

# Permeabilidade Intestinal em Doentes com Cirrose Hepática: Correlação com Endotoxemia e Níveis Circulantes de TNF $\alpha$ , IL - 1 e IL - 6

## *Intestinal Permealibility in Patients with Liver Cirrhosis: Correlation with Endotoxemia and Circulating Levels of TNF $\alpha$ , IL - 1 and IL - 6*

Susana Mão de Ferro<sup>1</sup>, Maria Salazar<sup>3</sup>, Mariana Machado<sup>2</sup>, Fernando Ramalho<sup>2</sup>, Helena Cortez Pinto<sup>2</sup>

**RESUMO | INTRODUÇÃO:** A permeabilidade intestinal (PI) aumentada pode contribuir para a patogénese da cirrose hepática (CH) por aumento da translocação bacteriana e endotoxemia, com consequente elevação dos mediadores inflamatórios. **OBJECTIVOS:** Avaliar em doentes com CH se existe aumento da PI, e como este se correlaciona com a endotoxemia, resposta imunológica e a sua influência no risco de desenvolvimento de complicações. **MÉTODOS:** 19 doentes com CH, sem consumo alcoólico activo, e 19 controlos sem evidência de CH. PI avaliada pelo teste da lactulose-manitol (*Lac-Man*). Níveis séricos de IL - 1, IL - 6 e TNF $\alpha$  e endotoxemia. **RESULTADOS:** Permeabilidade intestinal: *LAC/MAN*:  $0,16 \pm 0,11$  vs  $0,40 \pm 0,38$ ,  $p=0,02$  e endotoxemia:  $0,38 \pm 0,29$  vs  $0,28 \pm 0,15$  EU/mL, ns, nos doentes e controlos respectivamente, sugerindo permeabilidade intestinal aumentada em ambos os grupos. A PI não se correlacionou com os níveis de endotoxemia e indivíduos com varizes esofágicas não apresentaram maior aumento da PI. IL - 1:  $2,3 \pm 0,3$  vs.  $1,8 \pm 0,4$  pg/mL,  $p = 0,03$ , IL - 6:  $4,1 \pm 3,4$  vs.  $1,9 \pm 2,2$  pg/mL,  $p = 0,01$ ; e TNF $\alpha$ :  $6,2 \pm 2,1$  vs.  $3,7 \pm 3,7$  pg /mL,  $p = 0,001$ , nos doentes em relação aos controlos. **CONCLUSÕES:** Na cirrose hepática compensada, verificou-se PI e endotoxemia aumentada, sem correlação com a presença de varizes esofágicas. Observou-se aumento significativo das citocinas circulantes, sem contudo se correlacionarem com o grau de PI ou endotoxemia. *GE - J Port Gastroenterol 2011;18:66-72*

**PALAVRAS-CHAVE:** Cirrose hepática, permeabilidade intestinal, endotoxemia.

**ABSTRACT | INTRODUCTION:** Increased intestinal permeability (IP) may contribute to the pathogenesis of liver cirrhosis (LC), allowing for an increase in bacterial translocation and endotoxemia, with subsequent rise in inflammatory mediators. **AIMS:** To evaluate IP in patients with LC and its correlation with endotoxemia, cytokine response, and risk of complications. **METHODS:** 19 patients with LC, without active alcohol consumption, and 19 controls, without evidence of LC. IP was evaluated with the lactulose-manitol test (*Lac-Man*), and serum levels of endotoxaemia, IL - 1, IL - 6, and TNF $\alpha$ . **RESULTS:** Intestinal permeability: *LAC/MAN*:  $0.16 \pm 0.11$  vs  $0.40 \pm 0.38$ ,  $p=0.02$ , and endotoxaemia:  $0.38 \pm 0.29$  vs  $0.28 \pm 0.15$  EU/mL, ns, in patients and controls respectively, suggesting increased permeability in both groups. PI did not correlate with endotoxinemia and individuals with oesophageal varices did not present increased intestinal permeability. IL - 1:  $2.3 \pm 0.3$  vs.  $1.8 \pm 0.4$  pg/mL,  $p = 0.03$ , IL - 6:  $4.1 \pm 3.4$  vs.  $1.9 \pm 2.2$  pg/mL,  $p = 0.01$ ; TNF $\alpha$ :  $6.2 \pm 2.1$  vs.  $3.7 \pm 3.7$  pg /mL,  $p = 0.001$ , in patients and controls respectively. **CONCLUSIONS:** In compensated liver cirrhosis, intestinal permeability and endotoxaemia are increased, with no correlation with the presence of portal hypertension, although with a significant increase in circulating cytokines which did not correlate with the degree of intestinal permeability or endotoxaemia. *GE - J Port Gastroenterol 2011;18:66-72*

**KEYWORDS:** *Liver cirrhosis, intestinal permeability, endotoxaemia.*

Serviços de Gastroenterologia <sup>1</sup>IPOLFG, EPE, <sup>2</sup>Hospital de Santa Maria, <sup>3</sup>Hospital da Força Aérea; **Correspondência:** Susana Mão de Ferro, Serviço de Gastroenterologia, IPOLFG, EPE, R. Prof. Lima Basto 1099-023 Lisboa - Portugal; **E-mail:** smaodeferro@gmail.com; **Recebido para Publicação:** 31/03/2010 e **Aceite para Publicação:** 19/12/2010.

**INTRODUÇÃO**

Os indivíduos cirróticos apresentam múltiplas alterações intestinais, que parecem ser provocadas pelo agente causador da doença hepática (em especial o etanol) e/ou pelas alterações metabólicas provocadas pela doença. São reconhecidas alterações da permeabilidade intestinal<sup>1</sup>, da motilidade e da flora bacteriana do intestino<sup>2,3</sup>, bem como dos níveis de endotoxemia<sup>3</sup> e mediadores inflamatórios circulantes.

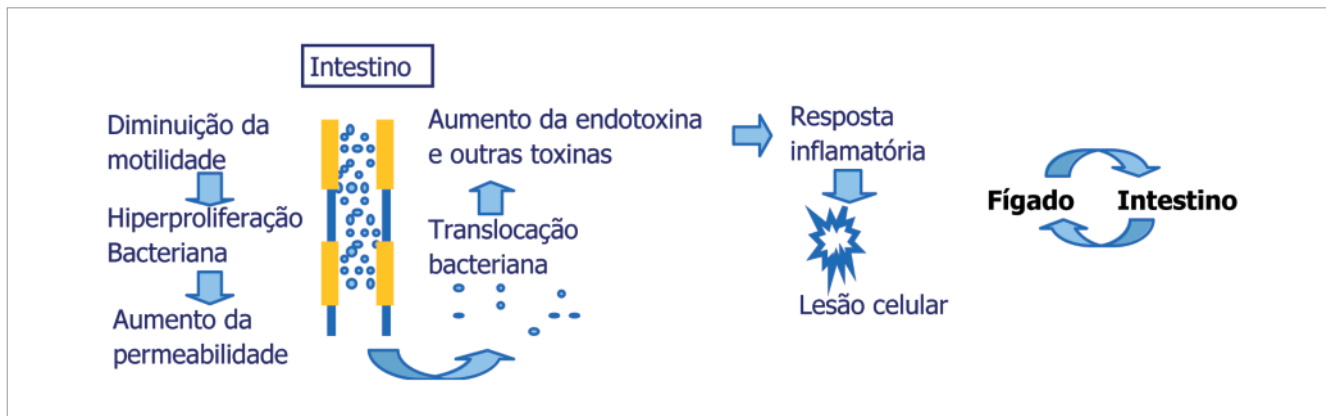
A hipertensão portal em indivíduos com ou sem cirrose hepática associa-se a alterações do intestino delgado que são observadas na endoscopia digestiva alta, enquadrando-se no espectro da duodenopatia hipertensiva, nomeadamente eritema, erosões, úlceras, angiectasias entre outras<sup>4</sup>, e na enteroscopia por cápsula com a presença de varizes e de áreas de mucosa com um padrão reticulado<sup>5</sup>. Têm sido também descritas nos indivíduos com hipertensão portal, alterações histológicas da mucosa duodenal, das quais as mais comuns são o edema e a congestão capilar<sup>4</sup>, e ainda alterações na ultra-estrutura das células endoteliais<sup>6</sup>. O significado deste achado é incerto e o tema não está suficientemente estudado em indivíduos cirróticos sem hipertensão portal.

Foi ainda observado, em indivíduos cirróticos, a presença de translocação bacteriana apenas em indivíduos da classe C de *Child-Pugh*<sup>7</sup>, e hiperproliferação bacteriana, correlacionando-se com a inibição ácida<sup>3</sup>.

Os trabalhos em humanos e em animais existentes até ao momento, em particular na doença hepática de etiologia etanólica, parecem favorecer a seguinte sequência de eventos: hiperproliferação bacteriana, aumento da permeabilidade intestinal; aumento da translocação de toxinas bacterianas e/ou de outras endotoxinas para o sistema circulatório; aumento dos mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente TNF- $\alpha$ , Interleucinas (IL) 1 e 6 e espécies reactivas de oxigénio pelas células de *Kupffer*; lesão celular no fígado e, provavelmente, noutros órgãos, provocada pela produção crónica desses mediadores<sup>8-11</sup>. (Fig. 1)

A translocação bacteriana poderia ser não apenas consequência da doença hepática, mas também responsável por uma parte das lesões celulares observadas e pelo agravamento da patologia inicial. Parecem confirmar esta hipótese os estudos efectuados em ratos que demonstraram uma redução da gravidade da endotoxemia e da doença hepática alcoólica após administração de antibioterapia oral<sup>8</sup>. Não foi no entanto ainda demonstrado um efeito na evolução da doença hepática, apesar de se ter observado uma redução dos níveis séricos de endotoxina e de translocação bacteriana em humanos após a administração oral de antibióticos de largo espectro<sup>7</sup>. Alguns estudos têm sugerido que o consumo activo de álcool é um dos factores de manutenção da lesão da parede intestinal, que poderá condicionar a translocação bacteriana e endotoxemia<sup>12,13</sup>.

De facto, e apesar do modelo anteriormente descrito ser o mais aceite, os estudos apresentam resultados contraditórios e não existe nenhum trabalho que tenha avaliado simultaneamente a totalidade das alterações propostas. Várias dúvidas permanecem: a translocação bacteriana/endotoxemia está sempre presente na cirrose de etiologia alcoólica, ou depende da existência de hipertensão portal ou do consumo mantido de álcool? Por outro lado, a presença de translocação bacteriana/endotoxemia contribui para um risco aumentado de complicações da cirrose hepática, ou para um agravamento da progressão da doença? O presente trabalho não podendo seguramente dar resposta a todas estas questões, pretende contribuir para um melhor esclarecimento, através de um estudo caso-controlo. Foram avaliados em indivíduos com cirrose hepática de várias etiologias, sem consumo activo de álcool, com e sem hipertensão portal, a permeabilidade intestinal, os níveis de endotoxemia circulante e a resposta imunológica a este estímulo. Foram ainda correlacionados os resultados obtidos com a possibilidade de desenvolver complicações durante os 24 meses seguintes.



**Fig. 1. O Intestino na Cirrose Hepática.**

## DOENTES E MÉTODOS

### I – Doentes e Controlos

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Santa Maria e todos os doentes forneceram o seu consentimento informado por escrito.

#### I a) Doentes

Foram incluídos 19 doentes com idade superior a 18 anos e com cirrose hepática de qualquer etiologia confirmada por dados clínicos ou histológicos, internados na Unidade de Hepatologia ou seguidos em consulta externa de Hepatologia. Foram excluídos os indivíduos com insuficiência renal grave (creatinina > 2 mg/dl), encefalopatia hepática > grau II, neoplasias com excepção do carcinoma hepatocelular e os medicados com lactulose nas 48 horas que antecederam a inclusão no estudo.

#### I b) Controlos

Foram incluídos 19 controlos com idade superior a 18 anos e inferior a 70 anos, submetidos a Endoscopia Digestiva Alta solicitada pelo médico assistente por ser considerada necessária para esclarecimento da sua situação clínica. Foram excluídos os indivíduos com doença hepática aguda/crónica, consumo de etanol superior a 20 g/dia, diagnóstico ou suspeita de síndrome de má absorção, neoplasias e toma de lactulose nas 48 horas que antecederam o estudo.

### II – Métodos

#### II a) Avaliação da permeabilidade intestinal

Efectuada através do teste da lactulose/manitol (*Lac-Man*). Este é um teste bem estabelecido e previamente utilizado para avaliar a permeabilidade intestinal em várias patologias<sup>11-15</sup>, que se baseia na razão de absorção de duas substâncias que diferem entre si pelas dimensões das suas moléculas e que, por serem inertes e não metabolizadas pelo organismo, são excretadas na urina. A absorção do Manitol está essencialmente dependente da área de superfície intestinal, enquanto a absorção da lactulose, uma molécula de grandes dimensões, é um marcador funcional da permeabilidade intestinal paracelular e da superfície absorptiva. Procedeu-se da seguinte forma: após jejum durante a noite, foi efectuada recolha da urina da manhã que serviu de controlo. Posteriormente, foi administrada, por via oral, uma solução contendo 5 g de Lactulose, 2 g de Manitol e 22,3 g de glicose (para tornar a substância hipertónica), diluídos em 100 ml de água. Foi efectuada a recolha de urina por um período de 5 horas. Durante este período os indivíduos permaneceram em jejum. A quantificação do manitol e lactulose na urina foi efectuada por técnica de cromatografia líquida de alta definição (*high performance liquid chromatography* -HPLC). A razão das duas percentagens dá o valor *Lac/Man*, que tem sido considerado um índice de permeabilidade intestinal, considerando-se que valores mais elevados correspondem a maior grau de per-

meabilidade intestinal. Um valor de *Lac/Man* inferior a 0,03 tem sido considerado por alguns autores como o valor normal, com base no apurado em diversos estudos de indivíduos saudáveis<sup>14,16</sup>.

#### II b) Avaliação da endotoxemia

Foi efectuada colheita de sangue com material esterilizado e livre de pirogêneos no mesmo dia em que foi feito o estudo da permeabilidade intestinal. A endotoxemia foi avaliada por Ensaio Imunoenzimático (EIA)<sup>17</sup>.

#### II c) Avaliação da resposta imunológica do organismo

Foram estudados como marcadores de resposta inflamatória as seguintes citocinas: TNF- $\alpha$ , IL - 6 (quimioluminescência) e IL - 1 (EIA).

#### II d) Endoscopia digestiva alta

Todos os doentes efectuaram endoscopia digestiva alta no mesmo dia em que foi efectuado o teste *Lac/Man*. Foram registadas todas as alterações endoscópicas detectadas, nomeadamente no que diz respeito à presença de varizes esofágicas, varizes gástricas, gastropatia hipertensiva portal e alterações duodenais. As varizes esofágicas foram classificadas em inexistentes, pequenas ou grandes. Foram efectuadas biópsias duodenais.

#### II e) Avaliação da doença hepática

A gravidade da doença, nos doentes cirróticos foi avaliada utilizando a classificação de *Child-Pugh*.

II e) *i*- Avaliação inicial – consulta dos processos clínicos para colheita de dados referentes à etiologia da doença hepática, classificação da gravidade da cirrose (classificações de *Child-Pugh*), complicações anteriores atribuíveis à doença hepática, nomeadamente ascite, encefalopatia porto-sistémica, hemorragia digestiva, peritonite bacteriana espontânea ou outras infecções.

II e) *ii*- Avaliação aos 24 meses após a inclusão - Reavaliada a gravidade da cirrose (classificação de *Child-Pugh*) e o aparecimento de complicações atribuíveis à cirrose hepática 24 meses após a inclusão no estudo.

### III - Estudo estatístico

A análise dos dados foi efectuada recorrendo aos testes do  $\chi^2$  e exacto de *Fisher* para variáveis discretas e ao teste t de *Student* para variáveis contínuas e utilizando o programa estatístico *Stata* (versão 8.0, *Stata, College Station, TX*).

## RESULTADOS

### 1 - Características da amostra

**Quadro 1.** Dados demográficos de doentes e controlos.

	Doentes	Controlos	P
<b>N</b>	19	19	
<b>Sexo (Homens/Mulheres)</b>	17/2	10/9	0,01
<b>Idade (anos) ± DP</b>	59,4 ± 10,0	58,7 ± 12,8	0,9

Os dados demográficos dos doentes e controlos estão descritos no Quadro 1.

Observou-se uma diferença na distribuição por sexos entre casos e controlos. A média de idades dos indivíduos incluídos em ambos os grupos é semelhante.

O nosso grupo controlo consistiu num grupo de indivíduos com queixas dispépticas a quem tinha sido pedida uma Endoscopia Alta para investigação. Optámos por este grupo dada a necessidade de realização de biópsia duodenal. Não considerámos ético realizar Endoscopia Alta a indivíduos normais apenas para efeitos do estudo.

Todos os indivíduos do grupo controlo estavam medicados com inibidores da bomba de prótons, em doses variando entre 20 e 80 mg/dia. Em relação ao grupo dos doentes apenas 3 estavam a fazer esta medicação.

## 2- Caracterização da cirrose hepática

Nos indivíduos com cirrose hepática a etiologia da doença foi alcoólica em 8, associada à infecção crónica por VHC em 8, associada simultaneamente à infecção por VHC e álcool em 1 doente, co-infecção pelo VHC e VHB em um doente e associada fármacos (Metotrexato) em uma doente.

A maioria dos doentes apresentava cirrose hepática compensada na altura da inclusão no estudo (Classificação de *Child-Pugh* A em 15 doentes, B em 3 doentes e C em um doente).

Quatro doentes apresentavam complicações prévias da cir-

rose hepática, nomeadamente retenção hidrossalina (2), hemorragia digestiva por rotura de varizes esofágicas (2) acompanhada de retenção hidrossalina e encefalopatia hepática.

As alterações endoscópicas observadas nos indivíduos com cirrose hepática estão descritas no Quadro 2. Destaca-se que 12 doentes apresentavam alterações endoscópicas atribuíveis à hipertensão portal (varizes esofágicas, gástricas ou gastropatia hipertensiva portal).

## 3 - Avaliação histológica das biópsias duodenais

Na análise histológica das biópsias duodenais apenas foram observadas alterações inflamatórias ligeiras e inespecíficas pelo que se optou por não efectuar a análise comparativa entre os grupos em estudo.

## 4 – Avaliação da Permeabilidade Intestinal

Os resultados da taxa de recuperação de lactulose e de manitol na urina às 5 horas é apresentado no Quadro 3.

O resultado do teste *Lac/Man* foi de  $0,16 \pm 0,11$  nos casos e de  $0,40 \pm 0,38$ , nos controlos ( $p = 0,02$ ). Os indivíduos com evidência endoscópica de hipertensão portal (presença de varizes esofágicas na endoscopia digestiva alta) não apresentaram valores mais elevados de permeabilidade intestinal. O mesmo se verificou quando se compararam os indivíduos com varizes esofágicas pequenas e grandes. Também não se encontraram diferenças de acordo com a etiologia alcoólica ou não da cirrose hepática.

**Quadro 2.** Avaliação endoscópica dos doentes.

Varizes esofágicas	Ausentes	7/19
	Pequenas	8/19
	Grandes	4/19
Gastropatia hipertensiva	Ligeira	7/19
	Grave	4/19
Bulbite/duodenite		4/19
Outras alterações	Gastrite	4/19
	Úlcera esófago	1/19
	Ectasia vascular	1/19

**Quadro 3.** Percentagem de Excreção urinária de Lactulose, Manitol e razão da percentagem de excreção de Lactulose e da percentagem de excreção Manitol (*Lac/Man*) em indivíduos com cirrose hepática e em controlos.

	<b>Doentes</b> Média ± DP [min - máx]	<b>Controlos</b> Média ± DP [min - máx]	<b>P</b>
<b>% Excreção de Lactulose</b>	6,1± 5,9 [0,49 - 31,7]	9,2±8,4 [0,75 - 31,7]	ns
<b>% Excreção de Manitol</b>	24,5±13,1 [1,41 - 79,6]	38,1±22,4 [6,19 - 48,0]	0,03
<b><i>Lac/Man</i> (v.r. &lt; 0,03<sup>14,16</sup>)</b>	0,16 ± 0,11 [0,02 - 1,49]	0,40 ± 0,38 [0,05 - 1,49]	0,02

#### 5 – Avaliação da endotoxemia e da resposta inflamatória

Os dados referentes ao doseamento de endotoxinas, interleucinas e TNF- $\alpha$  encontram-se no Quadro 4. Não se observaram diferenças nos valores de endotoxemia entre casos e controlos, verificando-se no entanto que em ambos os casos os resultados eram superiores aos valores considerados de referência. Os indivíduos com cirrose hepática apresentaram valores significativamente mais elevados de IL - 1, IL - 6 e TNF- $\alpha$ .

Não foi observada qualquer correlação entre a avaliação da permeabilidade intestinal, os níveis de endotoxemia circulante e os níveis circulantes das citocinas, como marcadores da resposta imunológica.

#### 6 - Avaliação das complicações – 24 meses

Um dos doentes classificado previamente como *Child-Pugh* C e um como *Child-Pugh* A pertenciam à classe B de *Child-Pugh* aos 24 meses. Todos os restantes indivíduos mantiveram a classificação da data de inclusão; apenas um doente (com permeabilidade intestinal e níveis de endotoxemia normais) desenvolveu complicações da CH aos 6 meses, tendo vindo a falecer.

### DISCUSSÃO

O principal resultado deste estudo foi a confirmação da

permeabilidade intestinal aumentada nos doentes cirróticos, assim como uma elevação significativa das citocinas circulantes, nomeadamente IL - 1, IL - 6 e TNF- $\alpha$ . Inesperadamente, verificámos no entanto que o grupo considerado de “controlo” apresentava também um aumento da permeabilidade intestinal, apesar de não ter elevação das citocinas.

Põem-se contudo problemas na interpretação destes resultados, sobretudo em relação ao teste de permeabilidade intestinal utilizado. De facto, o teste *Lac/Man* tem sido considerado como um teste sensível e reprodutível de avaliação da permeabilidade intestinal em múltiplas patologias, e vários autores demonstraram um aumento da permeabilidade intestinal em indivíduos cirróticos, sobretudo na presença de consumo etanólico e/ou hipertensão portal<sup>12</sup>. No entanto, os resultados por nós obtidos são extremamente difíceis de interpretar, pela extrema variabilidade encontrada, pela ausência de um padrão e pela diferença em relação aos valores descritos na literatura. No que diz respeito à taxa de recuperação do manitol na urina, os resultados médios que encontramos estão acima da média habitualmente descrita de 10 e 15%, observando-se uma grande dispersão nos valores encontrados, que variou de 1,4% a 79,6%, variação que se verificou da mesma forma nos doentes e nos “controlos”. Quanto à taxa de recuperação da lactulose esta foi também muito superior à ha-

**Quadro 4.** Doseamento da endotoxemia e dos mediadores inflamatórios.

	<b>Doentes</b>	<b>Controlos</b>	<b>P</b>
<b>IL - 1 (pg/mL)</b> (Vr: 0,1 - 4,0)	2,3 ± 1,6	1,8 ± 0,4	0,03
<b>IL - 6 (pg/mL)</b> (Vr: 0,1 - 10)	4,1 ± 1,4	1,9 ± 2,4	0,01
<b>TNF -<math>\alpha</math> (pg/mL)</b> (Vr: <20)	6,2 ± 2,1	3,7 ± 3,7	0,001
<b>Endotoxinas (EU/mL)</b> (Vr: <0,025)	0,38 ± 0,29	0,28 ± 0,15	0,5

bitualmente descrita, também com uma enorme dispersão, variando entre 0,49% a 31,7%. Resultou assim que a razão *Lac/Man*, apresentou resultados muito superiores aos habitualmente descritos e uma enorme dispersão de valores.

O nosso achado paradoxal de elevada permeabilidade intestinal nos “controles”, poderá explicar-se pelo facto de a maioria se encontrar a fazer tratamento com inibidores da bomba de prótons (IBP’s), que foi já descrito como uma causa de hiperproliferação bacteriana em cirróticos<sup>3</sup>, e que poderá ter condicionado aumento da permeabilidade intestinal e também justificar a endotoxemia. De facto, verificou-se muito recentemente que o uso dos IBP’s aumentava de forma muito significativa o risco de peritonite bacteriana espontânea, sendo posto como hipótese explicativa o aumento da proliferação bacteriana nos doentes a realizar este tipo de terapêutica<sup>18</sup>. Quanto aos doentes, é de notar que os valores de permeabilidade intestinal, não foram influenciados pela presença de varizes esofágicas ou de gastropatia hipertensiva portal, como evidência endoscópica de hipertensão portal. Admitimos que estes resultados se possam dever ao facto de os doentes se encontrarem, na sua maioria, numa fase compensada da doença e por terem sido excluídos os indivíduos com consumo etanólico activo, já que o consumo de álcool só por si poderá ser responsável por um aumento da permeabilidade intestinal.

É também interessante notar que não encontramos diferenças significativas em relação aos valores da endotoxemia. Os doentes e os controlos apresentavam resultados semelhantes, e em ambos os casos superiores aos valores de referência. Podemos assim mais uma vez considerar que os nossos controlos teriam um aumento da endotoxemia justificado pelo aumento da permeabilidade intestinal associado ao consumo dos IBP’s.

No que diz respeito às citocinas, nomeadamente a IL - 6, IL - 1 e TNF- $\alpha$ , encontramos valores significativamente aumentados, em relação aos controlos. Poder-se-ia especular a este respeito, que a permeabilidade intestinal aumentada e endotoxemia em indivíduos sem cirrose hepática, não leva a uma reacção inflamatória com produção aumentada de citocinas, enquanto nos cirróticos, provavelmente pela redução da capacidade de desintoxicação do fígado, resulta no aumento destes mediadores inflamatórios.

Assim, em conclusão, identificámos nos doentes cirróticos evidência de aumento da permeabilidade intestinal, ainda que não mais intensa que num grupo de indivíduos sem cirrose, endotoxemia e padrão de elevação de citocinas pró-inflamatórias, não se correlacionando no entanto estas alterações entre si, e não parecendo ter implicações em termos de sobrevivência ou de frequência de complicações. O achado inesperado de uma permeabilidade intestinal aumentada num grupo de indivíduos dispépticos, na sua maioria a fazer tratamento com inibidores da bomba de prótons, merece estudos posteriores para melhor esclarecimento.

## PATROCÍNIOS

Trabalho patrocinado por Bolsa de Investigação da Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia.

Comunicado sob a forma de Poster na *44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL)*, 2009, Copenhaga – Dinamarca, e no XXVIII Congresso Nacional de Gastrenterologia, 2008.

## REFERÊNCIAS

1. Campillo B, Pernet P, Bories PN, *et al*. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:755-759.
2. Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, *et al*. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1362-1370.
3. 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.
4. Barakat M, Mostafa M, Mahran Z, *et al*. Portal hypertensive duodenopathy: clinical, endoscopic, and histopathologic profiles. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2793-2802.
5. Figueiredo P, Almeida N, Lérias C, *et al*. Effect of portal hypertension in the small bowel: an endoscopic approach. *Dig Dis Sci* 2008;53:2144-2150.
6. 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.
7. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, *et al*. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-37.
8. Adachi Y, Moore LE, Bradford BU, *et al*. Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Gastroenterology* 1995;108:218-224.
9. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, *et al*. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48:206-211.
10. Thurman RG, Bradford BU, Iimuro Y, *et al*. Role of Kupffer cells, endotoxin and free radicals in hepatotoxicity due to prolonged alcohol consumption: studies in female and male rats. *J Nutr* 1997;127:903S-906S.
11. Miki K, Butler R, Moore D, *et al*. Rapid and simultaneous quantification of rhamnose, mannitol, and lactulose in urine by HPLC for estimating intestinal permeability in pediatric practice. *Clin Chem* 1996;42:71-75.
12. 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.
13. Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, *et al*. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am J Gastroenterol* 1999;94:200-207.

14. Juby LD, Rothwell J, Axon AT. Lactulose/mannitol test: an ideal screen for celiac disease. *Gastroenterology* 1989;96:79-85.
15. 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.
16. Secundulfo 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.
17. Webster CJ. Principles of a quantitative assay for bacterial endotoxins in blood that uses *Limulus* lysate and a chromogenic substrate. *J Clin Microbiol* 1980;12:644-650.
18. 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.