

Esquistossomose mansônica e translocação bacteriana: existe associação?

Schistosomiasis mansoni and bacterial translocation: Is there an association?

Kedma de Magalhães Lima¹

Roxana Braga de Andrade Teles²

Célia Maria Machado Barbosa de Castro³

Resumo

Translocação bacteriana (TB) é a passagem de microrganismos viáveis ou endotoxinas através da mucosa e lâmina própria do trato digestório para os linfonodos mesentéricos e outros órgãos. Para que a TB ocorra há necessidade da existência isolada ou em conjunto de fatores como queda da imunidade, alteração da microbiota e quebra da barreira defensiva da mucosa intestinal. Apesar dos inúmeros relatos sobre doenças bacterianas em esquistossomóticos, não foram encontrados trabalhos que elucidem a presença da TB, conseqüentemente, infecção e sepse na doença crônica, mesmo após esplenectomia. A esquistossomose pode provocar, além de alterações no sistema imunológico, dano ao intestino, sistema porta e linfonodos mesentéricos. Sexo e redução na evolução ponderal podem influenciar na resposta inflamatória contra *Schistosoma mansoni* e favorecer infecções secundárias. Esses fatores podem influenciar na presença da TB, entretanto, fazem-se necessários estudos experimentais para comprovar esta hipótese.

Palavras-chave

Bactérias; Bacteremia; Doenças parasitárias; Infecção; Prevenção de doenças; Sepse

INTRODUÇÃO

Translocação é a passagem de microrganismos viáveis ou endotoxinas através da mucosa e lâmina própria do trato digestório para os linfonodos mesentéricos e outros órgãos.⁽¹⁾ Esse fenômeno tem sido associado a candidemias, bacteremias e à síndrome da falência de múltiplos órgãos e sistemas.⁽²⁾ Os mecanismos que controlam a translocação dependem de múltiplos fatores relacionados ao microrganismo e ao hospedeiro. Acredita-se que, para ocorrer a passagem de bactérias e endotoxinas da luz intestinal para a corrente sanguínea haja necessidade da existência isolada, ou em conjunto, de uma queda da imunidade do paciente, uma alteração da microbiota e, também, uma quebra da barreira defensiva da mucosa intestinal.⁽³⁾

No caso das bactérias aeróbias Gram negativas, a translocação pode ocorrer com certa facilidade, até mesmo em indivíduos não injuriados, com enterócitos intactos. As anaeróbias translocam apenas em situações em que o intestino se encontra estruturalmente danificado. Além disso, bactéria intestinal pode causar doença sistêmica em

indivíduos imunodeprimidos sem outras condições associadas, levando a crer que a disfunção imune promove primariamente translocação bacteriana.⁽⁴⁾ Para fungos, o processo de passagem de microrganismos também pode ser porta de entrada para candidemia e choque séptico, principalmente em pacientes imunodeprimidos.⁽⁴⁾ Contudo, a translocação de leveduras via trato digestório ainda não está totalmente estabelecida.

A esquistossomose, como agente facilitador de doenças bacterianas, encontra-se bem documentada na associação com Gram negativos.⁽⁵⁾ Porém, alguns estudos descrevem a interação da esquistossomose com bactérias Gram positivas^(6,7) e com micobactérias.⁽⁸⁾ Os esquistossomóticos podem apresentar drenagem prejudicada por ação mecânica, traumática, irritativa e espoliativa dos parasitos adultos, que se alimentam de sangue e obstruem os vasos. A ação traumática dos vasos mesentéricos deve-se também aos ovos espiculados que os atravessam pelo intestino e são expelidos nas fezes.⁽⁹⁾ Na literatura pesquisada, apesar dos inúmeros relatos sobre doenças bacterianas em esquistossomóticos, não foram encontrados trabalhos

¹Doutora. Professora Adjunta. Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife, PE, Brasil.

²Doutoranda em Biotecnologia, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Estadual de Feira de Santana - UEFS, BA, Brasil.

³ Professora Associada. Departamento de Medicina Tropical/Microbiologia e Imunologia, responsável pelo setor de Microbiologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami - LIKA/UFPE – Recife, PE, Brasil.

Instituição: Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF – Petrolina, PE, Brasil.

Artigo recebido em 25/08/2015

Artigo aprovado em 24/02/2016

que esclareçam as dúvidas a respeito da presença da translocação microbiana, infecção e sepse na esquistossomose mansônica, mesmo sabendo que o último pode provocar, além de alterações no sistema imunológico, dano ao intestino, sistema porta e linfonodos mesentéricos. Em 2005, Ferraz et al.⁽¹⁰⁾ evidenciaram a prevalência de bactérias aeróbias em linfonodos mesentéricos de pacientes com a doença crônica, e concluíram que a presença bacteriana poderia ser consequência da translocação, processo crucial nas complicações infecciosas pós-operatórias.

Em camundongos infectados por *Schistosoma mansoni* foi demonstrada a secreção de citocinas Th1 pelas células hepáticas antes da postura dos ovos, com aumento da Th2 devido à presença de antígenos dos ovos, com decréscimo na secreção de IFN- γ e IL-2, coincidindo com elevação de IL-4 e IL-5.⁽¹¹⁾ A IFN- γ estimula a destruição intracelular de microrganismos pelas células fagocíticas; assim, a resposta Th1 constitui resposta normal às infecções bacterianas, fúngicas e virais conferindo resistência.⁽¹²⁾ Ao contrário, a resposta Th2 associa-se com hipersensibilidade, pois a IL-4 estimula a produção de IgE pelas células B e a IL-5, e a proliferação de eosinófilos.⁽¹³⁾ Desta forma, na esquistossomose crônica ocorre predomínio da resposta imunológica do perfil Th2, que se sobressai à resposta Th1, o que poderia provocar imunodeficiência relativa e facilitar a translocação bacteriana.

Sabe-se que o sistema endócrino pode influenciar o curso da infecção parasitária por modular o sistema imune, mas também pode ser explorado pelo parasito para manter sua sobrevivência.⁽¹⁴⁾ Em virtude destes fatos, a habilidade dos hormônios em afetar o sistema imunológico dirigido contra agentes infecciosos tem recebido maior atenção. A infecção por *S. mansoni* diminui as concentrações plasmáticas de LH e testosterona, fazendo com que os homens apresentem elevada resposta pró-inflamatória, resposta humoral, perfil Th1 e Th2. Consequentemente, estes indivíduos apresentam maior resposta inflamatória contra *S. mansoni*, desenvolvendo a forma mais grave da doença, com sintomas como hepatoesplenomegalia.⁽¹⁵⁾

Diante do grande número de pacientes esquistossomóticos na fase crônica, bem como a existência das evidências sobre a associação com infecções bacterianas, decidimos expor características da esquistossomose mansônica e da translocação bacteriana, além de fatores que podem favorecer o desenvolvimento de infecções secundárias, e, assim, favorecer a compreensão a respeito das causas das coinfeções por componentes da microbiota intestinal.

ESQUISTOSSOMOSE

Dentre as esquistossomoses, a mansônica, helmintíase do sistema vascular mesentérico, causada pelo

Schistosoma mansoni, é considerada a mais importante por sua grande disseminação. No Brasil, essa endemia se constitui em um dos mais sérios problemas de saúde pública.^(16,17) A área endêmica mais importante está localizada em uma faixa de terra contínua ao longo do litoral, atingindo os estados de Alagoas, Bahia, Paraíba, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Sergipe na região Nordeste, Espírito Santo e Minas Gerais na região Sudeste. Estima-se que 25 milhões de pessoas vivem em áreas sob risco de contrair a doença. Segundo a Portaria da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), acredita-se que o número de pessoas infectadas seja muito maior que o número de casos registrados, apesar de ser uma doença de notificação compulsória nas áreas não endêmicas.^(18,19)

Apesar de algumas ações de controle para esquistossomose serem realizadas no Brasil, os danos físicos gerados por essa doença ainda incapacitam grande número de pessoas em todo o país, principalmente no Nordeste.⁽²⁰⁾ Araújo et al.⁽²¹⁾ detectaram 12 casos de mielorraquidulopatia esquistossomótica atendidos no Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP) entre 2000 e 2004. Desde a década de 1990 tem-se observado a expansão da esquistossomose para áreas urbanas litorâneas e Região Metropolitana do Recife (RMR), com quatro casos agudos da doença registrados na Praia de Itamaracá⁽²²⁻²⁴⁾ e um surto epidêmico na Praia de Porto de Galinhas, com 662 casos da forma aguda da doença,⁽²⁵⁾ além dos focos de moluscos vetores que vêm surgindo no litoral e RMR.⁽²⁶⁾

Os vermes adultos do *S. mansoni* habitam preferencialmente as vênulas do plexo hemorroidário inferior e as ramificações das veias mesentéricas do hospedeiro vertebrado, especialmente a mesentérica inferior, onde migram para a submucosa intestinal onde a fêmea faz a oviposição. Cada fêmea põe, em média, 300-400 ovos/dia, os quais levam cinco dias para amadurecer. Parte dos ovos atravessa a parede dos vasos, a lâmina própria do epitélio intestinal, chegando à luz do intestino em um período de seis dias, sendo eliminados junto com as fezes.⁽²⁷⁾

Manifestações clínicas

Os sintomas apresentados pela esquistossomose dependem da cepa, carga parasitária, idade, estado nutricional e resposta imune do paciente.⁽²⁷⁾ A esquistossomose se desenvolve em duas fases, aguda e crônica. Esta última pode apresentar três formas clínicas: intestinal, hepato-intestinal e hepatoesplênica.⁽²⁸⁾ Logo após o contato infectante, alguns indivíduos se queixam de manifestações pruriginosas na pele, dermatite cercariana, decorrente da morte de até metade das cercárias que penetraram na pele, com intensidade e duração de 24-72 horas pós-infecção, podendo estender-se por 15 dias, muitas vezes não reco-

nhcidas em áreas endêmicas.⁽²⁹⁾ O desaparecimento dos sinais cutâneos corresponde ao período de incubação, que pode durar de quatro a oito semanas, quando há o desenvolvimento dos esquistossômulos.⁽³⁰⁾

O paciente pode desenvolver a fase aguda da doença, caracterizada por febre alta, mal-estar, astenia, urticária, tosse, anorexia, náuseas, vômitos, mialgias, cefaleia e diarreia. Em virtude desses sintomas também ocorrerem em várias outras doenças infecciosas e parasitárias, o quadro clínico pode não sugerir o diagnóstico. O exame físico pode detectar abdome distendido e doloroso, com fígado e baço aumentados.⁽³¹⁾ Essas manifestações da fase aguda não são evidenciadas em moradores de áreas endêmicas, que apresentam a forma assintomática da doença, ela é mais comum em turistas, viajantes e pessoas expostas acidentalmente à transmissão.⁽³²⁾ A fase aguda pode durar, em média, trinta a sessenta dias, desaparecendo quando o paciente é submetido a tratamento específico, ou podendo evoluir para a fase crônica caso não haja tratamento.⁽³¹⁾

A fase crônica não ocorre devido aos vermes adultos, mas sim aos ovos que se prendem aos tecidos durante a migração peri-intestinal, ou após embolização do fígado, baço, pulmões e sistema cérebro-espinal, provocando inflamação eosinofílica e reação granulomatosa, que gradativamente dá lugar a depósitos fibróticos.⁽³³⁾ A doença resulta de deposição maciça de colágeno nos espaços periportais, induzindo a Fibrose de Symmers. Quando há comprometimento das funções e aumento do volume do fígado e do baço, ocorre a forma hepatoesplênica da doença, na qual são observadas alterações anatômicas, fisiopatológicas e clínicas, resultantes das lesões teciduais provocadas pelos ovos do parasito.⁽³⁴⁾ Nessa fase, há pacientes que permanecem na sua forma clínica estacionária ou compensada, conservando um bom estado geral, com sintomatologia de pequena intensidade. Outros, porém, evoluem para as formas mais graves ou descompensadas, apresentando bloqueio intenso causado pelo grande número de depósitos fibróticos que reduzem o fluxo sanguíneo do território drenado pela veia porta. O baço aumenta de volume, em grande parte devido à congestão da veia esplênica do sistema porta, bem como devido à hiperplasia das células do sistema macrofágico-linfocitário, com diferenciação plasmocitária e produção de imunoglobulinas, em virtude da presença de grande quantidade de substâncias antigênicas.⁽²⁸⁾ Em infecções por *S. mansoni*, o processo fibrótico pode levar de cinco a quinze anos.⁽³⁵⁾

A doença ainda pode acarretar lesões cardiopulmonares e glomerulonefrite.⁽³⁶⁾ Lesões no aparelho reprodutor de homens e de mulheres também ocorrem em áreas endêmicas, facilitando a transmissão sexual de outras doenças e podendo causar infertilidade.⁽³⁷⁾ Em revisão bibliográfica acerca das ocorrências de casos agudos e crônicos da doença no Brasil, de 1997 a 2006, evidenciou-se a

escassez de pesquisas com enfoque nas formas clínicas da esquistossomose mansônica, o que denota falta de interesse ou de estímulo à investigação sobre o tema por parte da comunidade científica. Como consequência, existe pouca repercussão sobre a gravidade da doença esquistossomótica no Brasil e reduzidas políticas de investimentos em saneamento básico e ambiental. Tais políticas teriam o poder de minimizar a ocorrência desse agravo, melhorando a qualidade de vida das populações menos favorecidas.⁽³⁸⁾

IMUNOMODULAÇÃO

Os linfócitos, células da resposta imune adaptativa que reconhecem e respondem especificamente a antígenos estranhos, são constituídos por subpopulações bem distintas quanto às suas funções e produtos proteicos, ainda que todos pareçam morfológicamente semelhantes. Estas subpopulações correspondem aos linfócitos B, células produtoras de anticorpos, e aos linfócitos T, mediadores da imunidade celular. Os linfócitos T se encontram subdivididos em populações distintas quanto à função, das quais, as mais bem definidas são as células T auxiliares (Th) ou CD4+ e as células T citotóxicas ou CD8+.⁽³⁹⁾ O perfil Th1 está relacionado à secreção das citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α , INF- γ e IL-2), estando envolvida na formação de infiltrado rico em neutrófilos polimorfonucleares (PMN), ativação de macrófagos, proteção contra bactérias intracelulares, eliminação de vírus e fungos, além da formação de granulomas. Por outro lado, no perfil Th2 são produzidas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que estão implicados, essencialmente, nas respostas imunológicas alérgicas, proteção contra infecções helmínticas e caracterizado por infiltrados ricos em eosinófilos, mastócitos e por aumento da síntese da IgE.⁽³⁹⁾

Segundo Araújo,⁽⁴⁰⁾ que avaliou o fenômeno de imunossupressão específica em esquistossomóticos crônicos, células mononucleares de sangue periférico de 64% dos pacientes apresentaram baixa resposta linfoproliferativa, e nenhum deles produziu IFN- γ para antígenos do *Schistosoma in vitro*. Por outro lado, estas células produziram IL-4, IL-5 e IL-10 em resposta ao antígeno de verme adulto, demonstrando expansão dos linfócitos Th2. O mesmo padrão de citocinas foi observado por Grzych et al.⁽⁴⁰⁾ estudando células esplênicas de camundongos infectados com *S. mansoni*.

Dados da literatura indicam que a IL-10 é citocina amplamente regulatória, pois se opõe à síntese de IFN- γ e IL-2, que são importantes para a proliferação de células T e a ativação de macrófagos. A inibição da síntese dessas citocinas pela IL-10 parece ser indireta, ou seja, ela agiria sobre as células apresentadoras de antígenos (APC), especialmente monócitos e macrófagos, inibindo a expressão de moléculas do complexo de histocompatibilidade princi-

pal do tipo II (MHC classe II) e coestimulatórias como B7-2, o que resultaria na ausência, ou diminuição, da apresentação dos antígenos e, por conseguinte, falta de ativação celular e ausência na produção de IL-2 e IFN- γ .⁽⁴¹⁾ O efeito da intensidade de infecção pelo *S. mansoni* sobre a produção de IFN- γ , IL-10 e IL-13 por PMN de indivíduos residentes em área endêmica para este helminto foi avaliado por Silveira et al.⁽⁴²⁾ Estes autores observaram que os níveis de IFN- γ diminuem gradualmente com o aumento da intensidade da infecção, que é decisiva para a produção de IL-10 e dominância da resposta Th2. Outro mecanismo relacionado à inibição da síntese de IFN- γ por IL-10 é que esta citocina é capaz de inibir a síntese de IFN- γ pelas células *natural killers* (NK), mecanismo importante para a derivação da resposta imunológica para o tipo Th1.⁽⁴³⁾

Estudos demonstraram que a indução de Th1 e Th2 requer envolvimento inicial das células dendríticas, que são células apresentadoras de antígenos derivadas da medula óssea. As células dendríticas são as únicas capazes de capturar, transportar, processar e apresentar antígenos aos linfócitos virgens para iniciar a resposta imune adaptativa.⁽⁴⁴⁾ Embora os mecanismos pelos quais os patógenos virais, bacterianos ou protozoários que interagem e ativam as células dendríticas estejam cada vez mais compreendidos, pouco se sabe como essas células reagem a organismos mais complexos, tais como *Schistosoma*. Estudos têm investigado o impacto das células dendríticas sobre os antígenos de diferentes fases da vida do ciclo do *S. mansoni* e revelaram um fenótipo de célula dendrítica bastante distinto ao de ativação convencional.^(45,46)

INFLUÊNCIA DO GÊNERO NA ESQUISTOSSOMOSE

Mulheres têm o timo mais desenvolvido, maiores níveis de imunoglobulinas e maior proporção de linfócitos T CD4/CD8+ na circulação periférica.⁽⁴⁷⁾ Os esteroides gonadais podem regular o número de monócitos, sua produção de citocinas e a diferenciação destes monócitos em macrófagos, exercendo suas funções sobre o sistema imunológico por modificar a secreção das citocinas imunomoduladoras e regular a expressão de receptores na superfície celular. Estes mecanismos influenciam tanto o número como a função da célula. O estrogênio não altera a atividade celular imunossupressora, mas concernente à imunidade humoral, em concentrações fisiológicas, estimula a produção de imunoglobulinas, possivelmente pela inibição dos linfócitos T supressores.⁽⁴⁸⁾ Há fortes evidências de que o estrogênio causa mudanças tanto no número total de linfócitos como nos seus diferentes subtipos. *In vitro*, os estrogênios promovem a proliferação dos linfócitos T, diferenciação, proliferação e sobrevivência dos linfócitos B e maior produção de imunoglobulinas IgG e IgM.⁽⁴⁹⁾

Os androgênios são principalmente supressores das imunidades celular e humoral, tendo a capacidade de modificar tanto as ações dos linfócitos T como dos linfócitos B, além de regular as funções imunocompetentes do linfócito T.⁽⁵⁰⁾ A testosterona não age nas células imunossupressoras. Receptores para a dehidroepiandrosterona (DHEA) foram identificados nos linfócitos T humanos, mas é possível que androgênios fracos atuem apenas após conversão em androgênios ativos ou em estrogênios (estrone, estradiol). Enzimas capazes desta conversão são expressas nos PMN e macrófagos. A DHEA parece capaz de aumentar a secreção de IL-2, ativar as células NK e inibir a liberação de IL-6 *in vitro*.⁽⁵¹⁾ No entanto, nenhum benefício sobre a resposta imune foi mostrado com seu uso clínico.⁽⁵²⁾ Androgênios, como os estrogênios, podem ainda suprimir a linfopoiese B em consequência da presença de receptor específico antagonista androgênico na medula óssea. Via conversão metabólica a estrogênios, os androgênios podem também estimular a resposta imuno-humoral.⁽⁵⁰⁾

Alterações nas funções reprodutoras de mamíferos esquistossomóticos, provocadas por diminuições nos níveis sorológicos de gonadotropinas (FSH e LH) e testosterona têm despertado a atenção da comunidade científica. Experimentos com ratos e hamsters,⁽⁵³⁾ e com coelhos,⁽⁵⁴⁾ mostraram que a infecção por *S. mansoni* pode prejudicar a função reprodutora por diminuir as concentrações plasmáticas de LH e testosterona. Em humanos, demonstrou-se que a esquistossomose pode causar anomalias anatómicas dos órgãos genitais e efeitos adversos no sistema endócrino, podendo haver diminuição da contagem de espermatozoides. Estes achados podem estar relacionados a aumento dos níveis sorológicos de estradiol e diminuição na testosterona.⁽⁵⁵⁾

Entre crianças e adultos, a intensidade e prevalência das infecções causadas por *Schistosoma* em áreas endêmicas são maiores em homens do que em mulheres.⁽²⁰⁾ Essas diferenças poderiam ser atribuídas a vários fatores, incluindo o comportamento, o *habitat*, maior contato com água contaminada, maior exposição aos moluscos e diferença na pele que poderia facilitar a penetração da cercária.⁽⁵⁶⁾ Entretanto, a infecção por *S. mansoni* diminui as concentrações plasmáticas de LH e testosterona, fazendo com que os homens apresentem elevada resposta pró-inflamatória, humoral, perfil Th1 e Th2.⁽⁵⁷⁾ Consequentemente, estes indivíduos apresentam maior resposta inflamatória contra *S. mansoni*, desenvolvendo a forma mais grave da doença, com sintomas como hepatoesplenomegalia. Em contraste, uma resposta regulatória, incluindo síntese de IL-10 e TGF- β , que limitam e regulam as respostas inflamatórias, encontra-se maior em fêmeas. A produção de IgA, que protege contra reinfeção por *Schistosoma*, também é maior em fêmeas do que em machos.⁽⁵⁸⁾

Apesar dos machos serem mais suscetíveis do que as fêmeas a muitos parasitas, existem exceções onde eles são mais resistentes. É o caso dos camundongos *Mus musculus* machos, que são menos suscetíveis do que as fêmeas a infecção por *S. mansoni*. Estes efeitos são mais bem observados quando a testosterona é administrada durante o desenvolvimento das formas imaturas do parasita.⁽⁵⁹⁾

MICROBIOTA DO TRATO DIGESTÓRIO

O trato digestório dos mamíferos abriga microbiota extremamente densa e diversa, podendo ser colonizado por cerca de 10^{14} tipos de células procariotas e eucariotas.⁽⁶⁰⁾ O conceito de intestino como o mais complexo ecossistema bacteriano conhecido surge do fato de que mais de 75% do peso seco de produtos fecais são compostos por células microbianas e que cada grama contém, aproximadamente, 1×10^{11} microrganismos de, aproximadamente, cinquenta a duzentos gêneros.⁽⁶¹⁾

Diversos tipos de microrganismos estão presentes no intestino. Bactérias são predominantes, mas uma variedade de protozoários é comumente encontrada. Fungos anaeróbios são amplamente distribuídos no trato digestório de herbívoros, como também o são leveduras e bacteriófagos. Tem se estimado que o cólon de alguns mamíferos contém aproximadamente de setecentas a mil espécies diferentes de bactérias e são caracterizadas por sua densidade, diversidade e complexidade de interações.⁽⁶⁰⁾ Estudo indica que somente trinta a quarenta destas espécies chegam a atingir níveis dominantes, onde passam a ter funções para o hospedeiro que as aloja.⁽⁶²⁾ Toda esta comunidade microbiana pode se localizar no lúmen, nas criptas de Lieberkuhn ou na superfície do epitélio intestinal. Seu estabelecimento e manutenção constitui processo complexo, que pode ser influenciado por vários fatores, como: dieta, idade, utilização de antibióticos, utilização de probióticos e prebióticos, ambiente, microbiota materna, via do parto, interações microbianas e microrganismo/hospedeiro e a presença de certos genes e receptores, além de sua sucessão ecológica, demanda nutricional e tolerância oral.⁽⁶³⁾ Estes dados mostram que a microbiota é um ecossistema imensamente complexo, que pode ser comparado a uma entidade funcional ou a um "órgão" dentro do hospedeiro.⁽⁶⁴⁾

Algumas das funções da microbiota intestinal têm considerável importância para o hospedeiro. Elas incluem a resistência à colonização, à modulação do sistema imune e participação na nutrição do hospedeiro.⁽⁶⁵⁾ De forma geral, os microrganismos da biota residente são inócuos e benéficos na sua localização normal no hospedeiro e na ausência de anormalidades concomitantes. Por outro lado, os próprios membros da microbiota podem provocar doença em certas circunstâncias. Estes microrganismos estão adaptados ao modo de vida não invasivo, definido pelas limita-

ções do meio ambiente. Se forem retirados das restrições desse ambiente e introduzidos na corrente sanguínea ou em tecidos, esses agentes podem tornar-se patogênicos.⁽⁶⁶⁾

TRANSLOCAÇÃO MICROBIANA

A alta incidência de infecções sistêmicas em diversas situações de injúria orgânica, aliada à presença de microbiota específica para cada tipo de infecção, levou à formação do conceito de translocação microbiana. O intestino foi considerado o local mais importante na origem destas infecções, pelo fato de ser um grande reservatório de microrganismos. Estes permanecem no lúmen intestinal, pois são contidos por eficiente barreira mucosa.⁽¹⁾

Translocação bacteriana (TB) é a passagem de micróbios viáveis e não viáveis, assim como de seus produtos, a exemplo das endotoxinas, através de barreira mucosa intestinal. A fisiologia da TB depende do papel de barreira exercido pela mucosa intestinal, sendo auxiliada pelos componentes do sistema imune celular (enterócitos, macrófagos e linfócitos T) e humoral (IgG, IgM e IgA secretória).⁽¹⁾ Vários estudos em animais têm demonstrado que TB é fenômeno multifatorial, que pode ser resultado do rompimento do equilíbrio normal da microbiota indígena, o que contribui para o excessivo crescimento de determinadas bactérias. O sistema imunológico do hospedeiro debilitado ou a ruptura física da barreira intestinal também podem, isoladamente ou em associação, facilitar a passagem de bactéria via intestino.⁽²⁾

As bactérias mais comumente encontradas em processos de translocação são bactérias presentes na microbiota intestinal normal, principalmente bacilos Gram negativos aeróbios e facultativos, bactérias que normalmente colonizam em grande número o intestino. Segundo Wiest e Rath,⁽¹⁾ bactérias aeróbias Gram negativas podem translocar com certa facilidade, até mesmo em indivíduos não injuriados, com enterócitos intactos. Bactérias anaeróbias translocam apenas em situações em que o intestino se encontra estruturalmente danificado. Além disto, estas bactérias formariam um "tapete", revestindo a superfície mucosa, impedindo assim a colonização por micróbios potencialmente invasores.⁽⁶⁷⁾ A capacidade de translocação é maior em linhagens específicas de bactérias, principalmente as que possuem maior capacidade de aderência e fixação ao epitélio produtor de muco. Esta capacidade geralmente está associada aos bacilos entéricos portadores de fímbrias, por exemplo, alguns tipos de *Escherichia coli*.⁽¹⁾

Estudos mostram que bactéria intestinal pode causar doença sistêmica em indivíduos imunossuprimidos, sem outras condições associadas. Isto leva a crer que a disfunção imune promove primariamente translocação.^(1,67) Entretanto, a ocorrência de translocação bacteriana para os linfonodos mesentéricos em animais saudáveis foi observada por pesquisadores e tem sido considerada como parte de

estimulação normal antigênica do tecido linfoide associado ao intestino, mesmo na ausência de injúria.⁽⁶⁸⁾ Para Berg,⁽⁶⁵⁾ a translocação ocorreria em três estágios; no primeiro, a bactéria transporia a mucosa intestinal, alcançando os linfonodos mesentéricos; no segundo, a bactéria migraria dos linfonodos mesentéricos para outros órgãos como fígado, baço, pulmões e rins; e no terceiro e último estágio, a bactéria se disseminaria pela cavidade peritoneal e sangue, provocando quadro septicêmico.

Existem evidências que sugerem papel chave do macrófago intestinal no processo de translocação. Bactérias *E. coli* marcadas mostraram translocar através de trânsito direto pelos enterócitos, alcançando a lâmina própria onde são fagocitadas por macrófagos, que transportam a bactéria até os linfonodos mesentéricos, liberando assim as bactérias sobreviventes.⁽¹⁾ Transporte direto de *Salmonella* do trato digestório até a corrente sanguínea também se daria através de macrófagos, presentes na lâmina própria. A partir daí, viajariam até os nódulos linfáticos, fígado, baço e medula óssea, alcançando assim a corrente sanguínea. O macrófago, muitas vezes, se mostra incapaz de matar o microrganismo, servindo então como seu meio de transporte.⁽⁷⁰⁾ Outra porta de entrada microbiana sugerida seria através das células de membrana, encontradas em porcentagens variáveis no intestino de diferentes espécies e facilmente identificadas pela microscopia eletrônica, devido à sua borda em escova incomum. Pesquisas mostram que elas transportam antígenos através da mucosa até o tecido linfoide, onde ocorrem as respostas imunitárias.⁽⁷¹⁾

Em humanos, translocação além de nódulos linfáticos raramente tem sido estudada. O principal impacto fisiológico da migração das bactérias além dos nódulos linfáticos até o ducto torácico seria a passagem através do sistema reticuloendotelial do fígado, que atuaria como filtro de toxinas e bactérias. Alguns autores têm relatado translocação de toxina através do ducto torácico em pacientes com falência sistêmica de órgãos.⁽⁷²⁾ Em modelos experimentais com grande injúria, tem sido observada predominância de translocação via veia porta, demonstrando bactérias na circulação porta após sua detecção em grande quantidade nos linfonodos mesentéricos. O cólon possui características de permeabilidade diferentes do intestino delgado, apresenta maior resistência elétrica e menor permeabilidade ao movimento passivo de íons. Estas características explicariam a maior suscetibilidade do intestino delgado à translocação bacteriana.⁽¹⁾

No trato digestório, as leveduras são encontradas como parte da microbiota normal, entretanto, sabe-se que alguns fatores, como imunossupressão do sistema imunológico e uso prolongado de antibióticos, favorecem o aumento das leveduras presentes no intestino. Assim, a colonização fúngica abundante associada a lesões da mucosa intestinal pode contribuir para translocação de leveduras

provenientes do intestino. Outros fatores que facilitam a translocação destes microrganismos são terapia com antibióticos, obstrução intestinal, medicações citotóxicas, hiperpirexia e alimentação parenteral.⁽⁷³⁾ O principal mecanismo de defesa contra fungos é desenvolvido pelos fagócitos, que os destroem por meio da produção de óxido nítrico e de outros componentes secretados por essas células. Adicionalmente, há participação de IFN- γ , aumentando a função de neutrófilos e macrófagos, não havendo evidências de atividade citotóxica por células T CD8+. Portanto, pacientes que apresentam neutropenia (menos de 500 neutrófilos/mm³) ou que tenham deficiência da imunidade celular cursam com frequência com micoses recorrentes e ocasionalmente desenvolvem formas graves e profundas.⁽⁷⁴⁾

Apesar da infecção por *Candida albicans* causar habitualmente infecções leves e sem maiores consequências, pacientes imunossuprimidos não apresentam apenas alta prevalência da infecção por *C. albicans*, mas também envolvimento de esôfago, estômago e intestino, sendo comuns infecções recorrentes. É consenso que a maior parte das candidemias é precedida pelo evento de colonização do próprio paciente pela mesma espécie de levedura responsável pela infecção. Em crianças que apresentam alteração na resposta imune celular e distúrbios endócrinos múltiplos, o quadro raro de candidíase mucocutânea crônica é descrito. Nessas crianças observam-se diminuição da resposta Th1 e lesões cutâneas, de mucosas e ungueais graves.⁽⁷⁵⁾

Gianotti et al.⁽⁷⁶⁾ avaliaram a translocação de *C. albicans* através da parede intestinal em grupo de vilosidades com diferentes níveis de perfusão sanguínea e concluíram que quanto maior o fluxo sanguíneo para as vilosidades, menor lesão ocorre na mucosa e menor é o índice encontrado de translocação de *C. albicans*. Colombo et al.⁽⁷⁷⁾ relataram caso de paciente não neutropênico HIV-positivo que apresentava candidemia cuja origem pareceu ter sido via translocação pelo trato digestório. Além destes, estudos com ratos demonstram que a hipóxia é fator para disseminação extraintestinal de *C. albicans*.⁽⁷⁸⁾

CONCLUSÕES

Diante do observado, fazem-se necessários estudos para melhor se conhecer a associação da esquistossomose crônica com outros processos infecciosos, a fim de se obterem estratégias que busquem novos instrumentos de controle da doença crônica e de suas ações no organismo humano; e, assim, diminuir a morbidade e mortalidade pelo *Schistosoma mansoni* e doenças associadas.

A esquistossomose crônica parece possuir fatores favoráveis para a estimulação da translocação microbiana, como alterações imunológicas e da mucosa intestinal, ovos espiculados que rompem a mucosa intestinal e disfunção

nutricional. Entretanto, estudos experimentais são de extrema importância para comprovar este fenômeno na esquistossomose, através da análise microbiológica de fragmentos dos linfonodos mesentéricos, órgãos, sangue porta e periférico; correlacionando com os microrganismos da microbiota do trato digestório.

Abstract

Bacterial translocation (TB) is the passage of viable micro-organisms and endotoxins through the mucosa and own lamina of the digestive tract to the mesenteric lymph nodes and other organs. For that TB occurs, there is need, isolated or set, of factors as weakened immune system, alteration of the microbiota and break the defensive barrier of the intestinal mucosa. Despite numerous reports of bacterial diseases in schistosomiasis, there were no studies to elucidate the presence of TB, consequently, infection and sepsis in chronic disease, even after splenectomy. Schistosomiasis can cause alterations in the immune system, damage to the intestine, portal system and mesenteric lymph nodes. Sex and reduction in weight gain may influence the inflammatory response against Schistosoma mansoni and favor secondary infections. These factors may influence the presence of TB, however, do experimental studies are needed to confirm this hypothesis.

Keywords

Bacteria; Bacteremia; Infection; Parasitic diseases; Disease prevention; Sepsis

REFERÊNCIAS

- Wiest R, Rath HC. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 Jun;17(3):397-425.
- Nikitenko VI, Stadnikov AA, Kopylov VA. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract in healthy and injured rats. *J Wound Care*. 2011 Mar; 20(3):114-22.
- Marchetti G, Cozzi-Lepri A, Merlini E, Bellistri GM, Castagna A, Galli M, et al; ICONA Foundation Study Group. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4+ cell count. *AIDS*. 2011 Jul 17;25(11):1385-94.
- Suzuki S, Kitazawa T, Ota Y, Okugawa S, Tsukada K, Nukui Y, et al. Dengue hemorrhagic shock and disseminated candidiasis. *Intern Med*. 2007;46 (13):1043-6.
- Muniz-Junqueira MI, Tosta CE, Prata A. Salmonelose septicêmica prolongada associada à esquistossomose: evolução do conhecimento e mecanismos imunopatogênicos. *Rev da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2009; 42: 436-45.
- Teixeira R, Coelho PM, Brasileiro Filho G, Azevedo Junior GM, Serufo JC, Pfeilsticker FJ, et al. Pathogenic aspects of pyogenic liver abscess associated with experimental schistosomiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2001 May-Jun;64(5-6):298-302.
- Sánchez-Olmedo JI, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez J, Travado-Soria P. Schistosoma mansoni and Staphylococcus aureus bacteremia: a deadly association. *Intensive Care Med*. 2003 Jul;29(7):1204.
- Elias D, Akuffo H, Thors C, Pawlowski A, Britton S. Low dose chronic Schistosoma mansoni infection increase susceptibility to Mycobacterium bovis BCG infection in mice. *Clin Exp Immunol*. 2005 Mar;139(3):398-404.
- Wilson RA. The saga of schistosome migration and attrition. *Parasitology*. 2009 Oct;136(12):1581-92.
- Ferraz AA, Campos JM, Júnior JG, DeAlbuquerque AC, Ferraz EM. Gut bacterial translocation and postoperative infections: a prospective study in schistosomal patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005;6(2):197-201.
- Schramm G, Haas H. Th2 immune response against Schistosoma mansoni infection. *Microbes Infect*. 2010 Nov;12(12-13):881-8.
- Levinson W. *Microbiologia médica e imunologia*. 10rd ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.
- Pearce EJ, Macdonald AS. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat Rev Immunol*. 2002 Jul;2(7):499-511.
- Escobedo G, Roberts CW, Carrero JC, Morales-Montor J. Parasite regulation by host hormones: an old mechanism of host exploitation? *Trends Parasitol*. 2005 Dec;21(12):588-93.
- Naus CW, van Remoortere A, Ouma JH, Kimani G, Dunne DW, Kamerling JP, et al. Specific antibody responses to three schistosome-related carbohydrate structures in recently exposed immigrants and established residents in an area of Schistosoma mansoni endemicity. *Infect Immun*. 2003 Oct;71(10):5676-81.
- Teles HM. Geographic distribution of Schistosoma mansoni transmitter snail species in State of São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005 Sep-Oct;38(5):426-32. [Article in Portuguese].
- Katz N, Almeida K. Esquistossomose, xistosa, barriga d'água. *Ciência e Cultura* 2003;55:38-43.
- Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Esquistossomose. Brasília, DF; 2009.
- Teles HM, Pereira PA, Richinitti LM. Distribuição de Biomphalaria (Gastropoda, Planorbidae) nos Estados do Rio Grande do Sul e Santa Catarina, Brasil. *Rev Saude Publica*. 1991 Oct;25(5):350-2.
- Ferreira ILM, Silva TPT. Mortalidade por esquistossomose no Brasil: 1980-2003. *Rev. Patol. Tropical*. 2007 jan/abr.; 36(1):67-74.
- Araújo KCGM, Rosa e Silva C, Barbosa CS, Ferrari TCA. Clinical-epidemiological profile of children with schistosomal myeloradiculopathy attended at the Instituto Materno-Infantil de Pernambuco. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006;101 (Suppl. I):149-56.
- Gonçalves F, Coutinho A, Santana W, Barbosa CS. Episodic acute schistosomiasis in Ilha de Itamaracá, state of Pernambuco (Brazil). *Cad Saude Publica*. 1991 Jul-Sep;7(3):424-5. [Article in Portuguese].
- Barbosa CS, Pieri OS, da Silva CB, Barbosa FS. Ecoepidemiology of urban schistosomiasis in Itamaracá Island, Pernambuco, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2000 Aug;34(4):337-41. [Article in Portuguese]
- Barbosa CS, Araújo KC, Antunes L, Favre T, Pieri OS. Spatial distribution of schistosomiasis foci in Itamaracá Island, Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(5 Suppl 1):79-83.
- Barbosa CS, Domingues AL, Abath F, Montenegro SM, Guida U, Carneiro J, et al. An outbreak of acute schistosomiasis at Porto de Galinhas beach, Pernambuco, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2001 May-Jun;17(3):725-8. [Article in Portuguese].
- Samico MJA. Estudo da distribuição dos planorbídeos transmissores do S. mansoni em Piedade, Jaboatão dos Guararapes, PE. Recife, 1989. Monografia (Bacharelado) - Faculdade de Filosofia do Recife, PE; 1989.
- Neves DP, Melo AL, Linardi PM, et al. Parasitologia humana. 11ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2005.
- Rey L. Parasitologia. Parasitos e Doenças Parasitárias do Homem nas Américas e na África. 2ª ed. Guanabara Koogan; 2000.
- Bottieau E, Clerinx J, de Vega MR, Van den Enden E, Colebunders R, Van Esbroeck M, et al. Imported Katayama fever: clinical and biological features at presentation and during treatment. *J Infect*. 2006 May;52(5):339-45.
- Domingues ALC, Domingues LAW. Forma intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica. In: Malta J. (Ed). Esquistossomose mansônica. Recife: Ed. Universitária da UFPE; 1994.
- Lambertucci JR. Acute schistosomiasis mansoni: revisited and reconsidered. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010 Jul;105(4):422-35.
- Hatz CF. Schistosomiasis: an underestimated problem in industrialized countries? *J Travel Med*. 2005 Jan-Feb;12(1):1-2.
- Cheever AW, Hoffmann KF, Wynn TA. Immunopathology of schistosomiasis mansoni in mice and men. *Immunol Today*. 2000 Sep;21(9):465-6.
- Melo A, Coelho P. Schistosoma mansoni. Parasitologia Humana, São Paulo: Ed. Atheneu;2005.

35. Dessein AJ, Hillaire D, Elwali NE, Marquet S, Mohamed-Ali Q, Mirghani A, et al. Severe hepatic fibrosis in *Schistosoma mansoni* infection is controlled by a major locus that is closely linked to the interferon-gamma receptor gene. *Am J Hum Genet.* 1999 Sep;65(3):709-2.
36. Barsoum R. The changing face of schistosomal glomerulopathy. *Kidney Int.* 2004 Dec;66(6):2472-84.
37. Poggensee G, Feldmeir H. Female genital schistosomiasis: Facts and Hypothesis. *Acta Trop.* 2001 Jun 22;79(3):193-210.
38. Pordeus LC, Aguiar LR, Quinino LR, Barbosa CS. A ocorrência das formas aguda e crônica da esquistossomose mansônica no Brasil no período de 1997 a 2006: uma revisão de literatura. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2008 Jul-set, Brasília, 17(3):163-75.
39. Abbas AK, Lichtman AH. *Imunologia Celular e Molecular.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
40. Grzych JM, Pearce E, Cheever A, Caulada ZA, Caspar P, Heiny S, et al. Egg deposition is the major stimulus for the production of Th2 cytokines in murine schistosomiasis mansoni. *J Immunol.* 1991 Feb 15;146(4):1322-7.
41. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:683-765.
42. Silveira AM, Gazzinelli G, Alves-Oliveira LF, Bethony J, Gazzinelli A, Carvalho-Queiroz C, et al. Human schistosomiasis mansoni: intensity of infection differentially affects the production of interleukin-10, interferon-gamma and interleukin-13 by soluble egg antigen or adult worm antigen stimulated cultures. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004 Sep;98(9):514-9.
43. Kos FJ, Engleman EG. Immune regulation: a critical link between NK cells and CTLs. *Immunol Today.* 1996 Apr;17(4):174-6.
44. Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol.* 2002 Mar;2(3):151-61.
45. Wakkach A, Fournier N, Brun V, Breitmayer JP, Cottrez F, Groux H. Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory 1 cell differentiation in vivo. *Immunity.* 2003 May;18(5):605-17.
46. Steinfelder S, Andersen JF, Cannons JL, Feng CG, Joshi M, Dwyer D, et al. The major component in schistosome eggs responsible for conditioning dendritic cells for Th2 polarization is a T2 ribonuclease (omega-1). *J Exp Med.* 2009 Aug 3;206(8):1681-90.
47. Amadori A, Zamarchi R, De Silvestro G, Forza G, Cavatton G, Danieli GA, et al. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nat Med.* 1995 Dec;1(12):1279-83.
48. Grossman CJ, Rossele GA, Mendenhall CL. Sex steroid regulation of autoimmunity. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991;40(4-6):649-59.
49. Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Feb;103(2 Pt 1):282-8.
50. Grossman CJ, Nienaber M, Mendenhall CL, Hurlbut P, Roselle GA, Rouster S, Weber N, Schmitt G, Gartside PS. Sex differences and the effects of alcohol on immune response in male and female rats. *Alcohol Clin Exp. Res.* 1993;17(4):832-40.
51. Luchetti CG, Solano ME, Sander V, Arcos ML, Gonzalez C, Di Girolamo G, et al. Effects of dehydroepiandrosterone on ovarian cystogenesis and immunofunction. *J Reprod Immunol.* 2004 Dec;64(1-2):59-74.
52. Art W, Hewison M. Hormones and immune function: implications of aging. *Aging Cell.* 2004 Aug;3(4):209-16.
53. Lansoud-Soukate J, Leonardelli J, Torpier G, Croix D, Capron A. Role of *Schistosoma mansoni* bilharziasis in male hypogonadism. *Pathol Biol (Paris).* 1991 Sep;39(7):681-5. [Article in French].
54. Kasilima YS, Wango EO, Kigundu CS, Mutayoba BM, Nyindo M. Plasma bioactive LH and testosterone profiles in male New Zealand rabbits experimentally infected with *Schistosoma mansoni*. *Acta Trop.* 2004 Nov-Dec;92(3):165-72.
55. Saad AH, Abdelbaky A, Osman AM, Abdallah KF, Salem D. Possible role of *Schistosoma mansoni* infection in male hypogonadism. *J Egypt Soc Parasitol.* 1999 Aug;29(2):307-23.
56. Shiff CJ, Cmelik SH, Ley HE, Kriel RL. The influence of human skin lipids on the cercarial penetration responses of *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni*. *J Parasitol.* 1972 Jun;58(3):476-80.
57. Naus CW, van Remoortere A, Ouma JH, Kimani G, Dunne DW, Kamerling JP, et al. Specific antibody responses to three schistosome-related carbohydrate structures in recently exposed immigrants and established residents in an area of *Schistosoma mansoni* endemicity. *Infect Immun.* 2003 Oct;71(10):5676-81.
58. Remoué F, To Van D, Schacht AM, Picquet M, Garraud O, Vercruyse J, et al. Gender-dependent specific immune response during chronic human schistosomiasis haematobia. *Clin Exp Immunol.* 2001 Apr;124(1):62-8.
59. Nakazawa M, Fantappie MR, Freeman GL Jr, Eloi-Santos S, Olsen NJ, Kovacs WJ, et al. *Schistosoma mansoni*: susceptibility differences between male and female mice can be mediated by testosterone during early infection. *Exp Parasitol.* 1997 Mar;85(3):233-40.
60. Kaper JB, Sperandio V. Bacterial cell-to-cell signaling in the gastrointestinal tract. *Infect Immun.* 2005 Jun;73(6):3197-209.
61. Dunne C. Adaptation of bacteria to the intestinal niche: probiotics and gut disorder. *Inflamm Bowel Dis.* 2001 May;7(2):136-45.
62. Vaughan EE, Schut F, Heilig HG, Zoetendal EG, de Vos WM, Akkermans AD. A molecular view of the intestinal ecosystem. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2000 Mar;1(1):1-12.
63. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine", held in Paris, June 9-14, 2002. *Am J Clin Nutr.* 2003 Oct;78(4):675-83.
64. Nicoli JR. Normal gastrointestinal microbiota in domestic animals and human beings. *Enferm. Infec Microbiol Clin.* 1995;15:183-90.
65. McFarland LV. Normal flora: diversity and functions. *Microb Ecol Health Dis* 2000;12:193-207.
66. Barbosa FH, Martins FS, Barbosa LPJ, Nicoli J.R. Microbiota indígena do trato gastrointestinal. *Rev Biol Ciênc da Terra.* 2010;10: 78-93.
67. Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. *Imunobiologia, o sistema imune na saúde e na doença.* 5ª ed. Artmed; 2002.
68. Steinberg SM. Bacterial translocation: what it is what it is not. *Am J Surg.* 2003 Sep;186(3):301-5.
69. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol.* 1995 Apr;3(4):149-54.
70. Rudles C, Lin DH. Nutrition and the immune system of the gut. *Nutrition.* 1998 Jul-Aug;14(7-8):573-9.
71. Brandtzaeg P. Development and basic mechanisms of human gut immunity. *Rev de Nutrição* 1998;56: p. 5-18.
72. Deitch EA. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg.* 1992 Aug;216(2):117-34.
73. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF. The process of microbial translocation. *Annals of Surgery* 1990; 212: 496-510.
74. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol.* 2004 Jan;4(1):1-23.
75. Liic D. New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2002 Apr;15(2):143-7.
76. Gianotti L, Alexander JW, Fukushima R, Childress CP. Translocation of *Candida albicans* is related to the blood flow of individual intestinal villi. *Circ Shock.* 1993 Aug;40(4):250-7.
77. Colombo AL, Branchini ML, Geiger D, Schimidt AL, Pignatari AC, Fischman O. Gastrointestinal translocation as a possible source of candidemia in an AIDS patient. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1996 May-Jun;38(3):197-200.
78. Kim AS, Garni RM, Henry-Stanley MJ, Bendel CM, Erlandsen SL, Wells CL. Hypoxia and extraintestinal dissemination of *Candida albicans* yeast forms. *Shock.* 2003 Mar;19(3):257-62.

Correspondência

Kedma de Magalhães Lima

: Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF
 Colegiado de Enfermagem - Campus Petrolina – Centro
 Av. José de Sá Maniçoba, S/N, Cx. Postal 252
 56304-205 – Petrolina, PE, Brasil