



# Entendendo a alergia ocular

## *Understanding eye allergy*

**Cristine Secco Rosário<sup>1</sup>, Cristina Alves Cardozo<sup>1</sup>, Herberto Jose Chong-Neto<sup>1</sup>,  
Débora Carla Chong-Silva<sup>1</sup>, Carlos Antônio Riedi<sup>1</sup>, Nelson Augusto Rosario-Filho<sup>1</sup>**

### RESUMO

A associação entre sintomas de asma, rinoconjuntivite (RCA) e conjuntivite alérgica (CA) é frequente, e sintomas oculares podem afetar 75% dos pacientes com rinite, e 20% dos asmáticos. Embora asma e RCA sejam comumente associadas, a prevalência desta em crianças e os fatores de risco para seu desenvolvimento têm sido estudados com menor frequência. A CA é um espectro de condições clínicas que varia de formas agudas a formas crônicas e graves. A CA é frequentemente subdiagnosticada em pacientes com RA e asma, pois os sintomas são pouco valorizados. O desenvolvimento de RCA depende de fatores genéticos e ambientais, e estudos indicam que sexo, história familiar de atopia, sensibilização precoce, alergia alimentar e dermatite atópica são fatores de risco. Existem seis formas clínicas de alergia ocular: conjuntivite alérgica sazonal, conjuntivite alérgica perene, ceratoconjuntivite vernal, conjuntivite papilar gigante, ceratoconjuntivite atópica e blefaroconjuntivite de contato. As diferentes formas clínicas envolvem diferentes mecanismos imunológicos, principalmente reações de hipersensibilidade Tipo 1 e Tipo 4. Os principais sintomas são prurido ocular, hiperemia conjuntival, secreção ocular e lacrimejamento, sendo o prurido o sintoma cardinal. A avaliação do especialista em alergia é importante para a identificação de possíveis agentes desencadeantes, e do oftalmologista para avaliar possíveis complicações. A maioria dos pacientes com alergia ocular inicia o tratamento com automedicação, geralmente com colírios não específicos. Anti-histamínicos são os principais medicamentos utilizados. Corticoides tópicos são reservados para casos graves. Imunomoduladores podem beneficiar esses pacientes, bem como imunoterapia. Imunobiológicos têm sido estudados para casos refratários.

**Descritores:** Conjuntivite alérgica, prurido, rinite alérgica.

### ABSTRACT

Association between asthma, allergic rhinoconjunctivitis (ARC) and allergic conjunctivitis (AC) is frequent, and ocular symptoms may affect 75% of patients with rhinitis and 20% of those with asthma. Although asthma and ARC are commonly associated, the prevalence of eye allergy in children and the risk factors for its development are not well established. AC is a spectrum of clinical conditions ranging from acute to severe chronic cases. It is frequently underdiagnosed in patients with asthma and rhinitis because symptoms are underestimated. ARC development depends on genetic and environmental factors, and studies indicate that sex, family history of atopy, early sensitization, food allergy and atopic dermatitis are risk factors. There are six clinical forms of eye allergy: seasonal allergic conjunctivitis, perennial allergic conjunctivitis, vernal keratoconjunctivitis, giant papillary conjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and contact blepharoconjunctivitis. Different clinical aspects involve different immunologic mechanisms, especially type 1 and type 4 hypersensitivity reactions. The most common symptoms are itchy eyes, conjunctival hyperemia, ocular discharge and watering. The evaluation of an allergy specialist is important to identify possible triggering factors, and an ophthalmologist is able to evaluate possible complications. Most patients with eye allergy start treatment with self-medication, generally non-specific eye drops. Anti-histamines are the most commonly used medications. Topical corticosteroids are reserved for severe cases. Immunomodulators may benefit such patients, as well as immunotherapy. Biologics are being studied for refractory cases.

**Keywords:** Allergic conjunctivitis, pruritus, allergic rhinitis.

1. Universidade Federal do Paraná, Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica - Curitiba, PR, Brasil.

Submetido em: 13/03/2020, aceito em: 17/03/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):78-84.

## Introdução

A associação entre sintomas de asma, rinoconjuntivite (RCA) e conjuntivite alérgica (CA) é frequente, e sintomas oculares tais como prurido, lacrimação e hiperemia podem afetar 75% dos pacientes com rinite, e 20% dos asmáticos<sup>1</sup>. Embora asma e RCA sejam comumente associadas, a prevalência desta em crianças e os fatores de risco para seu desenvolvimento têm sido estudados com menor frequência.

O consenso *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) definiu conjuntivite alérgica como comorbidade de asma e rinite alérgica<sup>2</sup>. A maior parte das informações disponíveis sobre conjuntivite alérgica está contida nos estudos sobre rinoconjuntivite alérgica.

A RCA afeta aproximadamente 400 milhões de pessoas no mundo, principalmente em países desenvolvidos. Embora a gravidade dos sintomas de RCA não seja muito grande, eles encontram-se entre as 10 razões mais frequentes de procura aos serviços de atenção primária, com prevalência cada vez maior<sup>3,4</sup>.

A CA é um espectro de condições clínicas que varia de formas agudas a formas crônicas e graves<sup>5</sup>.

## Epidemiologia

Existe carência de dados internacionais sobre a prevalência de alergia ocular como entidade independente da rinite alérgica. A prevalência de sintomas de rinite alérgica é amplamente conhecida pelos numerosos estudos realizados na área. Uma vez que grande parte dos pacientes apresenta sintomas oculares associados, muitos dos dados referentes à epidemiologia das alergias oculares são provenientes de estudos em rinite alérgica<sup>6</sup>. Diferentes termos utilizados, tais como rinoconjuntivite e febre do feno, dificultam a avaliação de dados epidemiológicos com relação aos sintomas oculares.

Nos Estados Unidos, estima-se que a alergia ocular (AO) afete 15-20% da população geral<sup>7,8</sup>. Acredita-se que sintomas oculares ocorram em 30-70% dos pacientes com rinite alérgica (RA)<sup>9</sup>, sendo que são mais comumente desencadeados por alérgenos intra do que extradomiciliares<sup>10</sup>. Pacientes com RA sintomática apresentam sintomas oculares na maioria dos dias<sup>11</sup>.

A CA é frequentemente subdiagnosticada em pacientes com RA e asma, pois os sintomas são pouco valorizados<sup>8</sup>. Um estudo transversal utilizou

um protocolo padronizado para asma que incluía sintomas de alergia cutânea e respiratória e revisão de outros sintomas. O diagnóstico de conjuntivite foi registrado pelo médico assistente em 16% de 1.549 asmáticos (idade média de 4,3 anos). No entanto, 618 (44%) tiveram pelo menos um sintoma ocular que sugeria AO<sup>12</sup>.

A frequência de sintomas oculares em meninas é maior do que em meninos. Fatores genéticos, hormonais e uso de cosméticos estão sendo investigados como possíveis causas. Geraldini et al. relataram que todos os sintomas de alergia ocular pesquisados foram significativamente mais prevalentes em adolescentes do sexo feminino, incluindo prurido ocular, lacrimação, sensibilidade à luz e sensação de areia nos olhos<sup>1</sup>. As meninas apresentam mais sintomas nasculares, porém, menores taxas de sensibilização do que os meninos<sup>13</sup>. Outros estudos mais recentes mostram uma tendência à mudança na prevalência dos sintomas de RCA e CA em relação ao sexo, sendo que na infância são mais frequentes em meninos e, após a puberdade, nas meninas<sup>14,15</sup>.

## Etiologia

O desenvolvimento de RCA depende de fatores genéticos e ambientais, e estudos recentes têm indicado que o sexo, história familiar de atopia, sensibilização precoce, alergia alimentar e dermatite atópica são fatores de risco para tal<sup>16</sup>.

A inflamação alérgica da conjuntiva pode estar presente em muitas doenças. O termo “alergia ocular” é utilizado para se referir às doenças que cursam com inflamação conjuntival mediada por mecanismo de hipersensibilidade, enquanto o termo “conjuntivite alérgica” é empregado para se referir às duas formas mais comuns de alergia ocular, conjuntivite alérgica sazonal (CAS) e perene (CAP), causadas pela exposição da superfície ocular à alérgenos ambientais induzindo, em indivíduos previamente sensibilizados, processo inflamatório alérgico<sup>17</sup>. Entretanto, muitas vezes os termos “alergia ocular” e “conjuntivite alérgica”, são utilizados como sinônimos.

Existem seis formas clínicas bem definidas de alergia ocular: conjuntivite alérgica sazonal (CAS), conjuntivite alérgica perene (CAP), ceratoconjuntivite vernal (CCV), conjuntivite papilar gigante (CPG), ceratoconjuntivite atópica (CCA) e blefaroconjuntivite de contato (BCC)<sup>18</sup>.

O olho é constituído de quatro camadas comumente envolvidas nas reações imunológicas: (1) a porção anterior é composta pelo filme lacrimal e conjuntiva que formam juntos a primeira barreira protetora contra aeroalérgenos, substâncias químicas e agentes infecciosos; (2) a esclera, principalmente acometida em doenças do tecido conectivo; (3) o trato uveal, ricamente vascularizado, é o sítio de produção do humor aquoso, predominantemente envolvido em reações inflamatórias associadas à deposição de complexos imunes; e (4) a retina, que é funcionalmente uma extensão do sistema nervoso central<sup>17</sup>.

As pálpebras são responsáveis pela proteção, umidificação e limpeza da superfície ocular. A conjuntiva é composta de fina camada mucosa, que se estende do limbo até a margem das pálpebras. É o tecido com maior reatividade imunológica da parte externa do olho, e pode sofrer hiperplasia linfóide em resposta a vários estímulos<sup>19</sup>. Anatomicamente, a conjuntiva é dividida em três partes: (1) a conjuntiva bulbar, que cobre a porção anterior da esclera; (2) a conjuntiva palpebral, que reveste a superfície interna das pálpebras e; (3) o espaço delimitado pela conjuntiva bulbar e palpebral, denominado fórnix ou saco conjuntival. Histologicamente a conjuntiva apresenta duas camadas: uma camada epitelial e a substância própria. Células inflamatórias como mastócitos, eosinófilos e basófilos, normalmente não são encontradas no epitélio ocular, e sim na substância própria. Em formas crônicas de conjuntivite alérgica os mastócitos podem migrar para a camada epitelial, a qual passa a ter extensa capacidade pró-inflamatória, com produção de várias citocinas, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6) e 10 (IL-10) e moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1)<sup>20</sup>.

A secreção de lágrimas tem início aproximadamente 2 a 4 semanas após o nascimento. A conjuntiva é banhada com uma fina camada de filme lacrimal, a qual é composta de parte lipídica externa, uma camada aquosa intermediária, e camada mucoproteica interna. Células de Goblet, produtoras de mucina, estão distribuídas por toda a conjuntiva. A mucina é importante na redução da tensão superficial do filme lacrimal, mantendo a superfície da córnea hidrofóbica e umidificada. A camada aquosa contém proteínas imunologicamente ativas, como IgA, IgG, IgM, IgE, triptase, histamina e lactoferrina<sup>21</sup>.

Os mecanismos imunopatológicos que envolvem a conjuntiva incorporam a classificação das reações de hipersensibilidade de Gell e Coombs em quatro tipos. A reação do tipo I ocorre quando um indivíduo

geneticamente predisposto produz IgE específica contra um antígeno denominado alérgeno. A IgE tem forte afinidade pelos mastócitos e basófilos, e a ligação cruzada de duas moléculas IgE adjacentes, ocasionadas pelos alérgenos, resultam em fluxo de íons cálcio para o interior da célula, e consequente degranação de mastócitos e liberação de mediadores químicos. A presença de mediadores como a histamina, a triptase, os leucotrienos e as prostaglandinas no filme lacrimal induzem diversos efeitos biológicos, que ocasionam prurido, lacrimação e hiperemia, característicos das alergias oculares. A histamina está envolvida na regulação da permeabilidade vascular, contração da musculatura lisa, secreção de muco, migração celular e modulação da função do linfócito T. A hipersensibilidade do tipo I é a reação mais frequente nas conjuntivites alérgicas.

Reações de hipersensibilidade do tipo II são mediados por anticorpos da classe IgG e IgM ligados à células ou tecidos específicos, diferindo das reações do tipo III, onde a ligação antígeno-anticorpo ocorre no soro. O quarto tipo de hipersensibilidade é principalmente mediado por células T. Geralmente esta reação tem início 48 horas após a lesão inicial. Exemplos de conjuntivites que envolvem este tipo de reação incluem a ceratoconjuntivite flictenular, reação de rejeição ao aloenxerto de córnea e hipersensibilidade a drogas<sup>22</sup>.

A desgranulação dos mastócitos e liberação de histamina é o mecanismo principal envolvido nas formas comuns de CAS e CAP, enquanto que pacientes com CCA e CCV apresentam infiltrado celular conjuntival composto por linfócitos Th2, mastócitos ativados e eosinófilos. Muitas vezes indivíduos com CCA e CCV apresentam disfunção do filme lacrimal. Pacientes com CAP e CAS apresentam níveis elevados de IgE no soro e no filme lacrimal. Infiltrado eosinofílico está presente em aproximadamente 25% dos acometidos com CAS. Níveis elevados de IgE sérica e lacrimal podem ser demonstrados em aproximadamente 78% e 96% dos pacientes com CAS, respectivamente. Níveis elevados de IgE sérica específica a ácaros podem ser demonstrados em 89% dos pacientes com CAP e 43% dos pacientes com CAS. No filme lacrimal, IgE específica aos ácaros pode ser detectada em 78% dos pacientes com CAP, mas raramente está presente naqueles com CAS. Eosinófilos são encontrados em raspados conjuntivais em até 84% dos pacientes com CAP, e em 43% dos pacientes com CAS. Reações de fase tardia foram descritas nos pacientes com

CAP e CAS, e avaliações histológicas da conjuntiva revelaram infiltrado celular não eosinofílico, incluindo neutrófilos e basófilos. Os achados histopatológicos da CCA demonstram infiltrados de eosinófilos, mastócitos e linfócitos no epitélio conjuntival. Alterações do epitélio da conjuntiva e córnea podem ser causados por vários fatores, incluindo o efeito direto de mediadores liberados por eosinófilos, presença de exotoxinas derivadas de *Staphylococcus aureus* e reduzida IgA secretora<sup>23</sup>.

Histopatologicamente a CCV é caracterizada por infiltrado eosinofílico, mastócitos, basófilos, plasmócitos, linfócitos e macrófagos. A demonstração do envolvimento de citocinas como IL-2 e IFN- $\gamma$  suportam a hipótese de que a CCV é resultante de interação patológica entre vários tipos celulares, com menor envolvimento de IgE. A CPG está associada com infiltrado de basófilos, eosinófilos, plasmócitos e linfócitos, com desvio da resposta linfocitária para um padrão Th2. Os polímeros das lentes de contato, o conservante timerosal, e depósitos proteicos na superfície das lentes podem estar envolvidos na patogênese da CPG. Os depósitos proteicos são mais comumente encontrados na superfície da conjuntiva tarsal, sendo a IgA o anticorpo mais frequentemente envolvido<sup>17</sup>.

Pacientes com alergia ocular podem apresentar prurido ocular e periocular, hiperemia, lacrimação, sensação de corpo estranho ocular, sensibilidade à luz e secreções oculares. Na maioria das vezes, os sintomas são bilaterais. O prurido ocular recorrente é o sintoma mais característico, sendo muitas vezes considerado que na sua ausência, o diagnóstico de conjuntivite alérgica é improvável<sup>24</sup>. Embora seja leve na maioria dos indivíduos, o prurido ocular pode ser grave e até mesmo incapacitante para algumas atividades. Muitos dos sintomas da alergia ocular são inespecíficos, tais como lacrimação e sensibilidade à luz. Fotofobia, queimação, olho seco, sintomas unilaterais e não associados à rinite sugerem diagnóstico alternativo à conjuntivite alérgica<sup>25</sup>. No estudo de Chong et al., prurido, lacrimação e hiperemia foram relatados por 38, 20 e 25% dos pacientes, respectivamente<sup>13</sup>.

Hiperemia conjuntival está geralmente presente na alergia ocular. Embora seja inespecífico, é frequentemente encontrado na prática oftalmológica e tem amplo diagnóstico diferencial. Hiperemia ocorre por inflamação da conjuntiva e pode ser causada pela exposição à alérgenos, irritação por fatores ambientais inespecíficos (vento, poluição), por agentes

infecciosos, disfunção do filme lacrimal (xerofthalmia), medicamentos tópicos, autoimunidade e várias outras doenças sistêmicas<sup>26</sup>.

A presença de papilas conjuntivais, secreção conjuntival, envolvimento de córnea e sintomas como prurido, fotofobia, lacrimação e xerofthalmia auxiliam no diagnóstico diferencial do olho vermelho. O exame clínico do olho deve incluir avaliação dos tecidos periorbitais. As pálpebras e os cílios devem ser examinados para presença de eritema da margem palpebral, telangiectasias, edema, espessamento e liquenificação.

Outras doenças oculares, como penfigoide cicatricial, ceratite ulcerativa periférica, episclerite, eclerite e uveíte podem ser mediadas por mecanismos de hipersensibilidade, entretanto apresentam características clínicas e patológicas distintas das alergias oculares. Estas doenças têm impacto importante na qualidade de vida dos adolescentes, embora sejam subvalorizadas e subtratadas<sup>27</sup>.

## Tratamento

A maioria dos pacientes com alergia ocular inicia o tratamento com automedicação, geralmente com colírios não específicos. A avaliação do especialista em alergia é importante para a identificação de possíveis agentes desencadeantes (por testes alérgicos, dosagem sérica de IgE específica e/ou testes de provocação conjuntival), o que possibilita a orientação de higiene ambiental, que é uma parte muito importante do tratamento<sup>8</sup>. Além disso, o conhecimento do alérgeno desencadeante pode direcionar o tratamento para imunoterapia alérgeno-específica, seja ela sublingual ou subcutânea, ambas com melhora na qualidade de vida dos pacientes com alergia ocular<sup>28</sup>. Em alguns estudos com imunoterapia sublingual, houve maior necessidade do uso de medicações tópicas para controle dos sintomas. A eficácia da imunoterapia é mais bem estabelecida para o tratamento de rinite alérgica do que para sintomas oculares, porém, estudos mostram redução nos escores de sintomas oculares e no uso de medicações tópicas, tanto nas formas sazonais, quanto nas perenes, além de aumentar a dose de alérgeno necessária para provocar reação em testes de provocação conjuntival<sup>8</sup>.

O tratamento farmacológico das alergias oculares envolve uma variedade de medicamentos

tópicos e orais, incluindo anti-histamínicos, estabilizadores de membrana de mastócitos, corticoides e imunomoduladores.

A irrigação da superfície ocular ajuda a diluir e remover alérgenos, minimizando o efeito destes na conjuntiva. Lágrimas artificiais podem promover alívio imediato dos sintomas, embora não tratem a resposta alérgica subjacente, nem modifiquem a atividade dos mediadores da inflamação<sup>8</sup>.

Anti-histamínicos orais podem oferecer alívio dos sintomas de alergia ocular, mas têm um tempo de início de ação prolongado. Os antagonistas H1 de segunda geração causam menos sedação e menos efeitos anticolinérgicos (olho seco) do que os de primeira geração.

Como os pacientes com rinite alérgica ou conjuntivite alérgica frequentemente têm sintomas das duas doenças, corticoides intranasais podem ter efeitos positivos no controle dos sintomas. Os efeitos do uso crônico em longo prazo dos corticoides nasais no olho não foram bem estudados, portanto, eles não devem ser usados para o tratamento de alergia ocular na ausência de sintomas nasais<sup>8</sup>.

Antagonistas dos receptores de leucotrienos são úteis no tratamento da rinite alérgica e, apesar de ter sido demonstrado que eles podem diminuir os níveis de óxido nítrico na conjuntiva, seu uso para alergia ocular é limitado<sup>29</sup>.

Descongestionantes tópicos reduzem alguns sinais e sintomas de CA pela vasoconstrição induzida por estimulação  $\alpha$ -adrenérgica. Isso resulta em melhora da quemose e hiperemia, porém, eles não antagonizam nenhum dos mediadores da inflamação alérgica. O uso prolongado e a descontinuação desses agentes podem causar hiperemia rebote (“conjuntivite medicamentosa”), portanto, devem ser evitados ou usados pelo menor tempo possível. A combinação de descongestionantes com anti-histamínicos tópicos tem mecanismos de ação diferentes, mas complementares e sinérgicos, e tem melhor eficácia do que qualquer um deles isolado<sup>8</sup>.

Os estabilizadores de membrana de mastócitos previnem a desgranulação de mastócitos, a liberação de mediadores pré-formados e a síntese de mediadores adicionais. Eles bloqueiam as fases inicial e tardia da resposta alérgica da superfície ocular, e são mais eficazes quando utilizados previamente ao desencadeamento da reação alérgica (uso profilático). Por necessitarem de maior tempo de uso para benefício ótimo e terem início de ação tardio, a adesão ao tra-

tamento dos estabilizadores de mastócitos pode ser problemática. Geralmente são seguros e têm efeitos adversos oculares mínimos, embora possam causar sensação de queimação no momento da aplicação. Quando associados a anti-histamínicos tópicos (ação dual), têm início de ação mais rápido (geralmente 30 minutos), e a adesão é maior<sup>8</sup>.

Anti-inflamatórios não-hormonais bloqueiam a enzima ciclooxigenase e a produção de prostaglandinas do ácido araquidônico. Reduzem sintomas oculares, porém, podem provocar desconforto à instilação e, ocasionalmente, perfuração de córnea, portanto, seu uso deve ser monitorado. O ceterolaco é uma apresentação disponível para uso<sup>8</sup>.

Corticoides tópicos são responsáveis pelas respostas terapêuticas mais eficazes, pois reduzem sinais e sintomas de todas as fases e formas de alergia ocular por efeitos anti-inflamatórios não específicos. No entanto, seu uso deve ser cauteloso e ponderado devido à ocorrência frequente de efeitos colaterais, como catarata, aumento da pressão intraocular e maior suscetibilidade a infecções. Apresentações mais modernas, como o loteprednol, podem não aumentar a pressão intraocular. Alguns agonistas seletivos do receptor de glicocorticoides vem sendo estudados, com bons resultados e poucos efeitos colaterais<sup>19</sup>.

Agentes imunomoduladores, como a ciclosporina e o tacrolimus, são aprovados em vários países para o tratamento de alergia ocular, principalmente a ceratoconjuntivite vernal. No Brasil, o tacrolimus em apresentação de colírio não é comercializado. As pomadas e cremes de tacrolimus são bastante utilizados para o tratamento de dermatite em pálpebras, e podem melhorar sintomas conjuntivais; contudo, podem irritar a superfície conjuntival<sup>8</sup>.

Novos tratamentos estão sendo estudados para o tratamento de alergia ocular, inclusive biológicos como dupilumabe e omalizumabe<sup>30</sup>.

## Conclusão

Alergia ocular está frequentemente associada a outras doenças atópicas, como asma, rinite e dermatite atópica; e é frequentemente subdiagnosticada e subtratada. Os sintomas mais frequentes em alergia ocular são prurido, hiperemia e lacrimejamento. Testes alérgicos e de provocação conjuntival podem auxiliar no diagnóstico, identificando possíveis agentes desencadeantes<sup>31</sup>.

Anti-histamínicos são os principais medicamentos utilizados no tratamento de alergia ocular. O uso de corticoides tópicos é reservado para pacientes com sintomas graves e refratários, sob supervisão do alergista e oftalmologista. Anti-histamínicos orais podem ter efeitos anticolinérgicos, piorando a secura do olho. A imunoterapia subcutânea pode aumentar em até 10-100 vezes a concentração do alérgeno em estudos com provocação conjuntival, portanto, é recomendada em formas moderadas e graves quando o alérgeno é identificado. A imunoterapia pode modificar o curso natural das alergias oculares<sup>32</sup>.

A parceria entre o alergista e o oftalmologista é fundamental para potencializar os resultados do tratamento<sup>33</sup>.

### Pontos-chave

- A alergia ocular é subdiagnosticada e subtratada.
- Sintomas oculares estão frequentemente presentes em pacientes atópicos.
- Anti-histamínicos são os principais medicamentos utilizados no tratamento de alergia ocular.
- A investigação de alergia deve ser realizada pelo especialista para identificar o agente desencadeante.
- Imunoterapia tem bons resultados em melhora de escores de sintomas oculares, e maior tolerância em testes de provocação conjuntival.

### Referências

1. Geraldini M, Chong Neto HJ, Riedi CA, Rosário Filho NA. Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:354-60.
2. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Amat F, Annesi-Maesano I, Ansotegui IJ, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:864-79.
3. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet*. 2006;368(9537):33-743.
4. Wilmer FAP, Maurici R, Nazário CAK, Nazário KCK, Pássaro PFA, Piazza HE, et al. Evolução temporal na prevalência de asma e rinoconjuntivite em adolescentes. *Rev Saúde Pública*. 2015;49:1-8.
5. Bielory L, Schoenberg D. Emerging therapeutics for ocular surface disease. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2019;19:16.
6. Gradman J, Wolthers OD. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary outpatient clinic. *J Pediatr Allergy and Immunol*. 2006;17:524-6.
7. Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B, Aberg N. Allergic rhinoconjunctivitis, eczema, and sensitization in two areas with differing climates. *Pediatr Allergy and Immunol*. 2001;12:208-15.
8. Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, Leonardi A, Rosario N, Vichyanoud P. ICON: Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(2):118-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.11.014>.
9. Gelardi M, Leo ME, Quaranta VN, Uannuzzi L, Tripodi S, Quaranta N, et al. Clinical characteristics associated with conjunctival inflammation in allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol in Practice*. 2015;3:387-91.
10. Leonardi A, Castegnaro A, Valerio ALG, Lazzarini D. Epidemiology of allergic conjunctivitis: clinical appearance and treatment patterns in a population-based study. *Curr Opin Allergy and Clin Immunol*. 2015;15:482-8.
11. Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye (London)*. 2004;(18):345-51.
12. Bousquet J, Devillier P, Anto JM, Bewick M, Haahtela T, Arnavielhe S, et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the Mask Study. *Allergy*. 2018;73:1622-31.
13. Chong Neto HJ, Rosario NA, Westphal GLC, Riedi CA, Santos HLBS. Allergic conjunctivitis in asthmatic children: as common as underreported. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:399-400.
14. Fröhlich M, Pinart M, Keller T, Reich A, Cabieses B, Hohmann C, et al. Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:44.
15. Keller T, Hohmann C, Santi M, Wjga AH, Gehring U, Melen E, et al. The sex-shift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty – a study by MeDALL. *Allergy*. 2018;73:602-14.
16. Christiansen ES, Kjaer HF, Eller E, Bindselev-Jensen C, Høst A, Mortz CG, et al. Early childhood risk factors for rhinoconjunctivitis in adolescence: a prospective birth cohort study. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:9.
17. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:1019-32.
18. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jderzejczak-Czechowicz M, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy*. 2012;67:1327-37.
19. Isaacson P, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa associated lymphoid tissue. *Cancer*. 1984;53:2515-24.
20. Irani AA. Ocular mast cells and mediators. In: Bielory L. *Ocular allergy, immunology and allergy clinics of North America*. WB Saunders: Philadelphia; 1997.
21. Bielory L, Wilson TM, Wagner RS. Allergic and immunologic eye disease. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szeler SJ. *Pediatric allergy: principles and practice*. Mosby; 2003. p. 595-610.
22. Majmudar PA. Allergic conjunctivitis. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1191467-overview>. Acessado em: 19/12/2019.
23. Abelson MB. A review of olopatadine for the treatment of ocular allergy. *Exp Opin in Pharmacotherapy*. 2004;5:1974-9.
24. Bielory L, Friedlander MH. Allergic conjunctivitis. *Immunol and Allergy Clin of North America*. 2008;28:43-58.
25. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(86):8-160.
26. Granet D. Allergic rhinoconjunctivitis and differential diagnosis of the red eye. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2008;29(6):565-74.
27. Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents. *Ann Allergy Clin Immunol*. 2018;121:43-52.

28. 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;112:322-8.
29. Papathanassiou M, Giannoulaki V, Tiligada E. Leukotriene antagonists attenuate late phase nitric oxide production during the hypersensitivity response in the conjunctiva. *Inflamm Res.* 2004;53:373-6.
30. Fauquert JL. Diagnosing and managing allergic conjunctivitis in childhood: the allergist's perspective. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:405-14.
31. Leonardi A, Borghesan F, Scalora T, Modugno RL, Bonaldo A. Office-based ocular procedures for the allergist. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19:488-94.
32. Leonardi A, Silva D, Perez Formigo D, Bozkurt B, Sharma V, Allegri P, et al. Management of ocular allergy. *Allergy.* 2019;74:1611-30.
33. Dupuis P, Prokopich CL, Hynes A, Kim H. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16(5):1-18.

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Cristine Secco Rosário  
E-mail: cristinerosario@hotmail.com