

Alergia ocular: Da abordagem clínica ao tratamento

Ocular allergy: From clinical approach to treatment

Data de receção / Received in: 17/10/2022

Data de aceitação / Accepted for publication in: 26/09/2023

Rev Port Imunoalergologia 2024; 32 (1): 9-27

Diogo Mota¹ , Maria João Vasconcelos¹ , André Moreira^{1,2,3} , Luís Delgado^{1,2,4} , Jorge Palmares⁵ , Diana Silva^{1,2} 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

² Serviço de Imunologia Básica e Clínica, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

³ EPIUnit – Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁴ CINTESIS@RISE, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁵ Oftalmologia, Hospital Lusíadas Porto, Porto, Portugal

Contribuição dos autores: Diogo Mota – participou na redação do manuscrito e revisão de versões; Maria João Vasconcelos – participou na redação do manuscrito e revisão de versões; André Moreira – participou na redação do manuscrito, revisão de versões, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final; Luís Delgado – participou na redação do manuscrito, revisão de versões, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final; Jorge Palmares – participou na redação do manuscrito, revisão de versões, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final; Diana Silva – participou na redação do manuscrito, revisão de versões e aprovação da versão final.

RESUMO

A alergia ocular engloba um espectro de patologias mediadas por mecanismos de hipersensibilidade imunológica e que afetam a superfície ocular. Os sintomas e sinais oculares como o prurido ou hiperemia conjuntival são muitas vezes subvalorizados e subtratados apesar do seu impacto na qualidade de vida. As diferentes entidades englobadas na alergia ocular distinguem-se pelo seu mecanismo fisiopatológico e apresentação clínica. Para o seu diagnóstico, a história clínica e o exame objetivo são fundamentais, com eventual comprovação da existência de sensibilização a alérgenos, recorrendo a testes *in vivo* e/ou *in vitro* ou através de provas de provocação. O tratamento deve ser guiado pela gravidade clínica, inclui medidas não farmacológicas e farmacológicas e, em casos selecionados, imunoterapia com alérgenos. O presente artigo pretende perspetivar a atual abordagem multidisciplinar do doente com alergia ocular na prática clínica, no que concerne à sua fisiopatologia, classificação, diagnóstico e opções terapêuticas.

Palavras-chave: Alergia, conjuntivite alérgica, hipersensibilidade imediata, hipersensibilidade tardia, queratoconjuntivite.

© 2024 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2024.03.132>

ABSTRACT

Ocular allergy encompasses a spectrum of pathologies mediated by hypersensitivity mechanisms that affect the ocular surface. Ocular symptoms and signs such as itching or conjunctival hyperemia are often underestimated and undertreated despite their impact on quality of life. Ocular allergy encompasses different clinical entities differentiated by their underlying pathophysiological mechanism and clinical presentation. Regarding diagnosis, the clinical history and physical examination are essential, with the investigation of a possible allergic sensitization through in vivo and in vitro tests and/or specific provocation tests. Treatment should be guided by clinical severity, and includes non-pharmacological and pharmacological measures and, in selected cases, allergen immunotherapy. This review aims to present the current multidisciplinary clinical approach to ocular allergy, focusing on its pathophysiology, classification, diagnosis and therapeutic approaches.

Keywords: Allergic conjunctivitis, delayed hypersensitivity, immediate hypersensitivity, keratoconjunctivitis.

© 2024 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

Dentro das patologias mediadas por mecanismos de hipersensibilidade imunológica que afetam o olho, o termo alergia ocular engloba um espectro de patologias que afetam a superfície ocular, principalmente conjuntiva, córnea e pálpebra. Nos últimos anos, em paralelo com o aumento da incidência das doenças alérgicas, tem-se verificado um aumento dos sintomas oculares (1).

Devido à discrepância da nomenclatura usada para diferenciar as várias formas de alergia ocular, é difícil avaliar objetivamente a incidência de cada uma individualmente, tendo sido proposta uma nova nomenclatura em 2012 num *position paper* da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) (1). Contudo, a alergia ocular continua a ser pouco valorizada clinicamente. Num estudo realizado em Portugal verificou-se que a maioria dos doentes acaba por efetuar automedicação na presença de sintomas oculares (2) e dados semelhantes surgem num estudo populacional multicêntrico em Itália (3).

A conjuntivite alérgica é a entidade clínica mais comum de alergia ocular e encontra-se frequentemente associa-

da à rinite alérgica. Efetivamente, a maioria dos doentes com rinite alérgica apresentam concomitantemente conjuntivite alérgica (4,5). Contudo, é menos comum um doente apresentar sintomas conjuntivais sem sintomas nasais associados. Num estudo transversal, que incluiu dados de vários serviços de Oftalmologia de hospitais portugueses, verificou-se que cerca de 46% dos doentes com conjuntivite alérgica tinham também o diagnóstico de rinite alérgica e 15% tinham o diagnóstico de asma (2). Os sintomas oculares estão frequentemente associados a um impacto negativo na qualidade de vida do doente (6) e, paralelamente, parecem ser também um marcador de gravidade de doença alérgica, sendo mais frequentes em doentes com mais sintomas de rinite alérgica ou doença alérgica respiratória (7). Apesar do impacto nas atividades de vida diária e o impacto socioeconómico também associado à doença, esta patologia é frequentemente subdiagnosticada e conseqüentemente subtratada. Estima-se que até um terço dos doentes com alergia ocular não estejam diagnosticados e tratados (6,8).

O presente artigo pretende sensibilizar para a importância de uma abordagem multidisciplinar dos sinais e sintomas oculares, frequentemente subvalorizados e sub-

tratados na área das doenças alérgicas, essencial para um correto diagnóstico e terapêutica da alergia ocular. Através de uma revisão narrativa da evidência científica publicada até à data no que concerne à fisiopatologia, classificação, diagnóstico e tratamento das diferentes formas de alergia ocular, pretende perspetivar a atual abordagem do doente com alergia ocular na prática clínica.

METODOLOGIA

Foi efetuada uma revisão narrativa da literatura, recorrendo à base bibliográfica MEDLINE, onde foi pesquisado o termo *ocular allergy*, à data de 30 de novembro de 2021. Foram selecionados e analisados artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e outras revisões narrativas que abordassem as diferentes formas de alergia ocular, incluindo conjuntivite alérgica, queratoconjuntivi-

te e blefaroconjuntivite, sem restrição linguística. Foram também analisados outros artigos referenciados em artigos inicialmente selecionados. Foi priorizada a análise de artigos publicados nas duas últimas décadas e em revistas com elevado fator de impacto, mas também analisados artigos mais antigos com relevância histórica ou científica.

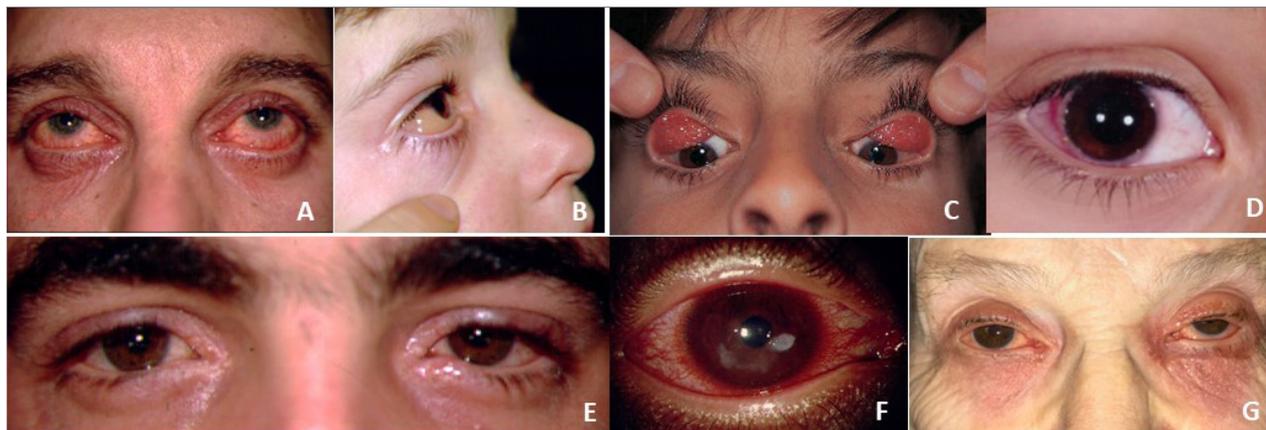
FISIOPATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

As diferentes entidades que são englobadas na alergia ocular distinguem-se pelo seu mecanismo fisiopatológico e apresentação clínica (1,9). Com base no mecanismo imunológico e apresentação clínica, um grupo de trabalho da EAACI (1) propôs uma classificação com cinco tipos clinicamente distintos (Tabela 1): conjuntivite alérgica sazonal (CAS); conjuntivite alérgica per anual (CAP); queratoconjuntivite vernal (QCV); queratoconjuntivite atópica (QCA);

Tabela 1. Características clínicas das principais formas de alergia ocular, incluindo o mecanismo de hipersensibilidade subjacente e apresentação oftalmológica. Adaptado de (1).

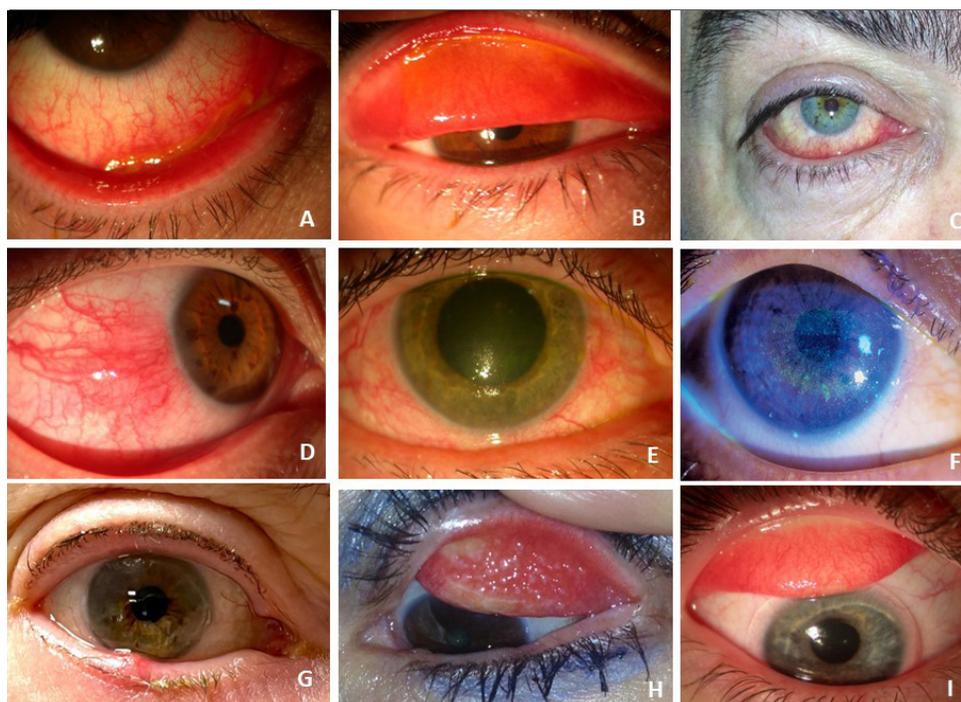
	CAS	CAP	QCV	QCA	BCC
Apresentação	Intermitente	Persistente	Persistente ± exacerbações intermitentes	Crónica	Crónica ± exacerbações intermitentes
Mecanismo	IgE-mediado		IgE e não-IgE-mediado	IgE e não-IgE-mediado	Não-IgE-mediado
Contexto	Atopia		Criança ± atopia	Adulto ± atopia	Sem história de atopia
Características específicas	Testes cutâneos e IgE específicas positivas		Agravamento nos meses quentes; fotossensibilidade	História de dermatite atópica	Uso de colírios/ tópicos oculares
Exame ocular	Edema palpebral; hiperemia conjuntival e quemose; ± Foliculos e/ou papilas na conjuntiva		Edema palpebral e pseudoptose; papilas gigantes na conjuntiva; nódulos de Trantas; QSP ± úlcera ± placa vernal	Eczema palpebral +blefarite papilas ± fibrose da conjuntiva ± nódulos de Trantas QSP, úlcera, placa, opacidades, neovascularização	Eritema/ eczema da pálpebra; ± hiperemia, foliculos

BCC – Blefaroconjuntivite de contacto; CAP – conjuntivite alérgica per anual; CAS – Conjuntivite alérgica sazonal; QCA – queratoconjuntivite atópica; QCV – queratoconjuntivite vernal; QSP – queratite superficial punctiforme



(A) conjuntivite alérgica perianual e conjuntivite alérgica sazonal, que em fase aguda podem acompanhar-se de quemose intensa da conjuntiva (B); (C) queratoconjuntivite vernal com papilas gigantes tarsais e nódulos de Horner-Trantas na zona límbica da conjuntiva (D); (E) queratoconjuntivite atópica com hiperemia conjuntival e eczema palpebral, podendo associar-se a queratopatia severa e úlcera da córnea (F); (G) blefarconjuntivite de contacto associada à aplicação de tópicos oculares

Figura 1. Apresentação oftalmológica dos cinco distintos fenótipos da alergia ocular



(A) conjuntivite infecciosa por adenovírus com hiperemia bulbar e tarsal (B) intensas, com apresentação unilateral (C); (D) episclerite e (E) hiperemia conjuntival do olho seco com queratopatia (F) no contexto de doenças autoimunes; (G) blefarite; (H) conjuntivite gigante-papilar associada ao uso de lentes de contacto (I)

Figura 2. Várias patologias podem apresentar sinais e sintomas similares à alergia ocular

e Blefarconjuntivite de Contacto (BCC) (Figura 1). A Conjuntivite Giganto-Papilar (CGP) é frequentemente associada à alergia ocular na literatura por ter uma apresentação clínica semelhante; contudo, resulta de um mecanismo de hipersensibilidade não alérgico, não se tratando de uma forma de verdadeira alergia ocular (Figura 2).

A superfície ocular é um local imunologicamente ativo, pelo seu constante contacto direto com o meio ambiente (10). O mecanismo de hipersensibilidade mais frequentemente identificado na alergia ocular é mediado pela imunoglobulina E (IgE) – reação de hipersensibilidade de tipo I. Porém, mecanismos de alergia não IgE mediados, mecanismos mistos e de hipersensibilidade não alérgica também estão descritos (Figura 3) (1).

Na **alergia ocular mediada por IgE**, a conjuntivite alérgica (sazonal e perianual) é o tipo mais característico, sendo a ativação dos mastócitos da conjuntiva pelas IgE específicas responsável pelos sintomas imediatos desencadeados pela exposição ao alérgeno em cau-

sa. Estão descritas duas fases da resposta alérgica nesta entidade. Na fase imediata, o reconhecimento do alérgeno por anticorpos IgE específicos ligados a recetores de alta afinidade presentes na membrana dos mastócitos conjuntivais leva à sua ativação, conduzindo a uma rápida desgranulação, com libertação de mediadores vasoativos e pró-inflamatórios, como a histamina e metabólitos do ácido araquidónico. Esta resposta imediata apresenta uma duração de cerca de 20-30 minutos (6). A fase tardia deste mecanismo é desencadeada pelo influxo de outras células inflamatórias, atraídas pelas citocinas e quimiocinas libertadas pelos mastócitos na fase imediata, principalmente citocinas de perfil tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13) (9,11). Eosinófilos, basófilos e neutrófilos aparecem 6 a 10 horas após a fase imediata, seguidos por linfócitos e monócitos conduzindo a uma amplificação da resposta alérgica. A ativação local destas células inflamatórias leva à produção de mais citocinas, o que resulta não só no prolongamento dos

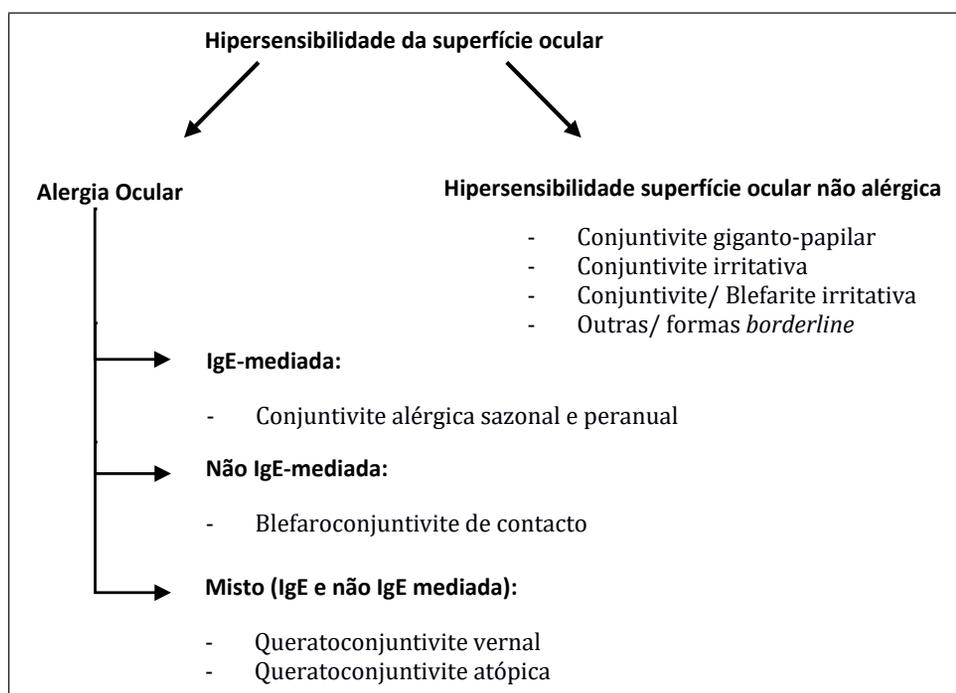


Figura 3. Classificação da alergia ocular baseada na fisiopatologia e mecanismo de hipersensibilidade (Adaptado de (1))

sintomas como na evolução para um processo inflamatório crónico, particularmente no contexto de exposição contínua ao alérgeno (12).

Na queratoconjuntivite vernal e atópica pode verificar-se uma coexistência de alergia ocular IgE e não IgE mediada. Estas são formas de alergia ocular mais persistentes que a conjuntivite alérgica, podendo estar associadas a complicações mais graves, nomeadamente pelo importante atingimento da córnea. Os mecanismos de **alergia ocular não IgE mediados** envolvem a ação de células do sistema imune, como linfócitos T, macrófagos, neutrófilos e eosinófilos. A ativação direta de células T *helper* (Th1 ou Th2) ou das células dendríticas pelos antígenos pode ser outro mecanismo presente na fisiopatologia da queratoconjuntivite, principalmente nos doentes sem evidência de sensibilização alérgica IgE mediada. A fase mediada pelas células do sistema imune pode ser considerada similar à fase tardia da conjuntivite alérgica, responsável pela inflamação persistente e fenótipo mais grave da queratoconjuntivite. Na inflamação alérgica crónica verifica-se um estado de ativação persistente de mastócitos, eosinófilos e linfócitos (principalmente Th2), com evolução para fibrose e desenvolvimento folicular (13).

A blefaroconjuntivite de contacto é um exemplo de entidade em que os mecanismos não IgE mediados estão presentes, sendo causada uma reação de hipersensibilidade tardia, mediada por células T. Neste caso, as células T (principalmente Th1) reagem a haptenos, que se tornam imunogénicos após a ligação a outras proteínas, e iniciam o mecanismo imunológico, com a libertação de citocinas pró-inflamatórias (13).

Recentemente, na base fisiopatológica da alergia ocular têm sido reportados mecanismos adicionais, entre os quais tem sido atribuído um papel central à disfunção da barreira epitelial (14). A disfunção da unidade trófica epitélio-mesenquimatosa tem um papel fulcral na disfunção da superfície ocular externa, na qual o impacto ambiental dos alérgenos, patogénicos e poluentes na alteração do microbioma e da resposta inflamatória parecem ter também um papel relevante.

PRINCIPAIS “SÍNDROMES DE ALERGIA OCULAR”

Conjuntivite alérgica (sazonal e per anual)

A conjuntivite alérgica é a forma mais frequente de alergia ocular, classificando-se em sazonal ou per anual de acordo com o período predominante da sintomatologia clínica. Estima-se que pelo menos 20% da população sofra de conjuntivite alérgica, sendo a forma sazonal a mais frequente (4,15). Esta patologia é comum em jovens, com 80% a desenvolver sintomas antes dos 20 anos e com domínio no sexo feminino (1,13). Os sinais e sintomas são idênticos nas formas sazonal e per anual. O fenótipo de conjuntivite alérgica sazonal associa-se sobretudo à sensibilização a pólenes, sendo os sintomas mais frequentes nos meses de maior exposição, em particular na primavera e outono. Na conjuntivite alérgica per anual, a sintomatologia pode persistir ao longo de todo o ano e é frequente encontrar-se sensibilização a ácaros, epitélios de animais ou fungos (1). A intensidade dos sintomas depende diretamente da intensidade da exposição aos alérgenos desencadeantes.

O prurido ocular, geralmente bilateral, é uma das principais manifestações de alergia ocular; outros sinais e sintomas são a hiperemia conjuntival, lacrimejo e ardor ocular, quemose e edema palpebral (8). Pode haver uma hipertrofia papilar ligeira da conjuntiva tarsal, contudo menos exuberante que na queratoconjuntivite. O atingimento da córnea é raro, sendo, por outro lado, frequente a associação a clínica de rinite alérgica (13).

Queratoconjuntivite vernal

A queratoconjuntivite vernal é uma forma rara de alergia ocular nos países ocidentais. Estima-se que a sua prevalência na Europa seja de 1,2 a 3,2 casos/10 000 habitantes, sendo mais prevalente e grave nas regiões mais áridas do globo (16-18). Este fenótipo consiste numa forma persistente e grave de alergia ocular com domínio em crianças e adolescentes do sexo masculino, surgindo tipicamente a partir dos 4-12 anos e tendendo a desapa-

recer na puberdade (19). Aproximadamente metade dos doentes apresenta antecedentes de asma, rinite alérgica ou dermatite atópica, sendo que nos restantes o estudo alergológico é negativo (1,20).

A sua apresentação também pode ser sazonal (da primavera até ao final do verão, durante as temperaturas mais quentes) ou perianual, com agravamento nos meses quentes. A clínica é tipicamente bilateral, com atingimento da córnea frequente. Caracteristicamente, apresenta-se com prurido intenso, associado a hiperemia conjuntival com fotofobia extrema, blefaroespasma, lacrimejo, ardor, sensação de corpo estranho e visão turva. Os sintomas são frequentemente desencadeados por contacto com alérgenos, mas também pelo contacto com estímulos não específicos, como a luz solar, vento ou poeira. A acumulação de células Th2 CD4+ na conjuntiva parece estar subjacente à hipersensibilidade a estímulos inespecíficos que contactem com a conjuntiva (21,22). No exame ocular, é possível observar a presença de hipertrofia papilar, *cobblestones*, que são lesões na conjuntiva tarsal, com padrão em "pedras de calçada", correspondendo a infiltrados de matriz extracelular com proliferação de fibroblastos e que são o resultado do processo inflamatório intersticial (1,8). Secreções mucosas também estão frequentemente presentes nas papilas hipertrofiadas, com consequente pseudoptose palpebral causada pelo edema papilar. Neste caso, o envolvimento tarsal unilateral não é incomum, sobretudo nas fases iniciais da doença. Os nódulos de Horner-Trantas são infiltrados amarelo-acinzentados de aspeto gelatinoso, presentes na zona límbica da conjuntiva, correspondendo a eosinófilos degenerados, fibroblastos e epitélio necrosado (Figura 1). Estes nódulos são múltiplos e transitórios, aparecendo na fase ativa da doença e desaparecendo com a regressão dos sintomas (23). O envolvimento da córnea ocorre sob a forma de uma queratite superficial punctiforme, podendo evoluir para macroerosões epiteliais, placas ou úlceras de forma arredondada *em escudo* persistentes e não cicatrizantes. As pequenas úlceras corneanas podem coalescer, afetando a visão e requerendo intervenção cirúrgica oftalmoló-

gica. O *pannus* neovascular superior também é um sinal frequentemente encontrado.

Estão descritas duas formas de apresentação clínica de queratoconjuntivite vernal, que variam de acordo com a distribuição geográfica mas que podem coexistir: (i) a forma tarsal, que é a mais frequente de apresentação na Europa, caracterizada pelo aparecimento de papilas gigantes no tarso; (ii) a forma límbica, a apresentação mais comum na Ásia e África, geralmente mais ligeira do que a forma tarsal e onde tipicamente se encontram os nódulos de Horner-Trantas. A forma mista corresponde, então, à coexistência de características de ambas as formas (13,23).

Queratoconjuntivite atópica

A queratoconjuntivite atópica é considerada uma manifestação ocular da dermatite atópica, mas que pode ocorrer mesmo sem envolvimento cutâneo evidente. Apesar de 25-40% dos doentes com dermatite atópica apresentarem sintomas conjuntivais, a associação a esta forma grave de alergia ocular é menos comum (4,24,25). As manifestações ocorrem tipicamente em adultos (pico de incidência entre os 30-50 anos). Em cerca de 45% dos doentes não é detetada nenhuma sensibilização específica no estudo alergológico, embora a IgE total esteja aumentada com frequência (26).

A apresentação clínica é tipicamente bilateral, com atingimento corneano frequente e evolução para a cronicidade, podendo persistir toda a vida. Os sinais e sintomas comuns à QCV são o prurido intenso, a fotofobia, ardor e lacrimejo, hiperemia e edema conjuntival e hipertrofia papilar, mas sendo os nódulos de Horner-Trantas raros (1,13,26). Outro achado da QCA é a blefarite crónica. Frequentemente um dos sinais mais diferenciadores são a presença de eczema palpebral, associado a espessamento, liquenificação e mesmo fissuras. Também pode haver edema palpebral intermitente, resultante da inflamação crónica. Alterações da arquitetura das pálpebras devido ao estado inflamatório persistente pode levar ao desenvolvimento de ectrópio, entrópio ou triquiase. Apesar do

atingimento bilateral, a gravidade pode ser assimétrica. A região periorbitária também é comumente afetada. O atingimento corneano também é similar à QCV, com uma queratopatia punctiforme que pode evoluir para úlcera da córnea com neovascularização (Figura 1). Há um risco de desenvolvimento de complicações pela progressão da doença, como queratocone ou cataratas, associada também à utilização de corticoterapia prolongada (25).

Blefarconjuntivite de contacto

A blefarconjuntivite de contacto é uma forma de alergia ocular localizada na pálpebra e/ou conjuntiva que se encontra associada à aplicação de fármacos, conservantes ou cosméticos (1).

As pálpebras são particularmente suscetíveis a dermatite de contacto alérgica ou irritativa, sendo o eczema palpebral a manifestação típica deste fenótipo de alergia ocular, com ou sem conjuntivite associada (Figura 1). O prurido e ardor palpebral são os sintomas mais proeminentes, seguidos do lacrimejo, hiperemia ocular e hipertrofia papilar. A reação tende a ocorrer 2 a 5 dias após a exposição (13).

Outras “síndromes de alergia ocular”

Existem ainda alguns outros fenótipos de alergia ocular ou patologias com apresentação clínica semelhante menos abordados na prática clínica (1,10):

- **Conjuntivite alérgica ocupacional:** reação IgE-mediada a substâncias presentes no local de trabalho, ou a irritantes. Frequentemente, associada a rinite e asma ocupacional.
- **Conjuntivite induzida por fármacos:** reação tóxica ou de hipersensibilidade tardia associada ao uso de colírios. Apresenta-se com reação papilar intensa, hiperemia, queratite *punctata* difusa e, comumente, envolvimento palpebral.
- **Conjuntivite irritativa:** reação à exposição a substâncias tóxicas (única ou regular). Clinicamente semelhante à conjuntivite induzida por fármacos.

Diagnóstico diferencial

São várias as patologias que se podem apresentar com sinais e sintomas similares à alergia ocular (Figura 2).

Dentro dos vários tipos de alergia ocular, pode ser difícil, sobretudo numa fase inicial, fazer a distinção entre as várias entidades. Formas leves de queratoconjuntivite vernal podem ser confundidas com conjuntivite alérgica (1).

O diagnóstico diferencial de alergia ocular deve ser realizado com patologias que causem alteração do filme lacrimal (olho seco), patologias infecciosas agudas ou crónicas e algumas doenças inflamatórias e autoimunes, que se apresentam muitas vezes com hiperemia conjuntival (p.ex. episclerite) (8,27).

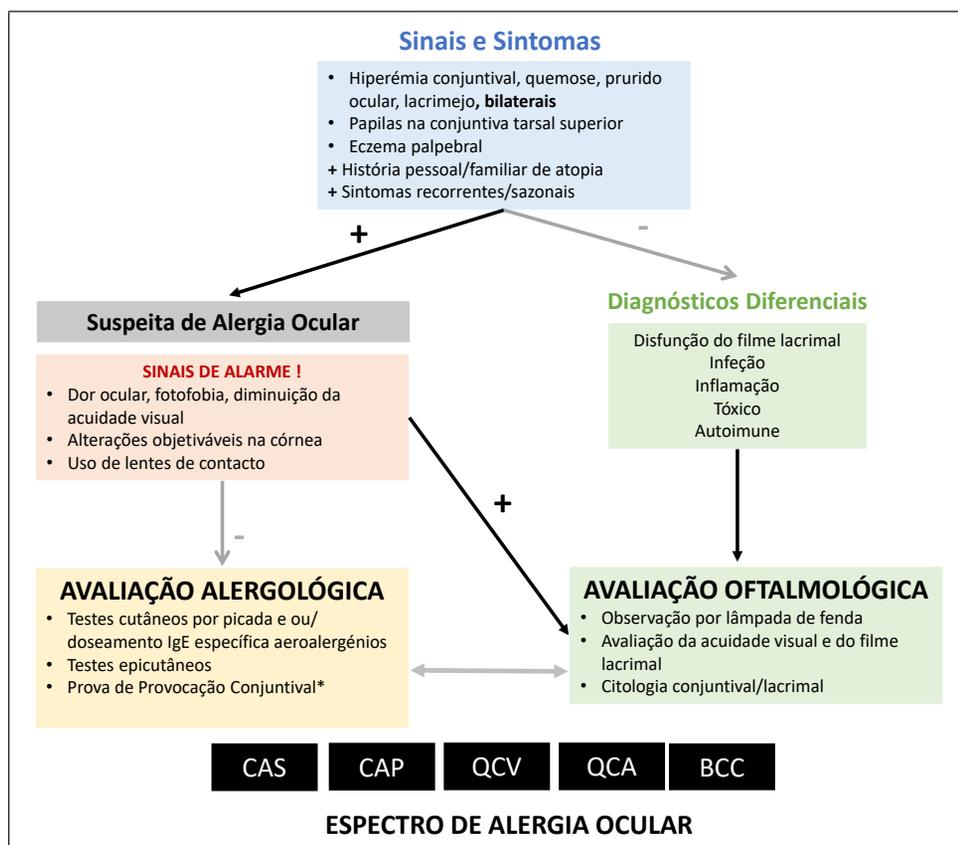
O **olho seco** é considerado uma síndrome frequente em oftalmologia, resultante da diminuição da produção de lágrimas ou aumento da evaporação e que se apresenta com sintomas como ardor, sensação de corpo estranho, mas também prurido (1,28). Pode estar associada a doenças autoimunes, senescência, doenças neurológicas ou ser um efeito adverso de alguns fármacos. Mas também pode coexistir com alergia ocular, sendo consideradas doenças reciprocamente predisponentes, com inflamação da superfície ocular presente na fisiopatologia de ambas. As alterações no filme lacrimal, na barreira epitelial e da inervação da córnea, presentes nas diferentes formas de alergia ocular, podem facilitar o surgimento de olho seco e, por sua vez, a presença de olho seco pode desencadear reações alérgicas em doentes com atopia (28).

A **conjuntivite infecciosa** também é um diagnóstico a equacionar. Enquanto a conjuntivite bacteriana apresenta usualmente secreções purulentas, a conjuntivite vírica apresenta secreções serosas, frequentemente é unilateral na sua fase inicial e normalmente está acompanhada de sintomas de infeção das vias aéreas superiores.

A **blefarite** é uma inflamação da pálpebra, mais frequentemente causada por infeção estafilocócica. Está associada a algumas doenças cutâneas, como a psoríase, a dermatite atópica ou a rosácea.

A **conjuntivite gigante-papilar** consiste numa síndrome inflamatória da conjuntiva associada ao uso de lentes de contacto, próteses oculares, colírios ou suturas pós-queratoplastia. Tem-se verificado uma menor incidência desde a introdução de lentes de contacto diárias, verificando-se resolução das alterações papilares quando o estímulo agressor é removido. Este fenótipo apresenta incidência semelhante nos dois sexos, surgindo quase sempre na idade adulta (1). Clinicamente, traduz-se por uma hipertrofia papilar da conjuntiva tarsal superior, embora menos exuberante do que na conjuntivite vernal, resultante do

trauma mecânico devido à agressão pela superfície irregular das lentes e da irritação crónica que leva à libertação de mediadores inflamatórios pelas células epiteliais lesadas. A apresentação é semelhante à da conjuntivite vernal, mas sem envolvimento corneano relevante, sendo a dimensão das papilas um sinal diferenciador. Os sinais e sintomas típicos são semelhantes às formas de alergia ocular, sendo alguns dos descritos a sensação de corpo estranho, prurido, lacrimejo, fotofobia, hiperemia conjuntival, secreção mucosa, visão turva, hipertrofia das papilas ou queratopatia punctiforme (1,13).



BCC – Blefarconjuntivite de contacto; CAP – conjuntivite alérgica per anual; CAS – conjuntivite alérgica sazonal; QCA – queratoconjuntivite atópica; QCV – queratoconjuntivite vernal;

*Para avaliação de alguns dos critérios de positividade das provas de provocação conjuntival, nomeadamente a quemose, pode ser necessária a utilização de lâmpada de fenda (parte da avaliação oftalmológica).

Figura 4. Abordagem clínica na orientação diagnóstica da alergia ocular

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Para o diagnóstico de alergia ocular, a colheita de uma história clínica detalhada é fundamental, com foco nos antecedentes pessoais, ambientais e ocupacionais, bem como um exame físico global e oftalmológico minucioso (8). A comprovação da existência de sensibilização a determinados alérgenos – através de testes *in vivo* e/ou *in vitro* ou através de provas de provocação – permite estabelecer a etiologia dos sintomas, tendo impacto na orientação terapêutica do doente (Figura 4) (1,8).

Na colheita da **história clínica**, os sintomas mais comumente encontrados na alergia ocular são a hiperemia conjuntival, prurido ocular e visão “enevoada” (10). Sintomas como dor ocular, fotofobia, sensação de corpo estranho persistentes e alterações da acuidade visual são sinais de alarme e sugerem atingimento da córnea (8). Na alergia ocular, os sintomas são tipicamente bilaterais, pelo que no caso de unilateralidade dos sintomas, outros diagnósticos devem ser equacionados. Deve-se tentar estabelecer uma associação temporal entre os sintomas e a exposição a potenciais alérgenos, verificando sazonalidade e fatores de alívio ou agravamento. A exploração dos sintomas deve também incluir, por exemplo, a localização concreta, quando se refere ao prurido ocular – se este for localizado na conjuntiva, é mais provável tratar-se de uma conjuntivite alérgica; se o prurido for mais exuberante na região palpebral ou periorbitária, outros diagnósticos devem ser equacionados, como blefarite ou dermatite de contacto (29).

Deve-se também avaliar antecedentes de doença alérgica, bem como história familiar de atopia/alergia. As condições habitacionais ou ocupacionais também são pontos importantes a investigar, tendo em consideração o risco de exposição a certos alérgenos. O impacto na qualidade de vida do doente é fundamental para uma melhor orientação da estratégia terapêutica.

No **exame objetivo** devem ser pesquisados alguns sinais de doença alérgica, como as linhas de Dennie-Morgan, prega nasal transversa ou olhos encovados. Macroscopi-

camente, sem apoio de oftalmologia, podem ser identificados alguns sinais de alergia ocular, como a hiperemia conjuntival e, nalgumas situações, também se pode observar quemose, nódulos de Horner-Trantas, localizados na zona de transição da córnea com a esclerótica (zona límbica da conjuntiva) ou hipertrofia papilar na conjuntiva palpebral (tarso), melhor visualizada através da eversão palpebral. Na presença de sinais de alarme que sugiram atingimento corneano é mandatória a avaliação da superfície ocular por Oftalmologia. Apesar de algumas alterações apenas serem identificáveis utilizando técnicas e equipamentos especializados de oftalmologia, outras alterações podem ser detetáveis por médicos não oftalmologistas através de um exame atento e dirigido. Outros achados ao exame ocular, como blefarite, disfunção das glândulas meibomianas e alterações da córnea, apenas são detetáveis através de uma lâmpada de fenda (8). A hiperemia conjuntival localizada em forma de anel na zona do limbo (*ciliary flush*) é também um sinal de alarme por estar associada a um maior risco de queratite infecciosa e glaucoma de ângulo fechado. Doentes que sejam portadores de lentes de contacto ou outro tipo de material ocular também devem ser referenciados para um seguimento mais especializado (10).

A observação da pálpebra permite avaliar a possibilidade da existência de eczema ou edema palpebral.

Meios complementares de diagnóstico

A avaliação de sensibilização a aeroalérgenos através do uso de testes cutâneos por picada com aeroalérgenos ou do doseamento de IgE específica no soro, é essencial na avaliação da presença de mecanismo IgE mediado na etiologia da alergia ocular (1). Na eventualidade de existir discrepância entre a história clínica, padrão de sintomatologia e os resultados dos testes cutâneos e IgE específicas ou na presença de doentes polissensibilizados, as provas de provocação conjuntival podem ser úteis na avaliação da relevância clínica do perfil de sensibilização (30). As provas de provocação são um método de diagnóstico simples, rápido e seguro, associado a raros efei-

tos sistémicos, porém subtilizado na prática clínica (30,31). Na Tabela 2 encontram-se resumidas as principais indicações e contra-indicações do uso das provas de provocação conjuntival na prática clínica, assim como o procedimento a ser adotado.

Os testes epicutâneos *patch* (de contacto) são o método diagnóstico mais utilizado nos casos de blefarconjuntivite de contacto. O grupo de estudos de Dermatite de Contacto Brasileiro sugere um exemplo de bateria *standard* e de cosméticos a serem utilizados, assim como

Tabela 2. Indicações e contra-indicações da prova de provocação conjuntival e procedimento a adotar (Adaptado de (30))

PROCEDIMENTO	INDICAÇÕES	
<p>1. Com o doente em hiperextensão cervical, aplicar o controlo negativo – geralmente no olho esquerdo; 1 gota no quadrante inferoexterno da conjuntiva bulbar.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> – Comprovação de sintomas desencadeados por alérgenos em doentes com conjuntivite alérgica e em casos selecionados de queratoconjuntivite vernal e atópica – Discrepância entre a história clínica e os resultados dos testes cutâneos e/ou IgE específicas – Polissensibilização a vários aeroalérgenos com suspeita de polialergia – Avaliação das propriedades antialérgicas de alguns fármacos – Avaliação da eficácia da imunoterapia específica 	
<p>2. Após instilação, compressão do canal nasolacrimal durante cerca de 1 minuto.</p>  <p>3. Repetir procedimento no outro olho, colocando o alérgeno a testar.</p> 	<th data-bbox="571 925 1387 970" style="text-align: center;">CONTRAINDICAÇÕES</th> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-weight: bold; margin-right: 10px;">TEMPORÁRIAS</div> <ul style="list-style-type: none"> – Período de maior exposição ao aeroalérgeno – Realização de terapêuticas que interfiram com resultado – Outra patologia ocular concomitante – Cirurgia ocular nos últimos 6 meses – Uso atual de lentes de contacto – Gravidez ou aleitamento </div>	CONTRAINDICAÇÕES
<p>4. Realizar a leitura 15 minutos após a instilação do alérgeno, medindo a resposta numa pontuação de sinais e sintomas. Se a prova for negativa, realizam-se novas instilações, no mesmo olho, com concentrações crescentes de alérgeno aplicadas em intervalos de 15 minutos até uma resposta positiva ou instilação da dose máxima indicada.</p>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-weight: bold; margin-right: 10px;">DEFINITIVAS</div> <ul style="list-style-type: none"> – Doenças não controladas, particularmente asma ou doenças sistémicas graves – Hipersensibilidade a fármacos usados durante ou após a prova – Doença não-IgE mediada da superfície ocular </div>	

as gotas oculares usadas continuamente pelo doente (32,33). Os testes abertos de aplicação repetida podem ser utilizados quando os testes epicutâneos são negativos e a história clínica é muito sugestiva (1).

Quando se suspeitar de coexistência de olho seco também podem ser realizados testes que avaliem o filme lacrimal, como o teste de Schirmer (34).

Ainda pouco implementados na prática clínica, alguns exames permitem estabelecer o perfil endotípico da doença alérgica ocular, nomeadamente na queratoconjuntivite vernal e atópica. A presença de eosinófilos na conjuntiva é altamente sugestiva de inflamação alérgica, pelo que técnicas que permitam quantificar o número de eosinófilos na superfície ocular, como a citologia conjuntival ou a citologia lacrimal, podem ajudar ao diagnóstico. No entanto, a ausência de eosinófilos não permite excluir alergia ocular (8). O doseamento de IgE total lacrimal também pode ser útil, considerando que os níveis de IgE nas lágrimas são relativamente baixos, devido à barreira sangue-lágrima. Os valores IgE lacrimais normais são inferiores a 2,5kU/L, sendo que um valor aumentado sugere que há produção local de IgE (10). A identificação da proteína catiónica eosinofílica também pode ser útil na identificação de um perfil Th2, parecendo correlacionar-se com a gravidade do envolvimento da córnea na queratoconjuntivite vernal (35).

Outros parâmetros encontram-se ainda em estudo, mas atualmente não estão suficientemente padronizados e são obtidos por técnicas complexas, como, por exemplo, o doseamento de mediadores inflamatórios lacrimais como IL-3, IL-4, IL-5, histamina, leucotrienos ou o uso de técnicas de citometria de fluxo. A proteómica e glicómica do fluido lacrimal têm vindo a ser estudadas como potenciais biomarcadores que permitam diferenciar as várias entidades dentro do espectro da alergia ocular. Alguns dos estudos já realizados demonstraram diferenças no perfil proteómico que poderão também estar associadas à gravidade da doença (36-38).

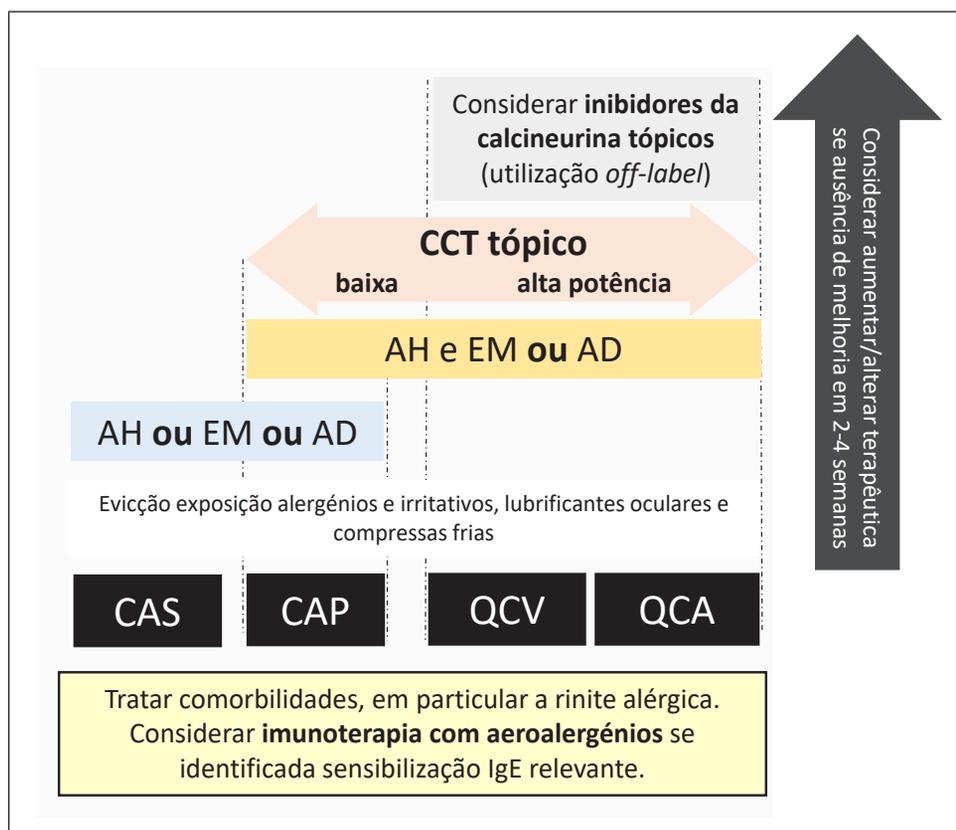
TRATAMENTO

A alergia ocular é frequentemente responsável por sintomas incapacitantes para o doente, com interferência na sua qualidade de vida. O tratamento deve ser guiado pela gravidade dos sintomas, com o objetivo de parar ou atenuar a cascata inflamatória associada à resposta alérgica, com conseqüente alívio dos sintomas e prevenção de complicações associadas à inflamação crónica (6,10). Uma recente revisão (39) estabelece uma estratégia para a terapêutica da alergia ocular em três domínios: medidas não farmacológicas, tratamento farmacológico e imunoterapia (Figura 5). O tratamento da alergia ocular deve seguir uma estratégia *stepwise* de acordo com o fenótipo e gravidade dos sintomas (10,40).

Medidas não farmacológicas

Medidas de evicção alérgica dirigida aos alérgenos previamente identificados no estudo diagnóstico, devem ser explicadas ao doente. As medidas para evicção alérgica são transversais a outras patologias alérgicas como a rinite alérgica, sendo atitudes mais específicas para alergia ocular a utilização de óculos escuros para minimizar o contacto com aeroalérgenos e melhorar a fotofobia (41). A aplicação de compressas frias pode também ser útil para o alívio do prurido, causando vasoconstrição conjuntival e reduzindo a hiperemia e edema conjuntival. A utilização de lubrificantes oculares (lágrimas artificiais) pode reforçar a função de barreira da superfície ocular e a boa higiene palpebral, removendo alérgenos e células inflamatórias. No geral, as medidas não farmacológicas não são suficientes para resolver os sintomas do doente, mas podem contribuir para o controlo dos mesmos (42).

O benefício do uso de lentes de contacto em doentes com alergia ocular ainda é controverso: é muitas vezes aconselhado a doentes com alergia ocular que não usem lentes de contacto durante os períodos de agudização. No entanto, as lentes podem funcionar como uma barreira na superfície ocular, diminuindo o contacto de alérgenos ou irritantes diretamente com a conjuntiva. Re-



AD – agente de ação dupla; AH – anti-histamínico tópico; CAP – conjuntivite alérgica perianual; CAS – conjuntivite alérgica sazonal; CCT – corticoide; EM – estabilizador de mastócitos tópico; QCA – queratoconjuntivite atópica; QCV – queratoconjuntivite vernal

Figura 5. Abordagem terapêutica da alergia ocular

comenda-se que as lentes de contacto sejam retiradas antes de se aplicar colírios para o tratamento da alergia ocular. Recentemente têm sido desenvolvidas lentes de contacto impregnadas com anti-histamínico, que permitam a libertação do fármaco e um melhor controlo dos sintomas (10,42,43).

Tratamento farmacológico

Dada a multiplicidade de mediadores e células envolvidas na patogenia da alergia ocular, a combinação de diferentes grupos farmacológicos é frequentemente necessária. A terapêutica tópica ocular é a preferida, pela sua boa eficácia e reduzidos efeitos sistémicos. Há várias classes de fármacos usados no tratamento da alergia

ocular, como os anti-histamínicos, estabilizadores de mastócitos, agentes de ação dupla (anti-histamínica e estabilizadora de mastócitos), vasoconstritores, anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides e inibidores da calcineurina (Tabela 3) (39,44). Devem ser preferidos, sempre que possível, colírios sem conservantes e em dose única para evitar ou minimizar possíveis efeitos adversos.

Os **agentes com ação dupla** são atualmente a terapêutica de primeira linha no tratamento da alergia ocular (45). Ao combinar duas ações farmacológicas conseguem um rápido alívio dos sintomas (em menos de 20 minutos) pela ação anti-histamínica e uma diminuição da reação alérgica tardia pela ação estabilizadora de mastócitos.

Tabela 3. Farmacoterapia tópica da alergia ocular (Adaptado de (35)).

Classe de Fármacos		Posologia no adulto	Observações
Anti-histamínicos tópicos			
Emedastina	Emadine®	Aplicar 1 gota no olho afetado, 2 vezes ao dia	Curto período de ação (4-6h)
Azelastina	Allergodil®		
Bilastina	Lergonix®, Bilaxten®	1 gota em cada olho afetado, 1 vez por dia	Período de ação de 24h
Estabilizadores de mastócitos			
Cromoglicato de sódio	Fenolip®, Opticrom® Cromabak®	Aplicar 1 gota no olho afetado, 4 vezes ao dia	Início de ação lento, requer tratamento prolongado
Ácido espaglúmico	Naabak®	Aplicar 1 gota no olho afetado, 2-6 vezes ao dia	
Dupla ação (estabilizador de mastócitos com ação anti-histamínica)			
Cetotifeno	Zaditen®, Lidina®	Aplicar 1 gota no olho afetado, 2 vezes ao dia	Alívio rápido dos sintomas
Olopatadina	Opatanol®		
Vasoconstritores			
Tetrizolina	Visine®	Aplicar 1-2 gotas no olho afetado 2-3 vezes ao dia	Eficácia apenas na hiperemia; período de ação curto (<2h) Sensação de picada na aplicação Taquifilaxia
Fenilefrina	Davinefrina®	Aplicar 1-2 gotas no olho afetado	
Oximetazolina	Alerjon®	Aplicar 1-2 gotas no olho afetado até 4 vezes ao dia	
Anti-histamínico + vasoconstritor			
Antazolina + Nafazolina	Alergitalmina®	Aplicar 1-3 gotas no olho afetado de 4/4h	Curta duração de ação; taquifilaxia
Corticoesteroides tópicos			
Hidrocortisona	Softacort®	Aplicar 2 gotas no olho afetado 2-4 vezes ao dia	Ordenados por potência anti-inflamatória ascendente; devem ser evitados na CAS e CAP. Usar a dose mais baixa e pelo mais curto período de tempo. Não deve ser terminado de forma abrupta.
Fluorometalona	FML – liquidfilm®	Aplicar 1-2 gotas no olho afetado 2-4 vezes ao dia	
Prednisolona	Frisolona forte®	Aplicar 1-2 gotas no olho afetado 2-4 vezes ao dia	
	Predniocil® (pomada)	Aplicar no saco conjuntival 3-4 vezes ao dia	
Dexametasona	Ronic®, Dexavit® Dexafree®	Aplicar 1 gota no olho afetado 3-6 vezes ao dia	
Hidrocortisona	Pandermil® creme 10mg/g	Recomendado no tratamento do eczema palpebral agudo	
Inibidores da calcineurina			
Ciclosporina tópica	Ikervis®	Pode ser usada no tratamento da QCV e QCA Apenas em centros de referência	
Tacrolimus Pimecrolimus	Protopic® pomada 0,3mg/g Elidel® creme 10mg/g	Podem ser usados no tratamento na blefarite da QCA	

CAP – conjuntivite alérgica peranal; CAS – conjuntivite alérgica sazonal; QCA – queratoconjuntivite atópica; QCV – queratoconjuntivite vernal

Os **anti-histamínicos** têm um papel central no tratamento das patologias alérgicas, podendo ser usados quer em formulação oral ou tópica na alergia ocular. O anti-histamínico oral está recomendado na presença associada de rinite (46). Os anti-histamínicos orais de segunda geração são preferidos em relação aos de primeira geração, particularmente porque apresentam menos efeitos anticolinérgicos. Os anti-histamínicos tópicos têm um início de ação mais rápido, quando comparados aos orais (cerca de 3 a 15 minutos) e um melhor perfil de segurança, pela sua ação local. Esta classe farmacológica vai aliviar o prurido e hiperemia ocular de forma rápida, mas pouco prolongada no tempo, com necessidade de administração várias vezes por dia. Por não ter efeito noutros mediadores inflamatórios, como leucotrienos e prostaglandinas, raramente são utilizados em monoterapia (6). Também os anti-histamínicos tópicos de segunda geração são preferidos em relação aos de primeira, por apresentarem uma maior duração de ação e serem mais bem tolerados, com menos efeitos laterais, particularmente menos *secura ocular* (1,45).

Os **estabilizadores de mastócitos** tópicos têm a capacidade de inibir a desgranulação dos mastócitos, evitando a libertação dos mediadores da reação tardia que causariam a inflamação e sintomas. O seu início de ação é lento (cerca de 2 semanas para eficácia máxima), mas prolongado no tempo, sendo por isso uma boa opção para tratamento a longo prazo, com comprovada redução do prurido e lacrimejo (6,45).

Os **vasoconstritores** tópicos (agonistas alfa-adrenérgicos) são utilizados no tratamento da hiperemia conjuntival com efeito diminuto no prurido e nos outros sintomas oculares. Contudo, raramente são usados por serem pouco tolerados, estando descrita sensação de ardor e picada aquando da instilação. O seu uso continuado pode levar a taquifilaxia e efeito *rebound* quando descontinuado, pelo que devem ser usados por curtos períodos (5 a 7 dias) (6,39).

Os **anti-inflamatórios não esteroides** tópicos são outra ferramenta terapêutica, contudo relativamente

pouco utilizados, muito por serem pouco tolerados, nomeadamente pelo ardor após a instilação e pela pouca eficácia no controlo dos mecanismos inflamatórios da alergia ocular.

Os **corticosteroides** tópicos oculares devem ser usados se houver sintomas de atingimento da córnea ou nas exacerbações, devendo ser utilizados com monitorização por Oftalmologia. Normalmente são usados por curtos períodos de tempo, pelo risco de efeitos adversos graves, como aumento da pressão intraocular e desenvolvimento de cataratas. Há varias formulações de corticosteroides em colírio disponíveis, com diferentes potências de ação (Tabela 3). A corticoterapia poderá ser utilizada em pulso, por exemplo na agudização da queratoconjuntivite atópica ou vernal, com aplicação durante 3 a 5 dias ou de forma mais prolongada, normalmente por períodos de 1-3 semanas, seguida de uma redução progressiva lenta (39). A aplicação de corticosteroides por via nasal também parece ter um impacto nos sintomas oculares, sendo uma opção nos doentes com rinoconjuntivite alérgica. Os corticoides tópicos cutâneos também têm um papel no tratamento da alergia ocular, nomeadamente no tratamento de eczema da pálpebra (blefaroconjuntivite de contacto e queratoconjuntivite atópica). Devem ser preferidos corticoides de baixa potência, como a hidrocortisona ou budesonida, por a pálpebra se tratar de um segmento da pele de fina camada.

Os **antibióticos tópicos oculares** poderão ter um papel no tratamento das complicações infecciosas associadas às diferentes formas de alergia ocular. A presença de secreções purulentas ou mucopurulentas podem indicar infeção bacteriana.

Os **inibidores da calcineurina** têm vindo a ser estudados para tratar as formas graves e crónicas da alergia ocular. A ciclosporina A tópica tem ação anti-inflamatória pela ação inibitória sobre a proliferação dos linfócitos T e atividade de citocinas anti-inflamatórias. Está indicada nos casos mais graves de alergia ocular, como poupador de corticóide tópico, principalmente na queratoconjuntivite atópica e vernal. A formulação de ciclosporina A a

1 ou 2% em emulsão tópica tem demonstrado ser eficaz na melhoria clínica de doentes com queratoconjuntivite atópica e vernal. O uso de concentrações mais baixas, habitualmente usadas no tratamento da síndrome de olho seco, como a ciclosporina a 0,1% ou 0,05%, não parecem ser tão eficazes (47,48). O tacrolimus e o pimecrolimus tópicos cutâneos também podem ser uma opção para o tratamento do eczema palpebral. A pomada de tacrolimus também já foi usada para o tratamento de formas graves de alergia ocular com aplicação a nível conjuntival (49). A formulação de tacrolimus em colírio já se encontra disponível na Ásia para o tratamento da queratoconjuntivite vernal e atópica refratárias à terapêutica convencional como terapêutica poupadora de corticosteroides. Alguns dos ensaios clínicos realizados usaram a formulação de tacrolimus a 0,03% para o tratamento de doentes com queratoconjuntivite vernal, com melhoria clínica significativa (50-52).

O uso de **agentes biológicos** (anticorpos monoclonais) na alergia ocular também já tem sido estudado. O omalizumab, anticorpo monoclonal anti-IgE, foi usado em casos refratários de queratoconjuntivite atópica e vernal, contudo sem apresentação de resultados muito favoráveis, apenas com controlo parcial da doença (53). O dupilumab, um anticorpo monoclonal anti-IL4 e IL-13, que tem sido mais utilizado e investigado no tratamento da asma, dermatite atópica, rinossinusite crónica com polipose nasal e esofagite eosinofílica, tem sido associado a inflamação ocular nos doentes com dermatite atópica, pelo que não será uma opção indicada no tratamento da queratoconjuntivite atópica. Uma revisão sistemática recente sugere uma avaliação de sinais e sintomas oculares prévia ao início de tratamento com dupilumab, podendo permitir o tratamento adequado de patologias oculares subjacentes e consequentemente minimizar ou mesmo prevenir eventuais sintomas desencadeados pelo dupilumab (25,54). Recentemente aprovado no tratamento da dermatite atópica moderada a grave, o tralekinumab (anticorpo monoclonal anti-IL-13) também parece estar associado a maior incidência de conjuntivite, embora ligeira e transitória.

Mais recentemente foi desenvolvido um ensaio clínico fase Ib com o lirentelimab (AK002), um anticorpo monoclonal que tem como alvo o *sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-8* (Siglec-8), que reduz o número de eosinófilos no sangue e tecidos e inibe ativação mastocitária. Neste estudo foram incluídos doentes com várias formas graves e crónicas de alérgica ocular e demonstrou-se redução da gravidade em doentes com conjuntivite alérgica grave.

A **imunoterapia** com alérgenos continua a ser a única opção terapêutica capaz de modificar a história natural da doença alérgica. Esta opção tem indicação nas formas de alergia ocular com comprovado mecanismo IgE-mediado, devendo ser dirigida aos alérgenos responsáveis pelo desencadear dos sintomas. Tanto a imunoterapia sublingual como a subcutânea estão recomendadas para o tratamento da rinoconjuntivite alérgica, com comprovada redução dos sintomas oculares (39,55-57). É recomendado o início da imunoterapia quando persistem sintomas moderados-graves que interfiram com a qualidade de vida do doente apesar do tratamento otimizado, incluindo medidas farmacológicas e não farmacológicas. A provocação conjuntival poderá ter utilidade antes do início da imunoterapia na identificação dos alérgenos clinicamente relevantes e poderá ser usada como ferramenta de monitorização da eficácia da imunoterapia (30). Está comprovada a eficácia da imunoterapia com alérgenos na conjuntivite alérgica quando há alergia a pólenes ou ácaros (39). Não há estudos que comprovem a eficácia da imunoterapia no tratamento da queratoconjuntivite atópica e vernal onde os mecanismos IgE mediados também estão implicados, pelo que a decisão deve ser analisada individualmente (39,57).

CONCLUSÃO

A conjuntivite é uma manifestação comum na prática clínica de imunoalergologistas, oftalmologistas, pediatras e médicos de família. O reconhecimento clínico das dife-

rentes formas de alergia ocular é fundamental para o correto diagnóstico e tratamento. A noção de que os sintomas oculares podem ter um impacto significativo na vida dos doentes deve ser realçada, sobretudo pela variedade de tratamentos seguros e eficazes disponíveis. Apesar de raras, as formas graves e crónicas de alergia ocular devem ser prontamente avaliadas e referenciadas, pelo risco de alteração da acuidade visual associado. Uma abordagem multidisciplinar, entre imunoalergologistas e oftalmologistas é recomendada para gerir as diferentes vertentes da alergia ocular.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Diogo Mota  0000-0002-7812-4033

Maria João Vasconcelos  0000-0002-1176-153X

André Moreira  0000-0002-7294-9296

Luís Delgado  0000-0003-2375-9071

Jorge Palmares  0000-0002-6230-8225

Diana Silva  0000-0002-0656-7206

Autor correspondente

Diogo Mota 

Alameda Prof Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

E-mail: diogo.mtmota@gmail.com

REFERÊNCIAS

- Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. Ocular allergy: Recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2012;67(11):1327-37. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.12009>
- Palmares J, Delgado L, Cidade M, Quadrado MJ, Filipe HP. Allergic conjunctivitis: A national cross-sectional study of clinical characteristics and quality of life. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2010;20(2):257-64. Available from: <https://doi.org/10.1177%2F112067211002000201>.
- Leonardi A, Pilego F, Castegnaro A, Lazzarini D, Valerio L, Matana P, et al. Allergic conjunctivitis: A cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* [Internet] 2015;45(6):1118-25. Available from: <https://doi.org/10.1111/cea.12536>.
- Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010;126(4):778-783.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.050>.
- Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: Ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2000;106(6):1019-32. Available from: <https://doi.org/10.1067/mai.2000.111238>.
- Dupuis P, Prokopich CL, Hynes A, Kim H. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet] 2020;16(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13223-020-0403-9>.
- Amaral R, Bousquet J, Pereira AM, Araújo LM, Sá-Sousa A, Jacinto T, et al. Disentangling the heterogeneity of allergic respiratory diseases by latent class analysis reveals novel phenotypes. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2019;74(4):698-708. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13670>.
- Leonardi A, Doan S, Fauquert JL, Bozkurt B, Allegri P, Marmouz F, et al. Diagnostic tools in ocular allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2017;72(10):1485-98. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13178>.
- Hodges MG, Keane-Myers AM. Classification of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet] 2007;7(5):424-8. Available from: <https://doi.org/10.1097/aci.0b013e3282ef6937>.
- Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, Leonardi A, Rosario N, Vichyanoud P. ICON: Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet] 2020;124(2):118-34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ana.2019.11.014>.
- Aydin E, Gokhale M, Azizoglu S, Suphioglu C. To See or Not to See: A systematic review of the importance of human ocular surface cytokine biosignatures in ocular allergy. *Cells* [Internet] 2019;8(6):620. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells8060620>.
- Bonini S, Centofanti M, Lambiasel A, Bonini S. The pattern of the ocular late phase reaction induced by allergen challenge in hay fever conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet] 1994;2(4):191-7. Available from: <https://doi.org/10.3109/09273949409057076>.
- La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, Russo A, Longo A, Leonardi S, et al. Allergic conjunctivitis: A comprehensive review of the literature. *Ital J Pediatr* [Internet] 2013;39(1):1-8. Available from: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-18>
- Singh N, Diebold Y, Sahu SK, Leonardi A. Epithelial barrier dysfunction in ocular allergy [Internet] *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2021;1-13. Available from: doi.org/10.1111/all.15174.

15. Rosario N, Bielory L. Epidemiology of allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet] 2011;11(5):471-6. Available from: doi.org/10.1097/ACI.0b013e32834a9676.
16. Roumeau I, Couto A, Navel V, Pereira B, Baker JS, Chiambaretta F, et al. Efficacy of medical treatments for vernal keratoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2021;148(3):822-34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.026>.
17. De Smedt S, Wildner G, Kestelyn P. Vernal keratoconjunctivitis: An update. *Br J Ophthalmol* [Internet] 2013 Jan;97(1):9-14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301376>.
18. Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, Pouliquen P, Doan S, Chiambaretta F, et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: A rare disease? *Br J Ophthalmol* [Internet] 2008;92(8):1097-102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2007.117812>.
19. Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited. *Ophthalmology* [Internet] 2000 Jun;107(6):1157-63. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00092-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00092-0).
20. Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye* [Internet] 2004 Apr 7;18(4):345-51. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700675>.
21. Ghigliani DG, Zicari AM, Parisi GF, Marchese G, Indolfi C, Diaferio L, et al. Vernal keratoconjunctivitis: An update. *Eur J Ophthalmol* [Internet] 2021; Available from: <https://doi.org/10.1177/11206721211022153>.
22. Addis H, Jeng BH. Vernal keratoconjunctivitis. *Clin Ophthalmol* 2018;12:119-23.
23. Kumar S. Vernal keratoconjunctivitis: A major review. *Acta Ophthalmol* [Internet] 2009;87(2):133-47. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01347.x>.
24. Uchio E, Kimura R, Migita H, Kozawa M, Kadonosono K. Demographic aspects of allergic ocular diseases and evaluation of new criteria for clinical assessment of ocular allergy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet] 2008;246(2):291-6. Available from: doi.org/10.1007/s00417-007-0697-z.
25. Hsu JI, Pflugfelder SC, Kim SJ. Ocular complications of atopic dermatitis. *Cutis* 2019;104(03):189-93.
26. Bonini S. Atopic keratoconjunctivitis. *Allergy* [Internet] 2004 Aug;59 Suppl 7(78):71-3. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00570.x>.
27. Petricek I, Prost M, Popova A. The differential diagnosis of red eye: A survey of medical practitioners from Eastern Europe and the Middle East. *Ophthalmologica* [Internet] 2006;220(4):229-37. Available from: <https://doi.org/10.1159/000093076>.
28. Leonardi A, Modugno RL, Salami E. Allergy and Dry Eye Disease. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet] 2021;00(00):1-9. Available from: <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1841804>.
29. Chong-Neto HJ, Cepeda A, Moreira AS, Leonardi A, Rosário C, Solé D, et al. Latin American guideline on the diagnosis and treatment of ocular allergy – On behalf of the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology (SLAAI). *Arq Asmas Alerg e Imunol* [Internet] 2022;6(1):4-48. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220002>.
30. Fauquert JL, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, Calder V, Silva D, Kvenshagen BK, et al. Conjunctival allergen provocation test : guidelines for daily practice. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2017;72(1):43-54. Available from: doi.org/10.1111/all.12986.
31. Kruse K, Gerwin E, Eichel A, Shah-Hosseini K, Mösges R. Conjunctival provocation tests: A Predictive factor for patients' seasonal allergic rhinoconjunctivitis symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet] 2015;3(3):381-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.10.015>.
32. Lazzarini R, Duarte I, Ferreira AL. Patch tests. *An Bras Dermatol* [Internet] 2013 Dec;88(6):879-88. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962013000600879&lng=en&tlng=en.
33. Chan YK, Novalo Goto ES, Fachini Jardim Criado R, Criado PR. Allergic contact dermatitis by ophthalmological medications in Brazil: Experience of a dermatology department. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021;53(6):280-3.
34. Shoji J. Ocular allergy test and biomarkers on the ocular surface: Clinical test for evaluating the ocular surface condition in allergic conjunctival diseases. *Allergol Int* [Internet] 2020;69(4):496-504. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.05.003>.
35. Shoji M, Shoji J, Inada N. Clinical severity and tear biomarkers, eosinophil cationic protein and CCL23, in chronic allergic conjunctival diseases. *Semin Ophthalmol* [Internet] 2018;33(3):325-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/08820538.2016.1238097>.
36. Messina A, Palmigiano A, Tosto C, Romeo DA, Sturiale L, Garozzo D, et al. Tear N-glycomics in vernal and atopic keratoconjunctivitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2021;76(8):2500-9.
37. Aydin E, Dhar P, Gokhale M, Chong L, Azizoglu S, Suphioglu C. A review of emerging tear proteomics research on the ocular surface in ocular allergy. *Biology (Basel)* 2022;11(2).
38. Fauquert JL, Kowalski ML. Glycomics in tears: seeking for new biomarkers for ocular allergy diagnosis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2021;76(8):2335-6.
39. Leonardi A, Silva D, Perez Formigo D, Bozkurt B, Sharma V, Allegri P, et al. Management of ocular allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2019;74(9):1611-30. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13786>.
40. Shaker M, Salcone E. An update on ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet] 2016;16(5):505-10. Available from: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000299>.

41. Sánchez-Hernández MC, Montero J, Rondon C, Benitez del Castillo JM, Velázquez E, Herreras JM, et al. Consensus document on allergic conjunctivitis (DECA). *J Invest Allergol Clin Immunol* [Internet] 2015;25(2):94-106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25997302>.
42. Bielory L, Schoenberg D. Emerging therapeutics for ocular surface disease. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet] 2019;19(3). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0844-8>.
43. Pall B, Gomes P, Yi F, Torkildsen G. Management of ocular allergy itch with an antihistamine-releasing contact lens. *Cornea* [Internet] 2019;38(6):713-7. Available from: doi.org/10.1097/ICO.0000000000001911.
44. Schultz BL. Pharmacology of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet] 2006;6(5):383-9. Available from: doi.org/10.1097/01.all.0000244801.79475.66
45. Ben-Eli H, Solomon A. Topical antihistamines, mast cell stabilizers, and dual-action agents in ocular allergy: current trends. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet] 2018;18(5):411-6. Available from: doi.org/10.1097/ACI.0000000000000473.
46. Broek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2010;126(3):466-76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.047>
47. Leonardi A, Doan S, Amrane M, Ismail D, Montero J, Németh J, et al. A randomized, controlled trial of cyclosporine a cationic emulsion in pediatric vernal keratoconjunctivitis: The VEKTIS study. *Ophthalmology* [Internet] 2019;126(5):671-81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.12.027](https://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.12.027).
48. González-López JJ, López-Alcalde J, Morcillo Laiz R, Fernández Buenaga R, Rebolleda Fernández G. Topical cyclosporine for atopic keratoconjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9).
49. Vichyanond P, Tantimongkolsuk C, Dumrongkigchaiporn P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N, Kosrirukvongs P. Vernal keratoconjunctivitis: Result of a novel therapy with 0.1% topical ophthalmic FK-506 ointment [3]. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):355-8.
50. Liendo VL, Vola ME, Barreiro TP, Wakamatsu TH, Gomes Jáv aro P, dos Santos MS. Topical tacrolimus for the treatment of severe allergic keratoconjunctivitis in children. *Arq Bras Oftalmol* [Internet] 2017;80(4):211-4. Available from: doi.org/10.5935/0004-2749.20170052.
51. González-Medina M, Blasco-Valero C, Martín-Begué N, Vilà-Indurain B, Garriga-Baraut T. Tacrolimus as an effective and safe therapeutic alternative in vernal keratoconjunctivitis resistant to conventional treatment. *J Invest Allergol Clin Immunol* [Internet] 2018;28(5):345-6. Available from: doi.org/10.18176/jiaci.0282.
52. Labcharoenwongs P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N, Kosrirukvongs P, Saengin P, Vichyanond P. A double-masked comparison of 0.1% tacrolimus ointment and 2% cyclosporine eye drops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis in children. *Asian Pacific J Allergy Immunol* [Internet] 2012 Sep;30(3):177-84. Available from: <http://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol16-issue6/Version-2/F1606023035.pdf>.
53. Doan S, Amat F, Gabison E, Saf S, Cochereau I, Just J. Omalizumab in severe refractory vernal keratoconjunctivitis in children: Case series and review of the literature. *Ophthalmol Ther* [Internet] 2017;6(1):195-206. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40123-016-0074-2>.
54. Neagu N, Dianzani C, Avallone G, Dell'Aquila C, Morariu S-H, Zalaudek I, et al. Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet] 2022 Feb 4; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35122335>.
55. Bielory L, Schoenberg D. Ocular allergy: Update on clinical trials. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet] 2019;19(5):495-502. Available from: doi.org/10.1097/ACI.0000000000000564.
56. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2017;72(11):1597-631. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13201>.
57. Trivedi A, Katelaris C. Presentation, diagnosis, and the role of subcutaneous and sublingual immunotherapy in the management of ocular allergy. *Clin Exp Optom* [Internet] 2021;104(3):334-49. Available from: <https://doi.org/10.1111/cxo.13129>.