



Sensibilização a aeroalérgenos no diagnóstico da ceratoconjuntivite vernal

Sensitization to aeroallergens in the diagnosis of vernal keratoconjunctivitis

Lauro A. Oliveira¹, Luciene Barbosa², Denise de Freitas³,
Márcia Carvalho Mallozi⁴, Inês C Camelo-Nunes⁵, Dirceu Solé⁶

Resumo

A ceratoconjuntivite vernal (CV) é forma freqüente de alergia ocular e tem quadro clínico variável com intensidade de leve a grave.

Objetivo: avaliar o papel da sensibilização a aeroalérgenos em pacientes com CV.

Casística e Método: 20 pacientes (15 meninos, idades entre 4 e 19 anos e média de idade 11,3 anos) com CV foram avaliados neste estudo. Além de anamnese e exame oftalmológico (escore de gravidade) foram submetidos a testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI, puntura; *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis*, epitélio de gato, epitélio de cão, mistura de fungos e mistura de penas, controles positivo e negativo). Adolescentes hígidos e sem história pessoal ou familiar de doença alérgica constituíram o grupo controle para os TCHI (N=103, idades entre 13 e 15 anos). A presença de pelo menos um teste positivo, diâmetro médio da pápula igual ou maior do que 3mm, caracterizou o paciente como atópico.

Resultados: A freqüência de TCHI positivo a pelo menos um aeroalérgeno foi significativamente maior entre os CV: ácaros - 15/15 vs 14/103; gato - 9/15 vs 0/103 para CV e controles, respectivamente. Houve correlação negativa e significativa entre a área da pápula ao TCHI induzida pelos alérgenos de gato e o escore de gravidade da conjuntivite ($rs = -0,510$; $p = 0,024$).

Conclusões: a sensibilização a aeroalérgenos, demonstrada pelos TCHI, não foi parâmetro eficaz na identificação de formas graves de CV.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(4):181-186 conjuntivite alérgica, ceratoconjuntivite, atopia, IgE específica, aeroalérgenos

Abstract

Vernal keratoconjunctivitis (VK) is a frequent type of ocular allergy, and has variable clinical expression.

Objective: to evaluate the sensitization to inhalant allergens in patients with VK.

Patients and Methods: 20 VK patients (15 male, aged from 4 to 19 years) anos e média de idade 11,3 anos) were enrolled in this study. They were submitted to: clinical and ophthalmological evaluation (severity score), and skin prick test with inhalant allergens (SPT; *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis*, cat, dog, fungi mix, feathers, histamine, negative control). Healthy adolescents without personal or familial history of allergic diseases were control group for SPT (N=103, ages from 13 to 15 years old). Children were defined as atopic if had positive SPT (mean wheal > 3 mm) to at least one inhalant allergen.

Results: the frequency of positive SPT to at least one aeroallergen was significantly higher between VK patients (mites: 15/15 vs 14/103; cat - 9/15 vs 0/103 for VK and controls, respectively). There was a significant and negative relationship between cat-induced mean wheal area (SPT) and conjunctivitis' severity ($rs = -0.510$; $p = 0.024$).

Conclusion: sensitization to inhalant allergens, diagnosed by SPT, was not an effective tool for identification of severe VK.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(4): 181-186 allergic conjunctivitis, keratoconjunctivitis, atopy, specific IgE, aeroallergens

1. PósGraduando (Doutorado) do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM);
2. Professora Afiliada e Chefe do Setor de Doenças Externas Oculares e Córnea do Departamento de Oftalmologia da UNIFESP-EPM;
3. Professora Afiliada e Vice Coordenadora da PG do Departamento de Oftalmologia da UNIFESP-EPM;
4. Professora Assistente da Fundação Faculdade de Medicina do ABC, Pesquisadora Associada da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Depto de Pediatria da UNIFESP-EPM.
5. Professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade de Santo Amaro e Pesquisadora Associada da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Depto de Pediatria da UNIFESP-EPM;
6. Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Depto de Pediatria da UNIFESP-EPM.

Artigo submetido em 20.04.2005, aceito em 12.05.2005.

Introdução

A ceratoconjuntivite vernal (CV) é uma forma comum de alergia ocular que acomete principalmente crianças e adultos jovens. O seu diagnóstico baseia-se na presença de sinais e sintomas clínicos que incluem: prurido ocular intenso, fotofobia, secreção mucosa, papilas gigantes no tarso superior ou no limbo, ceratopatia superficial e úlceras corneanas em escudo¹. O quadro clínico da CV é variável, desde formas leves a muito graves, geralmente cursando com grande morbidade ocular. As formas graves da CV podem se tornar crônicas e sintomáticas, necessitando de terapia agressiva com esteróides, que podem aumentar a predisposição a infecções, aumentar a pressão intra-ocular, causar catarata e mais raramente cegueira².

Muito esforço tem sido despendido em se determinar o papel da sensibilização aos aeroalérgenos pelos testes cu-

tâneos de hipersensibilidade imediata, quer como arma complementar no diagnóstico etiológico da alergia ocular, como também no intuito de se estabelecer uma possível correlação clínico-laboratorial capaz de ser preditiva e útil na determinação de quais pacientes terão maior predisposição para desenvolver quadros inflamatórios crônicos³⁻⁵.

O auxílio da investigação alérgica em pacientes com CV tem sido questionado. Leonardí et al afirmam que grande porcentagem dos casos de alergia ocular cursa com testes cutâneos e níveis séricos de IgE total e específica negativos ou não significativos⁶. Já outros estudos demonstraram graus variáveis de correlação entre tais parâmetros⁷⁻¹⁰.

Foi objetivo do presente estudo avaliar pacientes com CV atendidos no setor de Doenças Externas Oculares e Córnea do Departamento de Oftalmologia da UNIFESP/EPM com relação à sua sensibilização cutânea a alérgenos inalantes correlacionando-a com a gravidade da doença.

Pacientes e métodos

Participaram do estudo 20 pacientes (15 meninos, idades entre 4 e 19 anos e média de 11,3 anos) com CV matriculados e regularmente acompanhados no ambulatório do Setor de Doenças Externas Oculares e Córnea do Departamento de Oftalmologia da UNIFESP/EPM. Eles foram submetidos a anamnese extensa com especial atenção à idade do início dos sintomas oculares, época do ano em que eles pioravam, presença de antecedentes familiares e pessoais de doenças alérgicas além da associação da CV a outras doenças como: rinite, asma, alergia a alimentos e a medicamentos. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente com relação à CV e a eles foi atribuída uma pontuação determinada por escore clínico de gravidade. Nesta avaliação foram valorizados os principais sinais e sintomas da CV: edema palpebral, hiperemia conjuntival, lacrimejamento/fotofobia, presença de papilas tarsais gigantes, reação papilar, nódulos de Trantas, pannus, ceratite punta-

ta e úlcera em escudo, com escore clínico que variou de 0 até 2,5 e com nota máxima de 20 (quadro 1). A avaliação oftalmológica foi realizada por um só oftalmologista (LAO).

A seguir os pacientes foram submetidos aos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata pela técnica de puntura¹¹ com os seguintes alérgenos inalantes: *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis*, epitélio de gato, epitélio de cão, mistura de fungos e mistura de penas. Estes testes foram realizados na Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da UNIFESP/EPM. Como controle positivo empregou-se solução de histamina (1 mg/ml) e como controle negativo o excipiente da solução. Como critérios de exclusão foram evitadas todas as situações capazes de interferirem com a resposta dos pacientes durante os testes. Gotas dos diversos extratos alérgicos e controles foram colocados na superfície volar do antebraço a intervalos de 5 cm. Elas foram transfixadas com lancetas de ponta romba para causar escarificação leve da pele. Quinze minutos após realizou-se a leitura medindo-se a pápula de induração formada. Foram anotados o maior diâmetro e o a ele ortogonal. Foram avaliados também 103 adolescentes com idades entre 13 e 15 anos, hígidos e sem história pessoal ou familiar de doença alérgica, eles constituíram o grupo controle para os testes cutâneos de leitura imediata. A presença de pelo menos um teste positivo, (diâmetro médio da pápula igual ou maior do que 3mm), caracterizou o paciente como sensibilizado. Para avaliar a intensidade da sensibilização utilizamos o produto dos dois diâmetros e o número de testes positivos apresentados pelos pacientes.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP-EPM e os pacientes e controles foram admitidos após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Para a análise estatística foram empregados os seguintes testes: coeficiente de correlação de Spearman, Teste do Quiquadrado e Teste de Mann-Whitney. Em todos fixou-se em 5% o nível de rejeição para a hipótese de nulidade.

Quadro 1 - Ficha de avaliação oftalmológica

Identificação paciente	
Antecedentes familiares de atopia:	
Doenças atópicas associadas: <input type="checkbox"/> rinite <input type="checkbox"/> asma <input type="checkbox"/> bronquite	
<input type="checkbox"/> alergia a alimentos/medicamentos	
Idade do início dos sintomas:; Época do ano de piora:	
Exame físico ocular:	
1) Edema palpebral:	<input type="checkbox"/> não (0) <input type="checkbox"/> leve (1) <input type="checkbox"/> acentuado (2)
2) Quemose:	<input type="checkbox"/> não (0) <input type="checkbox"/> sim (2)
3) Hiperemia conjuntival:	<input type="checkbox"/> não (0) <input type="checkbox"/> + (1) <input type="checkbox"/> ++ (1,5) <input type="checkbox"/> +++ / ++++ (2)
4) Lacrimejamento/fotofobia:	<input type="checkbox"/> não (0) <input type="checkbox"/> leve (1) <input type="checkbox"/> acentuado (2)
5) Papilas tarsais gigantes:	<input type="checkbox"/> não (0) <input type="checkbox"/> sim (1)
6) Papilas:	<input type="checkbox"/> + (0) <input type="checkbox"/> ++ (1) <input type="checkbox"/> +++ (1,5) <input type="checkbox"/> ++++ (2,5)
7) Nódulos de Trantas:	<input type="checkbox"/> não (0) <input type="checkbox"/> sim (2)
8) Pannus:	<input type="checkbox"/> não (0) <input type="checkbox"/> menor que 1 mm (1) <input type="checkbox"/> maior que 1 mm (2)
9) Puntata:	<input type="checkbox"/> não (0) <input type="checkbox"/> + (1) <input type="checkbox"/> ++ (1,5) <input type="checkbox"/> +++ (2) <input type="checkbox"/> ++++ (2,5)
10) Úlcera em escudo:	<input type="checkbox"/> não (0) <input type="checkbox"/> sim (2)

Resultados

A idade de início dos sintomas variou entre 2 e 14 anos (média 5,5 anos), 17/20 (85%) dos pacientes referiram piora do quadro clínico nos meses de calor (verão), 2/20 (10%) referiram crises o ano todo (indiferente) e apenas um paciente (5%) durante os meses frios (inverno). Antecedentes familiares de doenças alérgicas foram apontados por 10/20 (50%) dos pacientes, 15/20 (75%) referiram

outras doenças atópicas associadas e em 10/20 houve relato de ambos (tabela 1).

Todos os pacientes tiveram reação cutânea positiva à solução de histamina e em nenhum houve o aparecimento de pápula com o controle negativo. Quinze pacientes (75%) apresentaram teste cutâneo positivo a pelo menos um dos alérgenos estudados: 15/15 foram sensíveis aos ácaros domiciliares, 9/15 aos alérgenos de gato, 6/15 aos de cão, 2/15 aos de fungos e 1/15 aos de penas (tabela 2).

Tabela 1 - Dados clínico-epidemiológicos dos pacientes com Conjuntivite Vernal.

Pacientes	Sexo	Idade	Início dos sintomas	Época de piora clínica	Presença de quadros atópicos	Antecedentes familiares de atopia
1 - GMO	F	05	03	CALOR	-	-
2 - CAO	M	17	07	CALOR	-	-
3 - KGO	M	04	02	CALOR	+	-
4 - EAM	M	15	09	CALOR	+	+
5 - JLC	M	11	06	CALOR	+	+
6 - MM	M	07	04	CALOR	+	+
7 - EA	M	10	04	CALOR	+	+
8 - HA	M	10	04	CALOR	+	+
9 - DS	M	18	14	Indiferente	+	-
10 - LOS	M	12	06	Indiferente	+	-
11 - BNR	M	11	05	CALOR	-	-
12 - JBS	M	05	05	CALOR	+	+
13 - LPC	F	10	03	CALOR	+	-
14 - VSG	F	11	07	CALOR	+	+
15 - EAO	F	06	04	CALOR	+	-
16 - AVM	F	12	07	FRIO	+	+
17 - MSV	M	17	06	CALOR	+	+
18 - EF	M	08	03	CALOR	-	-
19 - DJM	M	17	06	CALOR	+	+
20 - GD	M	19	05	CALOR	-	-

Tabela 2 - Resultado dos testes cutâneos de leitura imediata entre os pacientes com Conjuntivite Vernal.

Pacientes	Fungos	Gato	Cão	Penas	Ácaros
01	-	+	+	-	+
02	-	-	-	-	+
03	-	-	-	-	+
04	-	+	-	-	+
05	-	-	-	-	-
06	-	-	+	-	+
07	+	+	-	-	+
08	-	-	+	-	+
09	+	+	+	-	+
10	-	+	+	-	+
11	-	-	-	+	+
12	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	+
15	-	-	-	-	-
16	-	+	+	-	+
17	-	+	-	-	+
18	-	-	-	-	-
19	-	+	-	-	+
20	-	+	-	-	+

Entre os controles, a positividade observada foi: 14/103 para ácaros domiciliares e 1/103 para fungos.

A frequência de sensibilização aos alérgenos de ácaros, gato e cão foi significativamente maior entre os pacientes com CV (tabela 3).

Tabela 3 - Frequência de positividade aos testes cutâneos de leitura imediata dos pacientes com Conjuntivite Vernal (CV) e de Controles (C).

Alérgenos	Conjuntivite vernal (N=20)		Controles (N=103)		Quiquadrado/ Fischer
	N	%	N	%	
Ácaros domiciliares	15	75	14	13,6	CV > C*
Gato	9	45	0	0,0	CV > C*
Cão	6	30	0	0,0	CV > C*
Mistura de fungos	2	10	1	0,97	CV = C
Mistura de penas	1	5	0	0,0	CV = C

* $p < 0,0001$

Avaliando o número de testes para os quais cada paciente apresentou reação positiva observamos: 1/15 o foi a quatro alérgenos, 4/15 a três, 7/15 a dois e 3/15 a apenas um (tabela 2). Entre os controles 1/103 o foi para três alérgenos, 9/103 para dois alérgenos e 5/103 para um alérgeno. A avaliação clínica demonstrou escore clínico de gravidade médio de 6,95 (variando de 1 a 14, tabela 4). Os

sinais clínicos mais prevalentes foram hiperemia conjuntival, presença de papilas no tarso superior, pannus e ceratite puntata. O escore clínico médio de gravidade não diferiu de forma significativa considerando-se os pacientes com positividade ou não aos testes cutâneos (6,9 x 7,1, respectivamente, $p=0,80$; teste de Mann-Whitney).

Tabela 4 - Escore clínico e resposta cutânea dos pacientes com Conjuntivite Vernal.

Pacientes	Fungo*	Gato*	Cachorro*	Pena*	Ácaros*	Escore clínico
01	0	20	9	0	160	8,5
02	0	0	0	0	44	4,5
03	0	0	0	0	80	7
04	0	48	0	0	408	1
05	0	0	0	0	0	2
06	0	0	9	0	40	12
07	9	9	0	0	57	2
08	0	0	9	0	34	8,5
09	16	9	12	0	77	5
10	0	42	40	0	153	4
11	0	0	0	9	112	14
12	0	0	0	0	0	8
13	0	0	0	0	0	9,5
14	0	0	0	0	9	13,5
15	0	0	0	0	0	8
16	0	20	9	0	160	5,5
17	0	12	0	0	265	9
18	0	0	0	0	0	8
19	0	64	0	0	211	4
20	0	12	0	0	83	5

*Valor referente à área das pápulas.

O estudo da relação entre a área da pápula induzida pelos alérgenos e a gravidade da CV (coeficiente de correlação de Spearman, r_s) revelou: $r_s = -0,243$ para os ácaros ($p=0,302$); $r_s = -0,510$ para os alérgenos de gato ($p=0,024$); $r_s = -0,174$ para os de cão ($p=0,462$); $r_s = -0,119$ para os de fungos ($p=0,615$), e $r_s = -0,090$ para os de penas ($p=0,462$). Excluindo-se os pacientes com teste

cutâneo negativo não houve mudanças significantes nas correlações, exceto com a de gato que passou a $r_s = -0,605$ ($p=0,017$).

Não houve relação significativa entre o número de testes positivos e o escore clínico de gravidade ($r_s = -0,206$; $p = 0,384$).

Discussão

As características epidemiológicas dos pacientes avaliados no presente estudo se assemelham muito às encontradas por outros estudiosos em pacientes com CV^{12,13}. A média de idade dos nossos pacientes foi de 11,3 anos, que é muito similar à observada em outros estudos^{12,13}. De modo semelhante, a predominância de acometimento maior no sexo masculino (3:1) tem sido observada¹².

Estima-se que 15% da população geral sejam atópicos¹⁴. Além de manifestações clínicas muitas vezes características, o traço atópico pode ser documentado pela presença de história familiar e pessoal de doenças alérgicas. Neste estudo verificamos que 50% dos pacientes apresentaram antecedentes familiares de atopia e 75% deles tinham outras condições atópicas associadas, predominando a rinite alérgica e a asma.

Na avaliação etiológica das doenças alérgicas, mediadas por anticorpos IgE específicos, os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata têm sido importante arma na identificação dos possíveis alérgenos envolvidos. Entretanto, várias condições podem interferir com o seu resultado, como o uso de anti-histamínicos sistêmicos, de antidepressivos tricíclicos e a presença de dermatografismo. Esses fatos são controlados quando associamos os testes com controles positivo e negativo. Nenhum dos nossos pacientes teve teste negativo com a histamina e nem positivo com o excipiente da solução. A positividade aos alérgenos inalantes foi de 75%, não muito diferente do observado em pacientes com asma ou com rinite alérgica, no nosso meio^{14,15}.

Há muito se afirma que a CV é uma doença primariamente mediada por IgE e com participação ativa de células inflamatórias nas inflamações conjuntivais relacionadas à CV. Os eosinófilos ativados, seus mediadores e a expressão de moléculas de adesão foram reconhecidos como envolvidos na inflamação da superfície ocular bem como causadores de danos teciduais no epitélio corneano¹⁶⁻²¹.

A avaliação da etiologia alérgica na CV tem permitido novas descobertas e questionamentos sobre a sua patofisiologia. Leonardi et al observaram fraca relação entre a sensibilidade alérgica sistêmica e a sensibilidade ocular local quando verificaram que em 35% dos pacientes com CV, por eles estudados, houve a identificação de IgE específica apenas na lágrima. Este fato sugere que a conjuntiva pode ser o único tecido sensibilizado em alguns pacientes com doença alérgica⁶. Bonini et al verificaram que 50% dos pacientes com CV tinham teste cutâneo de hipersensibilidade imediata e níveis séricos de IgE específica negativos. Segundo eles uma aberração na linhagem dos linfócitos Th2 poderia estar envolvida na patogenia da CV¹². Tal fato fica referendado pelo encontro de clones de células T, predominantemente Th2, em tecidos conjuntivais de pacientes com CV. Também, por ter sido constatado aumento na hibridização *in situ* nas áreas de domínio de linfócitos T CD4+ para o sinal de IL-5, associado com níveis elevados de IL-5 e não de IL-2 na lágrima de espécimes biopsiados de CV²²⁻²⁵.

No presente estudo observamos que 75% dos pacientes manifestaram sensibilização alérgica a pelo menos um aero-alérgeno, o que ocorreu de modo significativamente menor entre o grupo de controles.

Entretanto, ao compararmos o escore clínico de gravidade da CV entre os pacientes com teste cutâneo positivo e aqueles com teste negativo, não houve diferença estatisticamente significativa.

Não houve também relação entre o número de alérgenos aos quais os pacientes estavam sensibilizados com a gravidade do quadro clínico. Por outro lado, com os alérgenos de gato observamos correlação significativa e negativa entre a intensidade da sensibilização (área da pápula

induzida) e a gravidade. Tal fato sugere que a sensibilização a esses alérgenos possa ser um fator de proteção, pois quanto maior foi a área da pápula menor foi o escore clínico de gravidade.

Baseados no baixo grau de correlação clínico-laboratorial encontrada neste estudo acreditamos que os níveis de sensibilização determinados pela reação de hipersensibilidade imediata aos alérgenos inalantes testados não servem como parâmetro para identificar quais pacientes vão evoluir com quadros clínicos mais severos e crônicos de CV. Eles trarão benefício substancial se permitirem identificar os alérgenos aos quais o paciente mostra-se sensível e, assim, possibilitar uma orientação específica de controle com o intuito de reduzir a exposição do paciente aos mesmos.

Esta pobre correlação clínico-laboratorial também corrobora a idéia de que, além da possibilidade de sensibilização a outros alérgenos não testados no presente estudo, podem existir outros mecanismos relacionados à patofisiologia da CV. Assim, como já sugerido por alguns autores⁶, a conjuntiva pode ser um sítio isolado e independente para desenvolver processo inflamatório em pacientes com doença alérgica. A CV é doença com patogenia multifatorial, mediada por linfócitos Th2, eosinófilos, mastócitos e uma complexa rede de interleucinas e mediadores químicos e não uma patologia exclusivamente mediada por IgE.

Ainda são necessários mais estudos, com um número maior de pacientes, em quem se comparem as diferentes formas de conjuntivites alérgicas para que possamos estabelecer com maior propriedade quais seriam os fatores de risco nelas envolvidos.

Em conclusão, este estudo preliminar demonstrou a pobre correlação existente entre os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata e o estadiamento clínico de pacientes com ceratoconjuntivite vernal. Evidenciou que a resposta cutânea aos alérgenos inalantes testados não serve como parâmetro para identificar maior ou menor potencial de gravidade clínica e cronicidade do processo inflamatório.

Referências

- Bonini S, Bonini S, Lambiasi A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O et al. Vernal Keratoconjunctivitis revisited. A case series of 195 patients with longterm followup. *Ophthalmology* 2000; 107:1157-63.
- Tabbara KF. Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol* 1999; 34:88-92.
- Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: Definition of levels distinguishing patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:580-87.
- Bonini S. Allergic conjunctivitis: the forgotten disease. *Chem Immunol Allergy*. 2006; 91:110-20.
- Butrus S, Portela R. Ocular allergy: diagnosis and treatment. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18:485-92.
- Leonardi A, Fregona IA, Gismondi M, Daniotti E, Carniel G, Secchi AG. Correlation between conjunctival provocation test (CPT) and systemic allergometric tests in allergic conjunctivitis. *Eye* 1990; 4:760-4.
- Pucci N, Novembre E, Lombardi E, Cianferoni A, Bernardini R, Massai C, et al. Atopy and serum eosinophil cationic protein in 110 white children with vernal keratoconjunctivitis: differences between tarsal and limbal forms. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33:325-30.
- Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975; 14:412.
- Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the diagnosis and treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75:543-625.

10. Position Paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48:48-82.
11. Tabbara KF. Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol* 1999;34:88-92.
12. Bonini S, Bonini S. IgE and non IgE mechanisms in ocular allergy. *Ann Allergy* 1993;71:296-9.
13. Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:S2-S24.
14. Arruda LK, Rizzo MC, Chapman MD, Fernandez-Caldas E, Baggio D, Platts-Mills TA, et al. Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in Sao Paulo, Brazil. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:433-9.
15. Esteves PC, Rosário Filho NA, Trippia SG, Caleffe LG. Sensibilização atópica em escolares e adultos de Curitiba, Paraná. *Rev bras alergologia imunopatol* 1999; 22: 156-60
16. Trocme SD, Kephart GM, Allansmith MR. Conjunctival deposition of eosinophil granule major basic protein in vernal keratoconjunctivitis and contact lens-associated giant papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1989;108:57-63.
17. Trocme SD, Kephart GM, Bourne WM. Eosinophil granule major basic protein deposition in corneal ulcers associated with vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1993;115:640-3.
18. Bonini S, Tomassini M, Bonini S. The eosinophil has a pivotal role in allergic inflammation of the eye. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1992;99:354-8.
19. Maggi E, Biswas P, Del Prete G. Accumulation of Th2-like helper T cells in the conjunctiva of patients with vernal conjunctivitis. *J Immunol* 1991;146:1169-74.
20. Leonardi A. In-vivo diagnostic measurements of ocular inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:464-72.
21. Stern ME, Siemasko KF, Niederkorn JY. The Th1/Th2 paradigm in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:446-50.
22. Van Leeuwen BH, Martinson ME, Webb GC, Young IG. Molecular organization of the cytokine gene cluster, involving the human IL-3, IL-4, IL-5, and GM-CSF genes, on human chromosome 5. *Blood* 1989; 73:1142-8.
23. Trocme SD, Aldave AJ. The eye and the eosinophil. *Surv Ophthalmol* 1994; 39:241-52.
24. Bonini S, Bonini S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis: a model of 5q cytokine gene cluster disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107:95-8.
25. Metz DP, Bacon AS, Holgate S, Lightman SL. Phenotypic characterization of T cells infiltrating the conjunctiva in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:686-96.

Correspondência:

Dirceu Solé

Rua dos Otonis, 725

04025-002 - Vila Mariana São Paulo - SP

Fone/fax: 0XX-11-5579.1590

E-mail: dirceus@ajato.com.br