

EFEITO IMUNOMODULADOR DE HORMÔNIOS TÍMICOS SOBRE O TRAUMA TÉRMICO EXPERIMENTAL.¹

Lucy Resende Bevilacqua²
Dan Linetzky Waitzberg³
Adriana Dias Carrilho Soares²
Gilson Alves Bevilacqua²

BEVILAQUA, L.R.; WAITZBERG, D.L.; SOARES, A.D.C.; BEVILACQUA, G.A. - Efeito imunomodulador de hormônios tímicos sobre o trauma térmico experimental. *Acta Cir. Bras.*, 12(2):104-10, 1997.

RESUMO: O trauma grave, em particular térmico, promove a imunodepressão. Hormônios tímicos podem modificar a resposta imune nesta condição. O objetivo desta pesquisa foi investigar o efeito imunomodulador do hormônio tímico timoestimulina sobre a imunidade celular em trauma térmico, traduzida pela resposta dos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia. Na primeira etapa do experimento, ratos Wistar foram sensibilizados com KHL e posteriormente submetidos ao teste cutâneo de hipersensibilidade tardia (TCHT). Dez animais com resposta positiva foram submetidos a queimadura cutânea padronizada. Testes cutâneos sequenciais revelaram significativa anergia cutânea no 21^o e 30^o dias pós-queimadura e interrupção do ganho de peso. Na etapa seguinte, ratos previamente sensibilizados e com resposta positiva ao TCHT, foram divididos nos grupos TAQ (seis ratos) tratados com timoestimulina, por via intramuscular, na dose de 0,25 mg, antes e após a queimadura, grupo TDQ (seis ratos) tratados com a mesma dose de timoestimulina apenas após a queimadura e grupo CSQ (cinco ratos) tratados com solução salina, im, após a queimadura. Ocorreu aumento significativo do peso corpóreo e da resposta do TCHT a partir de duas semanas pós queimadura nos grupos TAQ e TDQ. Nas condições da presente pesquisa, timoestimulina ministrada antes e após a queimadura experimental associa-se a melhora da resposta ao teste cutâneo de hipersensibilidade tardia e ganho de peso corpóreo.

DESCRIPTORIOS: Queimaduras. Adjuvantes imunológicos. Hormônios do timo. Ratos.

INTRODUÇÃO

Complicações infecciosas locais e sistêmicas que ocorrem após intervenções cirúrgicas ou trauma, continuam sendo freqüentemente responsáveis por alta morbidade e mortalidade. Mecanismos de defesa corpórea deficientes propiciam a invasão e favorecem o desenvolvimento de microrganismos patológicos permitindo, a partir daí, o início da infecção¹⁷. Torna-se de interesse conhecer as defesas do organismo contra agentes infecciosos, em particular as de natureza imunológica, e tentar determinar qual o melhor procedimento para evitar o comprometimento do organismo após cirurgia ou trauma. Mediante isto, será possível manipular alterações nas defesas imunológicas e eventualmente, reduzir a porcentagem e variabilidade das complicações infecciosas pós-traumáticas.

De modo particular, vale a pena ressaltar os casos de trauma por queimadura extensa, aos quais

tem se dado muita atenção devido ao alto índices de mortalidade¹⁰. Óbito pós queimadura pode ocorrer precocemente, devido a alterações hemodinâmicas e hidroeletrólíticas, ou mais tardiamente, em virtude do desenvolvimento de complicações infecciosas, quando o paciente falece, quase sempre, na vigência de um quadro de choque séptico.²⁹

Pacientes queimados são mais susceptíveis a infecções do que pacientes atingidos por outros fatores traumáticos²⁷. Tem sido também demonstrado, experimentalmente, em animais submetidos a condições de extensa queimadura, aumento da susceptibilidade a infecções por bactérias^{20,26,28,29}. Esta perturbação pode ser ligada, em parte, ao prejuízo dos mecanismos de defesa do hospedeiro, eventualmente em função da imunossupressão pós-traumática^{9,19,29,38}.

Deste modo, coloca-se a proposta de enfrentar a deficiência imunológica pós-traumática para

1. Trabalho realizado na Disciplina de Técnica Cirúrgica do Depto. de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).
2. Biólogo(a).
3. Prof. Associado da Disciplina de Cirurgia Experimental do Depto. de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).

conseguir reduzir as conseqüências da contaminação e infecção bacteriana em queimadura. Para enfrentar este estado de comprometimento imunológico, fora as medidas de caráter sistêmico e local, sabidamente conhecidas^{17, 27}, pode-se lançar mão de substâncias supostamente capazes de efeitos imunomoduladores. Estas atuam sobre o sistema imune, aumentando a proliferação de determinadas células deste sistema, ou alargando a eficiência das substâncias por elas produzidas^{14,18,37}.

Hormônios tímicos apresentam efeito imune restaurador em pacientes com imunodeficiência primária e secundária⁵.

Resultados preliminares obtidos clinicamente, mostram que pacientes queimados em determinadas situações de imunodepressão, podem se beneficiar com a aplicação de hormônios tímicos⁴.

A presente investigação tem como objetivo estudar, em ratos, submetidos a trauma térmico extenso, o efeito imunomodulador de hormônios tímicos, representados pela timoestimulina, sobre a imunidade celular refletida por meio da resposta ao teste cutâneo de hipersensibilidade tardia. Busca também averiguar se a ministração de timoestimulina anteriormente ao trauma térmico cutâneo é eficaz em modificar a resposta imune celular.

MÉTODO

Amostra

Foram utilizados vinte e sete ratos Wistar, machos, adultos, jovens, provenientes do Biotério Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com peso corpóreo aproximado de 180 gramas.

Procedimentos

Etapa 1 - Efeitos do Trauma Térmico Experimental

Nesta fase, foram utilizados dez animais, submetidos aos seguintes procedimentos:

Os animais foram sensibilizados, por meio de injeção subcutânea na pata traseira de 0,1 ml de solução, contendo o antígeno KHL (KEYHOLE HEMOCYANIN LIMPET - Hoescht do Brasil), obtida da seguinte forma: inicialmente preparou-se uma solução de adjuvante completo de Freund (Instituto Butantã - Brasil) e soro fisiológico na proporção de 9:1 ml. A seguir preparou-se uma segunda solução diluindo-se o antígeno KHL na primeira solução, em uma concentração de 10 mg/ml.

Após a sensibilização os animais foram mantidos em gaiolas coletivas durante 16 dias, submetidos a ciclos diurnos de luz, recebendo *ad libitum* água

e dieta padrão de laboratório (NUVILAB CRI - Nuvital). Durante este período foi observado o estado geral dos animais, sendo registrada a evolução de seu peso corpóreo.

No 14^o dia, realizou-se o primeiro teste de hipersensibilidade cutânea tardia (TCHT1), por meio de injeção intradérmica de 0,1 ml de solução de KHL, diluído em soro fisiológico, a uma concentração de 3 mg/ml, na região do flanco esquerdo, previamente submetida a depilação e assepsia. Com paquímetro apropriado, mediu-se o maior diâmetro das endurações cutâneas obtidos 48 horas após o TCHT1. Nessas condições, o teste cutâneo foi definido como positivo quando a leitura do diâmetro da endurações cutânea foi igual ou maior que 5 mm. Tais procedimentos foram realizados conforme descrito por WAITZBERG e col.³⁷ e visaram a eliminação dos animais não reativos ao KLH.

No 16^o dia, após a leitura de 48 horas, foi realizada, sob anestesia geral (THIONEMBUTAL - Abbott), a queimadura cutânea padronizada, pela imersão em água a 75°C, durante um minuto, da região dorsal do animal, depilada, delimitada por parâmetros anatômicos fixos, representando 30% a 34% da superfície corpórea total, conforme descrito por LIMA-GONÇALVES e col.²¹.

Após a queimadura, os animais foram acondicionados em gaiolas metabólicas individuais, durante 21 dias, nos quais receberam *ad libitum* água e dieta sintética normoproteica padronizada pelo laboratório (Quadro 1). Nesta fase, foram registrados diariamente os valores correspondentes a ingestão de dieta e peso corpóreo. Neste mesmo período, foi também realizada diariamente limpeza da região queimada, utilizando-se água oxigenada 10 volumes, mercúrio-cromo e PVP-IODO DEGERMANTE (Drogasil).

No 23^o dia (7 dias pós-queimadura), foi feito o primeiro teste cutâneo pós-trauma (TCHT2) e no 30^o dia (14 dias pós-queimadura), realizou-se o TCHT3, ambos com leitura de 48 horas conforme realizado no TCHT1. No 32^o dia, os animais foram sacrificados por inalação de éter anestésico.

Todos os dados obtidos foram submetidos a análise estatística adequada, representada pelo teste T de Student, não pareado, sendo estatisticamente significantes as diferenças quando $p < 0,05$ ³³.

QUADRO 1 - Composição da dieta sintética normoproteica utilizada.

INGREDIENTE	gramas/Kg DE DIETA
Caseína (80,4%)*	311.00
ML Metionina	7.00
Cloridrato de Colina	4.00
Amido de milho	181.65
Glicose	147.65

Sacarose	148.65
Mistura de sais**	40.00
Mistura de vitaminas***	10.00
Óleo de milho	150.00

* Valores corrigidos em função do conteúdo de proteína na caseína (dosagem realizada segundo o método de KJEDAHN).

** ROGERS & HARPER - J. NUTR., 87:267-73, 1975.

*** MILLER e col. - J. NUTR., 77:397-420, 1962.

Etapa 2 - Efeitos da Timoestimulina sobre o Trauma Térmico Experimental

A segunda etapa do projeto, contemplou a proposta de estudar a ação imunomoduladora da timoestimulina (TPI SERONO - Serono Produtos Farmacêuticos Ltda.) em trauma térmico.

Todos os dezessete animais foram submetidos a período de adaptação de dois dias em gaiolas metabólicas, recebendo dieta sintética normoproteica.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos:

GRUPO TAQ (Timoestimulina Antes da Queimadura) - composto por seis animais que, no terceiro dia do experimento, foram sensibilizados com o antígeno KLH. A partir do sétimo dia, receberam diariamente timoestimulina, por via intramuscular, na dose de 0,25 mg. No 15º dia, realizou-se o primeiro teste de hipersensibilidade tardia (TCHT1). Em todos os animais, após 48 horas, foi comprovada a reação positiva ao teste cutâneo de hipersensibilidade tardia. A seguir os ratos foram submetidos a queimadura térmica e acompanhados durante 23 dias. Após a queimadura, os animais receberam injeção intramuscular diária de timoestimulina, na dose de 0,25 mg, em dias alternados até o sacrifício.

GRUPO TDQ (Timoestimulina Depois da Queimadura) - Composto por seis animais submetidos aos mesmos procedimentos que os ratos do grupo TAQ. A diferença consistiu no início da administração de timoestimulina, que se deu a partir do dia da queimadura, por seis dias consecutivos e, em seguida, a cada dois dias, até o sacrifício, sempre por via intramuscular, em dose de 0,25 mg.

GRUPO CSQ (Controle-Salina + Queimadura) - Composto por cinco animais submetidos aos mesmos procedimentos experimentais dos ratos do grupo TDQ. A diferença consistiu na injeção de soro fisiológico intramuscular ao invés de timoestimulina, nos mesmos dias e dose referidas para o grupo TDQ.

Todos os animais desta etapa, foram mantidos durante todo o experimento em gaiolas metabólicas individuais, determinando-se diariamente o peso corpóreo e a ingestão de dieta.

A região traumatizada dos ratos foi tratada, usando-se PVP - IODO DEGERMANTE (Drogasil).

No 23º, 30º e 37º dias do experimento (respectivamente 7, 14 e 21 dias pós-queimadura) realizaram-se respectivamente os testes TCHT2, TCHT3 e TCHT4, praticando-se 48 horas depois as respectivas leituras. Após a leitura do TCHT4 (39º dia do experimento), os animais foram sacrificados por inalação de éter anestésico.

Todos os resultados obtidos, foram submetidos aos testes de análise de Variância e Scheffe, considerando-se diferenças significativas quando $p < 0,05$.³³

RESULTADOS

Etapa 1

Os resultados obtidos na primeira etapa figuram nas tabelas I e II e nas figuras 1 e 2.

A tabela I e a figura 1 apresentam a resposta aos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia, realizados nos diferentes períodos do experimento. A análise matemática identificou redução estatisticamente significativa nos testes realizados 7 e 14 dias pós-queimadura (TCHT2 e TCHT3), quando comparado com o teste pré-queimadura (TCHT1).

A tabela II e a figura 2 apresentam dados referentes a evolução do peso corpóreo, onde são representados os dias da queimadura, dos testes cutâneos e respectivas leituras e alguns dias intermediários. Verificou-se ganho significativo do peso do 1º ao 16º dias. A partir da realização da queimadura (16º dia); a partir daí, até o final do experimento (32º dia), não houve ganho de peso.

Tabela I - Respostas ao Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Tardia dos animais antes da queimadura (TCHT1), 7 e 14 dias pós-queimadura (TCHT2 e TCHT3). * = $p < 0,05$

TESTES	CUTÂNEOS	REALIZADOS
TCHT 1	TCHT 2	TCHT 3
16.24 ± 3.44	6.23 ± 2.44*	5.63 ± 2.07*

TCHT = Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Tardia

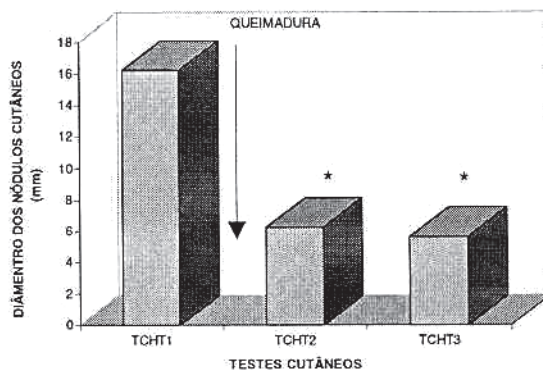


Figura 1 - Respostas ao Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Tardia (TCHT) em ratos submetidos à queimadura experimental (Etapa 1). * = $p < 0,05$.

Tabela II - Evolução do peso corpóreo (g) em ratos submetidos a queimadura experimental. (Etapa 1).

	(Q)									
DIAS	1	14	16	19	23	25	28	30	32	
PESO	186.5	239.1	243.4	247.7	243.2	242.4	238.7	238.7	240.8	
Em g	± 16.4	± 16.6	± 16.6	± 26.0	± 19.2	± 26.9	± 30.7	± 29.5	± 26.8	

Q = Queimadura

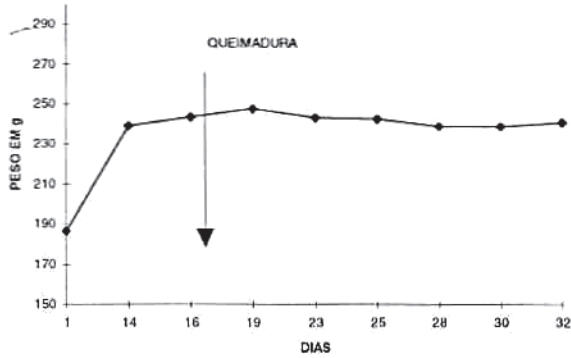


Figura 2 - Evolução do peso corpóreo em ratos submetidos a queimadura experimental (Etapa 1).

Etapa 2

A tabela III e a figura 3 apresentam os resultados referentes as mensurações das endurações dos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia. A análise matemática identificou diferenças estatisticamente significativas no teste TCHT4 (21 dias pós-queimadura), no qual os grupos TAQ e TDQ mostraram melhor resposta cutânea quando comparados com o grupo CSQ.

A tabela IV e a figura 4 apresentam dados relativos ao peso corpóreo, onde se identificou que os grupos TAQ e TDQ, apresentaram peso significativamente maior que o grupo CSQ a partir do 32º dia (16º dia após queimadura).

Tabela III- Respostas ao Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Tardia nos diferentes grupos experimentais, pré-queimadura (TCHT1) e 7, 14 e 21 dias pós-queimadura (TCHT2, TCHT3 e TCHT4). * = p<0,05 (Etapa 2).

GRUPOS TCHT	TAQ	TDQ	CSQ
TCHT1	13.67 ± 1.64	12.46 ± 1.69	11.25 ± 1.10
TCHT2	8.15 ± 2.14	9.18 ± 2.14	7.50 ± 2.14
TCHT3	7.54 ± 1.94	8.96 ± 2.98	6.50 ± 3.45
TCHT4	10.25 ± 0.65	11.00 ± 1.02	7.05 ± 1.93 *

TCHT = Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Tardia
 TAQ = Timoestimulina Antes da Queimadura
 TDQ = Timoestimulina Depois da Queimadura
 CSQ = Controle Salina + Queimadura

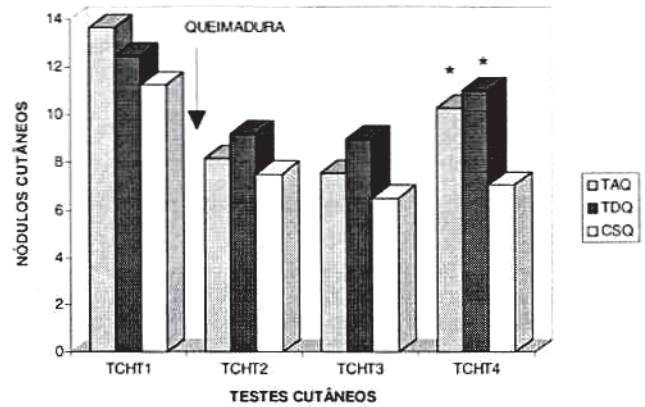


Figura 3 - Respostas ao Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Tardia (TCHT), nos diferentes grupos experimentais, pré-queimadura (TCHT1) e 7, 14 e 21 dias pós-queimadura (TCHT2, TCHT3 e TCHT4). * = p<0,05 (Etapa 2).

Tabela IV- Evolução do peso corpóreo (g) nos diferentes grupos experimentais. (Etapa 2). * = p < 0,05

GRUPOS DIAS	TAQ	TDQ	CSQ
1	175.7 ± 8.1	192.3 ± 33.9	180.1 ± 9.4
3	190.5 ± 7.3	205.9 ± 33.6	192.8 ± 11.0
6	198.8 ± 8.6	199.5 ± 10.3	198.3 ± 9.8
9	212.1 ± 9.4	211.9 ± 12.6	208.6 ± 11.5
12	219.2 ± 9.3	219.9 ± 13.7	216.1 ± 13.3
14	228.5 ± 11.0	227.2 ± 18.3	223.3 ± 19.6
(Q) 16	233.1 ± 12.4	236.2 ± 17.9	230.3 ± 16.3
18	232.5 ± 11.6	231.0 ± 19.8	227.2 ± 14.9
20	230.4 ± 12.1	229.7 ± 19.2	223.1 ± 14.2
22	235.2 ± 13.6	228.9 ± 21.0	225.0 ± 15.7
25	247.2 ± 15.4	245.5 ± 21.9	236.4 ± 15.1
28	251.1 ± 16.9	245.5 ± 21.9	238.0 ± 14.6
30	257.8 ± 18.9	254.7 ± 24.2	244.3 ± 15.5
32	268.5 ± 21.3 *	267.2 ± 26.9 *	254.7 ± 14.5
35	271.4 ± 21.6 *	271.8 ± 27.7 *	257.9 ± 15.7
37	273.9 ± 21.4 *	275.5 ± 29.7 *	261.4 ± 14.7
39	283.0 ± 21.7 *	283.6 ± 27.6 *	266.8 ± 19.9

TAQ = Timoestimulina Antes da Queimadura, TDQ = Timoestimulina Depois da Queimadura. CSQ = Controle Salina + Queimadura. Q = Queimadura

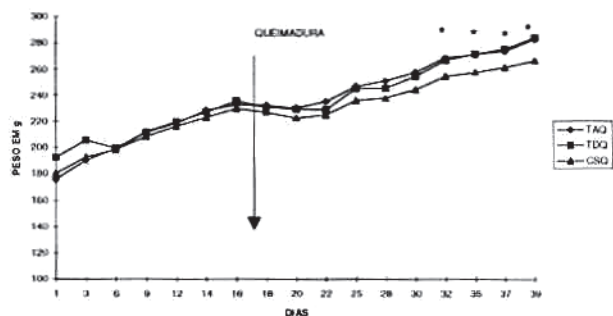


Figura 4 - Evolução do peso corpóreo (g) nos diferentes grupos experimentais. (Etapa 2). * = $p < 0,05$

DISCUSSÃO

A sépsé é a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes com trauma térmico. Estima-se que 75% dos pacientes queimados podem apresentar infecções bacterianas.^{20,26}

Os mecanismos de depressão e alterações imunológicas em trauma térmico podem ocorrer por modificações nos sistemas inflamatórios não específico e o imune-específico, entre as quais, modificações nas funções e no número de monócitos e células T, participantes nas reações de hipersensibilidade tardia.

No presente trabalho em concordância com as observações de Hansbrough e col.¹⁶, notou-se que após o trauma térmico houve uma significativa redução na resposta ao teste cutâneo de hipersensibilidade tardia, expressando a ocorrência de anergia, que se prolongou por mais duas semanas.

O teste cutâneo de hipersensibilidade tardia consiste em uma avaliação, ainda que grosseira, da função de imunidade celular, em particular dos linfócitos T e, quando aplicado conforme metodologia apropriada, é reprodutível e sensível às condições que alteram a função do sistema imune celular.³⁷

A timoestimulina corresponde a um complexo de polipeptídios termoestáveis, isolada do timo bovino¹⁹. Seu uso tem sido preconizado nos estados de imunodeficiência primária^{3,13,31,36} e satisfatória, na imunodeficiência secundária. Induz a restauração das defesas imunitárias primárias⁷, favorecendo o aumento da imunocompetência dos linfócitos T⁸.

No presente trabalho a aplicação de timoestimulina antes e depois do trauma térmico, em dose apropriada para o peso dos ratos, foi capaz de restituir a resposta cutânea ao teste de hipersensibilidade

tardia, após a queimadura. É possível que este efeito favorável sobre a restauração de imunidade celular tenha sido mediada pela proliferação e diferenciação linfocitária, ocasionada pela ação da timoestimulina.^{2,23} Em condições clínicas, existem relatos de efeitos benéficos de TPI em pós-operatório^{12,15,34} e no controle de infecções cirúrgicas.³² Particularmente em queimadura, observou-se nos pacientes uma resistência a infecções, obtendo-se uma redução significativa da mortalidade.¹³

Em cobaias submetidas a trauma térmico e administração de TP5, princípio ativo de timopoiatina, quando associada a indometacina (bloqueadora da síntese de prostaglandina) houve uma melhora na resposta imune²⁵. De outro lado, o estímulo do sistema imune anteriormente a ocorrência do trauma térmico não trouxe vantagens, já que não houveram diferenças entre grupos com e sem estimulação pré-trauma.

Chamam a atenção, no presente trabalho, as favoráveis modificações de peso corpóreo perante o trauma térmico e o uso de timoestimulina. Como não houveram diferenças significativas quanto a ingestão de dieta (dados não apresentados), pode-se admitir um efeito da timoestimulina a nível de consumo de substrato orgânico. Novos experimentos deverão ser delineados para abordar com detalhes estes aspectos.

No presente estudo verificou-se uma resposta benéfica tardia. É possível que com o uso de dosagens mais elevadas de timoestimulina obtenhasse efeitos mais precoces.

É bem verdade que, não se sabe no presente trabalho, qual a repercussão clínica do estímulo da timoestimulina sobre a taxa de contaminação infecto-bacteriana e mortalidade dos animais. Novos estudos deverão ser desenvolvidos para contemplar e responder estas importantes questões.

CONCLUSÕES

Nas condições do presente experimento, concluímos que: a administração de hormônios tímicos a ratos submetidos a trauma térmico experimental, auxiliou a recuperação da resposta cutânea de hipersensibilidade tardia e o ganho de peso corpóreo. Na houve diferenças, porém, nos resultados obtidos com a administração dos hormônios tímicos antes e após o trauma térmico ou somente após o trauma.

BEVILACQUA, L.R.; WAITZBERG, D.L.; SOARES, A.D.C.; BEVILACQUA, G.A. - Immunomodulatory effect by thimic hormones in experimental burn. *Acta Cir. Bras.*, 12(2):104-10, 1997.

SUMMARY: Severe trauma, mainly burn, may promote immunodepression. Thimic hormones may modify the immune response to this condition. The aim of this experimental research was to investigate, after burn, the immunomodulatory effect of timoestimulin, a thimic hormone, on celular immunity studied by the

delayed hypersensitivity skin test (TCHT). On the first phase of the experiment, Wistar rats were sensitized with KHL and submitted to TCHT. Ten animals with positive tests were submitted to a standardized skin burn. Sequential skin tests showed significant skin anergy at 21 and 30 days after burn and interruption of weight gain. In the next phase, positively sensitized rats were divided randomly in group TAQ (six) and treated with timoestimulin, 0.25mg, im, before and after burn; group TDQ (six rats) treated with the same dosage of timoestimulin just after burn and group CSQ (five rats) treated with saline, im, after burn. There was a significant increase of body weight and skin test response at two weeks after burn in TAQ and TDQ groups. At the conditions of the present research, timoestimulin given before and after experimental burn was associated to improvement of delayed cellular hypersensitivity skin test and body weight gain.

SUBJECT HEADINGS: Burns. Immunologic adjuvants. Thymus hormones. Rats.

REFERÊNCIAS

1. AITA, M. - Thymoestimulin: an immunohistochemical and immunological evolution. *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 94:211-5, 1989.
2. AITA, M.; AMMIRATI, P.; FALCHETTI, R.; PEZZSELLA, M. - Immunological and immunohistochemical properties of an anti-thymoestimulin (TP1) serum. *Cell. Mol. Biol.*, 27:369-75, 1981.
3. AIUTI, F. - Thymic transplantation and thymic hormone therapy in patients with T-cell deficiency. *Immunodeficiency: its nature and ethiological significance in human diseases*. Tokyo. Univers. Tokyo Press, 1978 - p. 137
4. ALEXANDER, W. - *Infection*. Scientific American Inc., New York, 1988, p. 1-7.
5. BACH, J.F. - Use of the regulatory biological products. *Immunology 80, Progress in Immunology IV*, London, Academic Press, M. Fougeran and J. Dausset (Eds.), 1980, p. 1171.
6. BERNENGO, M.G. - The *in vitro* effect of a calf thymus extract in the peripheral blood lymphocytes of sixty-six melanoma patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 36:279, 1979.
7. BUSINCO, L. - Atassia-teleangiectassia (Síndrome de Louis Bar): studio multidisciplinare su 15 pazienti. *Prog. Med. Sarda.*, 33:969, 1977.
8. BUSINCO, L. - Ricerche immunologiche e cliniche su din un estratto timico bovino. Nota II: applicazioni terapeutiche sulle immunodeficienze primitive. *Fol. Allergol. Clin.*, 25:27, 1978.
9. CASSON, P. R.; SOLOWEY, H.C.; CONVERSE, J.M. - Delayed hypersensitivity status of burned patients. *Surg. Forum*, 17:268, 1966.
10. CURRERI, P.W.; LUTERMAN, A.; BRAUM, D.W. - Burn injury analysis of Survival and hospitalization time for 903 patients. *Ann. Surg.* 192:472, 1980.
11. FALCHETTI, R.; CAFIERO, C.; CAPRINO, L. - Impaired T-cell functions in aged Guinea-Pig restored by timoestimulin (TS). *Int. J. Immunopharmacol.*, 4:181-6, 1982.
12. FARINA, P.G.; GARINO, M.; DE POLIS, P.; RESEGOTTI, A.; BALBO, G. - Rationale for the use of BRM (Biological Response Modifiers) in the control of postoperative infections: our experience. *Int. J. Drug. Therap.*, VII:143-5, 1991.
13. FIORELLI, M. - Ricerche immunologiche e cliniche in un estratto timico bovino (TP1): effecto sulla differenziazione *in vitro* dei linfociti in condizioni normali e patologiche. *Fol. Allergol.*, 24:15, 1977.
14. FOLEY, F.D.; GREENAWALD, K.A.; NASH, G.; PRUITT Jr, B.A. - Herpesvirus infection in burned patients. *N. Engl. J. Med.*, 282:652, 1970.
15. GARCIA VALDE-CASAS, J.C.; MARTINEZ, A.; LOPEZ-BOAD, M.A.; DE LACY, A.M.; CUGAT, E.; GRANDE, L.; FUDTER, J.; VISA, J.; PERA, C. - Peripheral blood lymphocytes changes after benign gastrointestinal surgery. Role of thymoestimulin to reverse the postoperative immunodepression seen in human. *Hepatogastroenterology*, 35:219-22, 1988.
16. HANSBROGH, J.F.; ZAPATA-SIRVENT, R.; PETERSON V.; WANG, X.; BENDER, E.; CLAMAN, H.; BOSWICK, J. Characterization of the immunosuppressive effect of burned tissue in an animal model. *J. Surg. Res.*, 37:383-93, 1984.
17. HOWARD, R.J. & SIMMONS, R.L. - Acquired immunologic deficiencies after trauma and surgical procedures. *Surg. Gynec. Obst.*, 139:771-82, 1974.
18. ISHIZAWA, S.; SAKAI, H.; SARLES, H.E. - Effect of hyposin on T-lymphocyte functions in patients with acute thermal burns. *J. Trauma*, 18:48-53, 1978.
19. KLEIN, A.S. & SHOHAM, J. - Effect of the thymic factor, thymostimulin (TP-1), on the survival rate of tumor-bearing mice. *Cancer Res.*, 41:217-21, 1981.
20. LIEDBERG, D.F. - Antibacterial resistance in burn - I, the effect of intraperitoneal infection on survival and the frequency of septicemia; an experimental study in the guinea pig. *Acta Chir. Scand.*, 120:88, 1960.
21. LIMA-GONÇALVES, E.; BEVILACQUA, G.A.; WAITZBERG, D.L.; BEVILACQUA, L.R. - Consumo preferencial de substrato no trauma por queimadura. Estudo experimental - *Acta. Cir. Bras.*, 6:152-8, 1991.
22. LIN, C.Y. & CHU, C.M. - In vitro effect of bovine extract (timoestimulin) on T-cell differentiation in cord lymphocytes. *Pediat. Pharmacol.*, 5:181-7, 1988.
23. LIN, C.Y.; KUO, Y.C.; LIN, C.C.; OU, B.R. - Enhancement of interleukin-2 and γ -interferon production *in vitro* on cord blood lymphocytes and *in vivo* on primary cellular immunodeficiency patients with thimic extract (timoestimulin). *J. Clin. Immunol.*, 8:103-7, 1988.
24. LOCCI, F. - Attività in vitro di un fattore timico bovino (TP1) sulla capacità rosetto E-formatrice di linfociti appartenenti a soggetti con neoplasia maligna e beta-talassemia omozigote. Studio sull'interferenza *in vitro* tra timoestimulina e attività rosetto E-inibente esercitata da siere linfocitotossiche di paziente con lupus eritematoso sistemico e malatti de Hodgkin. *Fol. Allergol. Immunol. Clin.*, 26:339, 1979.

25. MAGHSUDI, M.; MILLER, C.L. - The Immunomodulating effect of TP5 and Indomethacin in burn-induced hypimmunity. *J. Surg Res.*, 37:133-8, 1984.
26. McRIPLAY, R.J. & GARRISON, D.W. - Increased susceptibility of burned animals to *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 115:336, 1964.
27. MEAKINS, J.L. - Surgeons, Surgery and Immunomodulation. *Arch. Surg.*, 126:494-8, 1991.
28. MILLER, C.L. & BAKER, C.C - Changes in lymphocyte activity after thermal injury. *J. Clin. Invest.*, 63:202-10, 1979.
29. MILLICAN, R.C.; EVANS, G.; MARKLEY, K.- Susceptibility of burned mice to *pseudomonas aeruginosa* and protection by vaccination. *Ann. Surg.*, 163:603, 1966.
30. NICOLLA, P. & TOVO, P.A. - Gli ormoni timici: struttura, attività biologiche, applicazioni cliniche. *Riv. Ital. Pediat.*, 4:227, 1978.
31. NICOLLA, P. - Effetti della terapia con estratto timico (TP-1) in 10 pazienti immunodepressi con processi neoplastici e gravi infezioni da virus erpetici. *Comunicazione at 39º Congres. Naz. Soc. Ital. Ped.*, Venezia, 1978.
32. SCHIAVON, M.; CHIARELLI, A.; LÖHR, G.; MAZZOLENI, F. - Thymostimulin in the antiinfectious treatment in patients with burns. *Arzneimittelforschung*, 37:557-60, 1987.
33. SIEGEL, S. - *Estadística no-paramétrica*. Mexico, Ed. Trillas. 1975, p.37.
34. TERIZZI, A.; GIPPONI, M.; MELONI, C.; FARINA, P.G.; PELLAS, C.; BERTIRIBOLI, E. - Use of thimic factor in the prevention of postoperative infections. *Int. J. Surg. Sci.*, 15:243-8, 1985.
35. TOVO, P.A. - Impiego della timoestimulina nelle immunodeficienze congenite ed acquisite. *Giorn. Accad. Med. Torino*, 141:84, 1978.
36. USINCO, L. - Terapia con un estratto timico: esperienze preliminari in bambini affetti da difetto del sistema timo-dipendente. *Clin. Europ.*, 17:3, 1978.
37. WAITZBERG, D.L., GONÇALVES, E., DUARTE, A.S., FAINTUCH, J., ROCHA, C. - The influence of nutritional status on skin anergy in experimental cancer. *Clin. Nutr.* 8:1-5, 1989.
38. WOLFE, J.H.N. & SAPOROSCHETZ, A.B. - Suppressive serum, suppressor lymphocytes, and death from burns. *Ann. Surg.*, 193:513-20, 1981.

Endereço para correspondência:

Dan L. Waitzberg

Rua Martiniano de Carvalho, 927

Paraíso - São Paulo - SP

Cep 01321-001 - Brasil.

Fax 55 11 2856512

E-mail: waitzber@virtual.com.br.

Data do recebimento:02.01.97

Data da revisão: 06.02.97

Data da aprovação:07.03.97