

Artigo / Article

Análise de sobrevivência relacionada ao sexo, após esplenectomia, em modelo animal

Post-splenectomy survival analysis related to gender in animal model

Luiz R. Alberti¹

Renata F. Rocha²

Daniel A. M. Caldeira³

Andy Petroianu⁴

É sabido que a esplenectomia causa propensão a infecções, principalmente aquelas causadas por microorganismos capsulados. Essas complicações acompanham-se de maior mortalidade e conseqüente menor sobrevida dos indivíduos asplênicos. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a sobrevida em relação ao sexo de ratos submetidos a esplenectomia total. Foram estudados 34 ratos, distribuídos em dois grupos, sendo o Grupo 1 (n=14) controle, animais submetidos apenas a laparotomia e o Grupo 2 (n=20) submetidos a esplenectomia total. Os animais de cada grupo foram distribuídos em dois subgrupos iguais, sendo o Subgrupo A composto por machos e o Subgrupo B por fêmeas. Os ratos foram acompanhados por um período máximo de noventa dias com vista à sua sobrevivência. Observou-se que a mortalidade após esplenectomia total foi de 80% no Subgrupo dos animais machos e de 30% no das fêmeas. Não houve óbitos no Grupo 1. Os ratos esplenectomizados apresentaram sobrevida inferior à das ratas esplenectomizadas ($p = 0,034$). De acordo com os resultados obtidos, a esplenectomia diminui a sobrevida de ratos, e as fêmeas murinas apresentam maior resistência à asplenia e conseqüentemente menor mortalidade do que os machos. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(2):119-122.

Palavras-chave: Esplenectomia; baço; sepse; análise de sobrevivência; mortalidade; sexo.

Introdução

A esplenectomia é um procedimento muito freqüente na prática cirúrgica, principalmente em trauma, mas também no tratamento de diversas doenças hematológicas, imunológicas, metabólicas e oncológicas. Há ainda, na literatura, outras indicações de esplenectomia, tais como hipertensão porta, doenças parasitárias e afecções próprias do baço, a exemplo de hemangiomas, cistos e abscessos.¹⁻⁵

Até recentemente, a ausência do baço não era considerada como um fator de complicações graves, apesar de a

morte por sepse após esplenectomia ser conhecida desde o final do século XIX. Esse procedimento era considerado benéfico e sem riscos para o doente. À medida que o baço foi sendo estudado, percebeu-se a inutilidade de sua retirada na maioria dos casos e a elevada morbimortalidade decorrente da asplenia a médio e longo prazos.^{6,7}

Atualmente, não há mais dúvida de que os pacientes asplênicos são mais suscetíveis a infecções graves, entre as quais destacam-se a sepse fulminante, meningite e pneumonia, com elevada mortalidade.^{8,9} A primeira descrição de óbito em humanos por sepse pós-esplenectomia foi feita por

¹Cirurgião geral e pediátrico, Mestre e Doutor em Cirurgia pela UFMG.

²Residente de Cirurgia Geral da Santa Casa de Misericórdia de Minas Gerais.

³Residente de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas da UFMG.

⁴Professor titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina, UFMG, Docente-livre de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Escola Paulista de Medicina, Unifesp, docente-livre de Gastroenterologia Cirúrgica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, Doutor em Fisiologia e Farmacologia pelo Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, pesquisador IA do CNPq.

Instituição: Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais.

Correspondência: Andy Petroianu
Av. Afonso Pena, nº 1626, Apto 1901
30130-005 – Belo Horizonte-MG – Brasil
Tel./Fax.: (31) 3274-7744
E-mail: petroian@medicina.ufmg.br

O'Donnell em 1929.¹⁰ Entretanto, Bardach, em 1891, já tinha observado a elevada mortalidade por sepse consequente a peritonite em cães esplenectomizados. Morris e Bullock, em 1919, desenvolveram trabalho semelhante em ratos e obtiveram o mesmo resultado.¹¹ Somente após King e Shumacker, em 1952, terem relatado cinco casos de infecção grave seguida de óbito em crianças esplenectomizadas para tratar esferocitose, a comunidade médica começou a perceber a importância do baço.¹²

Uma revisão feita por Singer (1973) de 2.796 pacientes esplenectomizados apontou para a incidência de 4,2% de sepse e mortalidade de 2,5%.¹³ O risco de sepse grave é sessenta vezes maior após esplenectomia do que na população em geral. Essa situação é ainda pior em crianças, especialmente abaixo de dois anos de idade, em idosos e em pacientes imunodeprimidos por diferentes doenças.¹⁴ Estima-se em 8% a incidência de sepse fulminante nesses doentes. Segundo Pimpl (1989), cerca de 6% a 9% dos esplenectomizados morrem de complicações sépticas, enquanto apenas 1% a 5% dos que possuem baço vão a óbito em decorrência de infecção.¹

A sepse pós-esplenectomia é causada principalmente por bactérias encapsuladas, como pneumococos, meningococos e hemófilos influenza.^{8,9,15} Contudo, em pacientes imunodeprimidos, incluindo os idosos, as infecções são provocadas mais por bactérias gram-negativas, principalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Pseudomonas*.¹⁶

Coagulação intravascular disseminada com púrpura fulminante (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) pode complicar as infecções de etiologia pneumocócica ou por outras bactérias, sendo mais grave nos pacientes esplenectomizados.^{8,9} Viroses, herpes, micoses e doenças parasitárias, que habitualmente são autolimitadas e de menor risco na população em geral, nos pacientes esplenectomizados podem assumir formas muito agressivas, com maior probabilidade de evolução para o óbito.³ Outra complicação grave pós-esplenectomia é o tromboembolismo pulmonar, cuja incidência pode alcançar 35%. Essa adversidade não parece ser decorrente da trombocitose, apesar de o número de plaquetas elevar-se muito nos asplênicos.^{1,17,18}

Doenças hematológicas, como a hepatoesplenomegalia mielóide, leucemias e linfomas, além das metabólicas, como as dislipidemias, acompanham-se de morbimortalidade maior quando é indicada a esplenectomia total. Para prevenir tal situação são propostas as operações conservadoras do baço. Por outro lado, a esplenectomia total pode ser inevitável em algumas circunstâncias, tanto em trauma quanto em condições eletivas, como o hiperesplenismo, a púrpura trombocitopênica idiopática e as formas graves de esferocitose.^{1,5,18} Aos benefícios trazidos por essa operação contrapõem-se os riscos da esplenectomia.

O objetivo do presente trabalho foi verificar a influência do sexo na sobrevida, após esplenectomia, em modelo animal.

Material e Método

Esta pesquisa foi realizada de acordo com as recomendações das Normas Internacionais de Proteção aos Animais e aprovada pela Comissão de Ética do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.^{19,20}

Foram utilizados 34 ratos Wistar adultos, de ambos os sexos, com peso variando entre 150 e 290 gramas, procedentes do Biotério do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Os animais foram alocados em gaiolas apropriadas, com até cinco animais por gaiola, no Biotério da Faculdade de Medicina da UFMG. Foram oferecidas água e ração específica para ratos, à vontade. Os animais foram distribuídos aleatoriamente nos seguintes grupos:

Grupo 1 (n = 14) – controle

Subgrupo 1A (n = 7) – machos

Subgrupo 1B (n = 7) – fêmeas

Grupo 2 (n = 20) – esplenectomizados

Subgrupo 2A (n = 10) – machos

Subgrupo 2B (n = 10) – fêmeas

Os procedimentos operatórios foram conduzidos sob anestesia geral com cloridrato de quetamina, na dose de 90 mg/kg. No Grupo 1, o procedimento cirúrgico limitou-se a laparotomia mediana, seguida de laparorráfia. No Grupo 2, através de laparotomia mediana, os animais foram submetidos a esplenectomia total após ligadura e secção da artéria e veia esplênicas em separado, seguida de ligadura e secção dos vasos esplenogástricos. A cavidade abdominal de todos os ratos foi fechada em dois planos, com sutura contínua, utilizando-se fio de náilon 4-0.

Os animais foram acompanhados por um período de noventa dias, durante o qual se avaliou a sua sobrevida. Cada rato que evoluiu para o óbito foi submetido a necropsia, em busca da causa de sua morte.

O peso dos animais foi avaliado nos diferentes grupos pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov (KS) para verificar a distribuição gaussiana dos dados e, em seguida, pelo teste de Bartlett para avaliar as variâncias. Caso os dados apresentassem distribuição gaussiana e mesma variância, seria realizado o teste t de Student para amostras não pareadas, no intuito de verificar a homogeneidade dos grupos.

Para comparar a sobrevida entre os dois grupos e entre os sexos utilizou-se o teste exato de Fisher. As curvas de sobrevivência construídas pelo método de Kaplan e Meier dos animais esplenectomizados foram comparadas pelo teste de logrank. Valores correspondentes a $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

Todos os pesos dos animais apresentaram valores com distribuição dentro da curva normal ($p > 0,10$) (distância KS

de 0,2293 para o Subgrupo 1A, KS de 0,1970 para o Subgrupo 1B, KS de 0,2805 para o Subgrupo 2A e KS de 0,1582 para o Subgrupo 2B).

As variâncias não foram diferentes (pelo teste de Bartlett): Subgrupo 1A x Subgrupo 2A ($p = 0,1489$) e Subgrupo 1B x Subgrupo 2B ($p = 0,2876$).

A média de peso foi de $237,00 \pm 8,364$ g no Subgrupo 1A, $158,3 \pm 2,495$ g no Subgrupo 1B, $237,1 \pm 10,850$ g no Subgrupo 2A e de $161,0 \pm 2,654$ g no Subgrupo 2B. Não houve diferença entre os pesos dos animais machos ($p = 0,9947$) e entre as fêmeas ($p = 0,4869$) (teste t de Student), mostrando que os grupos eram homogêneos e poderiam ser comparados.

Todos os animais do grupo controle sobreviveram durante todo o período do experimento. Ocorreram oito mortes (80%) nos animais machos submetidos a esplenectomia e apenas três (30%) mortes entre as fêmeas esplenectomizadas. Os óbitos do Subgrupo 2A foram nos 5°, 7°, 8°, 25°, 26° e 54° dias; enquanto os do Subgrupo 2B ocorreram nos 6°, 13° e 27° dias.

Houve maior mortalidade entre os animais esplenectomizados tanto entre os machos ($p = 0,0007$) quanto entre as fêmeas ($p = 0,06$) em relação ao Grupo 1. Observou-se que os ratos machos esplenectomizados apresentaram sobrevida inferior às fêmeas também esplenectomizadas ($p = 0,034$) (RR= 2,67; IC: 0,98 e 7,22).

Houve diferença entre as curvas de sobrevida entre os animais esplenectomizados ($p = 0,025$). Os ratos machos esplenectomizados apresentaram uma taxa declive (Hazard ratio) na curva de mortalidade de 3,943 (IC: 1,194 e 14,06) quando comparados às fêmeas também esplenectomizadas.

Todas as mortes foram súbitas, sem alteração física ou comportamental aparente que precedesse ao óbito. À necropsia não foram encontradas alterações torácicas ou abdominais macroscópicas. Não houve sinal de hemorragia, lesão de órgãos ou de estruturas próximas ao baço ou presença de líquido purulento. Não foram encontrados sinais de atelectasia, pneumonia ou derrame pleural.

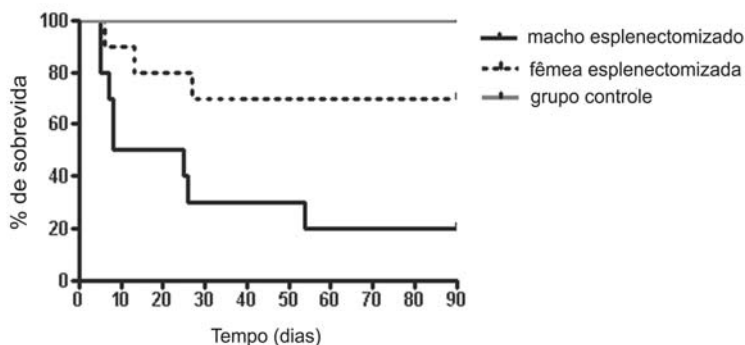


Figura 1. Representação gráfica da curva de sobrevida pelo método de Kaplan e Meier dos machos e fêmeas esplenectomizados. $p = 0,025$ pelo teste de logrank

Discussão

De acordo com a literatura, a complicação mais comum pós-esplenectomia é a atelectasia do lobo inferior esquerdo do pulmão. Outras complicações mais graves são hemorragia pós-operatória, abscesso subfêrnico, pancreatite, pneumonia, infecções da ferida operatória, sepse, embolia pulmonar e trombose no sistema porta.^{3,8,21} No presente trabalho, nenhuma dessas adversidades foi encontrada.

Mesmo sabendo que a falta do baço é compatível com uma vida aparentemente normal, deve-se enfatizar que o estado asplênico eleva a susceptibilidade a diversas doenças, principalmente de origem séptica e tromboembólica, que serão as causas de óbito mais comuns nesses doentes. A asplenia ocasiona depleção dos níveis séricos de pelo menos duas importantes opsoninas, a tuftsin e a properdina. Essa perda é parcialmente responsável pelo aumento da suscetibilidade dos pacientes asplênicos a infecções agudas, por bactérias encapsuladas.²²

De acordo com os resultados encontrados, observa-se que a esplenectomia diminui a sobrevida murina, sendo essa situação mais grave nos machos, que morreram em uma proporção quase três vezes maior do que as fêmeas.

A sepse fulminante é uma complicação gravíssima bem conhecida em seres humanos submetidos a esplenectomia total. Esse quadro instala-se rapidamente em indivíduos previamente saudáveis e que são acometidos por uma infecção aparentemente banal, como amigdalite ou erisipela. Em poucas horas, a infecção torna-se sistêmica, como sepse, e pode evoluir para o óbito em horas ou poucos dias, apesar do tratamento correto. O risco dessa doença é maior em crianças com menos de quatro anos de idade e em pessoas imunodeprimidas, como os idosos e os portadores de doenças crônicas.^{12,23}

De acordo com o resultado encontrado neste trabalho, os animais esplenectomizados tiveram uma mortalidade súbita elevada, mais freqüente no primeiro mês pós-operatório. Os ratos morreram sem evidenciar prostração, inapetência ou adinamia, que pudessem sugerir quadro infeccioso. A sepse também não pôde ser comprovada à necropsia. Na maioria dos casos, os óbitos foram constatados no dia seguinte ou várias horas após a morte dos animais. Nessa situação, a necrobiose que se instalou dificultou a análise microscópica ou a validade da análise bacteriológica.

Conclusão

Com base nesta pesquisa, conclui-se que a esplenectomia total é responsável por diminuição da sobrevida em ratos, e as fêmeas murinas apresentam maior resistência a asplenia, com menor mortalidade do que os machos. Essa constatação fortalece a indicação de preservação esplênica sempre que possível

e ressalta a importância do baço como principal órgão de defesa contra sepsis aguda.

Abstract

It is well known that splenectomy increases the risk of infections, mainly those caused by capsulated bacteria. These complications are associated with greater mortality and lower survival rates in asplenic individuals. The objective of the present work was to assess the survival of rats submitted to total splenectomy. Thirty-four rats were divided into 2 groups: Group 1 (n = 14): control animals, submitted only to laparotomy; Group 2 (n = 20): animals submitted to splenectomy. Both groups were subdivided into 2 subgroups, namely, subgroup A, male rats, and subgroup B, female rats. The animals were followed during a 90-day period to assess their survival. The mortality of animals in Group 2 was 80% for males and 30% for females. No death occurred in animals of Group 1. Splenectomized males had significantly lower survival than splenectomized females (p=0.034). According to the results of the present work, total splenectomy diminishes the survival in rats and the female rodents present greater resistance to the asplenic state, and, therefore fewer deaths occur compared to male rats. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(2):119-122.

Key words: Splenectomy; spleen; sepsis; survival analysis; mortality; gender.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e à Fapemig pelos auxílios financeiros que permitiram a realização deste trabalho.

Referências Bibliográficas

- Pimpl W, Dapunt O, Kaindl H, Thalhamer J. Incidence of septic and thromboembolic-related deaths after splenectomy in adults. *Br J Surg.* 1989;76:517-21.
- Herman P, Oliveira e Silva A, Chaib E. Splenic abscess. *Br J Surg.* 1995;82:355.
- Lewis M, Swirsky D. The spleen and its disorders. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (eds). *Oxford Textbook of Medicine.* 3rd ed, Oxford, Oxford University Press, 1996; pp.3587-96.
- Phillips GS, Radosevich MD, Lipsett PA. Splenic abscess. *Arch Surg.* 1997;132:1331-6.
- Traetow WD, Fabri PJ, Carey LC. Changing indications for splenectomy. *Arch Surg.* 1980;115:447-51.
- Petroianu A. Cirurgia do Baço. In: Petroianu A (ed). *Clínica Cirúrgica.* Rio de Janeiro: Revinter; 2001; pp.429-42.
- Ferraz AP. Complicações cirúrgicas das esplenectomias. In: Petroianu A. *O Baço.* São Paulo: CLR Baliero 2003; pp.307-10.
- Cole JT, Flaum MA. Postsplenectomy infections. *South Med J.* 1992;85:1220-6.
- Norris RP, Vergis EN, Yu VL. Overwhelming postsplenectomy infection. *Infect Med.* 1996;13:779-83.
- O'Donnell FJ. The value of splenectomy in Banti's disease. *Br Med J.* 1929;1:854.
- Morris DH, Bullock FD. The importance of the spleen in resistance to infection. *Ann Surg.* 1919;70:513-21.
- King H, Shumacker Jr HB. Splenic studies. *Ann Surg.* 1952;136:239-42.
- Singer DB. Postsplenectomy sepsis. *Persp Pediat Pathol.* 1973; 285-311.
- Sumaraju V, Smith LG, Smith SM. Infectious complications in asplenic hosts. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15:551-65.
- Tennenberg AM, Sepkowitz KA. Postsplenectomy infections in oncologic patients. *Infect Méd.* 1996;13:15-21.
- Petroianu A. Pós-operatório em cirurgias do baço. In: Petroianu A (ed). *O Baço.* São Paulo: CLR Baliero; 2003, pp.281-98.
- Foster PN, Losowsky MS. Hyposplenism. In: Bowdler AJ. *The spleen.* 1st ed, London: Chapman and Hall Ltd; 1990. pp.233-59.
- Starksen NF, Day AT, Gazzaniga AB. Does splenectomy result in a higher incidence of limb deep venous thrombosis? *Am J Surg.* 1978;135:202-6.
- Cooper JE. Ethics and laboratory animals. *Vet Rec.* 1985;116:594-5.
- Petroianu A. Pesquisa experimental. In: Petroianu A (ed). *Ética, Moral e Deontologia Médicas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. pp.185-90.
- Scott-Conner CEH. The surgery of the spleen. In: Bowdler AJ (ed). *The spleen.* 1st ed, London: Chapman and Hall Ltd; 1990. pp.459-500.
- Eichner ER. Splenic function: Normal, too much and too little. *Am J Med.* 1979;66:311.
- Petroianu A. Aspectos históricos do baço e da cirurgia esplênica. In: Petroianu A (ed). *O Baço.* São Paulo: CLR Baliero; 2003. pp.3-15.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 07/02/2006
Aceito: 08/01/2007