada homologia com as imunoglobulinas dos ovinos, o que pode favorecer a reatividade cruzada com carne de

cordeiro. Portanto, é possível que os cães alimentados com carne de cordeiro possam ter desenvolvido reações cruzadas com a carne bovina (Gaschen e Merchant, 2010; Roudenbush, 2013), e isso pode ter minimizado a resposta à dieta caseira nos cães estudados. Portanto, a carne de cordeiro pode não ser a melhor fonte de proteína original, para animais já previamente expostos à carne bovina de forma regular.

Na comparação entre os grupos dos 15 cães com DAIA, não foi observado diferença estatística significativa na redução dos sinais clínicos dos animais avaliados. Isto pode decorrer do fato de a maioria dos cães com DAIA possuírem poucas lesões tegumentares, e a principal queixa do proprietário está relacionado ao prurido.

Porém, quando se comparou a eficácia na minimização do prurido entre os grupos, o grupo SH foi superior ao grupo DC, no 60^o dia de observação. Esta melhor eficácia da dieta hidrolisada sobre a dieta caseira pode ser justificada pelo fato que a hidrólise proteica elimina trofoalérgenos e epítomos alergênicos existentes no alimento, podendo então, serem as fontes hidrolisadas menos antigênicas do que as caseiras.

Em segundo lugar, talvez o tempo da dieta de eliminação por oito semanas seja insuficiente, e deva ser estendido para que alguns animais alimentados com dieta caseira demonstrem melhora, ou seja, talvez pela dieta caseira envolver proteínas originais, o tempo necessário para se observar respostas positivas sejam superiores aos estabelecidos para dietas hidrolisadas.

Rosser (2014) estima uma falha de diagnóstico em 25% dos cães alimentados com dietas comerciais. No presente trabalho, 43% (6/14) dos cães não responderam satisfatoriamente a dieta de eliminação com ração hidrolisada.

No que se refere aos cães que não responderam à dieta, justifica-se pela possibilidade de que a reação alérgica nestes cães seja desencadeada por alérgenos ambientais, sendo portanto casos de dermatite atópica *stricto sensu* ou dermatite atópica *like*.

Por outro lado, um insuficiente grau de hidrólise enzimática, pode favorecer a manutenção da reatividade imunológica às proteínas alimentares (Cave, 2006), já que as dietas hidrolisadas comercialmente disponíveis no Brasil, possuem um peso molecular proteico entre 7 a 10 kDa, e a massa molecular mínima para que ocorram

ligações simples nos receptores de IgE dos mastócito variam entre 0,97 kDa e 1,4 kDa (Cave, 2006).

Em adição, a sensibilização prévia às proteínas de frango pode ter desencadeado a reação alérgica e manutenção dos sinais clínicos, já que a ração utilizada neste estudo, embora seja de soja hidrolisada, possui fígado de frango em sua composição. A presença de aditivos, como palatibilizantes, corantes, aromatizantes e conservantes nos alimentos industrializados, embora não reconhecidos ainda como alérgenos importantes para cães e gatos, podem ter efeitos pró-inflamatórios e agravarem os sinais clínicos da dermatite atópica (Sicherer e Sampson, 2014).

Por se tratar de um alimento balanceado, os 14 cães alimentados com a dieta hidrolisada mantiveram seus escores corporais durante todo o estudo, entretanto, um crescimento reduzido em crianças alimentadas com fórmulas hidrolisadas, além de baixos níveis de albumina sérica e aumento da uréia, quando comparados a uma alimentação por proteína intacta foi observada (Cave, 2006). Estes dados sugerem a necessidade de se realizar trabalhos futuros de análise dos efeitos colaterais no uso a longo prazo de hidrolisados proteicos na medicina veterinária.

Embora a palatabilidade possa ser afetada pelo processo de hidrólise proteica (Cave, 2006), os cães deste estudo não tiveram resistência em sua administração, o que corrobora com estudos apresentados por Olivry e Bizikova, onde 80% dos cães tiveram boa aceitação frente a prescrição de dietas hidrolisadas. Não foram observados sinais gastrentéricos durante a dieta de eliminação o que pode ser explicado pela alta digestibilidade e absorção das proteínas hidrolisadas (Cave, 2006).

A taxa de abandono da dieta no presente estudo foi nula, o que contradiz outros autores que relatam uma taxa de abandono em 36% dos casos durante um estudo de 6-8 semanas, usando uma dieta de eliminação caseira (Tapp et al., 2002). Existem muitas razões para o descumprimento da dieta em geral, dentre eles pode-se citar o custo de algumas fontes de proteína original, e muitas vezes a dificuldade em encontrá-las, além do tempo gasto para preparação. É possível que a baixa taxa de desistência observada no presente estudo possa estar relacionada ao fato do alimento caseiro ser fornecido pronto e gratuitamente aos proprietários dos cães, o que não permite uma relação fidedigna com a realidade desta recomendação.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo nos permitiu concluir que:

- A dermatite atópica pode ser total ou parcialmente induzida por alimentos em até 54% dos cães com prurido perene;
- Não existem diferenças entre o uso da ração hidrolisada de soja e da comida caseira para diagnóstico de DAIA.
- A ração de soja hidrolisada foi mais eficaz na redução do prurido em cães com DAIA que a dieta caseira com proteína original, porém ambos, na maioria das vezes, possuem eficácia apenas parcial no controle dos sinais clínicos e do prurido em cães com DAIA.
- Ambos os alimentos são bem aceitos quanto à palatabilidade, e não induziram reações gastrentéricas em cães com dermatite atópica.

REFERÊNCIAS

Bichard SJ, Sherding RG. Manual Saunders de Clínica de Pequenos Animais. 3a ed., São Paulo 2008.

Biourge VC, Fontaine J, Vroom MW. Diagnosis of adverse reactions to food in dogs: efficacy of a soy-isolate hydrolyzate-based diet. *The Journal of Nutrition* 2004; 134: 2062s-2064s.

Boyce JA, Assa'ad M, Burks W, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ. Guidelines for the Diagnosis and Management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 126, s1-s58.

Carlotti DN. Food allergy in dogs and cats: current dermatological perspectives. *European College of Veterinary Dermatology*, 2012.

Carlotti DN. Cutaneous manifestations of food hypersensitivity. In *Veterinary Allergy 1st edition*, John Wiley e Sons 2014.

Cave NJ. Hydrolyzed protein diets for dogs and cats. *Veterinary Clinics of Small Animal Practice* 2006; 36: 1251–1268.

Cave NJ. Long-term management of food hypersensitivity in the dog. In *Veterinary Allergy 1st edition*, John Wiley e Sons 2014.

Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *Journal of Small Animal Practice* 2002; 43: 203-207.

Day MJ. The canine model of dietary hypersensitivity. *Proceedings of the Nutrition Society* 2005; 64: 458–464.

Farias MR. Dermatite atópica canina: da fisiopatologia ao tratamento. *Clínica Veterinária* 2007; 69: 48 – 62.

Favrot C. Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. *European Journal of Companion Animal Practice* 2009; 19: 219-222.

Favrot C, Steffan J, Seewald W. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 23–30.

Ferreira RR. Hipersensibilidade alimentar. *Medvep dia a dia: tópicos selecionados em especialidades veterinária* 2013.

Gaschen FP, Merchant Sr. Adverse food reactions in dogs and cats. *Veterinary Clinical of Small Animals* 2011; 41: 361–379.

Griffin CE, DeboerDJ. The ACDV task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 255-269.

Gross TL. Doenças de pele do cão e do gato: diagnóstico clínico e histopatológico. 2a ed., São Paulo, 2009.

Guaguére E, Bensignor E. *Terapêutica dermatológica do cão*. São Paulo: roca, 2005.

Halliwell REW. Diagnosing, Treating and Preventing Food Allergy. Disponível em: <<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2002&PID=2545>> Acesso em: 5 de setembro de 2013.

Hillier A, Griffin CE. The acvd task force on canine atopic dermatitis (x): is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions? *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 219–26.

Jackson HA, Jackson MW, Coblenz L, et al. Evaluation of the clinical and allergen specific serum immunoglobulin e responses to oral challenge with corn- starch, corn, soy and a soy hydrolysate diet in dogs with spontaneous food allergy. *Veterinary Dermatology* 2003;14:181–7.

Jackson HA, Murphy KM, Tater KC. The pattern of allergen hypersensitivity (dietary or environmental) of dogs with non-seasonal atopic dermatitis cannot be differentiated on

the basis of historical or clinical information: a prospective evaluation 2003-2004. *Veterinary Dermatology* 2005; 16:200.

Jackson HA. Dermatological manifestations and nutritional management of adverse food reactions. *Veterinary Medicine* 2007; 1: 51-64.

Jackson HA. The pathogenesis of food allergy. In *Veterinary Allergy* 1st edition, John Wiley e Sons 2014.

Jaeger K, Linek M, Power HT, Bettenay SV, Zabel S, Rosychuk RAW, Mueller RS. Breed and site predisposition of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 119-123.

Junginger J, Schwittlick U, Lemensieck F. Immunohistochemical investigation of Foxp3 expression in the intestine in healthy and disease dogs. *Veterinary Research* 2012; 43:1-14.

Kennis RA. Food allergies: Update of pathogenesis, diagnoses, and management. *Veterinary Clinical of Small Animals* 2006; 36: 175–184.

Lack G. Update on risk factors for food allergy. *Journal of allergy and Clinical Immunology* 2012; 129: 1187-1197.

Loeffler A, Soarens-magalhaes R, Bond R, Lloyde DH. A retrospective analysis of case series using home-prepared and chicken hydrolyzate diets in the diagnosis of adverse food reactions in 181 pruritic dogs. *Veterinary Dermatology* 2006; 17: 273-279.

Marsella R. Atopy: new targets and new therapies. *Veterinary clinics of small animal Practice* 2006; 36: 161- 174.

Martin A, Sierra MP, Gonzalez JL, Arévalo M. Identification of allergens responsible for canine cutaneous adverse food reactions to lamb, beef and cow's milk. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 349- 356.

Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. *Muller e Kirk's Small Animal Dermatology*. 7a ed. Elsevier 2013; 397 – 404.

Nowak-wegrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. *Medicine clinical* 2006; 97-127.

Nuttall T. Abordagem da dermatite atópica. *Veterinary Focus: dermatologia canina e felina* 2008; 18: 32-39.

Olivry T, Deboer DJ, Prélaud P. Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology* 2007; 18: 390.

Olivry T, Bizikova P. A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 32-41.

Olivry T, Deboer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the international task force on canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 233-248.

Osborn SC. Food allergy dermatitis. *Proceedings of the North American Veterinary Conference* 2006; 20.

Picco F, Zini E, Net C. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Veterinary Dermatology* 2008; 19: 150-155.

Proverbio D, Perego R, Spada E. Prevalence of adverse food reaction in 130 dogs in Italy with dermatological signs: a retrospective study. *Journal of Small Animal Practice* 2010; 51: 370-374.

Ricci r, Hammerberg B, Paps J, Contiero B, Hilary. A comparison of the clinical manifestations of feeding whole and hydrolysed chicken to dogs with hypersensitivity to the native protein. *Veterinary Dermatology* 2010; 21, 358–366.

Roudebush P. Ingredients and foods associated with adverse reactions in dogs and cats. *Veterinary Dermatology* 2013; 24: 292-294.

Rosser EJ. Diagnostic workup of food hypersensitivity. In *Veterinary Allergy* 1st edition, John Wiley e Sons 2014.

Rybnicek J. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Veterinary Dermatology* 2009; 20:115-122.

Rybnicek J, Hill P, Lau-Gillard P. Correlation between pruritus score and grossly visible erythema in dogs. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 450–455.

Salzo PS, Larsson CE. Food hypersensitivity in dogs. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia* 2009; 61: 3.

Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999; 103: 717-728.

Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology* 2003; 21:183–192.

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125: s116- s125.

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014;133: 291-307e5.

Solé D, Silva LR, Filho NAR, Sarni ROS. Consenso brasileiro sobre alergia alimentar: 2007. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia* 2008; 31: 64-89.

Tapp T, Griffin C, Rosenkrantz W, Muse R, Boord M. Comparison of a commercial limited-antigen diet versus home-prepared diets in the diagnosis of canine adverse food reaction. *Vet Ther* 2002; 3: 244–251.

White SD. Food allergy in dogs. *Compendium* 1997; 20: 261-268.

ZanattaAL, Miranda DTSZ, Dias BCL, Campos RM, Massaro MC, MichelottoJr PV, West AL, Miles EA, Calder PC, Nishiyama A. Fish oil supplementation decreases

oxidative stress but does not affect platelet-activating factor bioactivity in lungs of asthmatic rats. *Lipids* 2014; 49:665–675.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO DE USO ANIMAL

Eu,

Nacionalidade _____, estado civil,

idade _____, profissão,

endereço,

RG _____, permito a participação do meu animal no estudo denominado:

Avaliação da eficácia da ração de soja hidrolisada no controle do prurido crônico em cães com dermatite atópica cujos objetivos e justificativas são: **avaliar a eficácia percentual do uso da ração hidrolisada de soja no controle do prurido e do quadro sintomato-lesional em cães com dermatite atópica, assim como no controle de piodermites recorrentes e otites intermitentes e persistentes.**

A participação do meu animal no referido estudo será no sentido de **contribuir para o melhor entendimento da participação de trofoalérgenos na precipitação da inflamação e do prurido (eczema) em cães com dermatite atópica.** Recebi, por outro lado, os esclarecimentos necessários sobre os possíveis desconfortos decorrentes do estudo, levando-se em conta que é uma pesquisa, e os resultados positivos e negativos somente serão obtidos após a sua realização.

Estou ciente de que meu animal será atendido, respeitado e receberá os cuidados necessários, como qualquer outro elemento submetido da mesma forma a procedimentos onde não estejam sendo utilizados para fins de pesquisa.

Também fui informado que posso recusar a participação do meu animal no estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que recebe o meu animal.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são **Prof. Dr. Marconi Rodrigues Farias e Mestranda Grazielle Vandresen** com eles poderão manter contato pelo telefone **(41) 9702-7863.**

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da participação da pesquisa com o meu animal.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em permitir a participação do mesmo, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, pela participação do meu animal.

Curitiba, ... de de 2013.

Proprietário:

Prof. Dr. Marconi Rodrigues Farias:

MV. Grazielle Vandresen:

APÊNDICE B

FICHA CLÍNICA DE ALERGOLOGIA VETERINÁRIA

Ficha Clínica nº: _____ Data: _____ Espécie: _____ Nome do Animal: _____
Raça: _____ Idade: _____ Sexo: _____
Peso: _____ Proprietário: _____ Endereço: _____
Telefone: _____

ANAMNESE

Qual a queixa principal? _____

Quando iniciou os sintomas? _____

Há prurido? _____ () Leve () Moderado () Intenso () Grave () Diurno
() Sazonal () Perene () Diuturno () Noturno

Quando iniciou o prurido? _____

O prurido está presente em quais locais?

() Região periocular () Região perioral () Axila () Abdômen () Virilha () Extremidades dos Membros pélvicos () Extremidades dos Membros torácicos () Flexura anticubital () Flexura carpiana () Flexura tíbio-társica () Borda de orelha () Região lombo-sacral () Flancos () Interdígitos () Região perianal/perigenital () Pavilhão auricular () Tórax () Pescoço () Região interna da coxa () Face () Peito

Antecede às lesões dermatológicas? () Sim () Não

O prurido responde à:

() Antibiótico: Qual? _____ () Anti-histamínico: Qual? _____

() Corticóide: Qual? _____ () Ciclosporina: _____

Já foram utilizados ácidos graxos? () Sim () Não O animal é eutrófico? () Sim () Não

Histórico Alimentar:

O animal se alimenta do que? _____

Qual a alimentação pregressa? _____

O animal se expõe a:

() carne bovina () carne de frango () peixe () laticínios () embutidos () biscoito canino () couro comestível

Outro? _____

Há histórico de vômito e diarreia? () Sim () Não Qual frequência? _____

Há histórico de piora do prurido com exposição a alguma dieta?

() Sim () Não Comentário: _____

Há histórico de dor abdominal, flatulência?

() Sim () Não Comentário: _____

Qual a frequência defecatória? _____

Idade que iniciou a ração: _____

Fatores ambientais:

O animal mora em habitação: () Urbana () Rural () Casa () Apartamento () Intradomiciliar () Extradomiciliar

Onde o animal fica mais tempo? _____

Exposição a alérgenos e inalantes:

Intradomiciliares: () pó doméstico () pelo de animais () pena () mofo () insetos

Extradomiciliares: () pólen de gramíneas () pólen de arbustos

Inalantes irritantes: () perfume () cigarro () poluição ambiental

Irritante primário de contato: _____

ANEXOS

ANEXO A



Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Núcleo de Bioética
Comitê de Ética no Uso de Animais

Curitiba, 06 de dezembro de 2012.

PARECER DE PROTOCOLO DE PESQUISA

REGISTRO DO PROJETO: 757 – 1ª versão

TÍTULO DO PROJETO: Avaliação da eficácia do uso de ração de soja hidrolisada (*hypoallergenic royal canino*) no controle do prurido crônico em cães com dermatite atópica

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Marconi Rodrigues de Farias

EQUIPE DE PESQUISA:

Marconi Rodrigues de Farias, Grazielle Vandresen

INSTITUIÇÃO:

Pontifícia Universidade Católica do Paraná

ESCOLA / CURSO:

Escola de Ciências Agrárias e Medicina Veterinária / Medicina veterinária

ESPÉCIE DE ANIMAL	SEXO	IDADE / PESO	CATEGORIA	QUANTIDADE
Cachorro	Macho / Fêmea	Indeterminado	B	20

O colegiado do CEUA em reunião no dia 06/12/2012, avaliou o projeto e emite o seguinte parecer: **APROVADO**.

PUCPR de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas.

Se houver mudança do protocolo o pesquisador deve enviar um relatório ao CEUA-PUCPR descrevendo de forma clara e sucinta, a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas.

Se a pesquisa, ou parte dela for realizada em outras instituições, cabe ao pesquisador não iniciá-la antes de receber a autorização formal para a sua realização. O documento que autoriza o início da pesquisa deve ser carimbado e assinado pelo responsável da instituição e deve ser mantido em poder do pesquisador responsável, podendo ser requerido por este CEUA em qualquer tempo.



Lembramos ao pesquisador que é obrigatório encaminhar o relatório anual parcial e relatório final da pesquisa a este CEUA.

Atenciosamente,


Prof^a Graziêna Maria D'Almeida e Oliveira
Coordenadora Adjunta
Comitê de Ética no Uso de Animais



ANEXO B

Quantidades requeridas em uma dieta de exclusão.

Peso (kg)	Fonteproteica (g)	Carboidratos (g)
3	100	150
4	125	160
5	150	200
10	230	250
15	310	350
20	380	500
25	450	600
30	500	600
40	700	700
50	800	900

Fonte: GUAGUÈRE et al, 2008.

ANEXO C

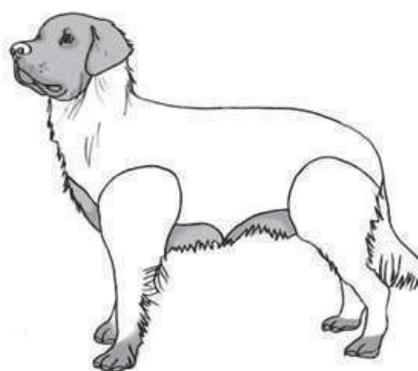
Canine Atopic Dermatitis Lesion Index (CADLI)

Score each of the indicated body regions, integrating the severity and extent of the lesion(s) in the area.

(0 = none; 1 = mild; 2, 3 = moderate; 4, 5 = severe and extensive lesions)

Consult the CADLI Guide for examples of lesion scoring.

Body region	Erythema excoriation erosion 0-5	Alopecia lichenification hyperpigmentation 0-5
Head & Pinnae		
Forefeet		
Hind feet		
Ventral thorax & Axillae		
Ventral abdomen & Inguinal		
Sub-totals 0-25		
Total 0-50		

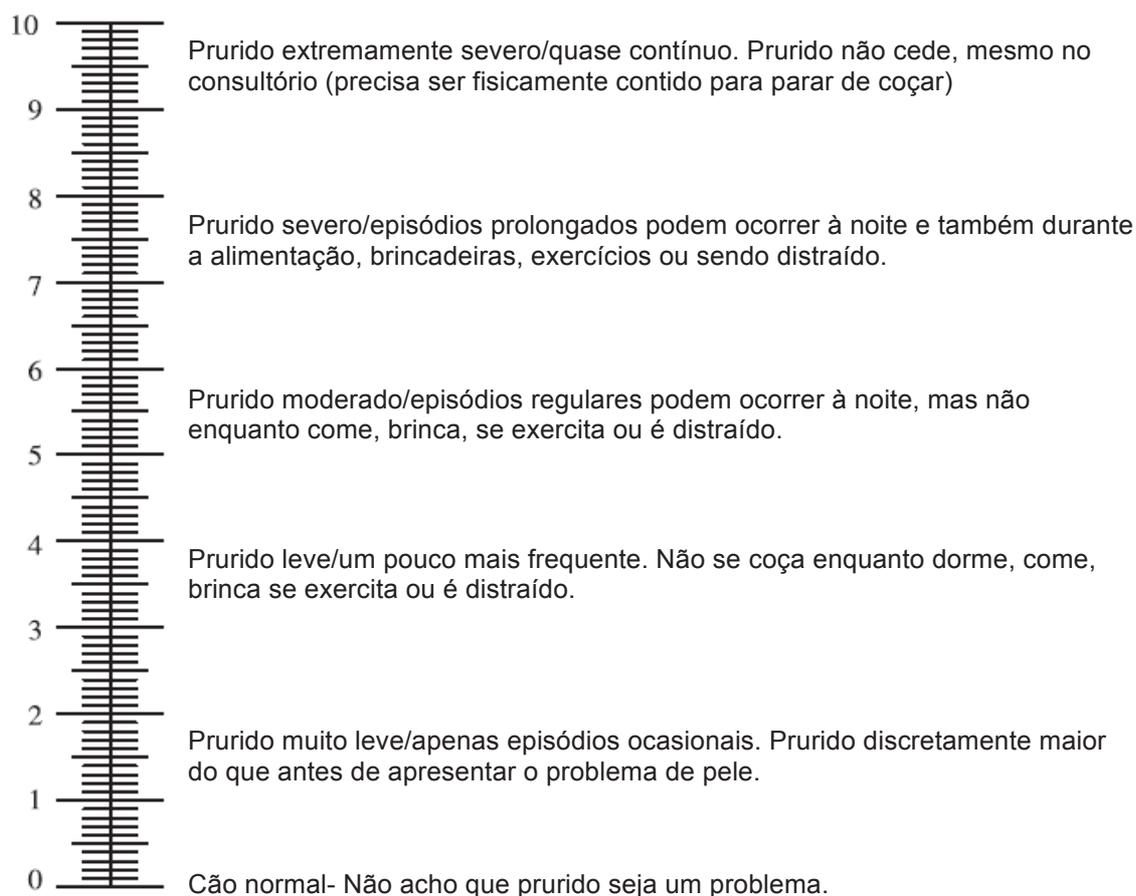


Marcel Kovalik

Fonte: Plant et al., 2012.

ANEXO D

Escore de prurido avaliado em cães com dermatite atópica segundo os critérios de Rybnicek (2009).



Fonte: RYBNICEK, 2009