

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

no doente cirrótico de maneira a ser possível a estratificação do risco e eventuais intervenções terapêuticas²⁸. O nosso trabalho, financiado por bolsa de investigação da Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia pretendeu contribuir para o esclarecimento desta questão tão pertinente e actual.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Juby LD, Rothwell J, Axon AT. Lactulose/mannitol test: an ideal screen for celiac disease. *Gastroenterology* 1989;96:79-85.
3. Vilela EG, Torres HO, Ferrari ML, *et al.* Gut permeability to lactulose and mannitol differs in treated Crohn's disease and celiac disease patients and healthy subjects. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:1105-1109.
4. Such J, Guardiola JV, de Juan J, *et al.* Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:371-376.
5. Secondulfo M, Iafusco D, Carratu R, *et al.* Ultrastructural mucosal alterations and increased intestinal permeability in non-celiac, type I diabetic patients. *Dig Liver Dis* 2004;36:35-45.
6. 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.
7. 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.
8. Pimentel-Nunes P. Permeabilidade intestinal endotoxémia e inflamação na cirrose: Que correlação. *GE – J Port Gastroenterol* 2011;18:64-65.

Susana Mão de Ferro¹; Maria Salazar³; Mariana Machado²; Fernando Ramalho²; Helena Cortez Pinto²

Serviços de Gastrenterologia; ¹IPOLFG, EPE; ²Hospital de Santa Maria; ³Hospital da Força Aérea