

Alergia ao pólen de gramíneas: "back to the future"

Nelson A. Rosário Filho*

"Taking all the circumstances into account it is highly probable that hay-fever was at one time altogether unknown, and is tolerably certain that it has not only been much frequent of the late, but that, as population increases and as civilisation and education advance, the disorder will become more common that is at present time."

Charles Blackley, 1873.

Quando se escreve um artigo para periódicos científicos e as referências bibliográficas são extraídas de bases de dados ou quando é utilizado um gerenciador de referências, somente artigos publicados em revistas indexadas são armazenados no banco de dados. Os artigos selecionados passaram por crivo editorial de revisores qualificados e que seguem padrões internacionais de evidência científica. No entanto, este ideal pode perder algumas informações históricas, publicadas em periódicos não indexados, úteis para o crescimento do conhecimento local e para evitar repetições desnecessárias de experimentos e estudos clínicos. A introdução de novas técnicas de diagnóstico ou tratamento obriga à atualização de conceitos e adaptação de condutas que revertam em benefício aos pacientes. É assim que a doença polínica sofreu aprimoramento desde suas raízes até os dias atuais. Por exemplo, a técnica secular de contagem de polens aéreos por método gravimétrico foi substituída pela contagem do número de grãos de pólen por m³ de ar, método aerobiológico mais acurado e melhor relacionado à presença de sintomas na população. Este estabeleceu o mínimo de 10 polens m³ para o desencadeamento de sintomas em indivíduos sensibilizados. Como o pólen contém material alergênico, o racional desenvolvido pelo projeto da Comunidade Europeia, conhecido como HIALINE, é a determinação quantitativa por método de ELISA da carga dos alérgenos principais de pólen na atmosfera^{1,2}.

Não basta o pólen estar em dispersão, mas há que se demonstrar que seus alérgenos estão presentes no ar.

Os testes cutâneos alérgicos eram executados por via intradérmica até 1975, quando Jack Pepys³ popularizou o teste por punção, com menor desconforto e mais seguro para o paciente, especialmente em crianças e quando é testado

um número maior de antígenos. Aqui estão dois exemplos que mudaram o estudo da polinose e que certamente não foram antecipados por Charles Blackley, quando em 1873 apresentou à comunidade pela primeira vez a descrição completa da doença polínica e como chegou à identificação da gramínea que a causava, do pólen como causa de sintomas, e do diagnóstico por testes cutâneos e por provocação conjuntival com o pólen⁴.

Assim se sucedeu com o alérgeno: no início era o pólen em si, depois o extrato alergênico do pólen, com sua concentração em peso/volume. A biologia molecular contribuiu para a identificação dos componentes alergênicos de diferentes alérgenos inaláveis ou alimentares. As frações foram testadas em indivíduos alérgicos e as mais importantes por causarem maior frequência de reações, identificadas como os alérgenos principais.

A flora alergênica muda com os movimentos migratórios que carregam consigo plantas alergênicas, como foi o caso do *Lolium*, uma gramínea trazida com imigrantes europeus, haja vista sua distribuição em estados do Sul, de intensa imigração de italianos e alemães no século passado, pois não é nativa do Brasil, mas se adaptou às condições locais de clima. Este fato foi observado também em imigrantes do Norte da Itália⁵.

Durante a Segunda Guerra Mundial os norte-americanos introduziram *Ambrosia (ragweed)* na Europa, e que nos dias atuais causa polinose na França e em outros países. Não estranharia se *ragweed* existisse no Rio Grande do Norte, onde houve também uma base aérea dos aliados. As mudanças climáticas e a poluição atmosférica têm aumentado as taxas de polinização, além de se iniciar mais cedo e prolongar o período de polinização das plantas. As mudanças climáticas antropogênicas alteram a fisiologia vegetal e suas consequências para o homem. O acúmulo de gases, particularmente CO₂, tem dois efeitos fundamentais sobre a biologia das plantas: 1) o aumento médio das temperaturas da superfície da terra, com efeitos subsequentes sobre o clima, precipitação pluviométrica e eventos climáticos extremos; 2) o CO₂ estimula diretamente a fotossíntese e o crescimento das plantas. Ambos os efeitos alteram a biologia das plantas e seus efeitos sobre a aerobiologia e doenças alérgicas no homem⁶⁻¹¹.

* Professor Titular de Pediatria, Universidade Federal do Paraná.
E-mail: nelson.rosario@ufpr.br

Áreas mais extensas de plantio de azevém, aveia negra e o cultivo de outras gramíneas de potencial alergênico estão mudando as características clínicas da rinoconjuntivite alérgica sazonal: sintomas surgem atualmente a partir de agosto e podem prolongar-se até março^{12,13}.

Em alguns locais verifica-se a presença do pólen de gramíneas em menor quantidade ao longo de todo o ano, e os pacientes poderiam ter sintomas perenes, também fora dos meses de primavera^{14,15}.

Ainda assim, o pólen não é alérgeno perene em Curitiba, o que justifica as diferenças regionais e estimula novas pesquisas sobre o assunto¹⁶. Portanto é essencial a verificação periódica nas diferentes regiões de nosso país, das variações da flora alergênica, dispersão de seus polens e sensibilização alérgica da população.

Os primeiros casos de polinose descritos no Brasil foram baseados em observação clínica da presença de sintomas nasais, oculares e de asma de ocorrência rigorosamente sazonal, confirmados pela concordância da dispersão sazonal de polens de gramíneas verificada por método de precipitação gravimétrica e respaldados pela confirmação da sensibilização IgE específica pela determinação de anticorpos no sangue pelo RAST e por testes cutâneos de leitura imediata a diferentes espécies de gramíneas¹⁷.

Os extratos usados eram de *Lolium multiflorum*, *Poa annua*, *Paspalum notatum*, *Phleum pratense* e *Cynodon dactylon*. Os resultados dos testes indicavam que os pacientes reagiam fortemente com frequência decrescente às diferentes espécies, respectivamente 97%, 83%, 78%, 70% e 47%, mas a maioria era sensibilizada ao *Lolium*. Com isto ficou evidente a importância clínica do azevém, mas também a necessidade de se testar diferentes espécies que tinham determinantes antigênicos específicos e outros com reação cruzada. Apesar do *Lolium multiflorum* ser a principal gramínea causadora da polinose, outras espécies como *Poa annua*, *Paspalum notatum* e *Cynodon dactylon* foram devidamente destacadas como espécies que entravam em cena, justificando a manutenção dos sintomas além dos meses de setembro a dezembro, e a intensificação dos sintomas alérgicos com o passar dos anos. Por que é importante para o clínico a presença de IgE específica para estas espécies? Porque estas espécies têm antígenos específicos, ao contrário de *Lolium* que reagem extensamente com outras poaceas, como por exemplo, *Phleum pratense*. Polinose é a doença alérgica respiratória melhor estudada em aspectos diagnósticos e imunoterápicos. Imunoterapia específica subcutânea ou sublingual com mistura de espécies de gramíneas é eficaz. Alguns pacientes nossos têm utilizado comprimidos de dissolução sublingual comercializados na Europa, com resultado satisfatório para controle de sintomas sazonais de alergia a gramíneas^{13,17-19}.

Vieira, Braga e Ferreira²⁰ avaliaram a sensibilização por *Cynodon dactylon* e *Paspalum notatum* em indivíduos com polinose em Caxias do Sul e Santo Ângelo (RS) e todos com sensibilização por *Lolium*. Testes cutâneos (provavelmente por punção) positivos às duas espécies ocorreram respectivamente em ambas as cidades: Caxias (Cyn d 74,6% e Pas n 87,3%), Santo Ângelo (Cyn d 80% e Pas n 51,3%). Os autores concluem sugerindo, no Sul do Brasil, acrescentar-

se os antígenos polínicos destas duas espécies à bateria de extratos para testes cutâneos, ou a determinação da IgE sérica específica para ambas. Apesar das diferenças de frequência de sensibilização, a intensidade observada pelo diâmetro das pápulas ao teste cutâneo foi semelhante a ambas as gramíneas.

Estes resultados motivaram esta correspondência, pois corroboram a observação pioneira com extratos de cinco espécies de gramíneas pertencentes a três subfamílias diferentes, mas talvez tenha passado despercebida pelos autores.

Sensibilização alérgica em corte transversal de 1.549 crianças asmáticas atendidas em primeira consulta durante período de 5 anos na Unidade de Alergia Pediátrica, do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná revelou que 19,1% tinham teste cutâneo alérgico positivo a extrato de *Lolium perenne* (IPI ASAC-Brasil), sem no entanto exibirem sintomas de doença alérgica sazonal²¹. Araújo e colaboradores²², no Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia realizado em Fortaleza, em 2011, apresentaram resultados de pesquisa desenvolvida na Universidade Federal do Paraná em parceria com o laboratório do Dr. Adriano Mari, da Universidade de Roma. A análise de amostras de soro de crianças com rinite alérgica persistente, não sazonal, feita pelo método ImmunoCAP-ISAC para 103 alérgenos, incluía os da gramínea *Phleum pratense*. *Phleum* é uma poacea como *Lolium* e que exhibe extensa reatividade alérgica cruzada com esta. Os sujeitos com alergia foram divididos em dois grupos de acordo com a positividade ao teste com *Lolium* e comparados à positividade pelo ImmunoCAP ISAC aos alérgenos Cyn d1, Phl p 1, Phl p 2, Phl p 4, Phl p 5, Phl p 6, Phl p 7, Phl p 11 e Phl p 12. A reatividade cutânea pelo *prick* teste a extratos de *Lolium* foi 14,8%. A positividade do ISAC ao Cyn d 1 foi 16,8%, enquanto que aos diferentes alérgenos de *Phleum* foi de 14,8% ao Phl p 1, 12,9% ao Phl p 4 e variando entre 0,9% e 2,9% aos demais. Anticorpos IgE específicos foram detectados por ISAC ao Cyn d 1 em 17 pacientes, dos quais 9 (53%) não tinham teste cutâneo positivo ao *Lolium*, indicando sensibilização somente ao *Cynodon*.

Portanto, resultados de testes cutâneos alérgicos ou determinação de anticorpos IgE no soro indicam tão somente sensibilização alérgica, sem que isto implique em reatividade clínica.

Objetivamente é possível estabelecer se há relação da sensibilização com o aparecimento de sintomas, por testes de provocação em órgãos de choque, por exemplo na mucosa nasal, conjuntival ou brônquica. Diluições sucessivas na proporção 1:2 de extrato alérgico padronizado contendo 400 µg Phl p 1 /mL, alérgeno de *Phleum pratense* com reação cruzada com *Lolium*, foram instiladas na conjuntiva de pacientes com rinoconjuntivite alérgica sazonal. Titulação de diluições do mesmo extrato foram usadas em testes cutâneos alérgicos por punção. Reações positivas foram observadas em 94% dos testes, todos realizados fora da estação polínica e sem o uso de medicações antialérgicas. Em 68 pacientes (88%), sintomas nasais, espirros, congestão nasal e rinorreia ocorreram com o teste de provocação conjuntival, mas cederam espontaneamente em 1 hora²³.

O teste é um modelo experimental que pode ser reproduzido com o objetivo de determinar se a sensibilização mediada por IgE específica determina o aparecimento de sintomas quando o indivíduo se expõe ao alérgeno. No entanto, todo teste de provocação com alérgeno se acompanha do risco de manifestações sistêmicas²⁴.

Estudos de epigenética poderão esclarecer porque alguns pacientes são monossensibilizados ao pólen de gramíneas e outros exibem sensibilização múltipla a outros alérgenos inaláveis. Uma maneira de prevenção e intervenção direta no controle do expressivo aumento da prevalência de rinoconjuntivite alérgica poderia ser a introdução de espécies geneticamente modificadas para produzir pólen sem os alérgenos principais.

Revedo nossa experiência com alergia ao pólen de gramíneas, reforçamos as seguintes recomendações aos alergistas que atuam no Sul do Brasil:

- Usar o termo alergia a gramíneas para pacientes com alergia (rinoconjuntivite e/ou asma) de ocorrência sazonal conforme descrito há muitos anos nas observações pioneiras de polinose e confirmado em outras cidades dos estados do Sul do Brasil. *Lolium* é a mais importante, mas não é a única espécie de gramíneas que causa sintomas²⁵. Polinose continua mais frequente em adultos do que em crianças, embora a sensibilização possa começar na infância. Outras plantas podem causar alergia respiratória, mas em menor frequência;
- É possível que alguns indivíduos tenham sintomas que se manifestam antes de setembro, e que persistam ou apresentem nova exacerbação em março/abril, dependendo da polinização de gramíneas;
- O clínico deve ter habilidade e dispor de recursos diagnósticos para diferenciar entre sensibilização e alergia clínica a gramíneas. Não basta ter testes cutâneos positivos a extratos alergênicos mistos de gramíneas para o diagnóstico de polinose, mas testar diferentes espécies que tenham componentes alergênicos específicos que não produzam reação cruzada entre si. Deve utilizar extratos alergênicos de espécies como *Cynodon dactylon*, *Paspalum notatum* e *Lolium (multiflorum ou perenne)* para cobrir a imensa maioria de alergia a pólen nos estados do Sul do Brasil. Isto é fundamental para compor o extrato para imunoterapia específica;
- Insistimos sempre que, para estudar polinose, é essencial: conhecer a flora anemófila alergênica local, verificar a dispersão de polens aéreos na região, identificar os casos com exacerbações ou sintomas únicos de ocorrência sazonal e documentar a sensibilização IgE específica correlacionada à clínica²⁶;
- A dispersão de polens ou seus alérgenos e a distribuição da flora de potencial alergênico têm que ser revistas periodicamente nos locais onde o médico alergista atua.

Referências

1. Buters J, Kasche A, Weichenmeier I, Schober W, Klaus S, Traidl-Hoffmann C, et al. Year-to-Year Variation in Release of Bet v 1 Allergen from Birch Pollen: Evidence for Geographical Differences between West and South Germany. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;145:122-30.
2. Buters J, Weichenmeier I, Ochs S, Pusch G, Kreyling W, Boere AJ, et al. The allergen Bet v 1 in fractions of ambient air deviates from birch pollen counts. *Allergy* 2010;65:850-8.
3. Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975;14:412-8.
4. Blackley CH. Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus (hay-fever or hay-asthma). London, 1873.
5. Lombardi C, Penagos M, Senna G. The clinical characteristics of respiratory allergy in immigrants in northern Italy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:231-4.
6. Ziska LH, Beggs PJ. Anthropogenic climate change and allergen exposure: The role of plant biology. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:27-32.
7. Frei T, Gassner E. Climate change and its impact on birch pollen quantities and the start of the pollen season: an example from Switzerland for the period 1969-2006. *Int J Biometeorol* 2008;52:667-74.
8. Wayne P, Foster S, Connolly J. Production of allergenic pollen by ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) is increased in CO₂-enriched atmospheres. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:279-82.
9. Ziska LH, Gebhard DE, Frenz DA, et al. Cities as harbingers of climate change: common ragweed, urbanization, and public health. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:290-5.
10. Stach A, Emberlin J, Smith M, et al. Factors that determine the severity of *Betula* spp. pollen seasons in Poland (Poznan and Krakow) and the United Kingdom (Worcester and London). *Int J Biometeorol* 2008;52:311-21.
11. D'Amato G, Rottem M, Dahl R, Blaiss MS, Ridolo E, Cecchi L, et al. Climate Change, Migration, and Allergic Respiratory Diseases: An Update for the Allergist. *WAO Journal* 2011;4:121-5.
12. Vieira FAM, Ferreira EN, Matter LB. A prevalência de polinose está associada com a cultura de *Lolium multiflorum*? *Rev bras alerg imunopatol* 2005;28:47-52.
13. Rosário Filho NA. Atualização sobre polinose: Um problema médico e ecológico recente no Brasil. *Rev bras alerg imunopatol* 1989;12:104-8.
14. Bernd LA, Lorscheitter ML. Polens aéreos em Porto Alegre: estudo da chuva polínica e relação com manifestações clínicas. *Rev AMRIGS* 1992;36:230-5.
15. Vergamini SM, Zoppas BC, Valencia-Barrera RM, Fernández-González D. Dinâmica aeropolinológica de Gramínea na cidade de Caxias do Sul, RS. *Rev bras alerg imunopatol* 2006;29:14-7.
16. Rosário Filho NA. Contagem de polens aéreos na Cidade de Curitiba. *Rev bras alerg imunopatol* 1983;6:12-5.
17. Rosário Filho NA. Análise de 50 casos de polinose por gramíneas. *Rev bras alerg imunopatol* 1987;10:25-9.
18. Rosário Filho NA. Pollinosis in Brazil: changing concepts. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:819-20.
19. Rosário Filho NA. Reflexões sobre polinose: 20 anos de experiência. *Rev bras alerg imunopatol* 1997;20:210-3.
20. Vieira FM, Braga GL, Ferreira EM. *Cynodon dactylon* e *Paspalum notatum*: revisar conceitos de sensibilização polínica por gramíneas no Sul do Brasil? *Rev bras alerg imunopatol* 2011;34:218-9.
21. Chong Neto HJ, Rosário NA, Westphal GLC, Riedi CA, Santos HLBS. Allergic conjunctivitis in asthmatic children: as common as underreported. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:398-9.
22. Araujo L, Souza C, Palazzo P, Liso M, Chong Neto HJ, Mari A, et al. Comparação entre positividade ao teste cutâneo alérgico para *Lolium multiflorum* e IgE específica por microarray (ImmunoCAP ISAC) para Cyn d e Phl p em pacientes com rinite. *Rev bras alerg imunopatol* 2011;34:120.
23. Mourão EM, Rosario NA, Silva L, Shimakura SE. Ocular symptoms in nonspecific conjunctival hyperreactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:29-34.
24. Mourão EM, Rosario NA. Adverse reactions to the allergen conjunctival provocation test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:372-3.
25. Rosario Filho NA. Epidemiologia da polinose no Sul do Brasil. *Rev bras alerg imunopatol* 2009;32:209-10.
26. Dutra BM, Rosario Filho NA, Zavadniak AF. Alérgenos inaláveis em Curitiba: uma revisão de sua relevância clínica. *Rev bras alerg imunopatol* 2001;24:189-95.