

Influência da Idade e da Doença Colorretal na Imunocompetência Cutânea Peri-Colostômica

Influence of the Age and Disease Colorectal in Immunity Cutaneous Pericolostomic

VALDEMIR JOSÉ ALEGRE SALLES¹, SARHAN SYDNEY SAAD², MARCELLO FABIANO FRANCO³,
DELICIO MATOS⁴, MARCOS ROBERTO MARTINS⁵

¹ Professor Assistente Doutor do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté, ASBCP. ² Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo, TSBCP. ³ Professor Titular do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo, Livre Docente. ⁴ Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo, Livre Docente. ⁵ Professor Assistente III do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté.

SALLES VJA; SAAD SS; FRANCO MF; MATOS D; MARTINS MR. Influência da Idade e da Doença Colorretal na Imunocompetência Cutânea Peri-Colostômica. *Rev bras Coloproct*, 2009;29(4): 479-484.

Resumo: **Objetivo:** Caracterizar a resposta imunológica presente na camada dérmica da região peri-colostômica. **Método:** Foram incluídos quarenta e um doentes, portadores de colostomias realizadas há mais de oito semanas. Na determinação imunohistoquímica foram avaliados os linfócitos Pan T, linfócito T - auxiliar, linfócito T - citotóxico, linfócito B, linfócito T - Natural Killer e os macrófagos. **Resultados:** Na análise da resposta imune-celular, independente da doença colorretal, foi observada uma relação com significância estatística quando se comparou os valores dos linfócitos Pan T, linfócito T - auxiliar, linfócito T - citotóxico e dos macrófagos, com as do linfócito B, linfócito T - Natural Killer. Na análise da resposta imune-celular de acordo com a idade, observou-se uma significância estatística da relação do linfócito Pan T, linfócito T - auxiliar e do macrófago, com as do linfócito B, linfócito T - Natural Killer, em ambas as faixas etárias, além do linfócito T - citotóxico com as do linfócito B, linfócito T - Natural Killer na faixa etária adulta. **Conclusão:** A presença da colostomia determina o desenvolvimento de uma resposta imune-celular na camada dérmica da região peri-colostômica, sendo composta em maior número pelo linfócito Pan T, linfócito T - auxiliar, linfócito T - citotóxico e macrófagos.

Descritores: Colostomia, linfócitos, macrófagos, pele, imunidade.

INTRODUÇÃO

Existe uma diferenciação anátomo-funcional entre o tecido cutâneo da parede abdominal e o da região anal ^(1,2), sendo que a pele da região do canal anal apresenta características específicas que permitem o contato freqüente com o conteúdo bacteriano entérico com pouca ou nenhuma repercussão clínica, entretanto, está condição, que só ocorre na parede abdominal quando da presença de colostomia ou de fistula entero-cutânea, ainda não está completamente

definida, pois não há estudos que demonstrem as alterações no sistema imunológico local determinada por uma colonização bacteriana ectópica ⁽³⁾.

A pele humana possui as células necessárias para o início da resposta imunológica, que são as células apresentadoras de antígenos e os linfócitos, cuja função é regulada e modulada por outras células, tais como os queratinócitos, mastócitos, eosinófilos e células endoteliais. As células dendríticas (células de Langerhans e células dendríticas dérmicas) apresentam os antígenos cutâneos às células T, induzindo as

Trabalho realizado no Curso de Pós-graduação em Gastroenterologia Cirúrgica da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Recebido em 28/08/2009

Aceito para publicação em 15/10/2009

respostas imunes específicas. As células de Langerhans, os queratinócitos produtores de citocinas, as células T epidermotrópicas e os linfonodos periféricos satélites compõem a unidade imunológica responsável pela proteção da pele humana contra as agressões exógenas e endógenas^(4,5).

Considerando as alterações ocorridas no tecido cutâneo, desencadeadas após a confecção de uma colostomia, desenvolvemos esta pesquisa com o objetivo de caracterizar a resposta imunológica presente na camada dérmica da região peri-colostômica, identificando e quantificando os elementos celulares que dela participam.

MÉTODO

Quarenta e um doentes portadores de colostomia temporária, foram admitidos no período de 10 de outubro de 2000 a 10 de janeiro de 2006. Trinta e um (75,6%) pertenciam ao sexo masculino e dez (24,4%) ao feminino, tendo uma faixa etária cuja média da idade foi de 49,9 anos, sendo que trinta e quatro (82,9%) doentes eram da classe I, e sete (17,1%), da classe II do risco cirúrgico. As colostomias foram realizadas no cólon transverso em dezoito (43,9%) casos e no sigmóide em vinte e três (56,1%), sendo os doentes colostomizados por um período mínimo de oito semanas. Dos vinte doentes portadores de doença neoplásica colorretal maligna, dez (50,0%) encontravam-se no estágio B2 de Astler & Coller, e dez (50,0%), no estágio B1.

Duas amostras de tecido cutâneo foram obtidas, a primeira da parede abdominal anterior numa região distante da colostomia em cerca 30,0 cm e longe de dobras cutâneas e a segunda junto à borda inferior da colostomia, a cerca de 0,5 cm da transição enterocutânea. A distribuição de células linfomononucleares foi semiquantificada no total da biópsia ou em focos de inflamação. Os resultados do estudo imunohistoquímico foram expressos com o somatório do número de células reativas contadas em cinco campos de grande aumento nas áreas de maior concentração do infiltrado inflamatório.

Os dados obtidos foram avaliados estatisticamente pelo Teste de *Mann Whitney*, de *Kruskal-Wallis* e de *Dunn*. Para análise dos dados utilizou-se o *software Bio Estat* para Windows versão 3.0. Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% (a £ 0,05), o nível para rejeição da hipótese de nulidade. Este estudo recebeu

a aprovação da Comissão de Ética Médica, sendo todos os doentes informados do procedimento e concordaram em participar da pesquisa, mediante assinatura de Termo de Consentimento Informado.

RESULTADOS

Na análise da resposta imune-celular da região dérmica peri-colostômica, foram quantificados os valores do Linfócito T (Pan T - CD3), Linfócito T - Helper (CD4), Linfócito T - Citotóxico (CD8), Linfócito B (Pan B - CD20), Linfócito T - Natural Killer (CD57) e Macrófago (CD68), de acordo com a doença determinante da colostomia e da faixa etária dos doentes.

Na doença colorretal benigna ocorreu um maior número do Linfócito T (Pan T - CD3) (2703/7865 - 34,4%), Linfócito T - Helper (CD4) (1776/7865 - 22,6%), Linfócito T - Citotóxico (CD8) (1278/7865 - 16,2%) e do Macrófago (CD68) (1226/7865 - 15,6%), e na doença maligna o Linfócito T (Pan T - CD3) (2464/6905 - 35,7%), o Linfócito T - Helper (CD4) (1313/6905 - 19,0%) e o Macrófago (CD68) (1313/6905 - 19,0%) estiveram em maior número. O valor numérico do Linfócito T (Pan T - CD3), do Linfócito T - Helper (CD4), do Linfócito T - Citotóxico (CD8) e do Macrófago (CD68), foi significativamente superior ao do Linfócito B (Pan B - CD20) e ao do Linfócito T - Natural Killer (CD57). Estes valores determinaram a ocorrência de uma relação com significância estatística ($p < 0,0001$) na contagem dos marcadores celulares entre a camada dérmica peri-colostômica e a pele normal. Na comparação dos valores numéricos dos marcadores entre os dois grupos não foi observada diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$), conforme a tabela 1.

Para que se pudesse determinar a diferença existente entre os diversos marcadores do processo imune-celular presente no grupo da doença colorretal benigna e no da doença colorretal maligna, aplicou-se o *Teste de Dunn*, que demonstrou relação com significância estatística nos dois grupos, quando foram analisados os valores do CD3 / CD20, CD3 / CD57, CD4 / CD20, CD4 / CD57, CD8 / CD20, CD8 / CD57, CD68 / CD20 e CD68 / CD57, ou seja, o valor numérico do linfócito T (Pan T - CD3), linfócito T - auxiliar (CD4), linfócito T - citotóxico (CD8) e macrófago (CD68), foi significativamente superior ao do linfócito B (Pan B - CD20) e linfócito T - Natural Killer (CD57), conforme descrito no quadro 1.

Na faixa etária adulta ocorreu um maior número do Linfócito T (Pan T - CD3) (3453/9947 - 34,7%), Linfócito T - Helper (CD4) (2039/9947 - 20,5%), enquanto na faixa etária geriátrica o Linfócito T (Pan T - CD3) (1714/4823 - 35,5%), o Linfócito T - Helper (CD4) (1050/4823 - 21,8%) e o Macrófago (CD68) (942/4823 - 19,5%) estiveram em maior número. Estes valores determinaram a ocorrência de uma relação com significância estatística ($p < 0,0001$) na contagem dos marcadores celulares entre a camada dérmica peri-colostômica e a pele normal. Na comparação dos valores numéricos dos marcadores entre os dois grupos não foi observada diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$). O valor numérico do Linfócito T (Pan T - CD3), do Linfócito T - Citotóxico (CD8) e do Macrófago (CD68), foi significativamente superior ao do Linfócito B (Pan B - CD20) e ao do Linfócito T - Natural Killer (CD57); a do Linfócito T - Helper (CD4) foi significativamente superior ao do Linfócito T - Natural Killer (CD57) e inferior ao do Linfócito T (Pan T - CD3) na faixa etária adulta, enquanto na faixa etária geriátrica observou-se que os valores do Linfócito T (Pan T - CD3), do Linfócito T - Helper (CD4) e do

Macrófago (CD68), foram significativamente superiores ao do Linfócito B (Pan B - CD20) e ao do Linfócito T - Natural Killer (CD57), conforme a Tabela 2.

Para que se determinasse a diferença existente entre os diversos marcadores do processo imunocelular de acordo com a faixa etária, aplicou-se o *Teste de Dunn*, que demonstrou relação com significância estatística, na faixa etária adulta, quando foram analisados os valores do CD3 / CD20, CD3 / CD57, CD4 / CD20, CD4 / CD57, CD8 / CD20, CD8 / CD57, CD68 / CD20 e CD68 / CD57, e na faixa geriátrica na relação entre o CD3 / CD20, CD3 / CD57, CD4 / CD20, CD4 / CD57, CD68 / CD20 e CD68 / CD57. O valor numérico de linfócito T (Pan T - CD3), de linfócito T - auxiliar (CD4), de linfócito T - citotóxico (CD8) e do macrófago (CD68) foi significativamente superior ao valor do linfócito B (Pan B - CD20) e do linfócito T - Natural Killer (CD57), nos adultos, enquanto que, os valores, na faixa etária geriátrica, de linfócito T (Pan T - CD3), de linfócito T - auxiliar (CD4) e de macrófago (CD68) foram significativamente superiores aos do linfócito B (Pan B - CD20) e do linfócito T - Natural Killer (CD57), conforme descrito na Quadro 2.

Tabela 1 - Contagem Imune-celular de acordo com a Doença Colorretal.

Doença	Doentes		CD3		CD4		CD8		CD20		CD57		CD68		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Benigna	21	51,2	2703	34,4	1776	22,6	1278	16,2	582	7,4	300	3,8	1226	15,6	7865	100,0
Maligna	20	48,8	2464	35,7	1313	19,0	1085	15,7	363	5,3	367	5,3	1313	19,0	6905	100,0
Total	41	100,0														

Doença Benigna: $p < 0,0001$; Doença Maligna: $p < 0,0001$; Doença Benigna x Doença Maligna: $p > 0,05$.

Quadro 1 - Relação Com Significância Estatística - Teste Dunn.

Marcadores	Teste estatístico - Doença Benigna		Marcadores	Teste estatístico - Doença Maligna	
	p	proporção celular		p	proporção celular
CD3 / CD20	$p < 0,001$	4,64:1,00	CD3 / CD20	$p < 0,001$	6,73:1,00
CD3 / CD57	$p < 0,001$	9,05:1,00	CD3 / CD57	$p < 0,001$	6,73:1,00
CD4 / CD20	$p < 0,05$	3,05:1,00	CD4 / CD20	$p < 0,01$	3,58:1,00
CD4 / CD57	$p < 0,01$	5,94:1,00	CD4 / CD57	$p < 0,01$	3,58:1,00
CD8 / CD20	$p < 0,05$	2,18:1,00	CD8 / CD20	$p < 0,05$	2,96:1,00
CD8 / CD57	$p < 0,01$	4,26:1,00	CD8 / CD57	$p < 0,05$	2,96:1,00
CD68 / CD20	$p < 0,01$	2,10:1,00	CD68 / CD20	$p < 0,001$	3,58:1,00
CD68 / CD57	$p < 0,001$	4,10:1,00	CD68 / CD57	$p < 0,001$	3,58:1,00

Tabela 2 - Contagem Imune-Celular de Acordo com a Faixa Etária.

Faixa	Doentes		CD3		CD4		CD8		CD20		CD57		CD68		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%
Adulta	27	65,9	3453	34,7	2039	20,5	1760	17,7	682	6,9	416	4,2	1597	16,0	9947	100,0
Geriátrica	14	34,1	1714	35,5	1050	21,8	603	12,5	263	5,5	251	5,2	942	19,5	4823	100,0
Total	41	100,0														

Adulta: $p < 0,001$; Geriátrica: $p < 0,001$. Adulta x Geriátrica: $p > 0,05$.

Quadro 2 - Relação com Significância Estatística - Teste Dunn.

Teste estatístico - Adulta			Teste estatístico - Geriátrica		
Marcadores	p	proporção celular	Marcadores	p	proporção celular
CD3 / CD20	$p < 0,001$	5,02:1,00	CD3 / CD20	$p < 0,001$	6,45:1,00
CD3 / CD57	$p < 0,001$	8,26:1,00	CD3 / CD57	$p < 0,001$	6,82:1,00
CD4 / CD20	$p < 0,05$	2,97:1,00	CD4 / CD20	$p < 0,01$	3,96:1,00
CD4 / CD57	$p < 0,01$	4,88:1,00	CD4 / CD57	$p < 0,05$	4,19:1,00
CD8 / CD20	$p < 0,05$	2,56:1,00	CD68 / CD20	$p < 0,01$	3,54:1,00
CD8 / CD57	$p < 0,01$	4,21:1,00	CD68 / CD57	$p < 0,05$	3,75:1,00
CD68 / CD20	$p < 0,01$	2,31:1,00			
CD68 / CD57	$p < 0,001$	3,80:1,00			

DISCUSSÃO

Observa-se uma intensa relação entre o sistema imune e a pele, que juntos promovem o mecanismo da defesa cutânea. A pele constitui uma barreira natural, o que a torna relativamente não vulnerável, impedindo a agressão da maioria dos agentes patogênicos⁽⁶⁾. A defesa tecidual desencadeada contra uma infecção consiste basicamente em três mecanismos, os quais freqüentemente atuam seguindo uma seqüência cronológica. Este mecanismo protetor é constituído pela defesa inata não-induzida, defesa inata induzida e a resposta imunológica adaptativa⁽⁷⁾.

O permanente contato da região cutânea pericostômica, com o conteúdo proveniente da colostomia, associado a fatores locais, como a umidade, o pH e a temperatura promovem a sua colonização com bactérias entéricas^(8,9,10,11); entretanto, até a presente data não se encontrou estudos que identificassem a presença de uma reação de caráter inflamatório ou imunológico nesta região.

Um mecanismo importante no controle bacteriológico da pele é o pH e a umidade; um pH baixo

inibe o crescimento bacteriano tendo papel importante na prevenção de infecção⁽¹²⁾. Nas regiões das ostomias, onde existe uma maior umidade e um pH mais elevado ocorre uma alteração na permeabilidade da barreira homeostática e na integridade do estrato córneo, favorecendo a proliferação bacteriana^(8,13). A pele é constituída basicamente por duas camadas mutuamente dependentes: a epiderme e a derme. A derme, que se localiza abaixo da epiderme é composta por colágenos, mucopolissacarídeos, água, nervos, vasos sanguíneos, linfáticos, anexos e células, principalmente fibroblasto, mastócitos e macrófagos⁽¹⁴⁾, sendo que a integração destas camadas constitui-se em uma barreira protetora contra infecções, impedindo a penetração de microorganismos no tecido subdérmico⁽¹⁵⁾.

Após a lesão traumática desencadeia-se um processo de reparação e cicatrização⁽¹⁶⁾, que envolve diferentes processos, entre os quais, inflamação, proliferação celular e síntese de elementos que formam a matriz extracelular, como colágeno, elastina e fibras reticulares⁽¹⁷⁾, sendo que durante o processo de cicatrização há um discreto predomínio de macrófagos e do número de fibroblastos com síntese de nova matriz

extracelular, restituindo o tecido ao seu aspecto normal no vigésimo sexto dia⁽¹⁸⁾, observando-se que a resposta inflamatória inicial tem participação efetiva na proteção tecidual⁽¹⁹⁾, passado este período ocorre significativa diminuição de macrófagos e fibroblastos e a maturação da cicatriz torna-se quase acelular⁽²⁰⁾. Os macrófagos participam do sistema imune promovendo a homeostase, o efeito celular na infecção, no crescimento tumoral e na cicatrização⁽²¹⁾. O linfócito T componente da unidade imunológica responsável pela proteção da pele humana encontra-se na sua maioria presentes na derme, localizando-se nas regiões venulares pós-capilares e na epiderme podem ser encontrados na camada basal⁽⁴⁾.

A penetração de microorganismos nas porções inferiores da epiderme e da derme superficial, rompendo o estrato córneo, que se constitui na principal barreira a penetração de substâncias exógenas⁽²²⁾, e pela persistência do agente agressor ou infeccioso, desencadeia uma reação imunológica que será exacerbada numa pele lesada, subjacente a um processo inflamatório inespecífico⁽²³⁾, fato observado na região peri-colostômica, onde ocorre o permanente contato

do efluente fecal com a pele, determinando um estado persistente de inflamação local.

CONCLUSÃO

A presença da colostomia por um tempo superior a oito semanas determina o desenvolvimento de um processo inflamatório crônico e de uma resposta imune-celular adaptativa na camada dérmica da região peri-colostômica, cuja intensidade não se mostrou com diferença estatisticamente significativa de acordo com a faixa etária e doença colorretal.

A resposta imune-celular desenvolvida na camada dérmica peri-colostômica em doentes portadores de doença colorretal benigna é composta em maior número pelo Linfócito T (Pan T - CD3) e pelo Linfócito T - Helper (CD4), enquanto na doença maligna o Linfócito T (Pan T - CD3), foi o mais freqüente.

A resposta imune-celular presente na camada dérmica peri-colostômica em doentes da faixa etária adulta e geriátrica é composta em maior número pelo Linfócito T (Pan T - CD3) e pelo Linfócito T - Helper (CD4).

ABSTRACT: Objective: describe the immunological response in the dermal layer of the peri-colostomic region. **Method:** Forty-one patients with colostomies realized over eight weeks previously, were included. For the analysis of the immunocellular response in the peri-colostomic dermal region, the values of Pan T lymphocytes, T lymphocytes - helper, T lymphocytes - cytotoxic, lymphocytes B, T lymphocytes - Natural Killer and macrophages. **Results:** Analysis of the immuno-cellular response showed that both in the benign colorectal disease as well as in the malignant one number of Pan T lymphocytes, T lymphocytes - helper, T lymphocytes - cytotoxic and macrophages were statistically significant relationship major than B Lymphocytes and T lymphocytes - Natural Killer. Analysis of the immuno-cellular response based on age, demonstrated that both the adult age bracket as well as the geriatric one, displayed a major number of Pan T lymphocytes, T lymphocytes - helper and macrophages, with their numerical value significantly than the B lymphocytes and the T lymphocytes - Natural Killer, beyond the T lymphocytes - cytotoxic with the B lymphocytes and the T lymphocytes - Natural Killer in the adult age. **Conclusion:** The presence of a colostomy promotes the development of an immuno-cellular response in the dermal layer of the peri-colostomy region that is composed of a major number of Pan T lymphocytes, T lymphocytes - helper, T lymphocytes - cytotoxic and macrophages.

Key words: Colostomy, lymphocytes, macrophage, skin, immunity.

REFERÊNCIAS

1. Goligher JC, Duthie HL. Anatomia cirúrgica e fisiologia do ânus, reto e colo. In: Goligher JC, Duthie HL, Nixon HH, editores. Cirurgia do ânus, reto e colo. 5ed. São Paulo: Editora Manole; 1990. p. 1-50.
2. Gervaz E, Dauge-Geffroy MC, Sobhani I, Vissuzaine C, Mignon M, Benhamou G, Potet F. Quantitative analysis of the immune cells in the anal mucosa. *Pathol Res Pract* 1995; 191:1067-71.
3. Salles VJA, Sarhan SS, Matos D. Bacteriologia da região dérmica em área peri-colostômica. *Rev bras colo-proctol* 2005;24(4):345-53.
4. Barrera L. Sistema imune cutâneo. *Med UIS*. 1989;3(1):24-8.
5. Geller M. Mecanismos imunológicos presentes na apresentação antigênica cutânea. *An Acad Nac Med* 1994; 154(4):234-5.

6. Zaitz C. Imunologia das dermatofitoses. An bras Dermatol 1994; 69(3):217-22.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editors. Cellular and molecular immunology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
8. Burton RC. Postoperative wound infection in colonic and rectal surgery. Br J Surg. 1973;60(5):363-5.
9. Tazawa K, Fujimaki M. The role and function of skin barriers in peristomal skin care. In: Moreira H. Atualização em coloproctologia. Goiânia: Editora Escaleno; 1992. p.129-39.
10. Torre LF, Nicolai AP. Amikacin fel administration in the treatment of peristomal dermatitis. Drugs Exp Clin Res 1998;24(3):153-7.
11. Salles VJA, Saad SS, Matos D. Chronic wound infection: bacterial colonization in the dermal pericostomic region. WOUNDS. 2008;20(4):107-109.
12. Wilhelm KP, Maibach HI. Factors predisposing to cutaneous irritation. Dermatol Clin 1990; 8:17-22.
13. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM. pH Directly Regulates Epidermal Permeability Barrier Homeostasis, and Stratum Corneum Integrity/ Cohesion. J Invest Dermatol 2003; 121:345-53.
14. Johnson FE. An improved technique for skin graft placement using a suction drain. Surg Gynecol Obstet 1984; 159(6):584-5.
15. Demling RH, DeSanti L. Scar management strategies in wound care. Rehab Manag 2001; 14(6):26-30.
16. Sahl WJ, Clever H. Cutaneous scars: Part II. Int J Dermatol 1994; 33(11): 763-9.
17. Thomas ML, Weigle WO. The cellular and subcellular basis of immunosenescence. Adv Immunol. 1989;46:221-61.
18. Scharffetter K, Kulozik M, Stolz W, Lankat-Buttgereit B, Hatamochi A, Söhnchen R, Krieg T. Localization of collagen alpha 1 gene expression during wound healing by in situ hybridization. J Invest Dermatol 1989; 93(3):405-12.
19. Miles AA. The inflammatory response in relation to local infections. In: Symposium on Surgical Infections. Surgical Clinics of North America 1980; 60(1):93-105.
20. Zitelli JA. Synthetic skin. Adv Dermatol 1989;4:325-41.
21. Celada A, Nathan C. Macrophage activation revisited. Immunology Today 1994;15(3):100-2.
22. Madison KC. Barrier function of the skin: "La Raison d'Être" of the epidermis. J Invest Dermatol 2003; 121(2):231-41.
23. Pereira C. Alergia cutânea. Rev Port Imunoalergol 2001; 9(2): 129-32.

Endereço para correspondência:

VALDEMIR JOSÉ ALEGRE SALLES

Endereço: Rua José Bonani, 199

Independência, Taubaté, São Paulo

CEP: 12031-260

Telefone - Fax: (12) 3631-6061

E-mail: vjasia@gmail.com