

Margarida da Conceição da Silva Cruz

Vacinas e asplenia

Dissertação de Mestrado no âmbito do upgrade ao Mestrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela
Professora Doutora Olga Maria Fernandes Borges e apresentada à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
RESUMO	3
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUÇÃO	4
2. BAÇO.....	5
2.1. Funções e Estrutura.....	6
2.2. Imunidade inata versus adaptativa no baço	8
2.2.1. A resposta inata.....	8
2.2.2. A resposta adaptativa.....	9
3. ESPLENECTOMIA	11
3.1. Riscos e benefícios da esplenectomia	11
3.2. Tipos de esplenectomia.....	12
3.3. Sequelas pós-esplenectomia.....	12
3.4. Infecções severas pós-esplenectomia	13
3.4.1. Prevenção da infeção severa pós-esplenectomia.....	14
4. VACINAÇÃO NA ASPLENIA.....	17
4.1. VACINA CONTRA <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i>	18
4.1.1. Quando imunizar?	19
4.1.2. Resposta imunológica à vacinação.....	21
4.2. VACINA CONTRA <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i> tipo B.....	22
4.3. VACINA CONTRA <i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i>	23
4.4. OUTRAS VACINAS	24
5. VACINAS DISPONÍVEIS E UTILIZADAS EM PORTUGAL	25
6. RESPOSTA IMUNOLÓGICA ÀS VACINAS PNEUMOCÓCICAS	26
7. CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO.....	28
8. CONCLUSÕES.....	29
9. BIBLIOGRAFIA.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

APC - Célula apresentadora de antígeno

BCSH - *British Committee for Standards in Haematology*

CD - *Cluster of differentiation*

CDC - *Center for Disease Control*

ECDC - *European Center for Disease Prevention and Control*

ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EMA - *European Medicines Agency*

IDSA - *Infectious Diseases Society of America*

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

MARCO - *Macrophage receptor with collagenous structure*

MHC - Complexo major de histocompatibilidade

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPA - *Opsonophagocytic Assay*

OPSI - *Overwhelming postsplenectomy infection*

PCV - Vacina pneumocócica conjugada

PCV-13 - Vacina pneumocócica conjugada 13-valente

PCV-7 - Vacina pneumocócica conjugada

PPV-23 - Vacina pneumocócica polissacárida 23-valente

SIGLEC - *Sialic-acid-binding immunoglobulin-like lectin*

SIGNRI - *Specific intercellular adhesion molecule-grabbing nonintegrin related gene 1*

SSAT - *Society for Surgery of the Alimentary Tract*

RESUMO

O baço é um órgão fascinante com estrutura e funções únicas, que lhe conferem um papel fundamental na regulação da homeostase imunológica e portanto na proteção contra as infeções provocadas por bactérias encapsuladas.

Os doentes asplénicos apresentam em relação à população em geral, um risco acrescido de desenvolvimento de infeções graves provocadas por bactérias encapsuladas, particularmente *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*.

Entre as várias estratégias para evitar o desenvolvimento de infeções graves nestes doentes, encontra-se a vacinação. Contudo, a resposta imunitária desencadeada pela vacinação, avaliada pela determinação dos níveis de anticorpos, não é conclusiva, não permitindo prever se o doente está ou não em risco, havendo necessidade de mais estudos para determinar os níveis séricos ótimos bem como os fatores que influenciam essa resposta. Também se impõe a necessidade da determinação de qual o melhor momento para proceder à vacinação, de forma a conduzir à otimização da resposta imunológica.

ABSTRACT

The spleen has a unique structure and function that confers it an important role on the regulation of the immune homeostasis and therefore, in protecting against infections caused by encapsulated bacteria.

The asplenic patients show in relation to general population, an increased risk to have severe infections caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis* after splenectomy.

Within the various strategies to prevent the development of these infections vaccination is the more important. However the immune response achieved after immunization, measured by the antibody levels, is not conclusive mainly because, nor the optimal antibody levels that confer protection nor the factors that influence it are well established by WHO. Therefore it is possible to conclude that more studies are needed in order to answer these questions and others like what should be the correct timing for immunization.

I. INTRODUÇÃO

Durante muitos séculos, desde as primeiras descrições sobre o baço e as tentativas para explicar as suas funções e responder à pergunta “o baço – quem precisa dele?”, muito se tem aprendido sobre este órgão (Wilkins 2002).

Hoje sabemos que o baço não é um órgão inútil ou um órgão vestigial e que os doentes asplénicos constituem uma população de risco no que diz respeito à suscetibilidade a infeções graves nomeadamente sépsis, meningite e pneumonia provocadas por bactérias encapsuladas como o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*.

A ausência ou a diminuição da função do baço são as causas responsáveis por esta suscetibilidade aumentada. O baço funciona como um filtro fagocítico, removendo células senescentes e danificadas, partículas sólidas do citoplasma dos eritrócitos e microrganismos da corrente sanguínea e ainda produz anticorpos. As bactérias encapsuladas, que são fracamente opsonizadas, apenas são retiradas pelo baço, porque a sua cápsula de polissacárido impede a ligação ao complemento ou previne a interação do conjunto complemento-cápsula com os recetores dos macrófagos (Di Sabatino, Carsetti et al., 2011). No baço, tanto as respostas imunitárias inata como adaptativa podem ser montadas, transformando-o num órgão muito importante na homeostase imunológica (Kraal 2005).

Não existem dúvidas de que os doentes asplénicos devem ser imunizados com vacinas contra as bactérias encapsuladas *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*.

Porém, o tipo de vacina disponível a utilizar em cada grupo etário e a resposta imune subsequente à sua administração, medida pela determinação do título de anticorpos produzidos, carecem ainda de otimização.

O *timing* da sua administração, antes de esplenectomia programada e após esplenectomia de emergência, levantam ainda algumas dúvidas sendo necessários mais estudos, sobretudo no segundo caso. Assim, o objectivo da seguinte monografia é o de discutir as orientações descritas nas *guidelines* clínicas, no que diz respeito ao uso das diversas vacinas em doentes esplenectomizados.

2. BAÇO

'In Englysche it is named a man's Splene. A spongiouse substance lienge under the ribbes on the left side, and it doth make a man to bee mery and to laughe, although melancholy resteth in the splene if there be impediments in it. If any man be splenitike let him use mery company, be joconde, and not to study upon any supernatural thynges.'

Andrew Boorde, The Breviarie of Helthe, 1547(Wilkins 2002)

O Baço é um órgão de forma oval que se encontra localizado na parte superior esquerda do abdómen parcialmente protegido pelas costelas inferiores, debaixo do diafragma e atrás do estômago.

Este órgão, o qual constitui o maior filtro de sangue do corpo (Kraal 2005), exerce um papel fundamental na regulação da homeostase imunológica, através da sua capacidade para ligar imunidade adaptativa e inata, e na proteção contra as infeções. A sua remoção ou a alteração do seu normal funcionamento, conduz a um sistema imunitário comprometido nas suas funções. Não obstante o seu papel importante, este órgão tem sido considerado de menor importância no conjunto dos órgãos que se situam no abdómen pelo facto de que é possível viver sem baço. Na realidade, a remoção do baço é muitas vezes clinicamente decidida quando se verificam traumatismos ao nível do abdómen que afetam com gravidade o baço. Acidentes de viação, particularmente com veículos motorizados, ou desportos que envolvam contacto físico entre os desportistas são duas situações de risco no que diz respeito a traumatismos do baço. A decisão clínica de remoção do baço pode também ser realizada no caso de algumas doenças hematológicas, imunológicas ou oncológicas que afetam o seu funcionamento (Di Sabatino, Carsetti et al., 2011).

Os termos asplenia (funcional ou anatómica) e hipoplasia esplénica (ou hiposplenismo) são usados para indicar a ausência completa ou parcial da função esplénica, respetivamente. A perda da função esplénica ocorre usualmente como resultado da remoção cirúrgica ou da autoesplenectomia (nos doentes com hemoglobinopatias) (Turbyville 2006).

2.1. Funções e Estrutura

O baço é constituído por três compartimentos funcionais interrelacionados: a polpa vermelha, a polpa branca e a zona marginal (Di Sabatino, Carsetti et al., 2011).

A polpa vermelha é uma estrutura esponjosa preenchida com sangue que flui através dos *sinus* e das *cordas*.

A polpa branca (Figura 1) está distribuída ao longo das ramificações da artéria central a partir da artéria esplénica. As células T formam uma bainha à volta da arteríola central e também rodeiam os folículos de células B numa camada fina. Esta fina camada é formada por uma zona exterior escura - a zona do manto, contendo predominantemente pequenos linfócitos B proliferantes - e uma zona central clara – o centro germinativo, a área da seleção de células B (Di Sabatino, Carsetti et al., 2011).

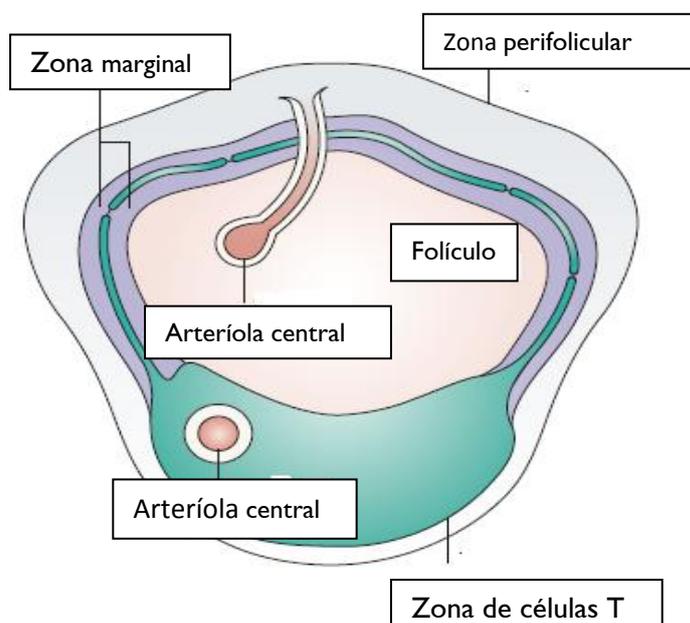


Figura 1: Estrutura da polpa branca; adaptado de (Kraal 2005).

A zona marginal, contendo células B memória, é a periferia extrema da polpa branca em contato direto com a área perifolicular, onde os macrófagos e os fibroblastos positivos para a molécula de adesão celular *adressina* estão localizados.

O baço funciona como um filtro fagocítico, removendo células senescentes e danificadas, partículas sólidas do citoplasma dos eritrócitos, microrganismos no sangue e produz também anticorpos. O fluxo sanguíneo ao atravessar a polpa vermelha diminui a velocidade facilitando a remoção dos eritrócitos danificados e das bactérias intermédios dos macrófagos residentes no baço. Algumas bactérias são reconhecidas diretamente pelos macrófagos mas outras precisam de ser primeiro opsonizadas, processo durante o qual a superfície da bactéria é ligada pelo complemento ou por outras moléculas opsonizantes presentes no baço que por sua vez interagem com recetores das células fagocitárias. As bactérias opsonizadas são facilmente removidas pelos macrófagos quer no fígado quer no baço. Contudo as bactérias fracamente opsonizadas, tais como as bactérias encapsuladas em particular o *Streptococcus pneumoniae* cuja cápsula polissacarídea impede a ligação ao complemento ou previne que o complemento ligado á cápsula interaja com os recetores dos macrófagos, são apenas removidos pelo baço. Para remover estas bactérias no início de uma infeção, são necessários anticorpos naturais, as imunoglobulinas M (IgM) pentaméricas, aptas a facilitar a fagocitose quer por via direta quer por via da deposição do complemento na superfície da cápsula e que são produzidas pelas células B de memória IgM – a única população de linfócitos ou células B na zona marginal do baço.

As células B memória IgM, que precisam do baço para a sua sobrevivência e produção têm uma capacidade única para produzir anticorpos naturais incluindo os dirigidos contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, e *Haemophilus influenzae* tipo b, podendo iniciar respostas imunes independentes das células T após infeção ou vacinação com antígenos polissacarídeos capsulares.

Estas células B memória IgM estão em número diminuído em crianças com menos de 2 anos devido à imaturidade da zona marginal e em doentes com imunodeficiência comum variável, esplenectomizados, com asplenia congénita ou hiposplenismo, bem como nos idosos. Todos estes grupos têm uma suscetibilidade aumentada a infeções provocadas por bactérias encapsuladas.

2.2. Imunidade inata versus adaptativa no baço

No baço, podem ser montadas eficientemente as respostas imunitárias, tanto inata como adaptativa, tornando-o um órgão crucial para a homeostase imunológica. A maior parte do fluxo sanguíneo passa através da zona marginal e diretamente ao longo da polpa branca levando a uma monitorização eficiente do sangue pelo sistema imunitário.

Enquanto que a polpa branca se restringe ao envolvimento na imunidade adaptativa, a zona marginal está envolvida quer na imunidade inata quer na adaptativa, através das suas populações específicas de macrófagos e células B.

2.2.1. A resposta inata

Para capturar eficientemente antígenos e agentes patogénicos no sangue, as células residentes na zona marginal expressam recetores específicos alguns dos quais são únicos nesta região tais como o recetor SIGNRI e o recetor MARCO. O recetor SIGNRI liga-se aos polissacarídeos dos antígenos de que é exemplo o lipoarabinomanano manosilado presente na superfície do *Mycobacterium tuberculosis*. Esta ligação leva à internalização do *Mycobacterium* nos lisossomas da célula seguindo-se a degradação. Foi também demonstrado que este recetor é crucial para a captura e eliminação do *Streptococcus pneumoniae*, podendo também estar envolvido na captura de vários vírus. O outro recetor presente na superfície dos macrófagos da zona marginal, MARCO, pode reconhecer muitos agentes patogénicos como por exemplo *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (Kraal 2005).

Os recetores SIGLEC caracterizam-se pelo reconhecimento do ácido siálico, são expressos na superfície de células do sistema hematopoiético incluindo monócitos e células dendríticas e pensa-se que intervêm nas interações celulares. Os macrófagos metalofílicos da zona marginal do baço expressam SIGLECI e podem ligar não apenas a outras células do sistema imunitário contendo ácido siálico à superfície mas também a resíduos de ácido siálico presentes na superfície de agentes patogénicos.

As células B constituem outra importante população da zona marginal. Estas células são especialistas na deteção de agentes patogénicos no sangue, após o que podem responder rapidamente diferenciando-se em células plasmáticas produtoras de IgM ou ganhando a

capacidade de funcionar como células apresentadoras de antígenos. As células B da zona marginal são fenotipicamente diferentes das células B presentes nos folículos do baço: as primeiras, expressam níveis elevados de IgM, CD1d, CD9, CD21 e CD22 e níveis baixos de IgD, CD23 e B220; as segundas, expressam níveis mais elevados de IgD, níveis mais baixos de IgM, CD21 e CD22 e níveis indetectáveis de CD1d ou CD9 em comparação com as células B da zona marginal (Kraal 2005).

2.2.2. A resposta adaptativa

Após a sua ativação na zona marginal algumas células B e subpopulações de células dendríticas podem migrar para a polpa branca. Na polpa branca, as células B após captura do antígeno solúvel, tornam-se células apresentadoras de antígeno e ativam células T CD4+.

A entrada das células apresentadoras de antígeno na polpa branca, em particular na zona das células T, constitui um passo importante na iniciação da resposta imunológica adaptativa.

A organização e imunofisiologia da polpa branca é muito similar à estrutura e função dos nódulos linfáticos. A diferença mais importante é a maneira como os linfócitos entram nos diferentes órgãos linfoides. No baço, todas as células entram na polpa branca através da zona marginal onde as células do sistema imune inato bem como as células B da zona marginal se encontram estrategicamente localizadas para eliminar os patogénicos da corrente sanguínea. Na resposta inicial às bactérias intactas, as células dendríticas sanguíneas são responsáveis pela sua captura no sangue e o seu transporte para o baço. Na entrada no baço, estas células dendríticas medeiam a diferenciação inicial e a sobrevivência das células B para se tornarem plasmablastos produtores de anticorpos.

Após a entrada das células apresentadoras de antígenos ativadas na polpa branca, as células T tornam-se ativadas e isto resulta na alteração da regulação da expressão de CXCR5 e CCR7 pelas células T o que lhes permite migrar para a borda dos folículos. Similarmente nos folículos de células B, a ligação do antígeno ao recetor induz a alteração da regulação da expressão do CCR7 pelas células B. Isto conduz à sua migração para a borda dos folículos de células B onde interagem com as células T ativadas. Após contacto com células T ativadas, as células B mudam o seu isótopo dentro dos folículos de células B, após o que elas migram para a polpa vermelha e zona marginal ou permanecem nos centros germinativos do baço.

A comunidade científica coloca a hipótese de que os indivíduos que desenvolvem sépsis fulminante pós-esplenectomia possam ter sido esplenectomizados numa altura em que todas as células memória capazes de reconhecer uma bactéria encapsulada infetante possam estar presentes apenas no baço. São assim menos capazes de montar uma resposta imunológica satisfatória. Os indivíduos que foram esplenectomizados fora deste período relativamente curto de localização das células memória no baço podem montar uma resposta imunológica satisfatória o que explica porque apenas alguns indivíduos esplenectomizados estão sujeitos aquela condição e também porque as crianças estão mais sujeitas uma vez que este período ocorre primeiramente na infância.

Em conclusão, a síntese de anticorpos pode ser comprometida mas é dependente do espaço temporal entre a esplenectomia e a exposição primária ao organismo infetante.

3. ESPLENECTOMIA

A esplenectomia é uma intervenção cirúrgica que consiste na remoção do baço. Esta operação tem indicação para ser realizada quando se verifica a rutura do baço, como consequência de acidentes, com importantes traumatismos a nível abdominal, o que pode provocar hemorragias graves que ameaçam a vida do doente. Também quando existe hiperesplenismo (esplenomegalia), situação em que o baço aprisiona um elevado número de células sanguíneas e plaquetas aumentando o seu volume e eventualmente aprisionando e destruindo também células saudáveis levando a anemia, infeção e hemorragia pela grande redução de células sanguíneas e plaquetas podendo ainda ocasionar a rutura do baço.

Esta intervenção é feita com objetivos terapêuticos em diversas doenças hematológicas (anemia de *Sickle cells*, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática ou *polycitemia vera*), imunológicas, oncológicas (leucemia linfocítica, linfoma não hodgkin e doença de hodgkin) ou infecciosas em que se verificam alterações da atividade esplénica e que não respondem a outros tratamentos.

A frequência da esplenectomia nestas situações é bastante superior á das esplenectomias pós-trauma (54% contra 16%) embora possa ser diferente noutros centros (Di Sabatino, Carsetti et al., 2011).

3.1. Riscos e benefícios da esplenectomia

A esplenectomia é uma cirurgia major.

Os seus benefícios correspondem à resolução de problemas de saúde como o cancro, doenças hematológicas e infeção que não podem ser resolvidos de outra forma. No caso da rutura do baço, a sua remoção pode salvar a vida.

Os seus riscos são os decorrentes de uma cirurgia major (perda de sangue durante a cirurgia, reações alérgicas ou dificuldade respiratória da anestesia, formação de coágulos sanguíneos, infeção, acidente vascular cerebral ou ataque cardíaco) e os associados com a remoção do baço (formação de coágulo na veia que leva o sangue para o fígado, formação de hérnia no local da incisão, infeção interna, colapso do pulmão, danos nos órgãos próximos do baço, incluindo estomago, cólon e pâncreas).

3.2. Tipos de esplenectomia

A remoção do baço pode ser total ou parcial e é realizada por via laparoscópica ou pela forma tradicional “de barriga aberta”. Devido às consequências nefastas para o doente hoje conhecidas e atribuídas á falta do baço, atualmente opta-se por abordagens mais conservativas quer se trate de esplenectomia de emergência ou eletiva.

Em 2013, a *Society for Surgery of the Alimentary Tract* (SSAT) publicou *guidelines* de acordo com as quais o traumatismo do baço não é indicação imediata ou mandatória para cirurgia ou para esplenectomia.

Ainda segundo estas *guidelines*, as indicações aceites para a operação nos adultos, incluem: instabilidade hemodinâmica, perda sanguínea superior a 1000 ml, transfusão de mais de 2U de sangue ou outra evidência de persistente perda de sangue. Nas crianças com idade inferior a 14 anos, justifica-se um suporte não cirúrgico mais agressivo. Quando a intervenção cirúrgica é necessária a preservação do baço deve ser considerada se a hemorragia puder ser controlada rapidamente e quando não houver outras complicações intra-abdominais ameaçadoras da vida.

3.3. Sequelas pós-esplenectomia

As sequelas pós-esplenectomia são muito mais comuns nas crianças, especialmente naquelas com menos de 6 anos. A sequela mais grave é a possibilidade de desenvolvimento de infeções severas pós-esplenectomia cujo risco se mantém por toda a vida e que pode ser fatal.

O risco depende da idade do individuo á data da esplenectomia, das doenças subjacentes e do tempo passado após esplenectomia e apesar de diminuir com o tempo provavelmente mantém-se elevado durante toda a vida.

No que diz respeito à indicação para esplenectomia, o risco é inferior entre indivíduos anteriormente saudáveis que sofreram esplenectomia por trauma, intermédio entre doentes com esferocitose hereditária ou púrpura trombocitopénica imune e elevado entre doentes com asplenia cirúrgica por talassémia, anemia de *sickle cell* ou hipertensão portal (Rubin 2014).

No que diz respeito à idade, o risco de sépsis é elevado entre crianças com asplenia cirúrgica ou congénita. Crianças com idade inferior a 5 anos na altura da realização da esplenectomia apresentam um risco mais elevado do que as outras crianças e os adultos.

No que diz respeito ao intervalo de tempo decorrido desde a esplenectomia, o risco de sépsis e morte a ela associada é maior no primeiro ano após esplenectomia sobretudo entre as crianças, mas mantém-se elevado durante os 10 anos subsequentes e provavelmente pela vida fora.

Pode ainda existir um risco adicional em termos de exposição ocupacional por exemplo, nos doentes que trabalham em contato com animais domésticos, sendo razoável que apesar de não existirem dados sólidos, tanto empregados como empregadores conheçam as implicações da exposição a material biológico infeccioso (Davies, Lewis et al., 2011).

3.4. Infecções severas pós-esplenectomia

No início do século XX, através de experiências em modelos animais suscetíveis a determinadas infeções, foi demonstrada a ligação entre esplenectomia e suscetibilidade à infeção. O primeiro relato que descreveu um caso de sépsis fatal pós-esplenectomia num ser humano data de 1929. Tratava-se de uma criança esplenectomizada alguns anos antes da ocorrência da sépsis. A ocorrência de sépsis pós-esplenectomia em crianças foi descrita igualmente por King e Schumaker em 1952 mas só o trabalho de revisão de Singer em 1973 mostrou a verdadeira extensão do problema.(Wilkins 2002).

Enquadra-se na designação de infeção severa pós-esplenectomia a sépsis, meningite ou pneumonia fulminantes desencadeadas principalmente por bactérias como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo b em doentes esplenectomizados ou hiposplénicos.

Na terminologia inglesa, esta situação clínica é denominada *overwhelming pos-splenectomy infection* (OPSI).

Os doentes esplenectomizados apresentam um risco aumentado para desenvolver infeções severas pós-esplenectomia sendo esta uma situação rara (menos de 1%) mas potencialmente fatal e cujo risco se prolonga por toda a vida. Foram descritos casos 20 a 40 anos após esplenectomia.

O risco de infeção severa nos doentes esplenectomizados é superior a 50 vezes comparando com a população normal e o *S. pneumoniae* é o agente causador mais comum (50 a 90% dos casos), seguido pelo *Haemophilus influenzae* tipo b e pelo *Neisseria meningitidis*. Não foi documentada a existência de predominância de um determinado serotipo do pneumococo em relação a outros e a distribuição de serotipos não difere entre esta e outras infeções pneumocócicas.

As infeções são muito mais comuns nas crianças de idade inferior a 6 anos que não desenvolveram imunidade extra-esplénica específica contra bactérias encapsuladas tais como os pneumococos e meningococos. Os adultos também são suscetíveis a infeções similares pós-esplenectomia mas a incidência é muito mais baixa do que nas crianças.

Trata-se de uma emergência médica em que só os rápidos diagnóstico e tratamento podem reduzir a mortalidade dado que esta infeção tem normalmente um início muito rápido e um desenvolvimento fulminante. A taxa de mortalidade situa-se entre os 50 e os 70% e a maioria das mortes ocorre nas primeiras 24 horas.

3.4.1. Prevenção da infeção severa pós-esplenectomia

A comunidade científica e clínica, consciente da verdadeira dimensão e gravidade da ocorrência de infeção severa pós-esplenectomia elaborou algumas *guidelines* com o objetivo de prevenir uma percentagem elevada de incidência chegando á conclusão que esta pode ser feita pela conjugação de quatro importantes abordagens.

3.4.1.1. Educação e informação dos doentes

Pensa-se que mais de 84% dos doentes esplenectomizados desconhecem a sua suscetibilidade acrescida à sépsis severa. Só a informação e educação dos doentes poderá reduzir as complicações da infeção. Os doentes e sua família devem ser instruídos pelos profissionais de saúde para uma deteção precoce dos primeiros sinais e sintomas e proceder em conformidade. Quando disponível, deve ser dada informação escrita ou em formato eletrónico.

Os doentes devem ser encorajados a usar um cartão com informação acerca da sua condição incluindo detalhes clínicos e telefone de contato para alguma emergência.

Em particular, os doentes e familiares devem ser instruídos a recorrer às estruturas de saúde se apresentarem síndromes febris agudos, no caso de se deslocarem para países tropicais especialmente para áreas onde a malária é endémica (estes doentes apresentam risco elevado de desenvolvimento de malária e babesiose), etc.

Contudo, verifica-se que muitas vezes são os próprios profissionais de saúde e as estruturas de saúde a negligenciarem estes aspetos sobretudo ao longo do tempo em que o risco persiste mas a adesão á prevenção diminui, assim como a vacinação (quando é feita) gradualmente perde eficácia.

3.4.1.2. Profilaxia antibiótica

O uso de antibióticos na prevenção de infeção severa pós-esplenectomia não é baseado na evidência.

Não há consenso sobre a duração da profilaxia ou que grupos tratar, especialmente quando existem fatores como a fraca adesão á terapêutica e a possibilidade de desenvolvimento de resistências numa utilização a longo prazo destes medicamentos. Para além disso, os antibióticos podem reduzir mas não abolir o risco de sépsis.

De uma forma geral, as *guidelines* recomendam a profilaxia antibiótica em crianças abaixo dos 5 anos embora não haja acordo em relação á descontinuação da benzilpenicilina. Nas crianças alérgicas á penicilina, as alternativas são o cotrimoxazol ou a eritromicina embora estas opções sejam menos eficazes devido ao desenvolvimento de estirpes pneumocócicas resistentes.

Nos adultos, as *guidelines* recomendam a profilaxia com 250mg a 500mg por dia de amoxicilina ou 500mg por dia de fenoximetilpenicilina.

Embora não haja consenso relativamente á duração do tratamento, as *guidelines* inglesas por exemplo, recomendam que a profilaxia se faça durante toda a vida de acordo com o risco permanente de infeção.

Segundo alguns autores (Davies, Lewis et al., 2011), a profilaxia antibiótica de longa duração (para toda a vida) deve ser oferecida aos doentes considerados com alto risco de desenvolver uma infeção pneumocócica usando penicilinas orais ou macrólidos (grau de recomendação B, C). Os doentes não considerados de alto risco, devem ser aconselhados de acordo com os riscos/benefícios do uso prolongado dos antibióticos e podem optar pela sua suspensão.

De acordo com (Rubin 2014), a profilaxia antibiótica recomenda-se numa forma geral para crianças asplénicas de idade inferior a 5 anos e pode ser considerada para crianças mais velhas e adultos durante os 2 anos iniciais após esplenectomia ou por toda a vida para pessoas que tiveram um episódio de sépsis pós-esplenectomia.

3.4.1.3. Manuseamento correto da suspeita de infeção

O risco de infeção severa está sempre presente nestes doentes. Muitos doentes apresentam sintomas triviais que rapidamente evoluem para sépsis fulminante e morte em poucas horas. Todos os doentes nestas condições, devem ser rapidamente avaliados permitindo um início rápido do tratamento com antibióticos de largo espectro por via endovenosa eficazes contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo b. As cefalosporinas de segunda e terceira geração podem ser a escolha inicial. No caso de preocupação com as resistências, pode ser adicionada a vancomicina ao regime de antibioterapia instituído.

Devido à possibilidade de uma infeção bacteriana grave com progressão rápida, alguns especialistas recomendam o livre acesso destes doentes a um conjunto de antibióticos por forma a que a administração se possa fazer aos primeiros sinais de febre, calafrios ou mal-estar, o que não substitui contudo a procura imediata de cuidados médicos.

3.4.1.4. Vacinação

A frequente ocorrência de infeções severas nos doentes asplénicos ou hiposplénicos conduziu à necessidade de colocar no mercado vacinas eficazes contra as bactérias encapsuladas.

Todos estes indivíduos devem ser imunizados antes (de preferência) ou depois da esplenectomia contra bactérias encapsuladas nomeadamente *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo b.

As vacinas comumente usadas neste caso para a profilaxia são:

.Vacina pneumocócica polissacárida com 23 serotipos (PPV-23),

.Vacina pneumocócica conjugada com 7 serotipos (PCV-7),

.Vacina pneumocócica conjugada com 13 serotipos (PCV-13),

.Vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, e

.Vacina conjugada contra *Neisseria meningitidis*.

Não obstante existirem diversas abordagens na prevenção da infecção severa após esplenectomia, neste trabalho será abordada com mais detalhe o uso de vacinas.

4. VACINAÇÃO NA ASPLENIA

Mais de 70 bactérias, vírus, parasitas e fungos são responsáveis por infecções no homem. Apenas uma parte muito pequena das infecções podem ser prevenidas pela utilização de vacinas disponíveis no mercado.

Tradicionalmente, as vacinas vivas atenuadas são obtidas por passagens repetidas do agente infeccioso, normalmente vírus, em tecidos animais ou em animais hospedeiros até que a sua virulência seja diminuída mas a sua imunogenicidade seja retida. Existem ainda vacinas que são constituídas pelo microrganismo que causa a doença (vírus por exemplo), o qual foi previamente inativado recorrendo à utilização de produtos químicos como a formalina (Ada 2001). Mais recentemente, apareceram no mercado vacinas constituídas por partes do microrganismo (vírus fracionado, toxóides) ou ainda constituídas por proteínas (antigénios) que se localizam, por exemplo na superfície de vírus produzidas por tecnologia de DNA recombinante.

No que respeita às vacinas usadas contra alguns tipos de bactérias encapsuladas, a proteção tem sido obtida pela imunização com vacinas que contêm oligossacarídeos ou polissacarídeos capsulares. Estes carboidratos funcionam como antígenos, no entanto geram uma resposta imunológica independente das células T e por isso induzem maioritariamente anticorpos de curta duração do tipo IgM, fracamente protetores particularmente em crianças com idade inferior a 2 anos. Porém, a conjugação destes sacarídeos com uma proteína ou complexo proteico induz anticorpos IgG, porque as células T reconhecem o complexo formado por um peptídeo com o complexo major de histocompatibilidade (MHC) na célula apresentadora de antígeno (APC), desencadeando uma resposta imunitária superior.

Duma maneira geral, todas as *guidelines* disponíveis preconizam a administração de vacinas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo b, nestes doentes.

Todas as vacinas preconizadas devem idealmente ser administradas duas semanas antes ou duas semanas depois da esplenectomia.

As crianças hipoplênicas ou esplenectomizadas para além de possuírem um risco aumentado para desenvolverem infeções por bactérias encapsuladas, apresentam também uma capacidade reduzida para montar respostas protetoras de anticorpos aos antígenos polissacarídeos o que pode resultar em falência da vacinação. Esta incapacidade para montar uma resposta imune pode ser geneticamente determinada mas também é comum em doentes idosos ou naqueles doentes que são esplenectomizados por doenças hematológicas (Davies, Lewis et al., 2011).

4.1. VACINA CONTRA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Existem mais de 90 serotipos diferentes do *Streptococcus pneumoniae* dos quais pelo menos 30 podem provocar doença invasiva no homem.

Durante anos, a base da vacinação contra o pneumococo foi a vacina pneumocócica polissacarídea polivalente (PPV) que conferia imunidade de baixa duração contra 23 serotipos.

Ao contrário das vacinas polissacarídicas, a ligação covalente do polissacarídeo a uma proteína transportadora (conjugação) pode aumentar significativamente a proteção contra o polissacarídeo pela indução de uma resposta imunitária dependente das células T. As vacinas conjugadas assim obtidas são altamente imunogénicas em crianças a partir dos 2 meses de idade, conferindo elevados títulos de anticorpos e memória imunológica.

A primeira vacina pneumocócica conjugada (PCV) foi aprovada em 2005 pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e conferia proteção contra os 7 serotipos pneumocócicos mais prevalentes (PCV-7), Prevenar®. Foi substituída mais tarde (2009) pela vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV-13), Prevenar 13® e Synflorix®. A primeira vacina pneumocócica conjugada (PCV) foi aprovada em 2005 pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e conferia proteção contra os 7 serotipos pneumocócicos mais prevalentes (PCV-7), Prevenar®. Foi substituída mais tarde (2009) pela vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV-13), Prevenar 13® e Synflorix®.

Estas vacinas conjugadas são mais imunogénicas que as polissacarídeas, muito embora tenham um repertório de serotipos mais limitado, e são altamente eficazes na proteção contra a doença invasiva pneumocócica. Contudo, existem receios de que outros serotipos possam surgir os quais não estão cobertos pela vacina (PCV), tornando imperativo o desenvolvimento de vacinas conjugadas com mais serotipos. Enquanto as novas vacinas não estão disponíveis no mercado, as PPV com 23 serotipos continuam a ser de primeira escolha em determinados grupos de pacientes.

4.1.1. Quando imunizar?

A vacinação profilática depende do estado vacinal do doente e da idade em que se apresenta a necessidade de esplenectomia/ asplenia.

Na Europa, segundo o *European Centre Disease Prevention and Control* (ECDC), os planos nacionais de vacinação no que diz respeito à prevenção da doença invasiva pneumocócica, diferem de país para país não sendo totalmente sobreponíveis em relação a esta vacina.

Dada a diversidade de *guidelines* de prática clínica disponíveis, e com o objetivo de facilitar a discussão, neste trabalho serão analisadas apenas as *guidelines* da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) e do Comitê Britânico de Hematologia (BCSH).

Assim a IDSA (Rubin 2013), recomenda que:

- crianças com menos de 2 anos , devem ser vacinadas com PCV-13, tal como recomendado no calendário anual de vacinação do Centro de controlo de doenças americano (CDC) para indivíduos imunocompetentes;
- a PCV-13 deve ser administrada a doentes asplénicos com mais de 2 anos baseado no calendário anual de vacinação do CDC para crianças;
- a PPV-23 deve ser administrada a doentes asplénicos com mais de 2 anos com um intervalo maior ou igual a 8 semanas após PCV-13 e uma 2ª dose de PPV-23 deve ser administrada após 5 anos;
- a doentes que nunca receberam a PPV-23 de idade superior a 2 anos para os quais está programada uma esplenectomia, deve ser administrada PPV-23 duas ou mais semanas antes da cirurgia (e as seguintes doses de PCV-13) ou, em alternativa, duas ou mais semanas após cirurgia.

Segundo a *guideline* de 2011 do BCSH:

- quando possível, a vacinação deve ocorrer pelo menos duas semanas antes da esplenectomia e de acordo com as seguintes situações:
- antes dos 2 anos de idade, a vacinação deve ser completada com PCV-13 de acordo com o plano nacional de vacinação incluindo os reforços. Parece não haver risco se os reforços forem feitos com PPV;
- crianças hiposplénicas entre 2-5 anos de idade, devem receber:
 - uma dose de PPV se previamente foram totalmente imunizadas com PCV-13 (3 doses aos 2, 4 e 13 meses de idade);
 - ou uma dose de PCV-13 seguida de uma dose de PPV 2 meses depois se previamente imunizadas com PCV-7;
 - ou 2 doses de PCV-13 separadas 2 meses seguida de PPV 2 meses depois, se previamente não imunizadas ou parcialmente imunizadas com qualquer PCV-7;
- em crianças mais velhas e adultos, que podem ou não ter recebido previamente PCV, não há evidência suficiente para recomendar a alteração de PPV para PCV quer na imunização primária quer nos reforços.

Do apresentado anteriormente, advém a necessidade de mais estudos e também a necessidade de avaliar a resposta imunológica á vacina através da quantificação dos níveis de anticorpos específicos dos diversos serotipos pneumocócicos incluídos na PCV-13.

4.1.2. Resposta imunológica à vacinação

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que a vacina pneumocócica conjugada (PCV) conferiu um nível protetor quando, em crianças se encontra uma concentração de IgG específica 0,35µg/ml sendo que em adultos, concentrações de 1,0µg/ml poderão ser mais adequados.

Quando os laboratórios individualmente apresentam métodos validados para a determinação do nível de anticorpos anti-pneumococo serotipo-específico, estes devem ser usados para orientar a decisão.

O reforço da vacina é seguro nos doentes que respondem e a sua necessidade pode ser baseada na determinação do nível de anticorpos. No entanto é sabido que o nível de anticorpos declina rapidamente em função do tempo e comorbilidades presentes, como por exemplo nas doenças linfoproliferativas.

Doentes que respondem bem serologicamente à PPV avaliados 4 a 6 semanas após vacinação, podem ser seguidos através da determinação dos níveis de anticorpos e a necessidade de reforço com PPV decidida em função dos resultados. Alternativamente, ou quando não se encontra disponível a determinação dos níveis de anticorpos, a PPV pode ser repetida cada 5 anos.

O benefício adicional da vacinação com PCV em bons respondedores á vacinação com PPV não é claro e portanto a vacinação com PCV não deve ser feita por rotina neste grupo.

Os doentes com má resposta à PPV representam um grupo com elevado risco de doença invasiva pneumocócica. Estes doentes beneficiam da administração de PCV e, embora normalmente sejam administradas 2 doses não existe um intervalo recomendado entre elas. Um estudo de 2005 em doentes hiposplénicos usou um intervalo de 4 semanas com boa resposta serológica (Rose 2005).

Segundo (Shatz et al., 1998), os níveis de anticorpos totais após vacinação com PPV, não diferem significativamente dos de sujeitos controlo vacinados, quer a vacinação tenha sido feita imediatamente ou 14 dias após esplenectomia. As respostas de anticorpos funcionais contudo são melhores com a vacinação tardia.

Segundo um estudo mais recente (Rubin 2014), o risco de sépsis pós-esplenectomia é incerto no contexto do uso da PCV-13. A indicação de reforços com PCV-13, PPV-23 ou

ambas e o intervalo adequado entre elas não é claro nos doentes asplénicos, bem como a utilidade da determinação das concentrações de anticorpos antipneumocócicos na orientação para a administração de doses de reforço não está comprovada.

4.2. VACINA CONTRA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* tipo B

O *Haemophilus influenzae* pode ser caracterizado como um de seis diferentes serotipos (a-f) conhecidos da forma encapsulada ou como não tipável (também conhecido como forma não encapsulada) deste microrganismo.

O *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) é o mais virulento e antes da introdução da imunização de rotina (integrado nos Planos Nacionais de Vacinação) era responsável por 80% de todas as infeções invasivas provocadas por *Haemophilus influenzae* principalmente em crianças com menos de 5 anos.

O risco de infeção invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b nos doentes hiposplénicos não é tão elevado como o de infeção pneumocócica.

No Reino Unido, após a introdução em 1992 da imunização de rotina com a vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae* tipo b, verificou-se uma redução rápida e sustentada na incidência da doença invasiva em todas as idades através da combinação de um efeito protetor direto (indivíduos vacinados) e indireto (imunidade de grupo) (Davies, Lewis et al., 2011).

Todas as *guidelines* recomendam a vacinação contra o *Haemophilus influenzae* tipo b para adultos e crianças. A vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b é imunogénica nos doentes esplenectomizados embora a resposta seja mais baixa e desapareça mais rapidamente do que na população em geral.

Segundo (Rubin 2014), a vacina conjugada deve ser administrada numa dose única antes ou após esplenectomia, se o doente não tiver sido antes vacinado com um regime apropriado à idade, ou seja, limita o seu uso a adultos ou crianças não previamente imunizados.

Quando possível, a administração da vacina deve ser feita duas semanas antes da esplenectomia.

Não há consenso sobre a necessidade de revacinação nas crianças e, no adulto uma única dose parece ser suficiente.

Segundo as *guidelines* de 2011 do Comitê Britânico de Hematologia (BCSH) 2011, o esquema de vacinação de doentes hipoplênicos /asplênicos deve ser o seguinte:

- Crianças com menos de 2 anos, devem completar o calendário vacinal de acordo com as normas nacionais e receber um reforço aos 2 anos de idade;
- Crianças com mais de 2 anos e adultos, devem receber uma dose de uma vacina contendo *Haemophilus influenzae* tipo b, independente do seu estado vacinal prévio.

Esta vacina deve ser dada em simultâneo com a vacina contra o pneumococo.

Por outro lado, as recomendações para a prática clínica da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA),2013(Rubin 2013) são:

- Uma dose de vacina contra Hib deve ser administrada a indivíduos não vacinados com idade superior a cinco anos.

4.3. VACINA CONTRA *NEISSERIA MENINGITIDIS*

A doença meningocócica continua a causar morbidade e mortalidade significativa em todos os grupos etários. Os doentes asplênicos ou hipoplênicos estão em particular risco de sofrerem uma infecção meningocócica.

As vacinas meningocócicas polissacarídeas como tal, são pouco imunogénicas em crianças de idade inferior a dois anos já que a sua resposta é independente das células T e a persistência de anticorpos é também sub-ótima. Segundo um estudo publicado em 2005 (Shatz et al., 2005), os níveis mensuráveis de anticorpos específicos contra as estirpes A e C diminuem substancialmente nos primeiros três anos após vacinação em crianças com menos de cinco anos enquanto que em adultos saudáveis os níveis de anticorpos também decrescem mas são detetáveis 10 anos após a vacinação.

Contrariamente as vacinas meningocócicas conjugadas são altamente imunogénicas nos primeiros meses de vida e nos adultos por induzirem uma resposta imunológica dependente das células T. Essa resposta caracteriza-se pela produção de níveis elevados de anticorpos com elevada afinidade para as bactérias e a indução de memória imunológica.

Segundo as recomendações internacionais (Davies, Lewis et al., 2011), deve ser dada preferência à vacina conjugada quadrivalente MenACWY em detrimento da vacina polissacarídea, em todos os grupos etários.

As crianças com menos de 2 anos, se não imunizadas ou parcialmente imunizadas devem ser vacinadas aos 3 e 4 meses com a vacina conjugada contra o serotipo C, seguida de outra administração aos 12 meses bem como um reforço com vacina conjugada quadrivalente (A, C, W e Y) um mês depois. Um reforço adicional com Hib/MenC deve ser dado aos dois anos de idade.

Nas crianças com risco elevado para infeções por meningococos não C, o esquema anterior deve ser feito com vacina conjugada quadrivalente.

As crianças com mais de dois anos e adultos, devem receber uma dose de vacina conjugada contra o serotipo C, seguida de uma dose única de vacina conjugada quadrivalente um mês depois, independente do seu estado vacinal prévio.

Os viajantes para áreas onde a malária é endémica devem receber a vacina conjugada quadrivalente antes de viajarem.

4.4. OUTRAS VACINAS

Alguns autores (Rubin 2014),(Davies, Lewis et al., 2011) recomendam a vacinação anual contra o vírus *influenza* uma vez que a infeção por este vírus leva com alguma frequência ao aparecimento de infeções secundárias como pneumonias bacterianas e sépsis causada por *Streptococcus pneumoniae* e *Staphilococcus aureus*.

5. VACINAS DISPONÍVEIS E UTILIZADAS EM PORTUGAL

Apresentamos no quadro abaixo, as vacinas mais usadas, quer em meio hospitalar quer em ambulatório, na imunização de doentes esplenectomizados ou a esplenectomizar, de acordo com as *guidelines*, indicação terapêutica aprovada (RCM) ou a sua disponibilidade no mercado nacional.

Quadro I- Exemplos de vacinas disponíveis em Portugal.

Nome genérico / Nome comercial	Indicação terapêutica aprovada (RCM)	Composição	Via de administração	Posologia
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (13-valente, adsorvida) suspensão injetável Prevenar 13®	<ul style="list-style-type: none"> • Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i>, em lactentes, crianças e adolescentes desde as 6 semanas até aos 17 anos de idade; • Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i> em adultos de idade igual ou superior a 18 anos e idosos. 	Polissacárido do serotipo 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, e 23F do pneumococo	Administração por injeção intramuscular	De acordo com recomendações oficiais
Vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> (Hib) tipo b, pó e solvente para solução injetável Hiberix®	<ul style="list-style-type: none"> • Indicada na imunização ativa contra a doença causada pelo Hib, em todas as crianças a partir dos dois meses de idade. 	Polissacárido do <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugado ao toxoide do tétano		
Vacina conjugada contra <i>Neisseria meningitidis</i> dos serogrupos A, C, W135 e Y, pó e solução para solução injetável Menveo®	<ul style="list-style-type: none"> • Indicada para imunização ativa de crianças (a partir dos dois anos de idade), adolescentes e adultos com risco de exposição a <i>Neisseria meningitidis</i> dos grupos A, C, W135 e Y. 	Oligossacáridos dos grupos meningocócicos A, C, W135 e Y conjugados com proteína CRM ₁₉₇ do <i>Corynebacterium diphtheriae</i>		

6. RESPOSTA IMUNOLÓGICA ÀS VACINAS PNEUMOCÓCICAS

A vacinação como vimos confere proteção aos doentes possibilitando um menor risco de infeção, mas por si só, não deve permitir uma falsa sensação de segurança. Assim, por exemplo, a imunogenicidade das vacinas pneumocócicas deve ser testada através da determinação do teor de anticorpos muito embora os níveis definitivos requeridos para obter proteção contra a doença invasiva permaneçam desconhecidos.

Definir qual é a concentração de anticorpos que conferem proteção contra o pneumococo, nomeadamente saber a concentração de IgG específica para os diversos serotipos é uma tarefa difícil. Além do mais esta pode variar com a idade (Balmer, Cant et al., 2006).

A resposta imunológica à vacinação com vacinas pneumocócicas conjugadas tem sido pouco investigada nos doentes asplénicos. Entre os poucos estudos encontrados, Stanford et al (Stanford, Print et al., 2009), estudou um grupo de 111 indivíduos com idade superior a quatro anos que receberam uma dose de vacina pneumocócica conjugada 7-valente (PCV-7). Neste estudo foi indicado que os doentes que não tinham sido vacinados nos cinco anos anteriores com vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (PPV-23), receberam-na *a posteriori*, seis meses após PCV-7. Os autores do estudo analisaram os títulos dos anticorpos, antes e após vacinação, específicos de 9 serotipos (os 7 serotipos da PCV-7 e os serotipos 1 e 5 da PPS-23), pelo método ELISA.

Foram observadas concentrações elevadas de IgG pré-PCV-7 que aumentaram ainda mais e de forma significativa pós-PCV-7 relativamente aos 7 serotipos da PCV-7. Após administração de PCV-7, os níveis de IgG sofreram um aumento maior ou igual a 2 vezes entre 27% (serotipo 14) e 69% (serotipo 23F). Antes da administração da PCV-7 a percentagem dos indivíduos com níveis $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ (OMS) variava entre 77% (serotipo 4) e 97% (serotipo 14 e 19F), enquanto que após a administração de PCV-7, a percentagem era de 90% (serotipo 6B) e 99% (serotipo 14). Não se observou aumento significativo dos níveis após PPV-23, mas esta administração só foi feita a 3 doentes uma vez que 108 (97,3%) tinham sido previamente imunizados com esta vacina.

Em conclusão, segundo estes autores a vacina pneumocócicas conjugada 7-valente (PCV-7) é imunogénica na maioria dos doentes asplénicos embora muitos doentes tivessem já níveis elevados de anticorpos devido á administração prévia de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. As concentrações de IgG para os serotipos do pneumococo estavam acima dos

níveis recomendados pela OMS para a vacinação com vacina conjugada mas neste estudo foram encontrados alguns doentes com níveis acima de 1µg/ml, não havendo evidência suficiente para recomendar a imunização de rotina com a PCV-7 nos doentes asplênicos com 18 anos ou mais.

A OMS tem recomendado o nível de IgG de 0,35µg/ml como suscetível de conferir proteção após vacinação com vacinas conjugadas nas crianças. Contudo a relevância deste valor nos adultos, especialmente idosos, não é clara, uma vez que apesar destes níveis se manterem elevados e estáveis na grande maioria destes doentes a incidência de doença invasiva pneumocócica é alta em doentes idosos quando comparada com adultos jovens. Simultaneamente, também se têm observado nos doentes idosos níveis mais baixos de anticorpos funcionais em comparação com doentes adultos jovens, pelo que um nível de IgG superior ou igual a 1µg/ml poderá ser melhor aplicável á população idosa.

Também a resposta à vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (PPV-23) não é uniforme nos doentes asplênicos. Apenas em 86% de indivíduos saudáveis se observa uma resposta a esta vacina sendo que na população anteriormente referida é mais baixa (Llupia, Vilella et al., 2012). Llupia e colaboradores (Llupia, Vilella et al., 2012), realizaram um estudo longitudinal onde avaliaram a resposta imunológica à vacina pneumocócica polissacárida 23-valente de 96 doentes com mais de 96 doentes, esplenectomizados entre novembro de 2005 e março de 2008. A proporção de respondedores foi de 70%, não havendo diferenças significativas entre a proporção de respondedores por vacinação primária ou revacinação. Concluíram ainda que a imunossupressão e a razão para esplenectomia não eram fatores preditores de resposta. Esta ausência de resposta à vacinação pode ser usada para identificar doentes com maior risco de infeção grave.

Um outro ponto de incerteza, é a questão do uso da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente após a imunização com vacina pneumocócica conjugada sobretudo nas crianças com menos de 5 anos, como recomendam algumas *guidelines*, pois há alguma evidência após estudos com vacinas meningocócicas de que a administração de vacina polissacárida após imunização com vacina conjugada pode interferir com a *pool* de células B memória (Balmer, Cant et al., 2006).

7. CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO

Este é um aspeto muito importante da imunização na asplenia em particular na esplenectomia e com a vacina pneumocócica, devido ao risco de desenvolvimento de infeção grave pós-esplenectomia.

A imunização com a vacina pneumocócica deve ser idealmente feita duas semanas antes da esplenectomia eletiva uma vez que a imunogenicidade da vacina é reduzida se for dada depois da esplenectomia (Brown 2000), dado que como já vimos anteriormente estes doentes se comportam como doentes imunodeprimidos. Deve ser administrada em simultâneo com a vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b e com a vacina contra o meningococo.

Quando a esplenectomia é realizada de forma urgente, qual é a melhor altura para efetuar a imunização?

Embora alguns estudos, tenham reportado a obtenção de níveis de anticorpos contra o pneumococo aceitáveis com a vacinação com vacina pneumocócica polissacárida, administrada logo no dia 1 pós-esplenectomia, Shatz demonstrou, usando um método de quantificação de anticorpos funcionais (opsonofagocitose), que estes níveis são mais elevados quando a vacinação é feita no dia 14 pós-esplenectomia em oposição à vacinação no dia 1 ou dia 7 (Shatz et al., 1998).

Segundo um outro estudo realizado por Shatz (Shatz et al., 2002), em 38 doentes esplenectomizados de emergência, vacinados com vacina pneumocócica polissacárida 14 dias (20 doentes) ou 28 dias (18 doentes) após esplenectomia, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de IgG nem nos títulos do ensaio opsonofagocítico (OPA) entre os dois grupos, quando comparados com adultos normais saudáveis, independentemente do serotipo testado ou por serotipo. Contudo, verificam-se no grupo dos 28 dias aumentos *minor* na percentagem de doentes com maiores respostas aos serotipos testados, o que não justifica o risco que se correria de infeção grave atrasando a vacinação até aos 28 dias.

Embora como vimos a resposta imunológica seja melhor duas semanas após esplenectomia, muitos clínicos procedem à vacinação antecipada dos esplenectomizados por receio de desenvolvimento de infeção grave logo no pós-operatório ou por receio de perda (de seguimento) do doente aquando da alta hospitalar o que acontece frequentemente no caso de esplenectomia por trauma.

8. CONCLUSÕES

- O baço tem uma importante função de proteção e defesa do organismo de infecções nomeadamente as causadas por bactérias encapsuladas, sendo que qualquer atitude conservativa em relação à esplenectomia (sempre que possível não proceder a esplenectomia total), é benvinda uma vez que a parte remanescente do baço mantém atividade esplénica.
- Em doentes asplénicos, a prevenção de infecções graves passa pela educação dos doentes, profilaxia antibiótica, manuseamento correto da suspeita de infeção e vacinação contra bactérias encapsuladas.
- A vacinação deve ser feita com a vacina contra o pneumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b e meningococo bem como contra o vírus *influenza*.
- No que diz respeito à vacinação contra o pneumococo, são necessários mais estudos no que diz respeito à resposta imunológica dos doentes deste grupo à administração das vacinas polissacáridas e conjugadas nos diferentes grupos etários bem como o desenvolvimento de vacinas conjugadas que confirmam cobertura a maior número de serotipos.
- Em relação às vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo b e meningococo é ponto assente que as vacinas conjugadas conferem maior proteção e a sua introdução nos programas de vacinação de rotina veio conferir a chamada imunidade de grupo às populações o que diminuiu a incidência de doença invasiva pelos respetivos agentes.
- Estas vacinas devem ser administradas pelo menos duas semanas antes de esplenectomia programada.
- No caso de esplenectomia de emergência, são necessários mais estudos para determinar qual o momento ótimo de administração das vacinas, dado o estado de imunossupressão em que estes doentes ficam, que condiciona a resposta imunológica à sua administração.

9. BIBLIOGRAFIA

Ada, G. (2001). "Vaccines and Vaccination." New England Journal of Medicine **345**(14): 1042-1053.

Balmer, P., A. J. Cant, et al. (2006). "Anti-pneumococcal antibody titre measurement: what useful information does it yield?" Journal of Clinical Pathology **60**(4): 345-350.

Brown, M. L. B. A. P. a. G. (2000). "Pneumococcal vaccine administration associated with splenectomy: the need for improved education, documentation and the use of a practical checklist." American Journal of Hematology **65**: 25-29.

Davies, J. M., M. P. N. Lewis, et al. (2011). "Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force." British Journal of Haematology **155**(3): 308-317.

Di Sabatino, A., R. Carsetti, et al. (2011). "Post-splenectomy and hyposplenic states." The Lancet **378**(9785): 86-97.

Kraal, R. E. M. a. G. (2005). "Structure and function of the spleen." Nature **5**: 606-616.

Llupià, A., A. Vilella, et al. (2012). "Can the response to 23-valent pneumococcal vaccine in splenectomised patients be predicted?" Vaccine **30**(13): 2382-2386.

Rubin, L. G. (2013). "2013 IDSA Clinical Practice Guideline for vaccination of the Immunocompromised Host." CID.

Rubin, L. G. (2014). "Care of the Asplenic Patient." The New England Journal of Medicine **371**(4): 349-356.

Shatz, D. V. and e. al (1998). "Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy." J Trauma **44**: 760-766.

Shatz, D. V. and e. al (2002). "Antibody responses in postsplenectomy trauma patients receiving the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 14 versus 28 days postoperatively." The journal of trauma, injury, infection and critical care **53**(6): 1037-1042.

Shatz, D. V. and e. al (2005). "Vaccination considerations in the asplenic patient." Expert Rev. Vaccines **4**(1): 27-34.

Stanford, E., F. Print, et al. (2009). "Immune response to pneumococcal vaccination in asplenic individuals." Human Vaccines **5**(2): 85-91.

Turbyville, J. C. (2006). "Asplenia."

Wilkins, B. S. (2002). "Historical review - The spleen." British Journal of Haematology **117**: 265-271.