

## Permeabilidade Intestinal em Doentes com Cirrose Hepática: Alguns Factos, Muitas Dúvidas

### *Intestinal Permeability in Patients with Liver Cirrhosis: Some Facts, Many Doubts*

O aumento da permeabilidade intestinal nos indivíduos com cirrose hepática, aumentando a possibilidade de translocação bacteriana que, por sua vez, desencadeia a resposta imunológica do organismo, com produção de citocinas que intervêm na fisiopatologia da doença hepática, é um tema actual mas ainda controverso<sup>1</sup>.

Para o aumento da permeabilidade intestinal no doente cirrótico poderão concorrer vários factores: a hipertensão portal, pois foram experimentalmente demonstrados em ratos sujeitos a hipertensão portal aguda a invasão por bactérias dos gânglios linfáticos mesentéricos, a diminuição da actividade enzimática da bordadura em escova enterocitária e o aumento da permeabilidade intestinal avaliada pelo teste da fenolssulfataleína<sup>2</sup>, as lesões induzidas pelo álcool na mucosa intestinal, no caso da cirrose alcoólica, e o aumento da proliferação bacteriana no lúmen intestinal. O conjunto destas alterações terá como consequência a translocação bacteriana, com consequente concentração elevada de endotoxinas na circulação portal e sistémica e com aumento do número de infecções, nomeadamente a peritonite bacteriana espontânea. A libertação de endotoxinas activa os macrófagos hepáticos, desencadeando a libertação de citocinas inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , e a produção de radicais livres, óxido nítrico e outros, que induzem lesão tecidual, nomeadamente inflamação e fibrose do fígado<sup>3</sup>. As citocinas poderão contribuir para aumentar ainda mais a permeabilidade intestinal, promovendo a translocação bacteriana através da parede intestinal, entrando-se num ciclo vicioso<sup>4</sup>.

Não é fácil a comparação entre os vários estudos que avaliaram a permeabilidade intestinal na cirrose pois eles diferem quanto à metodologia, com uma grande variabilidade dos testes utilizados e heterogeneidade das populações estudadas, e quanto à interpretação dos resultados em função do *score* de *Child-Pugh*, do grau de hipertensão portal e de complicações como ascite, peritonite bacteriana espontânea ou encefalopatia hepática<sup>1</sup>.

Susana Mão de Ferro *et al*<sup>5</sup> realizaram um estudo caso-controlo cujos resultados traduzem, nos doentes cirróticos, aumento da permeabilidade intestinal, aumento da endotoxemia e elevação significativa das citocinas circulantes, nomeadamente IL - 1, IL - 6 e TNF- $\alpha$ . Contudo, verifica-se que o grupo de controlo apresentou igualmente aumento da permeabilidade intestinal e da endotoxemia, mas sem aumento das citocinas circulantes.

O aumento da relação entre as taxas de recuperação na urina de lactulose e de manitol (relação *Lac/Man*), tradu-

zindo aumento da permeabilidade intestinal, foi também encontrada noutros estudos realizados em cirróticos, correlacionando-se com a existência de consumo alcoólico e de hipertensão portal<sup>3</sup> e com a presença de ascite<sup>6</sup>.

Curiosamente, o resultado do teste *Lac/Man* foi de  $0,16 \pm 0,11$  nos casos e de  $0,40 \pm 0,38$  nos controlos ( $p = 0,02$ ), ou seja, significativamente superior nos controlos. Ora, se o resultado obtido nos doentes cirróticos se enquadra no esperado, já o obtido no grupo de controlo é, como os próprios autores salientam, de interpretação difícil. Julgamos não estar em causa a fiabilidade do método utilizado para avaliar a permeabilidade intestinal pois o teste *Lac/Man* é adequado para este tipo de estudos precisamente por ser simples, não invasivo, objectivo, fiável, reprodutível e sem contra-indicação<sup>1</sup>. Por outro lado, o aumento da permeabilidade intestinal detectado no grupo de controlo não é um achado isolado, pois é consistente com o aumento da endotoxemia também verificado no mesmo grupo.

A extrema variabilidade dos resultados encontrados e a ausência de um padrão, que são referidas pelos autores, poderão ser explicadas pela pequena dimensão dos grupos estudados e, no caso do grupo de doentes com cirrose, pela sua heterogeneidade, nomeadamente quanto à etiologia da doença hepática, quanto à sua gravidade e quanto ao grau de hipertensão portal.

A hipótese dos autores para o achado paradoxal de elevada permeabilidade intestinal no grupo de controlo, relacionando-a com a toma de inibidores da bomba de prótons (IBP's), carece de confirmação. Se é verdade que os IBP's causam hiperproliferação bacteriana no intestino de doentes cirróticos<sup>7</sup>, não há prova de que aumentem a permeabilidade intestinal; ao contrário, o seu uso prolongado em doentes com fibrose quística permitiu diminuir a permeabilidade intestinal inicialmente aumentada<sup>8</sup>.

Embora a ingestão de álcool aparentemente não ultrapassasse o máximo de 20 g/dia no grupo de controlo, a sua avaliação através de inquérito não é infalível, pelo que este factor deve também ser considerado.

Em conclusão, este estudo confirma o aumento, nos doentes com cirrose hepática, da permeabilidade intestinal, dos níveis de endotoxinas circulantes e da resposta imunológica traduzida pelo aumento dos níveis séricos de IL - 1, IL - 6 e TNF- $\alpha$ . A correlação destas alterações com as diferentes etiologias da cirrose hepática e com o grau de hipertensão portal exigiria o estudo de maior número de doentes. A influência dos IBP's na permeabilidade intestinal e na translocação bacteriana justifica também futuros estudos.

#### REFERÊNCIAS

1. Ancel D, Barraud H, Peyrin-Biroulet L, *et al*. Perméabilité intestinale et cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:460-468.
2. Hashimoto N, Ohyanagi H. Effect of acute portal hypertension on gut mucosa. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1567-1570.
3. Cariello R, Federico A, Sapone A, *et al*. Intestinal permeability in patients with chronic liver diseases: It's relationship with the

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 $\alpha$ , 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 Santos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Internista; **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)<sup>1</sup>.

A endotoxemia na cirrose hepática com hemorragia digestiva foi primeiro descrita em 1977<sup>2</sup>. No entanto ainda não há consenso na literatura sobre o papel das alterações da permeabilidade intestinal nos doentes com cirrose<sup>3</sup>. Alguns resultados discordantes poderão estar relacionados com diferenças metodológicas, nomeadamente a dimensão das amostras e utilização de testes diferentes para avaliar a permeabilidade intestinal<sup>3,4</sup>.

Um teste utilizado é o de lactulose/manitol que se demonstrou estar elevado na cirrose hepática, particularmente na doença avançada<sup>5</sup>. Também com a utilização de <sup>51</sup>Cr-EDTA verificou-se que o aumento da permeabilidade intestinal foi um achado comum em 52 doentes com cirrose, especialmente com doença mais avançada<sup>3</sup>. 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 ascite<sup>6</sup>.

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 infecções<sup>7</sup>.

Na investigação publicada no artigo “Permeabilidade intestinal em doentes com cirrose hepática: correlação com endotoxemia e níveis de TNF $\alpha$ , IL - 1 e IL - 6”<sup>8</sup>, 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 prótons (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,<sup>9</sup> 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  $\alpha$ <sup>10</sup>. 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 sistémica<sup>11</sup>.

## 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.