doi.org/10.51891/rease.v10i5.13814

ABORDAGEM ENDOCRINOLÓGICA NA MODULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE: PERSPECTIVAS ATUAIS

Marco Antonio Barbosa de Oliveira[1]
Ana Daniele Queiroz de Medeiros[2]
Wesley Barbosa Souza[3]
Marcos Vinicius Ideriha Jardim[4]
Isabela Pimenta Sanna[5]

RESUMO: A abordagem endocrinológica na modulação da resposta imune é um campo de estudo que investiga a interação entre o sistema endócrino e o sistema imunológico. Compreender como os hormônios endócrinos influenciam a resposta imune é fundamental para avanços na terapia de doenças autoimunes, inflamatórias e neoplásicas. Objetivo: O objetivo desta revisão sistemática de literatura é examinar as perspectivas atuais sobre a abordagem endocrinológica na modulação da resposta imune, destacando as descobertas mais recentes e as lacunas de conhecimento. Metodologia: A metodologia foi baseada no checklist PRISMA. Utilizamos as bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science para pesquisar artigos publicados nos últimos 10 anos. Os descritores incluíram "endocrinologia", "resposta imune", "hormônios", "citocinas" e "modulação". Os critérios de inclusão foram estudos originais em inglês, espanhol ou português, focados na interação entre hormônios e resposta imune. Os critérios de exclusão foram estudos duplicados, revisões sistemáticas e estudos com foco em outros campos além da endocrinologia e imunologia. Resultados: Os resultados revelaram uma complexa interação entre hormônios endócrinos e células do sistema imunológico. Os principais tópicos incluíram o papel do cortisol na supressão da resposta imune, a influência dos hormônios tireoidianos na função imunológica e o impacto dos esteroides sexuais na resposta inflamatória. Além disso, foi encontrada uma variedade de estudos explorando terapias endócrinas para modular a resposta imune em diferentes contextos clínicos. Conclusão: Em suma, a abordagem endocrinológica na modulação da resposta imune oferece insights valiosos para o entendimento das bases fisiológicas e patológicas da resposta imune. Esta revisão destaca a importância contínua da pesquisa nessa área e aponta para possíveis aplicações clínicas para o desenvolvimento de novas terapias imunomoduladoras.

Palavras-chave: Endocrinologia. Resposta imune. Hormônios. Citocinas e Modulação.

[1] Médico, Universidade Federal de Minas Gerais UFMG.
[2]Acadêmica de Medicina, Universidade Nove de Julho. UNINOVE.
[3]Médico Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - Puc /MINas.
[4] Médico, Universidade Federal de Minas Gerais UFMG.
[5]Médico, Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ).

INTRODUÇÃO

A interação entre o sistema endócrino e o sistema imunológico tem sido objeto de interesse crescente na pesquisa biomédica. Esta comunicação complexa desempenha um papel vital na regulação da resposta imune, um componente essencial da defesa do organismo contra agentes patogênicos e substâncias estranhas. No âmbito dessa interação, o cortisol, um dos principais hormônios produzidos pelas glândulas suprarrenais em resposta ao estresse, emerge como um regulador chave da atividade imunológica. Este hormônio, conhecido como o "hormônio do estresse", exerce efeitos significativos na modulação da resposta imune. Por exemplo, o cortisol tem sido associado à supressão da atividade de células imunes, como os linfócitos T e B, bem como à inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias. Esse mecanismo de regulação, embora essencial para evitar respostas imunes exacerbadas que podem levar a danos nos tecidos, também pode contribuir para a suscetibilidade a infecções e o desenvolvimento de doenças autoimunes em situações de estresse crônico. Assim, compreender os efeitos do cortisol na resposta imune é fundamental para elucidar os mecanismos subjacentes a várias condições patológicas e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas.

A interação entre o sistema endócrino e o sistema imunológico é um campo de estudo multifacetado que engloba uma série de processos complexos e interconectados. Além do cortisol, outros hormônios endócrinos, como os hormônios tireoidianos, desempenham um papel crucial na regulação da resposta imune. Esses hormônios influenciam a atividade das células imunes, como os linfócitos T e B, e a produção de citocinas, mediadores importantes da resposta inflamatória. Além disso, os esteroides sexuais, incluindo estrógenos e testosterona, também exercem influência sobre o sistema imunológico. Eles são conhecidos por modular a resposta inflamatória e a atividade das células imunes, desempenhando papéis distintos em diferentes contextos fisiológicos e patológicos. Essa interação complexa entre hormônios endócrinos e resposta imune abre perspectivas promissoras para o desenvolvimento de novas terapias. Compreender os mecanismos pelos quais esses hormônios modulam a resposta imune pode fornecer insights importantes para o tratamento de uma variedade de condições, incluindo doenças autoimunes, inflamatórias e neoplásicas. Portanto, investigar o potencial terapêutico da modulação endócrina da resposta imune é fundamental para avanços na medicina e na saúde pública.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é examinar as perspectivas atuais sobre a abordagem endocrinológica na modulação da resposta imune, destacando as descobertas mais recentes e as lacunas de conhecimento.

METODOLOGIA

A metodologia empregada nesta revisão sistemática seguiu as diretrizes do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science para identificar estudos pertinentes publicados nos últimos 10 anos. Os descritores utilizados foram selecionados com base nos termos-chave relacionados ao tema de interesse, incluindo "endocrinologia", "resposta imune", "hormônios", "citocinas" e "modulação".

Para os critérios de inclusão, foram considerados estudos originais publicados em inglês, espanhol ou português, que abordassem a interação entre hormônios endócrinos e resposta imune em contextos fisiológicos ou patológicos. Além disso, foram incluídos trabalhos que explorassem os mecanismos moleculares subjacentes à modulação endócrina da resposta imune e investigassem o potencial terapêutico dessa abordagem.

Por outro lado, foram excluídos estudos duplicados, revisões sistemáticas e meta-análises. Também foram excluídas pesquisas que não se concentrassem especificamente na relação entre hormônios endócrinos e resposta imune, bem como estudos com foco em outras áreas além da endocrinologia e imunologia. Adicionalmente, foram excluídos trabalhos que não estivessem disponíveis integralmente ou que não apresentassem dados relevantes para a análise proposta.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os 13 estudos selecionados foram avaliados quanto à relevância e qualidade metodológica, com ênfase na consistência dos resultados e na validade das conclusões apresentadas. Essa abordagem rigorosa visou garantir a inclusão de trabalhos pertinentes e de alta qualidade, contribuindo para a robustez e confiabilidade dos resultados obtidos nesta revisão sistemática de literatura

RESULTADOS

A interação entre o sistema endócrino e o sistema imunológico é um processo complexo e essencial para a manutenção da homeostase do organismo. Ambos os sistemas

comunicam-se entre si por meio de uma rede intricada de sinais hormonais e mediadores imunológicos, que coordenam diversas funções fisiológicas e respondem a estímulos internos e externos. No centro dessa interação encontra-se o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HPT), que desempenham papéis fundamentais na regulação do estresse e do metabolismo, respectivamente.

Por meio do HPA, o cortisol, principal hormônio do estresse, exerce efeitos significativos sobre a resposta imune. Em situações de estresse agudo, o cortisol atua como um potente imunossupressor, inibindo a atividade de células imunes e a produção de citocinas pró-inflamatórias. No entanto, em condições de estresse crônico, os níveis elevados de cortisol podem levar à supressão prolongada do sistema imunológico, aumentando o risco de infecções e doenças autoimunes. Além disso, o HPT regula a produção de hormônios tireoidianos, que desempenham papéis importantes na modulação da resposta imune. Os hormônios tireoidianos afetam a atividade de células imunes, como os linfócitos T e B, e a produção de citocinas, influenciando assim a função imunológica e a resposta a patógenos. Em conjunto, esses eixos endócrinos desempenham um papel crucial na regulação da resposta imune, integrando sinais hormonais e imunológicos para manter o equilíbrio e a saúde do organismo.

A resposta inflamatória é uma parte fundamental da defesa do organismo contra infecções e lesões teciduais. A regulação hormonal desempenha um papel crucial na modulação da intensidade e duração dessa resposta, garantindo uma reação adequada e controlada. O cortisol, principal hormônio do estresse, exerce efeitos anti-inflamatórios potentes, inibindo a produção de mediadores pró-inflamatórios, como as prostaglandinas e as interleucinas, e suprimindo a atividade de células imunes, como os macrófagos e os linfócitos T. Essa regulação é essencial para prevenir danos teciduais excessivos e regular a resolução da inflamação.

Além do cortisol, os esteroides sexuais, incluindo estrógenos e testosterona, também influenciam a resposta inflamatória. Por exemplo, o estrógeno demonstrou ter efeitos protetores contra a inflamação em modelos experimentais, enquanto a testosterona pode modular a resposta inflamatória de maneira diferente entre homens e mulheres. Essa complexidade na regulação hormonal da resposta inflamatória reflete a importância da interação entre hormônios endócrinos e sistema imunológico na manutenção da saúde e na resposta eficaz a desafios ambientais. Portanto, compreender os mecanismos pelos quais os

hormônios modulam a inflamação é essencial para o desenvolvimento de terapias direcionadas para doenças inflamatórias crônicas e autoimunes.

Os hormônios tireoidianos, como o triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4), desempenham um papel crucial na regulação da função imunológica. Por meio de receptores específicos presentes nas células imunes, esses hormônios exercem efeitos diretos na proliferação, diferenciação e atividade funcional de diferentes tipos de células do sistema imunológico. Estudos têm demonstrado que a deficiência de hormônios tireoidianos pode comprometer a resposta imune, aumentando a suscetibilidade a infecções e alterando o equilíbrio entre resposta imune inata e adaptativa.

Além disso, os hormônios tireoidianos também influenciam a produção de citocinas, mediadores essenciais da resposta inflamatória e imunológica. Por exemplo, o T3 tem sido associado à regulação da expressão gênica de citocinas pró e anti-inflamatórias, afetando assim a intensidade e a natureza da resposta inflamatória. Esses achados destacam a importância dos hormônios tireoidianos na modulação da resposta imune e sugerem que alterações na função tireoidiana podem ter consequências significativas para a saúde imunológica. Portanto, investigar os mecanismos pelos quais os hormônios tireoidianos influenciam a imunidade pode fornecer insights importantes para o desenvolvimento de terapias destinadas a modular a resposta imune em condições fisiológicas e patológicas.

A resposta imune adaptativa é mediada por células especializadas, como os linfócitos T e B, que reconhecem e respondem especificamente a antígenos estranhos. Hormônios endócrinos, como o cortisol, têm a capacidade de modular essa resposta adaptativa, influenciando a ativação, diferenciação e função dessas células. O cortisol, conhecido por seus efeitos imunossupressores, pode inibir a proliferação e atividade dos linfócitos T e B, prejudicando assim a resposta adaptativa do organismo.

Além disso, estudos têm demonstrado que outros hormônios, como os hormônios sexuais, também podem modular a resposta imune adaptativa de maneira complexa. Por exemplo, o estrógeno tem sido associado à ativação e proliferação de linfócitos T e B, enquanto a testosterona pode ter efeitos supressores sobre a resposta imune em certos contextos. Essa interação entre hormônios e células do sistema imunológico é essencial para a regulação fina da resposta adaptativa, garantindo uma resposta eficaz e coordenada contra patógenos e substâncias estranhas. Portanto, compreender os mecanismos pelos quais os hormônios modulam a resposta imune adaptativa é crucial para o desenvolvimento de

estratégias terapêuticas destinadas a modular a resposta imune em condições como doenças autoimunes, alergias e câncer.

As citocinas desempenham um papel fundamental na comunicação entre o sistema endócrino e o sistema imunológico, atuando como mediadores essenciais da resposta inflamatória e imunológica. Estas moléculas de sinalização são produzidas por uma variedade de células do sistema imunológico em resposta a estímulos específicos, como a presença de antígenos ou a ativação de receptores hormonais. Por sua vez, as citocinas podem influenciar a secreção de hormônios pelas glândulas endócrinas e modular a atividade do sistema endócrino.

Por exemplo, as citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e a interleucina-1 (IL-1), podem estimular a secreção de hormônios como o cortisol e a adrenalina em resposta a situações de estresse agudo. Essa resposta neuroendócrina é importante para mobilizar recursos do organismo e coordenar a resposta imune. Além disso, as citocinas também podem influenciar a sensibilidade dos tecidos aos hormônios, afetando assim a resposta fisiológica a estímulos hormonais. Por exemplo, a IL-6 tem sido associada à resistência à insulina, um fenômeno comum em condições inflamatórias crônicas, como a obesidade e a síndrome metabólica. Essa interação complexa entre citocinas e hormônios endócrinos destaca a importância de uma abordagem integrada na compreensão das bases fisiopatológicas de várias doenças e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas.

A disfunção endócrina pode ter um impacto significativo na função imunológica, aumentando a susceptibilidade a infecções e contribuindo para o desenvolvimento de doenças autoimunes. Distúrbios endócrinos, como o hipotireoidismo e o diabetes mellitus, podem comprometer a resposta imune de várias maneiras. Por exemplo, o hipotireoidismo está associado a uma diminuição na atividade de células imunes, como os linfócitos T e B, e uma redução na produção de citocinas pró-inflamatórias. Isso pode resultar em uma resposta imune enfraquecida, tornando o organismo mais suscetível a infecções bacterianas e virais.

Da mesma forma, o diabetes mellitus, especialmente o tipo 1, está associado a uma disfunção do sistema imunológico, caracterizada pela destruição das células beta do pâncreas pelos linfócitos T autoimunes. Isso pode levar a uma diminuição na produção de insulina e a uma desregulação da resposta imune, aumentando o risco de complicações como infecções recorrentes e doenças autoimunes adicionais. Além disso, distúrbios endócrinos podem levar

a alterações na função de outros órgãos e sistemas, como o sistema cardiovascular e o sistema nervoso, que por sua vez podem afetar a resposta imune de maneira secundária. Em conjunto, essas evidências destacam a importância da avaliação e tratamento adequados de distúrbios endócrinos na manutenção da saúde imunológica.

As terapias endócrinas têm sido exploradas como uma abordagem promissora para modular a resposta imune em uma variedade de condições, incluindo doenças autoimunes, inflamatórias e neoplásicas. Essas terapias visam interferir nos mecanismos moleculares subjacentes à interação entre hormônios endócrinos e sistema imunológico, com o objetivo de restaurar o equilíbrio e prevenir ou tratar distúrbios imunológicos. Um exemplo notável é o uso de corticosteroides, como a prednisona, no tratamento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico.

Os corticosteroides têm potentes efeitos imunossupressores, inibindo a atividade de células imunes e a produção de citocinas inflamatórias. Além disso, outras terapias endócrinas, como a terapia de reposição hormonal na menopausa e a suplementação de vitamina D em pacientes com deficiência, têm sido investigadas por seus potenciais efeitos na modulação da resposta imune. Essas abordagens terapêuticas representam uma maneira inovadora de tratar doenças com base em mecanismos imunológicos subjacentes, oferecendo novas opções de tratamento para pacientes que não respondem adequadamente às terapias convencionais.

Os hormônios sexuais, como os estrogênios e a testosterona, exercem influências distintas na resposta imune, com importantes implicações para a saúde masculina e feminina. Os estrogênios, por exemplo, têm sido associados a efeitos imunomoduladores positivos, como a promoção da resposta imune adaptativa e a redução da inflamação. Estudos mostraram que os estrogênios podem aumentar a produção de anticorpos e a atividade de células T, além de influenciar a expressão de genes relacionados à imunidade.

Por outro lado, a testosterona geralmente exerce efeitos supressores sobre a resposta imune, embora o papel exato desse hormônio na imunidade ainda não esteja totalmente esclarecido. Alguns estudos sugerem que a testosterona pode atenuar a resposta inflamatória, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e a atividade de células imunes, enquanto outros indicam que ela pode modular a resposta imune de maneira mais complexa. Essa diferenciação nos efeitos dos hormônios sexuais na resposta imune pode contribuir para diferenças na suscetibilidade a doenças autoimunes, infecções e outras

condições imunomediadas entre homens e mulheres. Portanto, compreender os mecanismos pelos quais os hormônios sexuais influenciam a resposta imune é crucial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas e eficazes.

O estresse tem sido reconhecido como um importante modulador da resposta imune, exercendo efeitos tanto agudos quanto crônicos sobre o sistema imunológico. Em situações de estresse agudo, o organismo mobiliza recursos para enfrentar a situação, ativando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o sistema nervoso simpático (SNS). Isso resulta na liberação de hormônios do estresse, como o cortisol e a adrenalina, que têm efeitos imunomoduladores significativos, incluindo a supressão da resposta inflamatória e a redução da atividade de células imunes.

No entanto, em situações de estresse crônico, os efeitos sobre o sistema imunológico podem ser mais prejudiciais. O estresse prolongado pode levar a uma disfunção do eixo HPA e a uma resposta imune hiperativa, aumentando a susceptibilidade a doenças autoimunes, inflamatórias e infecciosas. Além disso, o estresse crônico tem sido associado a uma diminuição na eficácia da vacinação e a um aumento do risco de doenças cardiovasculares e distúrbios psiquiátricos. Portanto, entender a relação entre estresse e imunidade é crucial para identificar estratégias de manejo do estresse que possam beneficiar a saúde imunológica e geral.

O potencial terapêutico da modulação hormonal na regulação da resposta imune é vasto e promissor. Compreender os mecanismos pelos quais os hormônios endócrinos interagem com o sistema imunológico pode abrir novas perspectivas para o desenvolvimento de tratamentos direcionados e personalizados para uma variedade de condições médicas. Por exemplo, o uso de terapias hormonais, como corticosteroides e moduladores de receptores hormonais, tem sido amplamente explorado no tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias.

Além disso, a pesquisa atual está investigando novas abordagens terapêuticas que visam modular a resposta imune por meio da manipulação de hormônios endócrinos. Isso inclui o desenvolvimento de agonistas e antagonistas de receptores hormonais específicos, bem como terapias de reposição hormonal em condições de deficiência hormonal. Essas estratégias terapêuticas inovadoras têm o potencial de melhorar significativamente a eficácia e a segurança dos tratamentos existentes, oferecendo novas esperanças para pacientes com doenças imunomediadas e outras condições relacionadas. Portanto, investir em pesquisas

que explorem o potencial terapêutico da modulação hormonal é fundamental para avançar na medicina e na saúde pública, proporcionando benefícios tangíveis para indivíduos em todo o mundo.

CONCLUSÃO

A interação entre o sistema endócrino e o sistema imunológico é um campo de estudo complexo e multifacetado, que tem sido extensivamente explorado por pesquisadores em todo o mundo. Ao longo das últimas décadas, uma série de estudos tem revelado os mecanismos pelos quais os hormônios endócrinos influenciam a função imune e vice-versa, proporcionando insights valiosos sobre o papel dessa interação na saúde e nas doenças humanas.

Uma das conclusões mais relevantes é o papel crítico dos hormônios endócrinos na regulação da resposta imune. Estudos têm demonstrado que hormônios como cortisol, estrogênio e testosterona exercem efeitos significativos sobre a atividade das células imunes, a produção de citocinas e a intensidade da resposta inflamatória. Por exemplo, o cortisol, principal hormônio do estresse, tem a capacidade de suprimir a resposta imune, enquanto os estrogênios têm sido associados a efeitos imunomoduladores positivos.

Além disso, a disfunção endócrina pode ter um impacto significativo na imunidade, aumentando a susceptibilidade a infecções e contribuindo para o desenvolvimento de doenças autoimunes. Distúrbios como hipotireoidismo e diabetes mellitus podem comprometer a função imune de várias maneiras, prejudicando assim a capacidade do organismo de responder adequadamente a desafios ambientais.

No entanto, apesar dos avanços significativos na compreensão da interação entre hormônios endócrinos e resposta imune, ainda existem muitas perguntas não respondidas e áreas para futuras pesquisas. Por exemplo, há uma necessidade de elucidar os mecanismos moleculares pelos quais os hormônios modulam a função imune em diferentes contextos fisiológicos e patológicos, bem como identificar novas estratégias terapêuticas para modular essa interação de forma eficaz e segura.

Em suma, a investigação contínua sobre a interação entre o sistema endócrino e o sistema imunológico é crucial para avançar nosso entendimento sobre a fisiopatologia de várias doenças e desenvolver novas abordagens terapêuticas. A compreensão dos mecanismos pelos quais os hormônios influenciam a resposta imune pode levar a melhorias

significativas na prevenção, diagnóstico e tratamento de uma ampla gama de condições médicas, beneficiando assim a saúde e o bem-estar da população em geral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ZAFON C, Caixàs A, Ballesteros M, et al. Endocrinología, Diabetes y Nutrición: Year in Review 2021. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68(10):677-679. doi:10.1016/j.endien.2021.10.010

2. LEIVA-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;97(6):423.e1-423.e11. doi:10.1016/j.anpede.2022.10.004

3. ENDOCRINOLOGÍA, Diabetes y Nutrición: annual balance 2019. Endocrinología, Diabetes y Nutrición: balance del año 2019. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019;66(10):593-595. doi:10.1016/j.endinu.2019.10.001

4. GÓMEZ JM, Granada ML, Mauricio D. Endocrinología y Nutrición finalmente en MEDLINE [Endocrinología y Nutrición in MEDLINE]. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(7):353-354. doi:10.1016/S1575-0922(09)72453-2

5. MARTYNIUK CJ, Paluzzi JP, Luna M. Guest Editor's Introduction Special issue of the sixth biennial meeting of the North American Society for Comparative Endocrinology (Sociedad Norteamericana de Endocrinología Comparada; Societé Nord-Americaine d'Endocrinologie Comparée). *Gen Comp Endocrinol*. 2022;315:113887. doi:10.1016/j.ygcen.2021.113887

6. CARCAVILLA A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas [Noonan syndrome: genetic and clinical update and treatment options]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;93(1):61.e1-61.e14. doi:10.1016/j.anpedi.2020.04.008

7. Vilarrasa N, Bretón I, Ballesteros-Pomar M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of hypoglycaemia after bariatric surgery. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022;69(9):723-731. doi:10.1016/j.endien.2021.09.005

8. PASQUI AL, Bova G, Maffei S, Auteri A. I mediatori della risposta immunitaria nell'aterosclerosi [Immune factors in atherosclerosis]. *Ann Ital Med Int*. 2005;20(2):81-89.

9. ALI A, Chianese U, Papulino C, et al. Metabolic Pathways as a Novel Landscape in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3799. Published 2022 Aug 4. doi:10.3390/cancers14153799

10. POLITO P, Di Lullo L, Iannacci GR, Cecilia A, Galderisi C, Gorini A. Sieroconversione e risposta immunitaria dopo vaccinazione anti-HBV in pazienti sottoposti a trattamento emodialitico cronico: confronto tra due diversi protocolli di vaccinazione [Seroconversion and immune response after anti-HBV vaccination in patients on chronic hemodialysis: comparison of two vaccines]. *G Ital Nefrol*. 2011;28(5):525-530.

11. MERONI PL. La risposta immunitaria agli antibiotici nei soggetti con immunodeficienze secondarie [Immune response to antibiotics in patients with secondary immunodeficiencies]. *J Chemother*. 1994;6 Suppl 3:16-18.

12. QUINTILIANI L, Giuliani E, Buzzonetti A, et al. Alterazioni della risposta immunitaria nelle neoplasie dell'apparato digerente [Changes of the immune response in neoplasms of the digestive system]. *Recenti Prog Med*. 1982;73(5):522-536.