

Artigo/Article

## Aspectos imunológicos da esquistossomose mansoni hepatoesplênica após cirurgia terapêutica

### *Immune profiles in hepatosplenic schistosomiasis mansoni after therapeutic surgery*

Andy Petroianu<sup>1</sup>  
Lucyr J. Antunes<sup>2</sup>

A forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni pode apresentar complicações, como o sangramento de varizes esofágicas e gástricas, que requerem tratamento cirúrgico. Apesar de a esplenectomia ser freqüentemente necessária, esses pacientes raramente desenvolvem os fenômenos sépticos, que são mais freqüentemente encontrados em pessoas asplênicas do que na população em geral. Essa particularidade dos esquistossomóticos pode ser relacionada a alguma característica particular do sistema imune nessa afecção. Com o objetivo de investigar os aspectos imunológicos de pacientes com esquistossomose, foram estudados os linfócitos T e B além das imunoglobulinas M, A, e G (IgM, IgA, e IgG) em pacientes esquistossomóticos submetidos ou não a procedimentos cirúrgicos para tratamento de complicações da hipertensão porta. Esses pacientes foram comparados com voluntários normais sem afecção sistêmica aparente. Os pacientes operados por derivação esplenorrenal distal com a preservação do baço apresentaram aumento dos linfócitos T em comparação com o grupo-controle, de pessoas normais. Os níveis de IgG e IgM foram mais elevados nos pacientes submetidos a esplenectomia total do que no grupo-controle. Esses resultados sugerem que a esquistossomose mansoni crônica pode influenciar o sistema imune, garantindo que, mesmo na ausência do baço, os pacientes estejam protegidos de fenômenos infecciosos graves. Rev. bras. hematol. hemoter. 2003;25(3):149-154.

**Palavras-chave:** Esquistossomose mansoni; linfócitos; esplenectomia; imunoglobulinas; conservação esplênica; CT.

<sup>1</sup>Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina, UFMG; Docente-livre em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Escola Paulista de Medicina, Unifesp; Docente-livre em Gastroenterologia Cirúrgica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP; Doutor em Fisiologia e Farmacologia – Instituto de Ciências Biológicas, UFMG; Pesquisador IA do CNPq.

<sup>2</sup>Professor do Departamento de Bioquímica do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG; Professor de Imunologia da Faculdade de Medicina de Ipatinga, MG; Chefe do Laboratório de Hematologia e Imunologia do Instituto Hilton Rocha de Belo Horizonte.

Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG e Instituto Hilton Rocha.

**Correspondência para:** Prof. Andy Petroianu  
Avenida Afonso Pena, 1.626, apto. 1.901  
30130-005 – Belo Horizonte-MG  
Fone/Fax: (31) 3274-7744 ou 3224-4275 (este, após 21:30 h) – E-mail: petroian@medicina.ufmg.br

## Introdução

A forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni usualmente se acompanha de elevação dos níveis de IgM e IgG.<sup>1-10</sup> Esse fenômeno pode ser, pelo menos parcialmente, responsável pela maior resistência à infecção que se verifica em pacientes portadores dessa moléstia.<sup>6,11,12</sup> A defesa imunitária é também dependente dos linfócitos T, pois os macrófagos que destroem o esquistossoma são ativados por linfocinas derivadas das células T.<sup>6,13-16</sup> Pesquisas imunológicas sugerem que a resistência a processos sépticos induzida por outros agentes pode ser, da mesma forma, adquirida.<sup>4,16-18</sup> Assim, é possível supor que processos imunológicos mais complexos estejam envolvidos nos fenômenos encontrados na esquistossomose crônica.

Por outro lado, já está estabelecido na literatura que a esplenectomia total se acompanha de uma frequência muito maior de infecções, principalmente pneumonia, durante toda a vida do paciente operado, quando comparado com a população em geral.<sup>19-22</sup> Essa situação se deve, com certeza, à imunodepressão verificada nos estados asplênicos.<sup>22,23,24</sup> A IgM, que participa ativamente da defesa aguda contra infecções, é uma das opsoninas que é reduzida pela retirada do baço.<sup>19,21,23</sup>

As esplenectomias subtotal ou total fazem parte de algumas operações para o tratamento de hemorragias digestivas altas decorrentes de varizes esofágicas e gástricas por hipertensão porta esquistossomótica.<sup>16,24-28</sup> Muitos desses pacientes apresentam pancitopenia provocada pela esplenomegalia e ainda podem ser mal nutridos, devido a problemas sociais. Mesmo diante de tantos fatores adversos, esses doentes não desenvolvem quadros sépticos graves no período pós-operatório, assim como não há registro de tais complicações, de forma significativa, durante a história de sua afecção.<sup>29-40</sup> Na literatura, não encontramos explicação para essa aparente maior resistência dos pacientes esquistossomóticos à infecção. Nesse sentido, decidimos procurar uma possível relação entre a esquistossomose crônica e particularidades no padrão imunológico de pacientes portadores dessa doença.

## Pacientes e Métodos

Este estudo foi realizado em cinqüenta pacientes seguidos, 36 homens e 14 mulheres, porta-

dores da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni, complicada por sangramentos provenientes de varizes esofágicas e gástricas, tratados no Serviço de Gastroenterologia, Nutrição e Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. As idades desses doentes variaram entre 14 e 66 (M = 36,1 ± 5,4) anos. Não houve diferença demográfica entre os pacientes dos diversos grupos estudados. Todos foram tratados da esquistossomose até seus exames de fezes negativarem para *S. mansoni*, pelo menos seis meses antes da pesquisa atual. Os exames para função hepática foram normais em todos os casos e seu estado geral estava preservado. Os pacientes foram divididos nos seguintes grupos:

- Grupo 1 (n = 21): sem tratamento cirúrgico prévio.
- Grupo 2 (n = 15): submetidos a esplenectomia subtotal, preservando somente o pólo esplênico superior, combinada com derivação esplenorrenal proximal (n = 6)<sup>26,27</sup> ou desconexão portavarizes (n = 9).<sup>28,30-38</sup>
- Grupo 3 (n = 12): submetidos a esplenectomia total combinada com desconexão portavarizes.<sup>40</sup>
- Grupo 4 (n = 7): submetidos a derivação esplenorrenal distal, preservando todo o baço.

A idade média e a proporção entre os sexos não foi diferente entre os grupos. Posteriormente, cinco pacientes do Grupo 1 tiveram que ser operados devido a hemorragia digestiva alta e foram incluídos também no Grupo 2 (n = 3) e no Grupo 3 (n = 2). Nenhum dos pacientes operados teve recorrência do sangramento digestivo. Os procedimentos operatórios foram realizados em períodos que variaram entre quatro meses e cinco anos antes da pesquisa atual.

Outros dois grupos foram incluídos neste estudo, como controles. O primeiro grupo foi constituído por vinte voluntários normais, dez homens e dez mulheres. Suas idades variaram entre 20 e 49 (34,4 ± 7,2) anos. O segundo grupo incluiu oito homens e cinco mulheres, que haviam sido submetidos a esplenectomia total por trauma e não eram portadores de outras doenças. Suas idades variaram entre 17 e 53 (31,3 ± 6,9) anos. Essas esplenectomias haviam sido realizadas 12 a 21 meses antes da presente investigação.

Os linfócitos B e T, bem como as imunoglobulinas IgM, IgA e IgG, foram pesquisados no Laborató-

rio de Hematologia e Imunologia do Instituto Hilton Rocha de Belo Horizonte. A quantificação das imunoglobulinas foi feita por meio de imunodifusão em ágar.<sup>40</sup> A solução de ágar a 56°C foi introduzida em três tubos de vidro e a titulação das imunoglobulinas foi obtida com antiglobulinas específicas (anti-IgM, anti-IgA e anti-IgG). Essa solução foi alocada em placas de plástico e, após a solidificação do ágar, foram feitos vários buracos de 3 mm no ágar de cada placa. Os soros obtidos dos pacientes e controles foram colocados nos buracos feitos no ágar. As placas foram mantidas na temperatura ambiente durante uma noite e halos formados em torno dos buracos foram medidos. Esses diâmetros foram comparados com uma curva-padrão, para avaliar-se a quantidade de imunoglobulinas presente em cada soro.

O número total de linfócitos foi pesquisado em amostras de sangue heparinizado submetido ao gradiente Ficoll/Hypaque. Os linfócitos T ativos foram quantificados com igual volume de linfócitos e eritrócitos de carneiro (SRBC) a 0,5%, incubados a 37°C, durante 15 minutos e centrifugados a 1.500 rpm, durante dez minutos. Os linfócitos foram ressuspensos e gotejados em um hemocítmetro. O número de rosetas foi obtido com o auxílio de microscópio óptico.<sup>33,42</sup>

Os linfócitos T totais e B foram quantificados com iguais volumes de linfócitos e SRBC a 0,5% após incubação a 37°C durante trinta minutos, centrifugação por dez minutos a 1.500 rpm e incuba-

ção a 4°C por uma noite. O número de rosetas foi obtido com o auxílio de microscópio óptico.<sup>42</sup> Todos os parâmetros foram comparados no global pelo teste de Fisher. Em seguida, foram realizadas comparações pareadas entre todos os grupos, pelo teste t de Student. As diferenças foram consideradas significativas quando seus valores foram correspondentes a  $p < 0,05$ .

Este trabalho foi realizado de acordo com as Normas para Pesquisas em Seres Humanos e aprovado previamente pela Comissão de Ética do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Todos os doentes deram o consentimento pós-informado antes de serem incluídos nesta investigação.

## Resultados

A tabela 1 apresenta os valores médios dos parâmetros obtidos nos seis grupos estudados. Os resultados dos pacientes não-operados (Grupo 1) e daqueles submetidos a derivação esplenorrenal distal, preservando o baço (Grupo 4) não foram diferentes dos encontrados nos controles. Entretanto, em ambos os grupos os linfócitos T ativos apresentaram níveis mais elevados ( $P < 0,05$ ) do que no grupo de voluntários normais.

Os níveis dos linfócitos dos pacientes submetidos à esplenectomia subtotal ou total não foram diferentes do grupo-normal. Entretanto, os valores dos linfócitos T totais dos pacientes sub-

**Tabela 1**  
**Parâmetros imunológicos avaliados em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica operados e não operados**

Grupo	Linfócitos/mm <sup>3</sup>		Imunoglobulinas (mg/100 ml)			
	B	T		IgM	IgA	IgG
		Ativos	Total			
Normal	13,8±2,9	27,9± 4,7	55,0±5,1	113,3±18,4	266,9± 83,8	1.244,5±197,8
Esplenectomizado	14,0±2,6	35,0±10,6	57,3±5,9	112,5±29,6	285,8±124,8	1.470,0±470,9
Grupo 1	14,4±2,8	37,7± 6,1*	59,8±6,3	175,1±53,5	347,0±238,6	1.719,5±553,4
Grupo 2	15,0±3,8	31,8± 9,2	58,1±7,5	173,7±65,4	424,1±180,6	1.963,7±357,5*#
Grupo 3	13,9±2,9	32,6± 9,1	62,2±7,7	171,2±41,6*#	413,7±194,5	1.601,7±373,1
Grupo 4	14,9±1,5	41,1±11,1*	67,7±5,7*	158,1±44,8	357,5± 92,8	1.496,9±409,3

Normal = voluntários normais, com baço; Esplenectomizado = pessoas normais submetidas a esplenectomia por trauma; Grupo 1 = portadores de esquistossomose mansoni, não operados; Grupo 2 = esquistossomóticos submetidos a esplenectomia subtotal; Grupo 3 = esquistossomóticos submetidos a esplenectomia total; Grupo 4 = esquistossomóticos submetidos a derivação esplenorrenal distal, com a preservação de todo o baço. \* = valor significativamente maior do que o encontrado no Grupo Normal ( $p < 0,05$ ). # valor significativamente maior qto que o encontrado nos esplenectomizados por trauma ( $p < 0,05$ )

metidos a derivação esplenorrenal distal foram mais elevados ( $P < 0,05$ ).

A IgG dos pacientes submetidos a esplenectomia subtotal (Grupo 2) foi maior do que as encontradas nos grupos de voluntários normais e dos esplenectomizados por trauma. Os valores da IgM dos pacientes submetidos a esplenectomia total (Grupo 3) foram maiores do que os do grupo-controle e dos esplenectomizados por trauma. Não foi registrada diferença estatisticamente significativa relacionada à IgA.

Nenhum dos pacientes ou dos voluntários incluídos na presente pesquisa revelou ter tido um quadro séptico relevante. Nos prontuários dos pacientes acompanhados no Hospital das Clínicas foram registradas apenas infecções menores de ferida operatória e alguns episódios de infecção urinária.

## Discussão

Sabe-se que a esplenectomia reduz os níveis de IgM desde o primeiro mês pós-operatório.<sup>16,19-23</sup> Essa imunoglobulina contribui na resposta imune inicial e sua redução é responsável em parte por infecções, principalmente em crianças e idosos.<sup>16,19,20,21,23,24</sup> Todavia, na esquistossomose mansoni crônica, a IgM aumenta.<sup>1,2,5,6,7,24</sup> Essa opsonina media a ação dos eosinófilos sobre os antígenos do esquistossoma e seus ovos.<sup>4,6,11,12,17</sup> Portanto, pode-se considerar que haja uma correlação direta entre os níveis dessa imunoglobulina e a gravidade da esquistossomose.<sup>5,11,18</sup>

Tendo em vista que o baço estimula e produz IgM, é esperada sua redução após esplenectomia. Contudo, os resultados da presente investigação mostraram que os níveis de IgM mantiveram-se elevados mesmo após as esplenectomias subtotal e total. Esses achados também foram descritos previamente<sup>5</sup> e podem ser considerados como subsídio para explicar a reduzida taxa de infecção encontrada nos pacientes esquistossomóticos esplenectomizados.<sup>29,32-38,40</sup> Por outro lado, no trauma, é bem conhecida a queda dos níveis de IgM após esplenectomia total.<sup>22,24</sup> A diferença entre os resultados das várias causas de esplenectomia sugere respostas do sistema mononuclear fagocitário particulares a cada situação.

Os valores da IgA apresentaram pequeno aumento após as esplenectomias subtotal e total. Mesmo não sendo significativa essa elevação, tal

tendência já havia sido encontrada em outros estudos com pacientes esplenectomizados por esquistossomose, trauma e diversas afecções hematológicas.<sup>19,21,22,23</sup> O papel dessa imunoglobulina ainda é controverso na literatura e não permite explicação para os achados deste trabalho.<sup>18</sup>

Os níveis séricos da IgG tanto nos pacientes esquistossomóticos quanto nos voluntários-controle tenderam a ser mais elevados. Essa diferença foi significativa quando a comparação se fez com pacientes submetidos a esplenectomia total por esquistossomose. Alguns relatos da literatura apontaram para o crescimento transitório dos níveis dessa imunoglobulina na esquistossomose aguda, que normalizaram na fase crônica.<sup>1,2,5,7,8,9,11,12,17,24</sup> Entre os papéis da IgG está o de mediar a resposta tardia dos eosinófilos à esquistossomose.<sup>4,6,17</sup> As esplenectomias por trauma ou doenças hematológicas também se acompanham de respostas variadas da IgG.<sup>16,19,21,23</sup>

Os linfócitos não apresentaram alterações marcantes nos grupos estudados. Houve aumento dos linfócitos T após derivação esplenorrenal distal, na qual se preservou o baço e nos pacientes não submetidos a tratamento operatório. O número dos linfócitos se modifica principalmente em presença de infecções bacterianas.<sup>6,10,43</sup> É possível que a esquistossomose estimule os linfócitos B e T, mas reduza suas formas mitóticas.<sup>13-16,24</sup>

Concluindo, a esquistossomose mansoni acompanha-se de um padrão imunitário particular, com elevação dos níveis dos linfócitos T ativos após derivação esplenorrenal distal. Já a concentração de IgM manteve-se em todos os grupos de pacientes esquistossomóticos. As esplenectomias subtotal e total em pacientes esquistossomóticos podem ser responsáveis pelo aumento da IgM e da IgA. Portanto, mesmo na ausência de baço, as defesas imunológicas dos pacientes esquistossomóticos parecem ser preservadas.

## Abstract

Schistosomiasis mansoni has a particular immunological pattern. Its hepatosplenic form develops sometimes to esophageal and gastric varices, hemorrhages that require surgical treatment. Despite of splenectomy frequently being required, these patients rarely present with septic events. These findings may be related to changes in the immunological system. In order to investigate the immunological pattern of patients with schistosomiasis, we studied the B- and T- lymphocytes

and immunoglobulins – IgM, IgA and IgG – in operated and non-operated patients. Distal splenorenal shunts were related to increased T-lymphocytes. IgM and IgA were increased in patients submitted to subtotal and total splenectomy. The IgM was also increased in non-operated patients. These results suggest that chronic schistosomiasis may affect the immune system and protect patients even after total splenectomy. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2003;25(3):149-154.

**Key words:** *Schistosomiasis mansoni; lymphocytes; splenectomy; immunoglobulins; splenic preservation.*

### Referências Bibliográficas

1. Antunes LJ, Reis AP, Pellegrino J, Tavares CA, Katz N. Immunoglobulins in human schistosomiasis mansoni. *J Parasitol* 1971;57:539-42.
2. Antunes LJ, Souza DWC, Souza MSL, Turchetti MM, Oliveira JPM, Marinho RP, Lima AZAC. Estudo imunológico da esquistossomose mansoni intestinal antes e após tratamento com aminonitroiazol. *Rev Soc Bras Med Trop* 1974;7:9-13.
3. Butterworth AE, Capron M, Cordingley JS, Dalton PR, Dunne DW, Kariuki HC, Kimani G, Koech D, Mugambi M, Ouma JH, Prentice MA, Richardson BA, Siongok TKA, Sturrock RF, Taylor DW. Immunity after treatment of human schistosomiasis mansoni. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1985;79:393-408.
4. Butterworth AE. Immunity in human schistosomiasis. *Acta Trop* 1987;44(suppl12):31-40.
5. Camus D, Carlier Y, Capron M, Bina JC, Figueiredo JFM, Prata A, Capron A. Immunological studies in human schistosomiasis. *Am J Trop Med Hyg* 1977; 26: 482-90.
6. Capron A, Dessaint JP. Immunologic aspects of schistosomiasis. *Ann Rev Med* 1992;43:209-18.
7. Curiel M, Chaves J, Torrealba JW. Immunoglobulin levels in schistosomiasis. *Rev Inst Med Trop* 1972;14:384-7.
8. Guimarães RX, Pricoli TI, Novo NF, Paiva ER. Serum immunoglobulins in patients with schistosomiasis mansoni. *Arq Gastroenterol* 1979;16:3-7.
9. Madwar MA, O'Shea JM, Skelton JA, Soothill JF. Complement components and immunoglobulins in patients with schistosomiasis. *Clin Exp Immunol* 1978; 34:354-8.
10. Todd CW, Goodgame RW, Colley DG. Immune responses during human schistosomiasis mansoni. *J Immunol* 1979;122:1.440-6.
11. Cook JA, Woodstock L, Jordan P. Immunological studies in *Schistosoma mansoni* infection in St. Lucia. *Ann Trop Med Parasitol* 1972;66:369-73.
12. Kellermeyer RW, Warren KS, Waldmann TS, Cook JA, Jordan P. Concentration of serum immunoglobulins in ST Lucians with schistosomiasis mansoni compared with matched uninfected St. Vicentians. *J Infect Dis* 1973;127:557-62.
13. Garcia AA, Silva AL, Oliveira LR, Katz N, Gazzinelli G, Colley DG. Immune responses during human schistosomiasis mansoni. *Scand J Immunol* 1986;24: 413-20.
14. Junqueira MIM, Tosta CE, Prata A. Cell-dependent immunodepression in vivo in schistosoma mansoni infected patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 1990;23:27-31.
15. Gazzinelli G, Katz N, Rocha RS, Colley DG. Immune responses during human schistosomiasis mansoni. *Am J Trop Med Hyg* 1983;32:326-33.
16. Strauch GO. Preservation of splenic function in adults and children with injured spleens. *Am J Surg* 1979; 137:478-83.
17. Butterworth A, Dunne D, Fulford A, Capron M, Khalife J, Capron A, Koech D, Ouma J, Sturrock R. Immunity in human schistosomiasis mansoni. *Biochimie* 1988; 70:1.053-63.
18. Dunne DW, Fulford AJC, Butterworth AE, Koech D, Ouma JH. Human antibody responses to *Schistosoma mansoni*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1987;82(suppl4): 101-4.
19. Claret I, Morales L, Montaner A. Immunological studies in the postsplenectomy syndrome. *J Ped Surg* 1975; 10:59-64.
20. King H, Shumacker HB Jr. Splenic studies. *Ann Surg* 1952;136:239-42.
21. Koren A, Kaasz R, Tiatler A, Katzuni E. Serum immunoglobulin levels in children after splenectomy. *Am J Dis Child* 1984;138:53-5.
22. Schumacher MJ. Serum immunoglobulin and transferrin levels after childhood splenectomy. *Arch Dis Child* 1970;45:114-7.
23. Chaimoff C, Douer D, Pick IA, Pinkhas J. Serum immunoglobulin changes after accidental splenectomy, in adults. *Am J Surg* 1978;136:332-3.
24. Guerra LCM, Neto JE, Miranda PJC, Silveira MJC, Brandt CT, Kelner S. Variações dos valores séricos de IgG, IgA, IgM, C3 e C4 após esplenectomia em esquistossomóticos hepato-esplênicos. *Acta Cir Bras* 1991;6:123-6.
25. Lázaro da Silva A, Petroianu A. Interposition mesorenal shunt for treatment of portal hypertension. *Arq Bras Cir Dig* 1992;7:16-7.
26. Petroianu A. Esplenectomia subtotal e anastomose esplenorenal proximal para o tratamento da hipertensão portal. *Rev Bras Cir* 1983;73:101-4.
27. Petroianu A. Treatment of portal hypertension by subtotal splenectomy and central splenorenal shunt. *Postgrad Med J* 1988;64:38-41.
28. Petroianu A. Subtotal splenectomy and portal-variceal disconnection in the treatment of portal hypertension. *Can J Surg* 1993;36:251-4.

29. Araujo ID, Pinto PMM, Diniz GV, Petroianu A. Evolução pós-operatória tardia de pacientes esplenectomizados e portadores de derivação portossistêmica. Rev Bras Med 1991;48:271-4.
30. Petroianu A. Avaliação imagiológica da esplenectomia subtotal e anastomose esplenorenal centralizada para tratamento da hipertensão portal esquistossomática. Rev Méd Minas Gerais 1993;3:106-8.
31. Petroianu A, Petroianu S. Anatomy of splenogastric vessels in patients with schistosomal portal hypertension. Clin Anat 1994;7:80-3.
32. Petroianu A. Esplenectomia subtotal preservando o pólo superior suprindo pelos vasos esplenogástricos. Rev Col Bras Cir 1994;21:21-6.
33. Petroianu A, Barbosa AJA. Splenic preservation based on preserved histology and phagocytic function using upper short gastric vessels. Am J Surg 1995;170:702.
34. Petroianu A. Treatment of cystadenoma of the pancreatic tail by distal pancreatectomy and subtotal splenectomy. Dig Surg 1995;12:259-61.
35. Petroianu A. Subtotal splenectomy for treatment of patients with myelofibrosis and myeloid metaplasia. Int Surg 1996;81:177-9.
36. Petroianu A, Silva RG, Simal CJR et al. Late postoperative follow-up of patients submitted to subtotal splenectomy. Am Surg 1997;63:735-40.
37. Petroianu A, Petroianu, LPG. A twelve-year-follow-up of subtotal splenectomy and central splenorenal shunt for treatment of schistosomal portal hypertension. Folha Méd 1998;116:107-9.
38. Petroianu A. Subtotal splenectomy for the treatment of retarded growth and sexual development associated with splenomegaly. Minerva Chir 2002; no prelo.
39. Resende V, Petroianu A, Junior WCT. Autotransplantation for treatment of severe splenic lesions. Emerg Radiol 2002;9:208-12.
40. Petroianu A, Petroianu LPG. Splenic autotransplantation combined with splenectomy and portal-variceal disconnection in the treatment of portal hypertension. Am Surg 2003; no prelo.
41. Fahey JL, McKelvey EM. Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. J Immunol 1965;94:84-6.
42. Wybran J, Fudenberg HH. Thymus derived rosette forming cells in various human diseases states. J Clin Invest 1973;53:565-8.
43. Kreuzfelder E, Obertacke U, Erhard J, Funk R, Steinen R, Scheiermann N, Thraenhart O, Eigler FW, Neurgurg KPS. Alterations of the immune system in childhood. J Trauma 1991;31:358-64.

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

Recebido: 26/08/2002

Aceito após modificações: 20/05/2003