

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

ALERGIA ALIMENTAR EM CÃES

MARCOS EDUARDO FERNANDES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Saúde Pública.

Área de Concentração: Epidemiologia

ORIENTADOR: Profa. Dra. Maria Regina Alves Cardoso.

São Paulo
2005

ALERGIA ALIMENTAR EM CÃES

MARCOS EDUARDO FERNANDES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Saúde Pública.

Área de Concentração: Epidemiologia

ORIENTADOR: Profa. Dra. Maria Regina Alves Cardoso.

São Paulo
2005

Autorizo exclusivamente para fins acadêmicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores. Ao usá-lo, cite a fonte.

Assinatura: _____

Data: / / _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao Prof. Dr. Luiz Fernando de Góes Siqueira. Agradeço imensamente por ele ter me aceito como seu orientado.

Agradeço suas idéias, suas orientações, e tudo que ele fez por mim.

Esteja onde estiver Professor, receba meus sinceros agradecimentos, minha estima consideração e respeito.

Receba também meu mestre, esta dissertação, a qual lhe dedico, fruto de minhas mãos, porém de suas idéias.

No entanto, nosso trabalho não termina aqui, pois tenho certeza de um dia nos encontrarmos e podermos novamente juntos trabalhar.

Muito Obrigado!
Marcos Eduardo Fernandes

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus e a meus amigos espirituais pela ajuda e inspiração.

À Universidade de São Paulo, a Faculdade de Saúde Pública e ao Departamento de Epidemiologia,

Ao Prof. Dr. Luis Fernando de Góes Siqueira.

À Profa. Dra. Maria Regina Alves Cardoso pela ajuda.

Imensamente a Eliana Pirolo, por ter me apresentado a Prof. Dra. Maria Regina Alves Cardoso e a partir daí ter conseguido a orientação do Prof. Dr. Luís Fernando de Góes Siqueira.

A todos os professores da Faculdade de Saúde Pública.

A todos os funcionários da Faculdade de Saúde Pública, em especial os da Biblioteca.

Ao Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial ao Prof. Dr. Fábio Moratto Fernandes de Castro por ter me aceito como estagiário no ambulatório de alergia alimentar.

A ajuda do Prof. Dr. Nilson Benites e ao Dr. Carlos Eduardo Larsson pela contribuição, ajuda e incentivo.

À minha namorada, Valéria Bonimani Silva pela compreensão, apoio e incentivo.

À minha família, em especial aos meus pais, pela minha vida e todo o apoio que tive em toda a minha formação profissional e pessoal. Muito obrigado pelo exemplo e pela referência que vocês são para mim.

RESUMO

Fernandes, Marcos Eduardo **Alergia alimentar em cães**. São Paulo, 2005. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Saúde Pública da USP].

As alergias alimentares em cães representam cerca de 1% das dermatoses dos cães, é uma doença pouco conhecida com relação a sua etiopatogenia, diagnóstico e tratamento. O objetivo geral é analisar a bibliografia de 1990 até 2003 e levantar o estado atual da arte sobre “Alergia Alimentar em cães”. Foi realizada revisão bibliográfica consultando o sistema de base de dados CAB Abstracts (Commonwealth Agriculture Bureau) e AGRIS. Utilizamos os unitermos: “Dog”, “sensitivity”, “hipersensitivity”, “food” e “allergy”. Ao todo, foram coletados 160 trabalhos do CAB e 58 do AGRIS, somando 218 trabalhos. Destes 218 trabalhos, foram eliminados 74 escritos em outras línguas, que não a língua inglesa ou portuguesa, e 38 trabalhos que foram encontrados tanto no CAB quanto no AGRIS. Dos 106 trabalhos restantes, 21 foram escolhidos para serem inseridos neste trabalho de revisão. Quanto ao desenho de estudo foram coletados: 10 ensaios clínicos, nove revisões e dois levantamentos. Dos 21 trabalhos, 13 foram publicados nos Estados Unidos, cinco no Reino Unido, dois na Nova Zelândia e um na Austrália. Os anos com o maior número de publicações foram: 1992, 1994 e 2002. Os trabalhos foram divididos em seis temas, para melhor abordá-los: definição de conceitos, utilização do cão atópico como modelo de estudo, diagnóstico e tratamento, dietas testes, reações pseudo-alérgicas e mecanismos imunológicos. Quanto à terminologia, elas são utilizadas muitas vezes de forma errada, confundindo as verdadeiras alergias alimentares (IgE mediadas) e as reações adversas aos alimentos, comprometendo o diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. Os mecanismos imunológicos não estão ainda totalmente definidos. Não foram encontradas discussões a respeito da “Transição Epidemiológica” ou sobre a “Hipótese da Higiene” e não foi possível verificar com a análise dos trabalhos selecionados a possível relação entre a mudança brusca de alimentação que sofreram os cães na última década e o provável aumento do número de casos de alergia alimentar.

Descritores: Hipersensibilidade alimentar, diagnóstico, epidemiologia, prevenção, controle, terapia, cães, alergia e alimentos.

ABSTRACT

Fernandes, Marcos Eduardo. **Alergia alimentar em cães**. São Paulo, 2005. [Dissertação de mestrado – Faculdade de Saúde Pública da USP].

The alimentary allergies in dogs represent about 1% of the dogs' dermatosis, it is an illness little known with regard to its etiopathic, diagnosis and treatment. The general objective is to analyze the bibliography since 1990 up to 2003 and to raise the current position of the art on "Alimentary Allergy in dogs". Bibliographical revision was carried out consulting system data-base CAB Abstracts (Commonwealth Agriculture Bureau) and AGRIS. We use for key words: "Dog", "sensitivity", "hypersensitivity", "food" and "allergy". Altogether, 160 works of CAB and 58 of the AGRIS had been collected, adding 218 works. Of these 218 works, 74 writings in other languages, that not in English or Portuguese, and 38 works that had been found in CAB in AGRIS had been left out. Of the 106 remaining studies, 21 had been chosen to be added in this work of revision based on: title of the work, author, sample size, drawing of clear-cut study, impact factor of the publication magazine and subject directly related to the objective of the present study. As for the study drawing had been collected: 10 clinical assays, nine revisions and two surveys. Of the 21 works, 13 had been published in the United States, five in the United Kingdom, two in New Zealand and one in Australia. The years that had more number of publications had been: 1992, 1994 and 2002. The studies had been divided in six subjects to better approach them: definition of concepts, use of atopic dogs as study model, diagnosis and treatment, diets tests, pseudo-allergic reactions and immunological mechanisms. Several times the terminologies is used in wrong way, confusing the true alimentary allergies (IgE mediated) and the adverse reactions to foods, compromising the diagnostic, treatment and prevention of the illness. The immunological mechanisms still are not total defined. Discussion concerning on the "Epidemiological Transition" or on the "Hygiene's Hypothesis" had not been found and it was not possible to verify with the analyze of the selected works the possible relation between the brusque change of feeding that the dogs had suffered in finish decade and the probable increase of the number of cases of alimentary allergy in dogs.

Describers: alimentary hypersensitivity, diagnosis, epidemiology, prevention, control, therapy, dogs, allergy and foods.

ÍNDICE

<u>I-INTRODUÇÃO</u>	1
<u>I-1 Definição</u>	1
<u>I-2 Histórico</u>	3
<u>I-3 Etiologia</u>	5
<u>I-4 Incidência</u>	6
<u>I-4.1 Hipótese da Higiene</u>	7
<u>I-5 Fisiopatologia</u>	8
<u>I-6 Sintomatologia</u>	10
<u>I-7 Diagnóstico diferencial</u>	13
<u>I-8 Diagnóstico</u>	13
<u>I-9 Exames Complementares</u>	13
<u>I-10 Tratamento</u>	19
<u>I-11 Mecanismos Imunopatológicos</u>	22
<u>I-12 Fatores Predisponentes</u>	25
<u>II-OBJETIVOS</u>	27
<u>II-1 Geral</u>	27
<u>II-2 Específicos</u>	27
<u>III-MÉTODO</u>	28
<u>IV-ANÁLISE</u>	30
<u>V-RESULTADOS E DISCUSSÃO</u>	31
<u>V-1 Definição de “Conceitos” e Epidemiologia</u>	36
<u>V-2 Modelos de Estudo</u>	43
<u>V-2.1 Utilização do cão atópico como modelo de estudo</u>	45
<u>V-3 Diagnóstico e Tratamento</u>	51
<u>V-4 Dietas Hipoalergênicas e Dietas de Provocação</u>	67
<u>V-5 Mecanismos imunológicos</u>	76
<u>V-6 Reações “pseudo-alérgicas”</u>	79
<u>VI-COMENTÁRIOS</u>	82
<u>VIII-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	84
<u>IX- BIBLIOGRAFIA CONSULTADA</u>	92

APRESENTAÇÃO

Trabalho como clínico de cães e gatos desde 1992 e durante estes anos pude observar uma grande mudança no perfil de morbidade desses animais. Os quadros agudos, principalmente das doenças infecto-contagiosas, como a parvovirose, cinomose e coronavirose, além das parasitoses agudas, tornaram-se infrequentes, enquanto neoplasias, diabetes e as alergias aumentaram.

Passei então a estudar mais os casos crônicos, como câncer e diabetes, mas o que era prevalente, e refratário ao tratamento, eram os quadros alérgicos. O cão atópico passou a ser “a pedra no meu sapato”.

Busquei alternativa, especializei-me em Homeopatia, a qual confesso que me apaixonei pela sua forma de encarar o doente e a doença. A relação veterinário-proprietário e veterinário-paciente e a melhora dos sintomas que ela propiciava, surpreenderam-me. No entanto, os quadros alérgicos sempre foram os que menos respondiam aos tratamentos, em especial, aqueles com sintomas dermatológicos.

Passei a estudar mais a Homeopatia e me deparei com os chamados “Obstáculos à Cura”, ou seja, fatores como: genética, comportamento, hábitos, iatrogenia, estilo de vida, higiene excessiva ou parca, enfim, situações reais que nos impedem de chegar ao objetivo principal do tratamento, que é a “verdadeira cura” do nosso paciente.

Nisto, minha vida, por obra do destino, mudou de rumo e iniciei meus estudos de pós-graduação em nível de mestrado, na área de concentração de epidemiologia, e meu orientador sugeriu, por coincidência, que eu me dedicasse ao estudo dos distúrbios alimentares, em especial das alergias alimentares nos cães.

Passei então a estudá-las e verifiquei tratar-se de um assunto interessantíssimo, não somente de forma isolada, mas dentro de um contexto mais amplo, haja visto que os animais de companhia sofreram uma grande transformação nos últimos 15 anos com relação à alimentação, passando dos “restos alimentares humanos” a rações industrializadas “Super-Premium”, altamente balanceadas.

Desta forma, poderiam as rações comerciais serem um dos “Obstáculos à Cura” no tratamento dos cães alérgicos?

No entanto, pelo menos até agora, muito pouco ou quase nada se sabe sobre o impacto, tanto positivo quanto negativo, sobre a saúde dos animais ocorrido em função desta mudança.

A indústria produz um alimento dito “ideal” e “balanceado” e não se fala mais nisto. Este contexto foi o combustível ideal que me impulsionou ao estudo do tema.

I-INTRODUÇÃO

I-1 Definição

Etmologicamente a palavra **Alergia** deriva de **Allos** (outro) e **Ergon** (energia) e foi introduzida pela primeira vez em 1905 pelo pediatra austríaco, CLEMENS VON PIQUET (1874-1924), para designar uma manifestação clínica.

Alergia: é uma reação de hipersensibilidade iniciada por mecanismos imunológicos. A alergia pode ser mediada por anticorpos ou por células. Na grande maioria dos casos, o anticorpo responsável pela reação alérgica pertence ao isotipo IgE, podendo estes indivíduos ser referenciados como “sofrendo de uma alergia mediada por IgE”. Nem todas as reações alérgicas associadas a IgE ocorrem em indivíduos atópicos. Na alergia não IgE mediada, o anticorpo pode pertencer ao isotipo IgG (ex. doença do soro, previamente referida como reação tipo III) (JOHANSSON *et. al* 2004)

Alérgenos: são antígenos que causam alergia. Muitos alérgenos que reagem com IgE e IgG são proteínas, muitas vezes com cadeias de hidratos de carbono que, em determinadas circunstâncias, têm sido referidos eles próprios como alérgenos. Raramente produtos químicos de baixo peso molecular como por exemplo, isocinatos e anidridos, que atuam como haptenos, são referidos como alérgenos (JOHANSSON *et. al* 2004).

Atopia: é uma tendência pessoal ou familiar, freqüente na infância e na adolescência para se ficar sensibilizado e produzir IgE em resposta a uma exposição a alérgenos, geralmente proteínas. Como conseqüência, estes indivíduos podem desenvolver sintomas característicos de asma, rinoconjuntivite ou eczema. Os termos

“atopia” e “atópico” devem ser reservados a descrever uma predisposição genética para ser IgE sensibilizado a alérgenos comuns durante uma exposição ambiental para a qual a maioria dos indivíduos não produz uma resposta prolongada IgE mediada (JOHANSSON *et. al* 2004). Assim, atopia é uma definição clínica para indivíduos que respondem com produção de altos níveis de IgE. O termo atopia não pode ser utilizado quando uma sensibilização á IgE não esteja documentada pela existência de tal anticorpo no soro ou por testes cutâneos positivos (JOHANSSON *et. al* 2004).

Hipersensibilidade: É a causa de sinais ou sintomas iniciados pela exposição a estímulo definido, tolerado pelos indivíduos normais (JOHANSSON *et. al* 2004).

Hipersensibilidade não alérgica: é o termo preferido para descrever hipersensibilidade, na qual não é possível demonstrar a presença de mecanismos imunológicos (JOHANSSON *et. al* 2004).

Pseudo-alergia: É bem parecida com alergia, mas não apresenta reação antígeno-anticorpo. É o que acontece com os aditivos alimentares, tais como: conservantes, corantes, palatilizantes etc, que são capazes de liberar mediadores inflamatórios dos mastócitos diretamente. É difícil distinguir da verdadeira alergia alimentar (JOHANSSON *et. al* 2004). A pseudo-alergia, alergia símile ou “allergy-like” é um tipo de reação adversa a alimentos que pode explicar as reações provocadas pelos aditivos alimentares. Numa sociedade industrializada, existem atualmente uma série de substâncias que são utilizadas maciçamente nos alimentos, tanto para consumo humano quanto animal e que podem desencadear o quadro pseudo-alérgico.

I-2 Histórico

A história da medicina nutricional iniciou-se há 2.500 anos na China antiga, sendo o texto mais antigo, o “Cânone do Imperador Amarelo”, de Chi Pó, que já reconhecia que a seleção dos alimentos e uma cozinha adequada constituem as bases da prevenção e cura de doenças.

Hipócrates (460-370 aC.) observou e descreveu reações adversas aos alimentos, orientando seus discípulos sobre o consumo de certos alimentos, demonstrando, já naquela época, a preocupação com relação aos alimentos e enfermidades: “*Deixemos que os alimentos sejam nossos medicamentos e os medicamentos nossos alimentos*” citado por BAKER (1992, p. 559). Mais tarde Titus Lucrétius, filósofo romano (96 aC), comenta que “*O que é alimento para um homem, pode ser potente veneno para outro*” citado por BLAKEMORE (1994, p.665).

FINKELSTEIN (1905) relatou o caso de morte súbita de uma criança decorrente de uma reação alérgica ao leite de vaca. BAKER (1920) relatou dois casos de cães que apresentaram urticária, prurido e emese após ingestão de ensopado de ostra com leite e angioedema e hematoquezia, após ingestão de presunto. Este relato tornou-se referência para o tema. NONN (1911) justificava as injeções de extrato de pólen como um método de aumentar a imunidade às “toxinas” do pólen. BURNS (1934) apresentou pela primeira vez os resultados do teste intradérmico, realizado em 65 cães e no mesmo ano, POMEROY (1934) publicou uma detalhada revisão de alergia e reações alérgicas na pele de cães. Ele concluiu, no final daquele estudo, que era muito difícil atribuir algum valor diagnóstico para o teste intradérmico, substituindo-o por testes alimentares.

WALTON (1967) relatou sua experiência em 100 casos de manifestações alérgicas por alérgenos alimentares, composta de 82 cães e 18 gatos, chegando à conclusão que a melhor forma de diagnóstico seria através de testes alimentares e que poderia haver melhora, em até 12 horas, após a troca de alimentação. Segundo o autor, os alimentos mais implicados eram: leite de vaca (27%), alimentos enlatados para cães (21%), carne bovina (15%), sendo 10% desta, sob a forma integral e 5% na forma cozida, alimentos a base de trigo (13%), e ovelha (7%). Quanto a sintomatologia, WALTON (1976) e SCOTT (1995) observaram que o prurido em cães poderia ser atribuída à sensibilidade destes organismos a constituintes alimentares e ISHIZAKA e ISHIZAKA (1967) identificaram a imunoglobulina IgE. Alguns anos mais tarde (1976), foi introduzido para a espécie humana o “teste duplo cego placebo controlado”, que é considerado até hoje o “padrão ouro” para o diagnóstico de alergia alimentar (MAY 1976), a partir disto, LOWENSTEIN (1978) verificou que soros provenientes de pacientes alérgicos freqüentemente continham anticorpos IgE, contra várias proteínas diferentes.

ANDERSON e SOGU (1984) fizeram a primeira classificação conceitual das reações adversas aos alimentos representando a Academia Americana de Alergia e Imunologia, que segundo HALLIWELL (1992), os conceitos das reações adversas aos alimentos podem ser extrapolados aos animais. ROSSER (1993) realiza ensaio clínico testando o tempo de utilização das dietas hipoalergênicas como diagnóstico das verdadeiras alergias alimentares.

Em 1995, a Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica, propôs uma nova classificação das reações adversas aos alimentos, baseada nos mecanismos patogênicos envolvidos e a partir de 1997, alguns autores como ERMEL *et. al*

(1997); BUCHANAN *et. al* (1997) e DEL VAL *et. al* (1999) passam a publicar uma série de trabalhos produzidos a partir de uma colônia de cães atópicos mantidos na Universidade de Davis como modelo de estudo para a alergia alimentar.

Em 2001 a classificação conceitual de reações adversas a alimentos foi revisada pela Academia Européia de Alergia e Imunologia e atualizada em 2004 pela Organização Mundial de Alergia (JOHANSSON *et. al* 2004).

I-3 Etiologia

Os autores descrevem que os alérgenos alimentares são, em geral glicoproteínas de 18.000 a 36.000 Daltons, sendo geralmente termo e ácidos estáveis (SAMPSON 1988).

Em tese, qualquer alimento pode ser considerado como alérgeno em potencial. Ovo, leite e soja, podem provocar reações alérgicas bem evidentes (SAMPSON 1988). O leite é considerado como um dos alimentos mais importantes nos quadros de alergia e intolerância alimentar, tanto na espécie humana como na canina, apresentando pelo menos vinte tipos de proteínas diferentes, no entanto, as mais importantes pela produção dos sintomas são cinco (LESSOF 1988). Algumas delas termoestáveis e outras termolábeis. Desta forma o leite fervido diminuiria em parte a antigenicidade deste alimento para o organismo (MYGIND 1986). Depois que o leite é ingerido pelas crianças, os antígenos protéicos são absorvidos e alcançam a corrente sanguínea (LIPPARD *et. al* 1936). Em recém-nascidos, imediatamente após a ingestão de leite de vaca, podem ser detectados imunocomplexos circulantes contendo antígenos proteicos do leite e anticorpos IgG de origem materna.

A cocção do alimento pode aumentar ou diminuir a alergenicidade dos mesmos (PERLMAN 1977). Com relação ao modo de preparo dos alimentos (cozido, assado etc), da mesma forma que o leite, algumas proteínas são termoestáveis o que não mudaria sua capacidade antigênica e outras são termolábeis, o que poderia contribuir para mudanças de sua capacidade antigênica. Com relação aos vegetais, as proteínas são facilmente inativadas pelo cozimento (dois minutos), pelo congelamento de duas semanas ou pela ação de enzimas digestivas (LESSOF 1988). Este tipo de alimento pertence à classe de alimentos que apresentam antigenicidade apenas quando frescos e costumam ser um dos maiores responsáveis pelas falhas de interpretação nos testes cutâneos (KUNKLE e HORNER 1992).

I-4 Incidência

Estima-se que 2% da população humana seja acometida pelas alergias alimentares (BLAKEMORE 1994). Segundo METCALFE (1984) a incidência das alergias alimentares no homem adulto, varia de 0,3 % a 23% e nas crianças em torno de 25% .

Estima-se que um por cento de todas as dermatopatias em cães seja representado pelas hipersensibilidades alimentares e que 10% das dermatites alérgicas sejam de etiologia alimentar. A hipersensibilidade alimentar se constitui na terceira dermatopatia alérgica mais comum no cão, sendo precedida apenas pelas dermatite alérgica a picada de pulgas e dermatite atópica (SCOTT *et. al* 1995).

Para se ter uma idéia da exposição do homem, bem como dos animais, durante toda uma vida passa pelo trato gastrointestinal de uma pessoa 100 toneladas de alimentos, com uma variedade infinita. Logo, o trato gastrointestinal é a maior

porta de entrada de substâncias estranhas do organismo, sendo que não oferece uma barreira de proteção antigênica específica.

I-4.1 Hipótese da Higiene

Uma das teorias que buscam explicação para o aparente aumento da incidência dos quadros alérgicos é a “hipótese da higiene”, que utiliza fundamentos da Alergia e Imunologia modernas para explicar o fenômeno de transição epidemiológica que tem ocorrido em países desenvolvidos nas últimas décadas. O aumento expressivo de doenças crônicas nestes países desenvolvidos, entre elas as alérgicas, seria causado por um desequilíbrio da resposta imunológica linfocitária (entre subpopulações de linfócitos Th1 e Th2), secundário ao impedimento do contato e da manifestação de doenças infecciosas na infância. Desta forma, o estilo de vida ocidental, caracterizado pelo excesso de higiene, isolamento social, antibioticoterapia e vacinações, limita o contato das crianças com patógenos diversos e impede a manifestação de doenças infecciosas agudas na primeira infância, inibindo a ativação de subpopulações de linfócitos Th1 e favorecendo ativação de subpopulações de Th2, predominantes nesta fase da vida e responsáveis pelas manifestações alérgicas crônicas (HELM e BURKS 2000).

Os possíveis mecanismos envolvidos na imunomodulação infecção-induzida relacionam-se as duas sub-populações de linfócitos T helper, Th1 e Th2, que se autoregulam por inibição recíproca. Células Th1, produtoras de IFN-g, IL-2 e TNF-b, evocam a resposta imune celular, a inflamação dependente de fagócitos, além de inibirem a resposta Th2. Células Th2, produtoras de GM-CSF e interleucinas IL4, IL5, IL6,IL9,IL10 e IL13, evocam intensas respostas humorais (incluindo

aquelas da classe IgE) e eosinofílicas, mas inibem as importantes funções das células fagocíticas. Fatores genéticos e ambientais atuam na polarização das subpopulações Th1 e Th2 (HELM e BURKS 2000).

I-5 Fisiopatologia

As reações alérgicas são respostas não habituais do sistema imunológico e representam reatividade alterada a um antígeno (LESSOF 1988). O preciso mecanismo etiopatogênico da alergia alimentar ainda não está bem estabelecido. Acredita-se que haja o envolvimento das reações de hipersensibilidade dos tipos I, III e IV (PATERSON 1995).

A)- Hipersensibilidade Alimentar Imediata:

A maioria das alergias alimentares são reações mediadas por IgE (tipo I) e com um processo imunopatológico reproduzível através de uma relação de “causa e efeito” (TAYLOR *et. at* 1987).

A hipersensibilidade imediata tipo I, que envolve a IgE, é a reação alérgica mais comum e possui o mecanismo mais bem conhecido. A combinação de um alérgeno com a IgE específica fixada a mastócitos teciduais ou a basófilos circulantes provocam a liberação de mediadores químicos, incluindo histamina, serotonina, cininas e outras (ISHIZAKA e ISHIZAKA 1967). Este tipo de hipersensibilidade, também conhecida como Hipersensibilidade tipo I, ocorre em questão de minutos ou horas depois da ingestão do antígeno ofensor (BAKER 1974). Este antígeno “escapa” do intestino e alcança os basófilos sensibilizando as células ligadas à IgE na pele, por isto a pele é uma das áreas mais afetadas do organismo.

Quando as moléculas do alimento entram no corpo são expostas aos tecidos linfóides. A partir deste tecido são produzidos anticorpos chamados de IgE. Estes anticorpos ligam-se à superfície da célula e quando o organismoingere o antígeno novamente este se une á IgE ligada à célula e provoca a liberação de histamina, serotonina, prostaglandina e leucotrienos. A hipersensibilidade Tipo I tem sido a mais freqüentemente observada nos casos de hipersensibilidade alimentar. Uma reação de hipersensibilidade imediata á beta-lactoglobulina foi introduzida no cólon de cobaia, um estímulo subsequente causou anafilaxia *in vivo* e secreção de enterócitos *in vitro* (COOMBS 1978).

Quando as células sensibilizadas estão restringidas unicamente ao trato gastro intestinal, a ingestão do antígeno causa uma hipersensibilidade local intestinal do tipo I. A partir daí são liberados mediadores que são absorvidos pela circulação sistêmica, não havendo neste caso sintomatologia gastrointestinal na hipersensibilidade IgE mediada.

B)- Hipersensibilidade Alimentar Intermédia:

Também conhecida como Reação de Hipersensibilidade Tipo II, ela é provavelmente o resultado de uma fase tardia na desgranulação de células IgE mediadas. Os antígenos absorvidos no intestino se encontram com anticorpos específicos na circulação formando os imunocomplexos, que fixam o complemento. Os depósitos de imunoglobulina e antígenos alimentares como imunocomplexos dentro da lâmina própria do trato intestinal podem levar a uma resposta de hipersensibilidade local e sinais gastro-intestinais. Estes imunocomplexos podem se

depositar em outros tecidos, especialmente na pele, e originar como resultado uma resposta inflamatória no local (LESSOF 1988).

Este tipo de hipersensibilidade é responsável por respostas intestinais agudas que ocorrem várias horas depois de ter se alimentado (LESSOF 1988).

C)-Hipersensibilidade Alimentar Retardada.

Também conhecida como Hipersensibilidade tipo III e IV, sua fisiopatologia é pouco conhecida.

Tem sido postulado que na espécie humana os complexos antígeno-anticorpo (reação tipo III) e a hipersensibilidade mediada por células (reação tipo IV) podem ter um papel em várias doenças inflamatórias intestinais relacionadas aos alimentos, por exemplo, doença celíaca, algumas formas de colite, enterite com sangramento e distúrbios de má absorção.

I-6 Sintomatologia

Acredita-se que uma pequena quantidade de proteína alimentar é necessária para induzir sintomas clínicos de alergia em cães (WALTON 1968), no entanto cerca de 68% dos pacientes com sintomas de alergia alimentar ficaram expostos ao alimento por pelo menos dois anos antes de apresentação dos sintomas (WALTON 1967).

WALTON (1977) discutiu sobre alergia alimentar evidenciando seus sintomas no trato gastrointestinal, na pele e no trato respiratório. Segundo HILL (1999), o principal sintoma envolvido nas alergias alimentares, é o prurido. Prurido e eritema papular, principalmente em região auricular (80%) seguidos dos membros

(61%) e região inguinal (53%) são os mais frequentes (ROSSER 1990). Quanto a localização, pode ser localizado ou generalizado, além disso, escoriações, alopecia, crostas e piodermite superficiais são comuns (WALTON 1967; AUGUST 1985; MULLER *et. al* 1989). Além disto, vários autores, afirmam que o prurido é o sintoma mais importante daqueles relacionados às reações adversas aos alimentos (AUGUST 1985; WHITE 1986; REEDY e MILLER 1989, BAKER 1990; HARVEY 1993; ROSSE 1993; FADOK 1994; RHODES 1995; ROUDEBUSH 1995), no entanto, o mesmo não necessariamente é acompanhado de lesões cutâneas (SCOTT 1978; REEDY e MILLER 1989; BAKER 1990).

Otite unilateral ou bilateral externa pode ser um dos achados podendo ocorrer na ausência de outros sintomas, inclusive aqueles de pele (WHITE 1986; HARVEY 1993). Em trabalho realizado por ROSSER (1990), 24% dos cães apresentavam somente otite externa outros podem apresentar apenas piodermite superficial de evolução crônica (LEIB e WILLS 1990).

Alguns autores afirmam que a alergia alimentar é freqüentemente indistinguível, clinicamente, das dermatopatias como a atópica, a dermatite alérgica a pulgas ou a escabiose (AUGUST 1985; ACKERMAN 1988; REEDY e MILLER 1989; BAKER 1990; HALIWELL 1992; HARVEY 1993; FADOK 1994; HALL 1990; RHODES 1995; ROUDEBUSH 1992; SCOTT *et. al* 1995).

A pele é o órgão alvo da alergia alimentar, tanto no cão quanto no gato (BAKER 1990). Reações à ingestão de componentes alimentares podem afetar vários sistemas e produzir sinais envolvendo a pele (WALTON 1967; AUGUST 1985; WHITE 1986, MULLER *et. a*, 1989; ROSSER 1990; JEFFERS *et. al* 1991 e HARVEY 1993), trato gastrintestinal (WALTON *et. al* 1967; WALTON 1977;

LEIB 1989), trato respiratório (WALTON 1977) e sistema nervoso central (MULLER *et. al* 1989).

O surgimento de distúrbios em outros órgãos não tem sido devidamente comprovado na medicina veterinária, todavia, há referencias de ocorrência de manifestações mórbidas como: asma, bronquite, rinite alérgica, anafilaxia, cistite, incontinência urinária, artropatia, vasculite e mesmo convulsões (GUILFORD 1994).

Raramente há ocorrência concomitante de sintomas gastrointestinais e tegumentares, chegando a um máximo de 9% nos casos de hipersensibilidade alimentar (WALTON 1967). Segundo PLECHNER e SHANNON (1977) podendo afetar o trato gastrintestinal, o sistema tegumentar (pele e anexos), sistema urinário, sistema respiratório, sistema nervoso ou uma combinação de dois ou três sistemas simultaneamente. Sintomas neurológicos envolvidos são alterações no eletroencefalograma (DEES 1954) e distúrbios de comportamento (CRAYTON 1981). EGGER *et. al* (1983) observaram que muitas das crianças com enxaqueca tinham características de comportamento hipercinético, que melhoraram (juntamente com outros sintomas associados) quando a criança fazia uso de uma alimentação oligoantigênica.

Os sinais respiratórios são raros e podem ser causados pela inalação do alimento (WALTON 1977).

I-7 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico da hipersensibilidade alimentar em cães deve ser diferenciado das atopias, dermatite alérgica à picada de pulga, reações adversas a drogas, hipersensibilidade a medicamentos e a parasitos intestinais, pediculose, dermatite alérgica de contato, escabiose, dermatofitose, disqueratinização, foliculite bacteriana e intolerância alimentar (MULLER *et. al* 1989).

I-8 Diagnóstico

O diagnóstico de alergia alimentar deve ser baseado na detalhada história clínica, exame clínico e identificação da dieta alergênica através de testes de eliminação (MULLER *et. al* 1989).

Na espécie humana, alguns autores afirmam ser o histórico completo sucedido pelo desafio alimentar a melhor teste diagnóstico (CHA *et. al* 1976).

Segundo SAMPSON (1988), em seres humanos tem-se identificado hipersensibilidade alimentar com maior frequência fazendo-se primeiramente avaliação de sintomas clínicos por meio de dietas restritivas e, secundariamente, avaliando-se a resposta positiva de provocação de alimentos suspeitos através do “*Double Blind Placebo Controlled Study*”, (DBPCS)

I-9 Exames Complementares

Nos cães, do ponto de vista prático, não se pode distinguir a hipersensibilidade alimentar das outras dermatopatias alérgicas apenas embasando-se em aspectos meramente clínicos (BAKER 1990).

I-9.1- Teste Intradérmico

Os extratos alimentares suspeitos são inoculados na pele do animal e após 15 minutos é realizada a leitura, medindo-se as pápulas formadas. No entanto, o teste intradérmico é incapaz de detectar hipersensibilidade dos tipos II, III e IV. As provas de intradermoreação encontram-se disponíveis comercialmente e são capazes de detectar o anticorpo IgE ligado a mastócitos da pele (KUNKLE e HORNER 1992).

O teste alérgico intradérmico com extratos alimentares é incerto como diagnóstico nos cães (KUNKLE e HORNER 1992).

A utilização do teste intradérmico para identificação de alérgenos alimentares é controverso (BAKER 1974). Segundo KUNKLE e HORNER (1992), em trabalho realizado com amostragem de 100 animais suspeitos de apresentarem alergia alimentar, o teste intradérmico para extratos alimentares mostrou-se incerto com relação ao diagnóstico e obteve resultados que indicaram que o teste intradérmico não é válido para detecção de alergia alimentar em cães com sintomas dermatológicos.

Os resultados dos testes intradérmicos por puntura utilizando misturas proteicas razoavelmente puras derivadas do leite, ovo, peixe e nozes e alguns outros alimentos, como: maçã, aipo e batata, foram descritos como tendo boa correlação com evidência clínica de alergia alimentar (LESSOF *et. al* 1980). Alguns resultados, relativamente recentes, do uso de teste intradérmicos para o diagnóstico de hipersensibilidade alimentar têm propiciado dados que caracterizam o teste como de pouca confiabilidade (JEFFERS *et. at* 1991).

Um fator importante é que somente os órgãos alvos é que podem ser sensíveis ao antígeno, assim se os órgãos alvos forem aqueles do trato

gastrointestinal, a pele pode não reagir aos testes (BAKER 1974). Outro fator importante é o fato de muitos extratos alimentares que são testados e que possuem muitos antígenos, sendo alguns deles não solúveis em solução salina, influenciam na potência destes mesmos antígenos (BAKER 1974).

I-9.2- Provas Sorológicas: “Radioallergosorbent test” (Rast) e Elisa

Com o advento de provas sorológicas para a detecção de IgE alimento específica iniciou-se uma verdadeira revolução nos procedimentos diagnósticos. A resposta alérgica do tipo imediato a alimentos está comumente associada a um nível aumentado de IgE no sangue e à presença de anticorpos IgE específicos para proteínas alimentares, conforme demonstrado por testes cutâneos ou por teste RAST do sangue (LESSOF 1980).

A principal falha de ambos os métodos reside na sua incapacidade em identificar aquelas reações que são retardadas em algumas horas e/ou que não parecem estar associadas a anticorpos IgE. As reações alérgicas nem sempre são imunomediadas e, portanto, não devem necessariamente apresentar aumento do número de anticorpos IgE (LESSOF 1980).

Estas provas sorológicas são disponíveis em vários países, no entanto existem dúvidas com relação à confiabilidade (ACKERMAN 1988 e JEFFERS *et. al* 1991).

ACKERMAN (1988) encontrou baixa especificidade e pouca reprodutibilidade nos testes “*in vitro*” (*Rast ou Elisa*) para detecção de IgE. Este mesmo autor notou baixa acurácia nos resultados obtidos com o teste intradérmico para alimentos. A partir destes resultados, enfatiza que a única prova diagnóstica

válida para a alergia alimentar seria aquela propiciada por exposição provocativa. Foi relatado teste intradérmico e RAST positivo em dez, de 22 pacientes humanos com angioedema ou urticária por alimento (LESSOF *et. al* 1980), sugerindo que em alguns casos, o mecanismo subjacente envolveria a hipersensibilidade imediata. Isto deixa alguma dúvida sobre o mecanismo envolvido naqueles pacientes com testes negativos, muitos dos quais podem estar reagindo a amins alimentares ou substâncias que liberam histamina.

I-9.3)- Endoscopia intragástrica ou Teste Gastroscópico

Este teste consiste em injetar algumas gotas de extrato alimentar em mucosa gástrica e observar a formação de inflamação, edema e produção de muco na região. Este teste pode também produzir reações sistêmicas, dependendo da sensibilidade do organismo. Os tecidos devem ser biopsiados, podendo-se ainda determinar o grau de desgranulação de mastócitos (GUILFORD 1994).

As respostas positivas a este teste podem ser úteis na elaboração de dietas controle, mas as respostas negativas não podem ser interpretadas com exatidão até o momento. As desvantagens desta prova são o elevado custo, o fato de ser muito invasivo, necessidade de anestesia, além de desconhecer-se a precisão diagnóstica (ELWOOD *et. al* 1994)

I-9.4)- Histopatológico (intestino)

Este teste pouco pode ajudar, pois não existem lesões patognomônicas que poderiam concluir o diagnóstico de alergia alimentar. A infiltração eosinofílica é compatível com a hipersensibilidade alimentar, no entanto, não é conclusiva.

I-9.5)- Concentração de fosfato sérico

Acredita-se que o intestino proximal seria o mais envolvido nos casos de alergia alimentar, haja visto que é o local de maior concentração de antígenos. No entanto, sabendo-se que a redução do fosfato sérico tem íntima relação com danos nesta região, a sua diminuição sérica poderia, portanto, indicar hipersensibilidade alimentar. Até o momento não existe nenhuma informação sobre a sensibilidade desta prova (HALL 1990).

I-9.6)- Histopatológico (pele)

GROSS *et. al* (1992) afirmam que não existe um padrão histopatológico específico na hipersensibilidade alimentar em cães e gatos. Embora os aspectos histológicos eventuais do eczema incluam um infiltrado predominantemente mononuclear, que é sugestivo da participação da hipersensibilidade tardia, este não é o aspecto visto nos estágios iniciais.

Nas lesões epidérmicas crônicas, a derme apresenta um padrão de inflamação perivascular superficial que pode se tornar difuso nas lesões mais gravemente inflamadas.

I-9.7)- Utilização de Dietas Testes (“Hipoalergênicas”)

A dieta teste consiste em fornecer ao animal alimentos com os quais o mesmo não teve contato até então, principalmente com relação à proteína deste novo alimento. WHITE (1986) descreveu a possibilidade de diagnóstico usando dieta de eliminação, com três semanas de duração, a base de arroz ou batata e carnes ovina ou de frango em 30 cães acometidos por alergia alimentar. Observa-se que ao

administrar dietas de eliminação comerciais cerca de 20% dos animais alérgicos não apresentaram melhora, entretanto, quando do uso desta mesma dieta, porém caseira a melhora ocorre, provavelmente, devido à presença de vários ingredientes alergênicos, como por exemplo, os aditivos alimentares (WHITE 1986; ROSSER 1993).

ROUDEBUSH e COWELL (1992) verificaram em seu estudo que a maioria das dietas caseiras prescritas pelos veterinários americanos eram nutricionalmente inadequadas.

Para a formulação de uma dieta teste simples utiliza-se um carboidrato que pode ser arroz ou batata, uma proteína que pode ser de carnes leporina, ovina, frango ou peixe e legumes que podem ser cenoura ou beterraba. Faz-se uso desta alimentação por quatro a seis semanas, sendo que no geral com 15 dias é possível já observar algum resultado com relação à diminuição do aparecimento de lesões de pele e prurido, utiliza-se para a produção da dieta hipoalergênica o mínimo de aditivos possíveis, como óleo e sal. Durante esta fase não se deve fornecer ao animal nenhum outro tipo de alimento, como petiscos, bolachas, doces etc.

I-9.8)- Teste de Provocação Duplo Cego Placebo Controlado

Foi a partir de 1976 que foi introduzido na espécie humana este teste que até os dias de hoje é considerado o “padrão ouro” para diagnóstico de alergia alimentar (MAY 1976). Este teste consiste no fornecimento de alimentos acondicionados em cápsulas, sendo que nem o paciente e nem experimentador sabem o que está sendo ingerido. Este teste deve sempre ser realizado por profissionais capacitados para o

socorro imediato de pacientes que podem apresentar reações anafiláticas aos alimentos suspeitos que estão sendo testados (SAMPSON 1988).

I-9.9)- Hemograma

Alguns achados de exames laboratoriais são controversos. Em cães, a presença de eosinofilia relativa ou absoluta pode indicar a alergia alimentar (WHITE 1988).

I-10 Tratamento

SAMPSON (1988) comenta que em seres humanos as hipersensibilidades alimentares resolvem-se espontaneamente em 30 a 40% dos pacientes.

Suspender o alimento é a primeira medida a ser feita no paciente com forte suspeita de alergia alimentar. No entanto, o sucesso desta medida depende de uma série de fatores.

A exclusão correta do antígeno em questão é de fundamental importância. Existem fatores associados que podem agravar os sintomas, por exemplo animais com dermatite atópica que estão com infecções secundárias, persistindo os sintomas mesmo durante a dieta de exclusão.

Quanto a corticoterapia, ROSSER (1993) em trabalho realizado com 51 cães com alergia alimentar, 46 foram tratados com glicocorticóide durante o curso da doença apresentando completa eliminação do prurido em 18 animais (39%), redução parcial do prurido em 20 cães (44%) e não redução do prurido foi verificada em 8 cães (17%).

Algumas drogas têm sido utilizada de forma preventiva, como é o caso da cromolina sódica que inibe o mecanismo tipo I através da inibição da desgranulação

dos mastócitos (LESSOF 1988). A cromolina sódica é um estabilizador de membrana de mastócitos e foi observado que ela pode ser preventivo na alergia alimentar quando a droga é administrada por via oral regularmente antes de cada alimentação (BAKER 1990).

A serotonina, liberada por células da lâmina própria do intestino, pode também ser um mediador na indução da hipersensibilidade alimentar (BAKER 1990).

O cetotifeno, inibidor de liberação de mediadores químicos de mastócitos, também apresenta resultados controversos quanto a sua utilização. O uso de agentes adrenérgicos e anti-histamínicos são direcionados ao alívio dos sintomas cutâneos e respiratórios (LESSOF 1988).

Nos estudos de WHITE (1986) e de ROSSER (1993) o período de fornecimento desta nova dieta para o cão foi de três semanas e de 12 semanas, respectivamente. O diagnóstico acaba sendo confirmado depois que o animal apresenta melhora do prurido com a nova alimentação, em seguida, é oferecida a dieta antiga e desta forma retornam os antigos sintomas do animal como prurido e lesões de pele (ROSSER 1993).

Para quantificar a intensidade do prurido, que é um sintoma muito freqüente nesta doença, PATERSON (1995) criou uma tabela classificando o prurido segundo sua intensidade em cinco classes:

Classe 1: cão se coça normalmente, como qualquer cão.

Classe 2: cão se coça e se morde ocasionalmente.

Classe 3: cão se coça e se morde freqüentemente, mas não excessivamente.

Classe 4: cão se coça e se morde muito frequentemente, aparentando-se desconfortável.

Classe 5: cão se coça e se morde quase constantemente, aparentando-se muito desconfortável.

Existem no mercado rações ditas hipoalergênicas, no entanto, a maioria dos membros, da Academia Americana de Dermatologia Veterinária recomendam inicialmente a utilização de comida caseira como dieta teste nos casos suspeitos (ROUDEBUSH 1992).

Quanto às dietas feitas a partir de proteínas hidrolizadas, não existem evidências que as dietas que as contêm sejam clinicamente superiores às de exclusão com proteínas selecionadas, tanto para o diagnóstico como para tratamento das alergias alimentares em cães e gatos, no entanto, em seres humanos as dietas com proteínas hidrolizadas são utilizadas com sucesso em tratamento de crianças com alergia alimentar ao leite bovino (JACKSON 2001). Normalmente os desafios alimentares iniciam com carne e leite bovino, que são os maiores responsáveis pelos quadros de alergia alimentar em cães, sendo reitroduzidos separadamente na dieta posteriormente. Segundo HARVEY (1993) o retorno dos sintomas, principalmente o prurido, varia bastante quanto ao tempo. O retorno de sintomas ocorre de duas horas a dois dias após novo alimento ter sido introduzido e isto representaria aqueles animais que teriam a verdadeira reação imunológica mediada pela imunoglobulina E. É importante monitorar, durante o período da dieta, tanto as alterações na intensidade do prurido como também as lesões clínicas evidenciadas (MACDONALD 1993).

O mais difícil é o controle de fatores coexistentes (fatores ambientais) como pulgas para os animais que apresentam DAPP (dermatite alérgica à picada de pulgas)

ou presença no ambiente de carpetes, tapetes, as quais o paciente também pode apresentar a hipersensibilidade (dermatite de contato alérgico). Durante a dieta teste ou a exposição provocativa é muito importante que o animal não esteja fazendo uso de nenhum medicamento.

O desafio alimentar ou exposição provocativa consiste na reintrodução individualizada de cada um dos alimentos previamente fornecidos ao animal, por um período de sete a 14 dias, observando-se uma possível exacerbação do quadro sintomático. O desafio com o alimento, previamente incriminado, a cada seis meses, pode indicar se a remissão espontânea poderia ocorrer em animais (REEDY e MILLER 1989).

A dieta ideal deve consistir de uma fonte de proteína e uma de carboidrato, que o animal até então ainda não tenha sido exposto, e não deve conter aditivos, flavorizantes ou conservantes, se possível (SCOTT *et. al* 1995).

I-11 Mecanismos Imunopatológicos

O termo imunidade refere-se a todos aqueles mecanismos usados por um organismo para sua própria proteção, com relação aos efeitos potencialmente deletérios de um antígeno ou, mais estritamente um imunógeno (qualquer agente capaz de provocar uma resposta imune). No caso da alergia alimentar sabe-se que, as absorções de macromoléculas pelo intestino estimulam a produção de todas as classes de anticorpos. Os alimentos são “misturas” complexas de uma série de moléculas alergênicas.

Demonstrou-se que os linfócitos das placas de Peyer são capazes de regularem a produção de classes específicas de imunoglobulinas, promovendo assim imunidade local por IgA, enquanto suprimem simultaneamente a síntese de IgG e IgM (OWEN 1977).

A formação de imunocomplexos, deposição de complemento e reação de células imunomediadas têm sido documentadas em alergia alimentar em cães, particularmente em enteropatias à proteína dos alimentos.

As células envolvidas na resposta imune são principalmente os linfócitos que dividem-se em linfócitos T e linfócitos B. Os linfócitos B, que são produzidos através de uma célula tronco na medula óssea, transformam-se nos linfonodos em linfócitos T. Os linfócitos B mais tarde diferenciam-se em plasmócitos que produzem glicoproteínas chamadas de imunoglobulinas, que apresentam os seguintes isotipos ou classes: IgM, IgE, IgA e IgG e que são responsáveis pela imunidade humoral, atuando principalmente em patógenos extracelulares, enquanto que os linfócitos T são produzidas no timo e são importantes na imunidade celular mediada (LESSOF 1988). Os linfócitos T não produzem anticorpos (imunoglobulinas), atuam principalmente na imunidade celular e em patógenos intracelulares e produzem linfocinas (histamina e serotonina). São subdivididos em auxiliares ou indutores, exterminadores ou citotóxicos e reguladores ou supressores (LESSOF 1988).

Cada linfócito carrega em sua superfície um único tipo de receptor com especificidade para um único ou uma faixa muito limitada de determinantes antigênicos.

As imunoglobulinas são produzidas pelos plasmócitos, sendo que a proporção dos que produzem IgA, IgG e IgM são 20:3:1 (LESSOF 1988).

A IgM parece ser a precursora para outros isotipos, apresenta-se em grande quantidade e é capaz de ativar o fator de complemento. A IgG é o principal isotipo encontrado no sangue, que juntamente com a IgM pode ativar o fator de complemento além da capacidade de produzir citólise, ocorrendo nos casos de doenças como o pênfigo, lúpus, erupção medicamentosa e a hipersensibilidade bacteriana. Outra característica desta imunoglobulina é a capacidade de atravessar a barreira placentária. A IgA é encontrada principalmente nas secreções, como leite, e na barreira mucosa intestinal. Esta imunoglobulina tem um papel muito importante nas alergias alimentares, haja visto que ela se liga aos antígenos alimentares inibindo sua penetração. Desta forma, sua deficiência, em nível de barreira mucosa, aumenta a absorção dos antígenos e a produção de anticorpos IgG e IgE. A IgE apresenta-se em níveis muito baixos e está ligada à hipersensibilidade imediata. Está aumentada em pacientes com hipersensibilidade alimentar ou em infestações parasitárias. No contexto da distribuição dos linfócitos produtores de IgE no organismo humano, é notável que eles sejam encontrados especialmente nas superfícies das mucosas (ISHIZAKA 1970).

A IgE é produzida em células plasmáticas e distribuída primariamente em tecidos linfóides adjacentes ao trato respiratório e digestivo. Filhos de pais atópicos apresentam níveis maiores de IgE do que filhos de pais normais, evidenciando neste caso a predisposição à atopia no homem. Em geral, o nível de IgE circulante em pessoas normais corresponde a 0,001% do total de imunoglobulina circulante. Normalmente em seres humanos existe uma variação grande entre a quantidade de IgE e a idade (MIGYND 1986).

I-12 Fatores Predisponentes

A genética parece ser o principal fator predisponente nos casos de alergia, no entanto, nos casos de alergia alimentar especificamente não parece haver uma herança genética envolvida (WALTON 1967; WHITE 1986). Não se tem trabalhos científicos em medicina veterinária que avaliam se a alergia alimentar é hereditária, no entanto, no ser humano, acredita-se que isto ocorra (TAYLOR *et. al* 1987).

O desmame precoce de cães, que leva à exposição do intestino imaturo a um grande número de antígenos alimentares, pode contribuir para o desenvolvimento de alergias caso o animal seja geneticamente predisposto (BAKER 1992). KOIVIKKO (1973) observou um aumento dos casos de alergia alimentar em crianças finlandesas na década de 40, época em que o aleitamento materno estava caindo em desuso.

Tem sido observado que pessoas altamente alérgicas tendem a desenvolver alergia a diferentes alérgenos (COCA e COOKE 1923), e esta tendência apresenta caráter familiar. Todavia quase todas as evidências sobre a transmissão genética das alergias estão relacionadas aos alérgenos inalantes (LESSOF 1980).

Falhas no mecanismo de defesa da barreira mucosa pode predispor, principalmente em função de proteínas de baixa digestibilidade, digestão incompleta da proteína, aumento da permeabilidade intestinal da mucosa e diminuição do transito intestinal, o que deixaria a mucosa intestinal mais em contato com o alérgeno.

Parece haver também uma predisposição com relação às raças de cães. As raças mais predispostas são: Golden retriever, Labrador, Cocker spaniel, Sharpey, Schnauzer Miniatura, Collie, Pastor alemão, Poodle, West white terrier, Boxer,

Dachshund, Dálmata, Lhasa apso, German shepherds e Softcoated wheaten terrier (ROSSER 1993).

Outro fator que poderia aumentar a mobilização sérica de IgE é uma diminuição significativa da imunoglobulina IgA no intestino, que funcionaria como primeira barreira imunológica do intestino, aumentando desta forma a absorção do antígeno (MIGYND 1986). Esta mesma deficiência de IgA parece ser fisiológica em crianças e patológica em adultos.

II-OBJETIVOS

II-1 Geral

Analisar a bibliografia disponível de 1990 até 2003 e levantar o estado atual da arte sobre “Alergia Alimentar em Cães”.

II-2 Específicos

- Identificar a evolução através do tempo dos conceitos e definições utilizados para o diagnóstico e tratamento da “Alergia Alimentar em Cães”.
- Analisar os estudos publicados sobre “Alergia Alimentar em Cães” quanto aos métodos utilizados e resultados obtidos.
- Verificar a relação da mudança brusca de alimentação que sofreram os cães na última década passando de alimentação caseira à industrializada (rações comerciais).

III-MÉTODOS

Foram selecionados nas bases de dados CAB Abstracts (Commonwealth Agriculture Bureau) e AGRIS trabalhos científicos escritos em inglês e português, publicados no período de 1990 a 2003, utilizando os unitermos: “dog”, “sensitivity”, “hipersensitivity”, “food”, “allergy” e a combinação dos mesmos por meio dos operadores booleanos

Todos os resumos dos trabalhos foram lidos e selecionados segundo a classificação estipulada:

Classe 1: Importante

Foram trabalhos considerados importantes, aqueles que no resumo apresentavam como características: tamanho de amostra grande, desenho de estudo definido, importância do autor em relação ao tema (como fator de inclusão e não de exclusão), tema bem definido e relacionado aos objetivos deste estudo e fator de impacto da revista.

Classe 2: Não importante

Aqueles trabalhos cujos desenhos de estudo não eram bem definidos, amostra pequena e tema não relacionado aos objetivos de estudo.

Os trabalhos de Classe 1 foram solicitados à Biblioteca da Faculdade de Saúde Pública para serem estudados integralmente. A partir daí, os trabalhos foram classificados segundo o principal tema abordado em seis grupos:

- 1)- Definição de conceitos
- 2)- Modelos de estudo
 - 2.1)- Utilização do cão atópico como modelo de estudo
- 3)- Diagnóstico e tratamento
- 4)- Exposição provocativa e dietas hipoalergênicas
- 5)- Reações pseudo-alérgicas
- 6)- Mecanismos imunológicos

IV-ANÁLISE

A análise foi realizada verificando se há alguma relação com a mudança de hábitos alimentares dos cães que ocorreram na última década, quando mudaram radicalmente o conteúdo e a forma de alimentação dos cães, passando da alimentação com restos alimentares para rações industrializadas.

Desta forma buscou-se um melhor entendimento sobre o “aumento” expressivo da doença na população canina, e sua relação com o modo de vida dos animais, que na última década, sofreu intenso processo de humanização expondo-os a um contato maior com as pessoas, à alimentação industrializada e a uma série de outros produtos químicos.

Outro ponto relevante da análise foi a identificação das formas de diagnóstico e a e sua evolução ao longo dos anos.

Finalizando, os estudos publicados sobre “Alergia Alimentar em Cães” foram analisados quanto aos métodos utilizados e resultados obtidos.

V-RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram levantados 160 trabalhos no CAB e 58 no AGRIS, no total 218 trabalhos científicos. Destes 74 foram descartados por não estarem escritos em língua inglesa ou portuguesa. Dos 144 trabalhos remanescentes, 38 eram repetidos, ficando um total de 106 trabalhos. A partir daí, os trabalhos foram classificados em duas classes: classe 1 – Importantes e classe 2 – Não importantes. Dos 106 trabalhos, considerados na Classe um, foram selecionados 21 para fazerem parte da dissertação.

Nestes 21 selecionados, foram realizadas análises em relação ao método utilizado, tamanho da amostra, local de realização do estudo, principais associações encontradas e sua significância estatística, indicando as concordâncias e discordâncias entre os estudos e as questões que necessitam maior aprofundamento de conhecimentos.

Do total de 21 artigos, 10 (48%) correspondiam a ensaios clínicos, nove (43%) eram artigos de revisão e dois (10%) relatavam resultados de levantamentos populacionais realizados por meio de amostras (FIGURA 1)

Quanto aos “países de publicação”, tivemos a seguinte distribuição: 13 (62%) trabalhos publicados eram dos Estados Unidos, cinco (24%) do Reino Unido, dois (10%) da Nova Zelândia e um (5%) da Austrália (FIGURA 2) e quanto aos anos de publicação do trabalho, destacam-se os anos de 1992, 1994 e 2002 (FIGURA 3).

Quanto aos autores mais citados, destacam-se: Edmund Rosser, Stephen White, Eduard Baker, James Jeffers e Richard Halliwell.

Quanto às revistas em que os mesmos foram publicados tivemos: quatro publicações da “Journal of American Veterinary Medical Association”, quatro do “Journal of Small Animal Practice”, dois do “Veterinary Dermatology”, um da

“Clinical Techiques in Small Animal Practice” dois do “The Compendium on Continuing Education for the Practicing”, um do “New Zeland Veterinary Journal”, um do “Australian Veterinary Journal”, um do “Veterinary Immunology and Immunopathology”, um do “Journal of Allergy and Clinical Immunology”, dois do “New York Academy of Sciences”, um do “In Practice” e um do “Veterinary Medicine” (TABELA 1).

Os trabalhos foram divididos em seis grupos, para melhorar abordá-los.

- 1)- Definição de conceitos
- 2)- Modelos de estudo
 - 2.1)-Utilização do cão atópico como modelo de estudo
- 3)- Diagnóstico e tratamento
- 4)- Exposição provocativa e dietas hipoalergênicas
- 5)- Reações pseudo alérgicas
- 6)- Mecanismos imunológicos

Os trabalhos selecionados foram:

“Comparative aspects of food intolerance” (HALLIWELL 1992); “Food allergy in dogs” (WHITE 1998); “Food sensitivity in the dog: a quantitative study” (CHESNEY 2002); “Adverse reactions to foods: A gastrointestinal perspective ” (GUILFORD 1994); “Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs” (PATERSON 1995); “ The dog as a model for food allergy” (BUCHANAN e FRICK 2002); “The atopie dog as a model of peanut and tree nut food allergy” (TEUBER *et. al* 2002); “Food allergy animal models” (HELM 2002); “The ACVD task force on canine atopic dermatitis: is there a relationship between canine atopic

“Clinical Techiques in Small Animal Practice” dois do “The Compendium on Continuing Education for the Practicing”, um do “New Zeland Veterinary Journal”, um do “Australian Veterinary Journal”, um do “Veterinary Immunology and Immunopathology”, um do “Journal of Allergy and Clinical Immunology”, dois do “New York Academy of Sciences”, um do “In Practice” e um do “Veterinary Medicine” (TABELA 1).

Os trabalhos foram divididos em seis grupos, para melhorar abordá-los.

- 1)- Definição de conceitos
- 2)- Modelos de estudo
 - 2.1)-Utilização do cão atópico como modelo de estudo
- 3)- Diagnóstico e tratamento
- 4)- Exposição provocativa e dietas hipoalergênicas
- 5)- Reações pseudo alérgicas
- 6)- Mecanismos imunológicos

Os trabalhos selecionados foram:

“Comparative aspects of food intolerance” (HALLIWELL 1992); “Food allergy in dogs” (WHITE 1998); “Food sensitivity in the dog: a quantitative study” (CHESNEY 2002); “Adverse reactions to foods: A gastrointestinal perspective ” (GUILFORD 1994); “Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs” (PATERSON 1995); “ The dog as a model for food allergy” (BUCHANAN e FRICK 2002); “The atopie dog as a model of peanut and tree nut food allergy” (TEUBER *et. al* 2002); “Food allergy animal models” (HELM 2002); “The ACVD task force on canine atopic dermatitis: is there a relationship between canine atopic

“Clinical Techiques in Small Animal Practice” dois do “The Compendium on Continuing Education for the Practicing”, um do “New Zeland Veterinary Journal”, um do “Australian Veterinary Journal”, um do “Veterinary Immunology and Immunopathology”, um do “Journal of Allergy and Clinical Immunology”, dois do “New York Academy of Sciences”, um do “In Practice” e um do “Veterinary Medicine” (TABELA 1).

Os trabalhos foram divididos em seis grupos, para melhorar abordá-los.

- 1)- Definição de conceitos
- 2)- Modelos de estudo
 - 2.1)-Utilização do cão atópico como modelo de estudo
- 3)- Diagnóstico e tratamento
- 4)- Exposição provocativa e dietas hipoalergênicas
- 5)- Reações pseudo alérgicas
- 6)- Mecanismos imunológicos

Os trabalhos selecionados foram:

“Comparative aspects of food intolerance” (HALLIWELL 1992); “Food allergy in dogs” (WHITE 1998); “Food sensitivity in the dog: a quantitative study” (CHESNEY 2002); “Adverse reactions to foods: A gastrointestinal perspective ” (GUILFORD 1994); “Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs” (PATERSON 1995); “ The dog as a model for food allergy” (BUCHANAN e FRICK 2002); “The atopie dog as a model of peanut and tree nut food allergy” (TEUBER *et. al* 2002); “Food allergy animal models” (HELM 2002); “The ACVD task force on canine atopic dermatitis: is there a relationship between canine atopic

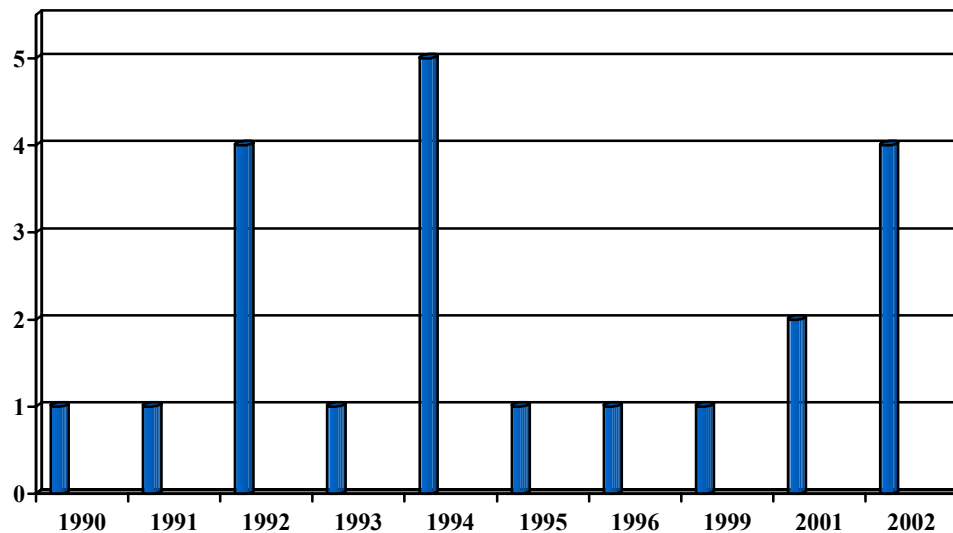


Figura 3: Classificação dos estudos, segundo o ano de publicação

Tabela 1: Revistas onde os trabalhos foram publicados e seus respectivos fatores de impacto.

Revista	Fator de Impacto
Journal of Small Animal Practice	0,768
Journal of American Veterinary medical Association	1,404
Australian Journal	0,668
Clinical Techiques in Small Animall Practice	0,167
The Compendium on Continuing Education for The Practicing	0,478
Veterinary Immunology and Immunopathology	1,652
New York Academy of Sciences	1,892
Journal of Allergy and Clinical Immunology	6,891
Veterinary Dermatology	1,068
New Zealand Veterinary Journal	1,068
Animal Practice	0,768

V-1 Definição de “Conceitos” e Epidemiologia

Nesta primeira parte da discussão, serão abordados os conceitos e a epidemiologia das reações adversas aos alimentos, bem como serão discutidas os trabalhos científicos que trouxeram significativas contribuições para o entendimento da alergia alimentar. Os conceitos referentes às reações adversas aos alimentos e às alergias alimentares são bastante controversos e utilizados muitas vezes, tanto por profissionais da área de saúde quanto pela população em geral, de forma errônea.

A padronização dos termos segue um histórico de revisões e atualizações em que se destacam os anos de 1984, 1995, 2001 e 2004, com alternâncias dos conceitos propostos por pesquisadores americanos, pela Academia Americana de Alergia e Imunologia, e por pesquisadores europeus, através da Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica.

ANDERSON E SOGU (1984), em nome do Comitê de Reações Adversas aos Alimentos da Academia Americana de Alergia e Imunologia, classificaram as reações adversas aos alimentos em reações imunológicas (IgE mediadas) e reações não imunológicas (não IgE mediadas). As reações imunológicas também são chamadas de “alergia alimentar”, “verdadeira alergia alimentar” e “hipersensibilidade alimentar”. As reações não imunológicas, que também são conhecidas como intolerância alimentar ou sensibilidade alimentar, serão divididas em metabólicas (ex. ação da glicose em um indivíduo diabético), tóxicas (ex. ação da toxina botulínica no organismo), idiossincrásicas (ex. alactasia parcial ou total) e farmacológicas (ex. ação da histamina, presente nos alimentos).

Em 1995, a Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica propôs uma nova classificação das reações adversas aos alimentos, que foi baseada nos

mecanismos patogênicos envolvidos (tanto nos mecanismos que iniciam, quanto nos que mantêm a reação). Esta classificação foi revisada pela mesma Academia em 2001 (JOHANSSON *et. al* 2001) e atualizada pelo Comitê de Revisão de Nomenclatura da Organização Mundial de Alergia (JOHANSSON *et. al* 2004). De acordo com esta classificação, as reações adversas aos alimentos podem ser divididas em reações tóxicas e não tóxicas (JOHANSSON *et. al* 2004)

As **reações tóxicas** dizem respeito à presença de substâncias tóxicas nos alimentos que provocam reações em todos os indivíduos. É o caso, por exemplo, da presença da histamina em alguns pescados ou toxinas bacterianas. A presença de histamina em alguns alimentos, principalmente nos peixes e frutos do mar, resulta de uma descarboxilação da histidina induzida por bactérias presentes em alimentos inadequadamente refrigerados (JOHANSSON *et. al* 2004)

Atualmente a quantificação de histamina tem sido utilizada como indicador do frescor e sua presença está associada à deterioração do pescado. Segundo BRANDÃO (1996), um dos maiores riscos inerentes ao consumo de pescado é a produção de aminas que ocorre devido à ação de enzimas bacterianas que descarboxilam os aminoácidos.

As reações **não tóxicas** são classificadas em alergia alimentar imunomediada e subclassificam-se em IgE mediadas e não IgE mediadas, enquanto que as reações não imunomediadas (intolerância) são classificadas em enzimáticas, farmacológicas e indefinidas (JOHANSSON *et. al* 2004)

A **intolerância enzimática** diz respeito, por exemplo, à ausência parcial ou total de lactase (alactasia) em indivíduos que ao fazerem uso de leite na alimentação

produzem sintomas, principalmente do trato gastro-intestinal (JOHANSSON *et. al* 2004)

A **intolerância farmacológica** diz respeito à presença nos alimentos de substâncias farmacologicamente ativas como, por exemplo, a teobromina e feniletamina nos chocolates ou a tiramina e triptamina em queijos envelhecidos (JOHANSSON *et. al* 2004). ROUDEBUSH e GUILFORD (1991) demonstraram níveis variáveis de histamina em alimentos para cães, podendo variar de 0.11 a 65.51 ug/g, alcançando os níveis mais altos em alimentos feitos a partir de peixe.

Quanto à **intolerância indefinida**, podemos citar o exemplo da ação dos aditivos alimentares no organismo de indivíduos obviamente sensíveis aos mesmos, produzindo sintomas parecidos aos das alergias alimentares, fenômeno este também conhecido como pseudo-alergia ou “ allergy-like” (JOHANSSON *et. al* 2004).

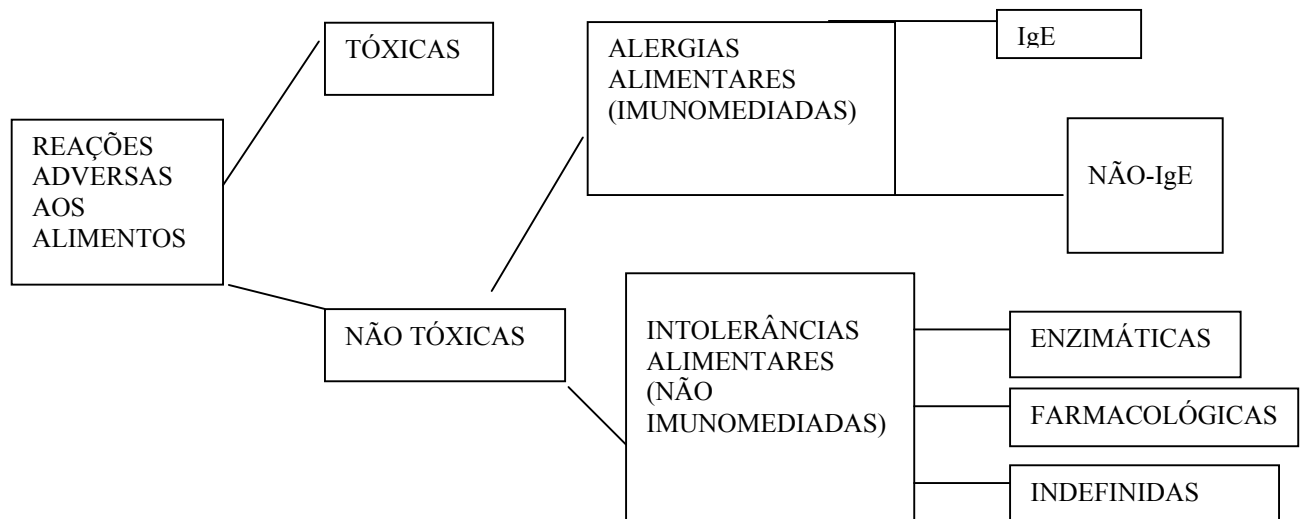


FIGURA 4: REAÇÃO TÓXICA E NÃO TÓXICA

Fonte: JOHANSSON *et. al* (2004)

No trabalho de revisão bibliográfica “*Comparative aspects of food intolerance*”, HALLIWELL (1992) comenta que os conceitos das reações adversas aos alimentos, que a princípio foram definidos para o homem, podem ser extrapoladas para os animais. Ele começa com a definição dos conceitos sobre reações adversas aos alimentos baseados no “Royal College of Physicians” e da “British Nutrition Foundation”, que de forma mais generalista, definem intolerância alimentar como qualquer reação desagradável reproduzível a um alimento específico e alergia alimentar, como uma forma de intolerância em que existe uma evidente reação imunológica anormal ao alimento, entretanto, com relação à sintomatologia clínica, a diferença entre conceitos parece não ter grande importância, pois os quadros são todos muito parecidos, além de muitas vezes coexistirem (HALLIWELL 1992).

O trabalho de revisão “*Food allergy in dogs*” (WHITE 1998) comenta sobre a baixa relação que existe entre o suposto mecanismo imunológico envolvido nas alergias alimentares (reação tipo I, praticamente) e o que se observa na prática com as doenças de pele. Segundo WHITE (1988) a alergia alimentar ou reação de hipersensibilidade tipo I (IgE mediada) estaria mais relacionada aos quadros agudos.

Segundo WHITE (1986) e ROSSER (1993), não há predisposição sexual, no entanto, com relação a idade, ROSSER (1993) comenta que 33% dos casos ocorrem em cães com menos de um ano de vida e também HARVEY (1993) observa maior incidência dos casos em cães com menos de um ano.

Com relação há predisposição racial WHITE (1986) e HARVEY (1993) não encontraram nenhuma relação. SALZO (1997) realizando estudo retro e

prospectivo dos casos de hipersensibilidade alimentar em cães atendidos no serviço de dermatologia da faculdade de medicina veterinária da Universidade de São Paulo entre os anos de 1992 e 1994, através dos resultados obtidos concluiu que os cães acometidos foram principalmente machos, com raça definida e na faixa etária de um a seis anos.

Quanto à epidemiologia, CHESNEY (2001) observou que somente 27 (6,1%) de 443 casos de cães com prurido não sazonal apresentaram evidência de sensibilidade alimentar, no entanto, CHESNEY (2002) no “*Food sensitivity in the dog: a quantitative study*”, em que foram selecionados 85 animais de um total de 251 que passaram no período de um ano pelo serviço de dermatologia de um conceituado consultório veterinário no Reino Unido. Estes 85 animais foram selecionados pois apresentavam sintomas compatíveis com atopia, sofriam de otite crônica ou pododermites de repetição. A partir daí, os animais foram colocados em dieta comercial restritiva por nove semanas e foi verificado, mediante diminuição significativa do prurido, que 19 destes animais apresentaram sensibilidade alimentar, representando 7.6% do total de animais que passaram pelo serviço de dermatologia ou 32.7% dos animais que foram selecionados por apresentarem quadros compatíveis com atopia. Ainda, segundo CHESNEY (2002), até 1995 não havia critérios definidos para classificação de prurido em cães. No entanto, PATERSON (1995) classificou o prurido segundo sua intensidade e gravidade em cinco classes:

classe 1: cão se coça normalmente, como qualquer cão.

classe 2: cão se coça e se morde ocasionalmente.

classe 3: cão se coça e se morde frequentemente, mas não excessivamente.

classe 4: cão se coça e se morde muito freqüentemente, aparentando-se desconfável.

Classe 5: cão se coça e se morde quase constantemente, aparentando-se muito desconfortável.

Segundo PATERSON (1995), as alergias alimentares podem ocorrer em duas formas: como reação de reação tipo I (IgE mediada) e tipo III e IV (não IgE mediada). Os critérios de inclusão na tese “ Food sensitivity in the dog: a quantitative study” (CHESNEY 2002), eram cães que apresentassem otites recorrentes ou piodemites de repetição. Os fatores de exclusão foram aqueles cães que melhoraram seu prurido após eliminação de ectoparasitas, por exemplo, as pulgas. O diagnóstico foi confirmado por intermédio de dieta hipoalergênica (comida caseira) feita a partir de uma única fonte de proteína e de carboidrato e, em seguida, foram realizadas exposições provocativas. Quanto às raças mais acometidas, os cães da raça Labrador apresentaram maior risco, com cinco ocorrências no estudo, comparado com 19 de 251 cães atendidos (risco relativo = 3.30 e $p = 0.0218$). Quanto aos métodos estatísticos, foram utilizados o teste de Kolmogorov/Smirnoff para verificar se na classificação do “escore” de prurido, seguia uma distribuição normal e o teste de Fisher para identificar associação entre as raças envolvidas e grupos de idade mais acometidos. O teste Kolmogorov /Smirnoff aplicado ao “escore” de prurido antes do diagnóstico resultou em 3.42 e após o diagnóstico em 1.26, produzindo uma diferença entre os escores de 2.16 ($p < 0.0001$). Quanto à idade, verificou-se que os sintomas apareciam pela primeira vez por volta dos 15 meses.

No trabalho de GUILFORD (1994) “*Adverse Reactions to Foods: A Gastrointestinal Perspective*”, o autor utiliza a classificação de reações adversas a

alimentos da Academia Americana de Alergia e Imunologia e comenta que é possível aplicar a mesma classificação para os animais, como já foi proposto por HALLWELL (1992).

Quanto à incidência, a maioria dos autores concorda que a hipersensibilidade e a intolerância alimentar é rara tanto em cães quanto em gatos (MULLER *et. al* 1989; REEDY e MILLER 1989). O padrão nos textos de dermatologia veterinária é que esta doença é incomum (SCOTT *et. al* 1995; BAKER 1974; AUGUST 1985; HARVEY 1993).

Os casos de hipersensibilidade alimentar, constituem em 1% de todas as dermatoses observadas em cães (AUGUST 1985; HARVEY 1993; ROSSER 1993; MAC DONALD 1993; NESBITT 1991), representam de 10 a 20% de todas as respostas alérgicas em cães (AUGUST 1985; MAC DONALD 1993; WHITE 1986; SOUSA 1986) e de 23% a 62% de todas as dermatoses alérgicas não estacionais em cães (BAKER 1978; LEIB *et. al* 1989; WALTON 1967; REEDY *et. al* 1989). Segundo SCOTT (1995). Cerca de 30% dos cães que apresentam hipersensibilidade alimentar podem apresentar atopia e alergia à picada de pulgas ao mesmo tempo e neste caso, a hipersensibilidade alimentar poderia se manifestar de forma estacional (MORENO e TAVERA 1999) e segundo HALL (1994) a verdadeira incidência de sensibilidade aos alimentos é desconhecida.

V-2 Modelos de Estudo

O trabalho de HELM (2002) “*Food allergy animals models*”, que é uma revisão de alguns modelos animais representativos e mostra as evidências a favor dos mesmos para determinação da alergenicidade de algumas proteínas alimentares. HELM (2002) faz uma comparação entre vários modelos animais para estudo das alergias no homem, entre eles: camundongo, rato, suíno e cão atópico.

Por questões éticas, os estudos de sensibilização em humanos não são possíveis, portanto, é necessário validar um modelo animal que mimetize as respostas alérgicas em humanos HELM (2002).

Modelos animais são utilizados com diferentes objetivos:

- a)- entender o mecanismo da doença imunomediada
- b)- determinar a alergenicidade de novas proteínas

A maior dificuldade para validar modelos animais, assim como para o homem, decorre da tendência a desenvolver tolerância a proteínas ingeridas. Vários métodos têm sido utilizados para desviar o estado de tolerância e iniciar a hipersensibilidade alimentar HELM (2002).

Quanto ao grau de sensibilização, devem ser levados em consideração os seguintes parâmetros:

- a)- a concentração do alérgeno (altas doses são conhecidas por induzir tolerância, enquanto baixas doses podem levar a sensibilização)
- b)- o alérgeno deve ser sempre uma proteína
- c)- a via de penetração do antígeno
- d)- idade do animal
- e)- predisposição genética

f)- uso de adjuvantes

g)- especificidade do isotipo.

h)- regularização/polarização TH1/TH2

Em relação à especificidade do isotipo pode-se observar que os camundongos produzem IgG1 e IgE, os ratos IgG2 e IgE, porquinhos da índia IgG1 e IgE, cães IgE e suínos o que tudo indica, parece ser IgE HELM (2002).

Dois modelos animais principais merecem consideração, o modelo representado pelo cão atópico e do suíno hígido. Quanto ao modelo “cão atópico” , depois que PORTIER e RICHERT (1902), citado por MYGIND (1986, p.2) descreveram o quadro de anafilaxia no cão, o mesmo sempre foi visto com simpatia para os estudos de hipersensibilidade. Os sintomas e a produção de IgE alérgenos-específico sugerem que cães atópicos consangüíneos podem ser úteis para caracterização e compreensão dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da alergia alimentar (HELM 2002). Este modelo será melhor estudado no próximo ítem.

O modelo de estudo das alergias alimentares representados pelos suínos hígidos têm algumas vantagens em relação a outros modelos animais de investigação das respostas imunológicas aos alérgenos. Eles são muito parecidos com o homem em relação a sua fisiologia e imunidade da mucosa intestinal. Até o momento este modelo foi considerado bom para estudo de alergia IgE mediada ao amendoim (HELM 2002).

Concluindo, diversos modelos animais são utilizados para determinar os mecanismos de produção de IgE, no entanto, o trabalho de validação de modelos animais para determinação de proteínas alergênicas ou de características de novas

proteínas que podem potencialmente induzir a produção de IgE ainda está incompleto.

V-2.1 Utilização do cão atópico como modelo de estudo

Neste item, os trabalhos comentados estão relacionados a estudos publicados a partir da colônia de cães atópicos (produzem altas taxas de IgE) da raça Spaniel/Basenji mantidos pela Universidade da Califórnia em Davis (Estados Unidos). Estes cães, foram selecionados em função de sua “genética atópica” e são sensibilizados a trofoelérgenos (alérgenos alimentares) e a aeroalérgenos (alérgenos inalados). Em dermatologia humana é aceito que existe uma associação entre sensibilidade alimentar e dermatite atópica (BERNHISEL, BROADBENT e SAMPSON 1991; SCHADE *et. al* 2000). Isto foi igualmente demonstrado nestes cães atópicos desta “colônia fechada” e que desenvolveu lesões semelhantes àquelas da dermatite atópica após exposição, quando jovens, à alérgenos, por meio de injeções ou da alimentação (ZUNIC *et. al* 1998). Esta colônia de cães atópicos tem sido desenvolvida como modelo de alergia alimentar (ERMEL *et. al* 1997; BUCHANAN *et. al* 1997 e DEL VAL *et. al* 1999).

Estes cães são, desde o primeiro dia de vida, sensibilizados seguidamente por injeções, aplicadas pela via subcutânea, de leite e carne bovina, trigo e ambrósia (*ambrosia spp*). Nas idades três, sete e 11 semanas, os cães são vacinados contra cinomose e hepatite infecciosa. Logo após, os animais são expostos a alimentos aos quais foram sensibilizados por injeções subcutâneas. A partir daí, realiza-se prova sorológica (Elisa), teste intradérmico, e teste de gastroscopia para alimentos sensíveis (ERMEL *et. al* 1997)

Quanto ao teste sorológico, observou-se um aumento significativo dos níveis de IgE alérgico específico em animais imunizados comparados a animais controles, ou seja, aqueles animais que receberam antígenos alimentares através da dieta. Quanto ao teste intradérmico, em todos os cães sensibilizados pelos antígenos, quais sejam, carne bovina, leite ou trigo, foram considerados positivos através da indução da formação de pápula com diâmetro de 5mm. Com relação ao teste gastroscópico de sensibilidade alimentar (TGSA) foi considerado positivo para os antígenos alimentares (trigo e leite). Este teste confirma clinicamente, através da aplicação subcutânea de extratos de antígenos alimentares, evidências imunológicas dos cães atópicos sensibilizados aos antígenos (BUCHANAN e FRICK 2002). A rapidez da resposta após as injeções de extratos de antígenos na mucosa foi similar ao estudo relatado por REIMANN *et. al* (1985). Alguns autores detectaram alterações macroscópicas de 20 segundos a um minuto após aplicação do antígeno, iniciando com edema e aumento de taxas de leucotrieno B₄ e prostaglandina E₂ (reação de hipersensibilidade tipo I), quando comparadas a dosagens destas mesmas substâncias antes da aplicação de extratos antigênicos. Substâncias estas (mediadores químicos) responsáveis pelo edema (BUCHANAN e FRICK 2002)

Reações tardias (tipo III) são explicadas por amostras obtidas por biópsia de pele (após injeção de antígenos alimentares), demonstrando uma evidente degeneração do epitélio e da sub-mucosa e infiltração neutrofílica.

Um dos grandes objetivos destes estudos foi a possibilidade de testar drogas que potencialmente podem ser utilizadas para prevenir ou reduzir os sintomas provocados pelos quadros de pseudo-alergia e como ou porque indivíduos sensíveis tornam-se hipersensíveis a alérgenos da dieta.

Os cães produziram mais facilmente IgE para pólenes e antígenos alimentares, depois que os mesmos foram imunizados. Alguns estudos têm mostrado que os sistemas imunológicos imaturos (jovens), quando estimulados por uma infecção viral, podem ser estimulados através de uma resposta imunológica inespecífica FRICK (2002).

No trabalho “*The dog as a Model for Food Allergy*” de BUCHANAN e FRICK (2002), os autores comentam sobre a importância do cão como modelo de estudo para as alergias alimentares, através de resultados de pesquisas realizadas no final do século passado. O homem e o cão compartilham muitos dos sintomas de alergia alimentar, além disto o “modelo cão atópico” mostra sintomas clínicos típicos do homem como, por exemplo, vômito e diarreia. Os estudos que utilizaram esta mesma colônia de cães atópicos documentaram a viabilidade e a utilidade do cão atópico como modelo de estudo para as alergias alimentares (BUCHANAN e FRICK 2002). No trabalho “*The dog as a model for food allergy*”, os animais são sensibilizados com extratos aplicados parenteralmente de antígenos de leite e carne de vaca e trigo a partir de um dia de vida, e depois com 22, 29, 50, 57, 78 e 85 dias. Com 21, 49 e 77 dias os cães foram vacinados com vacina de cinomose e hepatite. Estes animais eram acompanhados com relação ao teste Elisa, detecção das quantidades de IgE antígeno específicas, testes intradérmicos, além da gastroscopia. Após três a quatro meses de idade os cães exibiam teste cutâneo positivo e apresentavam IgE específica para o antígeno que os sensibilizaram. Após os seis meses de idade, quando os cães faziam uso de trigo ou leite, eles apresentavam vômito e diarreia.

Quanto à verificação das reações às injeções em mucosa dos extratos alimentares (gastroscoopia), observou-se nos primeiros minutos após a inoculação, o que caracteriza uma reação imediata tipo I, inchaço, eritema e aumento do peristaltismo. Fazendo-se biópsia 24 horas depois desta aplicação, observou-se eosinofilia e infiltrado de células mononucleares, típicas de resposta inflamatória tardia.

A provocação direta em mucosa com extratos alimentares evidencia clinicamente e imunologicamente a alergia alimentar e sugere a indicação da utilização de cães atópicos sensibilizados por extratos alimentares como modelos para estudo de alergia alimentar, inclusive para estudos com alimentos geneticamente modificados.

No trabalho “*The atopic dog as a model of peanut and tree nut food allergy*”, de TEUBER *et. al* (2002) foram utilizados novamente, animais atópicos da colônia da Universidade da Califórnia.

Estes animais eram, no início, utilizados como modelo de hipersensibilidade a ambrósia (*ambrosia spp*) e a pólen de grama (MAPP *et. al* 1985).

Segundo TEUBER *et. al* (2002), o homem, assim como os cães desenvolvem alergia naturalmente ao amplo espectro de alérgenos, incluindo pólenes, ácaros domésticos, pulgas e alimentos (STURE *et. al* 1995; MULLER *et. al* 2000). Dentre as doenças, inclui-se rinite, conjuntivite alérgicas, dermatite atópica, asma e alergia alimentar, IgE mediada (STURE *et. al* 1995).

A importância do trabalho “*The atopic dog as a model of peanut and tree nut food allergy*” é ímpar, se considerarmos que nos Estados Unidos cerca de 1.1.% da população apresenta alergia ao amendoim (SICHERER 1999). Foram utilizados

11 cães sensibilizados através de aplicações subcutâneas utilizando 1 ug de amendoim, nozes ou castanha do Pará em extrato de alumínio no nascimento e após vacinação com vírus vivo modificado aos três, sete e 11 semanas de idade. Os cães também foram sensibilizados por outros alérgenos, incluindo soja, trigo e cevada.

A hierarquia de reatividade no teste intradérmico é similar à experiência clínica subjetiva no homem, ou seja, em ordem decrescente: amendoim, nozes, trigo, soja e cevada. Todos mostraram-se positivos e quanto à exposição provocativa, todos os cães sensibilizados com amendoim reagiram com vômito e letargia. Não foi necessário medicar nenhum dos cães. Quanto à castanha do Pará, três dos quatro animais sensibilizados reagiram, inclusive um teve que ser medicado com epinefrina e fluidoterapia. Nenhum foi a óbito (TEUBER *et. al* 2002).

Nozes, castanhas e castanhas do Pará estão freqüentemente associadas a reações alérgicas sistêmicas, inclusive fatais (SICHERER 1999), no entanto, reações cruzadas, não foram verificadas entre soja e amendoim ou castanha ou entre amendoim e castanha do Pará (TEUBER *et. al* 2002)

No trabalho “*The ACVD Task force on canine atopic dermatitis : is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reations?*” (HILLIER e GRIFFIN 2001) foi utilizada a terminologia adotada pelo Comitê de Reações Adversas da Academia Americana de Alergia e Imunologia (ANDERSON e SOGU 1984).

HILLER e GRIFFIN (2001) comentam que em seres humanos a alergia alimentar é conhecida por induzir lesões de pele em pacientes com dermatite atópica. A relação entre dermatite atópica e alergia alimentar tem sido uma fonte de discórdia na medicina humana (HANIFIN 1997 e BELATRANI 1999). Contudo numerosos

experimentos e estudos clínicos têm demonstrado relação entre alergia alimentar e dermatite atópica (SICHERER e SAMPSOM 1999).

Estima-se que a porcentagem de crianças e adolescentes que apresentam concomitantemente dermatite atópica e alergias alimentares esteja entre 33% e 48,7% (EIGEMANN *et. al* 1998). Em contraste, não foi observado até o momento nenhuma relação significativa entre estas duas condições em adultos (MUNKUAD *et. al* 1984; DE MAAT BLECKER e BRUJNZEEL- KOOMEM 1996).

Segundo YUNGINGER *et. al* (2000) parece haver uma relação entre hipersensibilidade alimentar em crianças e o aparecimento de dermatite atópica na vida adulta.

Em cães, a relação entre dermatite atópica e alergia alimentar não é conhecida. Em particular, as características comuns são: aparecimento do quadro em animais jovens, prurido na orelha, axila, região inguinal e membros. Contudo na vasta maioria dos cães com diagnóstico de alergia alimentar o processo é não IgE mediado, ou é devido a outro mecanismo imunológico ainda não esclarecido atuando na patogenia da doença (HILLIER e GRIFFIN 2001). Desta forma acredita-se que a doença deve estar relacionada à reação adversa alimentar cutânea (HILLIER e GRIFFIN 2001).

CRIEP *et. al* (1968) revelaram que 30% dos cães com dermatite atópica exibem também alergia alimentar. Segundo WHITE 1986; CARLOTTI *et. al* 1990; ROSSER 1993 e DENIS e PARADIS 1994) 13% a 30% dos cães diagnosticados com reações adversas a alimentos com sintomas cutâneos têm sido relatados por apresentarem também dermatite atópica. Segundo HILLIER e GRIFFIN (2001) não

existem suficientes evidências para apoiar ou refutar a idéia de associação entre dermatite atópica e reação adversa a alimentos com sintomas cutâneos.

No estudo de colônias experimentais de cães com hipersensibilidade IgE mediada para alérgenos alimentares é provável que ajude no entendimento do mecanismo de indução dos sintomas cutâneos da alergia alimentar e, posteriormente, que possa identificar o mecanismo patológico com as dermatites atópicas com mais precisão. A relação entre dermatite atópica e hipersensibilidade alimentar ocorre provavelmente, pelo fato da alergia alimentar em muitos casos em seres humanos ser uma hipersensibilidade mediada por IgE da mesma forma ou muito similar aos mecanismos patogênicos da indução de alérgenos ambientais que induzem a dermatite atópica. Esta é uma particular evidência entre as crianças com dermatite atópica severa (HILLIER e GRIFFIN 2001).

No caso dos cães, as reações adversas aos alimentos com sintomas cutâneos são indistinguíveis clinicamente das dermatites atópicas. Algumas evidências sugerem que cães com reações adversas aos alimentos com sintomas cutâneos podem ser predispostos a desenvolver dermatite atópica, no entanto, não existe ainda nenhuma elucidação quanto ao mecanismo patogênico e quanto à epidemiologia na população em geral (GUILFORD 1993).

V-3 Diagnóstico e Tratamento

Para se fazer o diagnóstico de alergia alimentar, os clínicos devem verificar se existe um mecanismo de base imunológica envolvido na reação adversa ao alimento (HALLIWELL 1992; MAY 1985 e BAHNA 1991).

Testes que têm sido descritos para ajudar no diagnóstico de alergia alimentar incluem: teste intradérmico, teste de exposição provocativa e dosagens de

imunoglobulinas específicas (CHEUNG e PLECHNER 1982, KUNKLE e HORNER 1992).

Iniciando o estudo pelo trabalho “*Validity of skin testing for diagnosis of food allergy in dogs*” de KUNKLE e HORNER (1992) tiveram como objetivo determinar a utilidade do teste intradérmico, feito através da aplicação de extratos alimentares comerciais, na identificação da sensibilidade alimentar em cães. Todavia, a utilização deste procedimento para identificação de alérgenos alimentares é controversa (BAKER 1974).

Segundo KUNKLE e HORNER (1992) foram utilizados 100 cães, que passaram pelo Serviço de Dermatologia do Hospital Veterinário da Universidade da Flórida, com mais de 6 meses de idade e que apresentaram como sintoma principal prurido e lesões sugestivas de quadros alérgicos (suspeita de alergia tegumentar). Os cães foram testados com relação a 8 antígenos alimentares (carnes suína, bovina, frango e peixe, além de soja, trigo e milho). Foram testados também 50 outros alérgenos tanto inalados quanto insetos.

Nos casos em que houve necessidade os animais foram sedados, utilizando-se xilazina. Foram feitos controles positivos com aplicação de histamina e com soro fisiológico. Foram abolidos quaisquer medicamentos, em especial, os corticosteróides três semanas antes e anti-histamínicos 10 dias antes. Utilizaram-se extratos comerciais para realização dos testes na concentração 1.000 pnu/ml e feita aplicação de 0,05 ml em região intradérmica.

Quanto à leitura do mesmo, a graduação da pápula vai do negativo (quando se aplica soro fisiológico) e até ++++ (quando se aplica histamina). A leitura é

realizada 15 minutos após aplicação, sendo considerado positivo quando a reação é graduada em ++ ou mais.

Aqueles cães com suspeita de alergia alimentar, ou seja, que apresentavam prurido não sazonal e que não respondiam ao controle das pulgas, foram alimentados com dieta hipoalergênica, a base de arroz e carne ovina, sem suplementos alimentares ou vitamínicos por três a quatro semanas.

Após estas três ou quatro semanas, os proprietários foram orientados a retornar com a alimentação anterior e a observar o retorno das lesões de pele do animal. Foram considerados cães com sensibilidade alimentar aqueles que apresentaram piora das lesões dermatológicas quando retornaram à alimentação original.

Foram considerados cães atópicos aqueles que reagiram com ++ ou mais a três ou mais alérgenos (inalados ou insetos).

Quanto aos resultados, 48 cães foram considerados positivos para alérgenos alimentares (reagiram com ++ para um ou mais alérgenos alimentares). Dos 48 positivos, 28 apresentavam suspeita de alergia alimentar e destes três animais pioraram de suas lesões originais quando foram provocados com alimentação original. Destes, dois reagiram para somente um alérgeno alimentar (trigo e milho). O outro cão reagiu para cinco alérgenos alimentares. Destes três, dois eram também atópicos. Do restante, 52 foram considerados negativos (não reagiram a nenhum dos antígenos alimentares). Destes, 23 foram considerados atópicos e 17 responderam positivamente a alérgeno de pulga. Os outros 29 foram considerados não atópicos.

Dos 52 casos negativos para extratos alimentares, 35 alimentaram-se de dietas hipoalergênicas. Destes 35, seis casos tiveram exacerbação de sintomas com o

retorno da dieta original. Dos seis, dois foram considerados atópicos e quatro apresentaram reação positiva a pulga.

Estes cães com teste positivo e dieta hipoalergênica foram, posteriormente, provocados (exposição provocativa) aos mesmos alimentos suspeitos de provocar alergia e os resultados obtidos confirmaram o diagnóstico sendo depois confirmados, estes mesmos animais, após estarem fazendo uso de dietas hipoalergênicas, foram provocados (exposição provocativa) aos mesmos alimentos que lhe eram suspeitos. Quanto a especificidade (proporção de cães que não apresentavam a alergia alimentar e tiveram resultado negativo no teste) foi, de 50.5%.

Segundo KUNKLE e HORNER (1992) os alimentos relacionados ao desencadeamento da sensibilidade alimentar nos cães são: leite de vaca, carnes bovina, suína, leporina, ovina, eqüina, e frango, algumas variedades de peixe, trigo, milho, soja, arroz, batata, feijão, alimentos enlatados, biscoitos para cães, rações comerciais e aditivos alimentares .

Com relação aos resultados, KUNKLE e HORNER (1992) concluíram que apenas 33% dos cães apresentaram reação do teste intradérmico positivo a alimentos. Desta forma, que o teste intradérmico não se mostra confiável com relação ao diagnóstico de alergia alimentar em cães (KUNKLE e HORNER 1992).

Basicamente dois motivos podem explicar este desempenho do teste: o primeiro pode estar relacionado à diferença que existe entre os antígenos alimentares introduzidos no organismo através de injeções intradérmicas e os realmente absorvidos, pois pode ocorrer grande modificação na estrutura molecular pela pré digestão feita no estômago e nos intestinos e o segundo motivo, é que nem todas as reações de hipersensibilidade alimentar dos cães são exclusivamente relacionadas ao

mecanismo de hipersensibilidade tipo I. O teste intradérmico todavia, realiza identificação macroscópica por meio de uma reação dos antígenos com anticorpos IgE localizados na pele.

Reações não imunológicas aos alimentos também podem ocorrer. Isto inclui as reações anafilactóides (ingestão de aditivos alimentares que podem provocar a liberação de histamina) e casos de intolerância alimentar (ex. intolerância à lactose).

De qualquer forma, o diagnóstico só é confirmado quando os sintomas clínicos podem ser reproduzidos por meio de alimentos suspeitos e eliminados ou atenuados na ausência destes mesmos alimentos, ou seja, usando o “Teste de exposição provocativa” (KUNKLE e HORNER 1992).

Poucos autores comentam sobre a água de dessedentação. KUNKLE e HORNER (1992) chamam a atenção para a necessidade da água ser destilada ou mineral, em função da contaminação fúngica e química encontrada em águas tratadas.

No trabalho “*Gastroscopic food sensitivity testing in 17 dogs*” (ELWOOD *et. al* 1994) é abordada uma outra forma de diagnóstico dos quadros alimentares alérgicos. O teste gastroscópico de sensibilidade alimentar (GFST) foi descrito previamente em humanos com suspeição de apresentar alergia aos alimentos (REIMANN *et. al* 1985 e OLSEN *et. al* 1991).

Segundo ELWOOD *et. al* (1994), o teste gastroscópio não é uma opção prática e confiável no diagnóstico da hipersensibilidade alimentar. A proposta deste estudo foi determinar o valor do teste gastroscópico na investigação clínica de casos suspeitos de alergia alimentar em cães com sintomas gastro-intestinais, pois vômito e diarreia são sintomas comuns na prática clínica de pequenos animais e causas

alimentares têm sido postuladas como sendo uma das responsáveis (ELWOOD *et. al* 1994).

Foram selecionados 17 cães, no “Queen Mother Hospital for Animals” , no Reino Unido que apresentavam sintomas gastrointestinais crônicos, principalmente vômito, diarreia e perda de peso. Para todos estes cães foram feitos levantamentos detalhados de suas respectivas dietas e para todos os animais havia possibilidade da dieta ter relação com o quadro clínico que o animal apresentava. Nenhum deles havia feito uso de antiinflamatórios nas duas últimas semanas. Em todos, foram realizados, perfis hematológicos, bioquímicos, além de cultura fecal, parasitológico de fezes, radiografias e ultrassonografia abdominal.

Os antígenos foram escolhidos individualmente, baseados naqueles alimentos suspeitos de causar reações por meio de teste de exposição provocativa.

Os animais eram anestesiados utilizando-se o seguinte protocolo: como pré-anestésico a acepromazina, como indução do quadro, utilizava-se barbitúrico intravenoso e a sua manutenção era feita com halotano. O procedimento durava em torno de 30 minutos e após a injeção do extrato alimentar na mucosa o local era observado por pelo menos três minutos e, em seguida, era realizada biópsia. As soluções de antígenos alimentares foram aplicadas através de injeções na submucosa do estômago individualmente ou em misturas de alérgenos.

A mistura A era composta de: carnes bovina, ovina e de frango, além de ovo, milho e arroz e a mistura B: carnes suína e frango, além de soja, trigo e batata. Os cães foram subdivididos em três grupos, segundo as respostas apresentadas ao teste. Dos 17 cães que realizaram o teste, sete tiveram resposta positiva.

O grupo A (n=5) incluiu animais que não responderam ao GFST e nem ao teste de exposição provocativa. O grupo B (n=6) incluiu animais que não responderam ao GFST, mas responderam à exposição provocativa e o grupo C (n=7) incluiu animais que responderam ao GFST e também à exposição provocativa.

Todos os indivíduos do grupo C, com exceção de um cão portador de adenocarcinoma, responderam favoravelmente à mudança da dieta alimentar relacionada aquele alérgeno que reagiu positivamente ao teste.

Os sintomas por eles apresentados foram: edema de mucosa (4/7), hiperventilação (3/7), vômito (3/7), hiperemia de mucosa (2/7) e hiperperistaltismo (2/7). Estas respostas apareceram aproximadamente após três minutos da aplicação do antígeno.

O teste positivo indica uma reação de hipersensibilidade imediata tipo I, um efeito farmacológico ou uma reação anafilactóide com relação ao alérgeno ou ao conservante do extrato alimentar, que é o fenol. Este estudo indicou que o teste gastroscópico de sensibilidade alimentar pode mostrar a sensibilidade da mucosa gástrica em relação aos alimentos (ELWOOD *et. al* 1994).

O uso desta técnica é restrito, em função da necessidade de utilização de alguns equipamentos, anestesia geral, do pequeno número de antígenos alimentares que pode ser estudado e pelo fato de demonstrar apenas reações imediatas, além do aumento do risco de uma reação anafilática grave devido à aplicação de uma injeção em submucosa.

Respostas positivas podem indicar hipersensibilidade da mucosa gástrica a certos antígenos alimentares e este resultado pode ser utilizado na formulação de dietas terapêuticas. No entanto, resposta negativa deve ser avaliada com precaução.

A característica de resposta para o GFST é consistente com a reação de hipersensibilidade tipo I a antígenos alimentares, sugerindo que a IgE pode mediar a sensibilidade alimentar em cães (ELWOOD *et. al* 1994).

No trabalho “*Diagnosis of Food Allergy in dogs*” (ROSSER 1993) foi utilizada dieta restritiva e exposição provocativa como forma de diagnóstico de quadros de alergia alimentar em cães. Foram utilizados 51 cães com diagnóstico confirmado de alergia alimentar devido ao retorno dos sintomas antigos após a utilização de dieta hipoalergênica e exposição provocativa. A proposta do referido estudo foi avaliar o tempo decorrido entre o início da dieta hipoalergênica e o desaparecimento do sintoma cardeal envolvido (prurido). Também foram avaliados aspectos como: idade, sexo, raça, sintomas clínicos, resposta a corticosteróides e, finalmente , o tratamento dietético.

A suspeita de alergia alimentar nestes cães estudados foi baseado, em lesões físicas e principalmente na ocorrência de prurido perene não sazonal. O estudo foi conduzido por três anos (1987 a 1989). A partir do histórico alimentar de cada animal foi formulada uma dieta com fonte proteica que até então os animais não haviam tido nenhum contato. A dieta foi feita a partir de uma única fonte de proteína e de carboidrato (arroz).

Dos 51 animais, 44 alimentaram-se de arroz e cordeiro, três animais com arroz e carne de coelho, dois cães com arroz e carne de veado, um cão com arroz e carne bovina e um cão com arroz e ovo. Desta forma, não foi fornecida nenhuma outra fonte de alimentos durante os 60 dias de acompanhamento.

Baseados na história, sintomas clínicos, lesões dermatológicas e resultados de teste intradérmico, foram encontrados nove cães (18%) com alergia à picada de

pulgas e atopia, seis (12%) apresentavam somente atopia e três cães (6%) apresentavam somente dermatite alérgica à picada de pulga.

Os cães estudados tinham de 4 meses a 11 anos de idade, com uma média de 2.04 anos. Os sintomas surgiram em menos de um ano de idade em 17 cães (33%), 26 cães (51%) apresentaram sintomas entre um e três anos e oito cães (16%) com idade de quatro a 11 anos. A grande variedade de raças dificultou o cálculo do risco relativo específico para cada grupo e não houve nenhuma predisposição à alergia relacionada ao sexo do animal 28 (55%) de machos e 23 (45%) de fêmeas.

Com relação aos sintomas clínicos existentes, o prurido persistente ocorreu em todos os cães. Quanto às lesões encontradas, os locais mais envolvidos foram as orelhas. Dos 51 cães, 41 apresentaram eritema, 35 apresentaram otite média, dois cães apresentaram otite ceruminosa e quatro cães, otite estenosante e purulenta.

Entre os 51 cães estudados, 46 foram tratados com prednisona por via oral na dosagem de 0,50 mg/kg/pv, a cada 12 ou 24 horas, por cinco ou mais dias, obteve-se completa cessação do prurido em 18 cães (39%), redução parcial em 20 cães (44%) e não redução do prurido em oito cães (17%).

Piodermites secundárias ocorreram em 18 cães (17%). O resultado do trabalho informa que o tempo de utilização da dieta para início de remissão de sintomas variam de uma a três semanas para 13 cães, quatro a seis semanas para 25 cães, sete a oito semanas para 10 cães e nove a 10 semanas para três cães. Isto significa que 25% dos cães melhoraram após a terceira semana de dieta hipoalergênica.

Muitos autores recomendavam a utilização da dieta hipoalergênica por três semanas (MULLER *et. al* 1989; HALLIWELL *et. al* 1989; REEDY e MILLER 1989

e WHITE 1986), entretanto segundo ROSSER (1993), esta indicação é empírica. Entretanto, no referido estudo realizado por ROSSER (1993), apenas 13 cães (25%) poderiam ter tido o diagnóstico estabelecido se a dieta persistisse por apenas três semanas. No entanto, quando o tempo é aumentado para 10 semanas é possível diagnosticar 38 cães.

ROSSER (1993) conclui que o tempo para o desaparecimento do sintoma chave, que é o prurido, é de pelo menos 10 semanas antes da alergia alimentar ser descartada. FADOK (1994) sugere que o tempo para utilização de dieta caseira de eliminação é de quatro semanas de duração, e este é suficiente para o diagnóstico de animais verdadeiramente alérgicos a alimentos, além de não acarretar desequilíbrios nutricionais que poderiam ser observados com as dietas caseiras por períodos mais longos. MIEKE (2001) afirma que normalmente o resultado pode ser observado após seis semanas de restrição alimentar.

Em função da gravidade de condições secundárias, como as infecções bacterianas ou fúngicas, tratamentos concomitantes são necessários para os estágios iniciais de avaliação da dieta de eliminação. Isto inclui o uso de antibióticos e antifúngicos, tanto sistêmicos como tópicos (ROSSER 1993).

Com relação ao tratamento, os cães com alergia alimentar apresentam uma resposta muito pobre ao tratamento com glicocorticóides (MULLER *et. al* 1989). Quanto ao tratamento dietético, o mais utilizado foi alimento enlatado feito a base arroz e carne ovina, no entanto, quatro cães (14%) apresentaram prurido e sete cães (24%) apresentaram vômito e diarreia. Desta forma, 38% dos cães necessitaram trocar suas dietas. ROSSER (1993) salienta assim a importância da comida caseira

apropriadamente selecionada como dieta de eliminação a fim de estabelecer um diagnóstico inicial.

O trabalho “*Diagnostic testing of dogs for food hypersensitivity*”, JEFFERS *et. al* (1991) é um estudo tipo ensaio clínico, que associou dieta comercial, teste intradérmico e prova sorológica (Elisa). Um dos objetivos deste estudo foi o de comparar resultados do teste intradérmico e do teste sorológico (Elisa) com a exposição provocativa, em função da confusão que existia entre estas duas provas diagnósticas para caracterização da hipersensibilidade alimentar em cães.

JEFFERS *et. al* (1991) selecionaram 13 cães suspeitos de apresentar alergia alimentar, de diferentes idades, sexo, raça e peso corporal, e que apresentavam apenas sintomas de hipersensibilidade alimentar tais como: prurido, eritema, urticária, angioedema, erupções papulares, piodermites recorrentes, vômito e diarreia. Estes animais foram selecionados através da utilização de uma dieta hipoalergênica feita por três semanas, a base de carne ovina e arroz (fontes às quais estes animais não haviam tido contato prévio). Cinquenta por cento dos animais apresentaram melhora significava do prurido, que retornava após cinco dias da suspensão da alimentação.

A seguir todos os cães tiveram a dieta hipoalergênica suspensa. Os cães foram testados para seis tipos de alimentos para determinação dos possíveis alérgenos. Após a eventual exacerbação dos sintomas, os animais eram alimentados novamente com dieta a base de carne ovina e arroz. Todos os cães que apresentavam prurido residual foram submetidos ao teste intradérmico e verificou-se que os mesmos apresentavam hipersensibilidade a pulga e/ou eram animais atópicos. O prurido foi eliminado com a utilização de produtos antipulgas e controle ambiental

desde ectoparasitas e, ainda, com a utilização de anti-histamínicos ou corticosteróides quando a dermatite atópica era mais grave.

Quando todos os critérios estavam preenchidos, cada cão era alimentado com ração comercial, especialmente preparada, por sete dias. Após este intervalo, o animal era examinado por um investigador para avaliação da resultante da utilização do produto. Foram utilizadas carne bovina e de frango, leite de vaca, ovo, trigo e soja. Estes produtos foram escolhidos em função de serem as fontes protéicas mais utilizadas nas rações comerciais destinadas a cães.

Na seqüência, foi realizado teste intradérmico utilizando-se de 25 alérgenos inalados de pulgas e de 14 extratos alimentares (carnes bovina, ovina, suína, frango, e peru, além de ovo, trigo, leite de vaca, cenoura, milho, batata, arroz, soja e levedura). A diluição dos extratos alimentares foi na proporção de 1.000 unidades por ml. Todos os animais foram sedados com xilazina e o teste foi lido após 20 minutos, a contar da última injeção, pelos dois autores. Foram feitos controles positivos com histamina na diluição 1:100.000 e negativo, com solução salina. Foi também colhido sangue para dosagem de imunoglobulinas dos animais acometidos e também de cães controles. As amostras sanguíneas foram congeladas à - 70° C e posteriormente, analisada frente aos seguintes antígenos: carnes ovina, suína e de frango, peixe, além de ovo, leite de vaca, levedura, trigo, milho e soja.

Dos 13 cães diagnosticados como alérgicos a alimentos, após se alimentarem com comida caseira a base de carne ovina e arroz, 11 (84,6%) toleraram a dieta comercial sem manifestações de sintomas clínicos de alergia alimentar.

Em seguida, foram estimadas a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivos e negativos usando os testes intradérmico e Elisa.

A sensibilidade é a capacidade de um teste de revelar casos positivos numa população de portadores da afecção e sua limitação se traduz nos resultados falsos negativos observados nos doentes e especificidade é a capacidade de um teste de fornecer resultados negativos em indivíduos não portadores da afecção a que se destina determinar, sua limitação se traduz nos resultados falsos positivos observados nos não doentes (SALZO 1997).

O valor preditivo do resultado positivo ou negativo, é a probabilidade de um resultado corresponder realmente a um indivíduo doente e um negativo a um indivíduo não doente (SALZO 1997).

Foram utilizados oito soros como contrôlo. A padronização foi a seguinte: valor de Elisa maior ou igual a 100 foi considerado como reação positiva e valores menores que 100 foram reputados como reação negativa.

Os resultados também registraram fracasso tanto no teste intradérmico quanto no Elisa para predizer com exatidão e/ou caracterizar a hipersensibilidade alimentar em cães.

O valor de sensibilidade de 10,3% para o teste cutâneo indicou uma baixa capacidade de detectar reações positivas, baseadas na exposição provocativa, enquanto 95,6% de valor de especificidade reflete um pequeno número de reações falso positivas. Porcentagens similares foram vistas para os resultados do Elisa (sensibilidade 13,8% e especificidade 86,6%).

Baseando-se no valor preditivo, se a reação positiva era detectada pelo teste intradérmico, houve somente 60% de chance que o animal era realmente alérgico ao alérgeno. Por outro lado o teste cutâneo negativo indicou 62,3 % de chance que o cão não seria alérgico ao alérgeno.

Os resultados do Elisa foram similares, tendo menores valores preditivos positivo (40%) e negativo (60,9%).

Segundo JEFFERS *et. al* (1991), o insucesso dos testes cutâneos e do Elisa como ferramenta diagnóstica foi reputado como decepcionante. Várias explicações podem ser creditadas a tal falha. Erros técnicos na execução do teste cutâneo (WALTON 1971) ou falhas no Elisa (ACKERMAN 1988) poderiam ser possíveis.

Antígenos insatisfatórios podem ser representados por antígenos no teste cutâneo ou no Elisa (MULLER 1989; KIRK 1989; LESSOF 1980; WALTON 1971). Pólens podem estabelecer reação cruzada com antígenos alimentares (BAHNA 1988) e reações não IgE específica (IgG4) podem alterar reações aos antígenos alimentares, em função do teste cutâneo e Elisa somente detectar a reação de hipersensibilidade tipo I (LESSOF 1980).

Baseando-se no valor preditivo positivo, se uma reação positiva é detectada pelo teste intradérmico, existiria apenas 60% de chance do cão ser verdadeiramente alérgico para um determinado alimento. Por outro lado, o resultado do teste cutâneo negativo indicaria 62,3% de chance do cão não ser alérgico ao alimento (JEFFERS *et. al* 1991). O diagnóstico de reações imediatas é favorável. No entanto, a medida que as reações alimentares passam a ser tardias estes testes começam a ter dificuldades para identificá-las (JEFFERS *et. al* 1991).

Concluindo, segundo JEFFERS *et. al* (1991) nenhum dos três testes diagnósticos (dieta comercial, teste cutâneo e Elisa) teve bom desempenho a ponto de substituir a dieta caseira como teste diagnóstico recomendado para alergia alimentar em cães. Dos três métodos estudados, a dieta comercial apresentou melhor resultado.

PATERSON (1995), que desenvolveu o ensaio clínico "*Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastro-intestinal signs*", relatou que foi possível identificar as proteínas que poderiam desencadear reação adversa a alimentos em 20 cães com alergia alimentar que apresentavam prurido e sintomas gastrointestinais.

Os 20 cães com alergia alimentar foram caracterizados mediante a utilização de dietas hipoalergênicas e exposição provocativa. Todos os animais apresentavam, como fatores de inclusão para realização do trabalho prurido perene (escore 5) e sintomas gastrointestinais de colite tais como: presença de muco ou sangue nas fezes, tenesmo e aumento de frequência de defecação (60% dos cães defecavam mais de seis vezes ao dia).

Todos os sintomas foram reproduzidos quando o animal era re-submetido ao alimento previamente identificado como alérgeno.

A verdadeira alergia alimentar não foi documentada em nenhum dos 20 cães em função da dificuldade de diferenciação entre reação adversa a alimentos e intolerância alimentar. Desta forma, o termo alergia alimentar foi utilizado no trabalho para descrever toda e qualquer reação adversa ao alimento demonstrada nos casos.

Segundo WALTON (1967), os sintomas gastrointestinais são tidos como raros em cães apresentando dermatopatia relacionada à ingestão de alérgenos alimentares. AUGUST (1985) relatou que apenas 10 a 15% dos cães com alergia alimentar apresentavam concomitantemente sintomas gastrointestinais. Segundo SCOTT *et. al* (1995), distúrbios gastro-intestinais têm sido relatados em 15 % dos cães com prurido causado por alergia alimentar .

PATERSON (1995) em seu estudo, previamente ao início do tratamento, os cães foram submetidos ao controle de pulgas, utilizou-se antibióticos e anti-fúngicos para aqueles animais que apresentavam infecção bacteriana ou fúngica na pele. A amostragem foi aleatoriamente dividida em dois grupos: grupo A e grupo B.

Os animais do grupo A foram alimentados com comida caseira a base de batata e peixe. Já aqueles do grupo B foram arraçoados com rações comerciais a base de soja, peixe e milho, por quatro a oito semanas.

Ressalte-se que a dieta hipoalergênica deve ser selecionada para cada paciente, com base na história de cada animal. A dieta ideal é aquela que consiste de uma única fonte de proteína e de carboidrato que o animal ainda não tenha sido exposto e, ainda, não deve conter aditivo alimentar, como conservante (SCOTT *et. al* 1995). Com relação aos carboidratos utilizados, o arroz é raramente identificado como alérgeno, no entanto, a adição de batata na comida caseira e milho, na dieta comercial, fazem com que a fonte de carboidrato permaneça livre de glúten.

Após a utilização da dieta hipoalergênica por oito semanas, todos os cães apresentaram diminuição do prurido para o escore três, pois considerou-se como fator de inclusão no trabalho aqueles cães que apresentassem escore cinco para prurido. Dos 20 animais, 11 passaram para o escore dois, somente com a mudança da dieta. A partir desta alimentação, os cães foram “provocados”, semanalmente, com carnes bovina, de frango e peixe, além de trigo e leite.

Os outros nove (45%) cães, que mesmo após quatro semanas, não apresentaram diminuição do escore para dois ou menos, foram submetidos ao teste intradérmico, utilizando-se 52 alérgenos para identificação de indivíduos atópicos.

Todos estes nove cães apresentaram reação positiva a outros alérgenos, ou seja, dos 20 animais, nove (35%) apresentavam atopia e alergia alimentar concomitantemente. Destes nove, sete necessitaram de outras formas de tratamento, como a imunoterapia e a utilização de anti-histamínicos.

Com relação aos resultados, PATERSON (1995) verificou-se que 13 (65%) cães apresentavam alergia à carne de vaca, cinco (25%) ao carneiro e ao trigo, quatro (20%) ao ovo, dois (10%) ao frango, um ao suíno, um à soja, um ao leite e um ao milho. Destes, 35% dos cães apresentaram alergia a mais de uma fonte protéica, evidenciando desta forma a importância de se testar nas dietas, uma proteína de cada vez.

V-4 Dietas Hipoalergênicas e Dietas de Provocação

Neste item, em específico, abordar-se-ão “dietas hipoalergênicas”, tanto caseiras, quanto as industrializadas e a dieta de exposição provocativa.

No trabalho, “*Results of dietary provocation in dogs with food hypersensitivity*”, JEFFERS (1994), que se constitui em estudo prospectivo, definiu-se o tipo e a frequência relativa dos alérgenos alimentares.

Os cães foram alimentados com carne ovina ou com peixe associado ao arroz ou batata, por um mínimo de 3 e um máximo de 10 semanas. O critério diagnóstico de alergia alimentar foi prurido que melhorasse em pelo menos 50%, após início da dieta hipoalergênica, e retornasse em pelo menos sete dias após o emprego da dieta original na seqüência. Cada animal foi alimentado com ingredientes em separado, sequencialmente, por uma semana com: carne e leite bovina, frango, ovo, trigo, soja e milho. Todos os cães que apresentaram prurido como resultado da ingestão dos ingredientes através da exposição provocativa, foram

novamente submetidos à alimentação com dieta hipoalergênica e, após o prurido desaparecer, voltaram com o teste de provocação, confirmando o resultado.

O resultado que se apresentou foi o seguinte: com tamanho amostral de 16 cães, observou-se alergia à carne de vaca (70%), 30 % ao leite de vaca, 30% ao trigo, 25% à soja, 25% ao frango, 15% ao ovo e 14 % ao milho.

O número de alérgenos por cão também foi determinado, sendo que 40% dos cães reagiram a um alérgeno, 40% a dois alérgenos, 10% a três e outros 10% dos cães a cinco alérgenos.

No trabalho de JEFFERS *et. al* (1996), “*Responses of dogs with food allergies to single ingredients dietary provocation*”, foi um estudo prospectivo com 25 cães de diferentes raças, sexo, idade e distintos pesos corporais, com histórico e sintomas cutâneos consistentes com aqueles de dermatite alérgica alimentar. Os objetivos deste estudo eram caracterizar os ingredientes que provocariam alergia alimentar e avaliar a ocorrência de reações cruzadas entre proteínas animais e vegetais.

Os sintomas foram principalmente o prurido perene, acompanhados de lesões secundárias, além de vômito e diarreia.

Todos os cães foram alimentados com dieta de eliminação, por três a 10 semanas, preparadas com carne de ovelha ou peixe e acompanhadas de batata ou arroz. Esta dieta de eliminação foi escolhida a partir de levantamento detalhado da história dos alimentos que estes animais haviam tido contato até então.

O diagnóstico de alergia alimentar foi feito considerando a melhora do prurido ocorrido no prazo de 3 a 10 semanas após início da dieta de eliminação e o

retorno do mesmo por completo em período de 14 dias após o retorno à ingestão da dieta original.

Após a exacerbação do prurido com o retorno da dieta original, os animais foram testados para uma série de proteínas individualmente como: a carne de vaca, frango, ovo, milho, leite, trigo e soja. As quantidades recomendadas de ingestão destas proteínas basearam-se no peso corporal do animal.

Estes sete tipos de proteínas foram escolhidos em função de sua larga utilização na produção de rações comerciais e por serem considerados alimentos hipersensíveis.

Os resultados observados foram: 15 reagiram à carne bovina, oito à soja, sete a frango, sete ao leite, três ao milho, seis ao trigo e cinco ao ovo. Dos 25 cães, nove reagiram somente a uma proteína, 11 a duas proteínas, dois a três proteínas, um a quatro proteínas e dois a cinco proteínas, e nenhum dos animais apresentou alergia a todos os ingredientes em conjunto, sendo que 64% dos cães reagiram a duas ou mais proteínas.

O resultado das reações cruzadas não revelaram relação entre cães que reagiram à carne e leite bovino, carne de frango e ovo e em relação à soja e trigo. Com relação aos resultados da análise estatística da reatividade cruzada comparando milho com soja e trigo não foram válidas devido ao pequeno de cães que foram provocados com milho.

Os maiores causadores de alergia alimentar em cães são aquelas dietas com níveis muito altos de proteína em questão ou aquelas mais frequentemente consumidas (JEFFERS *et. al* 1991) Isto justifica a escolha pelas proteínas, as quais foram utilizadas na provocação e os resultados do estudo que suportam a teoria que

quanto maior é o consumo de certa proteína, maior a possibilidade dos animais apresentarem alergia a mesma. Segundo JEFFERS *et. al* (1996) foram testadas apenas proteínas em função de sua aceitação como causa básica de alergia alimentar, tanto no homem quanto no cão

Quanto às características das proteínas encontradas nas rações comerciais ROUDEBUSH *et. al* (1994) propõem que elas devem apresentar características tais como: não ter alto teor protéico ou incluir um número reduzido de fontes proteicas, apresentar alta digestibilidade, conter o mínimo de aditivos alimentares e ser nutricionalmente adequadas.

Segundo ROUDEBUSH *et. al* (1994), a completa digestão das proteínas resulta em aminoácidos livres e pequenos peptídeos que são provavelmente antígenos “fracos” (com menor poder antigênico). Desta maneira, a digestão incompleta de antígenos alimentares tem um alto potencial de incitar respostas alérgicas. Logo, aqueles animais que apresentam suspeita de reação adversa aos alimentos devem consumir rações contendo proteínas de excelente digestibilidade.

Resultados de estudos prévios revelaram que a carne bovina (WALTON 1967; AUGUST 1985 e CARLOTTI 1990) e o leite bovino (WALTON 1967 e AUGUST 1985), são os dois alimentos mais comumente classificados como alérgenos em cães.

Segundo JEFFERS *et. al* (1996), a análise estatística de seu estudo identificou carne bovina e soja como alérgenos para cães, comparando com outras cinco proteínas. Muitos cães apresentavam alergia a uma ou duas proteínas e o fato de 64% dos cães com alergia alimentar reagirem a duas ou mais proteínas indica que casos de hipersensibilidade plurialérgica são contumazes. Este padrão de

hipersensibilidade é também bem documentado em seres humanos com alergia alimentar.

Quanto às reações cruzadas, tem sido sugerido que cães podem desenvolver respostas imunes a alérgenos (proteínas e lipídios) provindos da mesma espécie animal. A reatividade cruzada á proteínas derivadas de diferentes produtos a base de vegetais também tem sido sugerida (AUGUST 1985) e rejeitada (WALTON 1967).

As conclusões mais importantes deste trabalho, desenvolvido por JEFFERS *et. al* (1996), é que as reações cruzadas às proteínas, tanto animais como vegetais, não foram verificadas, cada fonte protéica deve ser considerada única e incluída separadamente nos testes de exposição provocativa e as proteínas mais alergênicas para os cães são: carne bovina e a soja.

No artigo “*The histamine content of commercial pet foods*”, de GUILFORD *et. al* (1994), os autores fazem comparações dos níveis de histamina encontrados em alimentos comerciais para cães ou gatos ou em componentes destes alimentos, através da técnica espectrofluorimétrica. Também, foi aferido o nível de histamina nos mesmos alimentos acondicionados em locais diferentes e em diferentes temperaturas.

Segundo BAKER (1990), os cães podem ocasionalmente serem afetados por intoxicações por histamina, manifestando-se por angioedema e diarréia.

A ingestão de peixes, sobretudo atum e “cavala” deteriorados, pode levar a reações anafilactóides como tontura, taquicardia, diarréia, hipotensão e colapso (MONERT-VAUTRIN 1987 e CLIFFORD *et. al* 1989). A causa deste quadro seria decorrente da absorção de grandes quantidades de histamina, resultantes da

descarboxilação da histidina por bactérias (TAYLOR 1986) encontradas em grandes quantidades na musculatura dos peixes.

Intolerância idiossincrásica á pequenas quantidades de histamina tem sido relatada em humanos (MONERET-VAUTRIN 1987). A ingestão de 1.75 mg de histamina por quilo de peso vivo produz discreta taquicardia e hipotensão, no entanto, a mesma quantidade em indivíduos sensíveis à histamina pode causar intensa taquicardia e hipotensão, cefaléia, urticária, disquesia e até broncoespasmo (MONERET – VAUTRIN 1987). No entanto, como nos humanos, a ingestão de altas doses de histamina não provoca a reprodução dos sintomas clínicos (GUILFORD *et. al* 1994).

Quanto aos resultados, GUILFORD *et. al* (1994), os níveis mais altos de histamina foram encontrados em matéria prima de rações comerciais para cães elaboradas a partir de peixe, carne de frango ou fígado bovino e milho e não houve diferenças significativas em alimentos quando os mesmos eram mantidos refrigerados ou a temperatura ambiente.

GUILFORD (1994) conclui que a quantidade de histamina contida em rações comerciais destinadas a animais de estimação produzida na América do Norte provavelmente não cause intoxicação nos cães, mas não pode ser excluída a possibilidade que alguns dos alimentos possam conter histamina suficiente para causar reações idiossincrásicas em gatos sensíveis a ela.

No trabalho: “*Diagnostic techniques in dermatology: the investigation and diagnosis of adverse food reactions in dogs and cats*” (JACKSON 2001), o autor comenta que desde o início da década de 30 já havia tentativas para correlacionar reatividade de teste intradérmico com alergia alimentar em cães.

Este autor, diferentemente da grande maioria dos demais, baseava-se nas definições mais recentes, segundo JOHANSSON *et. al* 2004, de reações adversas aos alimentos, proposta pela Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica.

O teste de provocação duplo cego placebo controlado (TPDCPC), na espécie humana, é considerado o “Gold Standard” (“Padrão ouro”) para diagnóstico de alergia alimentar e vem sendo utilizado com sucesso nos últimos 20 anos. É um procedimento de elevada sensibilidade e especificidade, acima de 95%, além de ser altamente reprodutível (SAMPSON 1988).

Quanto à investigação da suspeita de reação adversa aos alimentos em animais de companhia, a dieta de eliminação (“hipoalergênica”) e as dietas de exposição provocativa são consideradas a forma mais confiável de diagnóstico de hipersensibilidade alimentar em cães (BAKER 1990).

Os critérios para uma dieta de eliminação, segundo ROUDEBUSH e COWELL 1992, são:

- 1)- a dieta deve ser palatável e aceita pelo proprietário,
- 2)- o custo desta deve ser viável,
- 3)- o animal não pode ter entrado em contato prévio com a proteína constituinte que será a base proteica da nova dieta.
- 4)- não deve ser utilizado qualquer produto que contenha algum tipo de conservante, corante, ou pastas de dente etc.
- 5)- A confirmação do diagnóstico é realizada através da reintrodução do alimento suspeito e o retorno dos sintomas antigos.

As dietas caseiras são utilizadas pela maioria dos membros da Academia Americana de Dermatologia Veterinária como teste inicial de hipersensibilidade

alimentar em cães, apesar da dificuldade de balanceamento nutricional, ela apresenta vantagens por serem isentas de aditivos alimentares (ROUDEBUSH e COWELL 1992). Na maioria das vezes apresentam: excesso de proteína, baixos teores de ferro e taurina e desproporção da relação de Ca:P (ROUDEBUSH e COWELL 1992).

No trabalho “*Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs*” de PATERSON (1995) foram utilizadas 20 cães que apresentavam prurido perene e que tiveram o diagnóstico de alergia alimentar estabelecido, a partir de dieta hipoalergênica e da exposição provocativa.

Este estudo veio a confirmar outros trabalhos a respeito da carne bovina como sendo o mais comum dos antígenos alimentares em cães (CARLOTTI *et. al* 1990; HARVEY 1993 e ROSSER 1993). No trabalho de PATERSON (1995) a carne bovina foi responsável por 65% dos casos de alergia, seguindo-se o trigo com 25%, o ovo com 20%, a carne ovina com 25%, e a carne de frango com 10% e trinta e cinco por cento dos cães apresentaram reação alimentar a mais de um antígeno. Nenhum cão apresentou alergia a peixe. Segundo PATERSON (1995), a proteína de peixe seria indicada para dieta de exclusão de alergia alimentar com manifestações cutâneas.

No trabalho “*Nutritional management of food allergy in dogs and cats*”, (BROWN *et. al* 1995), os autores comentam que as alergias alimentares no caso dos seres humanos são causadas por antígenos com mais de 6.000 Daltons de peso molecular, e que qualquer proteína encontrada em alimentos são potencialmente antigênica, sendo uma proteína estranha ao sistema imunológico.

Segundo HILL (1999) a primeira dúvida quando se está diante de uma suspeita de alergia alimentar é quanto à escolha da dieta a ser instituída. Dieta caseira ou comercial ?

Quanto às dietas “hipoalergênicas”, é consenso geral que o ideal é a dieta caseira (GUILFORD *et. al* 1992; MERCHANT *et. al* 1991; BAKER 1990; MULLER *et. al* 1989; WHITE 1988; AUGUST 1985; REEDY *et. al* 1989; ATKINS ; METCALFE 1984).

Historicamente, a dieta de eliminação empregada na América do Norte era feita a partir de carne ovina e arroz (MERCHANT; TABOADA 1991; BAKER 1990; MULLER *et. al* 1989; REEDY *et. al* 1989 e ROUDEBUSH 1992), dado que os proprietários culturalmente não tinham como hábito fornecer aos animais estes alimentos, por isto a proteína da carne ovina raramente provocaria quadros de alergia alimentar (CARLOTTI 1990; ROUDEBUSH e COWELL1992).

Para aqueles cães que já haviam, por algum motivo, tido contato com carne ovina, esta era substituída por carne de coelho ou veado. A carne deve ser misturada ao arroz cozido na proporção de três partes de carne para cada parte da fonte de carboidrato (MACDONALD 1993). Outra fonte de carboidrato que poderia substituir o arroz é a batata, cujo preparo não deve incluir leite ou manteiga (MACDONALD 1993).

Segundo BROWN *et. al* (1995) as dietas comerciais são convenientemente balanceadas, no entanto, devem apenas ser utilizadas quando o fornecimento da “comida caseira” tiver algum impedimento, a exemplo da dificuldade do preparo de alimentação de cães de raças gigantes.

Dietas preparadas de forma caseira são normalmente livres de aditivos alimentares e contém um número reduzido de ingredientes, no entanto, na maioria das vezes apresentam altos índices proteicos (ROUDEBUSB 1995).

V-5 Mecanismos imunológicos

O conceito de hipersensibilidade alimentar, do ponto de vista imunológico, é uma reação a algum componente da dieta do cão com base imunológica demonstrada (MERCHANT 1991; GUILFORD 1996; ROUDEBUDH 1995; WHITE 1994; WILLS 1994 e PATERSON 1995)

Os mecanismos imunológicos não estão ainda muito bem definidos, ao menos em cães e gatos, no entanto, reações de hipersensibilidade tipo I (imediate), III (imunocomplexos) e tipo IV (mediada por células) parecem estar envolvidas, mas ainda não foram comprovadas (WHITE 1988).

O mecanismo imunológico das hipersensibilidades alimentares de cães e gatos provavelmente envolve as reações de hipersensibilidade dos tipos I, III e IV (HALLIWELL e GORMAN 1989). Pouco se sabe a respeito da fisiopatologia específica, mas algumas evidências sugerem que elas são mediadas por reações tipo III e IV (ROSSER 1990; GRYBOSKI; 1991 e PATRICK 1988).

A hipersensibilidade tardia tem sido sugerida como a forma mais prevalente de mecanismo envolvido, no ser humano, embora pouco relatada (KNIKER 1987; GRYBOSKI 1991 e PATRICK 1988). Quando este mecanismo imunológico está envolvido, os sintomas manifestam-se várias horas e até dias após a ingestão do alimento (PATRICK 1988). Desta forma, sintomas crônicos como; cefaléia, cólicas

abdominais, cansaço, artropatias e perturbações gastro-entéricos podem ser melhores compreendidos (PATRICK 1988).

A prevalência de respostas tardias em cães e gatos é desconhecida, mas experiências clínicas indicam que estas respostas ocorrem (WALTON 1967; WHITE 1989 e JEFFERS 1991).

MORENO e TAVERA (1999) abordaram os mecanismos imunológicos que podem estar envolvidos nos casos de alergia alimentar em cães. Eles classificam as reações de hipersensibilidade alimentar em três classes.

Hipersensibilidade alimentar imediate, intermediária e retardada.

A hipersensibilidade alimentar imediata ocorreria em questão de minutos ou horas após a ingestão do antígeno (LEIB 1989; DOERING 1991, WILLS 1994, GRANT 1991 e GROSS *et. al* 1992). Quando as moléculas dos alimentos são absorvidas pela mucosa intestinal são, a seguir, expostas a tecidos linfóides. As células nestes tecidos produzem anticorpos da classe IgE. Estes anticorpos fixam-se nas paredes dos mastócitos e quando o cão é reexposto ao antígeno, estes se ligam à IgE que está ligada à membrana dos mastócitos, provocando com a reação a liberação de mediadores inflamatórios tais como: histamina, serotonina, prostaglandina e leucotrieno (GUILFORD 1996; ACKERMAN 1988; THOMPSON 1991 e TIZARD 1989).

O antígeno através do intestino alcança basófilos sensibilizados ou mastócitos ligado à IgE na pele, sendo esta a área mais afetada (SAMPSON 1988).

A hipersensibilidade alimentar denominada intermediária provavelmente resulta de fase tardia de desgranulação de mastócitos IgE mediadas (tipo III). Os antígenos são absorvidos no intestino e encontram anticorpos específicos na

circulação, formando os imunocomplexos e fixando o complemento. Os depósitos de imunoglobulina e antígenos alimentares como imunocomplexos, dentro da lâmina própria do trato intestinal, pode levar a uma resposta de hipersensibilidade local e sintomas gastrointestinais (AUGUST 1985 e THOMPSON 1991).

Os complexos imunes podem ser depositados em outros tecidos, especialmente na pele, e originar, como resultado, resposta inflamatória. Também podem ser alojados na parede dos vasos sanguíneos e tecidos peri-vasculares.

A hipersensibilidade alimentar retardada, sobre a qual se sabe muito pouco provavelmente, trata das reações ditas tipo III e IV. A hipersensibilidade tipo III está relacionada às respostas gastrointestinais agudas que ocorrem várias horas após contato com o alimento (MORENO e TAVERA 1999)

Na hipersensibilidade do tipo IV, os antígenos alimentares não se unem a um anticorpo específico e sim aos linfócitos T. Os linfócitos T circulantes sensibilizados encontram os antígenos e liberam linfocinas, glicoproteínas que podem atrair e ativar outras células inflamatórias (MORENO e TAVERA 1999).

Como prevenção a entrada dos antígenos alimentares, a barreira mucosa é uma adaptação do trato gastrointestinal que previne captação de antígenos alimentares (GUILFORD 1996; ROUDEBUSH 1995 e HALL 1994). A barreira mucosa é composta de mecanismos imunológicos (tecido linfóide associado aos intestinos, IgA e sistema de fagócitos mononucleares do fígado) e não imunológicos (secreção de ácidos graxos, enzimas proteolíticas, células epteliais com produção de muco e peristaltismo) os quais diminuem o contato dos antígenos com a mucosa intestinal (GUILFORD 1996 e ROUDEBUSH 1995).

V-6 Reações “pseudo-alérgicas”

As reações “pseudo-alérgicas”, antes conhecidas como reações idiossincrásicas e que, segundo HANNUSKSELA (1987) e PATRICK (1988) resultavam em sintomas do trato respiratório, digestivo, dermatológico e distúrbios comportamentais, atualmente são classificadas como intolerâncias indefinidas, segundo a nova classificação proposta pela Organização Mundial de Alergia (JOHANSSON *et. al* 2004).

Segundo BROWN *et. al* (1995) enfatiza que quadros de intolerância alimentar podem produzir sintomas semelhantes àqueles da alergia alimentar, podendo ocorrer, inclusive, de forma concomitantemente.

Um das características da pseudo-alergia é que não há necessidade de contato prévio. Existe uma desgranulação direta dos mastócitos e basófilos, que liberam a histamina causando reações ditas anafilatóides (MONERET-VAUTRIN 1983).

HALLIWELL (1992) comenta sobre a presença de substâncias vasoativas nos alimentos, tanto a histamina como outras substâncias (ex. tiramina). Alguns alimentos têm a capacidade de liberar substâncias vasoativas dos mastócitos, através de mecanismos não alérgicos, tais como: camarão, ovo, peixe e tomate. HILL (1999) comenta sobre a ação de aditivos alimentares que podem estar relacionados à liberação de substâncias vasoativas.

As reações “pseudo-alérgicas” produzem sintomas através de reações anafilatóides, que são fruto da liberação de mediadores químicos por mecanismos não imunes. Quanto aos aditivos alimentares, uma ampla variedade tem sido

reputada como responsável em produzir reações alimentares em humanos susceptíveis (COLLINS 1983).

MONERET – VAUTRIN (1983) sugeriu que as “pseudo- alergias” são, pelo menos, dez vezes mais comuns relativamente à verdadeira alergia alimentar no homem.

Em seres humanos ocorrem problemas não apenas com os corantes sintéticos, mas também com agentes naturais como o urucum (MIKKELSEN & LARSEN e TARDING 1978).

Em cães, aditivos alimentares respondem por 5% das sensibilidades alimentares diagnosticadas por veterinários dermatologistas (BAKER 1974 e AUGUST 1985).

A adição de substâncias orgânicas ou inorgânicas aos alimentos de cães e gatos, assim como nos demais alimentos fornecidos aos animais de criação, está prevista na legislação brasileira. A Lei 6.198/74 e sua regulamentação (DEC. 76.986/76, artigo 4 Inciso VII) define como “aditivo” a substância adicionada ao alimento com a finalidade de conservar, intensificar ou modificar suas propriedades, desde que não prejudique o seu valor nutritivo (sic). Atualmente o termo “Aditivo Alimentar” está sendo substituído pelos fabricantes de rações comerciais por “Micro Ingredientes de Alimentação”. Dentre os aditivos estão acidificantes, adsorventes, antifúngicos, antioxidantes, aromatizantes, palatabilizantes, corantes e os probióticos.

O diagnóstico das idiossincrasias alimentares necessita de testes de exposição provocativa, pois não existem testes *in vitro* (HANNUSKELA 1987).

Na literatura veterinária consta que os aditivos alimentares, os carboidratos e lipídios, podem ser responsáveis por reações alimentares adversas com sintomas

dermatológicos (REEDY 1989 e SCOTT 1995). Segundo MIEKE 2001, os aditivos alimentares em rações comerciais podem ser responsáveis pelos quadros de alergia alimentar, embora relatos de casos a eles relacionados são extremamente raros (MIEKE 2001).

BROWN *et. al* (1985) comentam com referência aos alimentos úmidos enlatados, que estes contém menos conservantes do que alimentos secos e, realmente, parecem apresentar mais resultados nos casos de intolerância alimentar do que na alergia (GUILFORD 1992).

Com o avanço considerável da tecnologia de alimentos e a grande variedade dos tipos de aditivos alimentares que são manufacturados, é provável que o problema cresça (AHLBORG e DICH 1978).

Os alimentos industrializados contendo metabissulfito, antioxidantes, e emulsificantes, podem ser responsáveis por quadros de alergia alimentar em cães (CARLOTTI *et. al* 1990; GUAGUERE 1986; PRELAUD 1991; REEDY e MILLER 1989 e ROSSER 1990).

Trabalhos em medicina veterinária que associam reações adversas aos aditivos alimentares, carboidratos ou lipídios são raros (REEDY e MILLER 1989 e WHITE 1989) e não conduzem a uma conclusão se estes componentes alimentares são alérgenos ou haptenos. Ainda, como agentes causais, conhecidos ou suspeitos, de reações alérgicas, incluem-se os corantes artificiais, os aromatizantes e os conservantes (BAKER 1990).

VI-COMENTÁRIOS

1)- A confusão quanto à terminologia é geral e por ser a mesma diretamente ligada ao mecanismo de ação imunológico gera ainda mais dúvidas.

2)- Dá-se muita importância às verdadeiras alergias alimentares especificamente, considerando-as como entidade mórbida isolada e não como apenas parte de um todo. Muito mais importante são as reações adversas aos alimentos com todas as suas vertentes.

3)- Com os métodos de diagnóstico disponíveis não é possível fazer a diferenciação entre as verdadeiras alergias alimentares e todas as demais reações adversas aos alimentos.

5)- Não foi citado em nenhum dos trabalhos o fenômeno da “Transição Epidemiológica”, que supostamente ocorreu com os animais nos últimos 15 anos e, muito menos, os possíveis fatores que levaram a ela, como por exemplo a alimentação industrializada.

6)- Também não houve nenhuma citação a respeito da “Hipótese da Higiene”, mesmo em função da brusca mudança ambiental que sofreram os animais de companhia nos últimos 15 anos.

7)- Quanto às verdadeiras alergias alimentares, elas representam 1% de todas as dermatoses, estão em terceiro lugar em número de casos alérgicos com sintomas cutâneos sendo precedida pela atopia e dermatite alérgica à picada de pulga. Não apresenta predisposição racial, sexual ou etária. O diagnóstico baseia-se na sintomatologia, anamnese, dieta restritiva e exposição provocativa.

8)- Observa-se claramente tendências científicas, de acordo com a época.

No início dos anos 90, havia uma preocupação com relação a conceitos e

termos, bem como diagnóstico e tratamento. Quanto aos trabalhos do fim da década de 90, observa-se, preocupação com relação à necessidade de se encontrar um modelo animal mais próximo ao homem, para que fosse possível reproduzir a doença. Neste momento, a polêmica sobre a preocupação da segurança alimentar dos alimentos transgênicos, haja visto, que segundo o que se sabe pela grande maioria dos trabalhos científicos, os principais alérgenos estão ligados às proteínas, que podem ter sua estrutura modificada pela técnica de transgenia, o que em tese poderia modificar a alergenicidade dos alimentos.

9)- Neste trabalho não foi possível verificar a relação da mudança brusca de alimentação que sofreram os cães na última década passando de alimentação caseira à industrializada (rações comerciais), fato dos trabalhos científicos coletados não abordarem este tema em específico. No entanto, o mesmo poderia ser estudado através de um novo trabalho, tipo ensaio clínico, que demonstrasse o efeito em lotes diferentes de cães que se alimentassem de rações comerciais em comparação a alimentação caseira, através da aferição de um subproduto do seu metabolismo, como é o caso do Leucotrieno E 4, que sabidamente encontra-se aumentado em seres humanos através da ingestão de alimentos ricos em corantes e conservantes (tartrazina, benzoato e nitrito), segundo WORM *et. al* (2000).

VIII-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ackerman AB. **Histologic diagnosis of inflammatory skin disease**. Philadelphia: Lea & Febiger; 1978.

Ackerman L. Food hypersensitivity: a rare , but manageable disorder. **Vet Med** 1988; 83: 1142-49.

Anderson JA, Sogu DD. Adverse reactions to foods. Bethesda:American Academy of Allergy e Immunology. Committee on Adverse Reactions to Foods. National Institute of Health; 1984. (**National Institute of Helath Publications**, 84-242).

Anderson JA , Sogu DD. The establishment of common language concerning adverse reactions to foods and food additives. **J Allergy Clin Immunol** 1986.78, 140-144.

Anderson JA. Adverse reactions to foods. **Allergic diseases from infancy to adulthood**. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1988. p. 130-40.

Anderson W. Canine allergy inhalant dermatitis. Saint Louis: **Ralston Purina**; 1975.

August JR. Dietary hypersensitivity in dogs: cutaneous manifestations, diagnosis and management. **Compend Contin Educ** 1985; 7: 469-77.

Bahna SI. Practical considerations in food challenge testing . **Immunol Allergy Clin North Am** 1991; 11: 843-50.

Baker E.. Food allergy. **Vet Clin North Am** 1974; 4: 79-89.

Baker E. **Small animall allergy: a practical guide**. Philadelphia : Lea & Febiger; 1990. Food allergy; p. 94-118.

Baker E. Food allergy. **Clin Dermatol** 1994; 12: 559-64.

Beltrani US. The Clinical spectrum of atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol** 1999; 104: 587-98.

Bernhisel-Broadbent, Sampsom HA. Role of food allergy in atopic eczema. In : Ruzicka T, Ring J, Pryzbilla B, editors. **Handbook of atopic eczema**. Berlin: Springer- Velag; 1991. p.204-11.

Blakemore J. Gastrointestinal allergy. **Vet Clin North Am Small Anim Pract** 1994; 24: 655-95.

Buchanan B B, Frick O L. The dog as a model for food allergy. **Ann NY Acad Sci** 2002; 964:173-83.

Buchanan BB, Adamidi C, Lozano RM, Yee BC, Momma M, Kobrehel K, et al. Thioredoxin linked mitigation of allergic responses to wheat. **Proc Natl Acad Sci USA** 1997; 94: 5372-7.

Burns PW. Allergic reactions in dogs. **J Am Vet Med Assoc** 1933; 83: 627-34.

Carlotti DN, Remy DN, Remy I, Post C. Food allergy in dogs and cats. a review and report of 43 cases. **Vet. Dermatol** 1990; 1: 55-62

Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. **J Small Anim Pract** 2002; 43: 203-7.

Chua YY, Bremner K, Lakdawalla N, Llobet JL, Kokubu HL, Orange RP et. al. In vivo and in vitro correlates of food allergy. **J Allergy Clin Immunol** 1976; 58: 299-307.

Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. **J Immunol** 1923; 8: 163.

Collins WC. Intolerance to additives. **Ann Allergy** 1983; 51 (2 pt 2): 315-6.

Coombs RR, Devey ME, Anderson KJ. Refractoriness to anaphylactic shock after continuous feeding of cows milk to guinea-pigs. **Clin Exp Immunol** 1978; 32: 263-71.

Crayton JW, Stone T, Stein G. Epilepsy precipitated by food sensitivity report of a case with double – blind placebo- controlled assessment. **Clin Electroencephalogr** 1981; 12: 192-8.

Cordova Moreno E, Trigo Tavera FJ. Hipersensibilidad alimentaria canina. **Vet Mex** 1999; 30 (1): 67-77.

Dees SC. Neurologic allergy in child hood. **Pediatr Clin North Am** 1954; 1: 1017-27.

Del Val G, Yee BC, Lozano RM, Buchanan BB, Ermel RW, Lee YM et al. Thioredoxin treatment increases digestibility and lowers allergenicity of milk. **J Allergy Clin Immunol** 1999; 103: 690-97.

Egger J, Carter CM, Wilson J. Is migraine food allergy ? A double blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. **Lancet** 1983; 2: 865-9.

Elwood C, Rutgers H, Batt R. Gastroscopic food sensitivity testing in 17 dogs. **J Small Anim Pract** 1994; 35: 199-203

Ermel RW, Kock M, Griffey SM, Reinhart GA, Frick OL. The atopic dog: a model for food allergy. **Lab Anim Sci** 1997; 47: 40 -9.

Fadok VA. Diagnosing and managing the food allergic dog. **Compend Contin Educ Pract Vet** 1994; 16: 1541-44.

Finkelstein H. Kuhmilch alsursach acuter ernahrungstoerugen bei saeuglingen monatssch. **Kinderheilk** 1905; 4: 65.

Fries JH. Food allergy current concerns. **Ann Allergy** 1981; 46: 260-63.

Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ. **Veterinary dermatopathology.: a macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease**. Saint Louis, Mosby; 1992. p.117-9

Guilford WG, Roudebush P, Rogers QR. The histamine of commercial pet foods. **New Zealand Veterinary Journal** 1994; 201-203.

Guilford WG. **Experimental studies of gastrointestinal ischemia, reperfusion injury and food sensitivity in dogs** . Davis (CA); 1993. [Phd.Thesis- University of California Davis]. p.239-61.

Guilford WG. Adverse reactions to foods: a gastrointestinal perspective. **Compend Contin Educ** 1994; 16: 957-69.

Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. **Arch Dermatol** 1992; 128: 187-92.

Hall EJ, Batt RM. Development of wheat-sensitive enteropathy in Irish Setter: morphologic changes. **Am J Vet Res** 1990; 51: 978-82.

Halliwell REW. Clinical and immunological aspects of allergic skin disease s in domestic animals. **Adv Vet Dermatol** 1984; 1: 102-04.

Halliwell REW. Management of dietary hypersensitivity in the dog. **J Small Anim Pract** 1992; 33: 156-60.

Halliwell REW, Schwartzman R, Gorman NT. **Veterinary clinical immunology**. Philadelphia : W.B.Saunders; 1989.

Halliwell REW. Comparative aspects of food intolerance. **Veterinary Medicine** 1992; 893-899.

Hanifin JM. Critical evaluation of food and mite allergy in the management of atopic dermatitis. **J Dermatol** 1997; 24: 495-503.

Harvey RG. Food allergy and dietary intolerance in dogs: a report of 25 cases. **J Small Anim Pract** 1993; 34: 175-79.

Helm R.M. Food allergy animal models. **Ann NY Acad Sci** 2002; 964: 139-50.

- Hill P. Diagnosing cutaneous food allergies in dogs and cats-some practical considerations. **In Practice** 1999; 287-94.
- 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? **Vet Immunol Immunopathol** 2001; 81: 227-31.
- Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of Gamma E-antibodies as a carrier of reaginic activity. **J Immunol** 1967; 99: 1187-198.
- Jackson AH. Diagnostic techniques in dermatology: The investigation and diagnosis of adverse food Reactions in dogs and cats. **Clin Tech Small Anim Pract** 2001; 16: 233-35.
- Jeffers JG. Results of dietary provocation in dogs with food hypersensitivity. **Am Acad Vet Dermatol** 1994; 40: 132-33.
- Jeffers JG, Shanley KJ, Meyer EK. Diagnostic testing of dogs for food hypersensitivity. **J Am Vet Med Assoc** 1991; 198: 245-50.
- Jeffers JG, Meyer EK, Sosis EJ. Responses of dogs with food allergies to single ingredient dietary provocation. **J Am Vet Med Assoc** 1996; 209: 608-11.
- Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy.: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. **Allergy** 2001; 56: 813-24.
- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al., Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Revoew Committee of the World Allergy Organization, October 2003. **Allergy Clin Immunol** 2004; 113: 832-36.
- Knippels LM, Van Wijk F, Penninks AH. Food allergy: what do we learn from animal models? **Curr Opin Allergy Clin Immunol** 2004; 4: 205-209.
- Koivikko A. IgA deficiency and infantile atopy [letter]. **Lancet** 1973; 2: 668-69.
- Kunkle G, Horner S. Validity of skin testing for diagnosis of food allergy in dogs. **J Am Vet Med Assoc** 1992; 200 (5): 677- 80.
- Leib MS, August JR. Food hypersensitivity. In: Ettinger SJ. **Textbook of veterinary internal medicine**. Philadelphia : W.B. Saunders; 1989. p. 194-97.
- Lessof MH, Wraith DG, Merrett TG, Merrett J, Buisseret PD. Food allergy and intolerance in 100 patients-local and systemic effects. **Q J Med** 1980; 49: 259-71.
- Lessof MH. **Alergia: aspectos clínicos e imunológicos**. São Paulo: Roca; 1988.
- Lippard VW, et al. Immune reactions induced in infants by intestinal absorvation of in completely digested cows milk proteins. **Am J Dis. Child** 1936; 51: 562

Macdonald JM. Food allergy. In : Griffin CE, Kwochka KW, Mac Donald J, editors. **Current veterinary dermatology**. Saint Louis: Mosby: 1993. p. 121-29.

May CD. Are confusion and controversy about food hypersensitivity really necessary? **J Allergy Clin Immunol** 1985; 75:329-33.

Merchant SR; Taboada, J. Food allergy and immunologic disease of the gastrointestinal tract. **Semin Vet Med Surg (small animal)** 1991; 6: 316-21.

Metcalf DD. Diagnostic procedures for immunologically-mediated food sensitivity. **Nutr Rev** 1984; 42: 92-7.

Muller GH, Kirk RW, Scott DW. Nutritional skin diseases in small animal In: **Dermatology**. Philadelphia: W. B.Saunders; 1989. p. 796-806.

Moneret- Vautrin DA. Non-specific reactions to foodstuffs: false food allergies. In: **Proceedings of the 11 th International Congress of Allergology and Clinical Immunology**; 1983 London: Macmilan. p.175-179.

Moneret-Vautrin DA. Food intolerance masquerading as food allergy: False food allergy. In: Brostoff J , Challacombe SJ, editors. **Food allergy and intolerance**. London: Bailiere Tindall; 1987. p. 836-49.

Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Intolerance et immunotoxicité des additifs alimentaires. **Med Hyg** 1993; 51: 881-90.

Mygind N. **Essential allergy**. Copenhagen: Blackwell Scientific Publications; 1986.

Nesbitt GH. **Canine and feline dermatology a systematic approach**. Philadelphia: Lea & Febiger: 1983. p. 238-2, 1922.

Nonn L. Prophylactic inoculation for hay fever. **Lancet** 1911; 1: 1572

Olson ME, et al. Hypersensitivity reactions to dietary antigens in atopic dogs. In: Reinhart GA, Carey DP, editors. **Recent advances in canine and feline nutrition**. Wilmington: Orange Frazer 2000; 3: p.69-77.

Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Hansen KS, Ispano M, Wuthrich B, Bindslev-Jensen C et al. Hazelnut allergy : a double-blind, placebo controlled food challenge multicenter study. **J Allergy Clin Immunol** 2000; 105: 577-81.

Owen RL. Sequential uptake of horseradish peroxidase by lymphoid follicle epithelium of Peyer's patches in the normal unobstructed mouse intestine: na ultrastructural study. **Gastroenterology** 1977; 72: 440-451.

Paterson S. Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. **J Small Anim Pract** 1995; 36: 529-34.

- Plechner AJ, Shanon, M. Food induced hypersensitivity. **Med Vet Pract** 1977; 58 (3): 225-27.
- Pomeroy BS. Allergy and allergic skin reactions in the dog. **Cornell Vet** 1934; 24 : 335-56.
- Reedy LM, Miller JR. **Allergic skin diseases of dogs and cats**. Philadelphia : W.B.Saunders: 1989. Food hypersensitivity; p. 147-8.
- Reimann HJ, Ring J, Ultsch B, Wendt P. Intra-gastral provocation under endoscopic control (IPEC) in food allergy: Mast cell and histamine changes in gastric mucosa. **Clin Allergy** 1985; 15: 195-202.
- Rhodes KH. Food hypersensitivity intolerance. In: **Annals of the Annual Waltham Symposium**; 1995 ; Ohio, United States. Ohio; 1995. p. 12-6.
- Rosser EJ. In: **Proceedings of the 6th Annual General Meeting, of the American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology**; 1990; San Francisco, United States. San Francisco; 1990. p 47.
- Rosser EJ. Diagnosis of food allergy in dogs. **J Am Vet Med Assoc** 1993; 203: 259-62.
- Roudebush P. Adverse reactions to foods: allergies. In: Ettinger SJ, Feldman EC. **Textbook of veterinary internal medicine**. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p. 258-62.
- Roudebush P, Guilford WG. A Preliminary survey of histamine in pet foods and pet foods ingredients In: **Proceedings of the American Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology**; 1991; Columbus, United State. Columbus; 1991. p. 53.
- Roudebush P, Cowell CS. Results of a hypoallergenic diet survey of veterinarians in North America with a nutritional evaluation of homemade diet prescriptions. **Vet Dermatol** 1992; 3: 23-8.
- Roudebush P, Gross LK, Lowry SR. Protein characteristics of commercial canine and feline hypoallergenic diets. **Vet Dermatol** 1994; 5: 69-74.
- Salzo PS. **Contribuição ao estudo da hipersensibilidade alimentar em cães**. São Paulo; 1997. [Tese de Mestrado- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootécnica da USP].
- Sampson HA. Ige mediated food intolerance. **J Allergy Clin Immunol** 1988; 81: 495-504.
- Schreck O. Urticaria in the dog. **Am J Vet Med** 1920; 15: 85-6.

Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Muller & Kirk's. **Small animal dermatology** . 5th Philadelphia : W.B. Saunders; 1995. Canine food hypersensitivity; p. 528-33.

Sicherer SH, Muñoz Furlog A, Burks AW, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. **J Allergy Clin Immunol** 1999; 103: 559-62.

Strombeck DR, Guilford WG. **Small animal gastroenterology**. 2nd ed. Davis: Stonegate; 1999. p. 344-56, 1992.

Sture GH, Halliwell REW, Thoday KL, Broek AHM van den, Henfrey JI, Lloyd DH et al.. Canine atopic disease: the prevalence of positive intradermal skin test at two sites in the North and South of Great Britains. **Vet Immunol Immunopathol** 1995; 44: 293-308.

Taylor SL, Lemanske RF, Bush RK, et al. Chemistry of food allergens. In: Chandra RK, editor. **Food allergy**. St Johns : Nutrition Research Education Foundation; 1987. p.21-5.

Teuber SS, Val G del, Morigasaki S, Jung HR, Eisele PH, Frick OL et al. The atopic dog as a model of peanut and tree nut food allergy. USA. **J Allergy Clin Immunol** 2002; 110: 921-27.

Walton GS. Skin responses in the dog and cat to ingested allergens. **Vet Rec** 1967; 81:709-13.

Walton GS. Skin diseases of domestic animals. Skin manifestations of allergic response in domestic animals. **Vet Rec** 1968; 82:204-07.

Walton GS. Allergic responses to ingested allergens: In Kirk RW, editor. **Current veterinary therapy: small animal practice**. Philadelphia : W. B. Saunders; 1977. p. 56.

White SD. Food hypersensitivity in 30 dogs. **J Am Vet Med Assoc** 1986; 188: 693-98.

White SD. Food hypersensitivity in 30 dogs. **Vet Clin North Am** 1988; 18: 1043-8.

White SD. Food allergy in dogs. **Compend Contin Educ Pract Vet** 1998; 20: 261-268.

Wills J, Harvey R. Diagnosis and management of food allergy and intolerance in dogs and cats. **Aust Vet J** 1992; 71: 322-26.

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

Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA, Homburger HA, Nelson HS, Ownby DR et al. Quantitative IGE antibody assays in allergic diseases. **J Allergy Clin Immunol** 2000; 105 (1 pt 1): 1077-84.

IX- BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Asero R. Leukotriene receptor antagonists may prevent NSAID- induced exacerbations in patients with chronic urticaria. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2000; 85: 156-7.
- Bellia V, Bonnano A, Cibella F et. al Urinary Leukotriene E-4 In the assesement of nocturnal asthma. **J Allergy Clin Immunol** 1996; 97: 735-41.
- Brain SD, Camp RD, Black AK et. al. Leukotrienes C4 and D4 in psoriatic skin lesions. **Prostraglandins** 1985; 29: 611-9.
- Case LP, Carey DP, Hirakawa DA. **Canine and feline nutrition : a resource of companion animal professionals**. Saint Louis: Mosby; 1995. p. 382-88.
- Chamberlain KW. Allergic contact dermatitis. **Vet Clin North Am** 1974; 4: 147-52.
- Chamberlain KW. Clinical signs and diagnosis of atopic disease in the dog. **J Small Anim Pract** 1978; 19: 493-505.
- Danneus A, Johanson SGO. A Follow-up study of infants with adverse reactions to cow's milk. **Acta Paediatric Scand** 1979; 68: 377-82.
- De Weck AL. Food allergy: problems, fiction and hard fact. In : Ortolani WB, editor. **Highlights in food allergy**. Basel: Karger; 1996. p.1-8.
- Di Lorenzo G, Pacor ML, Vignola A M, Profita M, Esposito-Pelliteri M, Biasi D et al. Urinary metabolites of histamine and leukotrienes before and after placebo-controlled challenge with ASA and food additives in chronic urticária patients. **Allergy** 2002; 57: 1180-86.
- Doeglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria including the physical urticarias. **Br J Dermatol** 1975; 93: 135-44.
- Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE mediated food allergy among children with atopic dermatitis. **Pediatrics** 1998; 101: E8.
- Ellis MH. Successful treatment of chronic urticaria wiyh leukotriene antagonists. **J Allergy Clin Immunol** 1998 ; 102: 876-77.
- Griffin C. Rast and ELISA testing in canine atopy. In: Kirk RW, editor. **Current veterinary therapy x**. Philadelphia:W.B. Saunders; 1989. p.147-58.
- Helm MR, Burks A Mechanisms of food allergy. **Curr Opin Immunol** 2000; 12: 647-53 .

- Lewis RA, Austen KF. Mediation of local homeostasis and inflammation by leukotrienes and other mast cell-dependent compounds. **Nature** 1981; 108: 70-5.
- Lorenz MD. Atopy. **Vet Clin North Am** 1979; 9 : 117-32.
- May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to food in asthmatic children. **J Clin Immunol** 1976; 58: 500-15.
- Muller G H, Kirk RW, Scott DW. **Dermatologia dos pequenos animais**. 3^o ed. São Paulo: Manole ; 1985. p 424-28.
- Pacor ML, Di Lorenzo G , Corrocher R. Efficacy of leucotriene receptor antagonist in chronic urticária. Aa double-blind, placebo- controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. **Clin Exp Allergy** 2001; 31: 1607-14.
- Pastorello EA. Evaluating new tests for the diagnosis of food allergy. **Allergy** 1995; 50: 289-91.
- Philips RW, Tumbleson ME. 1986. Models . In: Tumbleson ME, editor. **Swine in biomedical research**. New York: Plenum Press; 1986. p. 437-40.
- Povar R. Food allergy in dogs (a preliminary report). **J Am Vet Med Assoc** 1947; 111 (844): 61-3.
- Reinhardt D, Schmidt E. **Food allergy**. New York: Raven Press, 1988. (Nestlé Nutrition Workshop Series, 17).
- Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin test, rast, and double blind, placebo controlled food challenges in children with atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol** 1984; 74: 26-33.
- Shade RP, Dijk AGIV van, Reijssen -Cvan, Versluis C, Kimpen JLL, Knol EF et al. Differences in antigen specific T- cell responses between infants with atopic dermatitis with and without cows milk allergy: relevance of the Th2 cytokines. **J Allergy Clin Immunol** 2000; 106: 1155-62.
- Schlumberg HD. **Epidemiology of allergy diseases**. Basel : Karger; 1987.
- Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. **J Am Acad Dermatol** 1991; 25: 190-204.
- Soter NA, Lewis RA, Corey EJ, Austen KF. Local effects of synthesis leukotrienes (LTC₄, LTD₄, LTE₄ and LTB₄) in humans skin. **J Invest Dermatol** 1983; 80:115-19.
- Spector S, Tan RA. Antileukotrienes in chronic idiopathic urticaria [letter]. **J Allergy Clin Immunol** 1998; 101: 572 .

Stephan V, Zimmermann A, Kuhr J, Urbanek R, Determinations of N-methylhistamine in urine as an indicator of histamine release in immediate allergic reactions. **J Allergy Clin Immunol** 1990; 86: 862-68.

Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Ann Allergy** 1987; 59:113-18.

Tariq S M. Allergen avoidance in the primary prevention of atopy. **Br J Clin Pract** 1996; 50: 99-102.

Willense T. Atopic dermatitis in dogs. New diagnostic criteria. **J Small Anim Pract** 1986; 27: 771-78.

Wong E, Greaves MW, O' Brien T. Increased concentrations of immunoreactive leukotrienes in cutaneous lesions of eosinophilic cellulites. **Br J Dermatol** 1984; 110: 653-6.

Worm M, Vieth W, Ehlers I, Sterry , Zuberbier T. Increased leukotriene production by food additives in patients with atopic dermatitis and proven food intolerance. **Clin Exp Allergy** 2001; 31: 265-71.

Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudo-allergen free diet in the treatment of chronic urticaria- a prospective study. **Acta Derm Venereol** 1995; 75: 484-87.