

Laboratório de Educação Profissional em Técnicas Laboratoriais em
Saúde

Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio

Fundação Oswaldo Cruz

Juliana Senra Schubert

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DE INDIVÍDUOS
ESPLENECTOMIZADOS FRENTE A INFECÇÕES POR
BACTÉRIAS ENCAPSULADAS

Rio de Janeiro

2013

Juliana Senra Schubert

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DE INDIVÍDUOS
ESPLENECTOMIZADOS FRENTE A INFECÇÕES POR
BACTÉRIAS ENCAPSULADAS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio como
requisito parcial para aprovação no
curso técnico de nível médio em saúde
com habilitação em Análises Clínicas.

Orientadora: Flávia Coelho Ribeiro
Mendonça

Co-orientadora: Fernanda Nunes Santos

Rio de Janeiro

2013

Juliana Senra Schubert

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DE INDIVÍDUOS
ESPLENECTOMIZADOS FRENTE A INFECÇÕES POR
BACTÉRIAS ENCAPSULADAS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio como
requisito parcial para aprovação no
curso técnico de nível médio em saúde
com habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Selma Majerowicz

Fernanda Nunes – Co-orientadora

Flávia Coelho – Orientadora

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pela confiança que sempre depositaram em mim, pelo amor incondicional e por serem minha fonte inesgotável de aprendizado e inspiração.

Ao meu irmão, por ser meu grande companheiro desde o dia em que nasceu e por me fazer rir com seu senso de humor peculiar.

Aos meus avós, meus padrinhos, tios e primos, por sempre torcerem por mim e vibrarem com minhas conquistas.

Ao meu namorado, por seu companheirismo, carinho, amor e, claro, paciência, principalmente para ouvir minhas preocupações e dilemas ao telefone.

À minha orientadora, Flávia Coelho, pelo aprendizado que me proporcionou ao longo da elaboração deste trabalho e pela experiência de ter sido sua orientanda.

À minha co-orientadora, Fernanda Santos, que enriqueceu meu trabalho com suas correções e sugestões.

Aos meus amigos da Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, por terem tornado meus dias, ao longo de três anos, muito mais felizes.

Aos meus professores da Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, pelo conhecimento de mundo que me forneceram ao longo de minha passagem pela instituição.

Ao CNPQ, pelo apoio financeiro.

A Deus, por iluminar meu caminho e me guiar em todos os momentos de minha vida.

Muito obrigada a todos!

RESUMO

O baço desempenha função imunológica e hemocaterética, sendo o principal órgão envolvido na ação imunológica a antígenos invasores da circulação sanguínea, removendo-os através da fagocitose. No entanto, alguns indivíduos necessitam remover o seu baço, seja devido a razões terapêuticas ou a lesões. Pacientes esplenectomizados são mais vulneráveis a infecções causadas por bactérias encapsuladas por conta, principalmente, da dificuldade de se realizar a fagocitose destes organismos, já que eles seriam opsonizados no baço. A suscetibilidade destas pessoas pode levar ao desenvolvimento de sepse, a qual pode ser fatal, especialmente nos indivíduos cuja imunidade não se encontra tão desenvolvida. Assim, dados os riscos infecciosos associados à esplenectomia, é extremamente importante estudar a reorganização do sistema imunológico na ausência do baço, já que é afetado de maneira global nessa condição.

Palavras-chave: Esplenectomia. Bactéria Encapsulada. Baço.

JUSTIFICATIVA

O baço é um órgão linfoide secundário importante na imunidade do organismo, já que é responsável pela depuração de antígenos que se infiltram na circulação sanguínea. Ele também propicia a produção precoce de anticorpos em resposta a diversas partículas antigênicas, além de ser um dos principais locais em que a atividade fagocitária ocorre por conta da abundante presença de macrófagos. Assim, sua remoção pode ser muito prejudicial no sentido em que deixa o indivíduo vulnerável a determinados tipos de infecções, especialmente as causadas por bactérias encapsuladas.

O risco mais notável da esplenectomia é o desenvolvimento de infecções fulminantes, por conta da maior vulnerabilidade a sepses. As infecções fulminantes costumam ocorrer desde poucos dias após a remoção do baço até vários anos, sendo mais frequentes dentro dos primeiros dois anos – 50% a 70% de todos os casos e até 80% em crianças. Esses processos infecciosos podem chegar a ser fatais, especialmente em pacientes cujo sistema imune não está completamente desenvolvido ou se encontra debilitado. Nesses casos, alguns anticorpos específicos podem estar ausentes e esses indivíduos dependem da atividade fagocitária, a qual estará prejudicada, já que o baço é o principal órgão onde ocorre a fagocitose de agentes opsonizados.

Com reconhecimento dos riscos infecciosos associados à esplenectomia, a realização deste procedimento - até certo período efetuado indiscriminadamente - passou a ser mais criteriosa. As abordagens cirúrgicas tendem a ser mais conservadoras, principalmente nas situações de trauma abdominal e neoplasias, optando-se, sempre que possível, pela remoção parcial do órgão. Em muitas situações, entretanto, a esplenectomia ainda é necessária, como no tratamento das anemias hemolíticas hereditárias e doença de Hodgkin¹. Portanto, é extremamente importante que se estude a reorganização do sistema imunológico na ausência desse órgão, já que ele é afetado de maneira global em pacientes esplenectomizados.

¹ Forma de câncer que se origina nos linfonodos (INCA).

METODOLOGIA

A metodologia desse projeto fundamenta-se em levantamento bibliográfico sobre o tema proposto, de maneira que este permita estudar a resposta imune de indivíduos esplenectomizados frente a infecções por bactérias encapsuladas. Nesta perspectiva, serão realizadas pesquisas de dados em livros, artigos, sítios eletrônicos e periódicos da literatura específica.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1 Corte histológico do baço.....	14
Ilustração 2 Imunidade inata e adaptativa.....	19
Ilustração 3 Ilustração do evento quimiotático.....	22
Ilustração 4 Ilustração da destruição de um agente no interior de um fagócito.....	23
Ilustração 5 Mecanismos de proteção mediados por anticorpos.....	27
Ilustração 6 Secção transversal do baço.....	30
Ilustração 7 Diagrama esquemático do baço ilustrando.....	32
Ilustração 8 Visão esquemática da polpa branca.....	32
Ilustração 9 Segregação anatômica e tipos celulares da polpa branca.....	34
Ilustração 10 Corpúsculos de Howell-Jolly presentes em esfregaço sanguíneo.....	40
Ilustração 11 Gráfico com os níveis de produção de Imunoglobulinas em camundongos do grupo controle (com o baço) e em camundongos esplenectomizados.....	42
Ilustração 12 Fotomicrografia de tecido esplênico recuperado após 15 dias.....	47
Ilustração 13 Fotomicrografia de tecido esplênico recuperado após 45 dias.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características das principais bactérias causadoras da IFPE.....	37
Tabela 2	Análise descritiva dos percentuais de captação bacteriana no sangue por animais jovens e adultos nos grupos controles (I) e esplenectomizados (II).....	41
Tabela 3	Principais alterações causadas pela esplenectomia e seus respectivos mecanismos compensatórios.....	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A.C	Antes de Cristo
APC	Célula apresentadora de antígeno
BCR	Receptor de célula B
CD	Grupamento de diferenciação (<i>cluster of differentiation</i>)
CDR	Região determinante de complementaridade
cm	Centímetros (unidade de medida de comprimento)
Fe ²⁺	Ferro ferroso
g	Gramas (unidade de medida de massa)
ICAM- 1	Molécula de adesão intercelular
IFN	Interferon
IFPE	Infecção Fulminante Pós-Esplenectomia
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
LPS	Lipopolissacarídeo
MARCO	Receptor de macrófago com estrutura de colágeno
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
mL	Mililitro
NK	Natural Killer
PALS	Bainha linfóide perioarteriolar

PAMPS	Padrões moleculares associados a patógenos
pH	Potencial hidrogeniônico
PRR	Receptores de reconhecimento de padrão
TCR	Receptor de célula T
TGF	Fator de transformação do crescimento
TNF	Fator de necrose tumoral
SIGLEC1	Molécula de adesão sialoadesina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. ASPECTOS IMUNOLÓGICOS IMPORTANTES PARA O ESTUDO DO BAÇO.....	17
2.1 FAGOCITOSE.....	20
2.2 COMPONENTES DA IMUNIDADE ADQUIRIDA.....	23
2.3 IMUNIDADE ÀS BACTÉRIAS EXTRACELULARES.....	28
3. FUNÇÕES DO BAÇO NO ORGANISMO.....	30
3.1 FISIOLOGIA E ANATOMIA DO BAÇO.....	30
3.2 RESPOSTA IMUNOLÓGICA NO BAÇO.....	33
4. ESPLENECTOMIA.....	36
4.1 EPIDEMIOLOGIA, ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E PREVENÇÃO DA INFECÇÃO FULMINANTE PÓS-ESPLENECTOMIA.....	36
4.2 ALTERAÇÕES CAUSADAS PELA ESPLENECTOMIA E SEUS MECANISMOS COMPENSATÓRIOS.....	40
4.3 AUTO-IMPLANTE ESPLÊNICO E ESPLENECTOMIA SUBTOTAL.....	45
5. CONCLUSÃO.....	49
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

1. INTRODUÇÃO

O baço é um órgão situado na porção superior esquerda do abdômen, logo acima do rim, (GRAY,1988) É altamente vascularizado, de coloração púrpura, com tamanho e peso, em adultos, com os valores aproximados de 13 cm x 8 cm e 150 g, respectivamente. No entanto, essas medidas podem variar de um indivíduo para o outro – fatores como sexo e etnia exercem grande influência – e por conta de condições individuais – estado de nutrição, presença ou não de infecções, dentre outros. Por possuir tecido elástico, este órgão possui considerável capacidade de sofrer variações de volume (GRAY, 1988).

Atualmente sabe-se que o baço desempenha função imunológica e hemocaterética (ROSEN, 2002), mas ao longo da história da medicina, o baço vem sendo estudado e diversas funções lhe foram atribuídas (CHRISTO, 2001). Os chineses, responsáveis pelo documento mais antigo sobre o órgão, descreveram-no de maneira correta quanto à sua função imunológica, afirmando-o como um dos órgãos responsáveis pela defesa do organismo. Platão declarou que o baço desempenharia o papel de remover impurezas do corpo, fato comprovado cientificamente no século XIX através de experimentos que mostraram que eritrócitos eram destruídos nesse órgão. A condição de esplenomegalia² propiciada pela malária e pela esquistossomose, patologias muito comuns na antiguidade, influenciou as descrições anatômicas e funcionais do baço neste período. Os egípcios, no século III a.c, chegaram a equiparar o peso e o tamanho do baço ao do fígado por conta desse quadro clínico anormal (ROSA, 2010).

Estudos de Marcello Malpighi realizados no século XVII resultaram no conhecimento sobre a cápsula esplênica e as trabéculas. Ele comparou o baço a uma fruta, nomeando o parênquima³ de polpa e observou sua divisão em duas partes, a polpa vermelha e a polpa branca (ROSA, 2010). A polpa vermelha, mais abundante, contém macrófagos, plaquetas, granulócitos, linfócitos, plasmócitos e eritrócitos, estes últimos conferindo-lhe cor característica. É a parte que executa a hemocaterese, eliminando eritrócitos e plaquetas senescentes, além de seus macrófagos residentes fagocitarem os microrganismos da circulação. A polpa branca encontra-se espalhada pela polpa vermelha e consiste em massas

² Aumento do tamanho do baço. (YAEGASCHI, 2013)

³ Tecidos que formam a parte funcional de um órgão. (LOPES, 2005)

compactas de linfócitos organizados ao redor de uma arteríola central, desempenhando função linfóide. Ver Figura 1 (SPENCE, 1991).

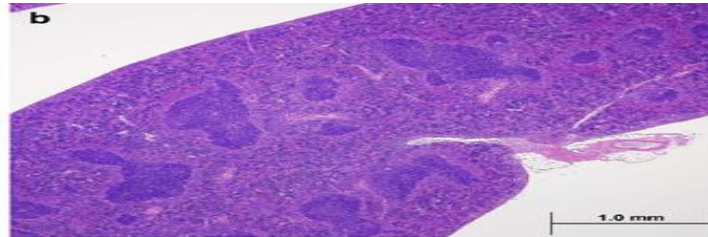


Figura 1 – Secção de corte histológico do baço em que se pode visualizar a divisão em polpa vermelha – porção rosada que ocupa a maior parte do órgão – e em polpa branca – porção roxa.

Fonte: KUCHERLAPATI, 2007

Tratando-se de um órgão linfóide secundário, o baço desempenha uma ampla variedade de funções imunológicas, como a fagocitose de micro-organismos e produção de citocinas. É também um sítio de maturação de linfócitos, de produção de anticorpos opsonizantes e de apresentação de antígenos. (RAPPARINI 2000).

Por conta de sua organização vascular e localização – entre a circulação porta e sistêmica –, o baço é o principal órgão envolvido no início da ação imunológica a antígenos invasores da circulação sanguínea, sendo o responsável por removê-los, agindo como uma espécie de filtro. Essa função é desempenhada por meio da fagocitose – efetuada por seus macrófagos residentes – de eritrócitos senescentes e /ou anômalos, microrganismos e moléculas opsonizadas (ROSA, 2010).

A esplenectomia é a remoção cirúrgica do baço. Ela pode se fazer necessária por uma série de causas, como lesões por traumatismo ou então por razões terapêuticas, como em certas doenças autoimunes ou por conta de neoplasias (ROSEN, 2002). Os primeiros relatos desse procedimento foram dos hebreus, na época do Rei David. Foi realizado em soldados com a finalidade de conferir-lhes maior velocidade. Por conta da malária e da esquistossomose, o aumento do baço causava desconfortos abdominais e provocava anemia, acarretando em sintomas como apatia e a sonolência. Com sua extração, o desempenho dos guerreiros poderia ser aumentado, já que essa sintomatologia seria resolvida (ROSA, 2010).

Em indivíduos esplenectomizados é comum a incidência de doenças causadas por bactérias encapsuladas, como resfriados, otites e mastoidites (ROSEN, 2002). Esses

microrganismos possuem uma cobertura polimérica externa à parede celular, a chamada cápsula bacteriana. Tal estrutura tem como função proteger a bactéria da destruição no interior do fagolisossomo de macrófagos, dificultando a fagocitose e sendo um excelente mecanismo de escape (BLACK, 2010). Assim, a existência ou não de cápsula é um fator que se relaciona intimamente com a virulência desse agente. A vulnerabilidade a essas bactérias, como *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*, ocorre porque são normalmente depurados no baço por opsonização e fagocitose, funções deficientes em indivíduos esplenectomizados (ABBAS, 2011).

Revisões históricas demonstram que esplenectomias bem sucedidas têm sido praticadas desde o século XVI. A partir da realização cada vez mais frequente desse procedimento e a boa evolução dos pacientes no pós-operatório, surgiu o questionamento da necessidade do baço para a vida. Assim, devido à falta de uma clara compreensão do papel desse órgão na homeostase⁴ e sua vulnerabilidade frente a traumas, a remoção cirúrgica tornou-se cada vez mais comum, muitas vezes de forma indiscriminada (ROSA, 2010). Quando ocorriam lacerações esplênicas – ainda que mínimas –, decorrentes de trauma abdominal ou de manipulações cirúrgicas no hipocôndrio⁵, era comum a realização da esplenectomia total (MARQUES, 2003).

Estudos em modelos animais começaram a ser feitos a partir do século XVII a fim de elucidar os efeitos negativos da esplenectomia. No entanto, eles não foram capazes de mostrar adversidades ocasionadas pela extração do baço, já que os modelos mantiveram-se vivos e aparentemente normais, levando à conclusão de que esse não seria um órgão essencial ao bom funcionamento do corpo. Assim, a remoção cirúrgica desse órgão passou a ser praticada amplamente em casos de traumatismos abdominais e doenças como púrpura trombocitopênica⁶ e anemia hemolítica, dentre outras doenças relacionadas a distúrbios hemocateréticos (ROSA, 2010).

Uma profunda mudança sobre a importância do baço ocorreu em 1952, quando foi estabelecida uma relação entre esplenectomia e a ocorrência de infecções bacterianas

⁴ Termo empregado para representar a tendência de os sistemas biológicos resistirem a mudanças e permanecerem em estado de equilíbrio (SPERELAKIS, 2001)

⁵ Região lateral do abdome, situada abaixo das últimas costelas e das respectivas cartilagens (GRAY, 1988).

⁶ Doença sanguínea caracterizada pela trombocitopenia, isto é, diminuição do número das plaquetas no sangue (ABBAS, 2008)

fulminantes (CHRISTO, 2001). Crianças que haviam sido esplenectomizadas foram analisadas e a taxa de mortalidade por infecção alcançava 40%. Vários relatos de infecções pós-esplenectomia começaram a ser então observados e notou-se que sepses eram causas frequentes de mortalidade em pacientes esplenectomizados, sendo 58 vezes mais elevada que na população normal. (ROSA, 2010).

A vulnerabilidade a infecções bacterianas é causada pela dificuldade do sistema imunológico em responder a bactérias extracelulares quando elas penetram na circulação sanguínea (ROSEN, 2002). Dessa forma, um dos maiores riscos da remoção cirúrgica do baço é o desenvolvimento da IFPE (Infecção Fulminante Pós- Esplenectomia), a qual apresenta alto grau de bacteremia. Pode ocorrer tanto em adultos, quanto em crianças, podendo surgir em qualquer época após a cirurgia, especialmente nos indivíduos em que a imunidade ainda não está completamente desenvolvida (MARQUES, 2003). Há maior chance de uma sepse⁷ ocorrer principalmente nos primeiros anos após a esplenectomia, apresentando letalidade elevada mesmo com tratamento antimicrobiano e cuidados de terapia intensiva. Esse quadro pode ser iniciado com febres, calafrios, faringite, mialgia, vômitos e diarreia. A deterioração clínica é rápida com evolução e progressão em horas acarretando em convulsões, coma e falência cardiovascular (RAPARINE, 2000).

É possível que o indivíduo possa viver sem o baço, desde que efetuando as medidas profiláticas necessárias para evitar infecções. Sua conscientização frente à susceptibilidade de seu organismo é importante, visto que infecções podem progredir rapidamente e evoluir para sepses, risco que perdurará por toda sua vida (RAPARINE, 2000). Alguns cuidados devem ser tomados, como verificar se as vacinas de rotina estão em dia e administrar, em situações específicas (cirurgias invasivas e tratamentos dentários, por exemplo), antibióticos profiláticos⁸ em baixas doses diárias (ROSEN, 2002). Algumas das atividades imunológicas do baço podem ser parcialmente mantidas por outros órgãos, mas na presença de patógenos mais virulentos, como o *Streptococcus pneumoniae*, a disfunção ou a ausência do baço não é compensada (RAPARINE, 2000)

⁷ Síndrome caracterizada por um intenso estado inflamatório em todo o organismo. É desencadeada pela invasão da corrente sanguínea por agentes infecciosos, como bactérias (HENKIN, 2009)

⁸ Profilaxia antibiótica é o uso de antibióticos previamente à manipulação de regiões anatômicas onde não há infecção instalada. Seu uso se faz com a finalidade de evitar o estabelecimento de infecção, especialmente em pacientes com algum comprometimento imune (PRADO, 2010).

1 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS IMPORTANTES PARA O ESTUDO DO BAÇO

Segundo Abbas (2011), imunidade é “uma reação a substâncias estranhas, incluindo micro-organismos e macromoléculas como proteínas e polissacarídeos, e a pequenas substâncias químicas que são reconhecidas como elementos estranhos, independentemente das consequências fisiológicas ou patológicas de tal reação”. O sistema imunológico é um conjunto de moléculas, células, tecidos e órgãos que atuam em conjunto para a eliminação desses agentes e moléculas estranhos com o intuito de manter a homeostasia do organismo (TEVA, 2009). Como os micro-organismos são muito diferentes, há necessidade de uma extensa gama de repostas imunes para controlar cada tipo de infecção (ROITT, 2003).

Uma série de agentes infecciosos pode ser encontrada no meio ambiente, os quais são passíveis de causar infecções. O sistema imunológico irá eliminar esses agentes do organismo ou diminuir os danos que possam vir a ser causados ao hospedeiro (MACHADO 2004). Deste modo, a resposta imunológica atua no reconhecimento da partícula estranha para elaborar uma resposta que a elimine do organismo. As respostas do sistema imunológico podem ser classificadas, de uma forma geral, como pertencentes à imunidade inata ou à imunidade adaptativa, as quais fazem parte de um sistema integrado de defesa do hospedeiro. (ABBAS, 2011). O local da infecção e o tipo de patógeno são fatores determinantes do tipo de resposta imune a ser elaborada (ROITT, 2003).

As células responsáveis pela defesa do organismo contra agentes infecciosos são os leucócitos. Originam-se na medula óssea – assim como eritrócitos e plaquetas – onde evoluem para a fase adulta. Existem seis tipos de leucócitos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos, monócitos e macrófagos. Os três primeiros são chamados de granulócitos por possuírem grânulos citoplasmáticos, podendo também ser denominados de polimorfonucleares por conta da morfologia segmentada de seus núcleos (TEVA, 2009). Os eosinófilos possuem a função de lesar parasitas extracelulares grandes, como os helmintos, através da liberação de seus grânulos citoplasmáticos. Os basófilos, por sua vez, são células auxiliares que controlam a inflamação, processo em que se concentram células do sistema imunológico no sítio de infecção, cursando com aumento do suprimento sanguíneo para a área afetada, assim como o aumento da permeabilidade capilar e migração de leucócitos (ROITT, 2003). As funções das demais células serão exploradas ao longo deste capítulo, visto que participam expressivamente da resposta imunológica desempenhada pelo baço.

A imunidade inata consiste em mecanismos de defesa celulares e bioquímicos pré-existentes, isto é, que já estavam presentes no organismo antes de uma infecção se instaurar. É, portanto, a primeira linha de defesa contra micro-organismos (DIESTEL, 2010). Seus principais componentes são as barreiras físico-químicas (epitélio, pH, microbiota autóctone, enzimas, dentre outros), células fagocitárias e *Natural Killers*⁹, além de proteínas do sangue e citocinas¹⁰, que são moléculas envolvidas na emissão de sinais entre células durante o desencadeamento de respostas imunes, interagindo com as células e moléculas que possuem receptores específicos para elas. (ROITT, 2003). Os mecanismos da imunidade inata são próprios para estruturas inespecíficas e comuns a determinados grupos de micro-organismos, os chamados padrões moleculares associados a patógenos (PAMPS), que são reconhecidos por receptores celulares de reconhecimento de padrão (PRR). Portanto, essa vertente da resposta imunológica não possui especificidade (ABBAS, 2011).

A imunidade adaptativa, por sua vez, desenvolve-se em resposta a infecções e se adapta a estas. Quando a resposta inata não for o suficiente para impedir a ação de um agente infeccioso haverá a ativação da resposta imune adaptativa (TEVA, 2009). Também é conhecida como imunidade adquirida, visto que as respostas geradas são adquiridas por experiência, ao contrário da imunidade inata. Seus principais componentes são linfócitos e anticorpos. As substâncias que geram respostas imunológicas adquiridas são chamadas de antígenos (DIESTEL, 2010). Possui quatro características básicas: especificidade, isto é, suas respostas são específicas para cada parte de antígeno que pode ser reconhecida (epítomos); diversidade, sendo capaz de reconhecer uma extensa gama de antígenos diferentes; sensibilidade, ou seja, mesmo diante de pequenas quantidades de antígenos respostas são desencadeadas; e memória, porque uma vez que o sistema imunológico tenha entrado em contato com um agente infeccioso poderá desenvolver células capazes de reconhecê-lo mesmo depois de muito tempo (ABBAS, 2011). Tais características permitem que, a partir do segundo contato e nos encontro subsequentes com o mesmo antígeno, seja elaborada uma resposta imune mais eficiente. As principais células atuantes nas respostas imunológicas

⁹ Células linfoides desprovidas de receptores antígeno-específico. Possuem grânulos citotóxicos e são capazes de reconhecer e matar algumas células anormais, como tumores e as infectadas por vírus, necessitando de anticorpos para agir (TEVA, 2009).

¹⁰ Cada tipo celular libera um conjunto particular de citocinas, dependendo do tipo celular e do seu estado de ativação (ROITT, 2003).

adaptativas são os linfócitos e as células apresentadoras de antígenos (ROITT, 2003). Ver figura 2.

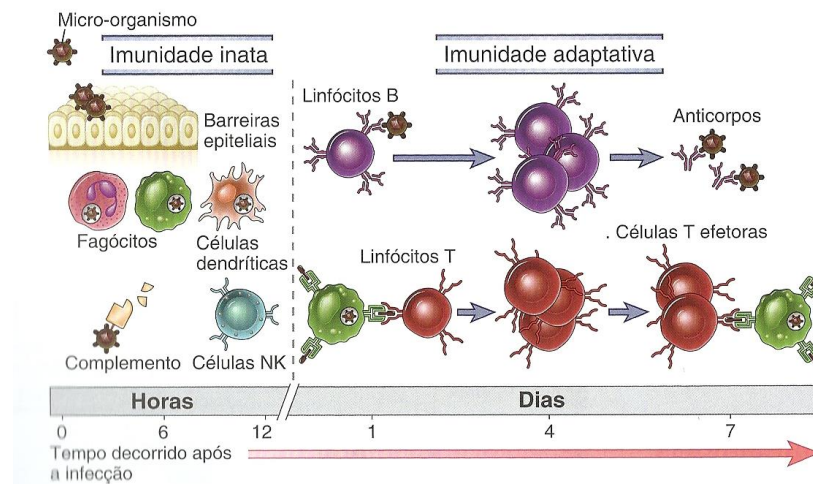


Figura 2 - Imunidade inata e adaptativa. Os mecanismos da imunidade inata fornecem a defesa inicial contra infecções. A resposta imune adaptativa desenvolve-se posteriormente e consiste na ativação de linfócitos.

Fonte: ABBAS, 2011

Os linfócitos reconhecem e respondem de forma específica a antígenos estranhos, mediando respostas imunológicas adaptativas. Eles expressam receptores específicos e diversificados para antígenos, o que permite um reconhecimento eficaz de uma grande variedade de substâncias estranhas (TEVA, 2009). Os linfócitos B são capazes de produzir diferentes classes de anticorpos, diferenciando-se em plasmócitos; os linfócitos T constituem várias subpopulações distintas apresentando inúmeras funções (ROITT, 2003). Ambos possuem receptores de membrana específicos, o BCR (receptor de célula B) e o TCR (receptor de célula T). As células T reconhecem peptídeos antigênicos codificados pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC), expressos nas superfícies de outras células. Esse tipo de linfócito possui duas populações principais: as células T auxiliares ($CD4^+$)¹¹, que secretam citocinas responsáveis por ativar alguns tipos celulares (linfócitos B, macrófagos, células T); e as células T citotóxicas ($CD8^+$), que destroem células infectadas (ABBAS, 2011).

As respostas imunológicas adaptativas são iniciadas e desenvolvidas pelas células apresentadoras de antígenos (APCs), cujo papel é capturar e apresentar antígenos ao linfócito

¹¹ As moléculas CD4 e CD8 são proteínas das células T que transmitem os sinais que, juntamente com os liberados pelo complexo TCR, iniciam a ativação das células T (TEVA, 2009).

específico. As células dendríticas são especializadas para esta função, mas linfócitos B e macrófagos também podem funcionar como APCs (ABBAS, 2011). Elas realizam a apresentação de antígenos via MHC. O MHC de classe I é expresso na membrana celular de todas as células nucleadas dos vertebrados, se ligando ao co-receptor CD8⁺ do linfócito T. O MHC de classe II, por sua vez, é expresso apenas por apresentadoras de antígenos profissionais – células dendríticas, macrófagos e linfócitos B – se ligando ao co-receptor CD4⁺. Os antígenos apresentados via MHC de classe I são de origem viral, tumoral ou por outros micro-organismos intracelulares. Os apresentados via MHC de classe II são derivados de moléculas fagocitadas, ou seja, em geral são micro-organismos extracelulares (TEVA, 2009).

A imunidade adaptativa possui duas vias, a humoral e a celular. A distinção entre patógeno intracelular ou extracelular é muito importante, pois a partir dessa característica é que se determinará por qual via o sistema imunológico irá seguir. (ROITT, 2003). Ambas são mediadas por diferentes componentes do sistema imunológico: enquanto humoral é mediada por anticorpos, a celular é mediada por linfócitos T (ABBAS, 2011). A imunidade humoral é o principal mecanismo de defesa contra micro-organismos extracelulares e suas toxinas, pois os anticorpos podem se ligar a eles e ajudar na sua eliminação. Já a defesa contra micro-organismos intracelulares é efetuada pela imunidade celular, a qual promove a destruição dos que se encontram no interior de fagócitos ou a eliminação de células infectadas (TEVA, 2009).

2.1 FAGOCITOSE

Fagocitose é um processo de englobamento de partículas. É um fenômeno resultante primeiramente da secreção de fatores quimiotáticos¹² produzidos por outros elementos da imunidade (ANTUNES, 1999). Os agentes são destruídos nas vesículas formadas na fagocitose, as quais impedem que a própria célula seja lesionada pelos processos de destruição. Os fagócitos são as células que desempenham tal função, representados pelos neutrófilos e macrófagos. Esses tipos celulares são os responsáveis pelo recrutamento ativo das células para os sítios de infecção, reconhecimento de micro-organismos e ingestão por

¹² Que atraem células para o local da infecção (ROITT, 2003)

fagocitose desses agentes. Também produzem citocinas importantes tanto na resposta imunológica natural quanto na adquirida (ABBAS, 2011).

O sistema mononuclear fagocitário agrupa as células responsáveis pela fagocitose, os monócitos e os macrófagos. É o segundo maior conjunto de células imunológicas, sendo dividido em componentes móveis – macrófagos migratórios do tecido conjuntivo e monócitos – e fixos – macrófagos residentes do fígado, baço, pulmão, linfonodos e medula óssea. Esse tipo celular se concentra, no baço e no fígado, nos sinusóides¹³ (MARQUES, 2003).

Os neutrófilos são leucócitos polimorfonucleares, sendo os leucócitos mais abundantes do organismo (ROITT, 2003). Possuem grânulos citoplasmáticos preenchidos por enzimas e são os primeiros a chegarem ao local da infecção. Os monócitos são os fagócitos mononucleares circulantes (ABBAS, 2011). Quando migram para um tecido, essas células se maturam e se tornam macrófagos. Por conta de sua capacidade de persistir por mais tempo nos locais de infecção, são as células efetoras dominantes nos estágios mais tardios da resposta imunológica natural. Esse tipo celular encontra-se estrategicamente distribuído em vários tecidos, compondo o sistema mononuclear fagocitário. Os macrófagos recebem uma denominação distinta de acordo com o local em que se encontram. Os que se situam no cérebro, por exemplo, são chamados de microgliócitos; os do fígado, de células de Kupffer (TEVA, 2009).

Os fagócitos migram do sangue para os sítios inflamatórios através da ação de quimiocinas¹⁴ produzidas em resposta à infecção e por ligação a moléculas de adesão presentes em células endoteliais¹⁵. Esse processo possui três etapas. Primeiramente, há diminuição da velocidade do leucócito ao longo da superfície endotelial por conta da interação com selectinas (moléculas de adesão), levando à chamada rolagem desta célula no endotélio. Citocinas como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF), produzidas em resposta aos produtos microbianos induzem a expressão dessas moléculas de adesão sobre as células endoteliais de vasos locais, mediando a fixação dos leucócitos à parede celular. Após essa etapa, os leucócitos se fixam firmemente por meio de interações de

¹³ Capilares terminais com parede delgada e calibre irregular, maior que os capilares normais.

¹⁴ Citocinas que direcionam a movimentação celular pelo organismo. Promovem a ligação de células circulantes ao endotélio, iniciando a migração de leucócitos através deste (ROITT, 2003)

¹⁵ Células que revestem vasos sanguíneos.

suas integrinas¹⁶ com moléculas de adesão do endotélio, como a ICAM-1 (Molécula de adesão intercelular). Pela ação de quimiocinas e citocinas liberadas no processo de inflamação, há um aumento na permeabilidade vascular, permitindo a passagem dos fagócitos para os tecidos inflamados (ABBAS, 2011; ROITT, 2003).

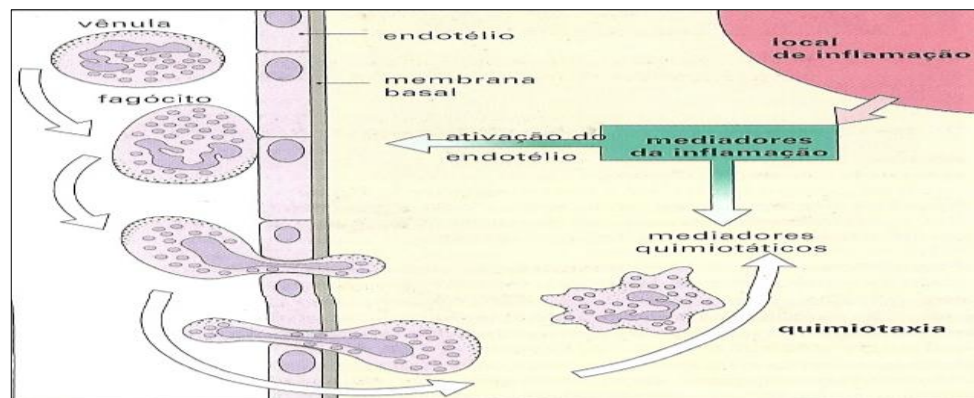


Figura 3 - Ilustração do evento quimiotático.

Fonte: ROITT, 2003.

Neutrófilos e macrófagos expressam PRRs, os quais irão reconhecer PAMPs, como a manose, e assim indicar que o agente possuidor desta substância deve ser fagocitado. No entanto, quando não há um padrão molecular, as opsoninas (anticorpos, proteínas do complemento e lectinas¹⁷) irão facilitar o reconhecimento do micro-organismo pelo fagócito através da opsonização. A opsonização por anticorpos é muito eficiente porque podem ser produzidos muitos anticorpos específicos para uma grande variedade de antígenos, contribuindo assim para fagocitose de maior variedade de micro-organismos do que os PRRs. Quando um micro-organismo se liga aos receptores de um fagócito, a membrana plasmática se redistribui e estende uma projeção ao redor do agente, englobando-o. Forma-se uma vesícula, o fagolisossomo, que contém a partícula ingerida, havendo estimulação dos efeitos microbicidas que irão destruí-la. Também ocorre o processamento e apresentação de peptídeos a linfócitos T para que a resposta imunológica adquirida seja iniciada (ABBAS, 2011; ROITT, 2003).

Nos fagolisossomos, uma série de moléculas microbicidas age para destruir partículas fagocitadas. São produzidas enzimas proteolíticas, derivados reativos de oxigênio e óxido

¹⁶ Tipo de molécula de adesão dos leucócitos (ABBAS, 2011).

¹⁷ Protéínas que se ligam a certos carboidratos, como a lectina de ligação a manose (ABBAS, 2011).

nítrico (ABBAS, 2011). O pH ácido (3,5-4,0) no interior dos fagolisossomos também contribui para debelar essas moléculas (ANTUNES, 1999). É importante ressaltar que a interação entre fagócitos e linfócitos é muito importante. Algumas células fagocitárias podem capturar antígenos e apresentá-los aos linfócitos T para reconhecimento, enquanto os linfócitos T liberam citocinas que ativam os fagócitos, os quais destroem os patógenos internalizados. Há ainda a interação entre fagócitos e células secretoras de anticorpos, visto que alguns isotipos são excelentes opsoninas. Assim, pode-se observar que a imunidade inata e a adaptativa interagem entre si para que seja elaborada uma resposta imune mais eficaz (ROITT, 2003).

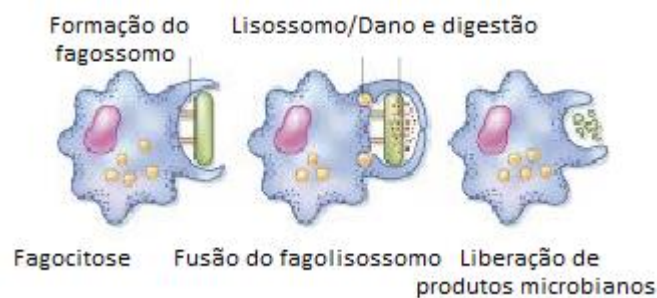


Figura 4 – Ilustração da destruição de um agente no interior de um fagócito. Traduzida pela autora.

Fonte: ROITT, 2003

2.2 COMPONENTES DA IMUNIDADE ADQUIRIDA

Os componentes celulares da imunidade adquirida estão presentes no sangue e na linfa como células circulantes. Também se localizam em sítios definidos nos órgãos linfoides – tecidos organizados que contêm grandes quantidades de linfócitos em um ambiente de células não linfoides – e disseminadas por todo o organismo (TEVA, 2009). Essa organização e distribuição anatômicas são importantes para que respostas imunológicas sejam geradas. Os órgãos linfoides concentram antígenos que conseguiram penetrar no organismo. A captura destes e seu transporte para tais órgãos consistem na primeira etapa da resposta imunológica adquirida, havendo a apresentação de antígenos para linfócitos específicos. Os linfócitos e as APCs se encontram nesses sítios, interagindo entre si para realizar respostas imunológicas (ABBAS, 2011).

Os órgãos linfoides primários geram e amadurecem os linfócitos. A medula óssea é responsável por gerar as células sanguíneas – hematopoiese – e maturar linfócitos B, enquanto

os linfócitos T tornam-se maduros no timo, onde recebem o co-receptor CD4 ou o CD8. (TEVA, 2009). Os linfócitos adquirem seu repertório de receptores antígeno-específicos nesses órgãos, sendo eliminadas aquelas células com receptores autólogos. Os órgãos linfoides secundários, por sua vez, armazenam essas células, como os linfonodos, órgãos ligados às mucosas e o baço, o qual também participa do processo de amadurecimento dos linfócitos B. É nos órgãos linfoides secundários onde ocorre o encontro entre antígenos e linfócitos T naíves¹⁸ (ABBAS, 2011). O baço defende o organismo contra os antígenos de disseminação hematogênica; os linfonodos respondem aos que penetram na pele ou superfícies internas e são transportados pelo sistema linfático; o sistema de mucosas, por sua vez, protege o organismo contra agentes que penetram diretamente através do epitélio das superfícies mucosas. Assim, os tecidos linfoides se associam às superfícies de revestimento dos tratos gastrintestinal, respiratório e geniturinário (ROITT, 2003).

Os anticorpos são produzidos nos órgãos linfoides, mas vão para a circulação assim como as células de memória, sendo capazes de localizar antígenos a nível sistêmico (ABBAS, 2011). A rede linfática consiste em um sistema de vasos onde circula a linfa¹⁹, a qual flui lentamente através dos vasos linfáticos (TEVA, 2009). Os linfócitos recirculam por todo o organismo, isto é, existe uma circulação contínua destas células da corrente sanguínea para os tecidos linfoides e novamente para o sangue (ROITT, 2003).

Os linfócitos reconhecem e distinguem de forma específica diversos antígenos, sendo os responsáveis pela especificidade e memória da imunidade adquirida. Seus receptores específicos para antígenos são exclusivos, nenhuma outra células é capaz de produzi-los. Existem populações distintas que diferem tanto quanto às suas funções tanto aos seus produtos proteicos, mesmo sendo morfologicamente idênticos. Os linfócitos T possuem dois subconjuntos principais, os auxiliares (CD4⁺), que realizam a diferenciação de células B e a ativação de macrófagos; e os citotóxicos (CD8⁺), os quais destroem células alteradas, sejam tumorais ou infectadas. Os principais subconjuntos de células B são as células B-2 (foliculares

¹⁸ Células que não entraram em contato com nenhum antígeno (ABBAS, 2011).

¹⁹ Líquido alcalino que contém leucócitos e circula nos vasos linfáticos e nos espaços intercelulares. É essencialmente um filtrado plasmático, um líquido que resulta da exsudação de água e substâncias dissolvidas através das paredes dos capilares (ABBAS, 2011).

e da zona marginal) e as células B-1, sendo encontrados em localizações anatômicas distintas dentro dos tecidos linfoides (ABBAS, 2011).

As células B-1 estão contidas na cavidade peritoneal²⁰. Fenotipicamente, dividem-se em B1a e B1b pela presença ou ausência da molécula CD5, respectivamente. Seus receptores antigênicos, assim como em qualquer linfócito B, são moléculas de imunoglobulinas. Todavia, possuem diversidade limitada, produzindo anticorpos IgM específicos para antígenos polissacarídicos e lipídicos, como o lipopolissacarídeo²¹ (LPS), que são compartilhados por muitos tipos de bactéria. Indivíduos normais apresentam anticorpos circulantes contra tais bactérias, os quais são chamados de anticorpos naturais e, em sua maior parte, são produtos das células B1a. Funcionam como um mecanismo de defesa pré-formado contra micro-organismo que foram bem sucedidos na penetração pelas barreiras epiteliais. Recebem a denominação de anticorpos naturais porque estão presentes nos indivíduos sem imunização prévia, apesar de ser possível que a flora microbiana do intestino seja a fonte dos antígenos que estimulam sua produção. Responde prontamente a respostas T-independentes. As células B1b, por sua vez, são induzidas após estimulação antigênica. (ABBAS, 2011; ROITT, 2003; ROSA, 2010).

As células B foliculares (as células B convencionais) formam a maior parte das células B maduras. Os linfócitos B da zona marginal, localizados no baço como será descrito no próximo capítulo, são semelhantes às B-1 por conta de sua diversidade limitada e por sua capacidade de responder a antígenos polissacarídicos e produzir anticorpos naturais. Elas expressam IgM e respondem rapidamente a antígenos no sangue, diferenciando-se em plasmócitos secretores de IgM de vida curta. Costumam mediar respostas T-independentes, mas também são capazes de mediar algumas respostas T-dependentes (ABBAS, 2011).

Os linfócitos podem ainda ser classificados quanto ao seu histórico de exposição a antígenos. Os linfócitos naïves são aqueles que não entraram em contato com nenhum antígeno, circulando continuamente do sangue para os tecidos linfoides periféricos (TEVA, 2009). Quando eles são ativados, tornam-se maiores e proliferam, denominando-se

²⁰ Cavidade localizada dentro da cavidade abdominal. Não sustenta nenhum órgão, porém contém o líquido peritoneal, composto de água, eletrólitos, e outras substâncias líquido extracelular que lubrifica a superfície visceral. Também contém linfócitos e anticorpos (MOORE, 2007)

²¹ Molécula presente na parede celular de bactérias gram-negativas. Trata-se de uma endotoxina (ABBAS, 2011).

linfoblastos. Algumas dessas células geradas se diferenciam em linfócitos efetores, isto é, que possuem a capacidade de eliminar antígenos estranhos. No caso das células B, tornam-se plasmócitos, sendo capazes de produzir anticorpos. Outra porção de células desenvolve-se em células de memória, as quais sobrevivem muitos anos após a eliminação do antígeno, sendo reativas caso haja um novo contato (ABBAS, 2011).

Os anticorpos são proteínas circulantes com função imunitária e grande variedade e especificidade. São sintetizadas por linfócitos B diferenciados em plasmócitos, sendo sua produção estimulada por estímulos antigênicos (TEVA, 2009). Podem existir conectados à membrana na superfície dos linfócitos B, funcionando como BCR, ou então residindo na circulação, atuando diretamente na eliminação e inativação de micro-organismos. Essas moléculas podem ativar o sistema complemento²², neutralizar micro-organismos e funcionar como opsoninas. Todas as moléculas de anticorpos consistem em uma unidade básica de quatro cadeias polipeptídicas: duas cadeias leves e duas pesadas, cada uma com uma região variável e uma constante. A região constante se liga a células fagocitárias, *Natural Killers*²³ (NK), mastócitos e proteínas plasmáticas, já que possuem receptores específicos para essa região. A região variável, por sua vez, é a chamada região determinante de complementaridade (CDR), a qual se conecta ao antígeno, sendo altamente específica (ABBAS, 2011). É essa porção que determina o idiótipo da imunoglobulina, isto é, qual epítopo lhe é específico (TEVA, 2009). Dessa forma, os anticorpos agem como adaptadores flexíveis unindo vários elementos do sistema imune para reconhecer patógenos específicos e seus produtos (ROITT, 2003).

²² Conjunto de inúmeras proteínas séricas cuja principal função é o controle do processo inflamatório. Uma cascata de proteínas é desencadeada quando é ativado, isto é, há uma sequência de componentes agindo um sobre o outro. Os peptídeos participantes possuem inúmeras funções, tais como opsonização, quimiotaxia, aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade capilar, além de lesionar estruturas mais externas dos micro-organismos (ROITT, 2003).

²³ Grupo de linfócitos que funcionam na resposta imune natural para matar células infectadas ou tumorais. Não expressam receptores de antígenos (ABBAS, 2011).

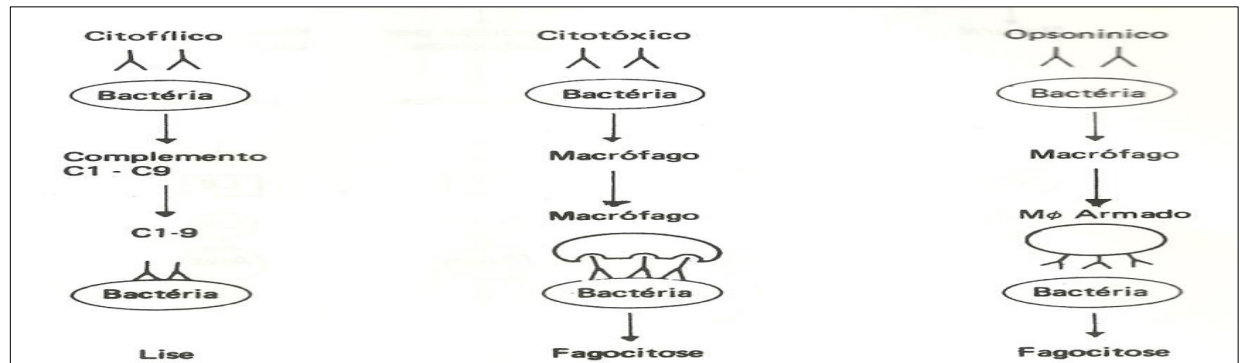


Figura 5 - Mecanismos de proteção mediados por anticorpos.

Fonte: ANTUNES, 1999

As moléculas de anticorpos podem ser divididas em classes – isotipos – distintas com base na organização estrutural de suas cadeias. Existem cinco classes distintas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. A IgG possui quatro subclasses (IgG1 – IgG4) e a IgA, duas (IgA1 e IgA2). Dentro de uma classe, as diferenças vão existir por conta da região específica. Os diversos isotipos irão desempenhar funções efetoras distintas. A IgA é responsável pela imunidade de mucosas e é bactericida contra bactérias gram-negativas, além de ser um excelente anticorpo antiviral. A IgD funciona como um receptor a antígenos de células B virgens, não possuindo uma forma secretada. A IgE realiza a defesa contra helmintos e também é responsável por reações de hipersensibilidade²⁴ (ABBAS, 2011). A IgG possui uma série de funções: opsonização, ativação do complemento, citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (NK), neutralização de toxinas e vírus e imobilização de bactérias pela agregação de seus cílios e flagelos. Por fim, a IgM trata-se de um receptor de antígenos presente em células B naïves, além de ser um excelente ativador do complemento e o anticorpo mais eficaz para carboidratos, já que eles possuem epítomos iguais e esse isotipo é pentavalente. Os primeiros anticorpos a serem produzidos em uma resposta imunológica humoral são sempre as IgMs (TEVA, 2009).

Antígenos são substâncias que podem se ligar especificamente a um anticorpo ou ao TCR, isto é, são reconhecidas por esses elementos da imunidade adaptativa. (ROITT, 2003).

²⁴ Tipo de reação imune responsável por doenças alérgicas e dependente de IgE além de estimulação imediata por antígenos de mastócitos teciduais e basófilos. Os mastócitos e basófilos liberam mediadores que causam o aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, contração do músculo liso brônquico e visceral e inflamação local (ABBAS, 2011).

Eles possuem duas propriedades: indução de resposta imune específica (imunogenicidade) e a antigenicidade, que é a capacidade de interagir com os linfócitos T e B sensibilizados. Os sítios de ligação dos anticorpos e dos TCRs interagem com uma área dos antígenos, chamada de epítipo, que é a menor porção da molécula responsável pela ligação a um componente da imunidade. Dessa forma, pode haver muitos anticorpos diferentes para um mesmo patógeno. (TEVA, 2009).

2.3 IMUNIDADE ÀS BACTÉRIAS EXTRACELULARES

Muitas bactérias que causam doenças infecciosas multiplicam-se nos espaços extracelulares do organismo (TEVA, 2009). As patogenias que podem vir a ser causadas por algumas espécies ocorrem por dois mecanismos principais. Primeiramente, elas induzem inflamação, o que leva à destruição do tecido nos sítios de infecção. Posteriormente, grande parte dessas bactérias produzem toxinas que causam efeitos patológicos diversos, podendo ser endotoxinas – componentes da parede celular bacteriana – ou exotoxinas – ativamente secretadas pelas bactérias (ABBAS, 2011; TEVA, 2009).

Os principais mecanismos da imunidade natural contra essas bactérias são a ativação do complemento, a fagocitose e a resposta inflamatória (MACHADO, 2004). A parede celular de bactérias gram-positivas contém um peptidoglicano que é capaz de ativar a via alternativa do complemento. O LPS presente nas paredes de bactérias gram-negativa também ativa essa via, enquanto as bactérias que expressam manose levam à ativação do complemento pela via da lectina por conta da ligação entre essas duas moléculas. Com a ativação desse sistema, há opsonização e fagocitose. Além disso, o complexo de ataque à membrana lisa as bactérias, como as pertencentes ao gênero *Neisseria*, e os subprodutos do complemento atuam no recrutamento e ativação de leucócitos (ABBAS, 2011).

A imunidade humoral é a principal resposta imunológica protetora contra bactérias extracelulares, bloqueando a infecção, as partículas infecciosas e neutralizando suas toxinas (TEVA, 2009). As respostas de anticorpos são direcionadas contra antígenos da parede celular e toxinas secretadas. Uma das funções da imunidade humoral é a defesa contra bactérias encapsuladas ricas em polissacarídeos através da opsonização para que seja possível a fagocitose. Por possuírem epítipos monodeterminantes podem iniciar o processo de ativação de células B se encaixando em seus BCRs – IgM (MACHADO, 2004). Os antígenos proteicos

das bactérias extracelulares, por sua vez, exigem auxílio de células T CD4⁺. Os linfócitos B processam o antígeno e o expõe via MHC classe II, específico os linfócitos T mencionados, os quais irão ativar as células B. Uma parte destas irá se diferenciar em plasmócitos e secretar anticorpos específicos de diferentes classes. Os anticorpos produzidos podem ligar-se aos antígenos dos agentes estranhos, neutralizando-os; podem revesti-los a fim de torná-los alvos de fagócitos; e ativar o sistema complemento pela via clássica. As células T CD4⁺, as quais produzem citocinas que induzem a produção de anticorpos, estimulam a inflamação local e acentuam a atividade fagocíticas e microbicida (ABBAS, 2011).

A virulência das bactérias extracelulares inclui mecanismos antifagocíticos e inibitórios do complemento (MACHADO, 2004). As bactérias com cápsulas polissacarídicas resistem à fagocitose, sendo mais virulentas. Essa estrutura pode conter ainda resíduos de ácido siálico, que inibe a ativação de complemento pela via alternativa. Esses micro-organismos também possuem o artifício da variação genética, visto que seus epítomos se modificam e os anticorpos que seriam específicos passam a não ser. Dessa forma, a maneira mais eficaz de eliminá-las do organismo é a opsonização, visto que permite a fagocitose destas bactérias (ABBAS, 2011).

3. FUNÇÕES DO BAÇO NO ORGANISMO

3.1 FISIOLOGIA E ANATOMIA DO BAÇO

O baço se origina na quinta semana do desenvolvimento embrionário, a partir de uma condensação celular do mesoderma. Ao longo da fase fetal e durante um período após o nascimento, ele produz eritrócitos, enquanto na vida adulta é responsável pela hemocaterese, além de desempenhar papel de órgão linfoide secundário e na remoção de ferro da hemoglobina para ser reciclado pelo organismo (GRAY, 1988). Estas funções são possíveis em decorrência do tipo de organização vascular do baço (ROITT, 2003).

A morfologia do baço consiste na sua separação em faces, sendo as principais a face diafragmática e a visceral. Através da visceral, o baço se relaciona com o estômago, com o rim esquerdo e com o cólon, formando as faces gástricas, renal e cólica, respectivamente. É nela onde está localizado o hilo esplênico, em que se situa a artéria e a veia esplênicas. Já a diafragmática permite a relação do baço com a face inferior do diafragma, sendo lisa e convexa, acompanhando seu contorno. A extremidade posterior está voltada para a coluna vertebral, enquanto a anterior corresponde à face cólica. Trata-se de um órgão encapsulado, cuja cápsula fibrosa de tecido conjuntivo denso projeta trabéculas – constituintes do estroma do baço – para seu interior, garantindo sua sustentação e a dos vasos que estão associados a ele. A polpa esplênica, o parênquima do órgão, divide-se em polpa branca e polpa vermelha. As malhas de seu retículo são preenchidas por sangue, linfócitos, neutrófilos e macrófagos. Ver figura 2. (GRAY, 1988; KAPIT, 2004; SPENCE, 1991).

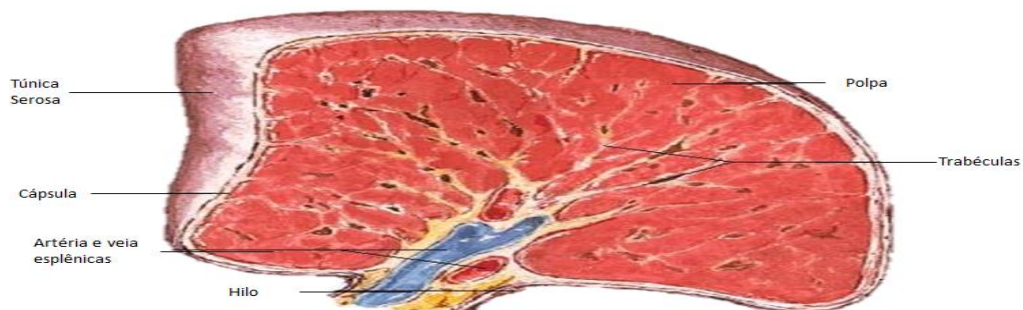


Figura 6 – Secção transversal do baço, evidenciando a polpa esplênica, as trabéculas, o hilo, os vasos esplênicos e a cápsula. Imagem traduzida pela autora.

Fonte: NETTER, 2000.

A polpa vermelha é composta por uma rede de seios venosos, os quais podem armazenar até 200 mL de sangue que podem ser ejetados pelo baço no sistema vascular sanguíneo por contração das células musculares lisas da cápsula, sendo um mecanismo compensatório de hemorragias (SPENCE, 1991).

A fagocitose de eritrócitos pelo baço auxilia o metabolismo do ferro, pois é um mecanismo de reaproveitamento dessa substância. Após a hidrólise de eritrócitos no fagossomo ocorre a catálise do grupo heme em biliverdina, monóxido de carbono e Fe^{2+} . Assim, o ferro é difundido pelo organismo ou é estocado na ferritina, proteína de reserva de ferro. Macrófagos da polpa vermelha possuem ainda a propriedade de sequestrar o ferro capturado por bactérias sideróforas²⁵ (ROSA, 2010).

Os linfócitos da polpa branca se organizam ao redor de arteríolas, formando a bainha linfoide perioarteriolar (PALS), dos quais cerca de 2/3 são CD4^+ e 1/3 é CD8^+ (ABBAS, 2011). O formato e a organização da polpa branca são semelhantes à de nódulos linfáticos e podem ser observados centros germinativos similares aos vistos nos linfonodos. Há áreas de células T, formadores da PALS, e áreas de células B, que podem estar dispostas em folículos primários— possuíntes de linfócitos B virgens – ou folículos secundários – centro germinativo com células B de memória e que podem comportar também células dendríticas e macrófagos (ROITT, 2003). Os folículos aumentam sob a estimulação antigênica, pois muitos linfócitos em vários estágios da divisão celular começam a aparecer nos centros germinativos. Assim, infecções sistêmicas podem causar esplenomegalia. Ver figura 3. (KAPIT, 2004).

A organização da polpa branca em zonas específicas é regida por quimiocinas que atraem os tipos celulares para seus devidos compartimentos (ROSA, 2010). As zonas de células T produzem as citocinas CCL19 e CCL21, as quais se ligam ao CCR7, receptor presente nos linfócitos T. Já a citocina CXCL13, produzida nos folículos, liga-se ao CXCR5, presente nos linfócitos B. A segregação anatômica das diferentes classes de linfócitos ocorre não só no baço, como nos outros linfonodos do organismo. (ABBAS, 2011).

As PALS e os folículos são cercados por uma margem de linfócitos e de macrófagos, a zona marginal, que separa a polpa branca da vermelha (ROSA, 2010). O baço funciona como mediador entre a resposta imune adaptativa e da inata por causa da zona marginal (DIESTEL,

²⁵ Bactérias que possuem sideróforo, composto que possui grande afinidade por ferro (NOGUEIRA, 2009)

2010). Ela é uma importante área de transição celular, permitindo a passagem de células da corrente sanguínea para a polpa branca, além de conter grande número de células residentes, como macrófagos especializados e uma subpopulação de linfócitos B, os quais respondem aos antígenos T-independentes, como polissacarídeos. Todas as células entram na polpa branca através dela (ROITT, 2003). Os antígenos reconhecidos pelas células da zona marginal, em especial os polissacarídicos, podem permanecer por longos períodos nas superfícies dos macrófagos, onde são reconhecidos por linfócitos B específicos ou podem ser transportados aos folículos. Ver figura 4. (ABBAS, 2011).

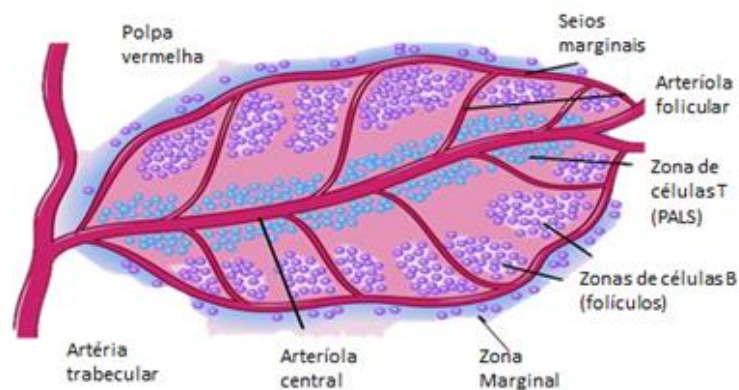


Figura 7 – Diagrama esquemático do baço ilustrando as zonas de células T e de células B que formam a polpa branca. Imagem adaptada pela autora.

Fonte: ABBAS, 2011.

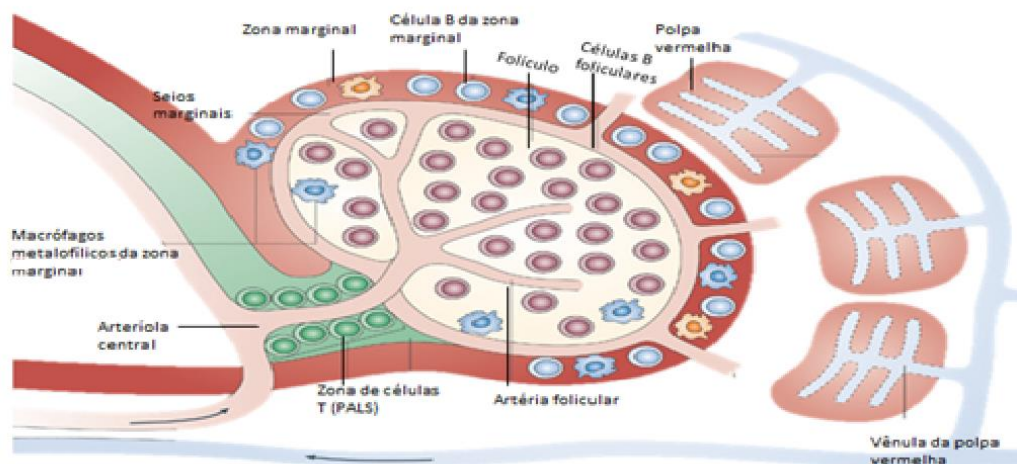


Figura 8 – Visão esquemática da polpa branca e as distribuições celulares. Traduzida pela autora.

Fonte: PILLAI, 2009.

As células residentes da zona marginal possuem características únicas e dependem umas das outras para manter a unidade desse local. As células B da zona marginal possuem funções diferentes das células B foliculares, sendo conhecidas como células B da zona marginal (ABBAS, 2011). Existem dois subconjuntos de macrófagos nessa região, os macrófagos da zona marginal e os macrófagos metalofílicos da zona marginal. Aqueles formam um anel externo de macrófagos que expressam SIGN-R1 e MARCO (receptor de macrófago com estrutura de colágeno), os quais reconhecem PAMPS; estes, por sua vez, localizam-se mais próximo da polpa branca, formando um anel interno e expressando SIGLEC1 (molécula de adesão sialoadesina) (ROSA, 2010).

SIGN-R1 é um tipo de lectina c, um PRR que reconhece estrutura de carboidratos, como polissacarídeos pneumocócicos. Ela contribui de uma maneira importante para a opsonização e remoção de pneumococos (KANG, 2004). Já o MARCO é essencial para a retenção de linfócitos B na zona marginal, possuindo um importante papel na remoção de patógenos. É capaz de reconhecer inúmeros patógenos, como o *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (ROSA, 2010). SIGLEC1 é um receptor de ácido siálico, substância presente na membrana de células eucariotas. É um mediador da adesão de linfócitos B e T, e sua expressão restringe-se a subpopulações de macrófagos de tecidos linfoides, (CROCKER, 2001). Os macrófagos que expressam essa molécula são importantes produtores de interferon- α e β após contato sistêmico com vírus.

3.2 RESPOSTA IMUNOLÓGICA NO BAÇO

Além de ser um purificador da circulação sanguínea, o baço atua na produção prematura de anticorpos. A união de ambas as funções acarreta no excelente potencial que esse órgão possui de combater bacteremias. Em suas estruturas ocorre a produção e processamento de opsoninas, com grande habilidade para estimular a fagocitose, a qual ocorre em seu interior devido à ação de macrófagos residentes (MARQUES, 2003). Algumas das opsoninas produzidas nesse órgão são a proteína C3 (C3a e C3b) do complemento, a fibronectina e a proteína C reativa. Fora isso, age na formação da tuftsina, substância relacionada ao mecanismo pelo qual macrófagos processam os antígenos. A properdina também é produzida

e pode iniciar a via alternativa da ativação do complemento para destruição das bactérias (DIESTEL, 2010).

Na medida em que o sangue flui para as arteríolas da polpa branca, células T e fagócitos agem contra os antígenos que se fizerem presentes. No interior dos folículos, os vasos são envolvidos por células B, que irão se diferenciar em plasmócitos e iniciar a produção de anticorpos (KAPIT, 2004). A ativação de linfócitos B é iniciada nas zonas marginais, e as células B ativadas migram subsequentemente para os centros germinativos ou para o interior da polpa vermelha. Admite-se que o mecanismo da segregação anatômica das células T e B no baço sejam essencialmente os mesmos que o dos linfonodos (ABBAS, 2011).

As células residentes da zona marginal, em especial os linfócitos B e as células dendríticas, podem migrar para a polpa branca, processo importante para que se inicie a resposta imune adaptativa. Esses tipos celulares, ao captarem antígenos solúveis, irão realizar a apresentação de antígenos e ativar linfócitos TCD4⁺ virgens. As células dendríticas sanguíneas também podem realizar esse procedimento, sendo importantes porque capturam antígenos no sangue e os transportam para o baço. Elas medeiam a diferenciação inicial e a sobrevivência de células B para que elas tornem-se produtoras de anticorpos (ROSA, 2010).

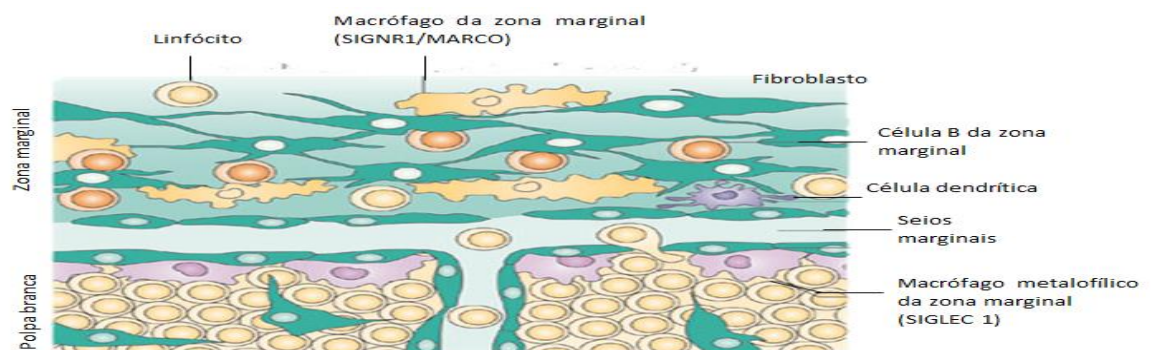


Figura 9: Segregação anatômica e tipos celulares da polpa branca e da zona marginal. Traduzido pela autora

Fonte: MEBIUS, 2005

Quando as células apresentadoras de antígenos entram na polpa branca, células T tornam-se ativadas, aumentando a expressão de CXCR5 e diminuição da expressão de CCR7. Esse mecanismo faz com que esses linfócitos migrem para a borda dos folículos linfoides,

para onde células B também migrarão, já que há uma indução da expressão de CCR7 por elas, levando-as a sair dos folículos. Assim, os linfócitos B recebem auxílio dos linfócitos T ativados (ABBAS, 2011).

Os linfócitos B da zona marginal, em respostas T-independentes, detectam eficientemente antígenos presentes no sangue e são ativados de maneira rápida, diferenciando-se em plasmócitos produtores de IgM – eficazes contra antígenos monodeterminantes, como polissacarídeos, além de excelentes ativadores do complemento – ou funcionando como células apresentadoras de antígenos (ROSA, 2010).

Cabe ressaltar que o processo preciso que explica a saída de linfócitos da polpa branca e a rota anatômica exata usada não é conhecido. Acredita-se que os linfócitos deixam a polpa branca através de canais de transição, os quais permitem a passagem para a zona marginal e para a polpa vermelha, possibilitando que cheguem à circulação sanguínea (ROSA, 2010).

4 ESPLENECTOMIA

4.1 EPIDEMIOLOGIA, ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E PREVENÇÃO DA INFECÇÃO FULMINANTE PÓS-ESPLENECTOMIA

Estudos relacionados à esplenectomia revelaram que após a remoção do baço pacientes morrem mais precocemente do que a expectativa da população geral. Isso ocorria não só como consequência de infecções graves, como também por conta de complicações como embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio e fenômenos ateroscleróticos (PETROIANU, 2007). A incidência de infecções graves após a remoção por trauma é cerca de 60 vezes maior que na população normal e apresenta um índice de mortalidade que pode chegar a 80%. Esse quadro é chamado de infecção fulminante pós-esplenectomia (IFPE) (TORRES, 2000). Cabe mencionar que cerca de 1 em cada 1000 pessoas não possuem um baço (McDonald, 2005).

O maior risco de IFPE ocorre nos primeiros anos após a cirurgia, com cerca da metade dos casos durante os dois primeiros anos, especialmente em crianças. Esse dado se relaciona e varia de acordo com o fator que levou à remoção do baço. Há maior risco nos casos de doenças relacionadas a distúrbios hemocateréticos e menor risco para esplenectomia por conta de traumas. O baixo risco pode ser atribuído à esplenose, que é a capacidade de regeneração espontânea do baço, a qual costuma ocorrer nas lesões no baço por conta de traumas. No entanto, a letalidade não difere nem se relaciona com a causa da cirurgia (RAPPARINE, 2000).

A IFPE é caracterizada por início súbito, crescimento bacteriano incomum e alta incidência de coagulação intravascular disseminada. A bactéria encapsulada *Streptococcus pneumoniae* é o seu principal agente etiológico - 50% a 90% de todas as infecções e 60% das formas fatais de IFPE segundo Marques (2002) – mas também se observa a presença de outras bactérias encapsuladas como *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* (TORRES, 2000). Elas povoam o sistema respiratório alto, mas podem causar complicações graves caso migrem para a circulação sanguínea. No entanto, outras bactérias como *Escherichia coli*, *Streptococcus* β -hemolítico, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas* sp também podem causar IFPE. Além dos supracitados, já foram relatadas complicações por patógenos não bacterianos, como os protozoários do gênero *Plasmodium* sp, agente etiológico da malária (MARQUES,

2003). A tabela a seguir mostra as características das principais bactérias causadoras da IFPE. É interessante notar que elas fazem parte da microbiota autóctone do organismo humano.

Espécie	Microbiota autóctone	Classificação pelo método de gram	Morfologia	Presença de cápsula	Principais infecções	Características específicas
<i>Haemophilus influenzae</i>	Nasofaringe	Gram-negativo	Bastonete	Sim	Meningites e otites	Divide-se em seis sorotipos capsulares
<i>Neisseria meningitidis</i>	Nasofaringe	Gram-negativo	Diplococo	Sim	Meningite	Possui resistência natural à vancomicina; divide-se em 10 grupos sorológicos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cavidade oral	Gram-positivo	Estreptococos	Sim	Pneumonia, meningite, sepses	Anaeróbico tolerante ao oxigênio; α -hemolítico

Tabela 1 - Características das principais bactérias causadoras da IFPE. Elaborada pela autora.

Fonte: TEVA, 2009

Indivíduos esplenectomizados devem ser cautelosos quanto à proximidade com animais, visto que a bactéria *Capnocytophaga canimorsus*, presente na saliva de cães e gatos, pode infectar o paciente através da mordida do animal, podendo causar IFPE. É importante também evitar áreas endêmicas de certas doenças, como malária e meningite, assim como locais onde seja conhecida a existência de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a antibióticos – como Espanha e França, por exemplo (MCDONALD, 2005).

Os sinais que indicam o início da IFPE se assemelham ao estado gripal, com febre e sintomas inespecíficos, não sendo muito alarmantes. Entretanto, há uma rápida evolução desse quadro clínico, com choque séptico comumente acompanhado por hipotensão arterial, anúria, coagulação disseminada, necrose renal e hepática, púrpura fulminante, gangrena de extremidades, convulsão e coma (RAPPARINE, 2000). Mesmo com uso de antibióticos de largo espectro, grande parte dos casos evolui para o óbito em 48 horas, em especial em pacientes que foram submetidos à esplenectomia em até dois anos antes do desenvolvimento desta doença. Em crianças menores de cinco anos, IFPE costuma apresentar-se em um

primeiro momento como infecções em locais típicos, como meningites e pneumonias (MARQUES, 2003).

Na IFPE, há bacteremia em um grau maior do que o encontrado em pneumonias e outras infecções não relacionadas à ausência do baço. Por conta disso, costuma-se identificar o agente etiológico da IFPE a partir de hemoculturas e esfregaços sanguíneos. Líquidos pleurais também devem ser examinados, assim como a punção lombar em crianças por conta da incidência de meningite. Deve-se haver atenção redobrada a quaisquer indícios de febre em indivíduos esplenectomizados, já que é um dos sintomas iniciais da doença. O uso de terapia antimicrobiana deve ser imediato, iniciado logo aos primeiros sinais de uma possível sepse. O tratamento é agressivo, consistindo em antibióticos intravenosos de largo espectro em doses altas, como penicilina – não indicado para *H. influenzae* por conta da produção de beta-lactamases - e ampicilina (RAPPARINE, 2000). *A priori*, esses antimicrobianos possuem ação adequada contra bactérias encapsuladas, em especial, *S.pneumoniae*, *H.influenzae* e *N.meningitidis* (MARQUES, 2003).

Como já foi mencionado, a maior parte dos casos de IFPE evoluem para óbito, e muitas sequelas graves podem acometer os que sobrevivem. Portanto, a prevenção é importante no que diz respeito a diminuir o número de casos dessa doença. Segundo Petroianu e Marques (2003, p.51),

As estratégias para profilaxia situam-se em três categoriais principais: educação, imunoprofilaxia e quimioprofilaxia. Além dessas, a partir da constatação da regeneração morfológica do baço (esplenose), o auto-implante esplênico heterotópico²⁶ tem sido empregado por alguns grupos com intuito de preservar tecido esplênico e, conseqüentemente, fornecer proteção contra a IFPE.

A imunoprofilaxia de amplo espectro é importante na prevenção de IFPE. A vacinação contra *S. pneumoniae* é altamente recomendada, assim como as vacinas voltadas ao *H.influenzae* e *N. meningitidis*. No entanto, nem todas as linhagens patogênicas dessas três bactérias estão presentes nessas vacinas, logo, o risco de infecção ainda existe mesmo em indivíduos vacinados. Cabe ressaltar que há outros agentes causadores de IFPE cuja vacina ainda não foi desenvolvida, e por isso o indivíduo não pode se sentir como isento do risco de desenvolver sepse (MARQUES, 2003; MALCOLM, 2010). A vacinação contra o vírus

²⁶ Trata-se da implantação de tecido esplênico do próprio indivíduo nele mesmo (MARQUES, 2002). Será melhor explicado no item 5.3 desta monografia.

Influenza é importante porque a partir da infecção deste pode se desenvolver uma infecção secundária pelo *S. pneumoniae* (MCDONALD, 2005).

Na medida do possível a vacinação deve ser realizada antes da esplenectomia, cerca de um mês pré-cirurgia, visto que há menor resposta imunológica após o procedimento. Caso seja necessário que a vacinação ocorra depois da remoção do baço, recomenda-se que o paciente espere por volta de duas semanas para superar a imunodepressão temporal provocada pela intervenção cirúrgica (ABADÍA, 2008). Em todos os casos é importante que ele receba novas doses de vacina pneumocócica a cada cinco anos (NOHYNEK, 2010). No entanto, sua segunda dose deve ser feita precocemente, após três anos da primeira, já que a concentração de anticorpos séricos declina de 24% a 32% ao longo do primeiro ano após a vacinação desses indivíduos. No caso da vacina meningocócica, há boa resposta de anticorpos, mas a proteção conferida é de curto prazo. Portanto, não é empregada rotineiramente, apenas quando há contato com áreas de risco e em crianças, cuja reimunização deve ser efetuada após dois anos (MARQUES, 2003). Em um hospital de Madrid, verificou-se que a proteção contra *S.pneumoniae* foi aumentada significativamente com a implantação de programas de vacinação (FUENTES-FERRER, 2008).

A quimioprofilaxia consiste na administração, em doses terapêuticas, de antibióticos nos pacientes asplênicos, especialmente nos dois primeiros anos após a cirurgia, período em que o risco de se desenvolver IFPE é maior. O uso de antibióticos profiláticos deve ser oferecido em todos os casos, especialmente em crianças menores de 16 anos, segundo o guia de procedimentos de manejo para com pacientes asplênicos da *Health Agency Protection* (MCDONALD,2005). Um estudo realizado nos Estado Unidos mostrou que três pacientes esplenectomizados de 110 morreram ao tomar placebo, enquanto nenhum óbito foi notificado no grupo que recebeu duas doses diárias de penicilina (MCDONALD, 2005).

Por conta da crescente preocupação relacionada à resistência bacteriana, recomenda-se apenas que adultos possuam um suprimento de antibióticos para casos de emergência, como indícios de estado febril. De um modo geral, o uso de penicilina e de amoxicilina está sendo substituído por antibióticos de amplo espectro, mas o pneumococo possui resistência contra uma gama destes (MALCOLM, 2010).

Dados os riscos inerentes à ausência do baço, os pacientes devem ser informados acerca de sua suscetibilidade e que a possibilidade de se adquirir sepse pós-esplenectomia pode durar por toda a vida, mesmo sendo maior nos primeiros dois anos. (RAPPARINE, 2000). Devem ser orientados a procurar ajuda médica imediata a qualquer sinal e sintoma compatíveis com IFPE, além de informar os profissionais de saúde acerca de sua condição (MARQUES, 2003).

4.2 ALTERAÇÕES CAUSADAS PELA ESPLENECTOMIA E SEUS MECANISMOS COMPENSATÓRIOS

A esplenectomia afeta de maneira global o sistema imunológico, afligindo de modo distinto os diversos sítios do organismo. Dentre seus efeitos, pode-se citar o aumento do número de leucócitos no sangue periférico, redução da atividade fagocitária, quedas nos níveis de IgM sérica, menor desempenho da via alternativa do complemento e diminuição da produção substâncias ligadas à ativação de macrófagos, como a tuftsin (DIESTEL, 2010). Há também maior remanescente bacteriano na corrente sanguínea de camundongos esplenectomizados. Esse resultado sugere que há falha no sistema mononuclear fagocitário em sua adaptação à ausência do baço e ratifica a necessidade de desenvolvimento de técnicas cirúrgicas alternativas à esplenectomia total (MARQUES, 2002). Achados importantes em esfregaços sanguíneos são os Corpúsculos de Howell-Jolly, patognomônicos da função diminuída ou ausente do baço, assim como a presença de hemácias senescentes no sangue periférico (MALCOM, 2001). Ver figura 10.

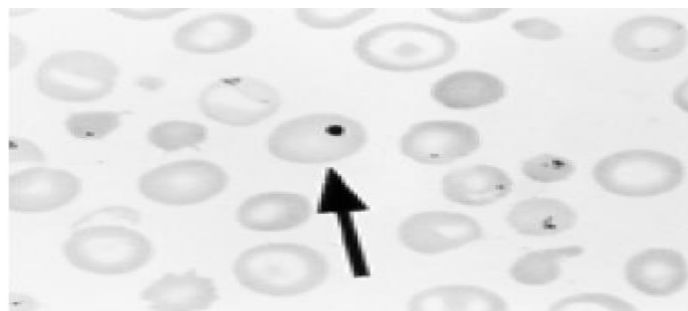


Figura 10 - Corpúsculos de Howell-Jolly presentes em esfregaço sanguíneo.

Fonte: MALCOM, 2001

Grupos	Animais jovens	Animais adultos
	Sangue	Sangue
Média grupo I (DP: 1,52)	2,59	2,73
Média grupo II (DP: 2,17)	4,25	5,02

Tabela 2 - Análise descritiva dos percentuais de captação bacteriana no sangue por animais jovens e adultos nos grupos controles (I) e esplenectomizados (II). A comparação entre os grupos demonstra os camundongos esplenectomizados apresentam maior remanescente bacteriano no sangue do que os espécimes do grupos controle, independente da faixa etária. Tabela adaptada pela autora.

Fonte: Marques, 2002

Estudos demonstraram que logo após a esplenectomia há aumento na contagem de linfócitos no sangue (DIESTEL, 2010). A leucocitose pode ocorrer por conta de uma maior atividade da medula óssea buscando compensar a ausência de um órgão linfóide importante (ROSA, 2010). A dinâmica de migração dos linfócitos é alterada após esse procedimento. Isso ocorre porque a retirada do baço representa a perda de um sítio importante de alocação e controle de células linfóides. Assim, há interferência em sua organização e circulação, já que normalmente os linfócitos se movem continuamente pela corrente sanguínea e pelos vasos linfáticos de um tecido linfóide periférico para outro e para locais onde há inflamação (PETROIANU, 2003).

Na maioria dos sítios linfóides após a esplenectomia, há um aumento das populações de linfócitos B, seguido pela diminuição das populações de linfócitos T (DIESTEL, 2010). Esse deslocamento compensatório é um mecanismo homeostático sistêmico que permite a realocação de células B, visto que elas são a população de linfócitos mais expressiva do baço. Apenas a medula óssea apresentou um aumento de ambos os tipos celulares, demonstrando que há uma intensa atividade de remodelamento dos tecidos linfóides. Mas ainda não se sabe se outras populações da medula óssea foram afetadas com esse aporte (ROSA, 2010).

Observa-se que há uma distribuição diferenciada das populações linfóides em cada órgão. Na medula óssea, por exemplo, houve aumento do número de células T CD4⁺ e T CD8⁺, enquanto no timo aquela aumentou e esta diminuiu (DIESTEL, 2010). A quantidade e distribuição de células B também sofrem alterações nesses órgãos. Tal quadro pode significar um importante mecanismo compensatório do organismo frente à ausência do baço, visando

redistribuir esse tipo celular da maneira mais eficaz à resposta imune. Uma subclasse de células B, a B1a, tem sua contagem diminuída após a esplenectomia, o que demonstra uma dependência desse tipo celular com a presença do baço (ROSA, 2010).

Por conta das alterações relacionadas às células B, indivíduos esplenectomizados costumam sofrer distúrbios na produção de anticorpos. Há prejuízo à proteção do organismo contra bacteremias, visto que a resposta precoce à presença bactérias no sangue ocorre no baço. No entanto, devido às alterações mencionadas, normalmente há diminuição principalmente de IgM e de IgG, comprometendo a resposta imunológica aos gêneros bacterianos encapsulados – mais virulentos –, pois o fígado não é capaz de debelá-los (PETROIANU, 2003). As células B1a secretam principalmente IgM e como se encontram diminuídas numericamente na condição de asplenia, tem como consequência uma redução na produção, principalmente, desse isotipo (ROSA, 2010).

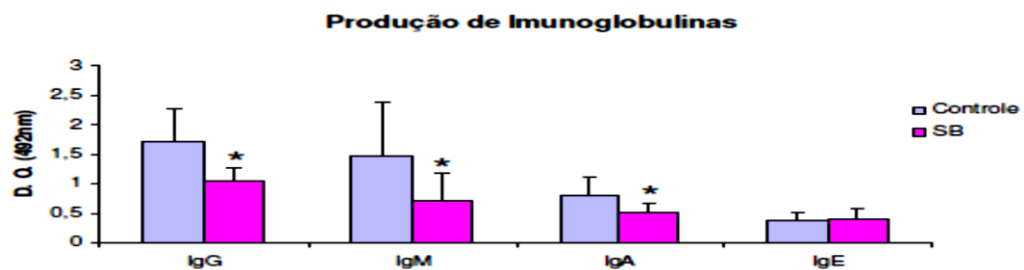


Figura 11 - Gráfico com os níveis de produção de Imunoglobulinas em camundongos do grupo controle (com o baço) e em camundongos esplenectomizados. Nota-se que há uma diminuição considerável na produção de praticamente todos os isotipos.

Fonte: ROSA, 2010

A alteração da migração de linfócitos para tecidos e órgãos também é causada por modificações na produção moléculas de adesão. Elas regulam a recirculação desse tipo celular pelos órgãos, pois reconhecem adesinas tecido-específicas no endotélio. A integrina $\alpha 4\beta 7$ desempenha um notável papel na adesão e migração de linfócitos, direcionando essas células para a mucosa e tecidos linfoides associados ao intestino (OHMATSU, 2010). Em estudos envolvendo camundongos esplenectomizados constatou-se que o número de células B1a e B2 da medula óssea expressando $\alpha 4\beta 7$ aumentou. A partir desse dado, é possível que ambos os subtipos estejam partindo da medula óssea em direção aos tecidos linfoides da mucosa intestinal, sendo um mecanismo compensatório à ausência do baço (ROSA, 2010).

Outras moléculas estão envolvidas na migração de linfócitos, como a CD40 – um membro da família do receptor do fator de necrose tumoral – e seu ligante, CD40L, que é expresso em células T ativadas. A interação entre elas é essencial para a estimulação desse processo, sendo fatores co-estimulatórios fornecidos por células TCD4⁺. A CD21 também é importante para a ativação de células B por antígenos proteicos, agindo por meio de mecanismos variados. São necessários à ativação adequada de células B antígeno-específicas a partir de antígenos proteicos (Axcrona, 2005).

Quando há deficiência de CD40 e de CD21, ocorrem respostas imunes humorais inadequadas contra antígenos proteicos. Em animais esplenectomizados, observou-se aumento no número de células B marcadas com CD21 na medula óssea, enquanto nos lavado peritoneal houve diminuição de células com CD40 quando comparados a animais com o baço. Pacientes esplenectomizados de 2 a 20 anos possuem, no sangue, um número de células expressando CD21 diminuído. Portanto, pode-se dizer que a remoção desse órgão altera o número e distribuição de células com moléculas de adesão e co-estimulatórias no organismo (ROSA, 2010).

Em estudos realizados em camundongos esplenectomizados, constatou-se que houve diminuição na produção de IL-4, IL-10 e TGF- β , as quais são citocinas relacionadas com a inativação de macrófagos segundo ABBAS (2008, Apêndice 1). No entanto, níveis de IFN- γ encontraram-se mais elevados nas amostras analisadas. Esta substância, por sua vez, trata-se de uma citocina pró-inflamatória, isto é, ativa o tipo celular mencionado. Sendo assim, conclui-se que tal quadro pode indicar um mecanismo compensatório frente à ausência do baço, buscando-se estimular a resposta Th1. Ela está relacionada à ação de macrófagos, prejudicada em indivíduos esplenectomizados (ROSA, 2010).

No que tange a resposta imunológica contra bactérias encapsuladas, o fígado - maior órgão do Sistema Mononuclear Fagocitário – foi o que mais captou bactérias. Ele pode compensar a função fagocítica do baço, embora este possua maior competência para tal função. O sistema mononuclear fagocitário não esplênico irá tentar contrapesar a falta do baço, mas há deficiência na formação de anticorpos, já que há diminuição funcional de IgG e quantitativa de IgM, indicando distúrbios na síntese de opsoninas. Constatou-se que até mesmo em pacientes com esplenose houve concentrações distintas do normal de imunoglobulinas no soro. Há, além disso, redução na liberação de endotoxinas mediada por

células de Kupffer, o que torna a ação destas menos eficaz e evidencia que o baço possui função na regulação de certas populações celular de órgãos do SMF (PETROIANU, 2003).

É importante ressaltar que quanto mais virulento é um micro-organismo, mais importante é o baço no que condiz à eliminação deste, desempenhando maior função fagocitária do que o fígado. Assim, o a cápsula bacteriana, sendo um fator de virulência, dificulta a fagocitose das células de Kupffer. Provavelmente, essa condição se dá por conta da existência de diferenças entre macrófagos desses órgãos, mas a organização vascular e localização esplênica propiciam uma passagem mais lenta do sangue por esse sítio, o que acarreta em um contato prolongado entre antígenos e células fagocíticas (MARQUES, 2003).

O pulmão, pelo importante papel que assume na ação fagocitária para remoção destas, constitui o órgão mais comprometido com complicações infecciosas em pacientes esplenectomizados. Essa informação é importante para a elucidação do mecanismo que torna a pneumonia a causa mais comum de sepse em pacientes asplênicos (MARQUES, 2002). Foi mostrado *in vitro* que há diminuição da atividade fagocítica de macrófagos alveolares, o que favoreceu a infecção por *Streptococcus pneumoniae* em camundongos esplenectomizados (PETROIANU, 2003).

Para além da função imunológica, há estudos que apontam haver participação do baço na regulação do metabolismo lipídico. Esse mecanismo ainda não foi esclarecido, mas notou-se que há alta incidência de infarto agudo do miocárdio em indivíduos esplenectomizados, o que pode ser explicado por distúrbios lipídicos ocasionados pela ausência do referido órgão. Trabalhos posteriores demonstraram que coelhos esplenectomizados apresentavam aumento do LDL e diminuição do HDL. Pressupõe-se que o baço produza anticorpos anti-LDL-colesterol-oxidado (REZENDE, 2007).

A tabela a seguir resume as principais alterações causadas pela esplenectomia e seus respectivos mecanismos compensatórios.

Alterações causadas pela esplenectomia	Mecanismos compensatórios
Quedas dos níveis de IgM sérica	Aumento da produção de linfócitos B
Diminuição da produção de substâncias ligadas à ativação de macrófagos e redução da atividade fagocitária	Diminuição da produção de citocinas relacionadas à inativação de macrófagos e aumento das pró-inflamatórias; estimula a ação de células de Kupffer e macrófagos alveolares
Perda de um sítio importante de alocação e controle de células linfoides	Leucocitose, alteração da migração de linfócitos e distribuição diferenciada das populações linfoides em cada órgão

Tabela 3 - Principais alterações causadas pela esplenectomia e seus respectivos mecanismos compensatórios.

Fonte: A autora.

4.3 AUTO-IMPLANTE ESPLÊNICO E ESPLENECTOMIA SUBTOTAL

Existem inúmeras técnicas para conservar o baço. Dentre elas, destacam-se a esplenectomia subtotal e a ligadura da artéria esplênica. No entanto, em certos casos a esplenectomia total é necessária. Dessa maneira, o transplante autólogo de tecido esplênico é a única forma de se manter a função esplênica e evitar as complicações causadas pela ausência desse órgão (REZENDE, 2007). O procedimento é simples: após a remoção do baço, procede-se com o corte deste em várias fatias com cerca de 1 cm de espessura. Essas porções são então fixadas em certa região do peritônio, o omento maior. Acredita-se que os melhores resultados dos implantes nessa seção seriam devido ao seu rico suplemento vascular, além da abundância de células inflamatórias, fatores de crescimento e citocinas (RESENDE, 2001).

Os tecidos imunológicos e hematopoiéticos possuem capacidade de regeneração completa para atingir sua funcionalidade, a chamada hipertrofia compensatória (TORRES, 2000). Sabe-se desde o final do século XIX que o baço possui capacidade de regenerar-se. O tecido esplênico é capaz de se regenerar espontaneamente dentro da cavidade abdominal após trauma de baço, formando nódulos esplênicos chamados de baços acessórios (DIESTEL, 2010). A condição de regeneração espontânea do baço foi chamada de esplenose. Em 1978, constatou-se que havia função esplênica em pacientes com esplenose após esplenectomia por trauma (PETROIANU, 2002). No auto-implante esplênico, após um período de necrose, desenvolve-se um tecido esplênico viável, com características estruturais similares às do baço e com preservação parcial da função imunológica desempenhada pelo baço. A nova

vascularização é oriunda de ramos de artérias circunvizinhas ao local da implantação (MARQUES, 2002).

O auto-implante esplênico em animais jovens e em crianças parece propiciar melhor regeneração e maior recuperação da função que em adultos. Mesmo apresentando sistema imunitário menos desenvolvido, os jovens possuem maior capacidade de regenerar tecidos. O tempo para a regeneração varia entre cinco a oito semanas, mas somente após a décima sexta é que o implante se assemelha a um baço normal e há regeneração funcional (PETROIANU, 2002). Um aspecto importante observado é que nos pacientes submetidos a este procedimento não foram encontrados corpúsculos de Howell-Jolly nos esfregaços de sangue periférico. Normalmente indivíduos esplenectomizados apresentam, em média, quatro corpúsculos por cinco campos de hemácias examinadas (RESENDE, 2001).

O tecido esplênico auto-implantado regenera-se e observa-se que tanto a polpa vermelha quanto a branca apresentam desarranjo arquitetural moderado. Macrófagos contendo grumos de bactérias gram-negativas ao redor de seus núcleos foram encontrados em alguns estudos. Esses achados sugerem que o auto-implante adquire a arquitetura macro e microscópica de um baço normal – em dimensão menor – e preserva a função fagocitária bacteriana. A polpa branca demora mais para regenerar-se do que a polpa vermelha. Isso ocorre porque a neovascularização do auto-implante ocorre da periferia para o centro, isto é, da polpa vermelha para a branca. Há a possibilidade de que ambas as polpas sejam duas estruturas distintas que se unem como uma única estrutura. Ou seja, a regeneração ocorreria de forma independente (PETROIANU, 2002).

O auto-implante esplênico propicia a manutenção da contagem relativa de linfócitos T totais (DIESTEL, 2010). Pacientes submetidos a esse procedimento mantiveram os níveis séricos normal de IgM. Sugere-se, assim, que o tecido esplênico remanescente apresenta um papel fundamental na síntese dessa imunoglobulina (RESENDE, 2001). A produção de anticorpos contra polissacarídeos pneumocócicos, assim como de imunoglobulinas, complemento e linfócitos, aparenta normalizar-se. Mas ainda não é possível determinar se essa técnica pode prover proteção suficiente no caso de sepse grave pós-esplenectomia (MARQUES, 2003).

Outra opção para se preservar o tecido esplênico é a esplenectomia subtotal. Para que esse procedimento seja viável, de 25% a 30% de tecido esplênico deve permanecer na cavidade abdominal do indivíduo. Há regeneração completa do baço submetido à esplenectomia subtotal em torno de quarenta e cinco dias (TORRES, 2000).

Torres et al. (2000) realizaram estudos acerca da regeneração esplênica de ratos submetidos a esplenectomia subtotal. Notou-se que em 45 dias o padrão histológico do tecido esplênico recuperado é semelhante ao considerado normal, com a diferenciação entre a polpa branca e a vermelha bem definida. Ver figuras 12 e 13

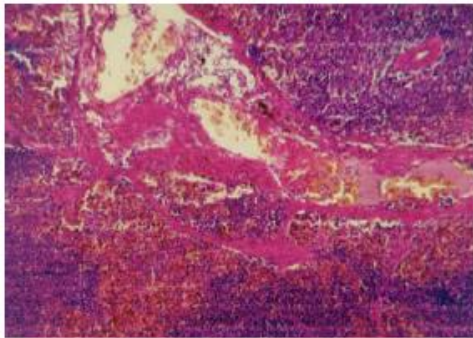


Figura 12



Figura 13

Figura 12 e Figura 13 - A figura 12 é a fotomicrografia de tecido esplênico recuperado após 15 dias. Observa-se irregularidades da arquitetura esplênica. A figura 13 é a fotomicrografia do tecido esplênico recuperado após 45 dias. O padrão histológico é semelhante ao tecido esplênico normal.

Fonte: Torres, 2000

O crescimento tecidual apresenta uma fase de resposta inflamatória cicatricial, seguida de uma fase de regeneração. A ausência da cápsula do baço nessas áreas traz dificuldades a este processo. Verifica-se a presença de tecido de granulação, células fagocíticas e desenvolvimento de fibras reticulares, procurando adquirir um padrão concêntrico. Em seguida há proliferação vascular para constituição da polpa vermelha e a cápsula também se regenera com trabéculas (TORRES, 2000).

Cabe ressaltar que a resistência a infecções é maior em animais submetidos à esplenectomia parcial do que naqueles com esplenose (TORRES, 2000). No autoimplante há retardo da função e da capacidade fagocíticas. Estudos demonstram que há aumentos da captação pulmonar em ratos adultos após esplenectomia parcial (MARQUES, 2002).

É importante ressaltar as limitações de ambos procedimentos de conservação do tecido esplênico. No caso da esplenectomia subtotal, em muitos casos é necessário se remover completamente o baço, como quando há danos muito severos à cápsula, muito comum em acidentes. Já no auto-implante de baço, exige-se que o órgão seja implantado imediatamente. No entanto, em certas situações isso não é possível, como em casos de trauma abdominal com lesão de cólon associada, por conta da contaminação da cavidade, ou em situações em que o tempo cirúrgico reduzido é essencial para a sobrevivência do paciente (NUNES, 2012). O grau de proteção fornecido pelos baços acessórios aparenta ser variável e imprevisível. Por conta da incerteza relacionada do quanto a função esplênica persiste após a esplenectomia parcial ou o auto-implante, os pacientes submetidos a esses procedimentos devem se precaver contra infecções da mesma forma que os pacientes não submetidos a tais técnicas de conservação (MALCOLM, 2001).

5. CONCLUSÃO

É notável a relação entre as moléculas e células presentes no baço e a resposta imunológica contra bactérias encapsuladas. As células B1a e os linfócitos B da zona marginal, produzem anticorpos IgM específicos para antígenos polissacarídicos, como as bactérias da espécie *Streptococcus pneumoniae* e demais espécies bacterianas que possuam linhagens com cápsula, visto que essa estrutura é rica em polissacarídeos. Os macrófagos da zona marginal são capazes de reconhecer carboidratos, e substâncias como a tuftsidina também são produzidas nesse órgão. Ela está relacionada à ativação desse tipo celular, contribuindo para o estímulo da atividade fagocitária, principal mecanismo imunológico para debelar bactérias encapsuladas. Dessa forma, o baço é um importante órgão envolvido na eliminação desses micro-organismos e sua ausência trará prejuízos ao organismo. A reorganização do sistema imunológico é essencial para que haja uma resposta imunológica adequada e capaz de suprir a ausência deste sítio linfóide em pacientes esplenectomizados.

A remoção do baço afeta o sistema imunológico de maneira global, já que há muitas alterações em diversos órgãos no que condiz às células e moléculas participantes de respostas imunológicas. Ocorrem alterações nas migrações de populações linfóides, na expressão de moléculas de ativação e na produção de imunoglobulinas e citocinas. A maior parte dessas modificações pode ser considerada como um mecanismo de compensação do organismo frente às mudanças causadas pela remoção do baço. Tais modificações causadas pela esplenectomia acarretam em aumento no risco de desenvolvimento de infecções graves generalizadas, especialmente nas causadas por bactérias encapsuladas. Por isso, é extremamente importante que indivíduos esplenectomizados sejam informados quanto à sua condição e aos riscos que ela proporciona, buscando-se adotar uma postura que diminua a exposição e vulnerabilidade destes às bactérias supracitadas. Uma das medidas mais eficazes é a vacinação contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis*, que previne patologias causadas por esses micro-organismos. A quimioprofilaxia, que consiste no uso de antibióticos profiláticos, também deve ser considerada nos casos em que o sistema imunológico do indivíduo não está completamente desenvolvido, como em crianças.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABADÍA, M. P. F; ALBERDI, R. Z. Vacunas en el paciente asplénico. **Manual de vacunaciones del adulto**. España. 2008.

ABBAS, A. K; LICHTMAN A.H; POBER, J.S. **Imunologia Celular e Molecular** . 6ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

ANTUNES, L. J. **Imunologia geral**. São Paulo: Editora Atheneu, 1999.

AXCRONA, K; GRAY, D; LEANDERSON, T. Regulation of B cell growth and differentiation via CD21 and CD40. **European Journal of Immunology**. Nov. 2005.

BLACK, J.G. **Microbiologia: Fundamentos e Perspectivas**. 4ª Edição. Rio de Janeiro: Guanara Koogan, 2002. p.64 e 84

CHRISTO, M.C. Baço, cirurgia e história. **Rev Méd Minas Gerais**. 2001

CROCKER. R. P. et al. Cutting edge: CD43 Functions as a T Cell Counterreceptor for the Macrophage Adhesion Receptor Sialoadhesin (Siglec-1). **The journal of Immunology**. v. 166, n.6, mar. 2001.

DIESTEL, C. F. **Subpopulações linfocitárias em ratos submetidos a esplenectomia total isolada ou combinada com auto-implante esplênico e a suplementação dietética com L-glutamina**. Rio de Janeiro, 2010.

EVRARD, B. et al. Roles of Capsule and Lipopolysaccharide O Antigen in Interactions of Human Monocyte-Derived Dendritic Cells and *Klebsiella pneumoniae*. **Infection and Immunity**. 78(1):210-219. 2010

FUENTES-FERRER, M. E. et al. Evolución de la cobertura vacunal frente a *Streptococcus Pneumoniae* em pacientes esplenectomizados en um hospital de cuarto nível (1999-2004). **Enferm Infec Microbiol Clin**. 26(4): 194-198. 2008.

GRAY, H.F.R.S. **Gray Anatomia**. 29ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. p.628-631

HENKIN, C. S. et al. Sepsis: uma visão atual. **Scientia Medica**. Porto Alegre, v. 19, n. 3, p. 135-145, jul./set. 2009

KANG, Y.S. et al. The C-type lectin SIGN-R1 mediates uptake of the capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* in the marginal zone of mouse spleen. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. vol. 101, n.1, p. 215-220, jan. 2004

KAPIT, W; ELSON, L.M. **Anatomia**: Um livro para colorir. 3ª Edição. São Paulo: Roca, 2004. p.125

KUTCHERLAPATI, M. et al. Tumor progression in *Apc*^{1638N} mice with *Exol* and *Fen1* deficiencies. **Oncogene**, 2007. Disponível em: <
<http://www.nature.com/onc/journal/v26/n43/pdf/1210453a.pdf>> Acesso em: 9 jun. 2013

LOPES, S; ROSSO, S. **Biologia** – volume único. São Paulo: Saraiva. 1 ed. 2005.

MACHADO, PAULO R. L. et al. Mecanismo de resposta imune às infecções. **Anal Brasileiro de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 79, n.6, p. 647-664, nov./ dez. 2004.

MALCOLM, L; BRIGDEN, M.D. Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. **American Family Physician**. v. 63, n.3, p.499-506, fev. 2001.

MARQUES, R. G; PETROIANU, A. Auto-implante esplênico em rato: regeneração morfológica e função fagocitária. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**. UERJ, ano 1, p. 11-18. 2002.

MARQUES, R. G; PETROIANU, A. Infecção fulminante pós-esplenectomia. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v. 40, n. 1, Mar. 2003 .

MARQUES, R. G; PETROIANU, A; OLIVEIRA, M. B. N; FILHO, M. B. Importância da preservação de tecido esplênico para a fagocitose bacteriana. **Acta Cirúrgica Brasileira**. v. 17, n. 2. p. 388-393. 2002.

MCDONALD, P. Managing asplenic and hyposplenic patients in general practice. **Health Protection Agency**. 2005

MEBIUS, R. E; KRAAL, G. 2005. Structure and function of the spleen. **Nat Rev Immunol** 5 (8): 606-16.

MOORE, K. L. **Anatomia orientada para a clínica**. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2007.

NETTER, Frank H. **Atlas de Anatomia Humana**. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

NOHYNEK, H. Protecting asplenic individuals from fulminant pneumococcal disease. **Euro Surveill**. 2010; 15(23):pii=19584.

NUNES, S. I. *et al*. Viabilidade do transplante autólogo de baço pós-criopreservação. **Hu Revista**. Juiz de Fora, v.37, n.3, p.273-280, jul./set. 2012.

OHMATSU, H. et al. $\alpha 4\beta 7$ Integrin is essential for contact hypersensitivity by regulating migration of T cells to skin. **J Allergy Clin Immunol**. 2010 Dec;126(6)

PETROIANU, A. Mortalidade após esplenectomia. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. v. 29, n. 2. Mar. 2007.

PETROIANU, A; MARQUES, R. G. *O papel do baço na resistência à infecção*. Editora **Moreira Júnior**. 2003 Disponível em:

<http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2308> Acesso: 24 Abr. 2013

PILLAI, S; CARIAPPA, A. The follicular versus marginal zone B lymphocyte cell fate decision. **Nature Reviews Immunology** 9, 767-777. November, 2009.

RAPPARINI, C. **Infecções em pacientes com hipo ou asplenia**. Ago. 2000

Disponível em:<<http://www.medcenter.com/medscape/content.aspx?id=1517&langType=1046>> Acesso em: 11 Abr. 2013

RESENDE, V. PETROIANU, A. Estudo funcional tardio do auto-implante esplênico após trauma complexo do baço humano. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias*. Vol. 28, nº3, p.167-172, Rio de Janeiro, 2001.

REZENDE, A. B. et al. Influência do baço, da asplenia e do implante esplênico autólogo no metabolismo lipídico de camundongos. *Rev. Col. Bras. Cir*, Vol. 34, p.177-182, 2007.

ROITTE, I; BROSTOFF, J; MALE, D. **Imunologia**. 6ª Edição. São Paulo: Manole, 2003.

ROSA, M. L. P. **Efeitos da esplenectomia na homeostase de órgãos e sítios linfoides em camundongos BALB/c**. Belo Horizonte. 2010.

ROSEN, F; GEHA, R. **Estudo de casos em imunologia**: Um guia clínico. 3ª Edição. Porto Alegre, 2002. p.11-16

SPENCE, A.P. **Anatomia humana básica**. 2ª Edição. São Paulo: Manole, 1991. p.348-349

SPERELAKIS, N; FREEDMAN, J. C; FERGUSON, D. G. **Cell Physiology Sourcebook: A Molecular Approach**. 3ª ed. San Diego, California: Academic Press. Capítulo 1: Biophysical Chemistry of Physiological Solutions. 2001.

TEVA, A. *et al.* **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde: volume 4** / Organização de Etelcia Moraes Molinaro, Luzia Fátima Gonçalves Caputo e Maria Regina Reis Amendoeira – Rio de Janeiro: EPSJV, IOC, 2009.

TORRES, O.J. et al. Estudo histológico da regeneração esplênica de ratos submetidos a esplenectomia subtotal. **Acta Cirúrgica Brasileira**, Vol. 15 (2), p. 107-114, 2000.

TRABULSI, L. R; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 4ª Edição. São Paulo: Atheneu, 2004. p.14

WHAGORN, D. J. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice prevents measure are not being followed. **J. Clin Pathol**. 54:214-218. 2001

YAEGASCHI, L. Y. et al. What´s the best way to diagnose splenomegaly in the pediatric population?. **Pediatria Moderna**, Vol. 49, n. 8, p.337-343. Ago. 2013