

## Teste de provocação conjuntival com alérgenos no diagnóstico de conjuntivite alérgica\*

*Allergen conjunctival provocation test in the diagnosis of allergic conjunctivitis*

Elizabeth M. M. Mourão<sup>1</sup>, Nelson A. Rosário Filho<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar o teste de provocação conjuntival com alérgenos de ácaros e pólen de gramínea (TPCA) no diagnóstico de conjuntivite alérgica (CA).

**Métodos:** 56 indivíduos com CA (23 sensibilizados a ácaros, 13 a pólen e 20 a ácaros e pólen) foram submetidos à provocação conjuntival com extratos padronizados (ALK Abelló-FDA Allergenic, Brasil) de *Dermatophagoides pteronyssinus* (83,8 mcg/mL *Der p* 1) ou *Blomia tropicalis* (462,5 ng/mL *Blo t* 5) ou *Lolium perenne* (399,2 mcg/mL *Phl p* 5). TPCA foi realizado com doses crescentes do alérgeno nas diluições 1:32, 1:16, 1:8, 1:4 e 1:2 até o aparecimento de sintomas oculares (escore cumulativo de prurido ocular, hiperemia conjuntival, lacrimejamento e queimose  $\geq 5$ ), quando foi considerado positivo. TPCA foi repetido com a dose de alérgeno que desencadeou reação positiva uma semana depois. Foi incluído um grupo controle de 29 indivíduos sem sintomas oculares e com testes cutâneos e sorológicos negativos.

**Resultados:** De 82 TPCA ( $Dp = 26$ ;  $Bt = 26$ ;  $Lp = 30$ ), 77 (94%) foram positivos ao mesmo alérgeno da reatividade cutânea ( $p < 0,0001$ ). A sensibilidade do TPCA foi 94% e a especificidade foi 85%. Não houve TPCA positivo nos controles. Houve um caso de sibilância e um de edema periocular intenso durante as provocações. TPCA foi reproduzido uma semana após com a mesma dose de alérgeno que desencadeou o primeiro teste em 78% dos alérgicos.

**Conclusão:** TPCA com ácaros e pólen de gramínea mostrou ser um teste sensível, específico e reprodutível para o diagnóstico de CA, devendo ser realizado em ambiente hospitalar pelo eventual risco de reações sistêmicas.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2011; 34(3):90-96: Teste de provocação conjuntival com alérgenos, conjuntivite alérgica.

### Introdução

A conjuntivite alérgica (CA) representa uma reação de hipersensibilidade da conjuntiva mediada por anticorpos IgE a aeroalérgenos, principalmente ácaros da poeira domiciliar, polens de gramíneas e epitélios de animais<sup>1</sup>. Esta hiper-reatividade ocular específica se manifesta clinicamente com prurido ocular ou periocular, hiperemia conjuntival, lacrimejamento

### Abstract

**Objective:** To evaluate the conjunctival provocation test (CPT) with house dust mites and grass pollen in the diagnosis of allergic conjunctivitis (AC).

**Methods:** 56 subjects with AC (23 sensitized to dust mites, 13 to grass pollen and 20 to dust mites and grass pollen) were challenged in the eye with standardized allergenic extracts (ALK Abelló-FDA Allergenic, Brazil) of *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Der p* 1 83.8 mcg/mL) or *Blomia tropicalis* (*Blo t* 5 462.5 ng/mL) or *Lolium perenne* (*Phl p* 5 399.2 mcg/mL). CPT was performed with increasing doses of allergen (dilutions 1:32, 1:16, 1:8, 1:4, 1:2) until ocular symptoms occurred (cumulative score of ocular itching, redness, tearing and chemosis  $\geq 5$ ), when it was considered positive. CPT was repeated 7 days later with the allergen dose that triggered a positive reaction. 29 subjects without ocular complaints and negative blood or skin allergy tests were included as controls.

**Results:** Of 82 CPT ( $Dp = 26$ ;  $Bt = 26$ ;  $Lp = 30$ ), 77 (96%) were positive to the same allergen that reacted in the skin ( $p < 0.0001$ ). Sensitivity was 94% and specificity was 85%. All CPT were negative in controls. There was one case of wheezing and one severe periocular edema during the challenges. CPT was reproduced one week later with the same allergen dose that elicited a positive reaction in the first test in 78% of allergic subjects.

**Conclusion:** CPT with dust mites and grass pollen is a sensitive, specific and reproducible test for the diagnosis of allergic conjunctivitis, but should be performed at the hospital due to potential risk of systemic reactions.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2011; 34(3):90-96: Allergen conjunctival provocation test, allergic conjunctivitis.

e edema palpebral que podem estar presentes o ano todo ou de forma sazonal<sup>2</sup>.

Na maioria dos casos, sintomas nasais estão associados aos sintomas oculares sob a forma de rinoconjuntivite alérgica, que é a apresentação clínica mais prevalente<sup>3</sup> e também a mais avaliada em estudos epidemiológicos, o que pode levar

1. Médica Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI; Mestranda, Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR.

2. Professor Titular Doutor de Pediatria, UFPR, Curitiba, PR.

Apoio: Laboratório de extratos-FDA Allergenic/Brasil por ter doado os extratos alergênicos de *D. pteronyssinus*, *B. tropicalis*, *L. perenne* e controles para o estudo.

\* Trabalho agraciado com o Prêmio Oswaldo Seabra, no XXXVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia, 2010.

a subestimação do número de casos de CA<sup>4,5</sup>. Aproximadamente 16% dos cidadãos americanos apresentam CA<sup>6</sup> e 40 a 60% da população alérgica exibem sintomas oculares associados com outras doenças alérgicas como asma, rinite ou dermatite atópica<sup>7</sup>.

No Brasil, dados epidemiológicos sobre CA são escassos, mas o número de casos parece ser alto e está em ascensão. Em Curitiba, Riedi et al.<sup>8</sup> encontraram 13,9% de prevalência de rinoconjuntivite em escolares de 13 a 14 anos aplicando o questionário ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) em 1995, e 17,2% em 2001, comprovando aumento na prevalência da doença neste intervalo.

O teste de provocação conjuntival com alérgenos (TPCA) é usado para detectar a presença de hiper-reatividade ocular específica a alérgenos em indivíduos com queixas oculares sugestivas de CA. O TPCA confirma a implicação do alérgeno suspeito, identificado pela história clínica e pelos testes alérgicos cutâneos ou sorológicos como o agente responsável pelos sintomas<sup>9</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar o teste de provocação conjuntival com alérgenos de ácaros e pólen de gramínea no diagnóstico de conjuntivite alérgica.

## Métodos

Indivíduos de ambos os sexos, entre 12 e 50 anos, com história de sintomas oculares (prurido, lacrimejamento e hiperemia ocular) com início há pelo menos um ano foram selecionados do ambulatório de Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas (UFPR) em Curitiba para o estudo. Foram excluídos os indivíduos com conjuntivite ou rinite em atividade, asma instável, história prévia ou atual de outras doenças oftalmológicas, eczema em atividade, dermatografismo ou lesões de pele no local de realização dos testes cutâneos, e gestantes.

Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica, teste cutâneo alérgico, dosagem sérica de anticorpo IgE específico e TPCA. A amostra do estudo foi selecionada por conveniência. Todos os testes alérgicos foram realizados em indivíduos assintomáticos e fora da estação polínica. Uso tópico ou sistêmico de anti-histamínicos H1, corticosteroides, betabloqueadores ou antidepressivos tricíclicos foi suspenso até 15 dias antes dos testes e qualquer tipo de colírio ou lentes de contato foram interrompidos três dias antes dos testes oculares.

Este trabalho recebeu a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e todos os participantes concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### Testes cutâneos de leitura imediata e dosagem sérica de IgE específica

Os testes cutâneos de leitura imediata por puntura (TCA) foram realizados com extratos padronizados de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis* e *Lolium perenne* (ALK Abelló), doados pelo laboratório FDA Allergenic (Rio de

Janeiro/Brasil). A quantidade de alérgenos em unidade de massa foi determinada nos extratos alergênicos no laboratório *Indoor Biotechnologies* (Charlottesville VA, USA) pelo método enzimaimunoensaio (ELISA). A quantidade de *Der p1* no extrato de *D. pteronyssinus* foi 83,8 mcg/mL, de *Blo t5* no extrato de *B. tropicalis* foi 462,5 ng/mL e de *Phl p5* no extrato de *L. perenne* foi 399,2 mcg/mL. Como controle positivo foi usado histamina base (5 mg/ml) e como controle negativo foi usado o diluente dos extratos (solução salina fisiológica e glicerina 50%). A leitura dos testes cutâneos foi realizada 15 minutos após a puntura. Somente testes cutâneos com pápulas de diâmetro médio  $\geq$  a 3 mm foram considerados positivos. A medida do diâmetro médio das pápulas foi feita com um paquímetro manual.

Dosagem sérica dos níveis de IgE-específica (S-IgE) para *D. pteronyssinus*, *B. tropicalis* ou *L. perenne* foi obtida por imunofluorescência enzimática (ImmunoCAP-Phadia), sendo considerado positivo qualquer valor acima de 0,35 KU/L.

### Teste de provocação conjuntival com alérgenos (TPCA)

O TPCA foi realizado utilizando-se doses crescentes de alérgenos diluídas na razão 2 em solução salina fisiológica, que foram preparadas imediatamente antes de cada teste. O alérgeno selecionado para o TPCA foi o mesmo ao qual o indivíduo apresentou reatividade na pele.

Com micropipeta dosimetrada, 20 microlitros de concentrações crescentes (1:32, 1:16, 1:8, 1:4 e 1:2) do alérgeno foram instiladas no saco conjuntival de um dos olhos em intervalos de 20 minutos. TPCA foi considerado positivo ao desencadear reação ocular com escore cumulativo de sinais e sintomas  $\geq$  a 5, com pelo menos dois graus de intensidade em prurido e hiperemia ocular, ao aplicar-se a escala graduada de sinais e sintomas para TPCA (Tabela 1) estabelecida por Abelson et al.<sup>10</sup>. O olho contralateral foi usado como controle e testado com o mesmo volume de diluente. O diluente (solução fenicada a 0,4% e glicerinada a 50%) foi também diluído em solução salina fisiológica na razão 2, da mesma forma que os extratos alergênicos. Todos os indivíduos que apresentaram sintomas oculares e nasais foram tratados com anti-histamínico H1 tópico ocular e/ou oral.

O TPCA foi repetido sete dias após com a dose de alérgeno que desencadeou a reação conjuntival na primeira visita para avaliar a reprodutibilidade do teste.

### Análise estatística

Os resultados obtidos no estudo foram expressos por frequências e percentuais ou por médias e desvios padrões. Para a comparação de dois grupos em relação a variáveis dicotômicas, foi usado o teste exato de Fisher. Para amostras independentes, na comparação de dois grupos, utilizou-se o teste *t* de Student. Para correlação entre duas variáveis quantitativas foi usado o coeficiente de correlação de Pearson (*r*) e testada sua significância pelo teste *t* de Student. Teste de concordância kappa foi usado para comparar os resultados da primeira e da segunda provocação conjunti-

val com alérgenos. Intervalos de 95% de confiança foram construídos para os percentuais de respostas. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram organizados em planilha *Excel* e, para a análise estatística, foi usado o programa computacional *Statistica 6.0* (StatSoft Inc, Tulsa, Oklahoma).

## Resultados

Cinquenta e seis indivíduos ( $29 \pm 11,4$  anos) com sintomas oculares apresentaram TCA e dosagem sérica de IgE específica positiva a pelo menos um dos alérgenos testados. Os sintomas oculares eram de natureza perene em 32% (18/56) dos casos, perenes com exacerbação sazonal em 50% (28/56) e sazonais em 18% (10/56). Prurido ocular foi relatado por 91% dos indivíduos, hiperemia conjuntival por 57% e lacrimejamento por 39%. Prurido foi o sintoma ocular que melhor se correlacionou com o diagnóstico clínico de CA ( $p < 0,0001$ ). Sensibilização a ácaros da poeira pelo TCA ocorreu em 41% (23/56) dos indivíduos, a pólen de gramíneas em 23% (13/56) e a ácaros e a pólen em 36% (20/56). Anticorpos IgE séricos específicos aos alérgenos testados foram detectados em 91% (51/56) dos casos, sendo indetectáveis em nove indivíduos e não realizados em outros sete. Vinte e nove indivíduos ( $34 \pm 10,8$  anos) sem sintomas oculares foram considerados como controles, e não apresentaram sensibilização alérgica cutânea ou sorológica aos alérgenos pesquisados.

As características clínicas e demográficas da amostra do estudo são mostradas na Tabela 2.

Foram realizadas 82 provocações conjuntivais no grupo alérgico ( $n=56$ ), sendo 30 a *L. perenne*, 26 a *B. tropicalis* e

26 a *D. pteronyssinus*, com 23 indivíduos realizando dois TPCA e um indivíduo três TPCA. Trinta e dois indivíduos realizaram apenas uma provocação conjuntival. Noventa e quatro por cento destas provocações (77/82) foram positivas ao mesmo alérgeno que apresentou reatividade na pele, e 6% (5/82) foram negativos. Reação positiva ao TPCA foi encontrada em 96% (25/26) dos indivíduos com TCA positivo a *D. pteronyssinus*; em 92% (24/26) com TCA positivo a *B. tropicalis*, e em 93% (28/30) com TCA positivo a *L. perenne*. Não houve TPCA positivo no grupo controle. Associação significativa entre TCA e TPCA positivos ao mesmo alérgeno ocorreu na maioria das vezes ( $p < 0,0001$ ), independente do alérgeno testado (Tabela 3). A sensibilidade do TPCA foi 94%, e a especificidade foi 85%.

A provocação conjuntival com alérgenos (Figura 1) desencadeou prurido ocular a partir do primeiro minuto (média:  $3,5 \pm 1,2$  min; mediana: 4 min), sendo máximo em 10 a 15 minutos. Hiperemia conjuntival ocorreu associada com prurido a partir do primeiro minuto (média:  $6,2 \pm 1,6$  min; mediana: 6 min), com pico de intensidade entre 15 a 20 minutos. Na maioria das provocações conjuntivais, hiperemia, quemose e lacrimejamento foram de intensidade leve a moderada mesmo com doses altas de alérgenos. O escore médio para prurido durante TPCA positivo no grupo alérgico foi  $2,2 \pm 0,52$ ; para hiperemia conjuntival foi  $1,9 \pm 0,55$ ; para quemose foi  $0,8 \pm 0,97$  e para lacrimejamento foi  $1,6 \pm 0,58$ . O escore cumulativo médio dos sinais e sintomas de 77 TPCA positivos foi 6,6.

Prurido espontâneo antes do aparecimento de hiperemia conjuntival foi relatado pelos indivíduos alérgicos em 66% (51/77) dos testes oculares. Em 53% (27/51) destes testes, hiperemia conjuntival associada com prurido ocorreu com

**Tabela 1** - Escala graduada de sinais e sintomas para o teste de provocação conjuntival com alérgenos\*

Escore	Prurido	Hiperemia	Quemose	Lacrimejamento
0	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
1	Prurido intermitente	Leve: vasos sanguíneos dilatados	Leve: confirmado com lâmpada de fenda	Leve: olhos levemente molhados
2	Prurido ocular leve e contínuo (consciência constante da sensação de prurido, porém sem desejo de esfregar os olhos)	Moderado: vasos sanguíneos dilatados	Moderada: conjuntiva elevada (visualização evidente – conjuntiva edemaciada - especialmente na área do limbo)	Moderado: coriza ocasional
3	Prurido ocular intenso (consciência constante da sensação de prurido, porém com desejo de esfregar os olhos)	Grave: vasos sanguíneos numerosos e obviamente dilatados	Grave: abaulamento da conjuntiva	Grave: lágrimas correndo pela face
4	Prurido ocular incapacitante (o indivíduo insiste em esfregar os olhos)	Extremamente grave: vasos sanguíneos numerosos e dilatados, ingurgitados	Não aplicável	Não aplicável

\* Adaptado de Abelson et al.<sup>10</sup>

**Tabela 2 -** Características clínicas e demográficas da amostra

	<b>Alérgicos</b>	<b>Não alérgicos</b>	<b>Total</b>
n	56	29	85
Idade (anos)			
Média	29±11,4	34±10,8	31,5±10,2
Variação	(12-50)	(13-50)	(12-50)
Sexo (n)			
Feminino/Masculino	35/21	25/4	60/25
TCA positivo (n = 56)			
Dp	1	0	1
Bt	2	0	2
Dp+Bt	20	0	20
Lp	13	0	13
Dp+Lp	2	0	2
Bt+Lp	1	0	1
Dp+Bt+Lp	17	0	17
S-IgE (n = 162)			
Dp	21	0	21
Bt	22	0	22
Lp	23	0	23
< 0,35 kU/L	9	87	96

TCA = teste cutâneo alérgico, S-IgE = IgE sérica-específica, Dp = *D. pteronyssinus*, Bt = *B. tropicalis*, Lp = *L. perenne*.

uma concentração maior de alérgeno e em 47% (24/51), com duas concentrações maiores. Em 34% (26/77) dos TPCA, prurido ocorreu simultaneamente com a hiperemia conjuntival. Prurido esteve associado com 96% de TPCA positivos ( $p < 0,001$ ) e foi o sintoma mais precoce da reação ocular ao alérgeno (Figura 2).

Sessenta e quatro TPCA positivos e dois negativos estiveram associados com nível sérico elevado de IgE específica ao alérgeno testado. Cinco indivíduos alérgicos (TCA positivo) apresentaram provocação conjuntival positiva apesar dos níveis indetectáveis de S-IgE. Houve associação significativa entre S-IgE e TPCA positivo ao mesmo alérgeno ( $p < 0,001$ ).

Sintomas nasais leves e autolimitados (prurido, obstrução, coriza e espirros) foram registrados em 88% (68/77) dos TPCA positivos no grupo alérgico e ausentes em 12% (9/77). No grupo controle, espirros e coriza foram observados em quatro provocações oculares negativas.

Edema de pálpebra inferior de intensidade leve a moderada foi observado em 53% (41/77) de TPCA positivos. Um indivíduo sensível a *L. perenne* desenvolveu edema periorbital intenso no olho testado com o alérgeno com duração de 48 horas, necessitando tratamento oral com corticosteroide e anti-histamínico H1. Outros dois indivíduos sensíveis a pólen apresentaram edema moderado de pálpebra inferior com duração de mais de três horas. Um indivíduo asmático sensível



**OLHO TESTADO**  
*L. perenne*, diluição 1:32  
 Escore cumulativo: 9

**OLHO CONTROLE**  
 Diluente, diluição 1:32  
 Escore cumulativo: 0

**Figura 1 -** Visualização fotográfica de teste de provocação conjuntival com alérgeno de *Lolium perenne* positivo

**Tabela 3** - Teste de provocação conjuntival com alérgenos em indivíduos com teste cutâneo alérgico positivo

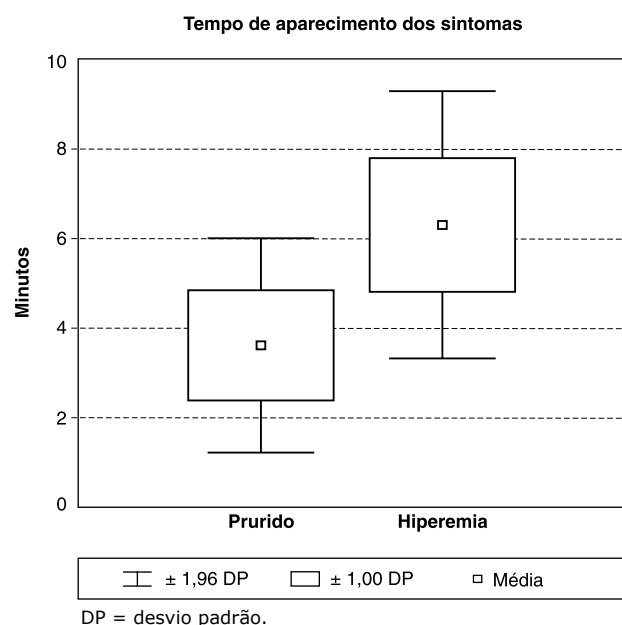
TCA	TPCA (n = 111)	
	Positivo	Negativo
Positivo (n=56)	77	5
Negativo (n=29)	0	29

TCA = teste cutâneo alérgico de leitura imediata, TPCA = teste de provocação conjuntival com alérgenos.

Teste Exato de Fisher,  $p < 0,0001$ .

a *B. tropicalis* desenvolveu sibilância e dispneia moderada imediatamente após a aplicação do alérgeno na conjuntiva, sendo tratado com beta2-agonista de ação rápida em aerossol, corticosteroide e anti-histamínicos H1 orais.

Sessenta e três TPCA foram repetidos com o mesmo alérgeno uma semana após o primeiro teste, sendo reprodutíveis em 78% (49/63) dos alérgicos com a mesma dose de alérgeno que desencadeou reação ocular positiva na primeira provocação, e em 21% (13/63) com uma dose imediatamente superior. Um indivíduo alérgico não reagiu à segunda provocação ocular. O grau de concordância kappa entre as doses de alérgenos necessárias para desencadear uma reação ocular positiva entre o primeiro TPCA e o segundo TPCA foi 0,69.

**Figura 2** - Tempo de aparecimento do prurido e da hiperemia durante teste de provocação conjuntival com alérgenos

## Discussão

O diagnóstico de CA está baseado em sintomatologia sugestiva (prurido), história familiar e pessoal de atopia, concomitância de outras doenças alérgicas como asma e rinite, relato de sintomas após exposição a alérgenos e comprovação de sensibilização mediada por IgE a alérgenos suspeitos por testes cutâneos ou sorológicos<sup>11</sup>.

Prurido, hiperemia conjuntival e lacrimejamento são sintomas oculares comuns que geralmente indicam CA, mas também podem significar patologias não alérgicas da superfície ocular. Prurido ocular é sintoma característico de conjuntivite alérgica. É frequentemente dito que prurido ocular implica em alergia até provado o contrário<sup>12</sup>. Neste estudo, prurido foi o principal sintoma ocular associado com o diagnóstico clínico de CA em 91% dos casos.

TCA e dosagem sérica de IgE-específica são métodos sensíveis e específicos para identificar alérgenos suspeitos em CA e, geralmente existe boa concordância de resultados entre eles<sup>13</sup>. No entanto, apenas a provocação conjuntival com o alérgeno suspeito é capaz de confirmar ou excluir se o alérgeno é o agente responsável pelos sintomas.

O TPCA padronizados é específico para o diagnóstico de CA, sendo particularmente útil em indivíduos com TCA ou S-IgE negativos ou duvidosos apesar de história sugestiva de alergia ocular<sup>9</sup>, e em indivíduos polissensibilizados com indicação de imunoterapia alérgeno-específica, para a qual é preciso selecionar alérgenos relevantes<sup>14</sup>.

Em estudos clínicos de CA, positividade do teste cutâneo alérgico para o diagnóstico da doença pode variar de 20 a 95%<sup>15,16</sup>. Neste estudo, sensibilização ao mesmo alérgeno que apresentou reatividade na pele foi detectada por TPCA em 94% dos indivíduos com queixas oculares, o que demonstra alto valor preditivo positivo do TCA em prever uma provocação conjuntival positiva ao alérgeno quando existe história sugestiva. Abelson et al.<sup>10</sup> observaram 84% de TPCA positivos em 396 indivíduos com teste cutâneo alérgico positivo e história sugestiva de CA, sugerindo o uso rotineiro do TCA como ferramenta diagnóstica para alergia ocular.

Setenta e um por cento (130/183) de concordância entre resultados positivos de TCA e S-IgE ao mesmo alérgeno da provocação conjuntival positiva foi encontrada por Leonardi et al.<sup>17</sup>. Nos casos em que não havia concordância, houve maior positividade de TCA ou S-IgE (23%) em relação às provocações oculares (6%). Assim, o uso de testes cutâneos e sorológicos, sem comprovação por TPCA poderia levar a um aumento no número de casos falso-positivos de conjuntivite alérgica. Em outro estudo, estes autores<sup>18</sup> encontraram correlação significativa entre TPCA positivo e níveis lacrimais elevados de IgE-específica ao alérgeno, o que não aconteceu com TCA positivo e níveis séricos elevados de IgE-específica. Estes achados indicam a possibilidade da conjuntiva ser o único órgão alvo sensibilizado em alérgicos.

Em nosso estudo, TCA e S-IgE foram significativamente preditivos de provocação conjuntival positiva. No entanto, dois indivíduos sensíveis por TCA ao *D. pteronyssinus* e um sensível a *B. tropicalis* tiveram TPCA positivo, mas não apresentaram S-IgE elevada a esses alérgenos. Todos relataram sintomas

desencadeados pela exposição à poeira. Esta observação sugere que o emprego do TCA para diagnóstico de conjuntivite alérgica pode ser mais sensível do que S-IgE, quando testes de provocação conjuntival não podem ser aplicados. Por outro lado, dois casos sensibilizados a *L. perenne* por TCA tiveram provocações oculares negativas. A dosagem de IgE-específica para *L. perenne* foi negativa e não havia queixas de exacerbação de sintomas oculares ou nasais durante a primavera. Nestes casos, os resultados dos TCA apontaram sensibilização ao alérgeno sem manifestação clínica.

Reatividade cruzada a diferentes espécies de ácaros pode ser observada por TCA e provocações nasais em indivíduos com rinite alérgica<sup>19</sup>. No estudo, dois indivíduos sensíveis a *D. pteronyssinus* e *B. tropicalis* apresentaram TPCA positivo a apenas um destes alérgenos. Garcia-Robaína et al.<sup>20</sup> avaliaram 42 indivíduos com sensibilização cutânea às duas espécies de ácaros e encontraram reações positivas à provocação conjuntival para apenas um dos alérgenos em 38% dos casos. Este achado vem corroborar a especificidade do TPCA em identificar alérgenos relevantes no olho.

Existe grande variação na graduação da resposta ocular durante TPCA, e não existe consenso sobre um sistema único de graduação a ser seguido, provavelmente pela subjetividade inerente das observações dos sinais e sintomas durante as provocações conjuntivais. Prurido, hiperemia, lacrimejamento e quemose ocorrem consistentemente durante TPCA positivo e são os critérios clínicos mais utilizados para a avaliação da resposta ocular específica a alérgenos. Citologia conjuntival<sup>21,22</sup> e dosagem de mediadores inflamatórios nas lágrimas<sup>23-25</sup> têm sido utilizadas para quantificação objetiva da resposta ocular alérgica, para identificar indivíduos com resposta de fase tardia que apresentam maior potencial para desenvolver conjuntivite persistente, com maior gravidade e morbidade<sup>26,27</sup>. No estudo, quemose foi o sintoma ocular com menor escore médio ( $0,8 \pm 0,97$ ). Isto pode ter ocorrido pela não utilização da lâmpada de fenda, causando menor identificação da quemose leve e inicial, geralmente não visível a olho nu. Foi observado, no entanto, que os indivíduos alérgicos apresentaram TPCA positivos com escore cumulativo de sinais e sintomas iguais ou superiores a 5, sem considerar-se o escore para quemose. Este achado sugere que o uso da lâmpada de fenda para avaliação da quemose não é absolutamente necessário para resultado positivo de TPCA, quando o sistema de graduação de escore cumulativo de sinais e sintomas proposto por Abelson et al. é aplicado<sup>10,23</sup>.

Prurido foi o sintoma mais precoce da reação ocular alérgica, ocorrendo antes de hiperemia em 66% de TPCA positivos com uma dose imediatamente menor de alérgenos. Prurido apareceu em média nos primeiros quatro minutos, seguido por hiperemia conjuntival a partir do sexto minuto. Rimas et al.<sup>28</sup> observaram a presença de prurido ocular sem hiperemia em 83% de TPCA para pólenes de gramíneas. Em 35% destas provocações, hiperemia ocorreu associada a prurido com uma dose 100 vezes maior de alérgeno. Assim, para fins diagnósticos, prurido pode ser usado como o único critério para resposta ocular positiva ao alérgeno durante

TPCA, reduzindo o tempo do teste e o desconforto do paciente com uma reação conjuntival mais intensa<sup>29</sup>.

O TPCA é considerado seguro<sup>30,23</sup>, mesmo em estudos que utilizaram altas doses de alérgenos<sup>31</sup>. Em 950 provocações oculares, houve apenas duas reações sistêmicas leves (urticária generalizada e sibilos associados com dispneia em indivíduo asmático) e um paciente desenvolveu edema periorbital exagerado com duração de três horas<sup>10</sup>. Em nosso estudo, um asmático sensível a *B. tropicalis* (pápula cutânea de 7 mm de diâmetro e pseudópodos) desenvolveu sibilos e dispneia moderada imediatamente após reação ocular positiva com baixa dose de alérgeno (28,9 ng/mL de *Blo t5*). Apesar de reações adversas sistêmicas serem raras durante TPCA, existe risco potencial de reações graves e com risco de vida, o que justifica a realização do teste preferencialmente em ambiente hospitalar, onde material para reanimação cardiorrespiratória e medicação de uso parenteral estejam disponíveis.

Sintomas nasais (coriza, congestão, espirros e prurido) ocorreram em 88% de TPCA positivos, por drenagem direta dos alérgenos e substâncias químicas para o nariz através do ducto nasolacrimal. Tratamento com colírios antialérgicos pode reduzir os sintomas de rinoconjuntivite sazonal como demonstrado por TPCA com polens<sup>32</sup>. Da mesma forma, a provocação nasal com alérgenos pode produzir prurido ocular em até 90% dos pacientes<sup>33</sup>, sugerindo que sintomas oculares podem ser induzidos por um reflexo naso-ocular<sup>34,35</sup> e não exclusivamente pela exposição direta da conjuntiva a alérgenos. A provocação ocular com alérgenos pode desencadear sintomas nasais, que por sua vez poderiam manter os sintomas oculares por tempo mais prolongado. No entanto, prurido, hiperemia conjuntival e lacrimejamento não foram observados no olho contralateral que recebeu somente o diluente, a exemplo do que ocorre na provocação nasal experimental ou natural ao alérgeno, onde sintomas (espirros) acometendo as duas cavidades nasais ocorrem pela estimulação de um reflexo neurogênico nasonasal.

Teste de provocação conjuntival foi reproduzido em 78% dos indivíduos alérgicos com a mesma dose de alérgeno que desencadeou reação positiva no primeiro teste em intervalo de uma semana, e em 21% com uma dose imediatamente maior. Achados semelhantes foram encontrados em outros estudos, mostrando que o TPCA tem boa reprodutibilidade<sup>10,30,23</sup>. Refratariedade de resposta a provocações oculares repetidas em intervalos curtos (menor que uma semana) ou muitas vezes durante um período de tempo prolongado foi observada<sup>10</sup>. É possível que a aplicação de doses crescentes de alérgenos em intervalos curtos e regulares promova uma diminuição da resposta alérgica local ao alérgeno<sup>36</sup>.

Em conclusão, o teste de provocação conjuntival com alérgenos padronizados é um procedimento sensível e específico para detectar hiper-reatividade conjuntival em indivíduos com conjuntivite alérgica e sintomas desencadeados por alérgenos, com boa reprodutibilidade. Em razão do risco potencial de reações sistêmicas, o TPCA deve ser realizado em ambiente hospitalar.

## Referências

- Esteves P, Trippia SG, Rosário Filho NA, Caleffe LG. Prevalência de rinite alérgica perene e sazonal, com sensibilização atópica ao *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Lolium multiflorum* em escolares de 13 e 14 anos e adultos de Curitiba. *Rev bras alerg imunopatol* 2000;22:106-13.
- Mourão EMM. Alergia ocular: diagnóstico e tratamento. *J Paranaense Pediatr* 2009;10:10-3.
- Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1019-32.
- Westphal GLC, Rosário NA, Riedi CA, Santos HLBS, Takizawa K, Souza R, et al. Allergic conjunctivitis is underdiagnosed in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123 (Suppl 1): S129.
- Riedi CA, Rosário NA. Prevalence of allergic conjunctivitis: a missed opportunity? *Allergy* 2009;65:131-2.
- Nathan H, Meltzer EO, Selner JC, Storms W. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99: S808-14.
- Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:118-22.
- Riedi CA, Rosário NA, Ribas LFO, Backes AS, Kleiniibing GF, Popija M, et al. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers. *J Invest Allergol Immunol* 2005;15:183-8.
- Fauquert JL, Jouaville L, Chiambaretta F. How should allergic conjunctivitis be investigated? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;30:292-9.
- Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge: a clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1990;108:84-8.
- Mantelli F, Lambiase A, Bonini S. A simple and rapid algorithm for the detection of ocular allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:471-6.
- Bielory L, Friedlander MH. Allergic Conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008;28:43-58.
- Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, Hamilton R, et al. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:580-92.
- Ciprandi G, Catrullo A, Ballestrero A, Cerquetti P, Tosca M, Canonica GW. Specific conjunctival challenge in polysensitized subjects. *Allergy* 1997;52:960-1.
- Bremont-Gignac D, Beydon N, Laroche L. Skin tests and cutaneous energy in children with ocular allergy. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:76-7.
- Kosriruvongs P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Bunnag C. Allergic conjunctivitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001;19:237-44.
- Leonardi A, Fregona IA, Gismondi M, Daniotti E, Carniel G, Secchi AG. Correlation between conjunctival provocation test (CPT) and systemic allergometric tests in allergic conjunctivitis. *Eye* 1990;4:760-4.
- Leonardi A, Battista MC, Gismondi M, Fregona IA, Secchi AG. Antigen sensitivity evaluated by tear-specific and serum-specific IgE, skin tests, and conjunctival and nasal provocation tests in patients with ocular allergic disease. *Eye* 1993;7:461-4.
- Barreto BA, Daher S, Naspitz CK, Solé D. Specific and non-specific nasal provocation tests in children with perennial allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol* 2001;29:255-63.
- García-Robaina JC, Sánchez Machín I, Fernández-Caldas E, Iraola Calvo V, Vázquez Moncholi C, Bonnet Moreno C, et al. Skin tests and conjunctival and bronchial challenges with extracts of *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus* in patients with allergic asthma and/or rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:82-8.
- Leonardi A, Busato F, Fregona I, Plebani M, Secchi AG. Anti-inflammatory and antiallergic effects of ketorolac tromethamine in the conjunctival provocation model. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1228-32.
- Helinto M, Renkonen R, Tervo T, Vesaluoma M, Saaren-Seppala H, Haahtela T, et al. Direct in vivo monitoring of acute allergic reactions in human conjunctiva. *J Immunol* 2004;172:3235-42.
- Aichane A, Campbell AM, Chanal I, Richard MC, Arnaud B, Michel FB, et al. Precision of conjunctival provocation tests in right and left eyes. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:49-55.
- Montan PG, Van Hage-Hamsten M, Zetterstrom O. Sustained eosinophil cationic protein release into tears after a single high-dose conjunctival allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1125-30.
- Bacon AS, Ahluwalia P, Irani AM, Schwartz LS, Holgate ST, Church MK, et al. Tear and conjunctival changes during the allergen induced early and late phase responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:948-54.
- Bonini S, Lambiase A, Sgrulletta R, Bonini S. Allergic chronic inflammation of the ocular surface in vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:381-7.
- Choi S, Bielory L. Late-phase reaction in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:438-44.
- Rimas M, Gustafsson PM, Kjellman N, Björkstén B. Conjunctival provocation test: high clinical reproducibility but little local temperature change. *Allergy* 1992;47:324-6.
- Fauquert JL, Mortemousque B, Brémont-Gignac D, Creuzot-Garcher C, Helleboid L, Chiambaretta F, et al. Conjunctival allergen challenge: practical recommendations for the diagnosis of allergic conjunctivitis. *Rev Fr Allergol* 2004;44:689-99.
- Möller C, Björkstén B, Nilsson G, Dreborg S. The precision of conjunctival provocation test. *Allergy* 1984;39:37-41.
- Bonini S, Bonini S, Bucci MG, Berruto A, Adriani E, Balsano F, et al. Allergen dose response and late symptoms in a human model of ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:869-76.
- Abelson MB, Turner D. A randomized, double-blind, parallel group comparison of olopatadine 0.1% ophthalmic solution versus placebo for controlling the signs and symptoms of seasonal allergic conjunctivitis and rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2003;25:931-46.
- Sheahan P, Walsh RM, Walsh MA. Induction of hyper-responsiveness by allergen challenge in allergic rhinitis: the role of afferent and efferent nerves. *Clin Exp Allergy* 2005;35:45-51.
- Naclerio RM, Pinto J, deTineo M, Baroody FM. Elucidating the mechanism underlying the ocular symptoms associated with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:24-8.
- Baroody FM, Shenaq D, DeTineo M, Wang JH, Naclerio RM. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: A mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1342-8.
- Núñez JA, Cuesta U. Local conjunctival immunotherapy: the effect of *dermatophagoides pteronyssinus* local conjunctival immunotherapy on conjunctival provocation test in patients with allergic conjunctivitis. *Allergol Immunopathol* 2000;28:301-6.

Correspondência:  
 Elizabeth M. M. Mourão  
 Av. Pres. Getúlio Vargas, 2932  
 80240-040 – Curitiba, PR  
 Email: emourao@terra.com.br