



**Diagnóstico molecular
por componentes e polinose
por gramíneas no trópico brasileiro:
"uma nova mira no alvo"**

Braz J Allergy Immunol. 2014;2(6):248-9.

Prezada Editora,

O pólen de gramíneas (família *Poaceae*) representa uma causa de morbidade por alergia em todo o mundo, principalmente em regiões de clima temperado. O mesmo não se pode generalizar para a grande área tropical do Brasil, distinta em geografia e clima daquela encontrada no Sul do País.

Nas últimas décadas, em várias regiões do trópico brasileiro ocorre o desmatamento de espécies nativas, o domínio da terra com novas técnicas de agricultura e pecuária em larga escala, a propagação de gramíneas invasoras com potencial alergênico nas cidades e no campo, e mudanças climáticas, incluindo o possível aumento da biomassa de polens pelo aquecimento global. Esse conjunto de eventos permite a alergistas revisarem uma possível doença polínica atual, especialmente afastada do litoral e sem influência marítima.

No meio ambiente tropical brasileiro, a maioria dos pacientes com rinoconjuntivite e/ou asma estão sensibilizados aos alérgenos perenes, principalmente aos ácaros do pó domiciliar. Entretanto, de modo eventual, poderão estar sensibilizados a múltiplos antígenos polínicos de gramíneas, como em Uberlândia, MG¹.

Uma interrogação torna-se pertinente: estarão os polens influenciando nos sintomas? No trópico não existe uma estação polínica longa e bem definida, como ocorre nos climas temperado e mesmo subtropical, em que um inverno de baixas temperaturas é seguido por uma primavera característica, sendo fácil identificar os sintomas que se repetem anualmente.

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 específica².

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). Afora os inúmeros componentes alergênicos do painel (muitos não presentes no Brasil), pode-se observar a presença daqueles com reatividade cruzada.

O método inclui a gramínea *Phleum pratense* (subfamília *Pooideae*), não encontrada no Brasil, entretanto com extensa reatividade cruzada com o *Lolium multiflorum* (azevém), nosso principal antígeno polínico no Sul do País^{3,4}. Um grupo de 78 pacientes com polinose por gramíneas (100% sensibilizados ao *Lolium multiflorum*), na área de Caxias do Sul, RS, obteve através do diagnóstico molecular por componentes, positividade de IgE para: Phl p 1 (95%), Phl p 5 (82%), Phl p 2 (76%), seguidos por Phl p 4 (64%), Phl p 11 (18%), Phl p 12(18%) e Cyn d 1(85%)³.

Anticorpos IgE para alérgenos recombinantes Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5, e Phl p 6 são biomarcadores de uma verdadeira sensibilização para a família *Poaceae*⁵. Cyn d 1 é o alérgeno principal do pólen da gramínea *Cynodon dactylon*, denominada "grama bermuda", que pertence à subfamília *Chloridoideae*. Esta gramínea é considerada uma excelente pastagem, afora o fato de também ser usada em áreas de paisagismo, adaptada ao clima tropical, de rápido crescimento e propagação, podendo, outrossim, ser considerada como uma invasora ou infestante.

Não estão incluídos no painel alérgenos de *Paspalum notatum* ou "grama Bahia" da subfamília *Panicoideae*, assim como alérgenos da espécie congênere *Sorghum halepense* (capim-massambará), denominada "Johnson grass" pelos americanos. Esta gramínea é adaptada a climas quentes, é resistente ao estresse hídrico, possui elevado potencial alergênico e é citada pela literatura agrônômica como uma infestante em lavouras anuais e perenes, principalmente em regiões onde predomina o calor. Não se deve confundir-la com o *Sorghum bicolor* (sorgo granífero), um híbrido, largamente cultivado para produção de sementes ou forragem, adaptado ao calor. Possui pequena polinização anemófila e elevada autopolinização.

No ambiente tropical, as gramíneas são abundantes, em alguns casos com epitopos originários de carboidratos, não expressando sintomas de alergia clinicamente relevantes, como em casos de resposta IgE a Phl p 4

e, em parte a Cyn d 1 (beta expansina). Entretanto, quando não há resposta IgE a Phl p 5 (ribonuclease), e estiver presente IgE a Cyn d 1 associada a IgE a Phl p 1 e for superior à mesma, ou aparecer de forma isolada, indicaria sensibilização primária com doença^{2,5}.

A monossensibilização para Phl p 1 está relacionada à identificação de baixos níveis de IgE para *Lolium*, quando realizados testes com extratos polínicos. Porém, IgE específica anti Phl p 5 seria um verdadeiro biomarcador de alergia para a subfamília *Pooideae*, encontrada raramente como único sensibilizante². Resumindo, quando houver positividade IgE para a associação de Phl p 1 + Phl p 5, definidos por suas potências e frequências, considera-se a subfamília *Pooideae* como causa de alergia polínica.

O grupo 5 de alérgenos está restrito à subfamília *Pooideae*, existindo uma limitada reatividade cruzada com as gramíneas tropicais e subtropicais, *Cynodon* e *Paspalum*⁵. Em avaliações no trópico, sugere-se complementar a afirmativa de alergia clínica à subfamília *Pooideae* se houver *prick test* positivo (pápula > 5 mm em relação ao controle negativo) para *Lolium*, associado a um teste de provocação nasal controlado com placebo positivo. Poderiam anteceder ao ISAC na seleção de pacientes, destinados a comparações particulares “par a par” nos resultados. O *Lolium* existe em climas temperados e subtropicais, entretanto por sua elevada alergenicidade e reatividade cruzada, pode servir como um marcador biológico para as gramíneas da grande subfamília *Pooideae*^{3,4}.

O diagnóstico de alergia por componentes em 51 pacientes com asma e/ou rinite, alérgicos a ácaros e baratas em Ribeirão Preto, SP, revelou 6 (12%) pacientes com IgE positiva para Cyn d 1 e ausência de positividade a Phl p 5⁶. Coincidentemente, “olhando-se a outra face da moeda”, isso indicaria uma sensibilização primária a *Cynodon*. Considera-se, basicamente quando houver ausência de IgE para Phl p 1. Por outro lado, a positividade para IgE anti Phl p 5, caso houvesse, demonstraria uma dupla sensibilização (*Pooideae* + *Chloridoideae*)⁵.

Não é intenção no momento saber quais seriam as moléculas para uma futura imunoterapia específica. Isso particularmente aplica-se onde existem estações polínicas sucessivas, e os pacientes encontram-se polisensibilizados, sendo difícil, portanto, de se estabelecer

o diagnóstico etiológico principal para os alérgenos. O ISAC viria, em parte, substituir a aerobiologia pela falta de conhecimento das espécies e as concentrações polínicas (por m³ de ar) acessíveis à inalação por pacientes em nosso ambiente tropical. Estima-se que em um raio de aproximadamente 20 km os polens repetem-se em relação ao local de coleta, e o mesmo poderia se aplicar aos pacientes.

O ISAC é uma metodologia relativamente dispendiosa, e requer algum grau de conhecimento para sua interpretação. Estudos multicêntricos, envolvendo diversas regiões brasileiras no trópico, são um desafio de logística, devendo ser avaliados e direcionados especialmente no ambiente universitário, de maneira a produzirem resultados práticos e multiplicadores para os alergistas. “Espera-se!”. Por outro lado, individual ou coletivamente, “estudos piloto” seriam bem-vindos, a fim de viabilizar um melhor entendimento de uma “desconhecida” e possível doença polínica.

Francisco M. Vieira, MD

Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS

E-mail: famvieira@hotmail.com

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

REFERÊNCIAS

1. Sopelete MC, José Vaz LA, Taketomi EA. Sensitization to *Cynodon dactylon* and *Paspalum notatum* grass pollens in pollinosis patients in Uberlandia, Minas Gerais. Abstracts of WAO International Scientific Conference; 2014 December 6-9; Rio de Janeiro, Brazil.
2. Panzner P, Vachová M, Vitovcová P, Bradská P, Vlas T. A comprehensive analysis of middle-European molecular sensitization profiles to pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164:74-82.
3. Moreira PF, Gangl K, Vieira F de A, Ynoue LH, Linhart B, Flicker S, et al. (2015) Allergen Microarray Indicates *Pooideae* Sensitization in Brazilian Grass Pollen Allergic Patients. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128402.
4. 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.
5. Popescu FD. Molecular biomarkers to grass pollen immunotherapy. *World J Methodol*. 2014;4:26-45.
6. Bardini Alves G. Diagnóstico de alergia por componentes em pacientes com asma e/ou rinite alérgicos a ácaros e barata: relevância clínica. [dissertação de mestrado]. Ribeirão Preto(SP): Universidade de São Paulo, 2013.