

Provas de provocação ocular na imunoterapia específica a alérgenos – Melhoram a adesão ao tratamento?

Ocular provocation tests in allergen-specific immunotherapy – Do they improve treatment adherence?

Data de receção / Received in: 23/08/2024

Data de aceitação / Accepted for publication in: 03/02/2025

Rev Port Imunoalergologia 2025; 33 (x): 1-4

Miguel Proença¹ , Carlota Dias¹ , Joana Guimarães¹ , João Marcelino¹ , João Vieira¹ , Elza Tomaz¹ 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Setúbal, Unidade Local de Saúde da Arrábida, EPE, Setúbal, Portugal

Contribuições dos autores: Miguel Proença – Concetualização, Redação do rascunho original; Carlota Dias – Curadoria de dados; Joana Guimarães – Curadoria de dados; João Marcelino – Redação, revisão e edição; João Miguel Vieira – Curadoria de dados; Elza Tomaz – Supervisão.

Sabe-se que a imunoterapia específica (ITE) com extratos alérgenos é o único tratamento etiológico capaz de alterar o curso natural da doença alérgica (1). É essencial uma seleção criteriosa dos doentes para otimizar o custo-benefício da ITE. No entanto, devido à duração prolongada do mesmo e à ausência de ferramentas clínicas objetivas que comprovem o grau de eficácia, a adesão pode ficar comprometida (1). Na prática clínica a eficácia da imunoterapia pode ser avaliada pela 1) melhoria das pontuações de sintomas, 2) utilização da medicação crónica e de alívio e 3) reatividade em provas de provocação a aeroalérgenos (2).

Na rinoconjuntivite alérgica perene e sazonal as provas de provocação conjuntival (PPC) podem ser utilizadas como ferramentas objetivas no seguimento do doente sob ITE. No entanto, são pouco usadas e maioritariamente reservadas ao campo da investigação (3-5). A prática clínica requer um método capaz de providenciar uma estimativa precoce e fiável de eficácia na ITE. A avaliação dos limiares de reação na PPC aparenta potencial nesta determinação; o que pode melhorar a adesão a esta terapêutica.

Este estudo pretendeu esclarecer se a PPC poderia prever a eficácia da ITE subcutânea em doentes com ri-

<http://doi.org/10.32932/rpia.2025.03.160>

© 2025 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

noconjuntivite crónica alérgica após 6 meses de tratamento e, secundariamente, se poderia ser uma ferramenta dirigida à adesão.

Foi conduzido um estudo aprovado prospetivo, observacional num único centro, em todos os doentes com o diagnóstico de rinoconjuntivite crónica alérgica e que iniciariam ITE dirigida a pólen de gramíneas ou a ácaros do pó doméstico – *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) – no mês de julho, agosto e setembro de 2023, de forma a evitar a realização das PPC basal e aos 6 meses na época polínica. Não foi incluído um grupo-controlo. Excluíram-se doentes abaixo dos 10 anos de idade e os doentes com total ou parcial comparticipação por diferentes seguradoras, bem como propostos com mistura de extratos. Todos os doentes ou representantes legais assinaram consentimento informado.

Os doentes foram submetidos a nova avaliação e a nova PPC aos 6 meses de ITE nos meses de dezembro, janeiro e fevereiro de 2024, respetivamente.

Foram recolhidos os seguintes dados clínicos – género, idade, IgE-total basal, contagem de eosinófilos basal e ainda IgE específica basal para identificação de possíveis correlações com os resultados esperados. Aos 6 meses sob ITE foram recolhidos dados subjetivos antes da realização da PPC, que incluíram a *visual analogue scale* (VAS 0-10) para a autoavaliação de melhoria dos sintomas sob ITE. O interesse (resposta simples sim/não) de renovar o tratamento foi questionado antes e a seguir à PPC, não só ao doente, mas também ao representante legal no caso de ser um doente do grupo pediátrico.

A prova de provocação conjuntival seguiu os critérios definidos nas *guidelines* do *position paper* da EEACI (3). De acordo com as *guidelines*, foi realizado o *Total ocular symptoms score* (TOSS), pelo qual uma prova foi considerada positiva quando o *score* era 5 ou superior e negativo abaixo de 5. Complementarmente, a VAS foi realizada para se avaliar a perceção subjetiva de melhoria dos sintomas sob ITE. Consideraram-se negativas as autoavaliações com VAS inferior a 4.

De forma a identificar o limiar de reação para cada

doente, procedeu-se à diluição dos extratos da PPC e a aplicação de um fator de incremento das concentrações em dois (Tabela suplementar 1). Uma resposta positiva à ITE foi definida por subida do limiar de reação na PPC. Um total de 11 doentes com rinoconjuntivite crónica alérgica sob ITE subcutânea foram incluídos (Tabela suplementar 2). Destes, 63,5% (n=7) eram do sexo masculino e 18,2% (n=2) monossensibilizados. A idade média foi de $22,3 \pm 11,25$ anos (min: 11a; máx: 42a), incluindo 2 doentes pediátricos de 11 e 13 anos.

O grupo de doentes sob ITE a pólen de gramíneas incluiu 4 participantes. Um doente apresentava um limiar de reação basal na PPC de 1,87Hep/ml, 2 doentes de 3,75Hep/ml e 1 doente de 30Hep/ml.

O grupo de doentes sob ITE a ácaros do pó doméstico incluiu 7 doentes. Um doente apresentava um limiar reação basal na PPC de 6,25Hep/ml, 2 doentes de 12,5Hep/ml, 1 doente de 25Hep/ml, 1 doente de 50Hep/ml e 2 doentes de 100Hep/ml. Aos 6 meses, 63,6% (n=7) dos doentes apresentavam melhoria do limiar de reação na PPC e 54,5% (n=6) reportavam autoavaliações positivas (VAS >4) (Tabela 1). A PPC identificou melhoria do limiar de reação em 45,4% (n=5) dos doentes que reportavam ausência de noção de melhoria aos 6 meses (VAS <4).

Um total de 7 em 11 doentes expressaram interesse em renovar o tratamento antes da prova (4 não, 2 de cada grupo pólen/ácaros). Depois da PPC 11/11 manifestaram interesse.

Não foram identificadas correlações com significado estatístico entre a avaliação dos eosinófilos, IgE total, IgE específicas dos extratos basais com as respostas dos grupos de doentes.

Podem as provas de provocação oftalmológicas melhorar a adesão à ITE? Podem. Neste estudo, a opinião subjetiva dos doentes sobre o efeito contributivo da realização de prova de provocação conjuntival na adesão à imunoterapia com aeroalergénios foi relevante. Os doentes demonstraram aumento do interesse e compromisso na continuação do tratamento de ITE quando objetivaram uma melhoria do limiar de reação na PPC aos 6 meses.

Tabela 1. Registo individual da resposta à PPC basal e aos 6 meses

Doente n.º	Extrato	Sensibilizações em testes por picada	Sensibilizações com tradução clínica	Limiar de reação basal (Hep/ml)	Limiar de reação 6 meses (Hep/ml)	Autoavaliação melhoria sintomas 6 meses (VAS >4)	Subida do n.º de concentrações
1	[Dp]	Dp, Df, B, Par, Gato	Ácaros e Gato	6,25	12,5	Não	1
2	[Dp]	Dp, Df, Cip, Cão	Ácaros	12,5	50	Sim	2
3	[Dp]	Dp	Ácaros	12,5	25	Não	1
4	[Dp]	Dp, Df, Oli, Plat, Gato	Ácaros, Gato	25	25	Sim	0**
5	[Dp]	Dp, Df, B, Que, Alt	Ácaros	50	100	Não	1
6	[Dp]	Dp, Df, Par Oli	Ácaros	100*	100	Sim	0
7	[Dp]	Dp, Df, B, Gato	Ácaros e Gato	100*	100	Sim	0
8	Gramineas	Lepido, Gram, Par, Sals, Gato	Pólenes e Gato	1,87	3,75	Sim	1
9	Gramineas	Gram	Pólenes	3,75	15	Não	2
10	Gramineas	Dp, Gram, Oli, Gato	Pólenes, Oli e Gato	3,75	15	Não	2
11	Gramineas	Gram, Alt, Cão	Pólenes	30*	30	Sim	0

Limiares de reação correspondem às concentrações avaliadas no extrato de gramíneas: 1,87; 3,75; 7,5; 15; 30Hep/ml e no extrato de [Dp]: 6,25; 12,5; 25; 50; 100Hep/ml.

Alt – *Alternaria Alternata*; B – *Blomia tropicalis*; Cip – Pólen de cipestre; Dp – *Dermatophagoides pteronyssinus*; Df – *Dermatophagoides farinae*; Lepido – *Lepidoglyphus destructor*; Par – pólen de Urticaceae (Parietária); Que – pólen de *Chenopodium album*; Oli – pólen de oliveira; Sals – Polén de *Salsola kali*; Plat – Pólen de platano

* Concentração do extrato da casa comercial utilizada sem diluição (1:1)

** Único doente com ausência de subida do limiar de reação aos 6 meses

Esta observação carece de mais investigações para confirmar estes achados.

Apesar da pequena amostra de doentes, os estudos dos limiares de reação na PPC apresentam potencial para ser uma ferramenta útil na avaliação objetiva de eficácia ao longo da ITE.

Este estudo apresenta limitações, nomeadamente a amostra de doentes reduzida, o baixo número de questionários de avaliação subjetiva aplicados e ainda a ausência de grupo-controlo.

Esta carta ao editor procura incentivar a investigação e a realização regular destas provas para fortalecer a relevância científica e clínica das mesmas.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Miguel Proença [id 0000-0002-5526-7533](#)

Carlota Dias [id 0009-0007-7890-5757](#)

Joana Guimarães [id 0009-0008-7128-7332](#)

João Marcelino [id 0000-0001-8462-8847](#)

João Miguel Vieira [id 0000-0003-3539-249X](#)

Elza Tomaz [id 0000-0001-8880-9629](#)

Autor correspondente

Miguel Proença 

Rua Camilo Castelo Branco, Aptd. 140, Setúbal
2910-446 Setúbal.

Email: Miguel.p.proenca@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol* 2023 May;23(5):317-28. doi: 10.1038/s41577-022-00786-1.
2. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Muraro A, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018 Apr;73(4):765-98. doi: 10.1111/all.13317.
3. Fauquert JL, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, Calder V, Silva D, Leonardi A, et al. Interest group on ocular allergy (IGOA) from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Conjunctival allergen provocation test : guidelines for daily practice. *Allergy* 2017 Jan;72(1):43-54. doi: 10.1111/all.12986.
4. Kappen J, Diamant Z, Agache I, Bonini M, Bousquet J, Pfaar O, et al. Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper. *Allergy* 2023 Nov;78(11):2835-50. doi: 10.1111/all.15817.
5. Köther J, Mandl A, Allekotte S, Astvatsatourov A, Chwieralski J, Mösges R, et al. Early nonreactivity in the conjunctival provocation test predicts beneficial outcome of sublingual immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2018 Jul 4;8:28. doi: 10.1186/s13601-018-0214-y.

Tabela suplementar 1. Concentrações aplicadas com um incremento de dois em cada passo, seguindo as recomendações mais recentes da EAACI.

Alergénios	Concentrações de diluição (Hep/ml)	Incremento
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	6,25; 12,5; 25; 50; 100	Incremento de fator 2
Gramíneas*	1,87; 3,75; 7,5; 15; 30	Incremento de fator 2

* Extrato comercial de gramíneas selvagens: *Dactylis glomerata*, *Festuca arundinacea*, *Lolium multiflorum*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*

Tabela suplementar 2. Valores laboratoriais basais e as respostas dos grupos de doente após seis meses de tratamento com ITE

Dados	Total	ITE – Pólen gramíneas	ITE – <i>D. pteronyssinus</i> (Dp)
N.º de doentes	11	4	7
Contagem de eosinófilos (média ± DP)	–	203,1 ± 190,1 cel/µl	211,5 ± 187,2 cel/µl
IgE total (média ± DP)	–	1073,4 ± 872,4 kU/L	141,5 ± 119,3 kU/L
IgE específica (média ± DP)	–	195,59 ± 325,5 kU/L	26,5 ± 19 kU/L
Limiar de reação basal na PPC (Hep/ml)	–	1,87 (n=1), 3,75 (n=2), 30 (n=1)	6,25 (n=1), 12,5 (n=2), 25 (n=1), 50 (n=1), 100 (n=2)
Resposta positiva à ITE > 6 meses	*54,5% (n=7)	3 em 4 doentes	4 em 7 doentes

DP – desvio-padrão; ITE – imunoterapia específica

* 4 Doentes foram considerados como não tendo resposta objetiva à ITE após 6 meses, no entanto 3 doentes apresentavam um limiar de reação basal na concentração máxima, havendo apenas 1 doente do grupo ITE a Dp que manteve o limiar de reação em 25Hep/ml