

Título: Imunofenotipagem ampliada de linfócitos T e caracterização de ativação, exaustão, anergia e senescência de pacientes sépticos

Autores: João Gabryel Dantas Silva; Mônica Bragança Sousa; Gabriela Strafolino Eburneo; Sidneia Sousa Santos; Giuseppe Gianini Figueiredo Leite; Reinaldo Salomão.

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP - Brasil.

Resumo:

Introdução: Pacientes sépticos apresentam linfopenia, além disso, os linfócitos remanescentes exibem sinais de senescência e exaustão, resultando em uma resposta imunológica comprometida.

Objetivo: Caracterizar os estados de ativação, senescência, exaustão e anergia nas populações de linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺ em pacientes sépticos.

Métodos: Foram selecionados 60 pacientes com sepse, com amostras coletadas na admissão à UTI (D0) e sete dias após a primeira coleta (D7) e 20 voluntários sadios como controles (CT). Foram empregados dez diferentes anticorpos relacionados aos estados funcionais de interesse, analisados por citometria de fluxo. As análises foram realizadas utilizando o FlowJo e os dados processados no software R.

Resultados: Tanto os linfócitos TCD4⁺ quanto TCD8⁺ apresentaram aumento de marcadores de anergia (CTLA-4) e ativação (HLA-DR, CD38) nos pacientes em comparação aos controles; os linfócitos TCD4⁺ apresentaram ainda maior expressão do marcador de exaustão (PD-1). Houve aumento dos linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺ naive anérgicos (CTLA-4) nos pacientes.

Avaliando as diferenças entre pacientes que adquiriram sepse na comunidade ou no hospital, observamos que linfócitos TCD4⁺ de memória apresentam maior expressão de marcadores de exaustão e, em linfócitos TCD8⁺, os de memória central demonstram anergia na sepse nosocomial. Já os linfócitos TCD4⁺ de memória efetora terminal anérgicos estão aumentados na sepse adquirida na comunidade. Quanto à ativação, tanto em TCD4⁺ quanto em TCD8⁺, os pacientes nosocomiais expressam mais CD38, enquanto os de origem comunitária apresentam mais HLA-DR.

Ao comparar os pacientes que foram a óbito com aqueles que sobreviveram, observamos que as células de memória TCD4⁺ dos pacientes que evoluíram para óbito apresentam maior senescência (CD57) e exaustão em relação aos sobreviventes. Por outro lado, pacientes que sobreviveram possuem mais anergia.

Conclusão: Os linfócitos dos pacientes sépticos apresentam maior expressão de marcadores de ativação, concomitante com marcadores de exaustão e anergia, o que demonstra um estado disfuncional dos mesmos. As alterações foram mais evidentes nos linfócitos TCD4⁺ do que nos TCD8⁺. Entre os pacientes, aqueles com infecção nosocomial apresentam um perfil mais alterado, com marcadores de ativação tardia e exaustão, do que os com infecção da comunidade.