

Perspectivas no tratamento da alergia ocular: revisão das principais estratégias terapêuticas

Ocular allergy therapy perspectives: review on the main therapeutic targets

Leda das Neves Almeida Sandrin¹, Ruth Miyuki Santo²

RESUMO

As alergias oculares englobam uma série de doenças inflamatórias da superfície ocular, causadas por diferentes mecanismos de hipersensibilidade. Acometem aproximadamente 20% da população e podem ser classificadas em formas mediadas por hipersensibilidade tipo I (CAS, CAP), tipo I e IV (CCV, CCA) e tipo IV (BCC, CPG). As formas mais prevalentes são CAS e CAP. As formas crônicas (CCV, CCA) estão mais frequentemente relacionadas a complicações e comprometimento da função visual decorrentes do processo inflamatório e consequente remodelação da superfície ocular. Comorbidades como olho seco e ceratocone podem estar presentes. O tratamento envolve diagnóstico e afastamento dos fatores etiológicos envolvidos, uso de drogas anti-inflamatórias que atuam na ação de linfócitos Th2, eosinófilos, mastócitos e células dendríticas. Avanços no conhecimento da ativação e tráfego de células do sistema imune têm sido promissores na perspectiva de novas abordagens terapêuticas.

Descritores: Conjuntivite alérgica/fisiopatologia; Conjuntivite alérgica/quimioterapia; Ceratoconjuntivite; Hipersensibilidade a drogas; Hipersensibilidade imediata; Imunoglobulina E

ABSTRACT

Ocular allergies encompass a number of inflammatory diseases in the ocular surface which have different hypersensitivity mechanisms and occur in 20% of population. They can be classified as being type I hypersensitivity mediated (PAC, SAC), type I and IV (VKC, AKC) and type IV (BKC, GPC). The most prevalent forms are PAC and SAC. The chronic presentations are mostly related to visual impairment due to remodeling in the ocular surface caused by chronic inflammation. Dry eye disease and keratoconus are comorbidities observed in severe cases. The management is based on accurate diagnosis, avoidance of etiological factors and the rational use of drugs that control the inflammatory events caused by Th2 driven. The advances in knowledge on activation and traffic of immune cells are providing new drugs and many perspectives on different approaches.

Keywords: Conjunctivitis, allergic/physiopathology; Conjunctivitis, allergic/drug therapy; keratoconjunctivitis; Drug hypersensitivity; Hypersensitivity, immediate; Immunoglobulin E

¹ Programa de pós-graduação, Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo (SP), Brasil;

² Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP), Brasil.

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em 27/08/2014 - Aceito para publicação em 14/10/2014

INTRODUÇÃO

Quadro clínico da alergia ocular

Alergia ocular refere-se a grupo heterogêneo de doenças alérgicas da superfície ocular, cujo sintoma cardinal é o prurido. Estudos epidemiológicos sobre prevalência e incidência de alergia ocular são conflitantes, devido a dificuldades na uniformização da nomenclatura e diagnóstico⁽¹⁾, bem como pelo fato de os questionários priorizarem o termo rinoconjuntivite alérgica e na maior parte das vezes não utilizarem perguntas específicas sobre alergia ocular de forma isolada⁽²⁾. De um modo geral, observa-se alta prevalência (20%)⁽²⁾ sendo responsável pela diminuição na qualidade de vida em um número expressivo de pacientes, seja pelo incômodo dos sintomas ou pelas complicações advindas da mesma, além de ser uma doença subdiagnosticada, sendo frequente a automedicação⁽⁴⁾. Estudos demonstram que poucos pacientes são avaliados por especialistas oftalmologistas e/ou alergistas⁽⁴⁾. Entretanto, casos graves (2%)⁽⁵⁾ geralmente procuram serviços especializados, o que pode ser responsável pela alta prevalência destes em alguns estudos⁽⁶⁾.

As formas leves são responsáveis por cerca de 98% dos casos⁽⁵⁾ e caracterizam-se por duas síndromes: a conjuntivite alérgica perene (CAP) e a conjuntivite alérgica sazonal (CAS), frequentemente associadas a outras doenças alérgicas sistêmicas como a rinite alérgica, asma e dermatite atópica. A forma perene, está associada a alérgenos ambientais como ácaros, barata, epitélios de animais e fungos. A forma sazonal, ocorre predominantemente no sudoeste do Brasil, de agosto a dezembro, e relaciona-se a exposição e sensibilização a aeroalérgenos vegetais, em especial a polens de gramíneas⁽⁷⁻⁸⁾. Os principais sintomas são o prurido ocular, hiperemia conjuntival, lacrimejamento e edema conjuntival e/ou quemose, podendo raramente ocorrer ulcerações corneanas devido ao prurido contínuo. A forma sazonal tende a ser mais intensa em função da exposição inevitável aos aeroalérgenos e pacientes com CAP podem apresentar quadros crônicos com piora sazonal devido à polissensibilização.

As formas crônicas e graves, embora mais raras, podem ser devastadoras. São divididas em dois grupos: ceratoconjuntivite vernal (CCV) e ceratoconjuntivite atópica (CCA). Nestes casos, a inflamação mediada por hipersensibilidade tipo I com produção de IgE específica, pode ou não estar presente, embora o efeito inflamatório advindo da infiltração e ativação de eosinófilos e linfócitos, decorrentes da hipersensibilidade tipo IV sempre ocorra.

A ceratoconjuntivite atópica (CCA), acomete em geral pacientes adultos da terceira a quarta década e portadores de dermatite atópica desde a infância. Casos avançados de CCA, cursam com fibrose subepitelial, simbléfaro, papilas, ulcerações corneanas, neovascularização, diminuição de células calciformes e ocasionalmente catarata. Os principais sintomas incluem prurido intenso, fotofobia, sensação de queimação e corpo estranho. Ao exame clínico, os principais achados são papilas no tarso superior e inferior, injeção e edema conjuntival, dermatite atópica nas pálpebras, erosões corneanas puntatas e úlcera em escudo.

A CCV ocorre na primeira e segunda décadas de vida, sendo predominante em meninos (3/1) e geralmente desaparece na fase adulta⁽⁹⁾. Pode estar associada ou não à atopia. Apresenta duas formas principais, a forma límbica, com nódulos de Horner Trantas e edema de limbo e a forma tarsal, com papilas tarsais, sendo que as formas podem coexistir. Os principais sintomas são prurido, fotofobia, secreção mucosa, hiperemia conjuntival e dor associada a lesões corneanas.

A BCC é um processo inflamatório causado por hipersensibilidade do tipo IV, secundário a dermatite de contato causada por haptenos aplicados sobre conjuntiva e/ou pálpebra. A BCC pode coexistir associada a outras formas de conjuntivite e inclusive ser causada por hipersensibilidade devido à alergia aos princípios ativos ou preservativos presentes nos colírios.

A CPG é causada pelo trauma contínuo entre conjuntiva e lente de contato, levando a processo inflamatório mediado por células do sistema imune inato e formação de papilas gigantes em tarso superior.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da alergia ocular está associada a resposta inflamatória gerada pelos mecanismos de hipersensibilidade do tipo I e IV, característica das ações da ativação do subtipo dos linfócitos Th2, mastócitos e eosinófilos⁽⁵⁻¹⁰⁾. Alguns trabalhos demonstram ativação de subtipos linfocitários Th1 na CCA⁽⁶⁾. Desta forma, pacientes predispostos geneticamente e expostos a diversos alérgenos ambientais, podem iniciar a resposta alérgica através do processamento antigênico realizado por células dendríticas (CD) não linfóides presentes na superfície ocular. Uma vez processado o antígeno (alérgeno), a célula dendrítica ativa-se e inicia a liberação de interleucinas inflamatórias como fator de necrose tumoral IL-1 e IL-6, bem como aumento na expressão de proteínas de superfície (CCR7, MHC-II), importantes na migração para órgãos linfáticos periféricos e apresentação antigênica aos linfócitos Th0 via MHC II (complexo maior de histocompatibilidade)⁽¹⁰⁾.

Após reconhecimento antigênico, os linfócitos Th0 transformam-se em Th2, produtores de IL-4, IL-5 e IL-13, que são interleucinas responsáveis pela ativação e transformação de linfócitos B em plasmócitos produtores de IgE. Uma vez produzida, a IgE específica circula e liga-se a receptores de alta afinidade presentes na membrana dos mastócitos da superfície ocular, tornando-os sensibilizados⁽¹⁰⁾.

Na reexposição antigênica, os mastócitos sensibilizados degranulam pela desestabilização da membrana causada pelo *crosslinking* de IgE, liberando mediadores pré-formados como histamina e triptase que causam clinicamente os sintomas de prurido, edema e hiperemia após ligação aos receptores de histamina. Esta é uma resposta que ocorre rapidamente após a exposição ao alérgeno e dura cerca de 30 minutos. Após a liberação dos grânulos pré-formados, a ativação do metabolismo do ácido aracônico via fosfolipase A2 na membrana dos mastócitos leva a produção prostaglandinas e leucotrienos, responsáveis pela resposta tardia, 4 a 6 horas após resposta inicial, com reaparecimento de sintomas inflamatórios e infiltração de neutrófilos e eosinófilos⁽⁵⁾.

Importante lembrar que atualmente são conhecidos quatro tipos de receptores de histamina (H1, H2, H3 e H4), distribuídos em diferentes células e com funções biológicas diversas⁽¹¹⁾. Atenção especial deve-se dar aos receptores H4, responsáveis pela ativação/modulação de células do sistema imune inato tais como: células epiteliais, células NK, células apresentadoras de antígenos e eosinófilos⁽¹¹⁾.

As interleucinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 produzidas por linfócitos Th2 e mastócitos τ_c ativados, presentes na superfície ocular, favorecem a maturação, migração e ativação dos eosinófilos⁽¹²⁻¹³⁾. A inflamação eosinofílica causa dano tecidual através de uma série de proteínas liberadas como proteína catiônica, proteína básica maior, peroxidase e neurotoxina e são

responsáveis pelo remodelamento da superfície ocular e manutenção dos sintomas nas conjuntivites crônicas⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Interleucinas associadas ao estímulo Th1 (fator de necrose tumoral e gama interferon), como proposto para fisiopatologia da CCA, podem estar associadas à diminuição na função das células caliciformes e consequente alteração na superfície ocular e síndrome do olho seco observadas nestes pacientes. As formas graves de alergia (CCA,CCV) podem apresentar inflamação mediada por linfócitos, neutrófilos e eosinófilos sem aumento da IgE sérica ou de superfície ocular, caracterizando a inflamação da hipersensibilidade tipo IV⁽¹⁵⁾.

O processo imunológico descrito acima pode apresentar-se com intensidades variáveis, decorrentes de fatores ambientais e genéticos envolvidos na produção de diferentes subtipos de citocinas, responsáveis pela manutenção da atividade inflamatória. Dosagem de citocinas na lágrima e análise genética de expressão proteica em células da superfície ocular de olhos acometidos por conjuntivite alérgica, constata a diferença fenotípica nas diferentes apresentações clínicas⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS

Ceratocone e olho seco são complicações que podem estar associadas ou serem agravadas pelo processo inflamatório da superfície ocular e pelo prurido contínuo, sendo de fundamental importância o diagnóstico precoce e orientação nestes casos⁽¹⁸⁾. A frequente associação do ceratocone com atopia e prurido ocular crônico tem sido descrita⁽¹⁹⁾ e a evolução precoce de ceratocone em pacientes com CCV tem sido observada⁽²⁰⁾. O uso frequente de dispositivos eletrônicos associado ao número elevado de casos de conjuntivite alérgica pode estar relacionado a alta prevalência de síndrome de olho seco encontrada em estudos⁽²¹⁻²²⁾.

TRATAMENTO

Os principais objetivos do tratamento são diminuir os sintomas e minimizar as complicações através do controle do processo inflamatório por meio de medidas profiláticas, farmacológicas e ambientais. Deve-se ressaltar que as doenças alérgicas de superfície ocular precisam ser abordadas por equipe multiprofissional⁽²³⁾, envolvendo principalmente os oftalmologistas e os alergistas e que comorbidades oculares e sistêmicas devem ser prontamente diagnosticadas e tratadas.

As conjuntivites alérgicas leves são as mais frequentes e em sua maioria IgE mediadas e portanto seu tratamento depende do diagnóstico etiológico que pode ser realizado através de testes cutâneos com leitura imediata, pesquisa de IgE específica sérica ou provocação conjuntival com alérgenos⁽⁹⁻²⁴⁾. Nos casos crônicos, de difícil manejo, a abordagem multidisciplinar pode acrescentar novas modalidades terapêuticas no controle da inflamação.

Lubrificantes

Podem ser indicados com o propósito de aumentar o clearance de alérgenos na superfície ocular e controlar a disfunção do filme lacrimal. Quando possível, estes lubrificantes devem ser livres de preservativos, uma vez que podem causar toxicidade epitelial ou mesmo alergia, como no caso do cloreto de benzalcônio⁽²⁵⁾.

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos tópicos na forma de colírio são indicados para alívio dos sintomas e agem através do bloqueio da

ação da histamina sobre seus receptores, em especial nos receptores H1. Emedastina e levocabastina são exemplos deste grupo de drogas. São drogas que atuam na fase imediata do processo inflamatório e não previnem a liberação de mediadores do ácido aracdônico. A necessidade do uso frequente leva a baixa aderência. Podem causar midríase e ciclopegia pois podem interagir com receptores muscarínicos e alfa-adrenérgicos, sendo necessária precaução no uso em pacientes com risco de glaucoma de ângulo fechado⁽⁹⁻²⁵⁾.

Estabilizadores de membrana

Este grupo de drogas, como por exemplo o cromoglicato de sódio a 2 ou 4%, age estabilizando a membrana do mastócito por bloqueio nos canais de cálcio, prevenindo a liberação de histamina e a ativação de enzimas de membrana e portanto diminuindo a resposta inflamatória e a infiltração de células inflamatórias como eosinófilos, neutrófilos e linfócitos. O início de ação é lento, cerca de sete a quinze dias⁽²⁵⁾, e deve ser reaplicado várias vezes ao dia, o que pode levar a baixa adesão devido ao desconforto e risco de irritação ocular. Podem ser utilizados em todos os tipos de conjuntivite alérgica⁽⁹⁾.

Medicamentos de dupla ação

As drogas tópicas de dupla ação, anti-histamínicos e estabilizadoras de membrana, são amplamente utilizadas e capazes de reduzirem a resposta imediata pelo bloqueio dos receptores H1, bem como a resposta tardia através da estabilização da membrana dos mastócitos com consequente inibição de ativação e quimiotaxia de eosinófilos. Entre as principais drogas deste grupo, encontram-se o cetotifeno, a epinastina, a olopatadina⁽²⁶⁾ e alcaftadina. Pequenas variabilidades no mecanismo e tempo de ação entre estas medicações tem sido descritos. Estudos comparativos em modelo animal e seres humanos entre olopatadina e alcaftadina demonstram efeito mais prolongado no controle do prurido e diminuição do recrutamento de eosinófilos com o uso da alcaftadina 0,25%, provavelmente relacionado à sua ação sobre receptores H4⁽²⁷⁻²⁸⁾. São drogas relativamente seguras, podendo causar efeitos adversos advindos da ação em receptores muscarínicos e alfa-adrenérgicos, devendo ser utilizadas com cautela em pacientes com ângulo fechado. Indicadas para todos os tipos de conjuntivite alérgica, são bem toleradas e apresentações de uso único diário favorecem a adesão ao tratamento⁽²⁶⁻²⁷⁻²⁹⁾.

Corticosteroides

O uso de corticosteroides tópicos é bastante eficaz na redução de toda cascata inflamatória do processo alérgico, especialmente nas formas crônicas das conjuntivites alérgicas. Entretanto, o uso prolongado está associado a várias complicações como aumento da pressão intraocular e glaucoma, catarata e maior predisposição a infecções oculares, entre elas a ceratite herpética⁽³⁰⁾. Os corticoides agem através da ligação aos receptores de glicocorticoides (RG) citosólicos. Estes complexos agem a nível genômico diminuindo a produção de diversas citocinas inflamatórias. Também são descritos efeitos não genômicos deste complexo e ação direta dos glicocorticoides sobre as membranas celulares. Através destas ações, ocorre a inibição de infiltração celular e proliferação de fibroblastos, estabilização de membranas intra e extracelulares, bloqueio da fosfolipase A2 e consequente inibição na produção de metabólitos de membrana com ações inflamatórias, aumento na produção de histaminase e diminuição na produção de histamina. Existem diversas apresentações tópicas de corticoide como dexametasona, fluormetolona, rimexolona prednisolona e loteprednol⁽³¹⁻³²⁾.

O etabonato de loteprednol é um corticoide tópico novo, com modificações estruturais onde o grupo cetona no carbono 20 é trocado por um grupo ester. Esta modificação aumenta a metabolização e diminui a formação de ligações covalentes com proteínas do cristalino, diminuindo assim, o risco de formação de catarata e aumento na pressão intraocular. Estes aspectos são comprovados em diversos estudos^(31,33).

Os corticosteroides tópicos estão indicados nas formas crônicas de conjuntivite alérgica de difícil controle e em formas agudas em casos selecionados⁽³³⁾.

Imunomoduladores

O efeito dos imunomoduladores sobre a superfície ocular tem sido extensivamente estudado em doenças inflamatórias como alternativa aos corticosteroides tópicos devido aos efeitos adversos destes e a falta de controle em alguns casos de conjuntivite alérgica grave (CCA,CCV). A ciclosporina e o tacrolimo são as principais drogas deste grupo. O mecanismo de ação destas drogas, chamadas de inibidoras da calcineurina, ocorre através da inibição dos receptores de IL-2 presentes no linfócito T e responsáveis por sua ativação⁽³⁴⁾.

Estudo recentemente publicado demonstrou que o uso prolongado de tacrolimo na forma de pomada dermatológica a 0,1% é seguro e eficaz no tratamento de pacientes portadores de CCA refratárias ao tratamento convencional, evidenciando ser uma alternativa na substituição dos corticoides tópicos. Neste mesmo estudo, é descrito o caso de um paciente com CCA grave, que ficou cego decorrente de glaucoma adquirido pelo uso de corticoide tópico e que apresentou melhora expressiva da CCA após uso de tacrolimo tópico⁽³⁵⁾. Estudos comparativos entre a ciclosporina 2% e o tacrolimo 0,1% aplicados topicamente para casos graves de alergia ocular, mostram eficácia similar, entretanto a sensação de queimação é mais evidente com o uso da ciclosporina⁽³⁶⁾. A ciclosporina em dose de 0,05% é similar ao placebo em quadros de alergia ocular grave⁽³⁷⁾, sendo talvez esta uma concentração inadequada para tratar as formas graves. Por outro lado, trabalhos demonstram boa resposta com o uso de tacrolimo tópico a 0,03%⁽³⁸⁾. Quanto ao tempo e forma de utilização, trabalhos evidenciam que tacrolimo 0,03% e 0,1% podem ser aplicados duas vezes ao dia no início do tratamento e depois reduzido a uso único diário ou até duas a três vezes por semana com manutenção do controle dos sintomas e do processo inflamatório⁽³⁵⁻³⁸⁻³⁹⁾. Apesar dos achados favoráveis da ação destas drogas no controle da inflamação alérgica, novos estudos são necessários para entendimento do perfil de segurança e das ações e possíveis efeitos colaterais a longo prazo⁽⁹⁻²⁵⁻³²⁻⁴⁰⁻⁴¹⁾.

Anti-IgE

Omalizumabe é um anticorpo (IgG1) monoclonal humanizado anti-IgE, que liga-se a IgE livre circulante (sangue e fluidos intersticiais) e IgE de membrana de linfócitos B, controlando desta forma o processo inflamatório mediado por hipersensibilidade tipo I. É indicado em casos de asma grave e urticária crônica espontânea em pacientes maiores de 12 anos de idade⁽⁴²⁾. A via de administração é subcutânea e deve ser realizada com acompanhamento médico em ambiente hospitalar. As doses podem ser mensais ou semanais. Relatos sobre uso de omalizumabe em casos graves de CCA e CCV com melhora foi publicado. Esta é uma medicação de alto custo, não disponível em várias localidades, não aprovada para uso exclusivo em

casos de conjuntivite alérgica. Efeitos colaterais incluem cefaleia e raramente anafilaxia⁽⁴³⁾.

Imunoterapia específica: sublingual e injetável

A imunoterapia específica é um tratamento baseado na aplicação do alérgeno ao qual o paciente está sensibilizado em doses crescentes e contínuas. Existem duas formas principais de aplicação: oral e subcutânea. Tal modalidade de tratamento deve ser praticada em pacientes com doença IgE mediada comprovada *in vivo* ou *in vitro* através de testes cutâneos com leitura imediata ou dosagem sérica de IgE específica. É um tratamento longo, com eficácia comprovada o qual induz a tolerância imunológica especificamente ao alérgeno utilizado⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Recente estudo clínico duplo cego randomizado mostra a eficácia da imunoterapia sublingual com polens de Artemisia em pacientes com rinoconjuntivite alérgica⁽⁴⁷⁾.

PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO

Rebamipida

A rebamipida é uma droga gastroprotetora que aumenta a secreção gástrica de muco e diminui o processo inflamatório⁽⁴⁸⁾. No Japão, a apresentação em forma de colírio a 2%, foi aprovada para tratamento da síndrome do olho seco. A rebamipida aumenta a secreção de mucina e a ação anti-inflamatória na superfície ocular ocorre pela inibição da atividade do fator de necrose tumoral alfa sobre produção de citocinas IL-6 e IL-8 e proteção da “zônula ocludens” com consequente manutenção do citoesqueleto do epitélio corneano. Em modelo experimental de conjuntivite alérgica, foi capaz de reduzir a infiltração de eosinófilos⁽⁴⁸⁾. Recente trabalho constata a diminuição de papilas gigantes e melhora importante dos sintomas com o uso do colírio rebamipida a 2% em pacientes com CCV e/ou CCA refratárias a tratamento farmacológico convencional, que apresentavam sintomas de olho seco e tempo de ruptura de filme lacrimal diminuído⁽⁴⁹⁾. Embora novos estudos sejam necessários, o uso da rebamipida parece promissor no tratamento da alergia ocular.

Anti-CCR7

As células dendríticas tem sido extensivamente estudadas como alvo terapêutico em diversas doenças. Elas são responsáveis pela apresentação antigênica ao linfócito T e pela secreção de diversas citocinas que causam a transformação de linfócitos T em diferentes subtipos de linfócitos (Th1, Th2, Th17, Treg). Estudos têm demonstrado a predominância de células dendríticas não linfóides, CD11b+ na conjuntiva ocular⁽⁵⁰⁾. O processo de reconhecimento, processamento antigênico e apresentação deste aos linfócitos via células dendríticas, depende de quimiocinas e seus respectivos ligantes. O CCR7 é uma proteína de superfície, expressa em células dendríticas ativadas e responsável pelo tráfego destas para os órgãos linfáticos periféricos (onde ocorre a apresentação de antígenos) através de seus ligantes CCL19/CCL21, presentes na superfície endotelial e de vasos linfáticos. Interessante notar que após a ativação, a própria célula dendrítica expressa ligantes para CCR7 e que os linfócitos Th0 também expressam CCR7, favorecendo o encontro entre as células para a apresentação antigênica. Desta forma, a molécula CCR7 contribui no tráfego de células apresentadoras de antígeno, bem como na persistência da ativação de células Th2 de memória⁽¹⁰⁾. A oportunidade terapêutica para uso de anti-CCR7 na

superfície ocular consiste na possibilidade de bloqueio da saída das células dendríticas do tecido ocular para órgãos linfáticos periféricos. Modelo experimental de conjuntivite alérgica em cobaias demonstra que o uso de anti-CCR7 foi capaz de diminuir clinicamente os sinais da conjuntivite alérgica, bem como diminuir a resposta Th2 e a infiltração de eosinófilos na superfície ocular⁽⁵¹⁾.

CONCLUSÃO

Os quadros de alergia ocular, embora frequentes, são subdiagnosticados. Estudos detalhados sobre a imunologia da superfície ocular tem favorecido o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, bem como o uso racional de drogas mais seguras e eficazes em casos graves. Entretanto, deve-se ressaltar a necessidade de estudos epidemiológicos mais aprofundados e a importância da abordagem multidisciplinar para diagnóstico precoce e instituição de tratamento adequado.

REFERÊNCIAS

- Santos MS, Alves MR, Freitas Dd, Sousa LB, Wainsztein R, Kandelman S, et al. Ocular allergy latin american consensus. *Arq Bras Oftalmol.* 2011;74(6):452-6.
- Rosario N, Bielory L. Epidemiology of allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(5):471-6.
- Trocme SD, Sra KK. Spectrum of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2(5):423-7.
- Blaiss MS, Dykewicz MS, Skoner DP, Smith N, Leatherman B, Craig TJ, et al. Diagnosis and treatment of nasal and ocular allergies: the Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) surveys. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(4):322-8.
- Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(1):118-22.
- Marback PM, de Freitas D, Paranhos Junior A, Belfort Junior R. [Epidemiological and clinical features of allergic conjunctivitis in a reference center]. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(2):312-6. Portuguese
- Taketomi EA, Sopelete MC, Moreira PF, Vieira FA. Doença alérgica polínica: polens alergênicos e seus principais alérgenos. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72:562-7.
- Vieira FA, Ferreira EN, Cruz AA. Grass allergy increases the risk of tree pollen sensitization: a warning to urban planners. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4 Pt 1):700-1.
- 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.* 2012;67(11):1327-37.
- Saban DR. The chemokine receptor CCR7 expressed by dendritic cells: a key player in corneal and ocular surface inflammation. *Ocul Surf.* 2014;12(2):87-99.
- O'Mahony L, Akdis M, Akdis CA. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1153-62.
- Siddique M, Manzouri B, Flynn TH, Ono SJ. Allergy and contact lenses. *Chem Immunol Allergy.* 2007;92:166-75.
- Hodges MG, Keane-Myers AM. Classification of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7(5):424-8.
- Vichyanond P, Pacharn P, Pleyer U, Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: a severe allergic eye disease with remodeling changes. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 ;25(4):314-22.
- Contreras-Ruiz L, Ghosh-Mitra A, Shatos MA, Dartt DA, Masli S. Modulation of conjunctival goblet cell function by inflammatory cytokines. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:636812.
- Leonardi A, Curnow SJ, Zhan H, Calder VL. Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and in conjunctival fibroblast cultures. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(6):777-84.
- Leonardi A. Allergy and allergic mediators in tears. *Exp Eye Res.* 2013;117:106-17.
- Sharma N, Rao K, Maharana PK, Vajpayee RB. Ocular allergy and keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):407-9.
- Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (Lond).* 2008;22(4):534-41.
- Dantas PE, Alves MR, Nishiwaki-Dantas MC. Topographic corneal changes in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(5):593-8.
- Kim TH, Moon NJ. Clinical correlations of dry eye syndrome and allergic conjunctivitis in Korean children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2013;50(2):124-7.
- Moon JH, Lee MY, Moon NJ. Association between video display terminal use and dry eye disease in school children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2014;51(2):87-92.
- Bielory L. Ocular allergy. *Mt Sinai J Med.* 2011;78(5):740-58.
- Abelson MB, Loeffler O. Conjunctival allergen challenge: models in the investigation of ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003;3(4):363-8.
- Bielory L, Meltzer EO, Nichols KK, Melton R, Thomas RK, Bartlett JD. An algorithm for the management of allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(5):408-20.
- Dogru M, Ozmen A, Erturk H, Sanli O, Karatas A. Changes in tear function and the ocular surface after topical olopatadine treatment for allergic conjunctivitis: an open-label study. *Clin Ther.* 2002;24(8):1309-21.
- Ono SJ, Lane K. Comparison of effects of alcaftadine and olopatadine on conjunctival epithelium and eosinophil recruitment in a murine model of allergic conjunctivitis. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:77-84.
- Ackerman S, D'Ambrosio F, Jr., Greiner JV, Villanueva L, Ciolino JB, Hollander DA. A multicenter evaluation of the efficacy and duration of action of alcaftadine 0.25% and olopatadine 0.2% in the conjunctival allergen challenge model. *J Asthma Allergy.* 2013;6:43-52.
- Greiner JV, Edwards-Swanson K, Ingerman A. Evaluation of alcaftadine 0.25% ophthalmic solution in acute allergic conjunctivitis at 15 minutes and 16 hours after instillation versus placebo and olopatadine 0.1%. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:87-93.
- Bonini S, Bonini S, Lambiasi A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology.* 2000;107(6):1157-63.
- Comstock TL, Decory HH. Advances in corticosteroid therapy for ocular inflammation: loteprednol etabonate. *Int J Inflam.* 2012;2012:789623.
- Mantelli F, Calder VL, Bonini S. The anti-inflammatory effects of therapies for ocular allergy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(9):786-93.
- Gong L, Sun X, Qu J, Wang L, Zhang M, Zhang H, et al. Loteprednol etabonate suspension 0.2% administered QID compared with olopatadine solution 0.1% administered BID in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis: a multicenter, randomized, investigator-masked, parallel group study in Chinese patients. *Clin Ther.* 2012;34(6):1259-72 e1.
- Tzu JH, Utine CA, Stern ME, Akpek EK. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of steroid-dependent atopic keratoconjunctivitis. *Cornea.* 2012;31(6):649-54.

35. Al-Amri AM. Long-term follow-up of tacrolimus ointment for treatment of atopic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(2):280-6.
36. 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 Pac J Allergy Immunol.* 2012;30(3):177-84.
37. Daniell M, Constantinou M, Vu HT, Taylor HR. Randomised controlled trial of topical ciclosporin A in steroid dependent allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(4):461-4.
38. Kymionis GD, Goldman D, Ide T, Yoo SH. Tacrolimus ointment 0.03% in the eye for treatment of giant papillary conjunctivitis. *Cornea.* 2008;27(2):228-9.
39. Tam PM, Young AL, Cheng LL, Lam PT. Topical tacrolimus 0.03% monotherapy for vernal keratoconjunctivitis—case series. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(10):1405-6.
40. Wan KH, Chen LJ, Rong SS, Pang CP, Young AL. Topical cyclosporine in the treatment of allergic conjunctivitis: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2013;120(11):2197-203.
41. Erdinest N, Solomon A. Topical immunomodulators in the management of allergic eye diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(5):457-63.
42. Goldenberg MM. Pharmaceutical approval update. *P T.* 2014;39(6):415-23.
43. de Klerk TA, Sharma V, Arkwright PD, Biswas S. Severe vernal keratoconjunctivitis successfully treated with subcutaneous omalizumab. *J AAPOS.* 2013;17(3):305-6.
44. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):6.
45. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1097-107 e2.
46. Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit -the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clin Transl Allergy.* 2012;2:8.
47. Creticos PS, Esch RE, Couroux P, Gentile D, D'Angelo P, Whitlow B, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of standardized ragweed sublingual-liquid immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):751-8.
48. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. Rebamipide suppresses PolyI:C-stimulated cytokine production in human conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(7):688-93.
49. Ueta M, Sotozono C, Koga A, Yokoi N, Kinoshita S. Usefulness of a new therapy using rebamipide eyedrops in patients with VKC/AKC refractory to conventional anti-allergic treatments. *Allergol Int.* 2014;63(1):75-81.
50. Khandelwal P, Blanco-Mezquita T, Emami P, Lee HS, Reyes NJ, Mathew R, et al. Ocular mucosal CD11b+ and CD103+ mouse dendritic cells under normal conditions and in allergic immune responses. *PLoS One.* 2013;8(5):e64193.
51. Schlereth S, Lee HS, Khandelwal P, Saban DR. Blocking CCR7 at the ocular surface impairs the pathogenic contribution of dendritic cells in allergic conjunctivitis. *Am J Pathol.* 2012;180(6):2351-60.

Autor correspondente:

Leda das Neves Almeida Sandrin
 Rua Barão do Rio Branco, nº 300 - E
 Ed. Policlínica Santo Antônio - Sala 314
 CEP 89802-100 – Chapecó – (SC), Brasil
 E-mail: ledasandrin@clnicasandrin.com.br