

aetiology and the entity of liver damage. *Dig Liver Dis* 2010;42:200-204.

4. Lee S, Son SC, Han MJ, *et al.* Increased intestinal macromolecular permeability and urine nitrite excretion associated with liver cirrhosis with ascites. *World J Gastroenterol* 2008;14:3884-3890.
5. Mão de Ferro S, Salazar M, Machado M, *et al.* Permeabilidade intestinal em doentes com cirrose hepática: correlação com endotoxemia e níveis circulantes de TNF α , IL - 1 e IL - 6. *GE - J Port Gastroenterol* 2011;18:66-72.
6. Zuckerman MJ, Menzies IS, Ho H, *et al.* Assessment of intestinal permeability and absorption in cirrhotic patients with ascites using combined sugar probes. *Dig Dis Sci* 2004;49:621-626.
7. Bauer TM, Steinbruckner B, Brinkmann FE, *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2962-2967.
8. Hendriks HJ, van Kreel B, Forget PP. Effects of therapy with lansoprazole on intestinal permeability and inflammation in young cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:260-265.

Arsénio Santos¹

¹Internista; **Local de trabalho:** Hospitais da Universidade de Coimbra – Portugal; **E-mail:** arsenio.santos@sapo.pt.

Permeabilidade Intestinal e Endotoxemia na Cirrose Hepática

Intestinal Permeability and Endotoxemia in Liver Cirrhosis

Em Hepatologia, a permeabilidade intestinal, translocação bacteriana, endotoxemia e correspondente resposta imunológica são actualmente temas interessantes de investigação. Este interesse está directamente relacionado com as suas propostas implicações em áreas como a fisiopatologia da hipertensão portal, esteatohepatite e ocorrência de infecções, entre outras. As infecções bacterianas constituem uma causa significativa de morbidade e mortalidade em doentes com cirrose hepática, sendo que a hemorragia gastrointestinal e a gravidade da doença hepática são factores preditivos independentes da sua incidência. A translocação bacteriana e atenuação da resposta imunológica foram considerados como mecanismos implicados, particularmente na peritonite bacteriana espontânea (PBE)¹.

A endotoxemia na cirrose hepática com hemorragia digestiva foi primeiro descrita em 1977². No entanto ainda não há consenso na literatura sobre o papel das alterações da permeabilidade intestinal nos doentes com cirrose³. Alguns resultados discordantes poderão estar relacionados com diferenças metodológicas, nomeadamente a dimensão das amostras e utilização de testes diferentes para avaliar a permeabilidade intestinal^{3,4}.

Um teste utilizado é o de lactulose/manitol que se demonstrou estar elevado na cirrose hepática, particularmente na doença avançada⁵. Também com a utilização de ⁵¹Cr-EDTA verificou-se que o aumento da permeabilidade intestinal foi um achado comum em 52 doentes com cirrose, especialmente com doença mais avançada³. Outro teste interessante analisa a permeabilidade do polietilenoglicol, que tem características e propriedades químicas semelhantes à estrutura das endotoxinas, e que também permitiu determinar um aumento da permeabilidade intestinal na cirrose com ascite⁶.

Num estudo recente de 113 doentes com cirrose hepática internados por hemorragia digestiva o índice de permeabilidade intestinal, no dia seguinte à admissão, correlacionou-se de forma significativa com a endotoxemia e a ocorrência de infecções⁷.

Na investigação publicada no artigo “Permeabilidade intestinal em doentes com cirrose hepática: correlação com endotoxemia e níveis de TNF α , IL - 1 e IL - 6”⁸, que lemos com muito interesse, os autores propuseram-se a esclarecer melhor a interacção entre os diferentes eventos relacionados com a endotoxemia/translocação bacteriana e também a correlação com a evolução clínica dos doentes. Os resultados em parte inconclusivos poderão estar relacionados com a selecção de controlos com potencial patologia gastrointestinal. A este respeito os autores acabam por salientar a possível interferência da utilização de inibidores da bomba de protões (IBP) na permeabilidade intestinal.

Relativamente ao risco da utilização de IBP, tem sido descrita uma maior prevalência de infecções/PBE devida a provável hiperproliferação bacteriana e aumento consequente da sua translocação, mas em estudos retrospectivos e com diferentes critérios,⁹ pelo que parecem ainda necessários estudos prospectivos para estabelecer a causalidade.

Outros autores têm investigado particularmente as repercussões imunológicas e circulatórias da translocação bacteriana. O nosso serviço participou num estudo sobre a imunidade inata na cirrose hepática compensada de etiologia etilica, em que se demonstrou aumento dos níveis séricos de sCD14, lipopolissacarídeo (LPS) e proteína de ligação a LPS, bem como atenuação da resposta imune inata mediada por *toll-like receptor 2* em monócitos do sangue periférico, que apresentaram menor produção constitucional de factor de necrose tumoral α ¹⁰. Relativamente a alterações circulatórias na cirrose hepática, é de realçar um estudo em que se verificou associação da presença de ADN bacteriano a disfunção endotelial intrahepática, traduzida por maior elevação pós-prandial do gradiente de pressão venoso hepático, bem como diminuição da tensão arterial e da resistência vascular sistémica¹¹.

REFERÊNCIAS

1. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26-42.
2. Clemente C, Bosch J, Rodes J, *et al.* Functional renal failure and haemorrhagic gastritis associated with endotoxaemia in cirrhosis. *Gut* 1977;18:556-560.

3. Scarpellini E, Valenza V, Gabrielli M, *et al.* Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed? *Am J Gastroenterol* 2010;105:323-327.
4. Kalaitzakis E, Johansson JE, Bjarnason I, *et al.* Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without ascites. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:326-330.
5. Pascual S, Such J, Esteban A, *et al.* Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1482-1486.
6. Lee S, Son SC, Han MJ, *et al.* Increased intestinal macromolecular permeability and urine nitrite excretion associated with liver cirrhosis with ascites. *World J Gastroenterol* 2008;14:3884-3890.
7. Kim BI, Kim HJ, Park JH, *et al.* Increased intestinal permeability as a predictor of bacterial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;26:550-557.
8. Mão de Ferro S, Salazar M, Machado M, *et al.* Permeabilidade intestinal em doentes com cirrose hepática: correlação com endotoxemia e níveis circulantes de TNF α , IL - 1 e IL - 6. *GE - J Port Gastrenterol* 2011;18:66-72.
9. Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, *et al.* Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1130-1134.
10. Pimentel-Nunes P, Roncon-Albuquerque R Jr, Goncalves N, *et al.* Attenuation of toll-like receptor 2-mediated innate immune response in patients with alcoholic chronic liver disease. *Liver Int* 2010;30:1003-1011.
11. Bellot P, García-Pagán JC, Francés R, *et al.* Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;52:2044-2052.

Helder Cardoso¹

¹Gastrenterologista; **Local de trabalho:** Serviço de gastrenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e do Hospital de São João, Porto – Portugal; **E-mail:** hc@sapo.pt

Permeabilidade intestinal em doentes com cirrose hepática: correlação com endotoxémia e níveis circulantes de TNF α , IL-1, E IL-6

Intestinal Permeability in Patients with liver Cirrhosis: Correlation With Endotoxemia and Circulating Levels of TNF α , IL-1, E IL-6

Em resposta às cartas aos editores publicadas pelos Sr. Dr. Helder Cardoso e do Dr. Arsénio Santos:

Os autores agradecem as reflexões e comentários ao artigo efectuados por Cardoso H. e Santos A.

O aumento da permeabilidade intestinal e translocação bacteriana têm sido implicados na etiopatogénese e nas complicações da cirrose hepática, com resultados por vezes conflituosos¹. O objectivo do nosso trabalho foi avaliar, com um estudo caso-controlo, a permeabilidade intestinal, endotoxemia e resposta imunológica em indivíduos com cirrose hepática compensada. O principal resultado do estudo foi a confirmação de permeabilidade intestinal aumentada nos indivíduos cirróticos e aumento significativo das citocinas circulantes.

Tal como foi dito por Cardoso H. e Santos A. a maior questão do trabalho é o achado inesperado de um aumento da permeabilidade no grupo dos controlos, que colocam dúvidas em relação ao teste escolhido para a avaliação da permeabilidade intestinal ou em relação aos critérios de selecção deste grupo.

A opção pelo teste da lactulose/manitol (*Lac/Man*) deve-se ao facto de este ser um teste bem estabelecido e utilizado na avaliação de várias patologias com resultados reprodutíveis e fiáveis, com a vantagem de ser um teste não invasivo, simples e seguro e de já ter sido previamente utilizado na avaliação de doentes com cirrose hepática^{2,3}.

Em relação à escolha do grupo controlo esta foi influenciada pelo desenho inicial do estudo que incluía a análise histológica e ultra-estrutural da mucosa duodenal⁴. Por problemas metodológicos de avaliação e valorização das alterações encontradas, esta análise não foi efectuada mas o grupo controlo foi constituído, tal como planeado, por indivíduos que necessitassem de ser submetidos a endoscopia digestiva alta e que preenchessem os critérios estabelecidos.

A razão para este aumento na permeabilidade no grupo controlo não é clara e não poderá ser explicada pela heterogeneidade do grupo controlo uma vez que, nos vários trabalhos em que este teste foi utilizado, o grupo controlo tem valores de permeabilidade muito baixos, sendo utilizado como cut-of um *ratio Lac-Man* < 0,03⁵.

O consumo de inibidores da bomba de prótons foi associado a hiperproliferação bacteriana⁶ e a aumento do risco de peritonite bacteriana espontânea⁷ em cirróticos mas a sua acção na permeabilidade intestinal em indivíduos não cirróticos ainda não foi avaliada.

A hipótese colocada por Santos A. de que o aumento da permeabilidade intestinal nos controlos possa ser explicada pela não exclusão do consumo de álcool parece-nos menos provável dado que foi critério de exclusão para os controlos um consumo superior a 20 g/dia, quantidade que não tem sido associada a aumento da permeabilidade intestinal.

Concordamos com o Dr. Pimentel-Nunes quando no seu editorial refere que “a infecção é cada vez mais uma causa de mortalidade nos doentes cirróticos” e de serem “necessários estudos nesta área que procurem perceber a fisiopatologia dos fenómenos de permeabilidade/ endotoxémia/ inflamação/ infecção