



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA FILIPA CANHÃO ANDRÉ

Queratoconjuntivite vernal, da fisiopatologia ao tratamento
Vernal keratoconjunctivitis, from pathophysiology to treatment

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOLOGIA CLÍNICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR CELSO PEREIRA

DRA. BEATRIZ TAVARES

FEVEREIRO/2021

Queratoconjuntivite vernal, da fisiopatologia ao tratamento

Vernal keratoconjunctivitis, from pathophysiology to treatment

Ana Filipa Canhão André¹

anafilipaca@hotmail.com

António Celso Dias Pais Pereira^{1,2}

Maria Beatriz Gaspar Paiva Neto Freitas Tavares²

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

ÍNDICE

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	5
RESUMO	7
PALAVRAS-CHAVE.....	7
ABSTRACT.....	7
KEYWORDS	8
INTRODUÇÃO	9
1) MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
2) RESULTADOS	13
2.1) IMUNOLOGIA OCULAR.....	13
2.2) FISIOPATOLOGIA.....	16
2.3) CLÍNICA.....	22
2.4) DIAGNÓSTICO.....	29
2.5) TRATAMENTO	34
2.6) PROGNÓSTICO	43
3) DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	44
AGRADECIMENTOS	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

Abreviaturas e Acrónimos

AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
APCs	Células apresentadoras de antígenos
BHE	Barreira hemato-encefálica
CA	Conjuntivite alérgica
CAP	Conjuntivite alérgica perene
CAS	Conjuntivite alérgica sazonal
CPG	Conjuntivite papilar gigante
DCTL	Deficiência de células-tronco límbicas
EC	Endotélio da córnea
ECP	Proteína catiónica eosinofílica
EP	Epitélio pigmentar
HLA	Haplótipo antígeno leucocitário humano
HS	Hipersensibilidade
IgE	Imunoglobulina E
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
IL	Interleucina
NK	<i>Natural Killer</i>
NKT	Linfócito T <i>Natural Killer</i>
QCA	Queratoconjuntivite atópica
QCV	Queratoconjuntivite vernal
TGF-β	Fator transformador de crescimento beta
TLR	Recetores <i>toll-like</i>
VCAM-1	Proteína 1 de adesão celular vascular

Resumo

A Queratoconjuntivite vernal (QCV) é uma doença alérgica inflamatória crônica ocular, que afeta sobretudo crianças do sexo masculino. A sua etiopatogenia exata permanece desconhecida, mas reconhece-se a importância da interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. A suspeita clínica surge perante sinais clássicos, como a hipertrofia papilar no tarso superior e limbo esclerocorneano, acompanhada de hiperemia da conjuntiva bulbar e secreções mucosas espessas. Em casos graves, há envolvimento da córnea, com dor ocular, fotofobia e possível afeção da visão. A investigação da sensibilização alérgica permite identificar alguns dos mecanismos intervenientes e delinear uma estratégia de atuação, que só tem potencial curativo quando inclui a imunoterapia específica com alérgenos. Geralmente, a resposta a antialérgicos tópicos é parcial, requerendo agentes anti-inflamatórios, como corticosteróides ou imunomoduladores, quando há recorrência e cronicidade das manifestações. Fármacos como o omalizumab podem também ser úteis em casos graves e refratários, carecendo de investigação adicional.

Apesar da sua reduzida prevalência, existe um claro incremento na incidência. Para uma otimização dos cuidados, é fundamental o esclarecimento do mecanismo fisiopatológico mais preponderante em cada doente. Só assim será possível a personalização do tratamento e do plano de cuidados.

Palavras-chave: Queratoconjuntivite vernal; Alergia ocular; Imunopatologia conjuntival; Inflamação ocular; Conjuntivite.

Abstract

Vernal keratoconjunctivitis is a chronic inflammatory allergic eye disease, which affects mainly male children. Its exact etiopathogenesis remains unknown, but the importance of the interaction between genetic, environmental and immunological factors is recognized. The clinical suspicion arises in the face of classic signs, such as papillary hypertrophy in the upper tarsus and sclerocorneal limbus, accompanied by hyperemia of the bulbar conjunctiva and thick mucous secretions. In severe cases, the cornea is involved, with eye pain, photophobia and possible vision impairment. The investigation of allergic sensitization allows to identify some of the intervening mechanisms and to outline an action strategy, which only has a curative potential when it includes specific immunotherapy with allergens. Generally, the response to topical antiallergics is partial, requiring anti-inflammatory agents, such as corticosteroids or immunomodulators, when there is recurrence and chronicity of the clinical complaints. Drugs such as omalizumab can also be useful in severe and refractory allergic

patients, but other biological agents and immunomodulators may be options to consider in future clinical trials.

Despite its reduced prevalence, there is a clear increase in incidence. To optimize care, it is essential to clarify the most prevalent pathophysiological mechanism in each patient. Only that way it will be possible to personalize the treatment and the care plan.

Keywords: Vernal keratoconjunctivitis; Ocular allergy; Conjunctival immunopathology; Ocular inflammation; Conjunctivitis.

Introdução

A QCV caracteriza-se por uma inflamação ocular crónica grave, que envolve a conjuntiva tarsal e bulbar bilateralmente, de forma assimétrica.^{1,2} Faz parte de um espectro de doenças incluídas genericamente na conjuntivite alérgica (CA). Esta divide-se em duas formas mais frequentes e habitualmente mais benignas, conjuntivite alérgica sazonal (CAS) e conjuntivite alérgica perene (CAP), duas formas mais raras, mas de maior gravidade, QCV e queratoconjuntivite atópica (QCA), e conjuntivite papilar gigante (CPG).^{3,4} Porém, a última não é uma verdadeira CA.³ Estas entidades têm por base fisiopatologias diferentes, pelo que têm sido objeto de novas propostas classificativas.

Em 2012, Leonardi et al. classificaram as doenças conjuntivais em alergia ocular e doenças oculares não alérgicas.⁵ Dividiram a primeira consoante o mecanismo IgE mediado (CAS, CAP, QCV e QCA) e não mediado por IgE (blefaroconjuntivite de contacto, QCV e QCA). De parte ficaram outras cujo mecanismo fosse uma hipersensibilidade (HS) não alérgica, como é o caso da CPG, conjuntivite ou a blefaroconjuntivite de contacto.⁵ De forma semelhante, La rosa et al. sugeriram uma divisão baseada no mecanismo subjacente a cada entidade.⁶ O termo CA passava a designar apenas a CAS e a CAP, mediadas por IgE, e surgiu o conceito de conjuntivite multifatorial no qual se incluíam a QCV e QCA, com outros mecanismo subjacentes para além da HS tipo I. A CPG, não imunomediada, passava a reporta-se a uma forma de conjuntivite traumática.⁶

A etiopatogenia da QCV não está totalmente esclarecida, continuando a ser alvo de grande investigação. Sabe-se que o principal mecanismo envolvido é mediado por IgE, resultando na ativação dos mastócitos da conjuntiva e libertação de inúmeros mediadores, como histamina, triptase, prostaglandinas, leucotrienos, citocinas, quimiocinas, entre outros.⁷ Gera-se assim uma cascata de eventos que culmina no edema, quimiotactismo celular para a mucosa e na ativação de eosinófilos e linfócitos, sobretudo do tipo 2.⁶ Estas células vão estar aumentadas nas lágrimas e nas biópsias conjuntivais de doentes com QCV, em paralelo à demonstração de secreção acrescida de citocinas, nomeadamente interleucina (IL) 3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13. A contagem de linfócitos parece ser proporcional à gravidade da doença.⁸

Associa-se comumente a outras condições sistémicas mediadas por mecanismos de HS tipo I, como é o caso da asma, bronquite, eczema e rinite alérgica.⁷ Se no passado se presumiu ser este o único mecanismo envolvido na doença, comprovou-se que apenas cerca de 50% dos doentes têm sensibilização a alérgenos, particularmente aeroalérgenos, sugerindo a contribuição de mecanismos não mediados por IgE, dos quais a HS mediada por células parece ser muito importante.^{7,9} Da mesma forma, são reconhecidos como relevantes agentes inespecíficos, como as poeiras, o vento ou as radiações ultravioleta.¹⁰ As reações de HS tipo

IV são mediadas por células T e associam-se à maior gravidade da doença, levando a *remodelling* conjuntival e implicações de maior gravidade, como as que decorrem na superfície ocular, com opacificação da córnea e compromisso da visão.⁹ Outros fatores endócrinos, genéticos, neurogênicos e ambientais têm sido investigados.¹¹

Assim, as principais células envolvidas na inflamação crônica característica da QCV são mastócitos, células T, eosinófilos, basófilos e macrófagos.⁷ Destaca-se o papel dos eosinófilos, que conduzem a lesão da córnea e complicações a longo prazo, nomeadamente através da expressão do fator transformador de crescimento beta (TGF- β).⁹

Estamos perante uma doença rara, cuja prevalência varia consoante a localização geográfica e o grupo étnico em causa.¹² É mais comum em climas quentes, designadamente na Bacia do Mediterrâneo, Médio Oriente, África Central e Ocidental, Índia, América do Sul e Japão.^{7,13,14} É endêmica na República dos Camarões, Turquia, Índia e Israel, com uma prevalência que varia entre 3 e 10% na população com menos de 15 anos de idade.¹² Na Europa Ocidental, a prevalência é de cerca de 3,2 casos por 100 mil habitantes.^{8,15}

Afeta sobretudo crianças do sexo masculino, numa relação que varia de 4:1 a 2:1.^{8,12,16} Esta distribuição entre sexos aproxima-se de 1:1 nas zonas tropicais, onde é mais frequente, tanto mais se a doença persistir até à idade adulta.^{17,18} A maioria dos casos ocorrem no primeiro decénio de vida, resolvendo habitualmente depois da puberdade.¹⁴ No entanto, também há casos descritos de início da doença na idade adulta, diferenciando-se da QCV clássica por haver um menor envolvimento da córnea, um espessamento subepitelial difuso e não existir formação de papilas gigantes na conjuntiva tarsal.⁷

O diagnóstico baseia-se sobretudo na clínica e exame ocular, sendo os principais sintomas a fotofobia, lacrimejo, prurido e secreção mucosa.¹⁹ À observação, a hipertrofia papilar no tarso superior e limbo esclerocorneano gera uma aparência em pedra de calçada (*cobblestone appearance*), que constitui o sinal mais característico da QCV.⁷ Distinguem-se três formas clínicas da doença, a bulbar ou límbica, a palpebral e a mista, consoante a zona da conjuntiva mais envolvida.⁷ O subtipo palpebral é o mais frequente na Europa.⁷

O tratamento da QCV é muito desafiante e exigente e continuam a ser investigados novos alvos terapêuticos, em paralelo aos recentes avanços no esclarecimento dos aspetos fisiopatogénicos. Episódios agudos geralmente resolvem com recurso a anti-histamínicos, estabilizadores de mastócitos, agentes de dupla ação e anti-inflamatórios. O passo mais importante constitui a prevenção das recorrências e suas consequências.⁷ Para casos graves, a corticoterapia é uma opção, mas os seus efeitos adversos impedem o uso a longo prazo. Alguns agentes imunomoduladores, como a ciclosporina ou o tacrolimus são muitas vezes as alternativas mais comuns, mas o recurso a fármacos biológicos como o omalizumab parece

ser muito promissor. A imunoterapia com alérgenos é o único tratamento modificador da doença alérgica e pode ter um contributo fundamental nas formas de QCV com mecanismo mediado por IgE bem documentado.^{13,20}

Geralmente, a doença tem um bom prognóstico e curso autolimitado.¹⁸ No entanto, as complicações associadas podem comprometer gravemente a visão, nomeadamente na primeira década de vida, levando a astigmatismo irregular, ambliopia com consequentes dificuldades de aprendizagem e, até mesmo, cegueira.^{18,21}

Assim, é da máxima importância esclarecer esta patologia de forma a que seja possível um enquadramento clínico precoce que permita minimizar as suas consequências.

1) Materiais e métodos

Para a elaboração deste artigo de revisão, foi feita uma pesquisa bibliográfica na base de dados *Pubmed* no período que decorreu entre setembro e novembro de 2020. Utilizaram-se os seguintes termos: “vernal keratoconjunctivitis”, “conjunctivitis, allergic”, “conjunctivitis”, “allergic/immunology”, “eye/immunology”, “conjunctival immunopathology”, “eye diseases/immunology”, “ocular allergy”, “ocular inflammation”, “etiopathogenesis”, “diagnosis”, “treatment”, “immunotherapy”, “mast cells”, “immunoglobulin E”, “dendritic cells” e “NK cells”.

Primeiramente, recorreu-se à equação de pesquisa (“conjunctivitis, allergic “[Mesh Terms] AND (“etiopathogenesis”[Mesh Subheading] OR “diagnosis”[Mesh Subheading] OR “treatment”[Mesh Subheading]). Posteriormente, foi cruzado o termo MeSH “conjunctivitis, allergic”, que equivale a “vernal keratoconjunctivitis”, com os termos “allergic/immunology”, “eye/immunology”, “conjunctival immunopathology”, “eye diseases/immunology”, “ocular allergy”, “ocular inflammation” e “immunotherapy”, e o termo “conjunctivitis” com “mast cells”, “immunoglobulin E”, “dendritic cells” e “NK cells”. Foram incluídos artigos publicados em língua inglesa entre 2015 e 2020, nomeadamente artigos originais, artigos de revisão, revisões sistemáticas da literatura, livros e documentos. Excluíram-se artigos de língua não inglesa com data de publicação anterior a 2015.

Após a pesquisa, procedeu-se à leitura do resumo/*abstract* dos artigos encontrados, selecionando-se 101 pela sua relevância para o tema. Destes, 2 foram excluídos por estarem repetidos e 51 foram incluídos nesta revisão. Foram ainda integrados no estudo 8 artigos publicados antes de 2015, pela sua pertinência na revisão da imunologia ocular e de estadiamento e/ou classificação da doença, e 1 referência em língua portuguesa da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Perfez-se assim um total de 60 referências.

2) Resultados

2.1) Imunologia ocular

A localização orbitária do globo ocular favorece a exposição constante a antígenos do meio externo e a sua superfície é, por isso, imunologicamente ativa.⁹ São descritas barreiras anatómicas e barreiras imunológicas, que contribuem para o, anteriormente designado, “privilégio imune” do segmento anterior, cavidade vítrea e espaço subretiniano do olho.^{22,23} Porém, a evidência mais recente comprova também a presença de um microbioma a esse nível.

As pálpebras, o fluído lacrimal, a conjuntiva e a barreira hemato-ocular são as principais barreiras.²³ A ausência de gânglios linfáticos eferentes, a profusão de células apresentadoras de antígenos (APCs) oculares e o microambiente intraocular são outras das características distintivas deste órgão.^{22,24} Também as células oculares residentes contribuem para esta capacidade de minimizar os efeitos de agentes antigênicos.²² No segmento anterior, este fenómeno designa-se “desvio imunológico associado à câmara anterior”, em que as APCs intraoculares transportam o antígeno diretamente para o baço, através da corrente sanguínea.²² Este constitui assim o primeiro órgão de drenagem linfática do olho.²² Um dos exemplos paradigmáticos deste fenómeno é a capacidade que o segmento anterior tem de alojar aloenxertos, como no caso do transplante de córnea. Esta característica é de particular importância dada a ausência de propriedades regenerativas das células do endotélio da córnea (EC).²⁵

As células oculares residentes, nomeadamente as células do EC e do epitélio pigmentar (EP) da íris e da retina, localizam-se na superfície interna da barreira hemato-ocular. Exercem funções de imunossupressão direta sobre células T ativadas e facilitam a indução de células T reguladoras com perfil CD25⁺ e *Foxp3*⁺.²⁵ A imunossupressão ocorre célula a célula no caso das células do EC e do EP da íris, nomeadamente com interação entre o antígeno associado a linfócitos T citotóxicos (*CTLA*⁺) das células T e a molécula *B7-2* (CD86) do EP da íris. Já no EP da retina, a supressão ocorre via fatores solúveis, nomeadamente através do TGF- β que é ativado e solubilizado pela trombospondina-1 (TSP-1). Por sua vez, o TGF- β vai suprimir as células T CD4⁺ ativadas, através da interação com o seu recetor nas células T.²³ Esta diferença deve-se ao facto do humor aquoso do segmento anterior não permitir a imunossupressão dependente de fatores solúveis e o microambiente rico em células que existe entre a coroide e a retina dificultar a imunossupressão entre células imunitárias contíguas.^{23,25}

A apresentação antigénica no olho ocorre através do complexo major de histocompatibilidade tipo I (MHC I), resultando na ativação celular T.²² A população de APCs é muito heterogénea,

incluindo-se células dendríticas, linfócitos B, macrófagos ou células oculares residentes, como as células do EP da retina, micróglia e astrócitos.²⁵ Também as células de Langerhans podem participar na apresentação antigénica no olho, à semelhança do que ocorre na pele.²²

A intervenção da imunidade inata na imunobiologia ocular é muito importante e diversificada, salientando-se mastócitos, macrófagos, células dendríticas, eosinófilos, neutrófilos, células *natural killer* (NK) e linfócitos T *natural killer* (NKT), o sistema do complemento, entre outros.²⁶ As células NK são linfócitos granulares com capacidade citotóxica sobre células infetadas por vírus e alguns alvos de células tumorais, mesmo sem sensibilização prévia.²⁷ Já as células NKT participam também na imunidade adaptativa, ao libertarem mediadores que promovem uma resposta Th1 (IFN- γ) ou Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13), regulando o balanço destes linfócitos.²⁷ A expressão de diferentes recetores *toll-like* (TLR) em células distintas é responsável por processos de ativação e apresentação antigénica de enorme importância na imunopatologia ocular, no que concerne à imunidade inata.²⁷ Já o sistema imune adaptativo é muitíssimo mais elaborado e preciso, consagrando um conjunto complexo de mecanismos, mas acima de tudo a capacidade de memória imune.

Moléculas de adesão: Permitem adesão entre células e estão implicadas no tráfico celular entre uma estrutura ou entre o epitélio vascular e o tecido em si. Nas reações de HS tipo I, praticamente todas as células do órgão ocular vêm a ser envolvidas, com maior ou menor predomínio. No decurso desse episódio, a desgranulação mastocitária permite desde logo a expressão da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) (CD54), nas células epiteliais da córnea e no epitélio da conjuntiva, favorecendo a instalação de um infiltrado inflamatório. Por outro lado, o mastócito liberta também, numa fase seguinte, mais ICAM-1 para o meio extracelular, com óbvias implicações patogénicas.²² Também a proteína 1 de adesão celular vascular (VCAM-1), evidenciada nas lágrimas, está claramente aumentada.⁷

Células epiteliais da conjuntiva: Na conjuntiva saudável estas células expressam níveis elevados de citocinas como IL-6, IL-8, RANTES e TNF- α . Por outro lado, moléculas como *HLA-DR* e ICAM-1 só são ativas e persistentemente expressas na presença de doença ocular. Quando estimuladas, as células epiteliais produzem diferentes quimiocinas, nomeadamente IL-8, eotaxina e MIP-1.²² Têm também recetores para outras citocinas e quimiocinas inflamatórias.²⁸ Outro dado relevante resulta do facto das células caliciformes conjuntivais responderem a estes mediadores e aumentarem a secreção de muco durante processos alérgicos.²⁸

Tecido linfoide associado à conjuntiva: A conjuntiva é capaz de processar antígenos através dos linfócitos da camada epitelial, maioritariamente do tipo CD8, e dos agregados foliculares de linfócitos CD4 e linfócitos intraepiteliais. Estes quando ativados migram para os

gânglios pré-auriculares e submandibulares, daí para o baço e, posteriormente, retornam à conjuntiva.²²

Mastócitos: Os mastócitos são células da linhagem mieloide com localização subepitelial.²⁶ Não se encontram nem na córnea, nem na retina normais.²² Na conjuntiva há cerca de 5000-6000 mastócitos/mm³, que constituem diferentes subtipos consoante o conteúdo dos seus grânulos.²⁹ Na conjuntiva normal, predominam os mastócitos do tipo tecido conjuntivo, triptase e quimase positivos, sobretudo no estroma que rodeia o limbo esclerocorneano.^{22,29} Já nas formas crônicas de CA, predominam os mastócitos do tipo mucoso, positivos apenas para triptase.²² Proliferam num ambiente citocínico favorável: IL-3, IL-4, IL-9, IL-10, SCF e NGF.²² Não se sabe se esta diferença ocorre por migração dos mastócitos para o epitélio ou por diferenciação local de mastócitos precursores.²² Na QCV, o número de mastócitos é proporcional à gravidade da doença.¹³ Estas células parecem ser ativadas no órgão ocular de forma semelhante aos restantes tecidos extra-intestinais.²²

Eosinófilos: Não existem eosinófilos no epitélio da conjuntiva normal.²² Estes são produzidos em resposta a citocinas IL-3 e IL-5 e ao GM-CSF. Têm origem na medula óssea e são transportados para o olho em resposta à exposição antigénica, através do sangue periférico.²⁶

2.2) Fisiopatologia

A QCV caracteriza-se pela ativação persistente de mastócitos, eosinófilos e linfócitos em reações de HS que fazem dela uma doença inflamatória crónica, com predomínio linfocítico.³⁰

O mecanismo de HS tipo I é o principal e o mais bem fundamentado na patogénese da doença. Foi demonstrado pela elevação de marcadores da via mediada por IgE, designadamente no soro, lágrimas ou conjuntiva de indivíduos na fase ativa da doença.³⁰ Esses marcadores incluem IgE total sérica, proteína catiónica eosinofílica, contagem de eosinófilos periférica e mastócitos na conjuntiva.⁷

Os alérgenos são apresentados às APCs oculares, nomeadamente células dendríticas CD11⁺ ou CD103⁺ e/ou macrófagos CD11b⁺ e CD68⁺.³¹ A resposta imune ocorre em duas fases. Na fase aguda, as APCs apresentam o antígeno às células T CD4 *naïve* ou às células T auxiliares (Th0), que se vão diferenciar em células Th1 ou Th2.³¹ Sendo uma doença alérgica, na QCV predomina a diferenciação em células Th2, cujo perfil de interleucinas 3, 4, 5, 9, 10 e 13 vem a propiciar um microambiente favorável à produção de IgE, tanto de âmbito sistémico, como local.^{7,31} A ligação cruzada de um alérgeno às imunoglobulinas IgE ligadas aos recetores FcεR1 de alta afinidade na superfície dos mastócitos leva à sua ativação e desgranulação.²⁹ São libertados múltiplos mediadores, alguns pré-formados, como histamina e triptase, e outros recém-formados, resultantes do metabolismo do ácido araquidónico, como leucotrienos e prostaglandinas.^{20,30} A triptase induz a proliferação de fibroblastos conjuntivais.³⁰ Esta resposta de fase aguda desenrola-se em até 30 minutos subsequentes ao início do processo.

A reação de fase tardia ocorre horas depois da exposição antigénica e atinge o pico entre as 6 e as 12 horas.³² Caracteriza-se pela libertação duma variedade de quimiocinas e novas citocinas e pela infiltração celular na conjuntiva, com conseqüente acréscimo do processo inflamatório. Nesta infiltração participam eosinófilos, basófilos, linfócitos T, neutrófilos e macrófagos.²⁹ Estão também envolvidos mastócitos, fibroblastos e células epiteliais da córnea e conjuntiva.²⁸ Há libertação de um conjunto de mediadores tóxicos, responsáveis por processos de *remodelling* que lesam a córnea e podem colocar a visão em risco.^{9,17,33} Os fibroblastos, com uma contribuição mais modesta, crescem na produção de quimiocinas e na sobreexpressão de moléculas de adesão endoteliais.²⁸ Já os mastócitos libertam eicosanóides como PGD₂, leucotrienos cisteínicos, tromboxanos, fator de ativação de plaquetas e citocinas (IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, TNF-α, TGF-β).²⁹ Esta fase celular tardia é de facto a mais relevante na inflamação e cronicidade do processo.⁹

Inúmeras células vasculares, neuronais, caliciformes e conjuntivais têm recetores para histamina.³⁰ No órgão ocular, foram encontrados recetores de histamina na conjuntiva, córnea

e artérias oftálmicas.²² Na conjuntiva dos doentes com QCV, predominam os recetores H1R, H2R e H4R.²⁹ Os primeiros dois participam na produção de fibroblastos, colagénio e citocinas e na expressão de moléculas de adesão, enquanto que o recetor H4R está envolvido no recrutamento celular, sendo um potencial alvo terapêutico.²⁹

Alguns trabalhos sustentam uma base genética da QCV, apesar desta não estar bem esclarecida. Esta associação é sustentada pela história familiar de atopia em alguns doentes e pela preponderância da QCV em determinadas áreas geográficas e nas suas populações migrantes.⁷ É também apoiada pelo facto de diferentes raças terem diferentes prevalências da forma límbica e palpebral, sendo, por exemplo, a forma límbica a mais frequente na raça negra.¹³ Estes dados determinaram a realização de estudos para aferir a associação desta doença com haplótipos antigénio leucocitário humano (HLA) específicos. Os resultados revelaram uma eventual associação da QCV com expressões de *HLA-DRB1* e *HLA-DQB1*.⁸ Porém, o estudo de caso foi realizado numa amostra reduzida, pelo que os resultados podem não ser significativos.¹⁴ Investigou-se também a eventual regulação positiva do *cluster* de genes de citocinas no cromossoma 5q, considerando o perfil citocínico e a celularidade representada por eosinófilos e células CD4.⁷

A QCV pode associar-se a atopia, nomeadamente a rinite alérgica.⁷ Classicamente, os indivíduos atópicos apresentam uma reatividade aumentada a aeroalergénios, por alterações genéticas complexas na regulação dos mecanismos imunológicos.³² Manifesta-se por alterações orgânicas específicas ou alterações sistémicas.³² Por outro lado, considera-se que possa existir uma relação com mecanismos de autoimunidade, dada a história familiar positiva de doenças autoimunes e a elevada proporção de doentes com QCV e anticorpos antinucleares positivos.^{8,14}

Vários fatores ambientais foram também implicados na patogénese da doença. Nomeadamente, o clima quente e seco, a radiação ultravioleta tipo B, a exposição a poeiras e pólen e a exposição simultânea a fumo, poeiras e, por exemplo, ao calor excessivo em cozinhas com recurso a lenha.^{7,35} O contributo destes fatores pode ser explicado pela hiperreatividade e inflamação que determinam na conjuntiva.^{7,13} Também a poluição ambiental com presença maciça de partículas de dimensão inferior a 2,5 µm e a proximidade a parques industriais foi implicada na CA.⁴

A distribuição desigual da QCV entre sexos e a resolução da doença depois da puberdade levantou a hipótese de haver um envolvimento endócrino na sua fisiopatologia. Outros achados na conjuntiva dos doentes reforçaram esta hipótese, nomeadamente a sobreexpressão de recetores de estrogénios e progesterona nos eosinófilos e a expressão alterada de neurorecetores no epitélio conjuntival.^{7,13} Sacchetti et al. investigaram o papel das

hormonas sexuais em doentes com QCV e demonstraram que os níveis circulantes de estrona estavam aumentados nestes doentes, em comparação com os controlos saudáveis.¹⁶ Esta observação está de acordo com o conhecido papel imunoestimulador dos estrogénios.¹⁶ Em sentido oposto, os androgénios têm uma função imunossupressora, que pode estar implicada na recuperação da QCV na puberdade.¹⁶

O NGF é uma neurotrofina que está aumentada no soro e lágrimas de doentes com QCV, responsável pela libertação acrescida de substância P com atividade inflamatória muito marcada.⁷ Esta última participa na desgranulação dos mastócitos e modulação da resposta inflamatória na QCV.⁷ O NGF contribui também para inflamação neurogénica, juntamente com recetores muscarínicos, β -adrenérgicos e para VIP, que se encontram sobreexpressos em doentes com QCV.⁷

Variações nos níveis de vitamina D têm sido associadas a doenças com mediação imune, nomeadamente a QCV.⁸ Foram demonstrados níveis diminuídos de vitamina D na QCV e uma associação com a gravidade da doença.¹¹ Porém, não ficou esclarecido se os níveis reduzidos desta vitamina são uma causa ou uma consequência da mesma.¹¹ Por um lado, podem ser uma consequência da menor exposição solar motivada pela ftofobia destes doentes. Por outro lado, sabe-se que a falta de vitamina D pode afetar tanto citocinas Th1 como Th2, favorecendo inúmeras patologias imunoinflamatórias.¹¹

De facto, a etiopatogenia da QCV é multifatorial e complexa. A inflamação é fulcral e muito dependente de células T, eosinófilos e citocinas produzidas por fenótipos reportados a Th2.⁵ Os eosinófilos são uma das principais células envolvidas e são encontrados em maior número na QCV, comparativamente a outras alergias oculares.¹³ Têm sido documentados no estroma e epitélio da conjuntiva, nas lágrimas e na periferia das úlceras de córnea destes doentes.^{7,30} Estas células apresentam recetores de superfície para ICAM-1, CD4, IL-2R e *HLA-DR*, cuja expressão está aumentada nas doenças com envolvimento da córnea, facilitando o diagnóstico diferencial com CPG.²² Apesar da heterogeneidade dos mecanismos fisiopatológicos observados na QCV, o perfil de citocinas que predomina inclui IL-3, IL-5, IL-6 e GM-CSF.²²

O compromisso da córnea é das complicações mais temidas da QCV, para a qual contribuem mediadores com elevada citotoxicidade libertados pelos eosinófilos. São disso exemplo a peroxidase eosinofílica, a proteína catiónica eosinofílica (ECP) e a proteína eosinofílica básica principal, rica em arginina.^{7,13} Estas proteínas aderem às moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1, cuja expressão está aumentada no epitélio da córnea, promovendo a sua disrupção.⁷

Para além dos níveis aumentados de linfócitos Th, eosinófilos e mastócitos na conjuntiva de doentes com QCV, foi também detetada uma elevação das células NK e expressão aumentada de moléculas TLR-4.⁸ A contribuição do sistema imune inato na fisiopatologia é pois muito importante.⁸ Lambiase et al. demonstraram uma diminuição dos níveis de células NK no sangue e um aumento dos mesmos na conjuntiva inflamada de doentes com QCV, comparativamente a controlos saudáveis.²⁷ Porém, a amostra em estudo era reduzida e propõem-se novas investigações no sentido de explorar o potencial terapêutico da modulação da polarização Th1 e Th2 das células NK na abordagem da QCV.²⁷

No processo inflamatório crónico característico da QCV são inúmeros os mediadores biológicos envolvidos.

Citocinas: O estudo das lágrimas e do soro de doentes com QCV evidencia um aumento típico de citocinas de perfil Th2, nomeadamente IL-4 e IL-5.¹³ No entanto, está também documentado o aumento de citocinas de perfil Th1, sobretudo em casos mais graves de QCV.³⁵ De destacar ainda o papel do TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-12, IL-13 e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) na fisiopatologia da doença.¹⁵

A provocação específica com alergénio de *D. pteronyssinus* em doentes com QCV determinou a expressão aumentada da proteína de membrana CD30 nos dois grandes grupos de células T, CD4⁺ e CD8⁺.³⁶ No entanto, apenas se conseguiu associar um fenótipo de memória para células T CD8⁺CD30⁺.³⁶ Já as células T CD4⁺CD30⁺ parecem estar envolvidas na secreção de citocinas Th1 e Th2 após estimulação alérgica, nomeadamente IFN- γ , IL-4 e IL-5. Mas, apesar da expressão de CD30, não está estabelecido de forma inequívoca que as células T CD4⁺ permitam memória de longa duração.³⁶

Genericamente, as quimiocinas participam no recrutamento de leucócitos, quimiotaxia e na ativação celular, sendo libertadas por inúmeras células.³⁶ A saber, por células ativadas, células epiteliais estimuladas, fibroblastos e células vasculares endoteliais da conjuntiva.³⁶ Na QCV foram documentados níveis aumentados de várias quimiocinas, tais como eotaxina, IL-8, CXC e CXCR-3.³⁶ A IL-8 é expressa em células epiteliais e em eosinófilos da conjuntiva destes doentes.¹³

Recentemente, a IL-17 tem sido implicada na fisiopatologia e gravidade da QCV. Foram documentados níveis elevados nas lágrimas e soro destes doentes e foi estabelecida uma relação entre os níveis de IL-17 e a presença e tamanho dos pontos de Horner-Trantas.^{13,15}

Linfopoietina estromal tímica (TSLP): É uma citocina IL7-like que participa na sinalização Th2 presente na fisiopatologia da QCV.³⁷ É libertada por células epiteliais e mastócitos e vai-se ligar a recetores presentes em células dendríticas, ativando-as.³⁷ Posteriormente, as

células dendríticas ligam-se às células T CD4⁺, através do complexo MHC e da interação OX40L–OX40, levando à diferenciação em células Th2 produtoras de IL-4, IL-5 e IL-13.³⁷ Este processo foi documentado na conjuntiva de doentes com QCV, mas ainda não nos nódulos linfáticos cervicais.³⁷

Fatores de crescimento: Vários destes mediadores participam na QCV, nomeadamente o fator de crescimento epidérmico, o fator de crescimento de fibroblastos e o fator de crescimento transformador beta.⁷

Fibroblastos: A agressão do epitélio da córnea expõe os fibroblastos a alguns dos principais mediadores desta doença, nomeadamente citocinas Th2, vindo a determinar a produção e libertação de eotaxina-1 e CCL17, contribuindo para amplificação da inflamação na conjuntiva.²¹

Metaloproteinases da matriz (MMPs): São enzimas que promovem a degradação da matriz extracelular, participando em processos de *remodelling*, cicatrização e inflamação.³⁸ A sua participação tem sido documentada (MMPs 1, 2, 3, 8, 9 e 10), bem como a participação dos seus inibidores proteásicos.³⁹ Estas variações podem culminar na formação de papilas gigantes ou no desenvolvimento de complicações, como é o caso do queratocone.^{28,38}

As proteínas de choque térmico são também conhecidas pelo acrónimo Hsp, do inglês “*heat shock protein*” e classificam-se consoante o seu peso molecular. Fazem parte do sistema de *chaperones* que se sabe estar implicado em doenças inflamatórias e autoimunes.³⁵ Com o objetivo de equacionar eventuais alternativas terapêuticas para a QCV, Leonardi et al. colocaram a hipótese destas moléculas estarem também envolvidas na fisiopatologia da doença.³⁵ Avaliaram a sua distribuição na conjuntiva afetada e concluíram que as proteínas Hsp27, Hsp40, Hsp70 e Hsp90 estão envolvidas.³⁵ Comprovaram também o carácter anti-inflamatório das Hsp de menor peso molecular, neste caso a Hsp27 e a Hsp40, e o carácter pro-inflamatório das Hsp de maior peso molecular, a Hsp70 e a Hsp90.³⁵ Estes resultados sustentam a necessidade de novos estudos que abordem o potencial de induzir Hsp anti-inflamatórias ou inibir Hsp pro-inflamatórias.³⁵

Conseguiu-se relacionar a concentração de algumas proteínas inflamatórias com a gravidade da doença, nomeadamente a proteína do grupo 1 de alta mobilidade (HMGB1) e o recetor dos produtos finais de glicosilação avançada (sRPGA).¹⁴ Ambos foram encontrados em níveis aumentados no soro de crianças com QCV, numa concentração superior na fase aguda da doença.¹⁴ Estes marcadores refletem o envolvimento sistémico da QCV, apesar de não estarem disponíveis para avaliação na prática clínica de rotina.¹⁴ Outros autores descreveram

também um aumento do HMGB1 no fluido lacrimal, correlacionando-o com o sistema de classificação de Bonini, que será posteriormente destacado.¹⁴

2.3) Clínica

A clínica da QCV pode seguir diferentes padrões temporais, por vezes dificultando o seu diagnóstico.¹⁸ Geralmente, é uma doença sazonal, mas pode também evoluir para a variante perene ou manifestar-se durante todo o ano desde o início da doença, colocando em causa o termo “vernal”.^{4,7,14} Estes padrões parecem variar de acordo com a região geográfica em causa.^{3,13} A forma sazonal surge geralmente na Primavera e agrava durante o Verão, sendo mais frequente nas regiões temperadas, nomeadamente na Europa.^{14,18} Já a forma perene, apesar da doença estar presente todo o ano, exacerba-se também durante a Primavera e o Verão.¹⁴ É mais frequente nas regiões tropicais, como na Índia onde parece haver uma menor associação a atopia e alergias sistémicas e uma maior frequência de complicações relacionadas com o tratamento, quando comparada com áreas temperadas.^{3,13}

O prurido ocular é o principal sintoma de doença alérgica do olho. Na QCV é geralmente intenso, sobretudo após exposição a vento, poeiras, calor ou luz intensa, podendo interferir com as atividades da vida diária.⁷ É acompanhado por lacrimejo, ardor e sensação de corpo estranho devido à produção marcada de muco.⁹ Os doentes podem referir também alguma dificuldade em abrir as pálpebras de manhã.⁷ Sendo a QCV uma doença alérgica crónica, caracteriza-se por uma perda progressiva da integridade do epitélio da córnea, com consequente dor e fotofobia.³⁰ Esta surge com a exposição à luz e até a ecrãs, afetando a qualidade de vida dos doentes e obrigando à utilização de chapéus e óculos com proteção solar.¹⁴

O olho vermelho é um sinal de atividade clínica presente em todos os tipos de conjuntivite.⁷ Corresponde a hiperémia da conjuntiva bulbar e tarsal e acompanha-se geralmente de secreções mucosas espessas ou purulentas.¹³ Porém, os sinais mais diferenciadores de QCV são a hipertrofia papilar e, por vezes, os nódulos de Horner-Trantas.¹⁴

A hipertrofia papilar ocorre no tarso superior e limbo esclerocorneano e envolve eosinófilos, mastócitos e neutrófilos.⁷ O tamanho das papilas é variável e determina “papilas gigantes” quando atinge valores superiores a 1 mm.⁷ Estas parecem estar relacionadas com a infiltração de células Th2 CD4⁺.³⁷ A confluência de múltiplas papilas planas e poligonais gera o aspeto típico em pedra de calçada (*cobblestone appearance*) que ajuda no diagnóstico de QCV.³⁰ Por vezes, surge o sinal de Maxwell Lyon quando a secreção fibrinosa é exposta ao calor, formando pseudomembranas no tarso superior.⁷

Os nódulos de Horner-Trantas surgem na conjuntiva límbica por infiltração linfocítica e acumulação de uma substância gelatinosa branca, com células epiteliais, eosinófilos e neutrófilos no topo das papilas.^{7,9,18}

Ocorre também uma hiperpigmentação conjuntival interpalpebral que pode permanecer após resolução dos sintomas de QCV.^{7,21}

Raramente e numa fase tardia da doença, pode ocorrer o fenómeno de Splendore-Hoepli, reportado em duas doentes com história de QCV grave.⁴⁰ Manifestou-se clinicamente na conjuntiva bulbar superior por nódulos subconjuntivais amarelados.⁷ Histopatologicamente, representa uma inflamação granulomatosa com acumulação de eosinófilos.⁴⁰ Porém, sabe-se que este fenómeno pode estar presente em várias situações infecciosas, como a infeção por clamídia ou a doença da arranhadura do gato, ou não infecciosas, como a CA ou efeitos adversos de fármacos.^{7,40} Por isso, é importante esclarecer a história de QCV e excluir outras causas possíveis.⁴⁰

Estes sinais e sintomas envolvem os dois olhos de forma assimétrica e resultam de uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e de imunorregulação.^{1,28}

De modo a facilitar a uniformização da caracterização da QCV, surgiram vários sistemas de classificação clínica. É aceite uma diferenciação de acordo com a zona da conjuntiva mais acometida, bulbar ou palpebral, e que pode variar consoante a área do globo.⁷

Forma palpebral: Neste caso, as papilas características da QCV localizam-se sobretudo na área tarsal da conjuntiva palpebral superior. Observa-se sobretudo na Europa e nos Estados Unidos.⁷

Forma bulbar: Também designada de forma límbica, dada a localização preferencial das papilas no limbo. Caracteriza-se por um espessamento opaco e gelatinoso desta zona, que na fase ativa determina os nódulos de Horner-Trantas.¹⁰ Os doentes com esta variante podem também manifestar aquilo a que se chama pseudogerontoxon, por deposição lipídica no estroma periférico da córnea, que se assemelha a um segmento de arco.⁷ Esta forma ocorre sobretudo nos países tropicais do continente asiático e africano.^{7,41}

Forma mista: Como o nome indica, esta variante conjuga características das formas acima descritas, palpebral e bulbar. Ocorre maioritariamente em países tropicais, como a Índia.⁷

O envolvimento da córnea é incomum, mas quando ocorre pode deixar lesões permanentes se não for tratado corretamente.^{8,9} Pode incluir úlceras “em escudo” (*shield ulcers*), queratite epitelial punctiforme, erosões epiteliais, placas vernais ou neovascularização da córnea.^{8,13}

Existem vários sistemas de classificação clínica disponíveis, alguns dos quais desenhados para serem utilizados e escolhidos especificamente pelo oftalmologista responsável pelo caso, de acordo com a sua prática clínica.¹⁴ Estes sistemas podem englobar diferentes parâmetros, nomeadamente grau de lesão da córnea, recorrência da doença, frequência e

gravidade das manifestações e/ou interferência com a vida diária do doente e guiam a abordagem terapêutica a estes doentes.

Classificação de Bonini: Esta foi a primeira escala descrita especificamente para a QCV e tem por base a gravidade dos sintomas e sinais da doença, especificados na Tabela I.^{7,42} Configura níveis que vão do 0 ao 5, sendo que o 0 designa a doença quiescente, livre de sintomas, e o 5 a doença em evolução, em que os doentes manifestam sintomas sazonalmente, com reação papilar ligeira a fibrose grave, sem envolvimento da córnea.¹⁴ A QCV grau 4 ou 5, pode afetar significativamente a vida dos doentes e exige um acompanhamento ainda mais rigoroso.⁴³

Tabela I. Classificação clínica da Queratoconjuntivite Vernal (Bonini et al.).⁴²

Grau	Sintomas	Frequência dos sintomas	Hiperémia conjunt.	Secreção conjunt.	Reação papilar	Nódulos HT	Compr. da córnea
0 Quiescente	0	-	0/1	0	1 a 2	0	
1 Ligeira	1	Ocasionais	1	0/1			
2a Moderada	1 a 2	Intermitentes	1	1	1 a 3	0	
2b Moderada	1 a 2	Persistentes	1 a 2	1 a 2			
3 Grave	2 a 3	Persistentes	2 a 3	2 a 3	2 a 3	Poucos	QSP
4 Muito grave	3			3		Muitos	
5 Evolução	0/1	Ocasionais	0/1	0	1 a 3	0	

Compr.: Compromisso; Conjunt.: Conjuntival; Nódulos HT: Nódulos de Horner-Trantas; QSP: Queratopatia superficial punctata.

0: Ligeiro; 1: Ligeiro; 2: Moderado; 3: Grave.

Escala de exacerbação 5-5-5: Esta escala foi elaborada por Shoji et al. para classificar as doenças oculares alérgicas, dividindo as manifestações clínicas encontradas em três grupos (Tabela II).⁴⁴ Em cada grupo a pontuação atribuída por cada manifestação é diferente,

nomeadamente 100, 10 ou 1 ponto. Comparativamente com CA ou QCA, os doentes com QCV foram os que mais pontuaram, apesar desta não ser uma escala específica para a doença.¹⁴ Estes autores observaram também que os casos com uma maior pontuação, ou seja os mais graves, tinham uma maior elevação de IL-16, ECP e CCL23 nas lágrimas, enquanto que Shiraki et al. observaram essa correlação positiva entre a gravidade e outro mediador de resposta alérgica, a eotaxina-2, pelas medições do mRNA de CCL24.¹⁴

Tabela II. Classificação de exacerbação 5-5-5 para doença conjuntival alérgica (Shoji et al.).⁴⁴

Grupo	Achados	Pontuação por cada achado	Pontuação total de cada grupo
1	<ul style="list-style-type: none"> • Papilas gigantes ativas • Infiltrados gelatinosos límbicos • Queratopatia epitelial esfoliativa • Úlcera “em escudo” • Proliferação papilar na conjuntiva palpebral inferior 	100	Determina o grau de gravidade desta escala
2	<ul style="list-style-type: none"> • Blefarite • Proliferação papilar com aparência aveludada • Nódulos de Horner-Trantas • Edema da conjuntiva bulbar • Queratopatia superficial punctata 	10	
3	<ul style="list-style-type: none"> • Papilas na conjuntiva palpebral superior • Lesão folicular na conjuntiva palpebral inferior • Hiperémia da conjuntiva palpebral • Hiperémia da conjuntiva bulbar • Efusão lacrimal 	1	

Escala de sintomas oculares subjetivos: Engloba um conjunto de sintomas e classifica-os consoante a sua intensidade e implicações na vida do doente, como se pode verificar na Tabela III. No entanto, a inespecificidade destes sintomas pode dificultar o diagnóstico diferencial de QCV com CA.^{14,45}

Tabela III. Escala de sintomas oculares subjetivos (Pucci et al.).⁴⁵

Sintomas	Pontuação			Total
	1	2	3	
<i>Prurido</i> <i>Fotofobia</i> <i>Lacrimejo</i> <i>Ardor</i> <i>Sensação de</i> <i>corpo estranho</i>	Leve	Moderado, durante a maior parte do dia, sem interferência com as AVDs	Grave, que obrigam o doente a ficar em casa a maior parte do tempo	De 0 (sintomas ausentes) a 15 (gravidade clínica)

AVDs: Atividades da vida diária.

Escala de sintomas oculares subjetivos e sinais oculares clássicos: Engloba duas escalas de gravidade, uma relativa aos sintomas oculares acima referidos e outra com os principais sinais oculares, especificados na Tabela IV.⁴⁶ Esta integração torna-a mais específica, mantendo a facilidade de aplicação. Porém, em cada escala os parâmetros são apenas classificados de 0 (ausentes) a 2 (graves), o que dificulta a individualização terapêutica.¹⁴ A QCV é considerada grave sempre que a pontuação for superior ou igual a 3, em cada escala.¹⁴

Tabela IV. Escala de sintomas oculares subjetivos e sinais oculares clássicos (Spadavecchia et al.).⁴⁶

Sintomas	Pontuação			Total
	0	1	2	
<i>Prurido</i> <i>Fotofobia</i> <i>Lacrimejo</i> <i>Ardor</i> <i>Sensação de</i> <i>corpo estranho</i>	Ausente	Moderado	Grave	Se ≥ 3 para cada escala: QCV grave
Sinais	0	1	2	
<i>Hiperémia conjuntival</i> <i>Papilas gigantes</i> <i>Hipertrofia papilar</i> <i>Nódulos de</i> <i>Horner-Trantas</i>	Ausente	Moderado	Grave	

A gravidade da doença, avaliada por muitas destas escalas, é determinada pela idade do doente, genética e ambiente circundante.⁴⁷ Geralmente, ocorre com a presença de uma variedade de complicações, sobretudo na conjuntiva tarsal, limbo e córnea.¹⁴ Este envolvimento é potencialmente o mais grave, dado o risco de queratocone e perfuração da córnea e ocorre em cerca de 50% dos doentes QCV palpebral.^{7,8} Na sua fisiopatologia participam citocinas Th1 (IFN- γ) e Th2 (IL-4 e IL-5), sendo que o IFN- γ pode ativar a via de sinalização TGF- β e induzir *remodelling* pelos fibroblastos da conjuntiva.³⁶ De realçar também o trauma mecânico provocado pelas papilas da conjuntiva tarsal no epitélio da córnea.¹⁰ Devemos suspeitar do envolvimento da córnea perante fotofobia grave, dor e sensação de corpo estranho.⁷

Erosões da córnea: Inicialmente, as lesões de continuidade do epitélio da córnea são pontuais e, se não forem tratadas, podem progredir para macroerosões.⁷ Estas lesões superficiais são consideradas as complicações da córnea mais frequentes.⁷

Úlcera “em escudo” e Placas corneanas: Se a lesão epitelial progredir para a camada de Bowman, formam-se úlceras “em escudo”, sobretudo na área central do terço superior da córnea. São cobertas de detritos eosinofílicos e epiteliais e caracterizam-se pela sua forma oval e margens elevadas.^{7,10} A acumulação de fibrina e muco dificulta a reepitelização da córnea, com formação de placas e neovascularização, geralmente tardia.⁷

A classificação destas úlceras divide-as em 3 graus, úlceras de base transparente (grau 1), base translúcida, com eventuais depósitos opacos (grau 2) ou placas elevadas (grau 3).²¹ Esta distinção é importante para a escolha terapêutica, que irá ser posteriormente descrita.

Queratocone: O queratocone corresponde a uma ectasia da córnea em forma de cone que, apesar de não ser inflamatória, envolve apoptose de queratócitos e fibroblastos, mediada por IL-1, IL-6, TNF- α , MMP-9 e pelo sistema Fas-Fas ligante.³⁹ Esta destruição celular leva ao afinamento da córnea, nomeadamente por trauma mecânico crónico, com risco de perfuração.³⁹ Para o diagnóstico pode-se recorrer a uma lâmpada de fenda ou, mais recentemente, a uma análise topográfica assistida por computador.³⁹ A primeira é útil apenas em casos mais avançados de queratocone, com sinais clínicos evidentes, enquanto que a segunda permite um diagnóstico mais precoce por avaliação de diferentes índices da córnea.³⁹ Não é um achado específico de QCV, podendo ser encontrado em doentes com CA, blefarite crónica ou outras doenças sistémicas e atópicas.^{4,39} Caputo et al. observaram uma prevalência de queratocone de 0,77%, bastante inferior à anteriormente descrita por outros autores.³⁹ Colocaram várias hipóteses para este achado, nomeadamente possível viés de Bekerson, eventual doença ocular alérgica concomitante à QCV e fatores raciais ou ambientais que pudessem explicar esta diferença face às populações dos estudos anteriores.

Consideraram também que pudesse estar relacionado com o tratamento com ciclosporina a que os doentes estavam sujeitos.³⁹ Porém, são necessários novos estudos para investigar esta hipótese.

Queratite microbiana: Em doentes com QCV, o olho está particularmente suscetível à infeção, sobretudo quando as úlceras “em escudo” são recorrentes.²¹ A sua infeção pode ser bacteriana ou fúngica. As bactérias mais frequentemente encontradas são *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus pneumoniae* e, relativamente aos fungos, destaca-se o *Aspergillus*.^{14,21} Esta é uma das complicações mais graves da QCV e o seu tratamento exige antibióticos fortificados.²¹

Deficiência de células-tronco límbicas (DCTL): As células progenitoras epiteliais do limbo são comprometidas perante a inflamação crónica e fricção frequente do olho na QCV.²¹ Esta complicação é rara e parece ocorrer em doentes mais velhos e com doença de maior duração, podendo causar uma deficiência visual permanente.^{21,41}

Estas complicações podem levar à cegueira ou deixar sequelas, como cicatrizes da córnea, olho seco e deslocamento das pálpebras.⁴⁸

Cicatriz da córnea: É das complicações mais graves e incidentes da QCV e pode resultar de úlceras “em escudo”, queratite microbiana e DCTL.²¹

Disfunção do filme lacrimal: Previamente conhecida como “síndrome do olho seco”.³⁰ Os doentes apresentam clínica de olho seco, nomeadamente dor ou ardor e sensação de corpo estranho. Singhal et al. apontaram várias causas para este síndrome na QCV, designadamente inflamação, alteração da mucina do fluído lacrimal, das glândulas de Meibomius e da densidade do nervo da córnea.⁷ Estas alterações levam a um encurtamento do tempo de rotura do filme lacrimal (*Break Up Time*) e não a uma diminuição da produção de lágrima, avaliada pelo teste de Schimer, sugerindo um papel preponderante da inflamação e alteração da mucina.⁷

Ptose mecânica: É muitas vezes adquirida na QCV por hipertrofia papilar, fricção dos olhos ou, mais raramente, por desinserção do músculo elevador da pálpebra por reação inflamatória.¹³

As complicações mais associadas a perda de visão parecem ser o queratocone e as cicatrizes da córnea.¹

2.4) Diagnóstico

Como em qualquer doença, para um diagnóstico correto, é necessário uma história clínica completa. Na suspeita de uma doença ocular alérgica, o doente deve ser questionado acerca de sintomas oculares e sua gravidade, história pessoal e familiar, eventuais exposições ambientais ou tratamentos que já tenha feito e impacto na visão e qualidade de vida.²⁰

Os sintomas mais característicos de alergia ocular são prurido, olho vermelho e lacrimejo, sobretudo se as queixas forem bilaterais.⁹ Para além dos sintomas acima descritos para a QCV, também a dor ocular e a perda visual nos apontam para uma doença mais grave como esta.⁹ É importante esclarecer a idade de início dos mesmos, fatores de alívio e agravamento, estação do ano em que ocorrem exacerbações e eventual relação com exposição a alergénios comuns.^{9,32} Para esclarecer o último ponto importa conhecer eventuais contactos com animais, tabaco, ocupações e condições de habitação, nomeadamente humidade, se a casa é acarpetada, se o aquecimento é por ar forçado ou ar-condicionado.²⁰ Se estivermos perante uma forma de QCV perene, pode existir sensibilização a alergénios de interior, como ácaros, baratas, fâneros de animais, entre outros.³²

Visto que uma percentagem significativa dos doentes com QCV têm outras doenças atópicas, como asma, rinite alérgica ou eczema, devem-se indagar essas eventuais comorbilidades.^{9,13}

Ao exame objetivo, é relevante avaliar as medidas antropométricas do doente e avaliar fossas nasais, orofaringe, linfadenopatias cervicais e pele de forma a identificar outras doenças que possam também afetar o crescimento da criança.^{20,32} A observação ocular deve começar com uma fonte luminosa, de forma a encontrar os sinais de QCV acima descritos. Com a ajuda de um cotonete procede-se à eversão palpebral para observar a hipertrofia papilar na conjuntiva tarsal superior e a hiperémia conjuntival, geralmente mais marcada inferiormente por efeito da gravidade.²⁰

A biomicroscopia com lâmpada de fenda permite uma ampliação de 16 vezes para avaliar a superfície ocular, tecidos perioculares, nomeadamente pálpebras e glândulas de Meibomius, a córnea e o limbo.^{20,30} Se possível, aplica-se fluoresceína tópica para posterior observação com luz azul cobalto, de forma a identificar soluções de continuidade ou irregularidades da superfície ocular.²⁰

Considerando o risco de afeção visual da QCV deve-se avaliar a pontuação no teste de Snellen e a classificação da Organização Mundial de Saúde para a perda de visão e sua gravidade.^{1,9}

Esposito et al. apresentaram alguns critérios de diagnóstico de QCV, nomeadamente a idade de início, sobretudo entre os 3 e os 8 anos, sintomas e sinais clássicos, comorbilidades, sazonalidade e resposta parcial às terapêuticas antialérgicas.¹³

Em fases precoces da doença, o diagnóstico diferencial de QCV inclui conjuntivite infecciosa, CAS, CAP, CPG, QCA e blefaroconjuntivite de contacto. A hipertrofia papilar é um achado necessário para o diagnóstico de QCV.¹⁴

CAS ou CAP: A QCV distingue-se destas entidades sobretudo pela clínica. Na QCV o prurido ocular, a fotofobia e o desconforto ocular são mais intensos e existe envolvimento da córnea, o que não acontece nestes casos.⁵ Para além disso, a existência de papilas tarsais e/ou límbicas sugere QCV.¹⁴ Os doentes com CA respondem a anti-histamínicos e estabilizadores de mastócitos, enquanto que os doentes com QCV têm uma resposta fraca aos mesmos.⁵

Queratoconjuntivite atópica: A QCA é também uma forma crónica e grave de doença ocular alérgica, sendo por isso um diagnóstico diferencial relevante. Um dos requisitos para o seu diagnóstico é a presença de dermatite atópica, apesar desta poder ser concomitante com a QCV.⁴ É mais frequente na idade adulta, mas quando ocorre em idade pediátrica pode ser difícil de diferenciar de QCV e, por vezes, esta evolui para QCA.⁴ Aqui a dimensão das papilas hipertrofiadas é inferior, mas o desconforto visual é mais intenso, nomeadamente pelo espessamento da pele periocular.⁵ Têm sido demonstrados níveis inferiores do tempo de rotura do filme lacrimal, sensibilidade corneana e densidade de células calciformes conjuntivais, relativamente à QCV.⁴ Ambas requerem um tratamento mais agressivo, para além das terapêuticas antialérgicas típicas.⁵

Conjuntivite infecciosa: Geralmente, estão presentes sintomas constitucionais, linfadenopatias ou há história de conviventes com conjuntivite.¹⁰ Se for uma conjuntivite bacteriana, distingue-se sobretudo por uma secreção purulenta unilateral, enquanto que se for uma conjuntivite viral, geralmente a secreção é aquosa ou mucosa, bilateralmente.³¹ A citologia conjuntival pode ajudar na distinção de alergias oculares.³¹

Conjuntivite papilar gigante: Ocorre por trauma mecânico, que despoleta uma reação de HS tipo I ou tipo IV.⁹ Também aqui se podem observar múltiplas papilas que conferem um aspeto em pedra de calçada, não só na conjuntiva palpebral superior, como também na inferior.³⁰ Para distinguir de QCV é importante esclarecer fatores de risco como o uso de lentes de contacto, suturas ou próteses oculares.³⁰ Geralmente, não é necessária uma avaliação complementar.³³

Blefaroconjuntivite de contacto: Ocorre por HS tipo IV a determinados agentes e, ao contrário da QCV, resolve com a evicção dos mesmos. De entre estes, destacam-se

cosméticos, químicos, antimicrobianos, plantas e medicamentos como a atropina e tropicamida.⁹ Não ocorre hipertrofia papilar.⁵

Os exames complementares de diagnóstico nem sempre são úteis na QCV, já que também estão envolvidos mecanismos de HS não específicos, para os quais não há um método definitivo de identificação.³³ Uma hipótese é a provocação ocular com histamina, à qual doentes com QCV parecem responder com concentrações e limiares mais baixos para este mediador.³⁰

Apesar de nem todos os doentes evidenciarem um mecanismo patogénico mediado por IgE, o estudo imunoalergológico deve ser implementado sistematicamente no estudo clínico-diagnóstico. Para além disso, outros procedimentos podem ser relevantes, nomeadamente estudos imunohistoquímicos, quantificação de IgE total e específica de alérgeno, avaliação do fluído lacrimal e de esfregaços conjuntivais, vitamina D sérica e anticorpos antinucleares.⁷

Testes cutâneos: Incluem os testes *Prick*, intradérmicos, e os testes *Patch*, de contacto. Os primeiros são considerados o *gold-standard* para reações alérgicas mediadas por IgE pela sua eficiência, segurança e custo-benefício.⁹ Devem incluir um conjunto de aeroalérgenos diversificado, atendendo aos dados clínicos e ao contexto ambiental ou socio-profissional/ocupacional desse doente. Para além de diferentes espécies de ácaros, fâneros de animais domésticos e pólenes, nos doentes com o diagnóstico de QCV, devem ser incluídos um leque mais alargado de alérgenos de fungos.⁴⁹ Já os testes *patch*, têm indicação para estudo de mecanismos de sensibilização celular, não mediados por IgE.⁴⁹

Níveis de IgE: A deteção de IgE total sérica é um marcador com reduzida sensibilidade e especificidade para doença alérgica atópica. Já a determinação sérica de IgE específica para alérgenos é um teste mais específico e que poderá complementar o teste de diagnóstico *in vivo* (Teste *Prick*).³² As indicações para a sua realização incluem resultados discrepantes dos testes cutâneos, tendo em conta a história do doente, contraindicação aos mesmos ou quando se pretende caracterizar o perfil molecular dos alérgenos identificados.³⁰

Citologia de impressão ou Esfregaço conjuntival: Estas técnicas permitem identificar várias células implicadas no processo inflamatório subjacente à doença, nomeadamente eosinófilos. A primeira é vantajosa na medida em que pode ser feita em algumas crianças.³³ O esfregaço conjuntival é mais usado quando há dúvidas no diagnóstico, mas não tem uma sensibilidade elevada.^{13,18}

Teste de provocação conjuntival: Este é um teste simples e seguro que consiste na instilação de alérgenos na superfície ocular, devendo ocorrer em ambiente hospitalar, pelo risco potencial de induzir reação sistémica que, apesar de rara, requer intervenção médica

emergente.³⁰ O teste é positivo se passados 15 a 30 minutos se manifestarem sinais e sintomas típicos de inflamação ocular, como eritema, lacrimejo, prurido, queimor e, frequentemente, sintomatologia nasal, pela estreita interpelação entre ambas as estruturas e também pela migração alérgica via canal lacrimo-nasal.^{9,30} É sobretudo útil em doentes polisensibilizados, em que não é claro qual o alérgico responsável pelas manifestações oculares, e quando existe uma elevada suspeita de sensibilização alérgica, mas a avaliação sistémica foi negativa.³³ Estes testes de provocação exigem que o doente interrompa temporariamente os tratamentos que esteja a efetuar, dependendo da classe farmacológica e da via de administração.³³

Em caso de dúvida, Fauquert JL. sugeriu que se considerasse existir doença ocular se, no teste cutâneo, a pápula fosse maior que metade da pápula do controlo histamina positivo ou se a IgE sérica específica fosse >0.10 UI/mL.³³

Avaliação do filme lacrimal: A análise de mediadores inflamatórios no fluído lacrimal é útil para constatar a reação alérgica e quantificar o grau de inflamação local.³³ Porém, como o volume disponível para análise é limitado, sobretudo em crianças, o seu uso é restrito.^{12,33} É relevante avaliar osmolaridade do fluído, IgE total, IgE específica para alérgenos, eosinófilos, ECP, interleucinas, substância P e NGF.^{7,30,33} Níveis de IgE superiores a 3 ng/mL são considerados alterados, mas deve-se suspeitar também de uma eventual rotura da barreira hemato-lacrimal.^{30,33} Como já foi referido a disfunção do fluído lacrimal é uma das possíveis sequelas da QCV e pode ser constatada pela hiperosmolaridade do fluído e pelo teste de Schirmer alterado.³⁰ Se este for realizado sem anestesia avalia a produção lacrimal basal e reflexa, enquanto que se for realizado com anestesia avalia apenas a secreção basal. O primeiro é anormal se, após 5 minutos, as tiras de papel estiverem molhadas num comprimento inferior ou igual a 5 mm e o segundo se esse comprimento for inferior ou igual a 3 mm.³⁰ Na Figura 1 propõe-se um algoritmo de diagnóstico, com a abordagem e procedimentos a implementar em doentes com QVC.

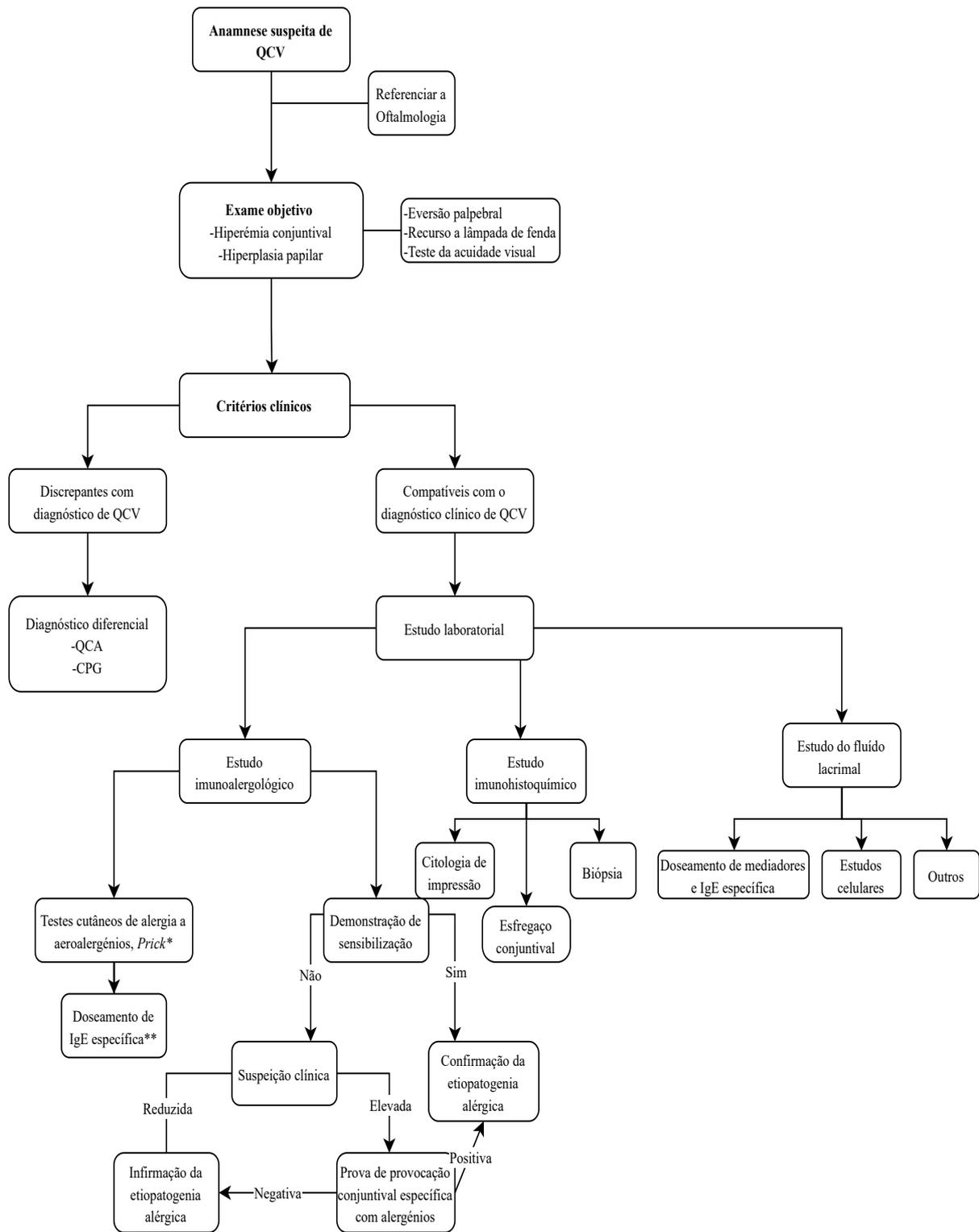


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico.

*Em situações de suspeição de mecanismo de hipersensibilidade tipo IV, ponderar a realização de testes epicutâneos (*Patch*).

**Na impossibilidade de realização de testes cutâneos *Prick*.

2.5) Tratamento

O tratamento da QCV é um dos principais desafios da doença e requer a combinação de esforços de uma equipa multidisciplinar, com pediatras, médicos de família, oftalmologistas e alergologistas. Os objetivos do tratamento passam pela resolução dos sinais e sintomas e prevenção das complicações e recorrências.⁹ Estas representam a grande dificuldade terapêutica da doença e motivam um acompanhamento apertado da mesma, nomeadamente pelo risco de afeção da visão.⁷ Bonini et al. observaram que mais de 60% dos doentes tinham recorrências durante todo o ano, apesar destas poderem variar com a localização geográfica.⁷

Antes de mais, é importante aplicar medidas conservadoras, independentemente da gravidade das manifestações.⁴⁹ Apesar de não serem suficientes para controlar a doença e da sua eficácia não estar totalmente esclarecida, algumas são relativamente fáceis de aplicar.²⁰ Se tiverem sido implicados alérgenos na patogénese da doença, devem ser ensinadas estratégias para a sua evicção. No caso dos alérgenos polínicos, o ideal é evitar atividades no exterior, fechar as janelas e recorrer a filtros de ar particulados durante a estação do ano mais implicada no desencadear de reações alérgicas.²⁰ A utilização de óculos de proteção solar não só ajuda na fotofobia, como também diminui o contacto com aeroalérgenos.²⁰

Pode ser útil limitar o contacto com animais e controlar o ambiente doméstico, de forma a minimizar a exposição a ácaros. O controlo da humidade da habitação é muito importante. O quarto deve merecer uma particular atenção com recomendação para lavagem, de forma muito frequente e em elevada temperatura, das roupas de cama e almofadas e aspiração de superfícies e colchão com aspiradores que incluam filtros HEPA (*High efficiency particulate arrestance*).²⁰ O controlo e minimização para outros alérgenos sensibilizantes deve obedecer a medidas próprias para pólenes, fungos, fâneros ou outros alérgenos em consonância com os propostos pela Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica, no programa de educação para a saúde, contida nos manuais educacionais para doentes.⁵⁰

É frequente os doentes friccionarem os olhos como tentativa de alívio dos sintomas. Porém, isto leva à desgranulação dos mastócitos e ativação da cascata inflamatória com possíveis consequências graves, como o queratocone.^{13,38} A evicção pode ser particularmente difícil, tendo em conta a faixa etária da maioria dos doentes. Por isso, os pais devem ser informados e envolvidos no processo, nomeadamente de forma a encontrarem atividades que distraiam as crianças da necessidade de tocar ou esfregar o olho.³⁸ A utilização de lágrimas artificiais várias vezes ao dia pode ajudar no alívio dos sintomas, ao diluir a concentração de alérgenos e limpar a superfície do olho.^{13,30,33} As novas formulações constituem uma emulsão lipídica aquosa, de forma a prevenir a sua evaporação.³⁰ Outros lubrificantes tópicos podem ser úteis,

nomeadamente se administrados à noite e para proteger do efeito de fricção das papilas.^{7,30} Também a aplicação ocular de compressas frias contribui para este alívio, ao reduzir o prurido e edema por vasoconstricção conjuntival.^{20,30} De referir também a importância de evitar a exposição a fumo de tabaco e lentes de contacto.³³

Geralmente, para alívio a curto prazo, agentes tópicos como anti-histamínicos, estabilizadores dos mastócitos, agentes de dupla ação, anti-inflamatórios e descongestionantes são suficientes para alívio dos sinais e sintomas.¹⁷ Os últimos são considerados terapêutica adjuvante.³² Porém, como estamos perante uma doença crónica e muitas vezes grave, surge a necessidade de tratamentos mais agressivos e prolongados no tempo.¹³ Os agentes devem ser escolhidos de forma individualizada, tendo em conta as características clínicas do doente e preferências do mesmo e do médico responsável.¹³ Independentemente dessa escolha, o tratamento deve ser iniciado rapidamente.¹⁸

Para aplicação de agentes tópicos devem ser dadas algumas indicações, nomeadamente fechar os olhos durante alguns segundos após colocação de uma gota e, quando são colocadas gotas de medicamentos diferentes, estas devem ser espaçadas 3 a 5 minutos.³⁰

Descongestionantes oculares: São agonistas α -adrenérgicos com ação vasoconstritora, útil para diminuir a hiperémia característica da QCV. A sua ação dura cerca de 1 a 2 horas.²⁸ Continuam disponíveis para venda sem prescrição médica, mas apenas são eficazes na alergia ocular se utilizados com anti-histamínicos.²⁸ Têm efeitos complementares e sinérgicos e a sua grande utilização deve-se ao alívio imediato que proporcionam.³⁰ Os agonistas do recetor α_1 adrenérgico, como a nafazolina, usados cronicamente podem levar a taquifilaxia e hiperémia *rebound* ao serem descontinuados (“conjuntivite medicamentosa”).^{28,30} Devem, por isso, ser utilizados durante um curto período de tempo.³⁰ Já os agonistas do recetor α_2 adrenérgico, como a brimonidina e a tetrahidrozolina, têm uma ação prolongada e taquifilaxia e hiperémia *rebound* pouco expressivas.²⁸ Os efeitos adversos imediatos incluem ardor e sensação de picada e o seu efeito alfa agonista pode provocar epífora, oclusão do ponto lacrimal, olho seco e midríase.^{13,30}

Anti-histamínicos: São fármacos que atuam bloqueando os recetores de histamina e consequentes efeitos inflamatórios desta molécula, nomeadamente a secreção de citocinas das células epiteliais da conjuntiva.⁷ A maioria bloqueia os recetores H1 e alguns os recetores H2 e H4.^{13,28} Aliviam os sintomas de QCV, embora não sejam tão úteis em casos graves da doença.¹⁸ Os antagonistas H1 seletivos, como a levocabastina e emedastina, têm uma ação que vai para além do bloqueio deste recetor, nomeadamente de inibição da produção de citocinas e regulação negativa de moléculas de adesão, como ICAM-1.¹³ O cloridrato de

levocabastina 0,5% parece ser uma boa opção na QCV e a emedastina parece ser superior no tratamento e prevenção da CA e está aprovada para doentes com 3 anos ou mais.^{7,28}

A via de administração pode ser tópica ou sistêmica. Os anti-histamínicos tópicos atuam diretamente no olho e por isso, têm um início de ação mais rápido, em cerca de 3 a 15 minutos e menos efeitos adversos, quando comparados com os orais.²⁰ O seu efeito dura até 4 horas, mais do que vasoconstritores tópicos, estabilizadores de mastócitos, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) ou corticosteróides tópicos.^{13,28} Por isso, devem ser administrados 4 vezes ao dia.²⁸ Têm sido substituídos pelos agentes de dupla ação.²⁰

Os anti-histamínicos orais estão também facilmente acessíveis, com ou sem prescrição médica, mas têm um início de ação mais tardio.^{20,30} Preferem-se os de segunda geração, dado que têm menos efeitos adversos e a maioria só precisa de ser administrada uma vez por dia.³² Os de primeira geração, por serem lipofílicos, atravessam a barreira hemato-encefálica (BHE) provocando efeitos sedativos e afetando a cognição.³² Para além disso, têm mais efeitos anti-colinérgicos e precisam de ser administrados várias vezes ao dia.³² São exemplo a antazolina e feniramina e usam-se sobretudo em combinação com vasoconstritores, como a nafazolina, porque a maioria não atua na hiperémia.²⁸ Pode ser útil também conjugar anti-histamínicos tópicos e orais para maximizar o efeito antialérgico, sobretudo se houver resistência à terapêutica ou rinite concomitante.^{30,33}

Não está descrito benefício de um anti-histamínico em particular e as investigações mais recentes baseiam-se nas formulações, vias de administração e doses dos fármacos já existentes.⁵¹

Estabilizadores dos mastócitos: Destacam-se o cromoglicato de sódio 2 ou 4%, o nedocromil de sódio 2% e a lodoxamida 0.1%.⁵² Pertencem à primeira linha de tratamento da QCV, dado que bloqueiam um dos seus principais mecanismos patogénicos, a desgranulação dos mastócitos e a libertação de mediadores inflamatórios.¹³ Se a sua utilização falhar deve-se testar outro elemento desta classe ou acrescentar anti-histamínicos.¹³ A administração deve ser frequente, cerca de 4 a 6 vezes por dia e por um período de várias semanas para terem um efeito profilático ótimo, o que dificulta a adesão terapêutica.^{7,30} Por isso, primeiro deve-se controlar a doença com outros agentes e utilizar estes para prevenir recorrências.⁴⁷ O cromoglicato de sódio é o mais antigo e o mais utilizado.^{28,47} A lodoxamida é sobretudo útil na inibição da ativação e desgranulação dos eosinófilos, que ocorre na queratite e nas úlceras “em escudo” e parece ser superior ao cromoglicato de sódio, mas não está disponível no nosso mercado.^{7,18} O nedocromil de sódio parece também ser superior a este e estabiliza a membrana dos mastócitos ao inibir o influxo do ião cloreto.^{7,28}

No geral, estes agentes são considerados seguros, provocando apenas uma sensação de ardor.³⁰

Agentes de dupla ação: Incluem fármacos que combinam a função anti-H1R com a estabilização dos mastócitos, nomeadamente cetotifeno 0,025%, olopatadina 0,1%, 0,2% e 0,7%, azelastina e também epinastina 0,05%, alcaftadina e bepotastina, mas sem disponibilidade no nosso país.⁵³ São dos agentes oculares mais prescritos, porque têm o efeito rápido dos anti-histamínicos e o benefício profilático dos estabilizadores dos mastócitos e os mais usados são a olopatadina e o cetotifeno.^{7,20} Geralmente, são administrados duas vezes por dia, porque têm uma duração de ação de até 8 horas.²⁸ Apenas a olopatadina 0,2% e 0,7% e a alcaftadina 0,25% podem ser administradas só uma vez por dia.^{4,28} Praticamente não têm efeitos adversos, sendo de referir o risco de toxicidade ocular do seu conservante cloreto de benzalcónio.^{7,20} O cetotifeno, como atravessa a BHE, pode levar a aumento de peso e ter efeitos sedativos, se usado cronicamente.^{28,53} A olopatadina participa também na supressão do NGF e do VEGF derivados dos mastócitos e diminui a densidade de células calciformes, que se correlaciona positivamente com a gravidade da QCV.^{7,53} Está disponível nas concentrações oftálmicas de 0,1%, 0,2% e 0,7%, mas apenas a primeira está disponível no nosso mercado.²⁰ A azelastina parece ter um efeito superior à olopatadina na inibição da secreção de IL-6, triptase e histamina pelos mastócitos.⁵³ A epinastina bloqueia os recetores H1 e H2 e não atravessa a BHE.²⁸

AINEs tópicos: Incluem cetorolac, diclofenac, bromfenac, nepafenac, flurbiprofeno e indometacina.^{7,20,28} Atuam através da inibição da ciclooxigenase 1 e 2, que participam na produção de prostaglandinas E2 e I2 envolvidas no processo inflamatório.^{7,30} São utilizados como alternativa aos anti-histamínicos e aos corticosteróides tópicos, quando não suficientes ou quando não são seguros.¹³ Se utilizados 4 vezes ao dia durante 1 semana reduzem sinais e sintomas, como prurido ocular, hiperémia, edema e sensação de corpo estranho.²⁰ Não têm efeito significativo no envolvimento da córnea, nem no tamanho das papilas da QCV.⁷ Porém, podem causar complicações deste tecido, como queratite, ulceração e perfuração.²⁰ Por isso, o seu uso deve ser limitado no tempo, porque está associado a desconforto à aplicação.²⁸

Corticosteróides: A prednisolona e a dexametasona tópicas são os mais usados e o etabonato de loteprednol, a rimexolona e a fluorometolona parecem ser também muito úteis na QCV.¹³ Os principais mecanismos de ação destes fármacos incluem o bloqueio da fosfolipase A, responsável pela síntese de prostaglandinas e leucotrienos.²⁸ Diminuem a produção de citocinas e eosinófilos e a proliferação de mastócitos.²⁸ Atuam em cerca de 6 horas após aplicação e são os anti-inflamatórios mais potentes.³⁰ Porém, pelos riscos que

acarretam, apenas devem ser utilizados em formas persistentes e exacerbações graves de doença, durante um curto período de tempo.⁷

Inicialmente, recorre-se aos corticosteróides de baixa potência, com menor penetração intraocular, como acetato de fluorometolona 0,1%, etabonato de loteprednol 0,5% e rimexolona 1%, e, conseqüentemente, menos risco de elevação da pressão intraocular.^{7,30} Podem ser usadas diferentes vias de administração, nomeadamente tópica, oral e a injeção supratarsal, mas todas acarretam riscos.¹⁰ As últimas são usadas em casos graves e resistentes ou quando não há adesão aos tratamentos tópicos.² São opções o fosfato de dexametasona sódica, o acetato de triancinolona ou o succinato sódico de hidrocortisona.⁷ É uma medida temporária, que acarreta risco de hipertensão ocular, necrose palpebral e glaucoma e para a qual pode ser difícil obter a colaboração de crianças.^{2,7} Os principais efeitos adversos incluem catarata e glaucoma, potenciais causas de cegueira, aumento da suscetibilidade a infeção, atraso na cicatrização de feridas e ptose.^{2,28} Por isso, os doentes devem ser monitorizados de perto por um oftalmologista ou optometrista por mais de duas semanas, com recurso a uma lâmpada de fenda e a tonometria de aplanção.^{4,7}

Imunomoduladores: São fármacos que atuam modificando a resposta do sistema imune, sobretudo inibindo a ativação das células T, uma das células predominantes na QCV.⁵⁴ Os principais agentes são a ciclosporina A e o tacrolimus, inibidores da calcineurina, proteína essencial na transcrição de IL-2 e IL-4.⁴⁷ Suprimem a produção de citocinas Th1 e Th2. São considerados agentes poupadores de esteróides, uma vez que apesar de terem um início de ação mais tardio, acarretam menos riscos, mesmo se o tratamento for prolongado.⁵⁴ Ainda assim, alguns doentes não respondem a estes imunomoduladores e continuam a precisar de esteróides. Este facto pode ser explicado pela menor eficácia demonstrada na supressão da citocina TSLP, que participa na patogénese da doença.⁴⁸ Os efeitos adversos incluem ardor transitório, eritema local, hiperémia conjuntival e visão turva.⁹ Apesar de terem utilização em muitos países, não tem aprovação pelas autoridades reguladoras, exceto no Japão. São, por isso, usados na QCV em off-label.⁷

Ciclosporina A: É uma molécula hidrofóbica para a qual existem várias preparações, como emulsões óleo-em-água, emulsões catiónicas ou soluções aquosas, com diferentes concentrações, desde 0,05 a 2%.¹³ Dependendo da concentração, o efeito faz-se notar em 2 a 15 dias após o início do tratamento e permanece durante alguns meses.¹³ Porém, apenas as formulações de 0,05% e 0,1%, usadas em formas mais ligeiras da doença, estão disponíveis comercialmente.³ As restantes têm de ser produzidas extemporaneamente, por exemplo misturando as já disponíveis com lágrimas artificiais.^{3,18} Estas são mais bem toleradas que as preparadas em óleo, que por vezes estão associadas a ardor ou episódios

de blefarite.^{3,13} Os efeitos sistémicos são quase inexistentes, porque praticamente não há penetração no humor aquoso, vítreo e plasma.⁸

Tacrolimus: Este fármaco é cerca de 100 vezes mais potente que a ciclosporina, mas a melhoria clínica é semelhante e sem efeitos adversos adicionais.⁴⁸ Antes pelo contrário, a ciclosporina está associada a ardor e dor à aplicação, enquanto que o tacrolimus provoca apenas ardor transitório.⁵⁴ Reduz os sintomas de QCV ao interferir com a libertação de histamina dos monócitos e basófilos e com a síntese de prostaglandinas.⁴⁷ As duas principais formas de aplicação tópica são a pomada e a suspensão e as concentrações propostas variam de 0,005 a 0,1%, mas não estão disponíveis no nosso mercado.⁵⁴ A concentração de 0,1% é a mais comumente utilizada e estudada e confere um maior alívio sintomático.^{7,54} Mas, concentrações inferiores também são consideradas eficazes, sem provocarem irritação ocular.^{7,48} A aplicação dermatológica palpebral é também útil nos doentes com dermatite atópica concomitante, em que a absorção do fármaco até à superfície ocular é facilitada pela interrupção da barreira da pele.⁵² Está a ser estudada uma nova formulação aquosa por tecnologia desenvolvida *Marinosolv*[®], que atinge níveis superiores no tecido ocular.⁵¹

Este fármaco usa-se em casos graves de QCV resistentes à ciclosporina ou aos corticoesteróides tópicos e estudos sugerem a possibilidade de ser eficaz em monoterapia.^{7,47} Porém, o risco teórico de linfoma de células T desvirtua a hipótese de ser tratamento de primeira linha, apesar de estudos epidemiológicos não terem comprovado este risco.⁵⁴ Isto pode-se dever ao facto do tacrolimus tópico não atingir níveis sanguíneos significativos, mesmo com uma concentração de 0,1%, ou de não existirem ensaios clínicos randomizados que tenham avaliado a eficácia das suspensões oftálmicas a longo prazo.⁷ Não deve ser uma opção em crianças com menos de 2 anos.⁴⁸

Agentes biológicos: O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, que se mostrou eficaz em alguns casos de QCV grave resistente às restantes terapêuticas. Porém, só está adequadamente estudado para uso em doentes asmáticos ou com urticária crónica idiopática, não havendo instruções quanto à dosagem a administrar, via subcutânea, na QCV.²⁴ Atua contra o domínio Ce3 da IgE sérica, diminuindo a sua ligação aos recetores FcεR1 dos mastócitos e consequente progressão da cascata inflamatória.^{7,29} Este efeito dura cerca de 12 a 16 semanas, sem efeitos adversos relevantes.^{24,29} Sendo aparentemente uma opção segura e possível alternativa aos corticosteróides, é preciso aprofundar a investigação deste anticorpo em doentes com QCV, para que se possa aprovar a sua utilização nesta doença. Outros fármacos biológicos dirigidos a alvos específicos implicados no mecanismo patogénico da doença (citocinas, quimiocinas, recetores celulares, entre outros), já disponíveis no mercado, mas não licenciados para esta patologia, poderão ser opções terapêuticas muito

relevantes. Porém, requerem, naturalmente, ensaios bem desenhados que possam vir a demonstrar a adequação clínico-terapêutica e a segurança farmacológica.

Imunoterapia com alérgenos: É o único tratamento disponível para a QCV capaz de alterar o curso da doença, com benefício a longo prazo, após 4 a 5 anos de imunoterapia eficaz.^{20,55} Está indicado em doentes sensibilizados a um ou mais alérgenos, com má resposta a terapêutica médica.⁵⁶ Para comprovar esta sensibilização devem-se realizar testes cutâneos *Prick* e, se possível, complementar com doseamento dos níveis séricos de IgE específicos, de forma a ser possível inferir o alérgeno etiológico e quantificar a resposta imunológica após a imunoterapia.⁵⁷ Depois de uma fase de iniciação com doses crescentes é atingida a dose de manutenção na imunoterapia por via subcutânea, que se prolonga por um período de pelo menos 3 a 5 anos. A via sublingual está menos estudada e preconizada nesta patologia.^{9,57} Esta terapêutica imunomoduladora induz tolerância imune em diferentes patamares celulares e humorais e minimiza o processo inflamatório e de ativação de inúmeras células intervenientes no mecanismo etiopatogénico da doença. De particular importância, salienta-se o incremento de células Treg que produzem citocinas inibitórias, como a IL-10 e o TGF- β , e a diminuição da resposta Th2, profusamente documentada.^{9,20} Estas citocinas suprimem mastócitos, basófilos, eosinófilos, células Th2 e células dendríticas e levam ao *switch* do isótipo das Igs E para IgG4 e em menor robustez para IgA.⁹ Estes mecanismos diminuem a resposta alérgica orgânica, nomeadamente do olho. Como alternativa, e sobretudo em crianças, a via sublingual, menos invasiva, mas menos eficiente, pode ser uma opção.⁵⁶ Vários estudos concluíram que, na QCV, alérgenos de pólenes e de ácaros são os principais aeroalérgenos associados a alergia ocular.⁵⁷ Apesar da polisensibilização ser mais comum, a imunoterapia com preparações com alérgeno único parece ser mais eficaz.⁵⁷ Os efeitos adversos são geralmente locais, mas existe risco de complicações sistémicas, como é o caso da anafilaxia, pelo que deve sempre ser supervisionada por especialista.⁵⁸ A primeira administração sublingual deve ser supervisionada, mas as seguintes podem ser feitas no domicílio, geralmente uma vez por dia, 3 a 4 meses antes da estação polínica.⁵⁵

No contexto atual de pandemia por COVID-19, importa saber o que mudou na abordagem à alergia ocular. A principal preocupação prende-se com doentes infetados ou com maior risco de infeção pelo vírus Sars-cov-2. Sobretudo nestes, a utilização de corticosteróides ou imunomoduladores tópicos não é consensual, nomeadamente pela imunossupressão que lhes está associada.⁵⁹ Por isso, recomenda-se que o tratamento da QCV grave com inibidores da calcineurina em doentes infetados seja determinado caso a caso, e que a sua utilização não seja interrompida em crianças em risco.⁵⁹ De qualquer forma, as recomendações gerais de abordagem mantêm-se.⁵⁹

Tratamento das complicações: As úlceras “em escudo” grau 1 podem resolver com tratamento médico, nomeadamente corticosteróides, antialérgicos, antibióticos e lágrimas artificiais.⁶⁰ Por outro lado, as úlceras de grau 2 e 3 podem precisar de intervenção cirúrgica, com desbridamento e queratectomia superficial ou crioterapia com ou sem injeção supratarsal de esteróides.^{21,28,60} Porém, existe o risco de cicatrização e atrofia dos tecidos.⁶⁰ A utilização de ciclosporina tópica nestas úlceras pode ser útil na prevenção de recorrências após a intervenção cirúrgica.⁶⁰

O queratocone é outra das complicações possíveis da QCV e o *cross-linking da córnea* é um tratamento cirúrgico que previne a sua progressão.²¹ Porém, a execução desta técnica em doentes com QCV é complicada, pela inflamação ocular marcada e deficiência parcial de células-tronco límbicas.²¹ Já esta deficiência pode ser tratada com transplante de membrana amniótica ou com transplante alogénico de células-tronco límbicas.¹⁸ Este último exige imunossupressão sistémica potente para o resto da vida, enquanto que a colocação da membrana amniótica é um procedimento simples que promove a expansão das células tronco remanescentes.⁴¹

Na Figura 2 pretendeu-se enquadrar o algoritmo e escalonamento terapêutico na QCV, apesar desta patologia requerer sempre uma abordagem muito personalizada para cada doente.

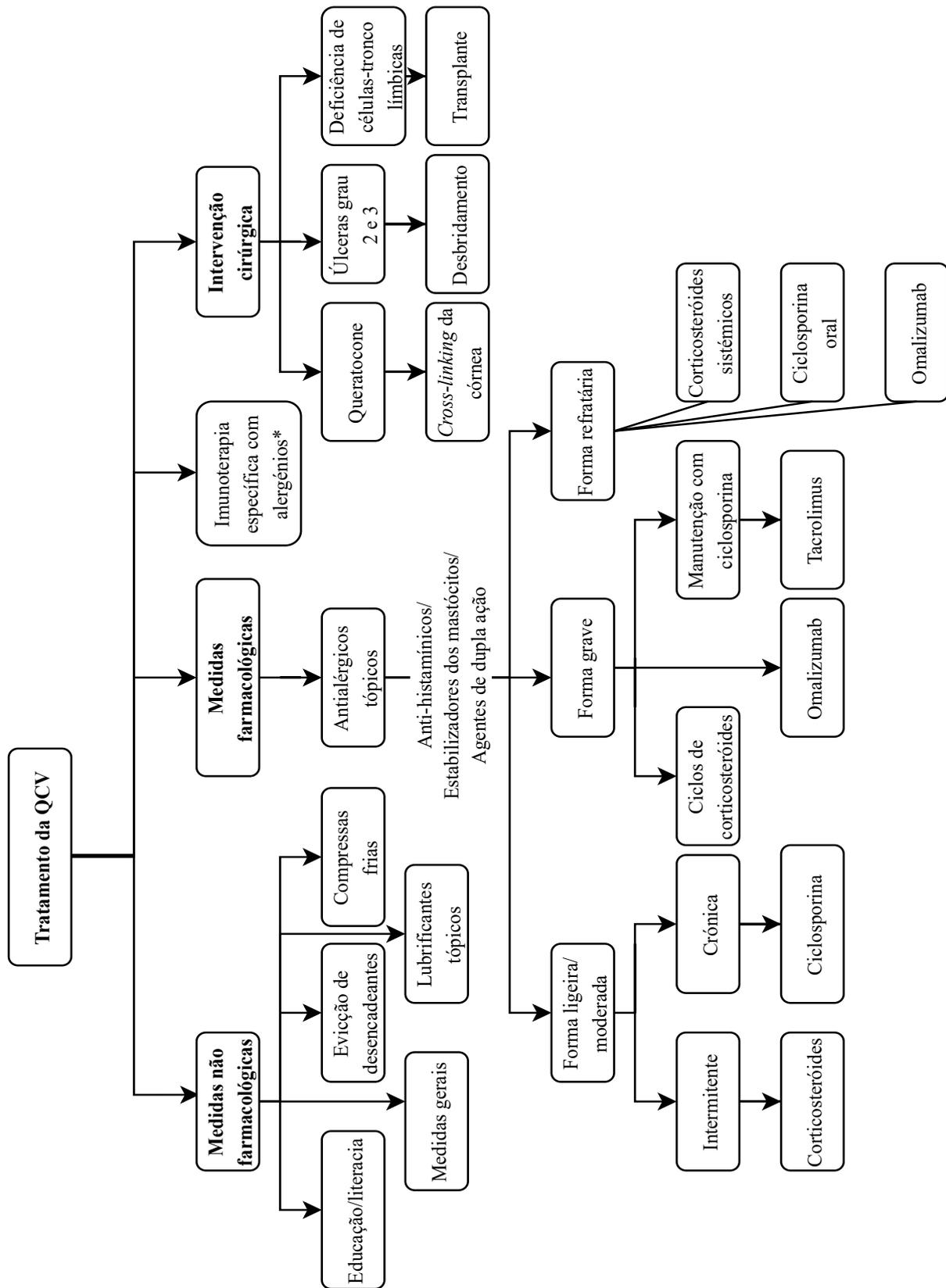


Figura 2. Algoritmo de tratamento.

*Se demonstração de alérgeno etiopatogénico.

2.6) Prognóstico

Apesar da potencial gravidade da doença, se existir uma abordagem terapêutica adequada, o prognóstico a longo prazo é habitualmente favorável.¹⁸ Porém, algumas características, como a presença de papilas gigantes, lesões da córnea ou uma doença mais grave à apresentação inaugural, podem ser indicadoras de pior prognóstico culminando em perda de visão.^{18,47} Esta complicação pode ser progressiva e permanente, estando associada à inflamação crónica, fricção ocular e uso indiscriminado de corticosteróides.⁷

Tal como outras doenças alérgicas, a QCV tem impacto na qualidade de vida dos doentes, com efeitos adversos a nível socioeconómico e a nível escolar, uma vez que é mais frequente em idade pediátrica.⁴⁹ Este impacto pode ser explicado pelos sentimentos negativos que pode provocar nos doentes, afetando as suas relações sociais, pela diminuição da concentração ou mesmo absentismo escolar ou do trabalho.²⁰ Trata-se, pois, de uma patologia com elevado impacto socioeconómico pelos custos indiretos e os relacionados com a própria medicação.²⁰

3) Discussão e conclusão

A QCV tem sido investigada recentemente, pelas lacunas que existem no conhecimento da sua fisiopatologia e abordagem terapêutica.

A descoberta de mecanismos fisiopatológicos não mediados por IgE pode explicar, em parte, a complexidade e gravidade acrescida que representa, face a outras doenças oculares alérgicas. Porém, estes mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos e o seu conhecimento pode ser importante para a investigação de novas opções terapêuticas. A cascata inflamatória tem início a nível ocular e é desencadeada por uma variedade de estímulos externos aliados a suscetibilidade intrínseca. Envolve uma variedade de células e moléculas, que é importante conhecer de forma a identificar marcadores de doença, suspeitar de complicações e pensar alvos terapêuticos.

Apesar da QCV afetar primariamente a conjuntiva, é o envolvimento da córnea que levanta maior preocupação, por ameaçar comprometer a visão. Por isso, estes doentes devem ser monitorizados de perto. Esta necessidade é ainda mais premente se pensarmos que se tratam sobretudo de crianças na primeira década de vida, com particular dificuldade em reconhecer e comunicar sintomas. Daí surge a necessidade de envolvimento dos pais ou principais cuidadores e de colaboração interprofissional. O médico de família deve fazer o seguimento da doença crónica bem controlada, mas só o oftalmologista pode fazer o diagnóstico e determinar a terapêutica com corticosteróides.³³ Já o alergologista é essencial quando é necessário determinar a sensibilização alérgica ou quando a imunoterapia está indicada.²⁰ Por vezes, numa fase precoce e ligeira da doença pode existir tendência para a utilização de terapêuticas oftalmológicas antialérgicas sem prescrição médica. Porém, tratando-se de uma doença recorrente e em idade precoce, eventualmente existe procura de cuidados médicos. Esta pode ser uma das explicações para o bom prognóstico que geralmente caracteriza esta doença.

O diagnóstico diferencial é facilitado pela presença de hipertrofia papilar na conjuntiva tarsal superior e por nódulos de Horner-Trantas, sinais muito característicos de QCV. Os exames complementares são sobretudo usados para investigação de mecanismos fisiopatológicos, quando não é claro que exista uma sensibilização alérgica ou quando é útil determinar os alérgenos a que o doente é suscetível, pelas possíveis implicações terapêuticas, nomeadamente eventual imunoterapia.

A abordagem destes doentes continua a ser uma das grandes dificuldades. Isto pode-se dever à falta de um sistema de classificação satisfatório da gravidade da doença, que permita estabelecer diretrizes de atuação uniformizadas. Existe antes uma grande variedade de opções e a sua escolha varia, mesmo dentro do mesmo grau de gravidade e de médico para

médico.³ Estas discrepâncias parecem ir para além da necessidade de individualização terapêutica. As classes terapêuticas a utilizar estão no geral bem definidas. Porém, falta muitas vezes saber a concentração ideal e a combinação farmacológica mais indicada.⁴ De referir, os imunomoduladores, muitas vezes usados em *off-label* na QCV, cuja indicação terapêutica, dose ótima, frequência e duração do tratamento ainda não estão completamente esclarecidos.⁷ Também a prescrição de corticosteróides apresenta por vezes estas lacunas, tendo em conta os riscos que uma utilização desadequada acarreta.

Tendo em conta que a imunoterapia é a única opção modificadora do curso da doença, sugiro que a todos os doentes com QCV seja feita uma avaliação da sensibilização alérgica, de forma a explorar sempre esta possibilidade. Nos restantes casos, a terapêutica de base deve englobar as medidas conservadoras e a terapêutica antialérgica. Quando esta não conferir alívio suficiente, as restantes opções devem ser associadas de acordo com a gravidade dos achados. No caso de exacerbações ou envolvimento da córnea, os corticosteróides são úteis a curto prazo. Logo, quando o resgate com estes se torna demasiado frequente, deve ser tentada a escalada terapêutica, primeiro para a ciclosporina tópica e, se esta não resultar, para o recurso ao tacrolimus. Mesmo assim, existirão doentes resistentes, com uma evolução crónica e recorrente da doença, que exigirão outras armas terapêuticas. Para esses casos, estão reservados os agentes biológicos sistémicos, como o omalizumab. De referir também outros casos específicos, nomeadamente a presença de comorbilidades alérgicas extraoculares, em que os anti-histamínicos orais estão indicados, e a presença de complicações oculares, em que pode ser necessário recorrer a intervenções cirúrgicas.

Assim, apesar de ser uma doença rara, não tem por isso menor relevância. O facto de estar associada preponderantemente a grupos etários pediátricos e a possíveis complicações visuais graves, faz dela uma entidade que importa dar a conhecer à comunidade médica e científica, para que esforços sejam feitos no sentido de a reconhecer e tratar adequada e precocemente.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao meu orientador, Prof. Doutor Celso Pereira, por toda a disponibilidade e dedicação, que permitiram a concretização deste trabalho.

Agradeço também aos meus pais, à minha irmã Cláudia, ao André e às minhas amigas de sempre, que me acompanharam em todo o processo, como em tudo na vida.

Referências bibliográficas

1. Arif AS, Aaqil B, Siddiqui A, Nazneen Z, Farooq U. Corneal Complications And Visual Impairment In Vernal Keratoconjunctivitis Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2017;29(1):58–60.
2. da Costa AX, Gomes J Álvaro P, Marculino LGC, Liendo VL, Barreiro TP, dos Santos MS. Supratarsal injection of triamcinolone for severe vernal keratoconjunctivitis in children. *Arq Bras Oftalmol*. 2017;80(3):186–8.
3. Gokhale NS. Systematic approach to managing vernal keratoconjunctivitis in clinical practice: Severity grading system and a treatment algorithm. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(2):145–8.
4. Shaker M, Salcone E. An update on ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(5):505–10.
5. Sánchez-Hernández MC, Montero J, Rondon C, Benítez Del Castillo JM, Velázquez E, Herreras JM, et al. Consensus document on allergic conjunctivitis (DECA). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(2):94–106.
6. La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, Longo A, Tomarchio S, Russo A, et al. Allergic conjunctivitis: Time for a new classification. *Allergy Asthma Proc*. 2015 Jul 1;36(4):79–80.
7. Singhal D, Sahay P, Maharana PK, Raj N, Sharma N, Titiyal JS. Vernal Keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(3):289–311.
8. Nebbioso M, Alisi L, Giovannetti F, Armentano M, Lambiase A. Eye drop emulsion containing 0.1% cyclosporin (1 mg/mL) for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis: An evidence-based review and place in therapy. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1147–55.
9. Trivedi A, Katelaris C. Presentation, diagnosis, and the role of subcutaneous and sublingual immunotherapy in the management of ocular allergy. *Clin Exp Optom*. 2020;
10. A. Azari A, Arabi A. Conjunctivitis: A Systematic Review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020 Jul 29;15(3):372–95.
11. Zicari AM, Cafarotti A, Occasi F, Lollobrigida V, Nebbioso M, Pecorella I, et al. Vitamin D levels in children affected by vernal keratoconjunctivitis. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(2):269–74.
12. Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, Plebani M. Microarray-based IgE detection in

- tears of patients with vernal keratoconjunctivitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(7):641–5.
13. Esposito S, Fior G, Mori A, Osnaghi S, Ghiglioni D. An Update on the Therapeutic Approach to Vernal Keratoconjunctivitis. *Pediatr Drugs.* 2016;18(5):347–55.
 14. Zicari AM, Capata G, Nebbioso M, De Castro G, Midulla F, Leonardi L, et al. Vernal Keratoconjunctivitis: An update focused on clinical grading system. *Ital J Pediatr.* 2019;45:1–6.
 15. Validad MH, Khazaei HA, Pishjoo M, Safdari Z. The Study of Interleukin-17 Level in Vernal Keratoconjunctivitis Disease and its Relationship between Symptom and Sign Severity. *Semin Ophthalmol.* 2017;32(6):721–4.
 16. Sacchetti M, Lambiase A, Moretti C, Mantelli F, Bonini S. Sex Hormones in Allergic Conjunctivitis: Altered Levels of Circulating Androgens and Estrogens in Children and Adolescents with Vernal Keratoconjunctivitis. *J Immunol Res.* 2015;2015.
 17. Leonardi A, Doan S, Amrane M, Ismail D, Montero J, Németh J, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cyclosporine A Cationic Emulsion in Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis: The VEKTIS Study. *Ophthalmology.* 2019;126(5):671–81.
 18. Addis H, Jeng BH. Vernal keratoconjunctivitis. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:119–23.
 19. Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M, Ismail D, Montero J, Németh J, et al. Twelve-Month Results of Cyclosporine A Cationic Emulsion in a Randomized Study in Patients With Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 2020 Apr;212:116–26.
 20. Dupuis P, Prokopich CL, Hynes A, Kim H. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2020;16.
 21. Solomon A. Corneal complications of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(5):489–94.
 22. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I: Immunology of the eye. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5):805–16.
 23. Mochizuki M. Regional immunity of the eye. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(3):292–9.
 24. Simpson RS, Lee JK. Omalizumab as single-dose therapy for vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2019;122(1):119–20.
 25. Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K. Progress in Retinal and Eye Research Immunological homeostasis of the eye. *Prog Retin Eye Res.* 2013;33:10–27.

26. Kandikattu HK, Mishra A. Immunomodulatory effects of tacrolimus (FK506) for the treatment of allergic diseases. *Int J Cell Biol Physiol*. 2018;1(1–2):5–13.
27. Lambiase A, Normando EM, Vitiello L, Micera A, Sacchetti M, Perrella E, et al. Natural killer cells in vernal keratoconjunctivitis. *Mol Vis*. 2007;13:1562–7.
28. Abelson MB, Shetty S, Korchak M, Butrus SI, Smith LM. Advances in pharmacotherapy for allergic conjunctivitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(8):1219–31.
29. Modena BD, Dazy K, White AA. Emerging concepts: mast cell involvement in allergic diseases. *Transl Res*. 2016;174:98–121.
30. 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.
31. Elieh Ali Komi D, Rambasek T, Bielory L. Clinical implications of mast cell involvement in allergic conjunctivitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(3):528–39.
32. Reshma A, Baranwal AK. Child with Allergies or Allergic Reactions. *Indian J Pediatr*. 2018;85(1):60–5.
33. Fauquert JL. Diagnosing and managing allergic conjunctivitis in childhood: The allergist's perspective. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(4):405–14.
34. Armentia A, Sanchis E, Montero JA. Component-resolved diagnostics in vernal conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(5):498–504.
35. Leonardi A, Tarricone E, Corrao S, Alaibac M, Corso AJ, Zavan B, et al. Chaperone patterns in vernal keratoconjunctivitis are distinctive of cell and Hsp type and are modified by inflammatory stimuli. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(3):403–11.
36. Magaña D, Aguilar G, Linares M, Ayala-Balboa J, Santacruz C, Chávez R, et al. Intracellular IL-4, IL-5, and IFN- γ as the main characteristic of CD4+CD30+ T cells after allergen stimulation in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Mol Vis*. 2015;21(April):443–50.
37. Zhang ZD, Deng YX, Ma HX, Chen XG, Chen LH, Qu J. Thymic stromal lymphopoietin-related allergic pathway in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2019;38(3):344–51.
38. Ben-Eli H, Erdinest N, Solomon A. Pathogenesis and complications of chronic eye rubbing in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(5):526–34.

39. Caputo R, Versaci F, Pucci N, de Libero C, Danti G, De Masi S, et al. Very Low Prevalence of Keratoconus in a Large Series of Vernal Keratoconjunctivitis Patients. *Am J Ophthalmol.* 2016;172:64–71.
40. Soleimani M, Tabatabaei SA, Mirshahi R, Nozarian Z, Behrbouz MJ. New finding in vernal keratoconjunctivitis: Splendore-hoepli phenomenon. *Cornea.* 2016;35(6):892–3.
41. Das S, Pasari AS, Sangwan VS. Vernal keratoconjunctivitis: Culmination of management using immunosuppression, surgical and prosthetic therapy over quarter century. *BMJ Case Rep.* 2016;2016.
42. Bonini S, Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A. Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:436–41.
43. Leonardi A, Dupuis-Deniaud M, Bremond-Gignac D. Clinical efficacy assessment in severe vernal keratoconjunctivitis: preliminary validation of a new penalties-adjusted corneal fluorescein staining score. *J Mark Access Heal Policy.* 2020;8(1):1748492.
44. Shoji J, Inada N, Sawa M. Evaluation of novel scoring system named 5-5-5 exacerbation grading scale for allergic conjunctivitis disease. *Allergol Int.* 2009;58:591–7.
45. Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Caputo R, et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2002;89:298–303.
46. Spadavecchia L, Fanelli P, Tesse R, Brunetti L, Cardinale F, Bellizzi M, et al. Efficacy of 1.25% and 1% topical cyclosporine in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17:527–32.
47. Müller EG, dos Santos MS, Freitas D, Gomes J álvaro P, Belfort R. Tacrolimus eye drops as monotherapy for vernal keratoconjunctivitis: A randomized controlled trial. *Arq Bras Oftalmol.* 2017;80(3):154–8.
48. Samyukta SK, Pawar N, Ravindran M, Allapitchai F, Rengappa R. Monotherapy of topical tacrolimus 0.03% in the treatment of vernal keratoconjunctivitis in the pediatric population. *J AAPOS.* 2019;23(1):36.e1-36.e5.
49. Vazirani J, Shukla S, Chhawchharia R, Sahu S, Gokhale N, Basu S. Allergic conjunctivitis in children: current understanding and future perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(5):507–15.
50. Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC). Manual

educacional do doente. [Internet]. [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://www.spaic.pt/publicacoes-folhetos?id=37>

51. Bielory L, Schoenberg D. Ocular allergy: Update on clinical trials. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(5):495–502.
52. Liu FY, Liu HY, Chu HS, Chen WL, Hu FR, Wang IJ. Dermatologic tacrolimus ointment on the eyelids for steroid-refractory vernal keratoconjunctivitis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;967–74.
53. Zhang T, Finn DF, Barlow JW, Walsh JJ. Mast cell stabilisers. *Eur J Pharmacol*. 2016;778:158–68.
54. Erdinest N, Ben-Eli H, Solomon A. Topical tacrolimus for allergic eye diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(5):535–43.
55. Lei DK, Saltoun C. Allergen immunotherapy: Definition, indications, and reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):369–71.
56. Ibrahim B, Abdel-Latif R. Comparison between sublingual immunotherapy and subcutaneous immunotherapy in the treatment of pollen-induced vernal keratoconjunctivitis in children. *Delta J Ophthalmol*. 2018;19(1):1–8.
57. Sayed KM, Kamel AG, Ali AH. One-year evaluation of clinical and immunological efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous allergen immunotherapy in allergic conjunctivitis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(9):1989–96.
58. Memon RJ, Persaud Y, Savliwala MN. Allergy Desensitization. *StatPearls*. 2019;
59. Leonardi A, Fauquert JL, Doan S, Delgado L, Andant N, Klimek L, et al. Managing ocular allergy in the time of COVID-19. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(9):2399–402.
60. Westland T, Patryn EK, Nieuwendaal CP, van der Meulen IJE, Mourits MP, Lapid-Gortzak R. Vernal shield ulcers treated with frequently installed topical cyclosporine 0.05% eyedrops. *Int Ophthalmol*. 2018;38:363–8.