

Sintomas oculares são prevalentes em asmáticos atópicos

Ocular symptoms are prevalent in atopic asthmatics

Raísa V. S. Souza¹, Gabriele L. C. Westphal², Hevertton L. B. Santos³,
Herberto Chong Neto⁴, Carlos Riedi⁵, Nelson A. Rosário⁶

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência de sintomas oculares em crianças com asma.

Métodos: Estudo transversal por análise de prontuários padronizados para primeira consulta de crianças entre 0 e 14 anos, com diagnóstico de asma persistente de acordo com o GINA, atendidas em ambulatório especializado no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2006. Dados sobre conjuntivite alérgica foram extraídos dos campos específicos para sintomas oculares, considerando-se apenas prurido ocular, lacrimejamento e hiperemia. Teste cutâneo alérgico (TCA) foi realizado com alérgenos locais comuns inaláveis e foi considerado positivo quando a pápula apresentava diâmetro médio ≥ 3 mm.

Resultados: De 1549 pacientes com asma persistente, apenas 260 (16,7%) não tinham nenhuma outra alergia respiratória; 1257 (81,1%) apresentavam rinite e 596 (38,5%) referiam sintomas oculares. O TCA foi realizado em 1249 pacientes, com 697 positivos para *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp). Em asmáticos, o TCA negativo para Dp foi mais frequente em indivíduos sem sintomas oculares ($p < 0,03$). A frequência de sintomas oculares foi respectivamente 34,6%, 39,6% e 49,5% na asma leve, moderada e grave ($p < 0,005$).

Conclusão: A conjuntivite alérgica é uma comorbidade frequente da asma e seu impacto tanto na rinite quanto na asma precisa ser melhor avaliado.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(3):99-103: Conjuntivite alérgica, prevalência, asma, rinite, criança.

Introdução

A prevalência de doenças alérgicas na população pediátrica vem sendo amplamente estudada nos últimos anos. O Estudo Internacional para Asma e Alergias na Infância (ISAAC) mostrou que a prevalência mundial de rinoconjuntivite chega a 14,6% entre escolares (6 a 7 anos) e a 45,5% entre adolescentes (13 a 14 anos)¹. Entretanto, a incidência

Abstract

Objective: To assess the prevalence of ocular symptoms in asthmatic children.

Methods: A cross-sectional study where data of first visit were collected from a standardized allergy work-up form from patients aged 0-14 years, with persistent asthma, according to GINA criteria, seen at a specialty outpatient university clinic between January 2001 and January 2006. Information about allergic conjunctivitis was collected from specific fields for ocular symptoms in the chart. Only itching, watering and red eyes were considered for analysis. Skin prick tests (SPT) were performed with common local allergens and were considered positive if wheals ≥ 3 mm than control.

Results: of 1549 patients with persistent asthma, only 260 (16.7%) had no other respiratory allergies; 1,257 (81.1%) had allergic rhinitis and 596 (38.5%) had any ocular allergy symptom. SPT were obtained in 1,249 patients, most of them (697) positive for *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp). In asthmatics, a negative SPT for Dp was more frequent in individuals without ocular symptoms ($p < 0.03$). According to asthma severity, the frequency of ocular symptoms was 34.6, 39.7 and 49.5 in mild, moderate and severe asthma respectively ($p < 0.005$).

Conclusion: allergic conjunctivitis is a frequent co-morbidity of asthma and its impact on rhinitis and asthma needs to be further appreciated.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(3):99-103: Allergic conjunctivitis, prevalence, asthma, rhinitis, children.

de conjuntivite alérgica não está bem estabelecida devido a carência de estudos epidemiológicos delineados para identificação da mesma como entidade nosológica. A alergia engloba um espectro variado de formas clínicas envolvendo a reação típica mediada por IgE podendo afetar pele, pulmões, mucosa nasal e conjuntival, entre outras³, às vezes simultaneamente.

1. Acadêmica de Medicina, Universidade Federal do Paraná (UFPR).

2. Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI.

3. Mestrando em Saúde da Criança e do Adolescente, Hospital de Clínicas, UFPR.

4. Pós-doutorando em Saúde da Criança e do Adolescente, Pesquisador associado do Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica – Hospital de Clínicas, UFPR.

5. Professor Adjunto de Pediatria, UFPR.

6. Professor Titular de Pediatria, Chefe do Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica - Hospital de Clínicas, UFPR.

Instituição: Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, UFPR.

Artigo submetido em 13.07.2010, aceito em 27.08.2010.

Mais de 80% dos asmáticos têm rinite alérgica e 10 a 40% dos pacientes com rinite têm asma. Embora a asma e rinite alérgicas afetem órgãos distintos, os conhecimentos sobre o mecanismo básico das respostas imunológicas envolvidas nas doenças alérgicas respiratórias e a frequente concomitância dessas doenças estabeleceram recentemente o conceito de uma via aérea, uma doença^{4,5}.

No documento desenvolvido sobre rinite alérgica e seu impacto na asma (ARIA) a conjuntivite alérgica passou a ser considerada como parte do novo conceito de “doença alérgica única”, e seu papel como comorbidade foi bem definido, porém são escassos os estudos que evidenciam sua prevalência e impacto na rinite e na asma⁵.

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de sintomas de conjuntivite alérgica em pacientes com asma persistente e a relação com a gravidade da asma.

Métodos

Estudo de corte transversal para verificar informações clínicas registradas em prontuários padronizados de primeira consulta que desde 1980 são utilizados na rotina do serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. As fichas do Serviço foram preenchidas por médicos especializando e contêm campos referentes à anamnese em que se registrou a história clínica atual detalhada além de inquérito completo sobre alergias, como fatores desencadeantes de sintomas, condições de moradia e dormitório, e também campos pré-definidos para o registro de sintomas nasais (prurido, obstrução, coriza e espirros) e oculares (prurido, congestão e lacrimejamento). Também compõem a ficha campos referentes a exame físico, testes cutâneos alérgicos (TCA), diagnósticos e conduta médica.

Foram selecionadas 1.549 fichas de primeira consulta de pacientes com idade até 14 anos com asma persistente, atendidos de Janeiro de 2001 a Janeiro de 2006. Os dados utilizados para a pesquisa foram: sintomas oculares (prurido, congestão e lacrimejamento) gênero, idade, história familiar (pai, mãe e irmãos) de asma e rinite, o diagnóstico de rinite e TCA. O diagnóstico e classificação da asma foram realizados de acordo com os critérios sugeridos no Global Initiative for Asthma (GINA) e diagnóstico da rinite alérgica seguiu os critérios do ARIA. Prontuários com dados incompletos foram excluídos da análise.

Testes cutâneos alérgicos foram realizados pela técnica de puntura, com agulhas BD descartáveis 13 x 4,5 mm. Os extratos de alérgenos utilizados foram *Dermatophagoides Pteronyssinus* (Dp), *Blomia Tropicalis* (Blo), *Lolium perenne* (Lol), epitélios de cão e gato e *Blattella germanica* (Bla) da International Pharmaceutical Immunology do Brasil (IPI-ASAC, Brasil). Considerou-se positivo o teste quando o diâmetro médio da pápula formada após quinze minutos da puntura apresentasse 3 mm ou mais. Os controles positivo e negativo foram realizados com histamina 10 mg/mL e soro fisiológico 0,9% adicionado a glicerol 50%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade

Federal do Paraná. As variáveis categóricas foram apresentadas em distribuição de frequências e analisadas pelo teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher.

Resultados

Um mil quinhentos e quarenta e nove pacientes com asma persistente foram avaliados, 58,9% do gênero masculino, 38,8% com idade entre 2-5,9 anos (mediana = 3,3 anos), 61% tinham história familiar de doenças alérgicas.

Asma leve foi diagnosticada em 604 (38,6%), moderada em 830 (53,6%) e grave em 115 (7,4%), dos quais, 596 (38,5%) referiam sintomas oculares. De acordo com a gravidade da asma, a frequência de sintomas oculares foi 209 (34,6%) na asma leve, 330 (39,6%) na moderada e 57 (49,5%) na grave ($p < 0,005$).

A Tabela 1 demonstra a distribuição dos sintomas oculares na população.

Dos 1.549 asmáticos avaliados, 1.257 (81,1%) tinham diagnóstico de rinite alérgica e 564 (36,4%) sintomas oculares, ou seja, sintomas oculares estavam presentes em 36,4% dos casos com diagnóstico de asma e rinite alérgica.

Asmáticos apenas com sintomas oculares foram 32 (2,1%), e 260 (16,8%) não tinham nenhuma outra alergia respiratória. O teste cutâneo alérgico foi obtido em 1.249 pacientes: positivo para Dp em 57,1%; Blo em 50,8%; Bla em 22,6%; e Lol em 19,1% dos casos.

Tabela 1 - Distribuição dos sintomas isolados ou associados entre si em pacientes com queixas oculares (n=596)

Sintomas oculares	n	%
Prurido	208	34,9
Prurido + Congestão	53	8,9
Prurido + Lacrimejamento	131	22
Prurido + Congestão + Lacrimejamento	204	34,2

Tabela 2 - Frequência de positividade aos testes cutâneos com alérgenos inaláveis

Alérgenos	Testes realizados (n)	Positivos (%)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	1219	697 (57,1)
<i>Blomia tropicalis</i>	1055	536 (50,8)
<i>Blattella germânica</i>	645	146 (22,6)
<i>Lolium perenne</i>	607	116 (19,1)
Epitélio de cão	767	126 (16,4)
Epitélio de gato	773	108 (13,9)

Indivíduos sem sintomas oculares tinham mais frequentemente resultado negativo para Dp entre os que realizaram testes (Tabela 3) No grupo de pacientes com rinite com TCA negativo, 159 tinham sintomas oculares e 260 não tinham tais queixas ($p < 0,0001$). O mesmo ocorreu nas crianças sem rinite, onde 124 tinham testes negativos e nenhum sintoma ocular, enquanto apenas 9 pacientes apresentavam sintomas oculares isoladamente e testes negativos ($p < 0,03$).

Para análise comparativa entre a frequência dos sintomas e a gravidade da asma, dividiu-se a amostra de pacientes em dois grupos: um grupo que apresentou prurido isolado e outro grupo com aqueles que apresentavam associações de sintomas (Tabela 4). Apesar da tendência ao aumento da frequência de pacientes com associações de sintomas de acordo com a maior gravidade da asma (de 63,6% na asma leve para 70,1% na grave), a diferença não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Discussão

Para tornar possível estudar a conjuntivite alérgica nesta população, optou-se para usar os sintomas da doença em detrimento do diagnóstico anotado no prontuário, uma vez

que os sintomas são pouco valorizados pelo médico que, apesar de questionar o pacientes sobre queixas oculares e anotar nos respectivos campos, muitas vezes não relata o diagnóstico^{5,6}.

Prurido, congestão e lacrimejamento são sintomas oculares comuns a quase todas as formas de conjuntivite alérgica⁷, além de serem usados nos protocolos de pesquisa e diretrizes. No estudo epidemiológico ISAAC a pergunta identificava a presença de sintomas oculares associados à rinite: “nos últimos 12 meses o problema em seu nariz foi acompanhado de prurido ocular e lacrimejamento?”¹, enquanto que no ARIA utilizaram-se como sintomas norteadores para diagnóstico da conjuntivite alérgica o prurido e a congestão⁵.

A prevalência de sintomas oculares foi 38,5%, e, se consideradas apenas as associações de sintomas, foi 25%. Estudo realizado em Curitiba com dados obtidos pelo protocolo ISAAC mostrou prevalência de 17% de rinoconjuntivite⁸. Nos EUA, a prevalência foi estimada entre 15 a 20% da população geral⁹. A prevalência nesse estudo é maior que as encontradas nos estudos populacionais citados, pois a amostra se refere a pacientes com doença estabelecida, no caso asma. Pesquisa semelhante realizada na Dinamarca avaliou 458 pacientes de 5 a 15 anos com doenças alérgicas e encontrou diagnóstico

Tabela 3 - Positividade de testes cutâneos alérgicos para *Dermatophagoides pteronyssinus* em pacientes com asma em relação à presença de rinite e/ou sintomas oculares

TCA	Com rinite ^a (n = 1.247)		Sem rinite ^b (n = 292)	
	Com sintoma ocular n = 564 (%)	Sem sintoma ocular n = 693 (%)	Com sintoma ocular n = 32 (%)	Sem sintoma ocular n = 260 (%)
Positivo	305 (54,1)	307 (44,3)	13 (40,6)	72 (27,7)
Negativo	159 (28,2)	260 (37,5)	9 (28,1)	124 (47,7)

a: $p < 0,0001$; Sensibilidade = 65,7; Especificidade = 45,9.

b: $p < 0,03$; Sensibilidade = 59,1; Especificidade = 63,3.

Tabela 4 - Prurido ocular isolado ou associado a outros sintomas oculares distribuídos em relação à gravidade da asma

Sintomas	Leve	Moderada	Grave	Total
Prurido	76 (36,4%)	115 (34,9%)	17 (29,8%)	208
Associações*	133 (63,6%)	215 (65,2%)	40 (70,2%)	388
Total	209	330	57	596

$p < 0,05$.

* Presença de qualquer das seguintes combinações:
prurido e congestão,
prurido e lacrimejamento,
prurido, congestão e lacrimejamento.

de conjuntivite alérgica presente em 42% dos pacientes com rinite e 24% dos asmáticos⁴.

A associação dos três sintomas estudados (prurido, congestão e lacrimejamento) foi a mais frequente 204 (34,2%). A maioria dos indivíduos que apresentavam sintomas oculares tinha rinite alérgica. A rinite foi diagnosticada em 81,1% dos asmáticos concordante com o indicado pelo ARIA⁵. No estudo dinamarquês, notou-se que em pacientes com sintomas oculares, a prevalência de rinite foi de 94,6% e que 97% das crianças com conjuntivite alérgica também tinham rinite⁴. Marback et al. constataram que 88,5% dos pacientes com conjuntivite alérgica persistente tinham outras doenças alérgicas extra-oculares, em 69% rinite e em 31% asma¹⁰. Em outra avaliação com asmáticos com idade inferior a 10 anos, verificou-se presença de sintomas nasais persistentes em 84% dos quais 32% apresentaram sintomas oculares, com início aos 3 anos de idade¹¹.

A maioria dos pacientes com sintomas oculares tinha história familiar positiva para asma e rinite. A alta taxa de história familiar positiva pode ter relação com a amostra que, em sua maioria, possuía mais de uma doença alérgica. Revisão de 33 artigos que avaliaram história familiar de atopia em crianças com asma, sem levar em conta as comorbidades, encontrou prevalências que variaram de 4% para história materna ou paterna positivas até 20% para qualquer parente de primeiro grau¹². História familiar de rinoconjuntivite tem relação com o aparecimento dessa doença na infância, assim como história familiar para asma e rinite se relacionam com a manifestação de ambas as doenças¹³.

O predomínio de asma moderada nessa avaliação pode ser explicado por ter sido realizada em centro de referência para asma. Pesquisa em hospital terciário no Chile mostrou padrão semelhante, com frequência de 81,1% dos pacientes com asma moderada, 10% leve e 8,8% grave¹⁴. No entanto, em termos populacionais asma leve é mais comum. Em estudo realizado em Curitiba, a asma leve foi encontrada em 68% os pacientes¹⁵.

Sintomas oculares são mais frequentes em asma mais grave. Asmáticos atópicos graves teriam níveis de IgE sérica mais elevados que nas formas mais brandas da doença, ocasionando assim manifestações em outros órgãos (nariz e olhos). Embora se saiba que altos níveis de IgE tem relação com a presença de sintomas de asma mesmo na ausência de atopia, a relação com a gravidade e presença de comorbidades ainda não é clara^{14,16}. Entretanto, podemos também atribuir o padrão encontrado à maior dificuldade para o paciente com asma grave fazer o controle adequado da doença. A asma mal controlada revela-se no mau controle de suas comorbidades⁵. Neste estudo observou-se que houve um aumento na frequência de pacientes com sintomas oculares quando a asma era mais grave.

Escolhemos o ácaro (*Dermatophagoides pteronyssinus*) para análise dos testes cutâneos porque é o alérgeno perene mais comum nesta região. Em estudo realizado em Curitiba, a positividade aos extratos de aeroalérgenos em crianças asmáticas com Dp foi 97,5%, Blo 91,3%, extrato misto de barata 24,1% e Lol 16,5%¹⁵. Quando se avaliou a prevalência de rinite alérgica sazonal e perene em adoles-

centes de Curitiba, os sintomas nasais e oculares estavam presentes em 28%, onde 12,2% eram sensibilizados ao Dp e 1,8% ao Lol¹⁷.

O fato dos indivíduos com asma persistente sem comorbidades apresentarem teste cutâneo negativo com maior frequência, não permite concluir que há associação entre sensibilização aos alérgenos inaláveis e o aparecimento ou não de comorbidades, pois a relação com o teste positivo não foi estabelecida.

Conclui-se que a prevalência presumida de conjuntivite alérgica, a partir da análise dos sintomas oculares, características clínicas essenciais para o seu diagnóstico, está subestimada nos estudos epidemiológicos atuais. A relação entre asma e rinite alérgica está estabelecida e se faz necessário que a conjuntivite seja estudada como uma doença independente para melhor apreciação de seu papel na “doença alérgica única”.

Referências

1. Björstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D; ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:110-24.
2. Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, Dávila I, Ferrer M, et al. Allergic Conjunctivitis and H1 Antihistamines. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19(Suppl 1):11-8.
3. Bonini S, Leonardi A. Mechanisms and management of allergic inflammation in the eye. In: Annual Meeting of American Academy of Allergy, Asthma & immunology, 2009, Washington. Disponível em: <http://aaaai.omnibooksonline.com/annual09/>. Acesso em 27 de maio de 2009.
4. Gradman J, Wolthers OD. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in secondary outpatient clinic. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:524-26.
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *Allergy* 2008;63:8-160.
6. Westphal, GC. Prevalência de conjuntivite em asmáticos. Paraná (Monografia de Especialização). Curitiba (Paraná): Universidade Federal do Paraná; 2008.
7. Bielory L. Ocular allergy: mechanisms, epidemiology and treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:105-15.
8. Riedi C, Rosário NA. Prevalence of allergic conjunctivitis: a missed opportunity? *Allergy* 2010;65:131-2.
9. Nathan H, Meltzer EO. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1999;99:808-14.
10. Marback PMF, Freitas D, Junior AP, Junior RB. Aspectos clínicos e epidemiológicos da conjuntivite alérgica em serviço de referência. *Arq Bras Oftalmol* 2007;70:312-6.
11. Masuda S, Fujisawa T, Katsumata H, Atsuta J, Iguchi K. High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:517-22.
12. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family History as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med* 2003;24:160-9.
13. Garcia-Marcos L, Ruiz TR, Garcia-Hernandez G, Suarez-Varela MM, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Asthma and rhinoconjunctivitis comorbidity: united airway disease or inherited target organs? *Pediatr Allergy Immunol* 2010; in press.

14. Castro-Rodriguez JA, Ramirez AM, Toche P, Pavon D, Perez MA, Girardi G, et al. Clinical, functional, and epidemiological differences between atopic and nonatopic asthmatic children from a tertiary care hospital in a developing country. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:239-44.
15. Rosário NA. Sensibilização atópica a aeroalérgenos em crianças asmáticas em Curitiba. *J Paranaense Pediatr* 2002;3:80-2.
16. Nagvi M, Choudhry S, Tsai HJ, Thyne S, Navarro D, Nazario S, et al. Association between IgE levels and asthma severity among African American, Mexican, and Puerto Rican patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:137-43.
17. Esteves PC, Trippia SG, Rosário NA, Caleffe LG. Prevalência de rinite alérgica perene e sazonal, com sensibilização atópica em escolares e adultos de Curitiba. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2000;22:106-13.
18. Global National Heart Lung and Blood Institute. World Health Organization. Global Initiative for Asthma (GINA): global strategy for asthma management and prevention, 2008 update. Bethesda, Maryland: National Institute of Health; 2006.
19. Ono SJ, Abelson MB. Allergic Conjunctivitis: Update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:118-22.
20. Hodges MG, Keane-Myers AM. Classification of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:424-8.
21. Leonardi A, Motterle L, Bortolotti M. Allergy and the eye. *Clin Exp Immunol* 2008;153(Suppl 1):17-21.
22. Baroody FM, Shenaq D, Tineo M, Wang JH, Naclerio RM. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: A mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1342-8.
23. Naclerio RM, Pinto J, de Tineo M, Baroody FM. Elucidating the mechanism underlying the ocular symptoms associated with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:24-8.
24. Pucci S, Incorvaia C. Allergy as an organ and systemic disease. *Clin Exp Immunol* 2008;153(Suppl 1):17-21.
25. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:91-706, 2003.
26. Riedi CA, Rosário NA, Ribas LF, Backes AS, Kleiniibing GF, Popija M, et al. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:183-8.
27. Santos HL, Rosário NA, Riedi CA. Mudanças nas prescrições médicas após implantação de programa de saúde para tratamento da asma. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2008;31:31-34.

Correspondência:
Nelson Augusto Rosário
Rua General Carneiro, 181 - 14º andar - Alto da Glória
CEP 80060-900 – Curitiba, PR
Telefone: (41) 3360.7938
Fax: (41) 3363.0436
E-mail: nelson.rosario@ufpr.br