



Rinite alérgica persistente com elevada sensibilização a pólen de gramíneas: a medicina personalizada pode identificar os verdadeiros alérgicos a polens na imunoterapia

Persistent allergic rhinitis with high sensitization to grass pollen: personalized medicine can identify immunotherapy patients who are truly allergic to pollen

Francisco Machado Vieira¹

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo avaliar pacientes com rinite alérgica persistente, sensibilizados a ácaros domésticos, associado à elevada sensibilização por pólen de gramíneas, sem sintomatologia estacional. Usou-se como método o diagnóstico molecular por componentes para selecionar os verdadeiramente alérgicos ao pólen de gramíneas. Foi realizado um estudo retrospectivo com análise de prontuários de pacientes em áreas de Caxias do Sul e municípios próximos no estado do RS, nos anos de 2016 e 2017, com as mesmas características climáticas. Foram selecionados 50 pacientes com alergia a ácaros, através de teste de punctura (pápula ≥ 5 mm) associado ao pólen de gramíneas (pápula de ≥ 7 mm) sem sintomatologia na primavera. Um total de 52% era do sexo feminino, a idade variou entre 4 e 56 anos, com uma média de 26,6 anos. Pesquisou-se a dosagem de IgE específica no soro para antígenos moleculares de pólen de gramíneas como estes: Phl p1, Phl p5, Cyn d1, em todos os pacientes. Houve 13 pacientes (26%) com diagnóstico, pelo menos, a um dos antígenos moleculares estudados. A amostra restringida apresentou 5 (10%) deles que possuíam Phl p5 > Phl p1, ou seja, eram verdadeiramente alérgicos à subfamília *Poideae*, enquanto 2 (4%) apresentaram Cyn d1 (subfamília *Chloridoideae*) > Phl p1. O estudo mostra que, em pacientes com rinite alérgica persistente, polissensibilizados a ácaros associados a pólen de gramíneas, sem sintomas estacionais característicos, os testes moleculares podem diagnosticar os verdadeiros alérgicos ao pólen.

Descritores: Ácaros, pólen, rinite alérgica, diagnóstico, imunoterapia.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate patients with persistent allergic rhinitis who are sensitized to house mites and have high sensitization to grass pollen without seasonal symptoms. Molecular diagnosis was used to determine patients truly allergic to grass pollen. This retrospective study analyzed the medical records of patients from areas of Caxias do Sul and nearby municipalities (all with the same climatic characteristics) in the state of Rio Grande do Sul, Brazil between 2016 and 2017. Fifty patients allergic to dust mites were selected through a prick test (papule ≥ 5 mm) and grass pollen (papule ≥ 7 mm), but were asymptomatic in the spring. A total of 52% were female, and their ages ranged from 4 to 56 (mean 26.6) years. Specific serum IgE levels for grass pollen antigens, such as Phl p1, Phl p5, and Cyn d1, were investigated in all patients. Thirteen patients (26%) were diagnosed with at least one studied molecular antigen. The restricted sample included 5 (10%) patients with Phl p5 > Phl p1, ie, truly allergic to the *Poideae* subfamily, while 2 (4%) had Cyn d1 (*Chloridoideae subfamily*) > Phl p1. The results indicate that among patients with persistent allergic rhinitis polysensitized to mites and grass pollen but without characteristic seasonal symptoms, molecular tests can diagnose those who are truly allergic to pollen.

Keywords: Mites, pollen, allergic rhinitis, diagnosis, immunotherapy.

1. Clínica de Alergia e Imunologia, Caxias do Sul, RS, Brasil. ASBAI - Departamento Científico de Alergia Ocular.

Submetido em: 12/09/2022, aceito em: 23/10/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(4):536-40.

A ocorrência de sintomas de rinite alérgica pode ser persistente ou sazonal (estacional), sendo esta última relacionada, especialmente, à exposição a polens alergênicos durante a estação polínica. No Sul do Brasil, são as gramíneas, onde, em indivíduos previamente sensibilizados, expressam sintomas durante a primavera (setembro a dezembro)^{1,2}. A presença de rinite e/ou de asma brônquica, por dois ou mais anos consecutivos, é relativamente fácil de diagnosticar, principalmente quando acompanhadas de conjuntivite e testes cutâneos positivos de punctura.

Os ácaros domésticos são identificados como principais agentes etiológicos da rinite e se destacam, principalmente, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*³. Quando associados ao de pólen de gramíneas, podem tornar-se um difícil diagnóstico de uma verdadeira alergia a polens. Os pacientes podem não explicitar ou identificar seus sintomas reflexivos que acontecem durante a estação polínica, na primavera, em nosso meio. Esse seria um viés para a indicação de imunoterapia específica com polens.

Os testes cutâneos de punctura (*skin prick test*) com aeroalergenos são os recursos mais usados no diagnóstico da alergia respiratória, e evidenciam reações alérgicas mediadas por IgE. O diagnóstico de alergia, no entanto, está baseado na correlação entre os sintomas, na história clínica e no resultado de exames, não podendo ser baseado apenas em respostas a testes cutâneos^{3,4}.

A introdução do diagnóstico molecular por componentes, com elevado número de antígenos recombinantes ou purificados, constitui uma nova ferramenta com biomarcadores para o desenvolvimento de diagnóstico clínico de excelência em doenças alérgicas e para guiar imunoterapia específica⁵.

O ImmunoCAP-ISAC (Immuno Solid Phase Allergen Chip) é um teste de alergia molecular *in vitro*, que analisa anticorpos específicos da classe IgE no soro ou plasma de pacientes para 103 a 112 alérgenos diferentes, originados de moléculas naturais e recombinantes. Os resultados são expressos em uma faixa de 0,3 a 100 ISAC Standardized Units (ISU). O método inclui a gramínea *Phleum pratense* (subfamília *Pooideae*), não encontrada no Brasil, entretanto, com extensa reatividade cruzada com o *Lolium multiflorum* (azevém), o principal antígeno polínico no sul do país^{5,6}.

Anticorpos IgE para antígenos recombinantes Phl p1, Phl p2, Phl p5 e Phl p6 são biomarcadores de uma

verdadeira sensibilização para a família *Poaceae*⁷. O grupo 5 de alérgenos está restrito à subfamília *Pooideae*, como o *Lolium*, existindo limitada reatividade cruzada para os componentes das subfamílias *Chloridoideae* e *Panicoideae*, nas quais o grupo 1 é o principal⁵⁻⁷.

A associação de positividade para Phl p1 e Phl p5 caracteriza uma verdadeira alergia polínica para a subfamília *Pooideae*. Esse fato sugere que o diagnóstico e a imunoterapia específica também poderiam ser realizados com alérgenos recombinantes de *Phleum pratense* na população estudada⁵.

O diagnóstico de alergia molecular representa uma grande contribuição para a medicina personalizada, pois auxilia na avaliação da previsão de risco, gravidade da doença, sensibilização genuína/reatividade cruzada e na aplicação de estratégias no tratamento^{8,9}.

O diagnóstico molecular por componentes é usado para orientação à imunoterapia com pólen de gramíneas, em regiões do mundo onde as estações de pólen de gramíneas se sobrepõem, ao mesmo tempo, a outros tipos de pólen⁸. Entretanto, de modo distinto, não se identificam estudos associados em polissensibilizados, incluindo ácaros do pó domiciliar. Bases de dados consultadas: PubMed, Elsevier, usando as palavras-chaves como *grass pollen, sensitization, perennial symptoms, house dust mites, allergy, molecular diagnosis e immunotherapy*.

O objetivo principal é avaliar pacientes com rinite persistente por ácaros domésticos, associada à elevada sensibilização por pólen de gramíneas, sem sintomatologia estacional característica, ou de difícil caracterização, numa área com polinose. Usou-se o diagnóstico molecular por componentes para avaliação de verdadeiros alérgicos, como seleção, para uma possível imunoterapia específica a polens.

Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo, com análise de prontuários de pacientes em clínica de alergia e imunologia, em Caxias do Sul, RS, oriundos do município e das regiões próximas, possuindo clima e vegetação semelhantes, durante os anos de 2016 e 2017.

Foram incluídos 50 pacientes no estudo, os quais apresentavam rinite alérgica persistente por dois ou mais anos consecutivos, e os sintomas característicos (espirros, prurido, rinorreia, obstrução nasal) deveriam

ocorrer por dias consecutivos, por mais de uma hora, na maioria desses.

Os pacientes possuíam testes cutâneos imediatos de punctura com pápulas de ≥ 5 mm de diâmetro para ácaros domésticos: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*.

Para pólen de gramíneas mix e *Lolium*, as pápulas foram ≥ 7 mm, tendo, como controles, a solução salina e a histamina (10 mg/mL). Avaliou-se a dimensão das pápulas pela média de seus diâmetros ortogonais, em relação ao controle negativo (extratos fornecidos pelo Lab. FDA Allergenic/Immunotech - RJ).

Adotou-se o corte das dimensões das pápulas de forma aleatória para os ácaros (≥ 5 mm), confirmando o diagnóstico clínico de rinite persistente, associado aos sintomas. Entretanto, para o pólen de gramíneas adotou-se ≥ 7 mm, que caracteriza elevada sensibilização (sem sintomas estacionais), capaz de proporcionar confusão, necessitando do diagnóstico de uma verdadeira alergia.

Todos os pacientes (ou seus representantes legais) foram informados dos procedimentos e foi recebido consentimento, incluindo exame laboratorial, o que definiria verdadeira alergia aos polens e um possível tratamento futuro de precisão.

A característica desses pacientes era de não possuírem ou não definirem sintoma estacional durante o período de estação polínica de gramíneas (setembro a dezembro), de não estarem usando medicação que pudesse alterar os resultados dos testes, ou que houvessem anteriormente realizado imunoterapia específica com os alérgenos estudados.

Foi avaliada a presença de IgE específica no soro, através de diagnóstico molecular por componentes ImmunoCAP-ISAC (ThermoFischer Scientific), para os antígenos de Phl p1, Phl p5 e Cyn d1 em 100% dos pacientes.

Resultados

Dos pacientes estudados, 52% eram do sexo feminino; a idade variou entre 4 e 56 anos, com uma média de 26,6 e mediana de 25 anos.

O tempo dos sintomas foi igual ou superior a dois anos consecutivos, podendo, ou não, haver conjuntivite associada.

Houve 13 pacientes (26%) com diagnóstico positivo pelo menos a um dos antígenos pesquisados como Phl p1, Phl p5 e Cyn d1. Entretanto, na amostra

restrita, encontrou-se uma significativa mudança, sendo que somente 5 pacientes (10%) eram verdadeiramente alérgicos à subfamília (*Pooideae*) possuindo Phl p5 > Phl p1, enquanto 2 (4%) possuíam Cyn d1 > Phl p1, ou seja, eram alérgicos à subfamília *Chloridoideae* (Tabela 1).

Discussão

Estudos de aerobiologia identificam uma estação polínica por gramíneas no Sul do Brasil, durante a primavera^{1,10,11}. Isso coincide com a sintomatologia característica de polinose em pacientes previamente sensibilizados, repetindo-se anualmente.

Não existe, entre nós, uma sucessão de outros pólenes alergógenos importantes na natureza, como em outros países, principalmente no Hemisfério Norte. Entretanto, possuímos potentes alérgenos intradomiciliares como os ácaros, que podem gerar, na vida real, um fator de confusão de diagnóstico, quando associados aos polens de gramíneas não somente no Sul, mas também em algumas regiões do trópico brasileiro¹². Aqui se podem identificar os possíveis candidatos a uma medicina personalizada, ou seja, de precisão.

Em nosso meio, o monitoramento aéreo contínuo aconteceu por mais de uma década, através de coletor volumétrico de polens e esporos de fungos (Burkard), localizado no Campus-sede da Universidade de Caxias do Sul, RS. Entre os polens alergênicos, as gramíneas são os principais e podem alcançar elevadas concentrações no mês de novembro (primavera), entre 512 e 949 grãos/m³ de ar nessa área específica¹⁰.

Calcula-se que a maioria dos pacientes alérgicos a gramíneas apresente sintomas com níveis diários entre 30 e 50 grãos/m³ de ar. Esse número pode ser menor quando existe um processo inflamatório preexistente produzido por ácaros, semelhantemente ao que ocorre em estações polínicas sucessivas.

Pacientes sensibilizados a pólen de gramíneas, quando expostos a meio ambiente externo, terão sintomas de rinite associados a uma elevada frequência de conjuntivite caracterizada, principalmente, por intenso prurido ocular¹³.

O teste cutâneo de leitura imediata (punctura) permite confirmar, ou não, a sensibilização e a atopia quando associadas à história clínica e ao exame físico, que possibilitam o diagnóstico.

A presença de pápula com diâmetro médio igual ou maior que 3 mm, em relação ao controle negativo, associada a eritema circunscrito > 10 mm, caracteriza pacientes com sensibilização⁴. Os pacientes selecionados para inclusão no estudo, para os antígenos polínicos de gramíneas possuíam ≥ 7 mm de diâmetro médio, associado aos ácaros ≥ 5 mm. Admite-se que a elevada sensibilização ao pólen de gramíneas pode trazer dificuldade no diagnóstico, mesmo aos médicos mais experientes, já que existe associada rinite persistente.

Uma elevada sensibilização polínica, na vida real, pode ser incluída aos polens associados a antígenos perenes, em uma possível imunoterapia, sem um diagnóstico verdadeiro.

Os sintomas reflexivos obtidos via sintomatologia dos pacientes poderiam estar alterados pelo uso de máscaras durante o período da pandemia de COVID-19, fato que não ocorreu na época do estudo.

O teste de provocação nasal ou conjuntival com os alérgenos de gramíneas estaria indicado caso persistissem dúvidas em relação ao diagnóstico¹⁴. Em pacientes polissensibilizados, pode-se complementar com a dosagem de IgE específica (ImmunoCAP-ISAC), empregando-se componentes tais como Phl p1, Phl p5 e Cyn d1^{5,12}.

Cyn d1 (*Cynodon dactylon* - grama bermuda) é o alérgeno principal do pólen da subfamília *Chloridoideae*, largamente distribuída no Brasil e com elevado potencial alergênico¹².

A monossensibilização para Phl p1 está relacionada à identificação de baixos níveis de IgE para *Lolium*, quando realizados testes com extratos polínicos. Porém, IgE específica anti Phl p5 seria um verdadeiro biomarcador de alergia para a subfamília *Pooideae*, encontrada raramente como único sensibilizante^{5,6}. Resumindo, quando houver positividade IgE para a associação de Phl p5 > Phl p1, definidos por suas potências e frequências, considera-se a subfamília

Tabela 1

Amostra restringida a verdadeiros alérgicos: possíveis candidatos para a imunoterapia específica, em um grupo de 50 pacientes

Idade	Sexo	Phl p5	Phl p1	Cyn d1	Eosinófilos	IgE total*
26	M	3,37	4,53	26,8	2,5/129	393
41	F	27,3	21,1	3,46	0,5/46	198
37	F	0,1	0,1	2,16	1,4/155	1020
12	F	9,18	3,28	0,14	ND	582,7
26	F	33,8	19,8	3,74	7,4/438,82	108
4	M	45,1	34,8	10,6	10,4/1280	534
32	F	11,4	4,77	2,23	ND	144

■ Grupo de pacientes com alergia a pólen de gramíneas: n = 7 (14% do total).

■ Monossensibilização a *Cynodon* (Cyn d1).

ISU - ISAC Standardized Units	Classe		
	< 0,3		
> 0,3 a ≤ 1	■		Baixo
> 1 a ≤ 15	■	■	Moderado
> 15	■	■	Alto

* Grau de sensibilização KU/L - ImmunoCAP.

Pooideae como causa de alergia polínica⁵. O mesmo ocorre para a subfamília *Chloridoideae* quando Cyn d1 > Phl p1.

O diagnóstico molecular por componentes tem sido sugerido para facilitar a identificação de verdadeiros alérgenos causando doença e a prescrição de imunoterapia específica⁹. Essa informação poderia ser estendida ao paciente.

As discrepâncias entre os resultados obtidos pelos extratos usados nos testes de punctura e aqueles do diagnóstico molecular, são, possivelmente, devido à reação cruzada entre alérgenos de espécies de plantas não relatadas, tais como as profilinas e outros alérgenos⁹.

Conclusão

Testes moleculares para gramíneas, restritos a Phl p1, Phl p5 e Cyn d1, podem ser incluídos em caso de dúvidas. Existiria uma mais precisa indicação de imunoterapia e diminuição de custos, em pacientes polissensibilizados de difícil diagnóstico, não somente no Sul, como em outras regiões específicas do Brasil.

Referências

1. Lorscheitter ML, Vieira FM, Oliveira F. Conteúdo polínico atmosférico na cidade de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul – Brasil e sua correlação alérgica. Bol IG-USP. 1986;17:131-9.
2. Rosário Filho NA. Reflexões sobre polinose: 20 anos de experiência. Rev bras alerg imunopatol. 1997;20:210-3.
3. Sakano E, Sarinho ES, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Kuschnir F, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis – an update on allergic rhinitis. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:3-14.

4. Anca MC, Bousquet J, Demoly P. Principles of Allergy Diagnosis. In: O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A, eds. Middleton's Allergy Essentials. Elsevier; 2017. p.117-31.
5. Moreira PF, Gangl K, Vieira FA, Ynoue LH, Linhart B, Flicker S, et al. Allergen Microarray Indicates Pooideae Sensitization in Brazilian Grass Pollen Allergic Patients. PLoS One. 2015;10(6):e0128402.
6. Bernardes CT, Moreira PF, Sopelete MC, Vieira FA, Sung SS, Silva DA, et al. IgE cross-reactivity between Lolium multiflorum and commercial grass pollen allergen extracts in Brazilian patients with pollinosis. Braz J Med Biol Res. 2010;43:166-75.
7. Popescu FD. Molecular biomarkers to grass pollen immunotherapy. World J Methodol. 2014;4:26-45.
8. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-Garcia M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. Allergy. 2012;709-11.
9. Saltabayeva U, Garib V, Morenko M, Rosenson R, Ispayeva Z, Gatauova M, et al. Greater Real – life diagnostics efficacy of allergen molecule-based diagnosis for prescription of immunotherapy in area with multiple pollen exposure. Int Arch Allergy Immunol. 2017;173:93-8.
10. Vergamini SM, Zoppas BCDA, Valencia-Barrera RM, Fernández González D. Dinâmica aeropalínológica de Gramineae na cidade de Caxias do Sul, RS. Rev bras alerg imunopatol. 2006;29:14-7.
11. Rosário Filho NA. Contagem de polens aéreos na cidade de Curitiba. Rev bras alerg imunopatol. 1983;6:12-5.
12. Vieira FM. Diagnóstico molecular por componentes e polinose por gramíneas no trópico brasileiro: uma nova mira no alvo. Rev bras alerg imunopatol. 2014;2(6):248-9.
13. Vieira FAM, Motta VT. Conjuntivite alérgica polínica em Caxias do Sul, Brasil. Rev. bras alerg imunopatol. 2008;31:56-9.
14. Vieira FAM, Wandalsen GF, Matsumoto FY. Teste de provocação nasal com alérgenos. In: Solé D, Rosário Filho NA, Rubini NPM. Compêndio de alergia e imunologia clínica. Editora dos Editores; 2021. p.595-601.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Francisco Machado Vieira
E-mail: famvieira@hotmail.com