

LEANDRO HAROUTUNE HASSESIAN GALATI

**Uso do teste cutâneo de puntura (*Skin Prick Test*) em cães com reações cutâneas adversas a alimentos**

São Paulo

2021

LEANDRO HAROUTUNE HASSESIAN GALATI

**Uso do teste cutâneo de puntura (*Skin Prick Test*) em cães com reações cutâneas adversas a alimentos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

**Departamento:**

Clínica Médica

**Área de concentração:**

Clínica Veterinária

**Orientadora:**

Profa. Dra. Márcia de Oliveira Sampaio Gomes

São Paulo

2021

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

## DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 4092 FMVZ	Galati, Leandro Haroutune Hassesian Uso do teste cutâneo de puntura ( <i>Skin Prick Test</i> ) em cães com reações cutâneas adversas a alimentos / Leandro Haroutune Hassesian Galati. – 2021. 88 f. : il.  Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2021.  Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária. Área de concentração: Clínica Veterinária. Orientadora: Profa. Dra. Márcia de Oliveira Sampaio Gomes.  1. Alergia alimentar. 2. Canino. 3. Dermatite atópica. 4. Reações adversas a alimentos. 5. Teste cutâneo de puntura. I. Título.
-----------------	---



## Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
Universidade de São Paulo

### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Uso do teste cutâneo de puntura (Skin Prick Test) em cães com reações cutâneas adversas a alimentos.", protocolada sob o CEUA nº 8876210119 (ID 006428), sob a responsabilidade de **Márcia de Oliveira Sampaio Gomes e equipe; Leandro Haroutune Hasseslan Galati** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 17/04/2019.

We certify that the proposal "Use of the skin prick test in dogs with cutaneous adverse food reactions.", utilizing 40 Dogs (males and females), protocol number CEUA 8876210119 (ID 006428), under the responsibility of **Márcia de Oliveira Sampaio Gomes and team; Leandro Haroutune Hasseslan Galati** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 04/17/2019.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **06/2019** a **07/2020**

Área: **Clínica Médica Veterinária**

Origem: **Animais de proprietários**

Espécie: **Cães**

sexo: **Machos e Fêmeas**

Idade: **1 a 8 anos**

N: **40**

Linhagem: **variada**

Peso: **3 a 50 kg**

Local do experimento: **Serviço de dermatologia do Hospital Veterinário da FMVZ/USP**

São Paulo, 16 de novembro de 2021

Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna  
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade  
de São Paulo

Camilla Mota Mendes  
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade  
de São Paulo

## FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: GALATI, Leandro Haroutune Hassesian

Título: Uso do teste cutâneo de puntura (*Skin Prick Test*) em cães com reações cutâneas adversas a alimentos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

*À minha avó, Dona Verginia,  
A Senhora é a grande responsável pelo homem que sou  
Obrigado pela sua companhia, pelo seu carinho  
Por diariamente me dizer: “Um excelente dia meu filho, que Deus o abençoe”  
A Senhora me dá toda a força que eu preciso para vencer  
A Senhora me inspira, pois é a mulher mais corajosa que eu já conheci  
E é também a mais calma, a mais forte, a de maior coração  
Obrigado pelo privilégio e honra de tê-la comigo  
Sem a Senhora, eu nada seria.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela graciosa bolsa de mestrado concedida, fundamental para o desenvolvimento deste projeto.

À ALC® – Alergia Clínica Laboratorial e Comércio Ltda pela contribuição com os extratos alergênicos utilizados neste estudo.

A Deus que tanto me amparou em todos os âmbitos durante esta jornada.

À minha orientadora Profa. Dra. Márcia de Oliveira Sampaio Gomes que desde o início tão bem me recebeu, encarou comigo todos os desafios e durante todas as intempéries me transmitiu apoio e sabedoria, sempre paciente e calma.

Ao Prof. Carlos Eduardo Larsson, grande responsável pelo meu envolvimento e amor pela dermatologia veterinária. Meu grande amigo, obrigado por tanto.

À Rita de Cássia Carmona Castro, grande entusiasta da alergologia veterinária, com quem tanto aprendi e quem tanto me inspira. Obrigado pelas horas e horas desfrutando de sua companhia, regadas de muito intelecto e teorias sobre a vida.

À Julia Só Severo, por ser uma amiga tão fiel e parceira, na vida e na veterinária. Conviver contigo me engrandece.

À Juliana Odaguiri, que tanto me acrescentou e apoiou, compartilhando sempre.

Aos médicos veterinários do HOVET/USP, em especial ao Carlos Eduardo Larsson Júnior, que além de grande amigo, tanto me ensinou. Devo a você a maior parte da dermatologia veterinária que existe em mim.

À Profa. Lilian Rose Marques de Sá, que me ensinou tantos valores e me levou a ter tanto apreço pela ciência. Obrigado por ser minha amiga e me provar isso sempre.

A todos aqueles que me encaminharam pacientes, em especial ao Edilson Isidio da Silva Junior e à Cristina Sartorato, que foram tão dispostos em me ajudar e acolher. Obrigado meus amigos.

À Jéssica Soares Garcia, Vivian Pedrinelli e Caio Nogueira Duarte, que não me encaminharam pacientes simplesmente, mas depositaram em mim a confiança para cuidar de seus filhos caninos.

Aos amigos da pós-graduação. Vocês foram incríveis com todo o apoio, conversas, almoços, jantares e em tornar nossa salinha tão aconchegante.

Aos amigos Marcel Enderle e Manoela Penteado com quem tanto compartilhei meus anseios e prontamente fui atendido em aliviá-los.

Aos meus cães Thor e Athena, que foram a companhia mais valiosa em tempos tão frios e solitários que trouxe uma pandemia. Obrigado por me provarem diariamente que os cães são a materialização do amor, companhia e respeito.

A todos os animais e seus responsáveis que fizeram parte deste projeto. Vocês foram incríveis! Sinto-me honrado em ter feito parte da história de vocês.

Ao povo brasileiro, que me deu e dá tantas mostras de que viver em tempos sombrios e sob tantas adversidades pode ser possível quando há amor, esperança, respeito, coragem, fé, união e acima de tudo, empatia.

A John Lennon, Paul McCartney, Ringo Starr e George Harrison, que desde meus 7 anos tanto ensinam sobre a vida e sobre a música. Nesta jornada, como nunca, vocês estiveram comigo, me fazendo lembrar que existe uma música dos Beatles para cada momento de minha vida. Obrigado também por reforçarem mais uma vez que *all we need is love*, mas também que *happiness is a warm gun*.

À minha família, à minha tão particular família de “quatro mães”. Obrigado por me apoiarem sempre, em todas as minhas decisões, por me darem tantas lições sobre a vida e por me darem tanto amor. Vocês são a base de tudo! Sem vocês nada seria possível.



*“Errar uma nota é insignificante... contudo, tocar sem paixão é imperdoável” - Ludwig van Beethoven*

## RESUMO

GALATI, L. H. H. **Uso do teste cutâneo de puntura (*Skin Prick Test*) em cães com reações cutâneas adversas a alimentos**. 2021. 88 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

As reações cutâneas adversas a alimentos (RCAA) são aquelas relacionadas à ingestão de alimentos incriminados, podendo estas ser de caráter imunológico ou não, e que manifestam-se em cães sobretudo como prurido crônico e dermatite atópica (DA). O diagnóstico definitivo se dá pelo binômio restrição-provocação, estribado em critérios de seleção de ingredientes inéditos, ou com fonte proteica parcial ou totalmente hidrolisada, considerando-se o histórico dietético do paciente. Tendo visto a crescente dificuldade na elegibilidade de ingredientes, provas diagnósticas complementares podem se fazer importante ferramenta auxiliar. Este estudo teve por objetivo investigar a aplicabilidade e desempenho do teste cutâneo de puntura, ou *Skin Prick Test*, em cães com RCAA. Foram incluídos 30 cães, distribuídos em três grupos de 10 animais cada denominados: controle (animais não dermatopatas), DA *sensu stricto* e RCAA. Todos os grupos foram submetidos ao *Skin Prick Test* e, nestes dois últimos, seus achados, junto do histórico dietético, contribuíram para a eleição de dietas de eliminação, implementadas por um período mínimo de 8 semanas e, posteriormente, confrontados com provas de provocação oral por no mínimo 14 dias. Os pacientes foram avaliados quanto ao índice lesional da dermatite atópica canina (CADLI), escala analógica visual (VAS), escala numérica verbal e escala qualitativa de prurido de Yazbek-Larsson, onde houve variação significativa ( $p < 0,05$ ) entre os grupos, quando da aplicação do teste de Wilcoxon. O *Skin Prick Test* se mostrou exequível, rápido e bem tolerado pelos pacientes. O desempenho do *Skin Prick Test* em animais com RCAA revelou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, respectivamente de 46%, 97%, 66% e 93%, quando da comparação dos achados com os animais do grupo controle e de 46%, 83%, 22% e 93% quando daqueles com DA *sensu stricto*. Conclui-se que embora o *Skin Prick Test* revele valor preditivo negativo promissor, estudos com mais animais são necessários para uma análise de desempenho mais sólida, suportando seu uso na rotina clínica.

Palavras-chave: Alergia alimentar. Canino. Dermatite atópica. Reações adversas a alimentos. Teste alérgico.

## ABSTRACT

GALATI, L H. H. **Use of the skin prick test in dogs with cutaneous adverse food reactions.** 2021. 88 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Cutaneous adverse food reactions (CAFR) are those related to ingestion of food allergens, immunological or non-immunological, which presents in dogs mainly as chronic pruritus and atopic dermatitis (AD). The definitive diagnosis is established by restriction-provocation trial, with criteria for selection of ingredients to which the animal was not previously exposed or with totally or partially hydrolyzed protein source, considering the patient's dietary history. Considering the rising difficulty in the eligibility of ingredients, complementary diagnostic tests can be an important auxiliary tool. This study aimed to investigate the applicability and performance of the Skin Prick Test in dogs with CAFR. Thirty dogs were included, divided into three groups of 10 dogs each, where the dogs from the control (healthy), AD sensu stricto and CAFR groups were submitted to the Skin Prick Test and, in the last two, their findings, along with the dietary history, contributed to the selection of elimination diets, implemented for a minimum period of 8 weeks and, subsequently, confronted with oral provocation test for at least 14 days. Patients were evaluated for Canine Atopic Dermatitis Lesional Index (CADLI), visual analogue scale (VAS), verbal numerical scale and Yazbek-Larsson qualitative pruritus scale, where there was significant variation ( $p < 0.05$ ) between groups according to Wilcoxon's Test. The Skin Prick Test proved to be feasible, fast and well tolerated by patients. The Skin Prick Test's performance in animals with CAFR revealed sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value, respectively of 46%, 97%, 66% and 93%, when comparing the findings with animals of control group, and of 46%, 83%, 22% and 93% for those with AD sensu stricto. It is concluded that although the Skin Prick Test reveals promising negative predictive value, studies with a bigger population are needed for a more solid performance analysis, supporting its use in clinical routine.

Keywords: Food allergy. Canine. Atopic dermatitis. Adverse food reactions. Allergy test.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Representação esquemática do local de execução do teste, suas mensurações e interpretação de seus resultados.....36
- Figura 2 – Puntor Duotip-Test® II utilizado, com bifurcação em destaque.....43
- Figura 3 – Extratos alergênicos ALC® – Alergia Clínica Laboratorial e Comércio Ltda.....43
- Figura 4 – Extratos alergênicos e puntures acondicionados em bandeja Multi-Test® Dipwell em destaque.....44
- Figura 5 – Extratos alergênicos e puntures acondicionados em bandeja Multi-Test® Dipwell, paquímetro, régua, canetas dermatográficas e lupa, utilizados na execução e interpretação do teste cutâneo de puntura (Skin Prick Test).....44
- Figura 6 – Paciente destacando aplicação do teste em região do flanco, com demarcações e reações transcorridos 20 minutos.....45

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Frequência das variáveis raça, idade, sexo e ECC nos Grupos RCAA, Dermatite Atópica sensu stricto e Controle – São Paulo, 2021.....	49
Tabela 2 – Média, mediana, desvio padrão e valores mínimos e máximos de peso dos Grupos RCAA, Dermatite Atópica sensu stricto e Controle. São Paulo, SP, 2021.....	49
Tabela 3 – Composição dos alimentos empregados como dieta base e de eliminação dos animais do Grupo Dermatite Atópica sensu stricto. São Paulo, SP, 2021.....	51
Tabela 4 – Composição dos alimentos empregados como dieta base e de eliminação dos animais do Grupo RCAA. São Paulo, SP, 2021.....	52
Tabela 5 – Achados nos tempos 0 e 15 (que compreende o período de provocação dietética), dos animais do Grupo Dermatite Atópica sensu stricto. São Paulo, SP, 2021.....	52
Tabela 6 – Achados nos tempos 0 e 15 (que compreende o período de provocação dietética), dos animais do Grupo RCAA. São Paulo, SP, 2021.....	53
Tabela 7 – Achados nos tempos 0 e 15 (que compreende o período de provocação dietética), dos animais do Grupo RCAA. São Paulo, SP, 2021.....	53
Tabela 8 – Comparativo das variáveis de prurido entre os tempos 0 e 15 (que compreende o período de provocação dietética), dos animais do Grupo RCAA e Dermatite Atópica sensu stricto. São Paulo, SP, 2021.....	54
Tabela 9 – Achados nos tempos 0 e 15 nas provocações dietéticas com ingredientes individuais dos animais do Grupo RCAA. São Paulo, SP, 2021.....	55

Tabela 10 – Ocorrência e frequência dos ingredientes envolvidos nas reações cutâneas adversas a alimentos (RCAA) dos animais do Grupo RCAA. São Paulo, SP, 2021.....	56
Tabela 11 – Resultado do Teste Cutâneo de Puntura (Skin Prick Test) dos animais do Grupo RCAA. As mensurações em milímetros representam o diâmetro médio das pápulas resultantes da puntura. São Paulo, SP, 2021.....	57
Tabela 12 – Resultado do Teste Cutâneo de Puntura (Skin Prick Test) dos animais do Grupo Dermatite Atópica <i>sensu stricto</i> . As mensurações em milímetros representam o diâmetro médio das pápulas resultantes da puntura. São Paulo, SP, 2021.....	58
Tabela 13 – Resultado do Teste Cutâneo de Puntura (Skin Prick Test) dos animais do Grupo Controle. As mensurações em milímetros representam o diâmetro médio das pápulas resultantes da puntura. São Paulo, SP, 2021.....	59
Tabela 14 – Interposição dos achados do teste cutâneo de puntura (Skin Prick Test) para cada alérgeno e da provocação oral (Gold Standard) dos animais dos Grupos RCAA e Controle. São Paulo, SP, 2021.....	61
Tabela 15 – Interposição dos achados gerais do teste cutâneo de puntura (Skin Prick Test) e da provocação oral (Gold Standard) dos animais dos Grupos RCAA e Controle. São Paulo, SP, 2021.....	62
Tabela 16 – Análise de desempenho do teste cutâneo de puntura (Skin Prick Test) considerando-se os achados dos animais dos Grupos RCAA e Controle. São Paulo, SP, 2021.....	63
Tabela 17 – Interposição dos achados do teste cutâneo de puntura (Skin Prick Test) para cada alérgeno e da provocação oral (Gold Standard) dos animais dos Grupos RCAA e Dermatite Atópica <i>sensu stricto</i> . São Paulo, SP, 2021.....	64

Tabela 18 – Interposição dos achados gerais do teste cutâneo de puntura (Skin Prick Test) e da provocação oral (Gold Standard) dos animais dos Grupos RCAA e Dermatite Atópica sensu stricto. São Paulo, SP, 2021.....65

Tabela 19 – Análise de desempenho do teste cutâneo de puntura (Skin Prick Test) considerando-se os achados dos animais dos Grupos RCAA e Dermatite Atópica sensu stricto. São Paulo, SP, 2021.....66



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AA</b>	Alergia Alimentar
<b>ALD</b>	<i>Atopic-like Dermatitis</i>
<b>BHA</b>	Butil-Hidroxi-Anisol
<b>BHT</b>	Butil-Hidroxi-Tolueno
<b>CADLI</b>	Índice Lesional da Dermatite Atópica Canina
<b>CCDs</b>	Carboidratos Determinantes de Reação Cruzada
<b>CD25</b>	Grupamento de Diferenciação ( <i>Cluster of Differentiation</i> )
<b>CEUA</b>	Comissão de Ética no Uso de Animais
<b>CLA</b>	Antígeno de Linfócito Cutâneo ( <i>Cutaneous Lymphocyte Antigen</i> )
<b>DA</b>	Dermatite Atópica
<b>DA sl</b>	Dermatite Atópica <i>sensu lato</i>
<b>DA ss</b>	Dermatite Atópica <i>sensu stricto</i>
<b>DAIA</b>	Dermatite Atópica Induzida por Alimentos
<b>D1</b>	Diâmetro maior
<b>D2</b>	Maior diâmetro perpendicular a D1
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>ECC</b>	Escore de Condição Corporal
<b>EF</b>	Escore Fecal
<b>ELISA</b>	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
<b>FceR1s</b>	Receptor <i>epsilon</i> 1 da fração C
<b>FMVZ/USP</b>	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo
<b>FN</b>	Falso Negativos
<b>FP</b>	Falso Positivos
<b>HOVET</b>	Hospital Veterinário
<b>IgE</b>	Imunoglobulina de classe E
<b>IgG</b>	Imunoglobulina de classe G
<b>kDa</b>	Quilodaltons
<b>NEM</b>	Necessidade Energética de Manutenção
<b>PbP</b>	<i>Prick by Prick</i>
<b>PC</b>	Peso Corporal
<b>RAA</b>	Reação Adversa a Alimentos
<b>RCAA</b>	Reação Cutânea Adversa a Alimentos
<b>SPT</b>	<i>Skin Prick Test</i>
<b>Th2</b>	Células T Auxiliadoras 2
<b>VAS</b>	Escala Analógica Visual
<b>VN</b>	Verdadeiros Negativos
<b>VP</b>	Verdadeiros Positivos

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	20
2.1 Reações adversas ao alimento.....	20
2.2 Epidemiologia das RCAA em cães.....	22
2.3 Aspectos clínicos nas RCAA.....	24
2.4 Relação entre a Dermatite Atópica (DA) e as Reações Cutâneas Adversas ao Alimento (RCAA).....	25
2.5 Trofoalérgenos.....	27
2.6 Diagnóstico clássico.....	29
2.7 Provas diagnósticas <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> .....	31
2.8 Teste Cutâneo de Puntura ( <i>Skin Prick Test</i> ).....	34
<b>3 HIPÓTESE</b> .....	37
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	37
<b>5 MATERIAL E MÉTODO</b> .....	37
5.1 Animais.....	38
5.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	38
5.3 Diagnóstico das RCAA, DAIA e DA <i>sensu stricto</i> (DAss).....	39
5.4 Delineamento experimental.....	40
5.5 Parâmetros avaliados.....	42
5.6 Análise estatística.....	47
<b>6 RESULTADOS</b> .....	47
6.1 Descrição da população estudada.....	47
6.2 Alimentos e dietas.....	50
6.2.1 Dietas base.....	50
6.2.2 Dietas de eliminação.....	51
6.3 Provoações dietéticas/Provas de provocação oral.....	52
6.4 Teste Cutâneo de Puntura ( <i>Skin Prick Test</i> ).....	56
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	66
<b>8 CONCLUSÕES</b> .....	74
<b>9 LIMITAÇÕES</b> .....	75
<b>10 REFERÊNCIAS</b> .....	76
<b>ANEXOS</b> .....	84

## 1 INTRODUÇÃO

As reações adversas a alimentos (RAA) são aquelas resultantes da ingestão e/ou contato com determinado(s) alimento(s), que podem ter caráter imunológico ou não imunológico, na dependência dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos (SOLÉ et al., 2018a). No âmbito cutâneo, onde as referenciamos como reações cutâneas adversas a alimentos (RCAA), de particular interesse neste trabalho, podem se apresentar como prurido focal, multifocal ou generalizado, de intensidade variável, otite, distúrbios de queratinização, piodermite superficial além de como dermatite atópica, acompanhados ou não de manifestações gastrointestinais ou sistêmicas (OLIVRY et al., 2010). Vale ressaltar que alergia alimentar (AA) é um termo utilizado para descrever as reações adversas a alimentos, dependentes de mecanismos imunológicos, mediados por anticorpos IgE ou não (TORDESILLAS; BERIN; SAMPSON, 2017), e representam um capítulo à parte entre as reações adversas a alimentos (SOLÉ et al., 2018a). Àqueles casos que têm no âmbito clínico como manifestação dermatite atópica (D.A. *sensu lato*), e que respondem ao binômio restrição-provocação dietética, reserva-se a terminologia dermatite atópica induzida por alimentos (D.A.I.A.) (OLIVRY et al., 2007; PICCO et al., 2008; FAVROT et al., 2010; BIZIKOVA et al., 2015).

Os alérgenos alimentares tratam-se frequentemente de glicoproteínas hidrossolúveis termoestáveis de peso molecular de 10 kDa a 70kDa (TAYLOR et al., 1987) e em revisão sistemática, os alimentos mais frequentemente envolvidos nas RCAA em cães são a carne bovina (34%), laticínios (17%), carne de frango (15%), trigo (13%), soja (6%), cordeiro (5%), milho (4%), ovos (4%), carne suína (2%), peixe (2%) e arroz (2%) (MUELLER; OLIVRY; PRÉLAUD, 2016a).

Até o presente momento, o binômio restrição-provocação permanece como padrão ouro para o diagnóstico das RCAA (SHIMAKURA; KAWANO, 2021). As provas dietéticas de eliminação, contudo, são por vezes bastante desafiadoras, resultado de questões como baixa aceitação pelos responsáveis, sua inconveniência quanto ao preparo, palatabilidade, custos, e ainda, a crescente dificuldade na elegibilidade de fontes alimentares que atendam aos critérios para a elaboração destas provas (OLIVRY; BEXLEY; MOUGEOT, 2017).

As provas *in vivo* e *in vitro* podem ser ferramentas auxiliares na elegibilidade de ingredientes que comporão as dietas de eliminação, ou no estabelecimento da

ordem de prioridade de exposições provocativas, embora seu papel no estabelecimento do cabal diagnóstico seja limitado (OLIVRY; MUELLER, 2017; MUELLER; UNTERER, 2018a).

Os testes cutâneos podem avaliar a sensibilização aos alérgenos, têm execução rápida e simples, além de poderem ser realizados no ambulatório (SOLÉ et al., 2018a). No homem, estes testes podem ter valor preditivo negativo de até 95% (CRESPO; JAMES; RODRIGUEZ, 2004).

O teste cutâneo de puntura, ou *Skin Prick Test* (SPT), é um teste cutâneo de leitura imediata que tem sido adotado como primeira abordagem no paciente humano alérgico (SOLÉ et al., 2018b).

Em medicina veterinária, estudos têm sido feitos com a finalidade de avaliar seu uso em cães e gatos, estabelecer padronizações, determinação do limiar de irritabilidade e comparar diferentes técnicas em pacientes com dermatite atópica, no uso de alérgenos ambientais (ROSSI et al., 2013; CARNETT; PLANT, 2018; CARMONA-GIL; SÁNCHEZ; MALDONADO-ESTRADA, 2019). Seu uso com alérgenos alimentares, contudo, não é relatado.

Haja vista que o diagnóstico das enfermidades alérgicas contra alimentos em cães situa-se à margem de todo o contexto da imunologia clínica no homem, é quase que tentador que as ferramentas utilizadas para este fim, possam também ser de grande valor no exercício da medicina veterinária. Para tal, é de suma importância que estudos sejam conduzidos neste campo de atuação.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Reações adversas ao alimento

As reações adversas ao alimento (RAA) são eventos relacionados à ingestão ou contato com determinados alimentos ou aditivos alimentares. Na dependência dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, as RAA podem ser classificadas de acordo com a participação do sistema imune na mediação ou não desta resposta e, dessa forma, podendo ser classificadas como reações imunológicas ou não imunológicas (SOLÉ et al., 2018a). As reações imunológicas dependem de susceptibilidade individual e podem ser classificadas segundo o mecanismo imunológico envolvido. Alergia alimentar é um termo utilizado para descrever as reações adversas a alimentos, dependentes de mecanismos imunológicos, mediados por anticorpos IgE ou não (TORDESILLAS; BERIN; SAMPSON, 2017).

As reações mediadas por IgE decorrem de sensibilização a alérgenos alimentares com a formação de anticorpos alérgeno-específicos da classe IgE. Estes anticorpos pré-formados se aloca na superfície de mastócitos e basófilos, onde há receptores específicos de alta afinidade à IgE. O contato subsequente com o alimento incriminado e a ligação da proteína alvo a duas moléculas de IgE, com a formação um dímero, determinam a desgranulação celular e liberação de mediadores vasoativos e citocinas Th2, que induzem às manifestações clínicas de hipersensibilidade imediata, também denominada do tipo I. Tais manifestações podem incluir prurido, angioedema, urticária, êmese, diarreia, broncoespasmo e mais raramente no cão, anafilaxia e choque (YU; FREELAND; NADEAU, 2016a; ROSTAHER et al., 2017; TORDESILLAS; BERIN; SAMPSON, 2017; MUELLER; UNTERER, 2018b; RENZ et al., 2018a; SOLÉ et al., 2018a).

Aquelas reações nas quais as manifestações são decorrentes de mecanismos mediados por IgE associados à participação de linfócitos T e de citocinas pró-inflamatórias são denominadas reações mistas (mediadas por IgE e hipersensibilidade celular). No homem estas reações estão envolvidas no desenvolvimento de esofagite eosinofílica, gastrite eosinofílica, a gastrenterite eosinofílica, dermatite atópica e asma (TORDESILLAS; BERIN; SAMPSON, 2017; SOLÉ et al., 2018a). Em cães esta modalidade é de especial importância, pois embora ainda haja lacunas acerca dos mecanismos envolvidos, tem sido

demonstrada a importância do envolvimento celular na imunopatogênese das RCAA em cães, uma vez que a estimulação de culturas de linfócitos com antígenos alimentares mostra alta correlação com as observações clínicas (ISHIDA et al., 2004; FUJIMURA et al., 2011) e ensaios com testes de contato (*Patch Test*) com alérgenos alimentares demonstram altos valores preditivos negativos e alta sensibilidade (BETHLEHEM; BEXLEY; MUELLER, 2012; JOHANSEN; MARIANI; MUELLER, 2017).

Com descrição em humanos, as reações não mediadas por IgE não são de apresentação imediata e caracterizam-se basicamente por uma reação de hipersensibilidade mediada por células. Embora os linfócitos T pareçam ter papel central, há muitos elementos não esclarecidos, além de escassez de dados. No homem são relatados quadros de proctocolite, enteropatia induzida por proteína alimentar e enterocolite induzida por proteína alimentar (YU; FREELAND; NADEAU, 2016a; TORDESILLAS; BERIN; SAMPSON, 2017; SOLÉ et al., 2018a).

Aquelas reações ditas não imunológicas podem ser, por exemplo, de origem tóxica, as também chamadas toxinfecções alimentares, em que há toxinas microbianas em alimentos contaminados, ou ainda, o alimento é fonte de infecção ou infestação parasitária (VAN BREE et al., 2018). Podem também ser de origem farmacológica, resultado de substâncias presentes em alimentos, como aminas vasoativas e biogênicas, como a histamina encontrada em peixes, incluindo atum e cavala, que podem induzir as manifestações minutos após a ingestão (RIDOLO et al., 2016). Uma vez que os alimentos destinados aos pets são normalmente pobres em histidina, um precursor de histamina, tais reações são vistas com mais frequência em dietas caseiras que têm em sua composição peixes crus ou que sofreram degradação (MUELLER; UNTERER, 2018a). Outro clássico exemplo de RAA de origem farmacológica é a intoxicação por chocolate em cães, alimento rico em teobromina, uma metil xantina (BATES; RAWSON-HARRIS; EDWARDS, 2015).

As reações adversas ao alimento de origem metabólica, também denominadas de intolerância alimentar, onde há deficiência enzimática, os substratos podem sofrer fermentação ou terem efeito osmótico, resultando nas manifestações, podem ocorrer. Em cães, a atividade da lactase no intestino delgado geralmente diminui após o desmame, levando à intolerância à lactose na fase adulta (CRAIG, 2019). Outras intolerâncias alimentares descritas no homem, como à

sacarose, maltose e frutose, eventualmente presentes em alimentos comerciais para pets, não são descritas em cães (CRAIG, 2019).

Há de se considerar ainda reações idiossincráticas (SOLÉ et al., 2018a), dismotilidade, disbiose e efeitos físicos do alimento, todos, como reações adversas ao alimento (CRAIG, 2019).

No tocante à pele, o maior interesse deste estudo, as RCAA são importante diferencial de prurido em cães, sendo mandatória sua exclusão como diferencial durante a chamada triagem alérgica (HENSEL et al., 2015; MUELLER; UNTERER, 2018a). Apresentando-se como prurido perene, mais comum em cães jovens, contudo de maior expressão abaixo dos seis meses de idade e 10 anos de vida (PICCO et al., 2008; OLIVRY; MUELLER, 2017), de topografia e apresentação sintomato-lesional diversa, contudo, mais comumente como dermatite atópica (HILLIER; GRIFFIN, 2001a; OLIVRY et al., 2007; PICCO et al., 2008), neste caso, mimética à dermatite atópica *sensu stricto* e *atopic-like dermatitis* (ALD) (FAVROT et al., 2010; HENSEL et al., 2015; OLIVRY; MUELLER, 2019), quando a denominamos dermatite atópica induzida por alimento (D.A.I.A.) (FAVROT et al., 2010). Não são claras, nem tampouco relatadas ou bem documentadas, as RCAA de caráter não imunológico em cães (OLIVRY; MUELLER, 2020).

Deve-se ainda considerar que as RCAA podem estar acompanhadas de manifestações extracutâneas, sobretudo aquelas gastrointestinais (OLIVRY; MUELLER, 2018), podendo estas chegar à ordem de 20-30% nos cães com RCAA (HILLIER; GRIFFIN, 2001a; OLIVRY; MUELLER, 2018).

## **2.2 Epidemiologia das reações cutâneas adversas ao alimento em cães**

A real ocorrência das RCAA é bastante variável na dependência dos métodos diagnósticos empregados. Dentro do contexto das doenças cutâneas alérgicas dos cães a prevalência média é de 20%, enquanto que em se tratando do fenótipo dermatite atópica, um terço dos pacientes que o apresenta é diagnosticado com RCAA, ou seja, aqueles pacientes com caracterização clínica característica da dermatite atópica e que respondem às provas dietéticas. Nestes pacientes a definição dermatite atópica induzida por alimentos (D.A.I.A.) tem sido adotada (FAVROT et al., 2010; OLIVRY; MUELLER, 2017).

A prevalência das RCAA, quando levantada em revisão sistemática, no contexto da rotina clínica de pequenos animais é da ordem de 1%, enquanto que da ordem de 6% quanto à casuística dermatológica (OLIVRY; MUELLER, 2017).

Os primeiros relatos anedóticos sugeriam que até 30% dos cães com D.A. exibem reações adversas ao alimento de forma concomitante (CHAMBERLAIN, 1978). Em outros estudos, apenas 3% (KUNKLE; HORNER, 1992), 2% (CARLOTTI; COSTARGENT, 1994), 13% (SARIDOMICHELAKIS et al., 1999) e 4% (HILLIER; KWOCZKA; PINCHBECK, 2000).

No Brasil, poucos trabalhos referem dados de prevalência. As RCAA foram presentes em 2,14% (RONDELLI et al., 2015) e 3,2% (SOUZA et al., 2009) dos cães encaminhados a serviços de dermatologia de hospitais veterinários escola. Outro trabalho, avaliando população de cães com D.A. *sensu lato* (D.A. sl), relata como sendo de 54% a ocorrência de D.A.I.A. nestes animais (VANDRESEN; FARIAS, 2018). De forma inversa, alguns animais diagnosticados com RCAA apresentavam D.A. concomitantemente, da ordem de 18%, segundo dados franceses (CARLOTTI; REMY; PROST, 1990). Deve-se, contudo, ter cautela na interpretação desses dados acerca da epidemiologia das RCAA e sua associação com a D.A., pois grande parte dos estudos não apresentam evidências ou provas laboratoriais acerca do envolvimento imunológico de tais reações, o que seria a prova cabal na determinação de alergia alimentar nos indivíduos descritos. Este é um ponto crucial no estabelecimento da relação entre a D.A. e as reações cutâneas adversas aos alimentos, pois há poucos motivos para acreditar que as reações de intolerância alimentar, toxinfecções alimentares, reações farmacológicas, ou ainda, idiossincrasias (ou seja, uma reação adversa ao alimento de natureza não imunológica) devam ter qualquer relação com a D.A. (HILLIER; GRIFFIN, 2001a). Além disto, a metodologia adotada e os critérios diagnósticos quanto ao tempo de duração da dieta, os ingredientes e dietas selecionadas, a real adesão dos responsáveis pelo paciente e a provocação dietética podem diferir entre os estudos (HILLIER; GRIFFIN, 2001a). Por fim, deve-se sempre considerar que possa haver também as ditas amostras de conveniência ou vício amostral, uma vez que os centros de captação de casos podem representar vieses em relação à ocorrência na população real (HILLIER; GRIFFIN, 2001a).

As raças Cocker Spaniel, Labrador Retriever, Collie, Schnauzer Miniatura, Shar Pei, Dachshund, Dálmata, Lhasa Apso, Golden Retriever, Pastor alemão,



Pinscher, Poodle, West Highland White Terriers, Boxers, Rhodesian Ridgebacks e Pugs, aparentemente, são mais representados em estudos de ocorrência das RCAA, embora a predisposição racial não possa ser afirmada (NESBITT; ACKERMAN, 1998; PICCO et al., 2008; SALZO; LARSSON, 2009; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2012). Aparentemente cães com definição racial têm maior chance de desenvolvimento em relação àqueles sem definição racial (SALZO; LARSSON, 2009).

### **2.3 Aspectos clínicos das reações cutâneas adversas ao alimento**

As manifestações acerca das RCAA têm o início mais frequentemente antes do primeiro ano de vida, ou, ainda, após os seis anos de idade (CHESNEY, 2002; PICCO et al., 2008; PROVERBIO et al., 2010).

O mimetismo das manifestações clínicas em animais com dermatite atópica *sensu stricto* e reações cutâneas adversas a alimentos (HILLIER; GRIFFIN, 2001a; OLIVRY et al., 2007; PICCO et al., 2008; FAVROT et al., 2010; HENSEL et al., 2015) é um fator que contribui para os percalços e, provável, subdiagnóstico da enfermidade. As RCAA e a D.A. *sensu stricto* podem ser indistinguíveis sob aspectos clínicos (PICCO et al., 2008; FAVROT et al., 2010; BIZIKOVA et al., 2015; HENSEL et al., 2015). As RCAA podem se apresentar como prurido focal, multifocal ou generalizado, de intensidade variável, otites, seborreia, piodermite superficial além de, em alguns cães, como DA, acompanhados ou não de manifestações gastrointestinais (OLIVRY et al., 2010). É comum que as lesões sejam consequência do auto trauma, resultando em feotriquia, alopecia, lignificação, hiperpigmentação e escoriações, que afetam sobretudo regiões podal, carpal/tarsal, facial, axilar, abdominal ventral, inguinal e perianal (MUELLER; UNTERER, 2018b).

As otites estão presentes em cerca de 50% dos casos, podendo esta ser a única manifestação (MUELLER; UNTERER, 2018b).

Comumente os pacientes podem ser acometidos por infecções secundárias ou oportunistas. As piodermites superficiais (mais comumente por *Staphylococcus pseudintermedius*) podem cursar com pápulas, pústulas, colarinhos epidérmicos e crostas melicéricas. Já nas infecções fúngicas (geralmente por *Malassezia pachydermatis*), eritema acentuado, seborreia e descamação podem estar presentes. Em ambas as condições o prurido pode ser exacerbado. Em casos mais

graves pode-se desenvolver uma piodermite profunda, caracterizada clinicamente por trajetos fistulosos, crostas hemáticas e lesões eritemato-violáceas (MUELLER; UNTERER, 2018b).

Raramente quadros de urticária, angioedema, vasculite, eritema multiforme e eritrodermia generalizada podem ser eliciados por RCAA (ITOH, 2006; CAIN; BRADLEY; MAULDIN, 2017; ROSTAHER et al., 2017).

Embora a exposição a alérgenos alimentares ocorra majoritariamente no trato gastrointestinal, apenas 20-30% dos cães com RAA apresentam manifestações gastrointestinais concomitantemente às manifestações cutâneas (HILLIER; GRIFFIN, 2001a; OLIVRY; MUELLER, 2018), enquanto que a maioria dos cães, da ordem de 71%, apresentam apenas manifestações cutâneas (OLIVRY; MUELLER, 2018). O relato desta associação de manifestações gastrointestinais e cutâneas pode variar de acordo com o profissional que realiza os estudos, pois, quando conduzidos por dermatologistas é observada ocorrência de 27%, já quando por internistas 19%, conforme mostra revisão sistemática (OLIVRY; MUELLER, 2018).

As manifestações gastrointestinais mais ocorrentes são diarreia e êmese, que podem ter ocorrência, respectivamente, entre 70% e 88%, e entre 5% e 21% (OLIVRY; MUELLER, 2018). Outras manifestações gastrointestinais relatadas são o aumento do número de defecações e tenesmo, respectivamente, ocorrendo em 6% e 2% dos casos (OLIVRY; MUELLER, 2018).

Outras manifestações extracutâneas relatadas incluem oncodistrofia lupóide simétrica, anafilaxia, conjuntivite, asma e coriza (OLIVRY; MUELLER, 2018).

#### **2.4 Relação entre a dermatite atópica e as reações cutâneas adversas ao alimento**

As RCAA e a D.A. têm sido historicamente consideradas como duas enfermidades distintas (HILLIER; GRIFFIN, 2001a), pois, as RCAA incluem reações imunológicas e não imunológicas, podendo estar associadas a uma variedade de manifestações e condições clínicas, como distúrbios gastrointestinais, urticária, angioedema e manifestações que mimetizam as da dermatite atópica (FAVROT et al., 2010).

O fato da existência de quadros sintomato-lesionais de dermatite atópica em cães responsivos às dietas de eliminação foi importante para que fosse então

estudada e observada esta relação entre as enfermidades (HILLIER; GRIFFIN, 2001a; OLIVRY et al., 2007). É importante ressaltar que a dermatite atópica, como já outrora discutido, é um diagnóstico clínico, e não etiológico (FAVROT et al., 2010; MARSELLA, 2021), sendo manifesta, por exemplo, na D.A. *sensu stricto*, nas RCAA, e na dermatite atópica símile (do inglês *atopic-like dermatitis* – ALD) (FAVROT et al., 2010). Neste contexto, outras duas terminologias foram cunhadas, sendo dermatite atópica induzida por alimento (D.A.I.A.) (FAVROT et al., 2010) e D.A. *sensu lato* (D.A. sl) (PICCO et al., 2008). A primeira representando aqueles pacientes com RCAA que têm caracterização sintomato-lesional de dermatite atópica, e o segundo, representando justamente este padrão de caracterização sintomato-lesional, como diagnóstico clínico, contudo, não etiológico (PICCO et al., 2008; FAVROT et al., 2010). Outrora, a terminologia D.A. *sensu lato* (D.A.sl), aparece na literatura como sinônimo para aqueles quadros de polissensibilização nos quais os pacientes respondem a alérgenos ambientais e alimentares (PUCHEU-HASTON et al., 2015). Para efeitos de padronização da nomenclatura, neste trabalho assume-se que a terminologia D.A. *sensu lato* (D.A. sl) deve ser utilizada de acordo com o proposto por seu primo autor (PICCO et al., 2008), que em momento oportuno, via contato por email, corrobora deste pensamento, logo, de que a D.A. *sensu lato* (D.A.sl) é uma terminologia para uso da sinalização de um diagnóstico clínico, porém não etiológico, e sendo, portanto sinônimo de dermatite atópica como um padrão sintomato-lesional comum a diferentes enfermidades.

Afora todo este contexto, em medicina humana a relação entre D.A. e RCAA já havia sido levantada e algumas informações importantes obtidas. Assim como em cães, o paciente humano também tem como manifestação da alergia alimentar a dermatite atópica (SOLÉ et al., 2018b), além de que crianças com histórico familiar de dermatite atópica se mostram predispostas ao desenvolvimento de RCAA (MURARO et al., 2014), ou ainda, que a alergia alimentar na infância é um indicativo forte do desenvolvimento de D.A. (YUNGINGER et al., 2000). Por fim, a clara relação de melhora das manifestações de D.A. quando do emprego de dietas de eliminação em crianças entre dois e oito anos, é muito significativa, ocorrendo em dois terços dos pacientes (ATHERTON et al., 1978), e ainda, aproximadamente 40% dos bebês ou crianças com D.A. grave, têm alergia alimentar (SICHERER; SAMPSON, 1999).

Estas mesmas relações entre D.A. e RCAA em pacientes caninos são demonstradas em revisão sistemática, onde um terço dos pacientes com caracterização fenotípica de dermatite atópica respondem às provas dietéticas (OLIVRY; MUELLER, 2017). Em um estudo com 259 cães com D.A. *sensu lato* (D.A.sl), 25,1% destes tinham D.A.I.A. e 4,2% eram polissensibilizados, ou seja, respondiam a alérgenos ambientais e alimentares (PICCO et al., 2008).

A relação entre as enfermidades pode ter inúmeros fatores, a exemplo da predisposição decorrente de comorbidades alérgicas, que acarreta na disfunção do sistema imune, impactos sobre a barreira cutânea e consequente facilitação da penetração de alérgenos (ambientais ou alimentares pela via percutânea), o perfil migratório de células T que expressam CLA (*Cutaneous Lymphocyte Antigen*) e, portanto, residem em longo prazo na pele após sensibilização a alérgenos alimentares, além de outros fatores como herança poligênica, exposição a condições ambientais favoráveis a ambas enfermidades, o papel da microbiota e do aleitamento materno (SICHERER; SAMPSON, 1999; MURARO et al., 2014; TORDESILLAS; BERIN; SAMPSON, 2017; RENZ et al., 2018b; SOLÉ et al., 2018b; MARSELLA, 2021)

## 2.5 Trofoalérgenos

A antigenicidade de uma proteína é determinada por sua estrutura primária (ou seja, sua sequência de aminoácidos), sua estrutura secundária (envolvimento da cadeia de aminoácidos em hélices) e sua estrutura terciária (enovelamento adicional da cadeia polipeptídica) (CAVE, 2006).

Os alérgenos alimentares envolvidos nas RCAA tratam-se frequentemente de glicoproteínas hidrossolúveis termoestáveis de peso molecular de 10 kDa a 70kDa (TAYLOR et al., 1987).

A desgranulação dos mastócitos requer a combinação de duas ou mais moléculas de IgE ligadas a receptores de alta afinidade de IgE (FceR1s) na membrana dos mastócitos. Este requisito impõe um limite mínimo de tamanho para as moléculas poderem estimular reações mediadas por IgE (CAVE, 2006). Embora haja a sugestão de que este limite seja de 10kDa, peptídeos menores, de 3 a 5 kDa, mostraram-se capazes de ligar-se a dímeros de anticorpos IgE (FUJIMURA et al., 2011). Contudo, quando respostas de hiperssensibilidade não mediadas por IgE

estiverem presentes, estes tamanhos podem ser ainda menores e ainda assim, desencadear resposta imune (CAVE, 2006; FUJIMURA et al., 2011).

Embora a maioria dos alérgenos alimentares conhecidos sejam proteínas ou glicoproteínas, há evidências de que moléculas não proteicas possam atuar como alérgenos (CAVE, 2006). Carboidratos determinantes de reação cruzada (CCDs) podem atuar como haptenos de ligação a proteínas (por exemplo, inulina) e como partes de glicoproteínas antigênicas (por exemplo, b-frutofuranosidase) (FOETISCH et al., 2003). Os CCDs também são considerados responsáveis pela reatividade cruzada entre alergias a poléns, vegetais e insetos, além de serem responsáveis em testes alérgicos de IgE sérico por ELISA em resultados falso-positivos (ALTMANN, 2016).

Em uma revisão que reúne 19 estudos, compreendendo 297 cães com RCAA, revela que os alimentos mais frequentemente envolvidos são a carne bovina (34%), laticínios (17%), carne de frango (15%), trigo (13%), soja (6%), cordeiro (5%), milho (4%), ovos (4%), carne suína (2%), peixe (2%) e arroz (2%) (MUELLER; OLIVRY; PRÉLAUD, 2016a).

Outros exemplos de alimentos também referidos como envolvidos em RCAA em cães são: carne de coelho, feijão, carne de peru, chocolate, glúten e tomate (MUELLER; OLIVRY; PRÉLAUD, 2016a).

No homem, segundo revisão sistemática e meta-análise onde se investigou a prevalência de alergia alimentar na população europeia utilizando-se como critério diagnóstico o teste de provocação oral, a prevalência encontrada foi de: leite de vaca (0,6%), castanhas (0,5%), soja (0,3%), ovo (0,2%), amendoim (0,2%), trigo (0,1%), peixe (0,1%) e frutos do mar (0,1%) (NWARU et al., 2014).

Os aditivos alimentares, antioxidantes, flavorizantes, corantes, conservantes ou espessantes, são raros responsáveis por RCAA em humanos (da ordem de 0,015 a 0,23% dos casos), e quando presentes, geralmente são mais frequentemente envolvidos o glutamato monossódico, nitratos, benzoatos, parabenoicos, sulfitos, butil-hidroxi-anisol (BHA), butil-hidroxi-tolueno (BHT) e tartrazina (SOLÉ et al., 2018b). O envolvimento dos aditivos nas RCAA em cães não é claro, tampouco bem documentada (MUELLER; OLIVRY; PRÉLAUD, 2016b). O único método diagnóstico para reações a aditivos alimentares é o teste de provocação oral (SOLÉ et al., 2018a).

## 2.6 Diagnóstico clássico

Até o presente momento, o binômio restrição-provocação permanece como sendo o padrão ouro para o diagnóstico das RCAA (SHIMAKURA; KAWANO, 2021).

As provas dietéticas de eliminação devem ser realizadas preferencialmente com alimento caseiro com fontes proteicas inéditas ou alimento comercial com proteína hidrolisada, seguida de exposição provocativa com a dieta base do paciente (MUELLER; OLIVRY, 2017; MUELLER; UNTERER, 2018b). Embora rotineiramente empregados, os alimentos comerciais com proteína selecionada (também definidos como de proteína única), não devem ser utilizados durante a eliminação, sendo mais apropriados para a fase de manutenção (MUELLER; UNTERER, 2018b).

As dietas de eliminação devem arrolar um período de oito a 12 semanas, para obtenção de sensibilidade superior a 90% (OLIVRY; MUELLER; PRÉLAUD, 2015), enquanto que a chamada exposição provocativa ou teste de provocação oral com o alimento anterior ou com ingredientes/alimentos suspeitos deve ser de até 14 dias, para sensibilidade mínima de 90% na deflagração das manifestações cutâneas (OLIVRY; MUELLER, 2020). Em humanos, o teste de provocação oral pode resultar em manifestações diversas, como cutâneas leves a manifestações sistêmicas e potencialmente fatais, e, portanto, sua aplicabilidade é questionável e muito criteriosa (SOLÉ et al., 2018b). Por outro lado, raramente a exposição provocativa é associada a efeitos adversos graves em cães, e, portanto, pode ser aplicada na rotina clínica (SHIMAKURA; KAWANO, 2021).

Após o estabelecimento do diagnóstico de RCAA performando a restrição-provocação dietética, sucessivas provas de provocação oral podem ser realizadas com ingredientes isolados, com o objetivo da identificação dos alimentos incriminados, que é crucial para um bom controle e manutenção em longo prazo (SHIMAKURA; KAWANO, 2021).

As provas dietéticas de eliminação são por vezes bastante desafiadoras. A aceitação pelos responsáveis, a inconveniência, palatabilidade e custo são alguns destes desafios. Existem ainda, do ponto de vista técnico, a crescente dificuldade na elegibilidade de fontes alimentares que atendam aos critérios para a elaboração destas provas, quais sejam, o grau de hidrólise e a natureza inédita dos ingredientes, visto os cardápios diversificados, por vezes até exóticos, e a complexidade da composição das dietas comerciais oferecidas aos pets atualmente

(OLIVRY; BEXLEY; MOUGEOT, 2017). A escolha dos ingredientes que compõem as dietas de eliminação deve ser baseada no histórico dietético do paciente e deve conter apenas ingredientes aos quais o paciente nunca tenha sido outrora exposto (MUELLER; UNTERER, 2018b).

Sabe-se, que a presença de moléculas de alto peso molecular e componentes não hidrolisados podem ser alguns dos responsáveis pelo não sucesso de algumas dietas hidrolisadas (OLIVRY; BIZIKOVA, 2010; ROITEL et al., 2017), e estas, quando têm como fonte proteica hidrolisada uma proteína a qual o paciente é sensível, podem deflagrar manifestações em 20% a 50% dos pacientes caninos com reações cutâneas adversas ao alimento (OLIVRY; BIZIKOVA, 2010).

A escolha do tamanho molecular final a ser obtido nos alimentos comerciais hidrolisados é baseada no conhecimento de que, em pacientes humanos com alergia alimentar mediada por IgE, as proteínas alergênicas que são capazes de ligar-se a anticorpos IgE na superfície dos mastócitos e, assim, desencadear sua desgranulação, são geralmente maiores que 10 kDa (CAVE, 2006; BIZIKOVA; OLIVRY, 2016). Contudo, peptídeos muito pequenos, de 3 a 5 kDa, podem ligar-se a dímeros de anticorpos IgE, ou atuarem na forma de haptenos, ou ainda, peptídeos tão pequenos quanto 0,5 kDa podem ativar linfócitos em RCAA não mediadas por IgE (FUJIMURA et al., 2011). Estas discussões acerca do insucesso de alimentos hidrolisados e sua possível correlação com a presença de moléculas, de tamanho embora diminuto, capazes de ativar linfócitos, e, portanto, deflagrar reações, pôde ser demonstrado em estudo que detecta tais moléculas por eletroforese e em cultivo celular, com extratos de tais dietas, de células obtidas por citometria de fluxo demonstra o aumento da atividade de células T CD25 de pacientes caninos com RCAA (MASUDA et al., 2020).

Além das reações de hipersensibilidade do tipo I mediada por IgE é provável que existam também outros mecanismos de hipersensibilidade envolvidos, e isso é especialmente verdadeiro para os casos em que apenas as manifestações gastrointestinais estejam presentes. É importante ressaltar ainda que o grau de hidrólise necessário para prevenir manifestações pode ser diferente quando respostas de hipersensibilidade não mediadas por IgE estiverem presentes (CAVE, 2006).

Existe ainda a possibilidade de contaminação de dietas comerciais com ingredientes não discriminados nas embalagens (RICCI et al., 2013; HORVATH-

UNGERBOECK; WIDMANN; HANDL, 2017; OLIVRY; MUELLER, 2018) e a ocorrência de fenômenos como co-sensibilização e reações cruzadas entre alérgenos de fontes alimentares que tenham proximidade filogenética, a exemplo de carnes bovina e ovina (BEXLEY et al., 2017).

Na experiência de alguns autores, aproximadamente 25% dos cães não melhoram com nenhuma dieta comercial, seja esta de proteína hidrolisada ou única. Conseqüentemente, aproximadamente 25% destes cães que melhoram apenas com alimento caseiro precisam ser mantidos em uma dieta caseira balanceada como dieta de manutenção de longo prazo (ROSSER, 2013).

As dietas caseiras enfrentam a problemática de serem em 95% das vezes desbalanceadas e frequentemente deficientes em cálcio, zinco, cobre, vitaminas D e E, sendo fortemente recomendado a elaboração destas por um médico veterinário especializado (STOCKMAN et al., 2013). A inclusão de ingredientes crus não é encorajada, uma vez que existem potenciais riscos biológicos (toxiinfecções, infecções e infestações), além do caráter zoonótico destes alimentos (MUELLER; UNTERER, 2018b).

Tendo visto os riscos de contaminação cruzada, da presença de ingredientes não declarados, ou ainda, da presença de ácaros de estocagem em alimentos comerciais, a execução de dietas de eliminação com alimento caseiro é encorajada (FASCETTI; DELANEY, 2012), uma vez que esta é considerada a forma mais restrita de alimento, se bem elaborada e seguindo os conceitos propostos (HENSEL et al., 2015; MUELLER; UNTERER, 2018b; OLIVRY; MUELLER, 2018, 2019). Deve-se considerar ainda, que quando um paciente não responde à prova de eliminação com alimento comercial, uma nova dieta de eliminação com alimento caseiro deve ser implementada (HENSEL et al., 2015).

## **2.7 Provas diagnósticas *in vivo* e *in vitro***

Embora por vezes sem valor diagnóstico, as provas *in vivo* e *in vitro* podem ser importantes ferramentas auxiliares na elegibilidade de ingredientes que comporão as dietas de eliminação ou no estabelecimento da ordem de prioridade de exposições provocativas (OLIVRY; MUELLER, 2017; MUELLER; UNTERER, 2018a). Além disso, são ferramentas frequentemente arguidas pelos proprietários, tendo visto o quão longo e trabalho é o estabelecimento do cabal diagnóstico por



meio das provas dietéticas, afora a intercorrência dos indesejados efeitos quando da submissão à provas de provocação e, portanto, mais fáceis e bem aceitas por estes (OLIVRY; MUELLER, 2017).

A pesquisa de IgE específica ao alimento suspeito pode ser realizada tanto *in vivo*, por meio dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, como *in vitro*, pela dosagem da IgE específica no sangue. A detecção de IgE específica tem sido considerada como indicativo de sensibilização ao alimento, na maioria das vezes apenas orientando o alimento a ser utilizado no teste de provocação oral no homem (SOLÉ et al., 2018b).

A mensuração de IgG alérgeno-específica não faz parte da rotina diagnóstica de alergia alimentar em humanos (BEYER; TEUBER, 2005). Em geral, a presença de IgG alérgeno-específica contra diferentes alimentos são interpretados como fisiológicos ou um mero reflexo da exposição ao alérgenos (BAHNA, 2003). No entanto, em pacientes com síndrome do intestino irritável, a restrição de alimentos com altos títulos de IgG acarreta em melhora das manifestações (ATKINSON et al., 2004). Portanto, não se pode excluir que a remoção de componentes alimentares associados a anticorpos IgG poderia melhorar as manifestações clínicas também em cães (BETHLEHEM; BEXLEY; MUELLER, 2012).

Os títulos de IgE alérgeno específica diminuem significativamente (em comparação com o placebo) em pacientes humanos sob imunoterapia sublingual alérgeno-específica com alérgenos alimentares (KIM et al., 2011). Em ensaio clínico semelhante em cães, embora efetiva, a imunoterapia sublingual alérgeno-específica com alérgenos alimentares não foi acompanhada de uma diminuição dos títulos de IgE alérgeno específica (MAINA; COX, 2016). Esta observação é consistente com a suposição de que as reações mediadas por IgE não são o principal mecanismo envolvido na imunopatogênese de RCAA em cães (DAY, 2005).

Altos títulos de IgE podem ser detectados contra alérgenos aos quais os pacientes caninos não reagem às provas de provocação dietética (MAINA; COX, 2016), fato este que corrobora com os achados de baixa sensibilidade e especificidade variável dos testes sorológicos no diagnóstico de RCAA (SALZO; LARSSON, 2009; BETHLEHEM; BEXLEY; MUELLER, 2012; MUELLER; OLIVRY, 2017).

Outros intempéries relacionados à pesquisa de IgE alérgeno específica são a baixa repetibilidade, não concordância entre diferentes laboratórios (e consequente

dependência das técnicas empregadas) (HARDY et al., 2014; OLIVRY; MUELLER, 2017). Segundo revisão sistemática, a pesquisa de IgE alérgeno específica em cães tem valores preditivos positivos que variam de 15% a 100%, e preditivos negativos de 61% a 86%, enquanto que para a pesquisa de IgG, respectivamente são de 35% e 84% (OLIVRY; MUELLER, 2017).

A execução de testes intradérmicos com alérgenos alimentares é rara, ao contrário do que se observa quando com alérgenos ambientais, que constitui um prova mais rotineira e bem estabelecida no manejo de cães com dermatite atópica (HENSEL et al., 2015). Nesta enfermidade, estima-se que 30% dos cães terão testes negativos, resultado de inúmeros fatores, a exemplo de falhas na execução da técnica, baixa concentração dos extratos alergênicos, interferência de fármacos, incorreta seleção da bateria de teste, execução fora da estação climática relacionada aos picos de crise, fatores intrínsecos, ou ainda, devido ao fato da condição de dermatite atópica símile (ALD) (HENSEL et al., 2015).

Estudos com testes intradérmicos com alérgenos alimentares em cães mostram sensibilidade 10,3% a 33% e especificidade de 50,5% a 95,6% (JEFFERS; SHANLEY; MEYER, 1991; KUNKLE; HORNER, 1992). Outro estudo, em que cães com diagnóstico de RCAA e com identificação dos alimentos incriminados por meio das provas clínicas de provocação oral, encontrou reação positiva no teste intradérmico a apenas dois dos 18 alérgenos outrora já confirmados em prova de provocação oral (ISHIDA et al., 2004).

O *patch test* ou teste alérgico de contato, tem mostrado excelentes resultados quando como auxiliar na elegibilidade de ingredientes que comporão dietas de eliminação e subsequentes provas de provocação oral, uma vez que os valores preditivos negativos apresentados são muito satisfatórios (OLIVRY; MUELLER, 2017; MUELLER; UNTERER, 2018a). Os estudos realizados mostram valores preditivos negativos de 99,3% (BETHLEHEM; BEXLEY; MUELLER, 2012) e 83,1% (JOHANSEN; MARIANI; MUELLER, 2017). Neste último estudo, quando avaliado sobre os tipos de alérgenos alimentares testados, o valor preditivo negativo dos alérgenos proteicos (cozidos ou crus) é de 100%, enquanto que de 70% para os carboidratos (JOHANSEN; MARIANI; MUELLER, 2017).

Mostrando excelente desempenho, o teste de proliferação de linfócitos (TPL) não é oferecido comercialmente, sendo restrito até o presente momento ao uso em pesquisas, tendo visto seu elevado custo e estrutura necessária para sua execução.

Em estudo onde os resultados obtidos no teste são confrontados com provas de provocação oral, os valores preditivos positivo e negativo foram respectivamente de 100% e 93% (ISHIDA et al., 2004). Quando aplicado em cães saudáveis, não alérgicos, o teste se mostrou eficaz na diferenciação com pacientes com RCAA, contudo, isso não se repetiu quando aplicado em cães com DA (FUJIMURA et al., 2011). Em estudo onde o teste foi aplicado em 12 cães alérgicos, com teste sorológico para a detecção de IgE contra alérgenos ambientais negativo, e submetidos a dieta de eliminação com ingredientes baseados nos resultados do TPL, todos os animais responderam à dieta com remissão das manifestações (KAWANO et al., 2013).

Outros testes não usuais e de baixo ou nenhum valor diagnóstico ou auxiliar são reportados. A pesquisa de IgA e IgM salivares se mostrou incapaz de diferenciar cães do grupo controle, logo, saudáveis, de cães com RCAA (UDRAITE VOVK et al., 2019). Um teste comercial realizado com amostras de pelo e saliva, com metodologia não detalhada pela empresa responsável, mostrou resultados não somente insatisfatórios como foi incapaz de diferenciar os resultados de amostras de pelos de ursos de pelúcia e água das amostras reais de pelos e saliva (COYNER; SCHICK, 2019). Testes colonoscópicos e gastroscópicos, assim como a mensuração de IgE alérgeno específico fecal também se mostraram de baixa utilidade e não recomendados segundo revisão sistemática (OLIVRY; MUELLER, 2017).

## **2.8 Teste Cutâneo de Puntura (*Skin Prick Test*)**

O teste cutâneo de puntura, ou *Skin Prick Test* (SPT), é um teste cutâneo, ou seja, *in vivo*, de leitura imediata, que tem sido adotado como primeira abordagem no paciente humano alérgico na pesquisa de IgE específica naqueles quadros mediados por IgE ou mistos, com o objetivo de determinar a sensibilização ao alimento, tendo importante papel na orientação dos alimentos a serem utilizados nas provas de provocação oral (SOLÉ et al., 2018b).

Em humanos, o SPT é considerado um teste pouco invasivo, rápido e seguro, visto a baixíssima incidência de reações adversas, o que é bastante desejável no ambiente ambulatorial (BOUSQUET et al., 2012; SOLÉ et al., 2018b). A segurança, inclusive, é discutida quando da preferência deste frente os testes intradérmicos seja no homem, em cães ou gatos na pesquisa de IgE contra alérgenos ambientais

(ROSSI et al., 2013; CARVALHO et al., 2017; CARNETT; PLANT, 2018). Deve-se ressaltar, contudo, que o teste intradérmico com extratos alergênicos alimentares não é indicado (HENSEL et al., 2015; CARVALHO et al., 2017).

Tendo visto as limitações e implicações clínicas da condução de exposições provocativas na rotina, podendo estas inclusive resultar em manifestações graves e que colocam o paciente sob risco de morte, mais frequentemente observadas no homem, se faz necessária a associação de outras ferramentas diagnósticas que possam facilitar o manejo do paciente (CARVALHO et al., 2017; SOLÉ et al., 2018a). Desta forma, o teste cutâneo de puntura é recomendado e amplamente utilizado no paciente humano, sobretudo pelo alto valor preditivo negativo determinado nestes pacientes (CARVALHO et al., 2017).

Em pacientes humanos, conforme congregado pelo Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar de 2018, o SPT pode atingir valor preditivo positivo de até 60% e valor preditivo negativo de até 95% (SOLÉ et al., 2018a). Em infantes, alguns extratos alergênicos de alimentos têm limiar de reatividade (*cut-off*) estabelecido para a não necessidade da submissão de provas dietéticas quando os resultados do SPT tiverem diâmetro igual ou superior a 8mm, 7mm e 8mm, respectivamente para leite bovino, ovo e amendoim (HILL; HEINE; HOSKING, 2004). Naqueles pacientes com idade abaixo de dois anos, o *cut-off* passa a ser igual ou superior a 6mm, 5mm e 4mm, respectivamente para leite bovino, ovo e amendoim (HILL; HEINE; HOSKING, 2004).

O SPT deve ser um procedimento não traumático, sem a indução de sangramento, no qual uma lanceta ou puntor, bifurcado ou não, devem ser utilizados para a realização de manobra sobre uma gotícula instilada sobre a pele de extrato alergênico comercial (ANTUNES et al., 2009). Na ausência de extrato comercial ou extrato padronizado, pode-se utilizar um extrato *in natura*, onde o puntor ou lanceta é embebido ou introduzido no alimento previamente à aplicação da manobra no paciente, modalidade esta denominada *prick to prick* (SOLÉ et al., 2018b).

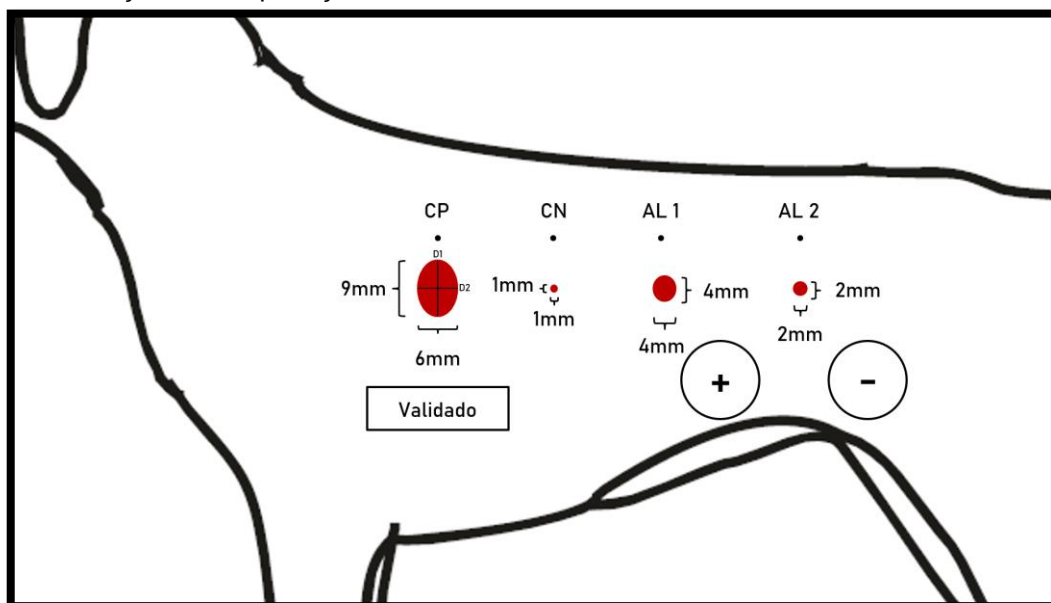
No homem a manobra com o puntor deve ser realizada em um ângulo de 90°, exercendo-se pressão ou movimento giratório (ANTUNES et al., 2009). Em cães e gatos o puntor é posicionado em ângulo de 45°, e após exercer a pressão o operador deve remover o puntor em movimento para cima elevando a pele do paciente (ROSSI et al., 2013; CARNETT; PLANT, 2018). As técnicas, contudo,

podem variar de acordo com instruções do fabricante dos puntores e lancetas utilizados (LACHAPELLE; MAIBACH, 2009).

O teste deve ser aplicado na área selecionada após a raspagem da pelagem, em áreas pré-marcadas com caneta dermatográfica, com distância mínima entre si de 2 cm. Os puntores e lancetas devem ser individuais para cada extrato e descartados após o uso. Passados 15 a 25 minutos da execução a leitura do teste deve ser feita (ANTUNES et al., 2009; LACHAPELLE; MAIBACH, 2009; ROSSI et al., 2013; CARNETT; PLANT, 2018; SOLÉ et al., 2018a).

A positividade dos resultados pode ser estabelecida quando o diâmetro menor da pápula ultrapassar 3 mm do diâmetro menor do controle negativo, ou ainda, o diâmetro médio da pápula, calculado pela fórmula:  $D1 + D2/2$ , em que D1 é o diâmetro maior e D2 é o maior diâmetro perpendicular a D1, ultrapassar em 3mm o diâmetro médio do controle negativo. Por fim, para que o teste seja válido, o controle positivo deve ter resultado positivo (BERNSTEIN et al., 2008; ANTUNES et al., 2009; LIEBERMAN; SICHERER, 2011; LOPES et al., 2018; SOLÉ et al., 2018a). A execução do teste está representada na Figura 1.

**Figura 1** – Representação esquemática do local de execução do teste, suas mensurações e interpretação de seus resultados.



Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: CP: Controle Positivo; CN: Controle Negativo; AL 1: alérgeno testado 1; AL 2: alérgeno testado 2; D1: Diâmetro maior da pápula; D2: Diâmetro menor da pápula; + : resultado interpretado como positivo; - : resultado interpretado como negativo.

### 3 HIPÓTESE

A hipótese deste estudo é de que o teste cutâneo de puntura auxilia na identificação das melhores opções de ingredientes que constituirão a dieta caseira ou na eleição de alimentos comerciais para fins de eliminação, além de guiar as provas de provocação oral, a fim de aumentar a acurácia do diagnóstico das reações cutâneas adversas a alimentos.

### 4 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo investigar a aplicabilidade e o desempenho do teste de puntura (*skin prick test*) no diagnóstico e seleção de ingredientes para compor as dietas de eliminação e provas de provocação oral em cães com diagnóstico de reações cutâneas adversas a alimentos.

Secundariamente, objetivou-se caracterizar o perfil dos cães acometidos por reações cutâneas adversas a alimentos e dermatite atópica *sensu stricto*, obtendo-se informações clínicas, nutricionais e avaliando a composição dos alimentos consumidos rotineiramente por estes animais.

### 5 MATERIAL E MÉTODO

Os animais utilizados neste estudo foram provenientes da rotina do Serviço de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital Veterinário (HOVET) da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP), ou encaminhados àquele Serviço após divulgação do estudo a outros profissionais e centros médico-veterinários,

A execução do estudo foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), sob o protocolo 8876210119 e ciência dos responsáveis e mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido disponibilizado e explanado.

## 5.1 Animais

Foi utilizado total de 30 cães, machos e fêmeas, com idade superior a 1 ano, todos submetidos à avaliação clínica, dermatológica e nutricional prévia. Foram selecionados animais para compor três grupos de 10 animais cada, sendo eles:

- Grupo Controle: animais sadios não portadores de dermatopatias;
- Grupo Dermatite Atópica *sensu stricto* (D.A.ss): animais com diagnóstico firmado de Dermatite Atópica *sensu stricto* que cumpriram os critérios de inclusão estabelecidos;
- Grupo Reação Cutânea Adversa ao Alimento (RCAA): animais com diagnóstico de reações cutâneas adversas ao alimento que cumpriram os critérios de inclusão estabelecidos.

## 5.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos aqueles pacientes com diagnóstico presuntivo de alergopatia triados previamente pelo Serviço de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital Veterinário (HOVET) da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP) em que foram excluídas condições concomitantes com potencial efeito gerador de prurido, tal como DAPE (dermatite alérgica por picada de ectoparasitas), pelo emprego de ectoparasiticidas tópicos e com potencial repelente, em intervalo regular, por um período mínimo de 60 dias; demodicose ou escabiose através dos exames parasitológicos de raspado cutâneo e/ou de material colhido por fita de acetato; piodermite ou malasseziose cutâneas, pelos exames citobacterioscópico ou citofungoscópico.

Foram incluídos também os pacientes encaminhados por profissionais e centros médico-veterinários com diagnóstico firmado de RCAA segundo os critérios propostos.

Não foram incluídas fêmeas gestantes, lactantes ou animais com comorbidades clinicamente constatadas em avaliação clínica, exames subsidiários (hemograma e bioquímica sérica), avaliação nutricional ou dermatológica, bem como animais que tivessem feito uso de fármacos imunomoduladores ou imunobiológicos (a exemplo do oclacitinibe, ciclosporina ou glicocorticoides), fenotiazídicos ou anti-histamínicos em um período inferior a 15 dias antes da realização do teste puntura

ou que apresentassem condições cutâneas que impedissem a realização do teste de puntura ou que dificultassem sua interpretação (a exemplo de piodermite, malasseziose ou quadro eczematizante grave).

### **5.3 Diagnóstico das reações cutâneas adversas ao alimento e dermatite atópica *sensu stricto***

O diagnóstico, a semelhança do proposto pelas diretrizes vigentes (HENSEL et al., 2015; MUELLER; UNTERER, 2018b), de forma sumarizada, foi estabelecido ou havia sido preteritamente estabelecido, pela avaliação da resenha, dos dados colhidos pela anamnese, apresentação do quadro sintomato-lesional (atendendo ao menos cinco de oito critérios de Favrot) (FAVROT et al., 2010), além da exclusão prévia de outras dermatopatias pruriginosas que possam ser miméticas. Realizou-se dieta de eliminação com alimento caseiro, com o uso de proteína animal, carboidratos e lipídeos inéditos, ou ainda, com alimento comercial cuja fonte proteica seja única e hidrolisada, durante período mínimo de oito semanas, sucedida por provocação dietética com o alimento anteriormente ofertado, até a recorrência das manifestações, por período máximo de 15 dias.

As dietas foram prescritas calculando-se a necessidade energética de manutenção (NEM) por meio da fórmula  $NEM = 95 \times (PC)^{0,75}$ , onde PC é o peso corporal do paciente em quilogramas (NRC, 2006). As necessidades nutricionais mínimas foram atendidas baseando-se nas recomendações do *Nutritional Guidelines for Complete and Complementary Pet Food for Cats and Dogs* (FEDIAF, 2020). Os responsáveis pelos cães foram instruídos a não fornecerem petiscos ou outros alimentos durante o período experimental e a fracionarem a alimentação em duas refeições diárias.

Receberam o diagnóstico de Dermatite Atópica *sensu stricto* (D.A.ss) aqueles pacientes com características clínicas de dermatite atópica (D.A.sl), que atenderam a no mínimo cinco dos oito critérios de Favrot, que tiveram exclusão de diferenciais geradores de prurido e que não foram responsivos ao binômio restrição-provocação dietética.

Receberam o diagnóstico de reação cutânea adversa ao alimento (RCAA) aqueles pacientes que tiveram exclusão de diferenciais geradores de prurido e que foram responsivos ao binômio restrição-provocação dietética.



#### 5.4 Delineamento experimental

Os animais com diagnóstico de dermatite alérgica não relacionada a ectoparasitas, com diagnóstico clínico de D.A. *sensu lato* (D.A.sl), portanto, sob os critérios de Favrot (FAVROT et al., 2010), foram submetidos ao teste cutâneo de puntura (*Skin Prick Test*) durante atendimento ambulatorial. Os resultados obtidos neste teste foram levados em consideração para eleição dos ingredientes que constituíram a dieta de eliminação específica para o paciente, com a qual foram alimentados por período de oito semanas. Ao final deste período de oito semanas, os animais foram submetidos à prova de exposição provocativa, ou de provocação oral, onde o alimento consumido previamente à dieta de eliminação foi oferecido por período máximo de 15 dias ou até que houvesse a recorrência das manifestações da RCAA, tais como prurido e manifestações gastrointestinais.

Aos animais em que não houve melhora das manifestações durante o período de eliminação dietética (oito semanas), tampouco recorrência durante a prova de provocação oral (até 15 dias), foi estabelecido o diagnóstico de Dermatite Atópica *sensu stricto*.

Nos animais em que percebeu-se melhora durante as 8 semanas de eliminação dietética, realizou-se a procura por recorrência das manifestações por subsequentes exposições provocativas, considerando-se os alimentos com reações positivas no teste de puntura realizado, bem como aqueles constantes em histórico pregresso obtido, sempre por período máximo de 15 dias. Nestes casos, após os eventos que resultaram em recorrência das manifestações, a dieta provocativa foi suspensa e a dieta de eliminação foi retomada até o cessar destas. Os pacientes foram avaliados nos dias “0” (momento que precede a provocação dietética), e “15” (momento em que a provocação dietética foi completada sem recorrência de manifestações ou parâmetros obtidos no dia em que foi suspensa a exposição provocativa devido ao recrudescimento das manifestações), o quanto necessário, para a realização de todas as provas provocativas adicionais. A estes pacientes foi estabelecido o diagnóstico de RCAA. A provocação foi realizada com a dieta base e, sempre que possível também de ingredientes individuais. Esta última, consistiu na adição mínima de 20% do ingrediente pesquisado à dieta base, que foi realizada sempre após a resolução total dos quadros agudos desencadeados por outras

provocações positivas, caso tenha ocorrido, a fim de não haver somação de manifestações.

Os pacientes encaminhados por outros profissionais ou centros médico-veterinários com diagnóstico firmado de reação cutânea adversa ao alimento e que atenderam aos critérios de inclusão, portanto, estavam/estiveram sob dieta base por mínimo de 8 semanas, foram submetidos ao teste cutâneo de puntura, cujos resultados guiaram as provas de provocação dietética com ingredientes selecionados, também pelo período máximo de 15 dias. Estes pacientes foram avaliados quinzenalmente, o quanto necessário, para a realização das provas provocativas e acompanhamento dos mesmos.

Os animais do grupo controle, foram avaliados em um único momento, em que, além da avaliação clínica, dermatológica e nutricional, foi realizado o teste cutâneo de puntura. Estes animais, cães da raça Beagle, eram provenientes de um de canil situado no município de Cotia/SP.

A análise de desempenho do teste cutâneo de puntura foi realizada pela correlação dos resultados iniciais obtidos neste teste com as provocações com ingredientes específicos. Foram considerados resultados “verdadeiros positivos” aqueles em que animais do Grupo RCAA com resultado positivo para determinado extrato alergênico alimentar no *Skin Prick Test* (SPT) e que foram posteriormente submetidos à prova de provocação oral com tal alimento que igualmente mostrou-se positiva. Os pacientes que tiveram resultado positivo a algum alérgeno no SPT, porém, que não puderam, por qualquer motivo, passar pela exposição provocativa com o mesmo, não foram considerados para a análise de desempenho.

Foram considerados resultados “verdadeiros negativos” aqueles achados onde animais que além de terem resultado negativo no teste cutâneo de puntura foram submetidos à exposição provocativa com o alérgeno potencial sem recorrência das manifestações ou que foram utilizados em dieta de eliminação que posteriormente confirmou o diagnóstico de RCAA. Foram também considerados verdadeiros negativos os resultados do SPT aplicado nos animais do Grupo Controle.

Os resultados “falsos positivos” relacionaram-se a todos aqueles em que os animais que tiveram resultado positivo no SPT, quando submetidos à provocação oral, não deflagraram manifestações. Da mesma forma, os resultados “falsos

negativos” foram aqueles em que, embora o resultado fosse negativo no SPT, a provocação dietética se mostrou positiva.

O desempenho foi então calculado seguindo as seguintes determinações:

- Sensibilidade:  $VP / (VP+FN)$
- Especificidade:  $VN / (FP+VN)$
- Valor Preditivo Positivo:  $VP / (VP+FP)$
- Valor Preditivo Negativo:  $VN / (FN+VN)$
- Acurácia:  $(VP+VN) / (VP+FP+FN+VN)$
- Prevalência:  $(VP+FN) / (VP+FP+FN+VN)$

Apenas os alérgenos que tiveram animais doentes verdadeiros positivos, portanto, viabilizando os cálculos, e no mínimo dois animais por grupo (Doente/Não Doente), com o objetivo de não provocar um viés de sensibilidade de 100% equivocada, foram utilizados para o cálculo de desempenho do teste.

O teste cutâneo de puntura foi aplicado em todos os grupos experimentais. Nos animais do Grupo Controle, o teste cutâneo foi aplicado em momento único, enquanto para os grupos DAss e RCAA foi aplicado no momento que antecedeu a dieta de eliminação, para que este pudesse auxiliar na escolha dos ingredientes que a compuseram. Aqueles pacientes do Grupo RCAA encaminhados por outros profissionais ou centros médico-veterinários com diagnóstico firmado de reação cutânea adversa ao alimento foram submetidos ao teste de puntura na sua admissão para que pudesse ser validada, ao corroborar com os achados, a dieta de eliminação previamente estabelecida.

## 5.5 Parâmetros avaliados

### *Teste cutâneo de puntura (Skin Prick Test)*

O teste cutâneo de puntura foi aplicado na região torácica lateral, na pele, após a tosa da região. Foram feitas marcações, com caneta dermatográfica, com distância mínima de 2 cm, onde foram realizadas as manobras de puntura (ROSSI et al., 2013; CARNETT; PLANT, 2018), no total de 13, com puntores descartáveis plásticos bifurcados individuais (Duotip-Test® II – Lincoln Diagnostics), previamente embebidos em extrato alergênico, acondicionados em bandeja para este fim (Multi-Test® Dipwell – Lincoln Diagnostics, Decatur, EUA), onde os poços de

acondicionamento permaneceram com 1mL do extrato especificado, que permaneceu sob refrigeração. Foram utilizados 11 extratos de alérgenos alimentares (carne de frango, carne bovina, carne de cordeiro, carne suína, carne de peixe, ovo, leite, arroz, trigo, soja e milho), selecionados conforme a frequência de ocorrência dos alimentos incriminados nas RCAA de pacientes caninos (MUELLER; OLIVRY; PRÉLAUD, 2016a), um controle positivo (histamina 10mg/ml) e um controle negativo (solução salina fisiológica fenolada 0,3% e glicerina 50%) (ALC<sup>®</sup> – Alergia Clínica Laboratorial e Comércio Ltda, São Paulo, Brasil). A interpretação do teste foi realizada de forma padronizada aos 20 minutos após as punturas. Foram consideradas positivas as reações que tiveram mensuração do diâmetro mínimo das pápulas superior a 3mm acima do controle negativo e que tiveram controle positivo reagente maior que 3mm (ANTUNES et al., 2009; LACHAPELLE; MAIBACH, 2009; LIEBERMAN; SICHERER, 2011; BOUSQUET et al., 2012). Os testes foram realizados por um único executor e as mensurações obtidas com um paquímetro.

**Figura 2** – Puntor Duotip-Test<sup>®</sup> II (Lincoln Diagnostics) utilizado, com bifurcação em destaque.



Fonte: GALATI, 2021.

**Figura 3** – Extratos alergênicos utilizados no estudo (ALC<sup>®</sup>).



Fonte: GALATI, 2021.

**Figura 4** – Extratos alergênicos e puntores acondicionados em bandeja Multi-Test® Dipwell em destaque.



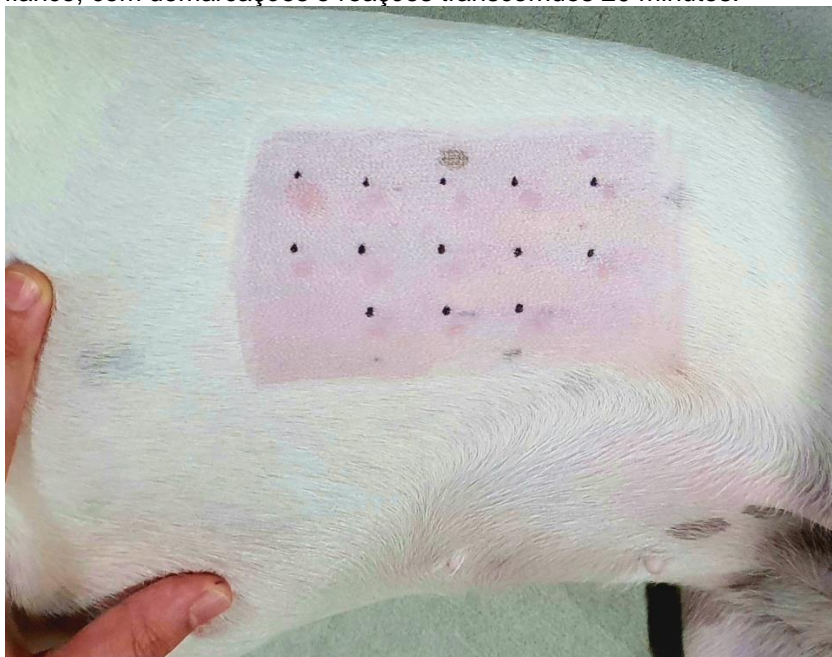
Fonte: GALATI, 2021.

**Figura 5** – Extratos alergênicos e puntores acondicionados em bandeja Multi-Test® Dipwell, paquímetro, régua, canetas dermográficas e lupa, utilizados na execução e interpretação do teste cutâneo de puntura (*Skin Prick Test*).



Fonte: GALATI, 2021.

**Figura 6** – Paciente destacando aplicação do teste em região do flanco, com demarcações e reações transcorridos 20 minutos.



Fonte: GALATI, 2021.

#### *Avaliação do escore lesional*

O escore lesional dos animais foi estabelecido segundo o Índice Lesional da Dermatite Atópica Canina (CADLI - ANEXO A, segundo PLANT et al., 2012), validado pelo *International Committee on Allergic Diseases of Animals* (ICADA), de escala 0-50. As avaliações foram realizadas por um único avaliador.

#### *Avaliação de prurido*

A avaliação de prurido seguiu a “Escala Qualitativa de prurido corpóreo” (YAZBEK; LARSSON, 2012), que consiste em escala numérica verbal, sendo ainda realizada uma escala analógica visual (RYBNÍČEK et al., 2009).

Para a “Escala Qualitativa de Prurido Corpóreo” o responsável foi instruído com o auxílio de material fornecido (ANEXO B) a apontar qual situação hipotética mais se assemelha à rotina de seu cão, sendo estas:

- A (prurido ausente ou normal, equivalente a nota 0-2 na escala numérica verbal) = coceira ocasional. Considerada normal quando comparada a outros animais saudáveis;
- B (prurido discreto, equivalente a nota 3-4 na escala numérica verbal) = Coceira episódica e mais frequente. O animal não se coça enquanto dorme, come, brinca, passeia ou quando está distraído por qualquer atividade;

- C (Prurido Leve, equivalente a nota 5-6 na escala numérica verbal) = Coceira em vários momentos do dia quando o animal está acordado. O animal acorda para se coçar, mas ainda não se coça enquanto come, brinca, passeia ou quando está distraído por outras atividades.

- D (prurido moderado, equivalente a nota 7-8 na escala numérica verbal) = Coceira bastante intensa em vários momentos do dia. O animal para de comer, brincar e se exercitar e acorda para se coçar ou se coça durante o sono.

- E (prurido grave, equivalente a 9-10 na escala numérica verbal) = Coceira constante. O animal se coça mesmo quando está distraído e até durante a consulta. Só para de se coçar quando se chama sua atenção.

Para a escala numérica verbal, o proprietário foi arguido a quantificar a intensidade do prurido do animal entre 0 e 10, onde 10 seria equivalente à intensidade máxima.

Na escala analógica visual, com o auxílio de material fornecido (ANEXO C), o responsável pontuou sobre uma linha contínua e foi instruído que o ápice desta linha seria a intensidade máxima de prurido. Posteriormente esta marcação foi mensurada com régua (linha milimetrada de 10cm) e interpretada da seguinte forma: 0 a 1,9cm = prurido normal; 2 a 3,9cm = prurido muito leve; 4 a 5,9cm = prurido leve; 6 a 7,9cm = prurido moderado; 8 a 9,9cm = prurido grave; 10cm = prurido gravíssimo (RYBNÍČEK et al., 2009). As avaliações foram interpretadas e realizadas por um único avaliador.

#### *Avaliação do Escore de Condição Corporal (ECC)*

O escore de condição corporal foi estabelecido por único avaliador em escala de 1 a 9 pontos (LAFLAMME, 1997), onde os escores 4 e 5 representam condição corporal “ideal”, os escores 6 e 7 indicam “sobrepeso” e 8 e 9 são atribuídos a animais “obesos”.

#### *Avaliação do Escore Fecal (EF)*

O Escore Fecal foi atribuído pelo proprietário, que foi instruído com o auxílio de material visual (ANEXO D) a estabelecer pontuação de 0 a 5, seguindo a classificação de Carciofi et al., (2008), a saber: 0 para fezes líquidas; 1 para fezes pastosas e sem forma; 2 para fezes macias, mal formadas e que assumem o formato do recipiente de colheita; 3 para fezes macias, formadas e úmidas, que

marcam o piso; 4 para fezes bem formadas e consistentes, que não marcam o piso (escore ideal); 5 para aquelas também bem formadas, mas duras e ressecadas. Consideram-se normais os valores entre 3 e 4 (CARCIOFI et al., 2008).

## 5.6 Análise estatística

Foi realizada análise descritiva para a verificação da distribuição de frequência e medidas de posição e variação dos dados obtidos para caracterização da população estudada. Os dados foram avaliados pelo teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade. Para as comparações que envolveram dados quantitativos foi utilizado o teste T de Student e o teste de comparação de Mann-Whitney (Wilcoxon Rank Sum Test) foi conduzido para as variáveis qualitativas.

As análises estatísticas foram realizadas no software R versão 3.6.1 (*The R Project for Statistical Computing*), onde valores de p menores do que 5% ( $p < 0,05$ ) foram considerados significativos.

## 6 RESULTADOS

Nenhum animal experimentou reações adversas, imediatas ou tardias, relacionadas à execução do teste ou prova de provocação oral. Além disso, todos os pacientes toleraram a execução do teste sem a necessidade de sedação ou anestesia geral.

Não houve intercorrências com relação a condições que inviabilizassem a aplicação do teste de puntura, como o uso de medicamentos ou a coexistência de enfermidades e outras condições cutâneas.

Nenhum paciente precisou ser retirado do estudo.

### 6.1 Caracterização da população estudada

Todos os 10 animais do Grupo RCAA tiveram diagnóstico de D.A.I.A., ou seja, eram pacientes com RCAA que tinham D.A.sl, logo, dermatite atópica como manifestação. Estes animais respeitaram os critérios de Favrot em no mínimo cinco critérios, afora a resposta a restrição-provocação. Dos 10 animais, 50% atenderam a sete critérios, enquanto os outros 50% atenderam a oito critérios.



No Grupo Dermatite Atópica *sensu stricto* todos os animais também atenderam a no mínimo cinco critérios, sendo, 40% dos animais atendendo a oito critérios, 20% atendendo a sete critérios, 30% atendendo a seis critérios e 10% atendendo a cinco critérios.

Dos 30 animais, 70% apresentavam definição racial e 30% sem raça definida. É importante destacar que todos os animais que compuseram o grupo controle eram cães com raça definida, tratando-se de cães de raça Beagle. No Grupo RCAA havia animais sem raça definida (n=5), Shih Tzu, Bulldogue Francês, Dálmata, Shiba e Schnauzer (n=1 cada raça). Já no Grupo Dermatite Atópica *sensu stricto* havia animais sem definição racial (n=4), Dachshund (n=2), Poodle, Cavalier King, Lhasa Apso e Shih Tzu (n=1 cada).

Os animais eram predominantemente do sexo feminino, sendo que 57% dos animais eram fêmeas e 43% eram machos. Quando avaliados entre os grupos a distribuição é de 6 e 4 no Grupo RCAA, 4 e 6 no Grupo DAss e 7 e 3 no Grupo Controle, respectivamente para fêmeas e machos.

Nenhum dos animais avaliados teve ECC (Escore de Condição Corporal) abaixo de 5. No total, 39% dos animais tiveram ECC 5, ou ideal, 49% encontravam-se em sobrepeso, sendo destes 8 em ECC 6 e 7 animais em ECC 7, e 12% de todos os animais incluídos no estudo eram obesos, sendo 2 destes em ECC 8 e 1 em ECC 9.

A idade média dos animais foi de  $4,8 \pm 3,47$  anos, de mínima 1 ano e máxima 14 anos. No Grupo RCAA a idade média foi de  $5,2 \pm 3,85$  anos com mínima de 1 ano e máxima 12 anos. No Grupo DAss a idade média foi de  $6,2 \pm 4,07$ , de mínima 2 anos e máxima 14 anos. No Grupo Controle a idade média foi de 3 anos  $\pm 1,15$ , de idade mínima 1 ano e máxima 4 anos.

O peso médio dos animais foi de  $13,25 \pm 4,76$  kg (mín. 6,05 e máx. 28 kg). No Grupo RCAA o peso médio foi de  $15,2 \pm 5,92$  kg, mediana 13,52 kg (mín. 6,05 e máx. 28 kg). No Grupo DAss o peso médio foi de  $12,02 \pm 4,91$ kg, mediana 11,28 kg (mín. 6,5 e máx. 23,97 kg). No Grupo Controle o peso médio foi de 12,53 quilos  $\pm 2,71$ , mediana 12,45 (mín. 9,7 e máx. 18,9 kg). Nos Grupos Dermatite Atópica *sensu stricto* e Grupo RCAA, uma vez que tiveram vários momentos de avaliação, e conseqüentemente, variações de peso, os valores médios foram calculados para uma padronização.

Os dados da população estudada encontram-se apresentados de forma resumida nas Tabelas 1 e 2.

**Tabela 1** – Frequência das variáveis raça, idade, sexo e escore de condição corporal (ECC) nos Grupos reação cutânea adversa ao alimento (RCAA), Dermatite Atópica *sensu stricto* (DAss) e Controle – São Paulo, 2021.

Variáveis	Categorias	Grupos de estudo			
		RCAA (n= 10)	DAss (n=10)	Controle (n=10)	Total
		n (%)	n (%)	n (%)	n
Raça	Com raça definida	5 (17)	6 (20)	10 (33)	21
	Sem raça definida	5 (17)	4 (13)	0 (0)	9
Idade	< anos 4	5 (17)	5 (17)	10 (33)	20
	5 e 9 anos	3 (10)	2 (6)	0 (0)	5
	>10 anos	2 (6)	3 (10)	0 (0)	5
Sexo	Fêmea	6 (20)	4 (13)	7 (23)	17
	Macho	4 (13)	6 (20)	3 (10)	13
ECC	Ideal	5 (16)	1 (3)	6 (20)	12
	Sobre peso	4 (13)	8 (26)	3 (10)	15
	Obeso	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: DAss: Dermatite Atópica *sensu stricto*; ECC: Escore de Condição Corporal; RCAA: Reação Cutânea Adversa ao Alimento

**Tabela 2** – Média, mediana, desvio padrão e mínimos e máximos observados para o peso dos Grupos reação cutânea adversa ao alimento (RCAA), Dermatite Atópica *sensu stricto* (DAss) e Controle. São Paulo, SP, 2021.

Variável	Grupo	Média	Mediana	DP	Min - Max
Peso	RCAA	15,2	13,52	5,92	6,05 – 28
	DAss	12,02	11,28	4,91	6,5 – 23,97
	Controle	12,53	12,45	2,71	9,7 – 18,9

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: DP: Desvio Padrão; D.A.ss: Dermatite Atópica *sensu stricto*; Min: Mínimo; Max: Máximo; RCAA: Reação Cutânea Adversa ao Alimento.

## 6.2 Alimentos e Dietas

### 6.2.1 Dietas base

Os animais do Grupo Controle recebiam dieta base padronizada, sendo a todos ofertado alimento comercial seco extrusado indicado para cães adultos cuja composição tinha como principais fontes proteicas: farinha de vísceras de frango, farinha de salmão, ovo desidratado. O alimento também continha quirera de arroz e milho integral moído.

Nos animais do Grupo DAss a dieta base consistia de alimento comercial seco extrusado para 90% dos animais e caseiro para apenas um animal. Este animal tinha sua dieta composta por carne bovina, arroz integral, batata inglesa e cenoura cozidos. Os demais animais recebiam alimentos comerciais cujas principais composições de fontes proteicas descritas na embalagem eram: farinha de vísceras de frango, farinha de salmão, ovo desidratado, quirera de arroz e milho integral moído (1); farinha de vísceras de frango, quirera de arroz, milho integral moído (2); farinha de vísceras de aves, glúten de trigo, glúten de milho, quirera de arroz (3); farinha de carne e ossos, farinha de subprodutos de frango, milho integral moído e farelo de soja (1); farinha de vísceras de frango, farinha de carne, milho integral moído, quirera e farelo de arroz (1); farinha de vísceras de frango, ovo desidratado e quirera de arroz (1).

Nos animais do Grupo RCAA a dieta base consistiu em 100% de alimento comercial. Estes alimentos tinham como principais fontes proteicas listadas os seguintes ingredientes: quirera de arroz e proteína hidrolisada de soja (1); farinha de vísceras de aves, milho, quirera de arroz e glúten de trigo (2); farinha de vísceras de frango, farinha de carne bovina, glúten de milho, trigo e quirera de arroz (1); farinha de carne e ossos de ovino e quirera de arroz, (1); farinha de vísceras de frango, farelo de glúten de milho, ovo desidratado e quirera de arroz (2); farinha de peixe, ovo desidratado, farinha de vísceras de frango (1); farinha de vísceras de frango, ovo desidratado e quirera de arroz (1); farinha de vísceras de frango, farelo de glúten de milho, ovo desidratado, milho integral moído, quirera de arroz (1).

Considerando-se as principais matérias primas utilizadas que trazem contribuição proteica observadas nos alimentos dos animais dos Grupos RCAA e DAss, os ingredientes e suas frequências foram: arroz em 18 alimentos, frango em

17 alimentos, milho em 14 alimentos, ovo em 7 alimentos, trigo em 6 alimentos, soja em 2 alimentos, proteína bovina em 4 alimentos, peixe em 2 alimentos e ovino em 1 alimento. Os palatilizantes, quando declarados em rótulos, constituíam-se de hidrolisado de fígado de aves e suíno ou proteína isolada de suíno (farinha de torresmo). Estes, embora de origem substancialmente proteica, têm ínfima contribuição à composição proteica total dos alimentos comerciais avaliados.

### 6.2.2 Dietas de eliminação

Os animais do Grupo Controle, provenientes de canil, não foram submetidos a dietas de eliminação.

Os animais do Grupo DAss, foram todos submetidos à dieta de eliminação caseira. Ela foi composta por batata inglesa e carne suína em todos os animais (Tabela 3).

**Tabela 3** – Composição dos alimentos empregados como dieta base e de eliminação dos animais do Grupo Dermatite Atópica *sensu stricto*. São Paulo, SP, 2021.

Animal DAss	Dieta Base	Principais fontes proteicas identificadas na Dieta Base	Dieta de eliminação
1	ACO	frango, ovo, peixe, milho e arroz	Batata inglesa + carne suína
2	ACO	frango, milho e arroz	Batata inglesa + carne suína
3	ACO	frango, trigo, milho e arroz	Batata inglesa + carne suína
4	ACO	frango, milho e arroz	Batata inglesa + carne suína
5	ACO	frango, trigo, milho e arroz	Batata inglesa + carne suína
6	ACA	bovina e arroz	Batata inglesa + carne suína
7	ACO	bovina, frango, soja e milho	Batata inglesa + carne suína
8	ACO	frango, bovina, milho e arroz	Batata inglesa + carne suína
9	ACO	frango, ovo e arroz	Batata inglesa + carne suína
10	ACO	frango, trigo, milho e arroz	Batata inglesa + carne suína

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: ACO: Alimento Comercial; ACA: Alimento Caseiro

Nos animais do Grupo RCAA, as dietas de eliminação foram a base de alimento caseiro para 6 animais e alimento comercial para os demais. Os ingredientes utilizados nas dietas de eliminação com alimento caseiro foram: arroz e carne suína (n=1), batata inglesa e peixe (n=2) e batata inglesa e carne suína (n=3). As dietas de eliminação com alimento comercial foram a base de proteína hidrolisada de peixe (n=3) e soja (n=1) (Tabela 4).

**Tabela 4** – Composição dos alimentos empregados como dieta base e de eliminação dos animais do Grupo RCAA. São Paulo, SP, 2021.

Animal RCAA	Dieta Base	Principais fontes proteicas da dieta base	Dieta de eliminação
1	ACO	hidrolisado de soja e arroz	Batata inglesa + carne suína
2	ACO	frango, milho, arroz e trigo	Batata inglesa + carne de peixe
3	ACO	frango, bovina, milho, trigo e arroz	Batata inglesa + carne suína
4	ACO	ovina e arroz	Batata inglesa + carne de Peixe
5	ACO	frango, milho, ovo e arroz	Hidrolisado de soja (ACO)
6	ACO	frango, milho, ovo e arroz	Arroz integral + carne suína
7	ACO	frango, peixe e ovo	Batata inglesa + carne suína
8	ACO	frango, ovo e arroz	Hidrolisado de peixe (ACO)
9	ACO	frango, milho, arroz e trigo	Hidrolisado de peixe (ACO)
10	ACO	frango, milho, ovo e arroz	Hidrolisado de peixe (ACO)

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: ACO: Alimento Comercial; ACA: Alimento Caseiro.

### 6.3 Provoações dietéticas

Todos os pacientes do Grupo DAss e Grupo RCAA foram submetidos à provocação dietética inicialmente com a dieta base. Os achados clínicos da provocação dietética com a dieta base, dos animais do Grupo DAss são representados na Tabela 5 e do Grupo RCAA na Tabela 6, onde o momento 0 corresponde ao último dia de dieta de eliminação e o momento 15 representa 14 dias transcorridos do início da provocação dietética.

**Tabela 5** – Resultados das variáveis de escore fecal, escore lesional e escala de prurido nos tempos 0 e 15 do período de provocação dietética, dos animais do Grupo Dermatite Atópica *sensu stricto* (DAss). São Paulo, SP, 2021.

Animal DAss	EF 0	EF 15	EL 0	EL 15	YL 0	YL 15	NV 0	NV 15	VAS 0	VAS 15
1	4	4	21	21	C	B	5	5	4,6	4,2
2	4	4	29	29	D	D	8	8	6,8	7
3	4	4	20	20	B	B	4	4	4,5	4,4
4	3	3	25	25	D	D	9	9	8	8,1
5	3	3	26	26	C	C	6	6	5,5	5,7
6	4	4	16	16	C	C	3	4	5,8	5,5
7	4	4	12	13	B	B	4	3	1,4	2
8	4	4	20	18	A	A	1	1	1,8	1,7
9	4	4	16	17	D	D	7	8	8,9	8
10	3	3	22	22	A	A	2	2	1,4	1,2

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: EF: Escore Fecal; EL: Escore Lesional (CADLI); YL: Escala Qualitativa de Prurido de Yazbek-Larsson; NV: Escala de Prurido Numérica Verbal; VAS: Escala Visual Analógica de Prurido.

**Tabela 6** – Resultados das variáveis de escore fecal, escore lesional, escala de prurido nos tempos 0 e 15 do período de provocação dietética, dos animais do Grupo reação cutânea adversa ao alimento (RCAA). São Paulo, SP, 2021.

Animal RCAA	EF 0	EF 15	EL 0	EL 15	YL 0	YL 15	NV 0	NV 15	VAS 0	VAS 15
1	4	4	15	22	B	D	2	8	1,6	3,6
2	3	1	10	22	B	D	7	9	4,3	6,7
3	3	3	22	30	A	C	1	8	2,1	5,9
4	4	2	10	30	B	D	4	8	2,5	5,3
5	3	3	9	23	B	D	4	10	1,9	9,4
6	4	4	15	22	B	D	4	9	2	3,7
7	4	3	10	17	B	D	3	9	5,6	7,7
8	3	3	10	15	B	E	4	7	1,8	5,6
9	4	4	3	20	A	C	5	9	3,2	7
10	4	4	7	18	B	D	2	7	3,3	6,7

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: EF: Escore Fecal; EL: Escore Lesional (CADLI); YL: Escala Qualitativa de Prurido de Yazbek-Larsson; NV: Escala de Prurido Numérica Verbal; VAS: Escala Visual Analógica de Prurido (em centímetros).

Observou-se diferença significativa nos tempos 0 e 15 para o escore lesional utilizando-se o CADLI, ou seja, frente a provocação dietética houve exacerbação das manifestações nos pacientes do Grupo RCAA ( $p < 0,001$ ). Estes achados são demonstrados na Tabela 7.

**Tabela 7** – Comparação do escore lesional (CADLI) nos tempos 0 e 15 da provocação dietética dos animais do Grupo Reação Cutânea Adversa e Dermatite Atópica sensu stricto. São Paulo, SP, 2021.

Grupo RCAA	Teste t	p-valor	IC (95%)
CADLI 0 versus 15	- 6.7	0.001	- 11.886 : 6.409
Grupo DAss	Teste t	p-valor	IC (95%)
CADLI 0 versus 15	0	1	- 4.740 : 4.740

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: CADLI: Index Lesional da Dermatite Atópica Canina; ss: *sensu stricto*; RCAA: Reação Cutânea Adversa a Alimentos IC: Intervalo de confiança.

Da mesma forma como com o escore lesional CADLI, houve diferença para todos os parâmetros de avaliação de prurido (escala qualitativa de prurido corpóreo de Yazbek-Larsson, a escala de prurido numérica verbal e a escala analógica de prurido) no Grupo RCAA quando se observa os momentos 0 e 15 no período de provocação dietética. Isto não se repete para o Grupo DAss (Tabela 8).

**Tabela 8** – Comparação das variáveis de prurido entre os tempos 0 e 15 da provocação dietética dos animais do Grupo Reação Cutânea Adversa ao Alimento e Dermatite Atópica *sensu stricto*. São Paulo, SP, 2021.

<b>Grupo RCAA</b>	<b>Estatística de Wilcoxon</b>	<b>p-valor</b>
Escala Qualitativa de Prurido	48	0,001
Escala Analógica Visual	71,5	0,001
Prurido Numérico Verbal	57	0,001
<b>Grupo DAss</b>	<b>Estatística de Wilcoxon</b>	<b>p-valor</b>
Escala Qualitativa de Prurido	52,5	0,875
Escala Analógica Visual	38,5	0,392
Prurido Numérico Verbal	50	1,00

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: RCAA: Reação Cutânea Adversa ao Alimento; DAss: Dermatite Atópica *sensu stricto*.

Dos 10 animais com RCAA, 2 não foram provocados com ingredientes, afora a dieta base. Isto ocorreu devido opção dos responsáveis que temiam, após o sucesso da dieta de eliminação, a recorrência das manifestações que outrora ocorreu com a provocação com o alimento anterior/dieta base. Esta decisão foi respeitada.

A provocação com ingredientes individuais aconteceu em 8 animais deste grupo, sendo 25% dos animais provocados com um ingrediente, 37,5% com dois ingredientes e outros 37,5% provocados com três ingredientes. Os animais e os respectivos ingredientes e achados, são representados na Tabela 9.

**Tabela 9** – Achados nos tempos 0 e 15 nas provocações dietéticas com ingredientes individuais dos animais do Grupo RCAA. São Paulo, SP, 2021.

RCAA	Ingrediente	EF 0	EF 15	EL 0	EL 15	YL 0	YL 15	NV 0	NV 15	VAS 0	VAS 15
1	Soja	4	4	12	26	B	E	2	9	3,1	7,6
2	Arroz	3	3	10	24	B	D	7	9	4,2	7
2	Carne bovina	4	2	12	20	B	D	6	8	3,3	6,3
2	Frango	3	2	11	19	B	D	7	9	3,7	7,9
5	Carne bovina	3	3	12	13	B	B	5	5	2	2,2
5	Frango	3	3	13	24	B	D	5	9	2,5	9
6	Carne bovina	4	4	12	25	B	D	4	9	2,7	4,1
6	Carne de cordeiro	4	4	13	26	B	D	4	8	3	4,3
7	Carne bovina	4	4	11	18	B	D	4	8	2,4	8,8
7	Frango	4	3	10	15	A	D	3	7	1,9	6,4
7	Ovo	4	4	12	16	B	C	3	7	2,5	7,1
8	Ovo	3	3	10	17	B	D	3	7	1,5	7,5
9	Carne bovina	4	4	5	6	B	B	6	6	2,4	3,6
9	Frango	4	4	4	23	B	C	5	8	3,4	8,1
9	Ovo	4	4	8	9	B	B	5	5	2,7	4,1
10	Carne bovina	4	4	8	9	B	B	2	3	2,6	3,5
10	Frango	4	4	8	20	B	E	5	8	3,7	8,4

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: RCAA: Grupo Reação Cutânea Adversa a Alimentos; EF: Escore Fecal; EL: Escore Lesional (CADLI); YL: Escala Qualitativa de Prurido de Yazbek-Larsson; NV: Escala de Prurido Numérica Verbal; VAS: Escala Visual Analógica de Prurido.

Das 17 provocações aplicadas com ingredientes individuais, apenas quatro (23,5%) foram negativas.

Dois (20%) animais apresentaram manifestações gastrointestinais, representadas por diminuição do Escore Fecal, flatulência e aumento do número de defecações.

Os ingredientes envolvidos nas RCAA dos animais do Grupo RCAA, ou seja, que deflagraram as manifestações quando da provocação oral, o método *Gold Standard* para o seu diagnóstico foram: frango em 5 animais, carne bovina em 3 animais, ovo em 2 animais, carne de cordeiro em 1 animal, arroz em 1 animal e soja em 1 animal.

Ressalta-se que mais de um ingrediente pode ser incriminado no mesmo animal (Tabela 10), de forma que três animais do grupo RCAA foram pacientes ditos polissensibilizados para trofoalérgenos, quando há o envolvimento de mais de um alimento. Destes, um paciente foi responsivo aos alérgenos alimentares carne bovina, carne de frango e arroz (animal 2); outro a carne bovina, carne de frango e ovo (animal 7) e um terceiro paciente foi responsivo a dois ingredientes a carne bovina e carne de cordeiro (animal 6).



**Tabela 10** – Ocorrência e frequência dos ingredientes envolvidos nas reações cutâneas adversas a alimentos (RCAA) dos animais do Grupo RCAA. São Paulo, SP, 2021.

<b>Ingrediente</b>	<b>N</b>	<b>%*</b>
Carne de Frango	5	50%
Carne Bovina	3	30%
Ovo	2	20%
Arroz	1	10%
Carne de Cordeiro	1	10%
Soja	1	10%

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: N: número de animais.

\*: a soma das frequências excede 100% uma vez que foram consideradas as polissensibilizações.

#### **6.4 Teste Cutâneo de Puntura (*Skin Prick Test*)**

Em todos os animais do Grupo RCAA, o teste de puntura foi utilizado como critério de escolha para as provocações com ingredientes específicos, somando-se com as informações do histórico dietético.

Os resultados do teste cutâneo de puntura são apresentados nas Tabelas 11 a 13.

**Tabela 11** – Resultado do teste cutâneo de puntura dos animais do Grupo RCAA. As mensurações em milímetros representam o diâmetro médio das pápulas resultantes da puntura. São Paulo, SP, 2021.

RCAA	CP	CN	Carne Bov.	Carne Cord.	Carne Fr.	Carne Px.	Carne Sui.	Arroz	Leite	Milho	Ovo	Soja	Trigo
1	7 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
2	10 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
3	10 mm	4 mm	0 mm	0 mm	0 mm	4 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
4	13 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	4 mm	0 mm	0 mm	4 mm
5	12 mm	0 mm	6 mm	5 mm	0 mm	0 mm	0 mm	5 mm	0 mm	0 mm	5 mm	0 mm	0 mm
6	20 mm	0 mm	5 mm	4 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	4 mm	4 mm	0 mm
7	12 mm	0 mm	4 mm	0 mm	0 mm	3 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	5 mm	4 mm	3 mm
8	15 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	4 mm	0 mm	0 mm
9	12 mm	0 mm	0 mm	5 mm	0 mm	5 mm	3 mm	0 mm	0 mm	0 mm	3 mm	0 mm	2 mm
10	12 mm	0 mm	4 mm	4 mm	4 mm	6 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	9 mm	0 mm

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: RCAA: Animais do Grupo Reação Cutânea Adversa a Alimentos; CP: controle positivo; CN: controle negativo; Bov.: Bovina; Cord.: Cordeiro; Fr.: Frango; Px.: Peixe; Sui.: Suína.

**Tabela 12** – Resultado do teste cutâneo de puntura dos animais do Grupo Dermatite Atópica *sensu stricto*. As mensurações em milímetros representam o diâmetro médio das pápulas resultantes da puntura. São Paulo, SP, 2021.

DAss	CP	CN	Carne Bov.	Carne Cord.	Carne Fr.	Carne Px.	Carne Sui.	Arroz	Leite	Milho	Ovo	Soja	Trigo
1	10 mm	0 mm	0 mm	0 mm	3 mm	0 mm	0 mm	4 mm	3 mm	0 mm	3 mm	0 mm	4 mm
2	10 mm	0 mm	3 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
3	12 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	6 mm	0 mm	3 mm	0 mm	0 mm	3 mm	0 mm	3 mm
4	7 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
5	11 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	3 mm	0 mm	3 mm	0 mm	0 mm
6	10 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	5 mm	0 mm	5 mm	0 mm	0 mm	4 mm
7	10 mm	1 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	3 mm	3 mm	0 mm	0 mm	0 mm	4 mm	4 mm
8	10 mm	4 mm	4 mm	0 mm	4 mm	5 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
9	5 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
10	12 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	4 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: DAss: Animais do Grupo Dermatite Atópica *sensu stricto*; CP: controle positivo; CN: controle negativo; Bov.: Bovina; Cord.: Cordeiro; Fr.: Frango; Px.: Peixe; Sui.: Suína.

**Tabela 13** – Resultado do teste cutâneo de puntura dos animais do Grupo Controle. As mensurações em milímetros representam o diâmetro médio das pápulas resultantes da puntura. São Paulo, SP, 2021.

Controle	CP	CN	Carne Bov.	Carne Cord.	Carne Fr.	Carne Px.	Carne Sui.	Arroz	Leite	Milho	Ovo	Soja	Trigo
1	8 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
2	8 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
3	8 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
4	9 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
5	8 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
6	9 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
7	9 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
8	9 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
9	6 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm
10	9 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm	0 mm

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: Controle: Animais do Grupo Controle; CP: controle positivo; CN: controle negativo; Bov.: Bovina; Cord.: Cordeiro; Fr.: Frango; Px.: Peixe; Sui.: Suína.

A comparação dos achados do teste cutâneo de puntura e das provas de provocação oral, quando da comparação com o Grupo Controle, está disposta nas Tabelas 14 e 15. A classificação dos pacientes em “doente” e “não doente” foi baseada nos achados das provas de provocação oral (*Gold Standard*), ou seja, os animais ditos doentes são aqueles que, afora a resposta durante a prova de eliminação dietética, tiveram recorrência das manifestações quando submetidos à provocação oral com o ingrediente específico discriminado. Da mesma forma, não doente é o status conferido àqueles pacientes que foram submetidos à provocação oral, contudo não deflagraram qualquer manifestação. É importante ressaltar que os animais do Grupo DAss, além daqueles do Grupo Controle, são, por óbvio, considerados não doentes.

**Tabela 14** – Comparação dos resultados do teste cutâneo de puntura (*Skin Prick Test*) para cada alérgeno e da provocação oral (*Gold Standard*) dos animais dos Grupos RCAA e Controle. São Paulo, SP, 2021.

<b>Carne Bovina</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
Teste SPT Positivo	2	2	4
Teste SPT Negativo	1	11	12
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>16</b>
<b>Carne de Cordeiro*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
Teste SPT Positivo	1	0	1
Teste SPT Negativo	0	10	10
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
<b>Carne de Frango</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
Teste SPT Positivo	1	0	1
Teste SPT Negativo	4	10	14
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>
<b>Carne de Peixe*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
Teste SPT Positivo	0	0	0
Teste SPT Negativo	0	12	12
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>12</b>
<b>Carne Suína*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
Teste SPT Positivo	0	0	0
Teste SPT Negativo	0	14	14
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>14</b>	<b>14</b>
<b>Arroz*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
Teste SPT Positivo	0	0	0
Teste SPT Negativo	1	10	11
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
<b>Leite*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
Teste SPT Positivo	0	0	0
Teste SPT Negativo	0	10	10
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
<b>Milho*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
Teste SPT Positivo	0	0	0
Teste SPT Negativo	0	10	10
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
<b>Ovo</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
Teste SPT Positivo	2	1	3
Teste SPT Negativo	0	10	10
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>13</b>
<b>Soja*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
Teste SPT Positivo	0	0	0
Teste SPT Negativo	1	10	11
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
<b>Trigo*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
Teste SPT Positivo	0	0	0
Teste SPT Negativo	0	10	10
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>10</b>

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: SPT: *Skin Prick Test*.

\*Dados insuficientes para a análise individual de desempenho.

**Tabela 15** – Comparação dos achados gerais do teste cutâneo de puntura (*Skin Prick Test*) e da provocação oral (*Gold Standard*) dos animais dos Grupos RCAA e Controle. São Paulo, SP, 2021.

	Doente	Não Doente	Total
<b>Teste SPT Positivo</b>	6	3	9
<b>Teste SPT Negativo</b>	7	107	114
<b>Total</b>	13	110	123

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: SPT: *Skin Prick Test*.

A partir dos dados apresentados na Tabela 14 é possível realizar a seguinte interpretação referente aos resultados Verdadeiros Positivos (VP), Falso Positivos (FP), Falso Negativos (FN) e Verdadeiros Negativos (VN):

- Carne Bovina: 2 VP, 2 FP, 1 FN e 11 VN.
- Carne de Cordeiro: 1 VP, 0 FP, 0 FN e 10 VN.
- Carne de Frango: 1 VP, 0 FP, 4 FN e 10 VN.
- Carne de Peixe: 0 VP, 0 FP, 0 FN e 12 VN.
- Carne Suína: 0 VP, 0 FP, 0 FN e 14 VN.
- Arroz: 0 VP, 0 FP, 1 FN e 10 VN.
- Leite: 0 VP, 0 FP, 0 FN e 10 VN.
- Milho: 0 VP, 0 FP, 0 FN e 10 VN.
- Ovo: 2 VP, 1 FP, 0 FN e 10 VN.
- Soja: 0 VP, 0 FP, 1 FN e 10 VN.
- Trigo: 0 VP, 0 FP, 0 FN e 10 VN.

O desempenho do teste quando da comparação do Grupo RCAA com o Grupo Controle foi representado na Tabela 16. O desempenho pôde ser analisado individualmente apenas para os extratos alergênicos alérgenos carne bovina, carne de frango e ovo.

**Tabela 16** – Análise de desempenho do teste cutâneo de puntura (*Skin Prick Test*) considerando-se os achados dos animais dos Grupos reação cutânea adversa ao alimento e Controle. São Paulo, SP, 2021.

	SE (%)	ES (%)	VPP (%)	VPN (%)	P (%)	Acurácia	IC (95%)	Kappa
<b>Carne Bovina</b>	67	85	50	91	18	0,81	(0,5435; 0,9595)	0,45
<b>Carne de Frango</b>	20	100	100	71	33	0,73	(0,449; 0,9221)	0,25
<b>Ovo</b>	100	90	66	100	15	0,92	(0,6397; 0,9981)	0,75
<b>Todos os alimentos</b>	46	97	66	93	10	0,91	(0,8556; 0,9603)	0,50

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: SE: sensibilidade; ES: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; P: prevalência dos doentes sobre o total de animais avaliados; IC: intervalo de confiança; Kappa: coeficiente Kappa.

Quando considerados todos os alimentos, ou seja, o desempenho do teste de puntura com todos os seus extratos alergênicos (n=11), mostrou sensibilidade de 46%, especificidade de 97%, valor preditivo positivo de 66%, valor preditivo negativo de 93% e acurácia de 0,91.

A comparação dos resultados do teste cutâneo de puntura e das provas de provocação oral, quando da comparação com o Grupo DAss, está disposta nas Tabelas 17 e 18. A classificação dos pacientes em “doente” e “não doente” foi baseada nos achados das provas de provocação oral.



**Tabela 17** – Comparação dos achados do teste cutâneo de puntura (*Skin Prick Test*) para cada alérgeno e da provocação oral (*Gold Standard*) dos animais dos Grupos RCAA e Dermatite Atópica *sensu stricto*. São Paulo, SP, 2021.

<b>Carne Bovina</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
<b>Teste SPT Positivo</b>	2	3	5
<b>Teste SPT Negativo</b>	1	10	11
<b>Total</b>	3	13	16
<b>Carne de Cordeiro*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
<b>Teste SPT Positivo</b>	1	0	1
<b>Teste SPT Negativo</b>	0	10	10
<b>Total</b>	1	10	11
<b>Carne de Frango</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
<b>Teste SPT Positivo</b>	1	1	2
<b>Teste SPT Negativo</b>	4	9	13
<b>Total</b>	5	10	15
<b>Carne de Peixe*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
<b>Teste SPT Positivo</b>	0	1	1
<b>Teste SPT Negativo</b>	0	11	11
<b>Total</b>	0	12	12
<b>Carne Suína*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
<b>Teste SPT Positivo</b>	0	0	0
<b>Teste SPT Negativo</b>	0	14	14
<b>Total</b>	0	14	14
<b>Arroz*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
<b>Teste SPT Positivo</b>	0	3	3
<b>Teste SPT Negativo</b>	1	7	8
<b>Total</b>	1	10	11
<b>Leite*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
<b>Teste SPT Positivo</b>	0	3	3
<b>Teste SPT Negativo</b>	0	7	7
<b>Total</b>	0	10	10
<b>Milho*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
<b>Teste SPT Positivo</b>	0	1	1
<b>Teste SPT Negativo</b>	0	9	9
<b>Total</b>	0	10	10
<b>Ovo</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
<b>Teste SPT Positivo</b>	2	4	6
<b>Teste SPT Negativo</b>	0	7	7
<b>Total</b>	2	11	13
<b>Soja*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
<b>Teste SPT Positivo</b>	0	1	1
<b>Teste SPT Negativo</b>	1	9	10
<b>Total</b>	1	10	11
<b>Trigo*</b>			
	<b>Doente</b>	<b>Não Doente</b>	<b>Total</b>
<b>Teste SPT Positivo</b>	0	4	4
<b>Teste SPT Negativo</b>	0	6	6
<b>Total</b>	0	10	10

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: SPT: *Skin Prick Test*.

\*Dados insuficientes para a análise individual de desempenho.

**Tabela 18** – Comparação dos achados gerais do teste cutâneo de puntura (*Skin Prick Test*) e da provocação oral (*Gold Standard*) dos animais dos Grupos RCAA e Dermatite Atópica *sensu stricto*. São Paulo, SP, 2021.

	Doente	Não Doente	Total
<b>Teste SPT Positivo</b>	6	21	27
<b>Teste SPT Negativo</b>	7	99	106
<b>Total</b>	13	120	133

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: SPT: *Skin Prick Test*.

O desempenho do teste quando da comparação dos Grupos RCAA e Dermatite Atópica *sensu stricto*, encontra-se apresentado na Tabela 17. Os dados individuais de cada extrato alergênico revelaram as seguintes constatações acerca de Verdadeiros Positivos (VP), Falso Positivos (FP), Falso Negativos (FN) e Verdadeiros Negativos (VN):

- Carne Bovina: 2 VP,3 FP,1 FN e 10 VN.
- Carne de Cordeiro: 1 VP,0 FP,0 FN e 10 VN.
- Carne de Frango: 1 VP,1 FP, 4 FN e 9 VN.
- Carne de Peixe: 0 VP,1 FP,0 FN e 11 VN.
- Carne Suína: 0 VP,0 FP,0 FN e 14 VN.
- Arroz: 0 VP,3 FP,1 FN e 7 VN.
- Leite: 0 VP,3 FP,0 FN e 7 VN.
- Milho: 0 VP,1 FP, 0 FN e 9 VN.
- Ovo: 2 VP,4 FP,0 FN e 7 VN.
- Soja: 0 VP,1 FP,1 FN e 9 VN.
- Trigo: 0 VP,4 FP,0 FN e 6 VN.

O desempenho do teste quando da comparação do Grupo RCAA com o Grupo Dermatite Atópica *sensu stricto* foi representado na Tabela 19. O desempenho pôde ser analisado individualmente apenas para os extratos alergênicos de carne bovina, carne de frango e ovo, assim como quando da comparação entre os Grupos Controle e RCAA.

**Tabela 19** – Análise de desempenho do teste cutâneo de puntura (*Skin Prick Test*) considerando-se os achados dos animais dos Grupos RCAA e Dermatite Atópica *sensu stricto*. São Paulo, SP, 2021.

	SE (%)	ES (%)	VPP (%)	VPN (%)	P (%)	Acurácia	IC (95%)	Kappa
<b>Carne Bovina</b>	67	77	40	91	19	0,75	(0,4762; 0,9273)	0,35
<b>Carne de Frango</b>	20	90	50	69	33	0,66	(0,3838; 0,8818)	0,11
<b>Ovo</b>	100	63	33	100	15	0,69	(0,3857; 0,9091)	0,35
<b>Todos os alimentos</b>	46	83	22	93	9	0,79	(0,7103; 0,8553)	0,19

Fonte: GALATI, 2021.

Legenda: SE: sensibilidade; ES: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; P: prevalência dos doentes sobre o total de animais avaliados; IC: intervalo de confiança; Kappa: coeficiente Kappa.

Na comparação dos Grupos RCAA e DAss a análise de desempenho do teste cutâneo de puntura quando considerados todos os extratos alergênicos empregados (n=11) evidenciou o seguinte desempenho: sensibilidade de 46%, especificidade de 83%, valor preditivo positivo de 22%, valor preditivo negativo de 93% e acurácia de 0,79.

## 7 DISCUSSÃO

Todos os pacientes alocados no Grupo RCAA, portanto, aqueles com diagnóstico de reação cutânea adversa ao alimento, tiveram caracterização sintomato-lesional de dermatite atópica, ou seja, o diagnóstico clínico de DAsI (PICCO et al., 2008). Portanto, todos estes pacientes (100%) são ditos com D.A.I.A. (FAVROT et al., 2010). Estes achados corroboram com aquilo outrora proposto na literatura, em que a maioria dos pacientes com RAA, quando no âmbito cutâneo, se apresentam como D.A.I.A. (HILLIER; GRIFFIN, 2001a; OLIVRY et al., 2007; PICCO et al., 2008; FAVROT et al., 2010).

Há ainda de se considerar que a maior ocorrência desta apresentação clínica das RCAA sobre as demais descritas em literatura (a exemplo de piodermite recidivantes, seborreia, urticária, angioedema etc) pode ser resultado da pré-seleção dos pacientes submetidos às dietas de eliminação, que é muito mais frequente dentro do contexto da triagem alérgica clássica, em que aqueles cães com D.A.sl passam por restrição-provocação de forma quase que mandatória. Esta tão frequente submissão às dietas de eliminação neste perfil de pacientes pode ser suportado pelos dados impressionantes acerca da frequência da D.A.ss e ALD, que pode ser de 3 a 15% da população canina, ou ainda, chegar a 58% de todas as dermatopatias caninas (HILLIER; GRIFFIN, 2001b; HILL et al., 2006).

Ainda a respeito da totalidade dos pacientes com D.A.I.A., é interessante ressaltar que esta caracterização sintomato-lesional tornou possível a adoção do Índice Lesional da Dermatite Atópica Canina (CADLI) (PLANT et al., 2012) como método de avaliação e posterior comparação com os pacientes com D.A.ss em todos os pacientes, uma vez que estes comungam de tal padrão lesional, e portanto, pôde facilitar e dar força aos dados obtidos. Da mesma forma, a aplicação dos Critérios de Favrot (FAVROT et al., 2010), que puderam ser empregados em ambas as populações de animais, como mesmo sugere o autor.

No Grupo RCAA a idade média foi de  $5,2 \pm 3,85$  anos, enquanto no Grupo DAss a idade média foi de  $6,2 \pm 4,07$ . Embora haja uma tendência em considerar os animais com RCAA mais jovens do que aqueles com DAss nestes achados, resultado daquilo que descreve a literatura (CHESNEY, 2002; PICCO et al., 2008; PROVERBIO et al., 2010), deve-se advertir que não é a idade média dos animais no momento da apresentação que deve ser considerada na tentativa de estabelecer um dado de predisposição etária, e sim a idade em que se dá o início das manifestações, informação esta muitas vezes não precisada pelos responsáveis dos animais, somado à problemática da amostragem de conveniência.

Corroborando com a literatura, os animais com RCAA incluídos neste estudo não evidenciaram predisposição racial ou sexual (NESBITT; ACKERMAN, 1998; PICCO et al., 2008; SALZO; LARSSON, 2009; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2012). Tampouco foram observados resultados evidenciados por outros autores que demonstram em estudo também realizado no Serviço de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital Veterinário (HOVET) da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP), que aparentemente cães com definição racial têm maior risco de desenvolvimento da enfermidade em relação àqueles sem definição racial (SALZO; LARSSON, 2009).

Dos pacientes incluídos no presente estudo, 61% encontravam-se em sobrepeso e obesos, dado bastante alarmante considerando que estas condições impactam diretamente a qualidade de vida e longevidade, contribuindo inclusive para o aumento do risco de desenvolvimento de condições como câncer, artropatias, *diabetes mellitus* entre outras enfermidades inflamatórias (SHEPHERD, 2021). Estes achados são muito semelhantes àqueles da literatura, que reporta que cerca de 56% dos cães estadunidenses são obesos ou apresentam sobrepeso (ANON, 2020). Estas condições têm sua incidência em ascensão, como mostra levantamento entre

os anos de 2008 e 2018, um aumento de 12% de sua incidência em cães (ANON, 2020).

O consumo de alimento comercial seco foi predominante, especificamente em 96,6% da população canina estudada. Fato este já esperado em grandes centros urbanos, afora o fato de este ser o alimento pet mais difundido e disponível no mercado pet (KAZIMIERSKA et al., 2021).

As principais fontes proteicas encontradas nos alimentos dos animais dos Grupos RCAA e Dermatite Atópica *sensu stricto* foram: arroz em 18 alimentos (90%), frango em 17 alimentos (85%), milho em 14 alimentos (70%), ovo em 7 alimentos (35%), trigo em 6 alimentos (30%), soja em 2 alimentos (10%), carne bovina em 4 alimentos (20%), peixe em 2 alimentos (10%), carne de ovino em 1 alimento (5%). Traçando-se um paralelo com os principais ingredientes envolvidos nas reações cutâneas adversas ao alimento em cães, segundo revisão sistemática que reúne dados de 297 cães com RCAA, quais sejam, carne bovina (34%), laticínios (17%), carne de frango (15%), trigo (13%), soja (6%), cordeiro (5%), milho (4%), ovos (4%), carne suína (2%), peixe (2%) e arroz (2%) (MUELLER; OLIVRY; PRÉLAUD, 2016a), é interessante notar que tratam-se, com exceção dos laticínios e carne suína, exatamente dos mesmos ingredientes que compõe a principal fonte proteica dos alimentos consumidos pelos animais deste estudo. Estes achados são de grande valor quando da justificativa de escolha dos extratos alergênicos que compuseram a bateria de testes do teste cutâneo de puntura deste estudo, afora o fato de corroborar com aquilo outrora postulado, onde os alimentos envolvidos nas RCAA são aqueles de contato cotidiano dos pacientes (LACK, 2012; DU TOIT et al., 2016). O histórico dietético deve ser encarado como valiosa informação, que deve ser obtida com muito empenho em anamnese, e deve ser, portanto, o ponto de partida para a escolha dos ingredientes que comporão as dietas de eliminação, que deve então conter apenas ingredientes de caráter inédito (MUELLER; UNTERER, 2018b).

No entanto, as frequências de ocorrência dos alérgenos alimentares envolvidos nos pacientes deste estudo, quais sejam, frango em 50% dos animais, carne bovina em 30%, ovo em 20%, carne de cordeiro em 10%, arroz e soja em 10% dos pacientes cada, diferem dos achados da revisão sistemática mencionada (MUELLER; OLIVRY; PRÉLAUD, 2016a). Deve-se considerar, além do n amostral do presente estudo, a existência de diferenças dietéticas de caráter regional e o fato

de nem todos os extratos alergênicos positivos no *Skin Prick Test* poderem ter sido colocados à prova neste estudo.

No grupo RCAA um paciente foi submetido à dieta de eliminação composta por ingrediente dito de caráter não inédito, no caso, o arroz. Este paciente, encaminhado por colega de outro centro médico-veterinário, segundo relatado pelo responsável, não mostrou boa aceitação à fonte de carboidrato inicialmente elegida, a batata inglesa, sendo então feita a substituição do ingrediente por arroz pelo profissional responsável pela condução inicial. Embora neste caso tenha ocorrido uma discordância quanto aos critérios de seleção de ingredientes na composição de dietas de eliminação, optou-se pela inclusão deste paciente devido sua expressiva melhora durante a dieta de eliminação, sua positividade à prova de provocação oral e à sua negatividade ao *prick test* quanto testado o extrato alergênico de arroz. Diferentemente daqueles pacientes com DAss, os pacientes com RCAA revelam boa resposta à eliminação dietética e recorrência das manifestações quando submetidos à prova de provocação oral, que foi justamente o ocorrido. Este paciente respondeu conforme postulado ao binômio restrição-provocação, o que chancela o cabal diagnóstico de RCAA a este conferido, sem espaço para vieses (MUELLER; UNTERER, 2018b).

Os pacientes com RCAA tiveram variação significativa dos parâmetros relacionados ao prurido e escore lesional quando submetidos a provocação dietética, indicados pelo CADLI, a Escala Qualitativa de Prurido Corpóreo de Yazbek-Larsson, a escala de prurido numérica verbal e a escala analógica de prurido conforme esperado quando desafiados com antígenos aos quais são sensíveis (RYBNÍČEK et al., 2009; PLANT et al., 2012; YAZBEK; LARSSON, 2012). Este achado não se repetiu nos pacientes do Grupo DAss, também, como esperado (PICCO et al., 2008; FAVROT et al., 2010).

A submissão à prova de provocação oral foi mandatória neste estudo, uma vez que esta é etapa fundamental para estabelecer o diagnóstico das RCAA e, embora possa existir resistência de parte dos responsáveis pelos animais, os pacientes caninos têm o benefício de muito raramente experimentarem reações graves neste evento, diferentemente do que acontece em pacientes humanos (SOLÉ et al., 2018a; SHIMAKURA; KAWANO, 2021).

A não execução desta etapa do diagnóstico é, contudo, comum na prática clínica, fato este relatado em outros estudos e de impacto sobre os dados acerca da

real ocorrência das RCAA, como refere revisão sistemática de Mueller e Olivry (MUELLER; OLIVRY, 2017)2007). Deve-se atentar à importância desta etapa uma vez que a resolução das manifestações durante a eliminação dietética pode se dar por razões não somente relacionadas ao alimento, a exemplo de mudanças climáticas (e conseqüente impacto sobre a disponibilidade de alérgenos ambientais), controle ectoparasitário, impacto de medidas sobre a barreira cutânea como o uso de xampus, hidratantes entre outros e manejo de infecções tais como piodermites e malassezioses tegumentares (GASCHEN; MERCHANT, 2011).

No presente estudo, 20% do grupo RCAA apresentou manifestações gastrointestinais, caracterizadas por diarreia, flatulência e aumento do número de defecações. As manifestações gastrointestinais em cães com RCAA, segundo revisão sistemática, têm prevalência de 27%, número próximo ao encontrado (OLIVRY; MUELLER, 2018). Segundo mesma revisão, a ocorrência de flatulência em cães não é reportada, contudo, o autor discorre a respeito da escassez de informações detalhadas do que seriam as reações gastrointestinais, que em muitos dos estudos utilizados apenas a reportam como tal, sem descrição de quais das numerosas manifestações gastrointestinais possíveis foram observadas. A diarreia é reportada como a mais frequente manifestação gastrointestinal em cães com RCAA (70% a 88%) e o aumento do número de defecações a terceira (6%) (OLIVRY; MUELLER, 2018).

Dos oito pacientes em que foi possível a identificação do ingrediente incriminado, 37,5% eram sensibilizados a mais de um ingrediente. Este achado é muito semelhante àquele mencionado na literatura, onde se refere que 35% a 48% dos pacientes com RCAA são polissensibilizados (HARVEY, 1993; PATERSON, 1995). Outro estudo tem achados mais contundentes quanto à polissensibilização, onde em uma população de 25 animais com RCAA, 64% eram responsivos a pelo menos dois ingredientes, em uma provocação dietética que perdurou sete dias (JEFFERS; MEYER; SOSIS, 1996).

O *Skin Prick Test* teve seu desempenho avaliado em relação a duas populações controle diferentes, uma composta por animais não dermatopatas e outra por animais com DAss. Em quaisquer dos extratos alergênicos avaliados, ou ainda, quando da consideração do desempenho geral do teste (onde todos os onze extratos alergênicos são incluídos para o cálculo de desempenho), os desempenhos são melhores quando feita comparação sobre o Grupo Controle, ou seja, aquele de

animais não dermatopatas. É esperado que o teste tenha desempenho inferior quando o grupo de comparação é aquele com DAss, pois esses pacientes têm questões intrínsecas da barreira cutânea que favorecem o aparecimento de reações falso positivas (DENADAI et al., 2019; MARSELLA, 2021). Contudo, observa-se que na prática clínica os testes cutâneos de puntura são aplicados majoritariamente em pacientes com DAsI, já que no momento do primo atendimento, sem informações acerca da restrição-provocação dietética, os pacientes com DAss e DAIA são clinicamente indistinguíveis (HILLIER; GRIFFIN, 2001a; OLIVRY et al., 2007; PICCO et al., 2008; FAVROT et al., 2010; HENSEL et al., 2015). Portanto, o desempenho do teste quando da comparação com animais com DAss é um cenário que pode representar melhor a rotina clínica.

Ainda acerca do desempenho geral do teste, quando se consideram todos os extratos alergênicos, algumas questões devem ser levantadas. Neste trabalho, em específico, deve-se ter em mente que as prevalências foram bastante baixas, quais sejam 9% e 10%, quando da avaliação *versus* animais com DAss e não dermatopatas respectivamente. Deve-se considerar que para cálculos de desempenho de testes diagnósticos não somente o tamanho da população (N) tem importância, mas também a relação doente/não doente, onde esta deve ser preferencialmente muito próxima de 1, ou seja, populações de números semelhantes, o que infelizmente não é observado neste estudo. Esta baixa prevalência, portanto, impacta diretamente os índices de reprodutibilidade ou concordância entre métodos (neste caso a prova de provocação oral *versus* o teste cutâneo de puntura), representados pelos baixos valores do coeficiente kappa, dificultando, inclusive, a comparação com outros estudos de desempenho que tenham prevalências diferentes (SILVA; PAES, 2012).

Deve-se ainda atentar que os extratos alergênicos alimentares têm desempenho individual, ou seja, é correto afirmar que cada um destes representa um teste *per se*, afinal, cada extrato pode representar um diferente limiar de irritabilidade, uma gama de reatividades cruzadas, ou ainda, padrões de qualidade na extração e preparo de extratos alergênicos. Não à toa, a padronização baseada em limiares de irritabilidade cutânea é determinada individualmente para cada extrato e, ainda há discrepâncias de desempenho quando comparados extratos alergênicos comerciais com o uso de alimentos *in natura*, quando da execução da técnica *Prick by Prick* (PbP), resultado provável da degradação de alérgenos lábeis



na cadeia de produção de extratos comerciais (ANTUNES et al., 2009; PATTI et al., 2021).

Para o extrato alergênico de frango no grupo RCAA comparado ao controle foi observada especificidade de 90% e 100% de valor preditivo positivo que, apesar da alta acurácia foram obtidos a partir de um paciente verdadeiro positivo e nenhum paciente falso positivo. Da mesma forma, o desempenho do extrato alergênico de ovo mostra valores de sensibilidade e valor preditivo negativo de 100%, contudo composto por grupo de apenas dois animais doentes em uma prevalência de 15%.

As baixas prevalências quando da avaliação individual dos extratos alergênicos são reflexo da não seleção dos pacientes segundo sensibilização a determinado ingrediente, mas sim, pelo diagnóstico de RCAA. Uma vez que pacientes com RCAA formam um grupo bastante heterogêneo, já que cada paciente pode responder a diferentes alimentos, durante a avaliação individual de desempenho dos extratos alergênicos a população mostrou-se menor do que aquela pré-estabelecida, revelando as prevalências apresentadas. É importante ressaltar também que outros fatores impactaram diretamente as prevalências, como por exemplo, a não provocação com todos os ingredientes indicados, ou ainda, da mesma forma, a não execução de todas as provas de provocação negativa, ou controle por assim dizer.

O desempenho geral do teste cutâneo de puntura, a despeito das limitações já citadas, mostra valor preditivo negativo de 93%. Este dado assemelha-se àquele da aplicação do mesmo teste e finalidade em pacientes humanos, onde se refere valores preditivos negativos de até 95% (CRESPO; JAMES; RODRIGUEZ, 2004; BEYER; TEUBER, 2005; SOLÉ et al., 2018b).

Contudo, é discutível se estes dados podem ser colocados lado a lado, sobretudo em se tratando de espécies onde a imunopatogênese da enfermidade em questão difere. No paciente humano fica clara a participação das reações de hipersensibilidade do tipo I no desencadeamento das manifestações da alergia alimentar, que inclui inclusive aquelas mais típicas destas, tais como angioedema, anafilaxia e urticária, tratando-se este do principal padrão de hipersensibilidade envolvido, podendo ou não estar associado a reações celular-mediadas (YU; FREELAND; NADEAU, 2016b; RENZ et al., 2018a; SOLÉ et al., 2018a). Nos cães, contudo, a literatura é bastante arbitrária e carente de dados consistentes acerca dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos, onde, embora exista a demonstração

da participação de mecanismos IgE-mediados, com correlação com manifestações clínicas (OLIVRY; BEXLEY; MOUGEOT, 2017), os mecanismos mediados por células parecem ter um envolvimento mais expressivo quando comparado ao paciente humano. Esta última é suportada, por exemplo, pelo satisfatório desempenho do *patch test*, mostrando valores preditivos negativos de 99,3% (BETHLEHEM; BEXLEY; MUELLER, 2012) e 83,1% (JOHANSEN; MARIANI; MUELLER, 2017); do teste de proliferação de linfócitos (TPL), revelando valores preditivos positivo e negativo respectivamente de 100% e 93% (ISHIDA et al., 2004) e excelente correlação com as provas de provocação oral (FUJIMURA et al., 2011; KAWANO et al., 2013), do insucesso de alimentos comerciais com proteína hidrolisada relacionado à ativação de células T CD25 (MASUDA et al., 2020) e não diminuição dos títulos de IgE alérgeno-específica contra alérgenos alimentares em cães sob imunoterapia sublingual alérgeno-específica eficaz (MAINA; COX, 2016).

## 8 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo confirmam que o teste cutâneo de puntura (*Skin Prick Test*) é uma prova exequível com rapidez, segurança e tolerância em pacientes caninos. Contudo, a hipótese de que seus achados possam auxiliar na seleção dos ingredientes que constituirão dietas de eliminação e guiar as provas de provocação oral não pôde ser afirmada ou revogada, uma vez que a confiabilidade dos achados de desempenho foi comprometida pelo número pequeno de animais recrutados e a baixa adesão dos proprietários a todas as provas de provocação dietética necessárias. Entretanto, o teste mostrou sinais de que possui um bom valor preditivo negativo, característica esta de importante valor no auxílio da condução da marcha diagnóstica do paciente canino alérgico, a semelhança de outros testes *in vivo* que avaliam respostas imediatas.

Estudos com adequados critérios diagnósticos e caracterização sintomatolesional com um maior número de animais, sobretudo com possibilidade de boa avaliação individual de alérgenos alimentares específicos se faz necessário para a obtenção de uma análise de desempenho mais adequada e sólida.

## **9 LIMITAÇÕES**

O estudo teve como principais fragilidades a baixa prevalência de reações cutâneas adversas a alimentos direcionadas a alérgenos alimentares específicos e a não execução de todas as provas de provocação oral, sejam estas positivas ou negativas, que também impactaram diretamente nas baixas prevalências.

## 10 REFERÊNCIAS

- ALTMANN, F. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. **Allergo Journal**, v. 25, n. 4, p. 18–25, 2016.
- ANON. **2018 Pet Obesity Survey Results**. Disponível em: <<https://petobesityprevention.org/2018>>.
- ANTUNES, J.; BORREGO, L.; ROMEIRA, A.; PINTO, P. Skin prick tests and allergy diagnosis. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 37, n. 3, p. 155–164, 2009. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0546\(09\)71728-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0546(09)71728-8)>.
- ATHERTON, D. J.; SOOTHILL, J. F.; SEWELL, M.; WELLS, R. S.; CHILVERS, C. E. D. A Double-Blind Controlled Crossover Trial of an Antigen-Avoidance Diet in Atopic Eczema. **The Lancet**, v. 311, n. 8061, p. 401–403, 1978.
- ATKINSON, W.; SHELDON, T. A.; SHAATH, N.; WHORWELL, P. J. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: A randomised controlled trial. **Gut**, v. 53, n. 10, p. 1459–1464, 2004.
- BAHNA, S. L. Diagnosis of food allergy. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 90, n. SUPPL., p. 77–80, 2003. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61665-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61665-1)>.
- BATES, N.; RAWSON-HARRIS, P.; EDWARDS, N. Common questions in veterinary toxicology. **Journal of Small Animal Practice**, v. 56, n. 5, p. 298–306, 2015.
- BERNSTEIN, I. L.; LI, J. T.; BERNSTEIN, D. I.; HAMILTON, R.; SPECTOR, S. L.; TAN, R.; SICHERER, S.; GOLDEN, D. B. K.; KHAN, D. A.; NICKLAS, R. A.; PORTNOY, J. M.; BLESSING-MOORE, J.; COX, L.; LANG, D. M.; OPPENHEIMER, J.; RANDOLPH, C. C.; SCHULLER, D. E.; TILLES, S. A.; WALLACE, D. V.; LEVETIN, E.; WEBER, R. Allergy diagnostic testing: An updated practice parameter. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 100, n. 3 SUPPL. 3, p. S1–S148, 2008. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60305-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60305-5)>.
- BETHLEHEM, S.; BEXLEY, J.; MUELLER, R. S. Patch testing and allergen-specific serum IgE and IgG antibodies in the diagnosis of canine adverse food reactions. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 145, n. 3–4, p. 582–589, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2012.01.003>>.
- BEXLEY, J.; NUTTALL, T. J.; HAMMERBERG, B.; HALLIWELL, R. E. Co-sensitization and cross-reactivity between related and unrelated food allergens in dogs – a serological study. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 1, p. 31-e7, 2017.
- BEYER, K.; TEUBER, S. S. Food allergy diagnostics: Scientific and unproven procedures. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 5, n. 3, p. 261–266, 2005.
- BIZIKOVA, P.; OLIVRY, T. A randomized, double-blinded crossover trial testing the benefit of two hydrolysed poultry-based commercial diets for dogs with spontaneous pruritic chicken allergy. **Veterinary Dermatology**, v. 27, n. 4, p. 289-e70, 2016.
- BIZIKOVA, P.; SANTORO, D.; MARSELLA, R.; NUTTALL, T.; EISENSCHENK, M. N. C.; PUCHEU-HASTON, C. M. Review: Clinical and histological manifestations of canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 26, p. 79–84, 2015.
- BOUSQUET, J.; HEINZERLING, L.; BACHERT, C.; PAPADOPOULOS, N. G.;

BOUSQUET, P. J.; BURNEY, P. G.; CANONICA, G. W.; CARLSEN, K. H.; COX, L.; HAAHTELA, T.; LODRUP CARLSEN, K. C.; PRICE, D.; SAMOLINSKI, B.; SIMONS, F. E. R.; WICKMAN, M.; ANNESI-MAESANO, I.; BAENA-CAGNANI, C. E.; BERGMANN, K. C.; BINDSLEV-JENSEN, C.; CASALE, T. B.; CHIRIAC, A.; CRUZ, A. A.; DUBAKIENE, R.; DURHAM, S. R.; FOKKENS, W. J.; GERTH-VAN-WIJK, R.; KALAYCI, O.; KOWALSKI, M. L.; MARI, A.; MULLOL, J.; NAZAMOVA-BARANOVA, L.; O'HEHIR, R. E.; OHTA, K.; PANZNER, P.; PASSALACQUA, G.; RING, J.; ROGALA, B.; ROMANO, A.; RYAN, D.; SCHMID-GRENDELMEIER, P.; TODO-BOM, A.; VALENTA, R.; WOEHL, S.; YUSUF, O. M.; ZUBERBIER, T.; DEMOLY, P. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 67, n. 1, p. 18–24, 2012.

CAIN, C. L.; BRADLEY, C. W.; MAULDIN, E. A. Clinical and histologic features of acute-onset erythroderma in dogs with gastrointestinal disease: 18 cases (2005–2015). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 251, n. 12, p. 1439–1449, 15 dez. 2017. Disponível em: <<https://avmajournals.avma.org/doi/10.2460/javma.251.12.1439>>. Acesso em: 1 out. 2018.

CARCIOFI, A. C.; TAKAKURA, F. S.; DE-OLIVEIRA, L. D.; TESHIMA, E.; JEREMIAS, J. T.; BRUNETTO, M. A.; PRADA, F. Effects of six carbohydrate sources on dog diet digestibility and post-prandial glucose and insulin response. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 92, n. 3, p. 326–336, 2008.

CARLOTTI, D. N.; COSTARGENT, F. Analysis of positive skin tests in 449 dogs with allergic dermatitis. **European Journal of Companion Animal Practice**, v. 4, p. 42–59, 1994.

CARLOTTI, D. N.; REMY, I.; PROST, C. Food Allergy In Dogs And Cats. A Review and Report of 43 Cases. **Veterinary Dermatology**, v. 1, n. 2, p. 55–62, 1990.

CARMONA-GIL, A. M.; SÁNCHEZ, J.; MALDONADO-ESTRADA, J. Evaluation of Skin Prick-Test Reactions for Allergic Sensitization in Dogs With Clinical Symptoms Compatible With Atopic Dermatitis. A Pilot Study. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 6, n. December, p. 1–8, 2019.

CARNETT, M. J. H.; PLANT, J. D. Percutaneous prick test irritant threshold concentrations for eight allergens in healthy nonsedated dogs in the USA. **Veterinary Dermatology**, v. 29, n. 2, p. 117–e47, 2018.

CARVALHO, V. O.; SOLÉ, D.; ANTUNES, A. A.; BAU, A. E. K.; KUSCHNIR, F. C.; MALLOZI, M. C.; MARKUS, J. R.; SILVA, M. G. N. E.; PIRES, M. C.; MELLO, M. E. E. A.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; SARINHO, E. S. C.; CHONG-NETO, H. J.; SILVA, L. R.; RUBINI, N. P. M. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 2, p. 131–156, 2017.

CAVE, N. J. Hydrolyzed Protein Diets for Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 36, n. 6, p. 1251–1268, 2006.

CHAMBERLAIN, K. W. Clinical signs and diagnosis of atopic disease in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 19, n. 1–12, p. 493–505, 1978.

CHESNEY, C. J. Food sensitivity in the dog: A quantitative study. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, n. 5, p. 203–207, 2002.

COUNCIL, N. R. **Nutrient Requirements of Dogs and Cats**. Washington, DC: The National Academies Press, 2006.

COYNER, K.; SCHICK, A. Hair and saliva test fails to identify allergies in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 60, n. 2, p. 121–125, 2019.

CRAIG, J. M. Food intolerance in dogs and cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 60, n. 2, p. 77–85, 2019.

CRESPO, J. F.; JAMES, J. M.; RODRIGUEZ, J. Diagnosis and therapy of food allergy. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 48, n. 5, p. 347–355, 2004. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/mnfr.200400019>>.

DAY, M. J. The canine model of dietary hypersensitivity. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 64, n. 4, p. 458–464, 2005.

DENADAI, V. B. B.; L, L. T.; SANTOS, M. F. de P.; DE-CAMARGOS, A. F. F.; BELARMINO, A. L. B.; SILVEIRA, P. S.; PEREIRA, V. A. R.; FERNANDES, F. ma R. Dermatite de contato por corticoide em pacientes com dermatite atópica. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)**, v. 3, n. 1, p. 70–76, 2019.

DU TOIT, G.; TSAKOK, T.; LACK, S.; LACK, G. Prevention of food allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 137, n. 4, p. 998–1010, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.005>>.

FASCETTI, A. J.; DELANEY, S. J. **Applied Veterinary Clinical Nutrition**. First ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2012.

FAVROT, C.; STEFFAN, J.; SEEWALD, W.; PICCO, F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 23–30, 2010.

FEDIAF. FEDIAF Scientific Advisory Board Nutritional Guidelines for Complete and Complementary Pet Food for cats and dogs. n. September, p. 1–96, 2020.

FOETISCH, K.; WESTPHAL, S.; LAUER, I.; RETZEK, M.; ALTMANN, F.; KOLARICH, D.; SCHEURER, S.; VIETHS, S. Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 111, n. 4, p. 889–896, 2003.

FUJIMURA, M.; MASUDA, K.; HAYASHIYA, M.; OKAYAMA, T. Flow cytometric analysis of lymphocyte proliferative responses to food allergens in dogs with food allergy. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 73, n. 10, p. 1309–1317, 2011.

GASCHEN, F. P.; MERCHANT, S. R. Adverse Food Reactions in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 41, n. 2, p. 361–379, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.02.005>>.

HARDY, J. I.; HENDRICKS, A.; LOEFFLER, A.; CHANG, Y. M.; VERHEYEN, K. L.; GARDEN, O. A.; BOND, R. Food-specific serum IgE and IgG reactivity in dogs with and without skin disease: Lack of correlation between laboratories. **Veterinary Dermatology**, v. 25, n. 5, p. 447–e70, 2014.

HARVEY, R. G. Food allergy and dietary intolerance in dogs: A report of 25 cases. **Journal of Small Animal Practice**, v. 34, n. 4, p. 175–179, 1993.

HENSEL, P.; SANTORO, D.; FAVROT, C.; HILL, P.; GRIFFIN, C. Canine atopic dermatitis: Detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 1, p. 1–13, 2015. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1186/s12917-015-0515-5>>.

HILL, D. J.; HEINE, R. G.; HOSKING, C. S. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 15, n. 5, p. 435–441, 2004.

HILL, P. B.; LO, A.; HUNTLEY, C. A. N. E. S.; MOREY, V.; RAMSEY, S.; RICHARDSON, C.; SMITH, D. J.; SUTTON, C.; TAYLOR, M. D.; THORPE, E.; TIDMARSH, R.; WILLIAMS, V. Erratum: Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice (Veterinary Record (2006) vol. 158 (232-236)). **Veterinary Record**, v. 158, n. 22, p. 763, 2006.

HILLIER, A.; GRIFFIN, C. E. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): Is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions? **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3–4, p. 227–231, 2001a.

HILLIER, A.; GRIFFIN, C. E. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): Incidence and prevalence. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 81, n. 3–4, p. 147–151, 2001b.

HILLIER, A.; KWOCKKA, K. W.; PINCHBECK, L. R. Reactivity to intradermal injection of extracts of *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, house dust mite mix, and house dust in dogs suspected to have atopic dermatitis: 115 cases (1998-1998). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 4, p. 536–540, 2000.

HORVATH-UNGERBOECK, C.; WIDMANN, K.; HANDL, S. Detection of DNA from undeclared animal species in commercial elimination diets for dogs using PCR. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 4, p. 373-e86, 2017.

ISHIDA, R.; MASUDA, K.; KURATA, K.; OHNO, K.; TSUJIMOTO, H. Lymphocyte Blastogenic Responses to Inciting Food Allergens in Dogs with Food Hypersensitivity. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 1, p. 25–30, 2004.

ITOH, T. Erythema Multiforme Possibly Triggered by Food Substances in a Dog. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 68, n. 8, p. 869–71, 2006.

JEFFERS, J. G.; MEYER, E. K.; SOSIS, E. J. Responses of dogs with food allergies to single-ingredient dietary provocation. **J Am Vet Med Assoc**, v. 209, n. 3, p. 608–11, 1996.

JEFFERS, J. G.; SHANLEY, K. J.; MEYER, E. K. Diagnostic testing of dogs for food hypersensitivity. **J Am Vet Med Assoc**, v. 198, n. 2, p. 245–50., 1991.

JOHANSEN, C.; MARIANI, C.; MUELLER, R. S. Evaluation of canine adverse food reactions by patch testing with single proteins, single carbohydrates and commercial foods. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 5, p. 109–473, 2017.

KAWANO, K.; OUMI, K.; ASHIDA, Y.; HORIUCHI, Y.; MIZUNO, T. The prevalence of dogs with lymphocyte proliferative responses to food allergens in canine allergic dermatitis. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 16, n. 4, p. 735–739, 2013.

KAZIMIERSKA, K.; BIEL, W.; WITKOWICZ, R.; KARAKULSKA, J.; STACHURSKA, X. Evaluation of nutritional value and microbiological safety in commercial dog food. **Veterinary Research Communications**, n. 0123456789, 2021. Disponível em:



<<https://doi.org/10.1007/s11259-021-09791-6>>.

KIM, E. H.; BIRD, J. A.; KULIS, M.; LAUBACH, S.; PONS, L.; SHREFFLER, W.; STEELE, P.; KAMILARIS, J.; VICKERY, B.; BURKS, A. W. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Clinical and immunologic evidence of desensitization. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 3, p. 640-646.e1, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1083>>.

KUNKLE, G.; HORNER. Validity of skin testing for the diagnosis of food allergy in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 200, p. 677–680, 1992.

LACHAPPELLE, J.-M.; MAIBACH, H. I. **Patch Testing and Prick Testing - A Practical Guide**. Second ed. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2009.

LACK, G. Update on risk factors for food allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 5, p. 1187–1197, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.036>>.

LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for dogs. **Canine Practice**, v. 22, n. 4, p. 10–15, 1997.

LIEBERMAN, J. A.; SICHERER, S. H. Diagnosis of food allergy: Epicutaneous skin tests, in vitro tests, and oral food challenge. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 11, n. 1, p. 58–64, 2011.

LOPES, L. K.; ROSÁRIO, C. S.; RIEDI, C. A.; JOSÉ, H.; NETO, C.; ROSÁRIO, N. A. Dispositivos únicos ou múltiplos para testes cutâneos alérgicos em crianças ? v. 2, n. 1, p. 116–122, 2018.

MAINA, E.; COX, E. A double blind, randomized, placebo controlled trial of the efficacy, quality of life and safety of food allergen-specific sublingual immunotherapy in client owned dogs with adverse food reactions: A small pilot study. **Veterinary Dermatology**, 2016.

MARSELLA, R. Advances in our understanding of canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, n. February, 2021.

MASUDA, K.; SATO, A.; TANAKA, A.; KUMAGAI, A. Hydrolyzed diets may stimulate food-reactive lymphocytes in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 82, n. 2, p. 177–183, 2020.

MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 7th. ed. [s.l.] Saunders, 2012.

MUELLER, R. S.; OLIVRY, T. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals ( 4 ): can we diagnose adverse food reactions in dogs and cats with in vivo or in vitro tests ? p. 1–5, 2017.

MUELLER, R. S.; OLIVRY, T.; PRÉLAUD, P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (2): Common food allergen sources in dogs and cats. **BMC Veterinary Research**, v. 12, n. 1, p. 10–13, 2016a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12917-016-0633-8>>.

MUELLER, R. S.; OLIVRY, T.; PRÉLAUD, P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals ( 2 ): common food allergen sources in dogs and cats. **BMC Veterinary Research**, p. 10–13, 2016b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12917-016-0633-8>>.

MUELLER, R. S.; UNTERER, S. Adverse food reactions: Pathogenesis, clinical signs, diagnosis and alternatives to elimination diets. **Veterinary Journal**, v. 236, p. 89–95, 2018a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.04.014>>.

MUELLER, R. S.; UNTERER, S. Adverse food reactions: Pathogenesis, clinical signs, diagnosis and alternatives to elimination diets. **The Veterinary Journal**, v. 236, p. 89–95, 2018b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.04.014>>.

MURARO, A.; HALKEN, S.; ARSHAD, S. H.; BEYER, K.; DUBOIS, A. E. J.; DU TOIT, G.; EIGENMANN, P. A.; GRIMSHAW, K. E. C.; HOEST, A.; LACK, G.; O'MAHONY, L.; PAPADOPOULOS, N. G.; PANESAR, S.; PRESCOTT, S.; ROBERTS, G.; DE SILVA, D.; VENTER, C.; VERHASSELT, V.; AKDIS, A. C.; SHEIKH, A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 69, n. 5, p. 590–601, 2014.

NESBITT, G. H.; ACKERMAN, L. **Canine & Feline Dermatology: Diagnosis and Treatment**. 1st. ed. [s.l.] Veterinary Learning Systems, 1998.

NWARU, B. I.; HICKSTEIN, L.; PANESAR, S. S.; ROBERTS, G.; MURARO, A.; SHEIKH, A. Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 69, n. 8, p. 992–1007, 2014.

OLIVRY, T.; BEXLEY, J.; MOUGEOT, I. Extensive protein hydrolyzation is indispensable to prevent IgE-mediated poultry allergen recognition in dogs and cats. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, p. 1–9, 2017.

OLIVRY, T.; BIZIKOVA, P. A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 31–40, 2010.

OLIVRY, T.; DEBOER, D. J. .; PRÉLAUD, P.; BENSIGNOR, E. Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse. In: ESVD and ACVD Journal Compilation, **Anais...**2007.

OLIVRY, T.; DEBOER, D. J.; FAVROT, C.; JACKSON, H. A.; MUELLER, R. S.; NUTTALL, T.; PRÉLAUD, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 3, p. 233–248, 2010.

OLIVRY, T.; MUELLER, R. S. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (3): Prevalence of cutaneous adverse food reactions in dogs and cats. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, p. 13–16, 2017.

OLIVRY, T.; MUELLER, R. S. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (5): Discrepancies between ingredients and labeling in commercial pet foods. **BMC Veterinary Research**, v. 14, n. 1, p. 1–5, 2018.

OLIVRY, T.; MUELLER, R. S. Critically Appraised Topic on Adverse Food Reactions of Companion Animals (8): Storage Mites in Commercial Pet foods. **BMC Veterinary Research**, v. 15, n. 1, p. 1–5, 2019.

OLIVRY, T.; MUELLER, R. S. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (9): Time to flare of cutaneous signs after a dietary challenge in dogs and cats with food allergies. **BMC Veterinary Research**, v. 16, n. 1, p. 1–4, 2020.

OLIVRY, T.; MUELLER, R. S.; PRÉLAUD, P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (1): Duration of elimination diets. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 1, p. 10–12, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12917-015-0541-3>>.

PATERSON, S. Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 36, p. 529–534, 1995.

PATTI, M. L.; DE ROSE, C.; BRANCATO, F.; GAMBACORTA, A.; SOPO, S. M. Sensitivity of prick test with walnut commercial extracts and of prick by prick with raw walnut compared with open food challenge in walnut allergy. **Acta Biomedica**, v. 92, n. S1, 2021.

PICCO, F.; ZINI, E.; NETT, C.; NAEGELI, C.; BIGLER, B.; RÜFENACHT, S.; ROOSJE, P.; GUTZWILLER, M. E. R.; WILHELM, S.; PFISTER, J.; MENG, E.; FAVROT, C. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. **Veterinary Dermatology**, v. 19, n. 3, p. 150–155, 2008.

PLANT, J. D.; GORTEL, K.; KOVALIK, M.; POLISSAR, N. L.; NERADILEK, M. B. Development and validation of the Canine Atopic Dermatitis Lesion Index, a scale for the rapid scoring of lesion severity in canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 23, n. 6, 2012.

PROVERBIO, D.; PEREGO, R.; SPADA, E.; FERRO, E. Prevalence of adverse food reactions in 130 dogs in Italy with dermatological signs: A retrospective study. **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, n. 7, p. 370–374, 2010.

PUCHEU-HASTON, C. M.; BIZIKOVA, P.; EISENSCHENK, M. N. C.; SANTORO, D.; NUTTALL, T.; MARSELLA, R. Review: The role of antibodies, autoantigens and food allergens in canine atopic dermatitis. **Veterinary Dermatology**, v. 26, n. 2, p. 115–e30, 2015.

RENZ, H.; ALLEN, K. J.; SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A.; LACK, G. Food allergy. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, p. 1–20, 2018a.


RENZ, H.; ALLEN, K. J.; SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A.; LACK, G.; BEYER, K.; OETTGEN, H. C. Food allergy. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, 2018b.

RICCI, R.; GRANATO, A.; VASCELLARI, M.; BOSCARATO, M.; PALAGIANO, C.; ANDRIGHETTO, I.; DIEZ, M.; MUTINELLI, F. Identification of undeclared sources of animal origin in canine dry foods used in dietary elimination trials. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 97, n. SUPPL.1, p. 32–38, 2013.

RIDOLO, E.; MARTIGNAGO, I.; SENNA, G.; RICCI, G. Scombroid syndrome: It seems to be fish allergy but it isn't. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 16, n. 5, p. 516–521, 2016.

ROITEL, O.; BONNARD, L.; STELLA, A.; SCHILTZ, O.; MAURICE, D.; DOUCHIN, G.; JACQUENET, S.; FAVROT, C.; BIHAIN, B. E.; COUTURIER, N. Detection of IgE-reactive proteins in hydrolysed dog foods. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 6, p. 589–e143, 2017.

RONDELLI, M. C. H.; OLIVEIRA, M. C. de C.; SILVA, F. L. da; PALACIOS JUNIOR, R. J. G.; PEIXOTO, M. C.; CARCIOFI, A. C.; TINUCCI-COSTA, M. A retrospective study of canine cutaneous food allergy at a Veterinary Teaching Hospital from Jaboticabal, São Paulo, Brazil. **Ciência Rural**, v. 45, n. 10, p. 1819–1825, 2015.

- ROSSER, E. J. Diagnostic Workup of Food Hypersensitivity. **Veterinary Allergy**, p. 119–123, 2013.
- ROSSI, M. A.; MESSINGER, L.; OLIVRY, T.; HOONTRAKOON, R. A pilot study of the validation of percutaneous testing in cats. 2013.
- ROSTAHER, A.; HOFER-INTEEWORN, N.; KÜMMERLE-FRAUNE, C.; FISCHER, N. M.; FAVROT, C. Triggers, risk factors and clinico-pathological features of urticaria in dogs – a prospective observational study of 24 cases. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 1, p. 38-e9, 2017.
- RYBNÍČEK, J.; LAU-GILLARD, P. J.; HARVEY, R.; HILL, P. B. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 2, p. 115–122, 2009.
- SALZO, P. S.; LARSSON, C. E. Hipersensibilidade alimentar em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, n. 3, p. 598–605, 2009.
- SARIDOMICHELAKIS, M. N.; KOUTINAS, A. F.; GIOULEKAS, D.; LEONTIDIS, L. Canine atopic dermatitis in Greece: Clinical observations and the prevalence of positive intradermal test reactions in 91 spontaneous cases. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 69, n. 1, p. 61–73, 1999.
- SHEPHERD, M. Canine and Feline Obesity Management. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 51, n. 3, p. 653–667, 2021.
- SHIMAKURA, H.; KAWANO, K. Results of food challenge in dogs with cutaneous adverse food reactions. **Veterinary Dermatology**, n. December 2020, p. 1–6, 2021.
- SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 104, n. 3 SUPPL., p. 114–122, 1999.
- SILVA, R. de S. e; PAES, Â. T.  Por Dentro da Estatística: teste de concordância de Kappa. **Educ. Contin. Saúde einstein**, v. 10, n. 4, p. 165–166, 2012. Disponível em: <papers2://publication/uuid/3E5F4C37-E639-43D6-89C9-96597CA6AB40>.
- SOLÉ, D.; RODRIGUES SILVA, L.; COCCO, R. R.; FERREIRA, C. T.; SARNI, R. O.; OLIVEIRA, L. C.; PASTORINO, A. C.; WEFFORT, V.; MORAIS, M. B.; PAES BARRETO, B.; OLIVEIRA, J. C.; PAULA, A.; CASTRO, M. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. **Arq Asma Alerg Imunol**, v. 2, n. 1, p. 39–82, 2018a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20180005>>.
- SOLÉ, D.; RODRIGUES SILVA, L.; COCCO, R. R.; FERREIRA, C. T.; SARNI, R. O.; OLIVEIRA, L. C.; PASTORINO, A. C.; WEFFORT, V.; MORAIS, M. B.; PAES BARRETO, B.; OLIVEIRA, J. C.; PAULA, A.; CASTRO, M. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. **Arq Asma Alerg Imunol**, v. 2, n. 1, p. 7–38, 2018b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20180005>>.
- SOUZA, T. M.; FIGHERA, R. A.; SCHMIDT, C.; RÉQUIA, A. H.; BRUM, J. S.; MARTINS, T. B.; BARROS, C. S. L. Prevalência das dermatopatias não-tumorais em cães do município de Santa Maria, Rio Grande do Sul (2005-2008). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 2, p. 157–162, 2009.

STOCKMAN, J.; FASCETTI, A. J.; KASS, P. H.; LARSEN, J. A. Evaluation of recipes of home-prepared maintenance diets for dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 242, n. 11, p. 1500–1505, 2013.

TAYLOR, S. L.; LEMANSKE, R. F.; BUSH, R. K.; BUSSE, W. W. Food allergens: structure and immunologic properties. **Annals of allergy**, v. 59, n. 5 Pt 2, p. 93–9, nov. 1987. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3688576>>. Acesso em: 1 out. 2018.

TORDESILLAS, L.; BERIN, M. C.; SAMPSON, H. A. Immunology of Food Allergy. **Immunity**, v. 47, n. 1, p. 32–50, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.07.004>>.

UDRAITE VOVK, L.; WATSON, A.; DODDS, W. J.; KLINGER, C. J.; CLASSEN, J.; MUELLER, R. S. Testing for food-specific antibodies in saliva and blood of food allergic and healthy dogs. **Veterinary Journal**, v. 245, p. 1–6, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.12.014>>.

VAN BREE, F. P. J.; BOKKEN, G. C. A. M.; MINEUR, R.; FRANSSEN, F.; OPSTEEGH, M.; VAN DER GIESSEN, J. W. B.; LIPMAN, L. J. A.; OVERGAAUW, P. A. M. Zoonotic bacteria and parasites found in raw meat-based diets for cats and dogs. **The Veterinary record**, v. 182, n. 2, p. 50, 2018.

VANDRESEN, G.; FARIAS, M. R. Efficacy of hydrolyzed soy dog food and homemade food with original protein in the control of food-induced atopic dermatitis in dogs 1. **Pesq. Vet. Bras**, v. 38, n. 7, p. 1389–1393, 2018.

YAZBEK, A. V. B.; LARSSON, C. E. Evaluation of the clinical efficacy of cyclosporine in atopic dogs treatment. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 49, n. 5, p. 360–366, 2012.

YU, W.; FREELAND, D. M. H.; NADEAU, K. C. Food allergy: Immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 12, p. 751–765, 2016a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nri.2016.111>>.

YU, W.; FREELAND, D. M. H.; NADEAU, K. C. Food allergy : immune mechanisms , diagnosis and immunotherapy. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 12, p. 751–765, 2016b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nri.2016.111>>.

YUNGINGER, J. W.; AHLSTEDT, S.; EGGLESTON, P. A.; HOMBURGER, H. A.; NELSON, H. S.; OWNBY, D. R.; PLATTS-MILLS, T. A. E.; SAMPSON, H. A.; SICHERER, S. H.; WEINSTEIN, A. M.; WILLIAMS, P. B.; WOOD, R. A.; ZEIGER, R. S. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 105, n. 6 II, p. 1077–1084, 2000.

## ANEXOS

### ANEXO A – Índice Lesional da Dermatite Atópica Canina (CADLI)

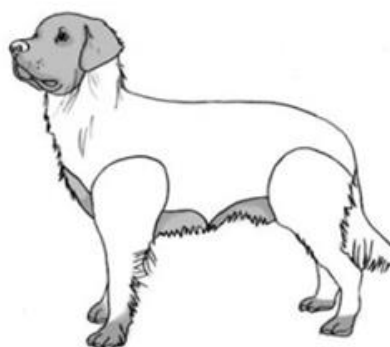
#### Canine Atopic Dermatitis Lesion Index (CADLI)

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

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

Consult the CADLI Guide for examples of lesion scoring.

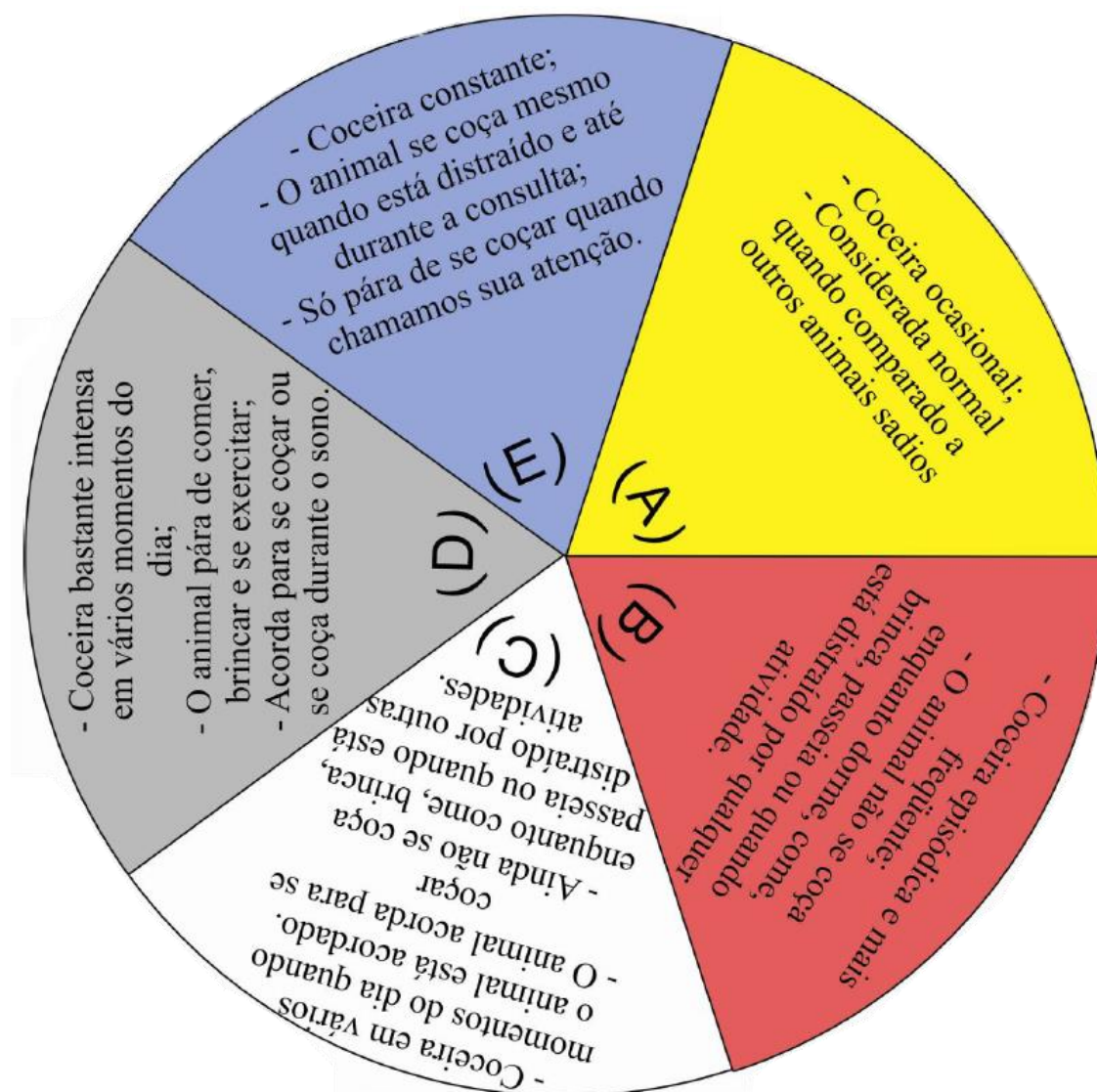
Body region	Erythema excoriation erosion  0-5	Alopecia lichenification hyperpigmentation  0-5
Head & Pinnae		
Forefeet		
Hind feet		
Ventral thorax & Axillae		
Ventral abdomen & Inguinal		
<b>Sub-totals 0-25</b>		
<b>Total 0-50</b>		



Marcel Kovalik

Fonte: (PLANT et al., 2012)

## ANEXO B – Escala Qualitativa de Prurido Corpóreo



Fonte: (YAZBEK; LARSSON, 2012)

## ANEXO C – Escala Analógica Visual (VAS)

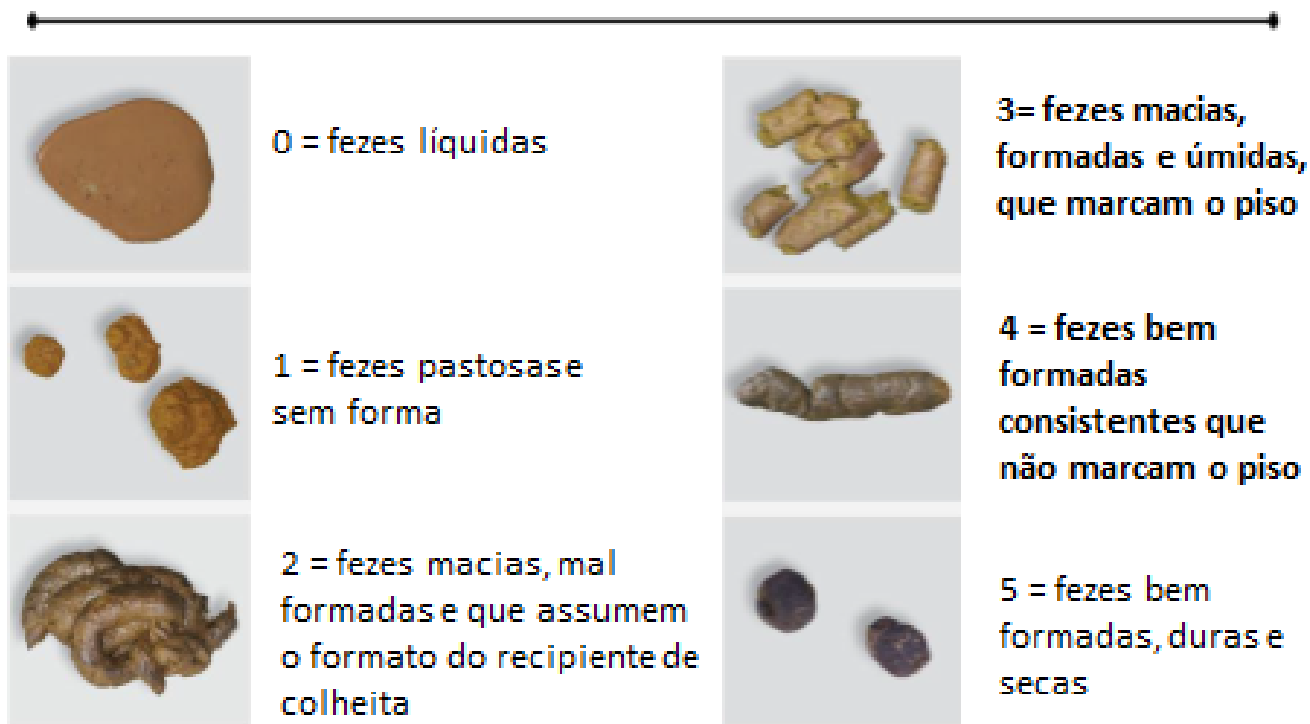
	<p>Coceira extremamente grave/praticamente contínua A coceira não cessa, independente do que esteja acontecendo, até mesmo na sala de consulta (o animal precisa ser contido fisicamente para parar de coçar-se)</p>
	<p>Coceira grave/episódios longos A coceira ocorre durante a noite (quando o animal é observado) e também enquanto se alimenta, brinca, se exercita ou é distraído</p>
	<p>Coceira moderada/episódios regulares A coceira ocorre durante a noite (quando o animal é observado), mas não ocorre enquanto se alimenta, brinca, se exercita ou é distraído</p>
	<p>Coceira leve/um pouco mais frequente O animal não se coça enquanto dorme, se alimenta, brinca, se exercita ou é distraído</p>
	<p>Coceira muito leve/apenas episódios ocasionais O animal tem se coçado um pouco mais do que costumava se coçar antes do problema dermatológico começar</p>
	<p>Cão normal – A coceira não é um problema</p>

Fonte: (RYBNÍČEK et al., 2009)



ANEXO D – Material visual apresentado para os proprietários para definição do escore fecal dos animais incluídos no estudo

## Escore de Fecal (EF)



Fonte:(CARCIOFI et al., 2008)