

## 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 Gastrenterol* 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.

---