

# **PERMEABILIDADE INTESTINAL NA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL TIPO DIARREIA: AVALIAÇÃO DOS MÉTODOS NÃO INVASIVOS**

## **INTESTINAL PERMEABILITY IN DIARRHEA-PREDOMINANT INTESTINAL BOWEL SYNDROME: EVALUATION OF NON-INVASIVE METHODS**

**Adriana Lauffer<sup>1</sup> e Carlos Kupski<sup>2</sup>**

1 Nutricionista. Universidade do Rio Grande do Sul, Pós-graduação em Nutrição Clínica

2 Professor Faculdade Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Chefe do Serviço de Gastroenterologista e Endoscopista do Hospital São Lucas da PUCRS. Professor do Curso de Especialização em Nutrição Clínica da UNISINOS

### **Resumo**

Estudos têm demonstrado que um subgrupo de pacientes com síndrome do intestino irritável tipo diarreia (SII-D) cursa com hiperpermeabilidade intestinal, a qual o diagnóstico correto pode auxiliar no próprio diagnóstico da SII e no seu tratamento. Existem vários testes não invasivos disponíveis para avaliar a permeabilidade intestinal, cada um com suas vantagens e desvantagens. O

objetivo deste artigo é revisar quais testes de permeabilidade intestinal têm sido usados para avaliar a SII-D e se estão adequados para esta condição.

### **Abstract**

Studies have shown that a subgroup of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IB-D) follows with high intestinal permeability, which the correct diagnostic can support in the actual diagnosis of IBS and its treatment. There are several non invasive tests available several to evaluate intestinal permeability, each one with yours advantages and disadvantages. The aim of this paper is to review which intestinal permeability tests have been used to evaluate the IBS-D and if they are appropriate for this condition.

### **Introdução**

A hiperpermeabilidade intestinal (HPI), amplamente estudada nas últimas três décadas<sup>1</sup>, está presente em várias entidades clínicas<sup>2</sup> e, entre elas, segundo estudos mais recentes, na síndrome do intestino irritável tipo diarreia (SII-D)<sup>3, 4, 5</sup>. A SII possui alta prevalência na população e estes pacientes convivem com sintomas crônicos e recorrentes que podem prejudicar sua qualidade de vida, mas ainda não se sabe se a permeabilidade intestinal (PI) é causa ou consequência dos sintomas vivenciados pelos pacientes com SII-D<sup>6</sup>.

O método de avaliação da alteração da barreira mucosa de forma não invasiva, ou seja, através da administração oral de substâncias-teste tem sido utilizada como um teste diagnóstico para comparar diferentes subgrupos de

síndrome do intestino irritável (SII) e para avaliar o potencial terapêutico em modelos experimentais de SII. Transpondo para a prática clínica, especialistas no assunto têm sugerido que testes de PI poderiam auxiliar no manejo de doenças como a SII, de forma não invasiva e com custo acessível, potencialmente reduzindo a necessidade de exames invasivos e onerosos, como a endoscopia e a radiologia<sup>6</sup>.

Em contraste, estudos comparando SII à saúde relatam que a PI varia amplamente, que a acurácia dos testes de PI para identificar SII não está clara e que o desempenho dos testes requerem mais estudos, permanecendo obscuro na literatura qual teste reflete melhor a PI na SII-D, bem como suas áreas de avaliação e vias de absorção, dificultando a decisão de qual teste utilizar em ensaios clínicos ou estudos diagnósticos<sup>6</sup>.

Portanto, o objetivo deste artigo é revisar quais testes de PI têm sido usados para avaliar a SII-D e se estes são adequados.

## **Metodologia**

Foram revisadas publicações de periódicos indexados de 1980 até atualmente, em bancos de dados, utilizando os seguintes descritores: síndrome do intestino irritável, síndrome do intestino irritável tipo diarreia, permeabilidade intestinal, lactulose, manitol, <sup>51</sup>Cr EDTA, testes de permeabilidade intestinal, absorção. Também foram revisadas e utilizadas as referências dos artigos.

## **Revisão**

## Permeabilidade intestinal

O trato gastrointestinal (TGI) constitui um órgão interno com grande exposição ao ambiente externo em humanos. A superfície de contato do TGI é formada por uma camada epitelial que exerce várias funções essenciais à vida, dentre as quais a de barreira intestinal. Esta barreira apresenta uma permeabilidade seletiva, permitindo o transporte de nutrientes e água, e impedindo a entrada de elementos potencialmente nocivos, como antígenos, toxinas e microorganismos<sup>7, 8</sup>. Em laboratório, a integridade da barreira intestinal pode ser estimada pela avaliação da PI a macromoléculas<sup>9</sup>.

O conceito de PI refere-se à propriedade do epitélio do TGI em permitir a passagem de determinadas substâncias em um período de tempo, por difusão não mediada. Esta significa a passagem de moléculas sob gradiente de pressão ou concentração, porém sem auxílio de sistema carreador, seja ativo ou passivo. A PI relaciona-se com a passagem de moléculas com massa molecular maior do que 150 Dáltons (Da), evitando-se, portanto, esse termo quando há referência ao transporte de íons como sódio e cloro<sup>10, 11</sup>.

A camada epitelial do TGI forma a porção física mais superficial da barreira intestinal. É representada basicamente pela membrana celular lipoprotéica da borda em escova dos enterócitos e pelo espaço paracelular com suas junções firmes (*tight junctions*)<sup>9, 11</sup>. Estas junções são espaços ativos e dinâmicos entre as células que se abrem ou se fecham, permitindo a entrada de quantidades relativamente grandes de fluidos, nutrientes e compostos de tamanho médio na lâmina própria do intestino<sup>9</sup>.

Considerando que várias entidades clínicas têm sido estudadas em relação à PI, existem evidências de que alterações na barreira intestinal podem favorecer a entrada desproporcional de antígenos. Somado a uma alteração na regulação do sistema imunológico, alterações na PI poderiam levar a desordens gastrointestinais inflamatórias ou mesmo funcionais. No entanto, ainda é desconhecido se a PI anormal é causa ou consequência destas desordens<sup>12</sup>.

### **Permeabilidade intestinal e síndrome do intestino irritável**

A SII é uma desordem gastrointestinal que afeta aproximadamente 20% da população nos Estados Unidos<sup>4</sup>, estima-se que na Europa e América do Norte seja de 10 a 15%. Na Suécia, 13,5% é a prevalência comumente citada. Dados da América do Sul são escassos; no Uruguai, um estudo indica uma prevalência de 11% e no Brasil, segundo WGO<sup>13</sup> a prevalência está em torno de 25%.

Para os pacientes com SII que visitam o gastroenterologista, os critérios diagnósticos freqüentemente predizem com sucesso a ausência de doença orgânica e ajuda corretamente no diagnóstico da SII. Os critérios diagnósticos, segundo o terceiro consenso realizado por especialistas em Roma, denominado critérios de Roma III, são: dor abdominal recorrente ou desconforto ao menos 3 dias por mês nos últimos 3 meses, associado com 2 ou mais dos seguintes achados: 1) melhora com a defecação, 2) início associado com mudança na freqüência da defecação, 3) início associado com uma mudança na forma (aparência) das fezes<sup>14</sup>. Segundo as características do

das fezes do paciente, SII-D: 1) fezes moles >25% das defecações e fezes duras <25% das defecações<sup>13</sup>.

A SII ainda é considerada um distúrbio funcional do sistema digestivo, visto que não foram identificadas alterações orgânicas que possam explicar os sintomas<sup>13, 14</sup>.

Sintomas, no entanto, não necessariamente identificam os mecanismos subjacentes. Entre esses mecanismos, há evidências crescentes de aumentos sutis no número de células inflamatórias na lâmina própria, que pode ser a causa ou o efeito da barreira mucosa intestinal alterada e, conseqüentemente, de PI alterada<sup>6</sup>.

Apesar de a fisiopatologia da SII permanecer obscura, a hipersensibilidade visceral presente neste distúrbio é um marcador biologicamente aceito. A causa desta hipersensibilidade é desconhecida, mas vários mecanismos têm sido postulados e incluem eventos disparadores, como inflamação, estresse psicológico ou ambiental ou sensibilização pós-injúria<sup>4</sup>.

Diversos estudos têm demonstrado que pacientes com SII-D podem apresentar HPI e têm concluído de uma forma geral que: (1) a PI é maior em pacientes com SII-D e não pós-infecciosa; (2) a permeabilidade no intestino delgado é freqüentemente anormal em indivíduos com SII-D<sup>15</sup>; (3) o uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINES) comprometem a PI em indivíduos com SII em comparação aos saudáveis<sup>5</sup>; (4) existe uma parcela de pacientes com SII -D que apresenta PI aumentada, associada à menor qualidade de vida e maior hipersensibilidade visceral, vivenciando sintomas mais intensos<sup>4</sup>.

Além disso, estudos recentes sugerem que as alterações da integridade da barreira epitelial intestinal, em particular a HPI em pacientes com SII, podem

facilitar a translocação de agentes da microbiota bacteriana intestinal para o hospedeiro, podendo levar à alteração da motilidade, maior sensibilidade gastrointestinal e inflamação de baixo grau <sup>16</sup>.

### **Permeabilidade intestinal e métodos de avaliação**

O método mais direto e mais acurado de avaliar quantitativamente a função da barreira intestinal é a medida de permeabilidade. Métodos *in vivo* em humanos e animais incluem a utilização de uma série de macromoléculas <sup>12</sup> através de métodos não invasivos, que consistem na medida da excreção urinária de substâncias-teste administradas oralmente<sup>9</sup>. A substância-teste deve ser ingerida e uma fração penetrará a barreira intestinal e atingirá a circulação sistêmica, sendo captada pelos rins e excretada pela urina em proporção direta à quantidade absorvida pelo TGI. A substância-teste deve apresentar alta taxa de depuração renal, de modo que sua excreção pela urina reflita a sua absorção intestinal<sup>1</sup>.

No entanto, existem muitos fatores que podem influenciar a absorção de moléculas do intestino, sua excreção final na urina<sup>12</sup> e conseqüentemente os resultados de PI. Por exemplo: os açúcares estão sujeitos à degradação bacteriana e tecidual <sup>17</sup> e acaba por influenciar o resultado da excreção renal. Estudos forneceram dados sugerindo que medidas de lactulose são potencialmente modificadas pela presença de lactose na urina. Enquanto é geralmente aceito que SII e intolerância à lactose não são etiológicamente ligados, estas duas condições podem coexistir, e intolerância à lactose é uma condição bastante comum, especialmente em certos grupos étnicos. Por isso,

existe razão para interpretar com precaução a avaliação da PI baseada na lactulose em pacientes com lactose na urina (autor), bem como algumas colunas de cromatografia gasosa de alta performance, utilizadas para análises dos açúcares nas amostras de urina, não separam a lactulose da lactose, elevando a possibilidade de lactosúria causada pela deficiência de lactase, podendo ser interpretada erroneamente como HPI<sup>1</sup>. Mas, na prática este fato não parece ser tão importante, pois para fazer os testes de PI, faz parte da metodologia dos estudos que os pacientes estejam em jejum de 12 horas ou comumente os intolerantes à lactose são excluídos dos protocolos. A magnitude das mudanças nos testes de açúcares também é dependente da osmolaridade do preparo. Em um estudo de 68 casos de uso de antiinflamatórios não esteroidais, apenas condições de hiper ou hipo osmolaridade levaram a mudanças na PI<sup>12</sup>.

Apesar dos vieses de confusão que devem ser considerados na metodologia, identificados e/ou controlados na análise estatística, a medida de excreção urinária de açúcares não metabolizados tem sido amplamente utilizada como um método não invasivo de avaliação da integridade da mucosa intestinal de intestino delgado de crianças e adultos<sup>2</sup>.

As substâncias-teste mais comumente utilizadas os sacarídeos (manitol, D-xilose, L-rhamnose, sucrose), os dissacarídeos (lactulose, celobiose e sucralose) e o ácido etileno diamino tetracético marcado com cromo<sup>51</sup> (<sup>51</sup>Cr-EDTA)<sup>5, 6, 12</sup>). Cada método possui vantagens e desvantagens.

Quanto aos sacarídeos, eles medem primariamente a permeabilidade do intestino delgado, mas possuem as desvantagens de serem degradados pelas bactérias da microbiota intestinal, ou utilizados para o metabolismo de células

humanas, o que restringe o tempo de coleta de amostras de urina para 5 horas<sup>17</sup>.

A lactulose é um dissacarídeo sintético, que pode ser utilizado para avaliar a PI. Não é hidrolizado pelas dissacaridases do intestino humano nem metabolizado por outros tecidos e, assim, a transferência através da mucosa intestinal é acuradamente e quantitativamente refletida pela excreção na urina mais 5 a 6 horas após a ingestão oral<sup>2</sup>. No entanto, possui a desvantagem de ser substrato para fermentação pelas bactérias colônicas e por isso é pouco utilizada para avaliar a permeabilidade do intestino grosso<sup>18</sup>.

A lactulose é considerada o composto ideal para avaliar a absorção de açúcares por que possui pouca afinidade com o sistema de transporte dos monossacarídeos e é passivamente absorvido e não metabolizado antes da excreção renal<sup>2</sup>. Contudo, a combinação de açúcares de diferentes tamanhos moleculares apresenta desempenho superior na avaliação da PI em comparação ao uso isolado de sacarídeos. Manitol e lactulose são preferidos pelas características hidrofílicas e lipofílicas que possuem, além de não serem metabolizados. Teoricamente, o manitol penetra a célula através da porção hidrofílica da membrana celular, enquanto a lactulose penetra através das junções firmes e zonas de extrusão dos espaços intervilositários<sup>1</sup>. Conseqüentemente, a perda de integridade da mucosa pode resultar em aumento da absorção de lactulose enquanto a perda de área absorptiva diminui a absorção de manitol<sup>19, 20</sup>. Assim, o uso da técnica manitol e lactulose permite avaliar não somente as vias de permeabilidades transcelular e paracelular, bem como a integridade da mucosa intestinal<sup>21</sup> e são considerados bons marcadores da permeabilidade do intestino delgado<sup>8, 22</sup>.

Quanto à sucrose, sua absorção e subsequentemente excreção urinária correlaciona-se bem com a permeabilidade gastroduodenal<sup>8, 23</sup>.

Sucralose é outro açúcar que, diferente da lactulose, é resistente à utilização bacteriana no cólon e, por isso, tem sido usado por um grupo de pesquisadores para medir a permeabilidade de todo o intestino<sup>8,18</sup>

Estudo realizado por Anderson et al (2004)<sup>18</sup> teve o objetivo de avaliar um teste triplo simultâneo com lactulose, manitol (que já tinham sido detectados apenas no estômago e intestino delgado) e sucralose (já tinha sido encontrada em grandes quantidades no intestino grosso), fatos que o fizeram pensar que a sucralose seria um bom marcador de permeabilidade colônica. Em seu estudo, comparou a sucralose com Cr EDTA, também tido como marcador de “todo o intestino” e resistente à degradação bacteriana. No entanto, concluiu que, lamentavelmente, um teste triplo (lactulose, manitol e sucralose) não poderia ser utilizado para fornecer uma medida isolada de permeabilidade colônica pelo fator confundidor de aparentemente a lactulose ter sua absorção em torno de 50% da carga no cólon e considerou que os estudos anteriores deveriam ser re-interpretados na luz deste achado inesperado<sup>18</sup>.

O <sup>51</sup>Cr-EDTA é um soluto de pequeno peso molecular, de baixa radioatividade, que tem sido amplamente utilizado em estudos de PI principalmente por Bjarnasson, desde meados de 1980 até atualmente, por diversos autores<sup>24</sup>.

Estudos mostraram que este é um método que possui resultados reprodutíveis<sup>25</sup> e possui as vantagens de ser um composto barato, desprovido de efeitos adversos<sup>26, 25</sup>, não sofrer fermentação pelas bactérias locais e ser

capaz de avaliar a permeabilidade dos intestinos delgado e grosso, pois coletas de amostras de urina de 0 a 5 horas refletem a permeabilidade do intestino delgado e de 5 a 24 horas, do intestino grosso<sup>27,28</sup>.

O <sup>51</sup>Cr EDTA é um dos testes de PI que é absorvido no cólon após administração oral. O método demanda coleta de urina meticulosa por 24 horas<sup>29</sup>. Além disso, é possível aumentar a sensibilidade do teste pelo tempo maior de coleta de amostras de urina (até 24h). Por outro lado, o tempo da coleta da urina pode afetar substancialmente a interpretação deste teste<sup>1, 6, 17 23</sup>.

O transporte do <sup>51</sup>Cr-EDTA através do intestino (assim como da lactulose) ocorre exclusivamente através das *tight junctions*<sup>1</sup>, representando o mecanismo de absorção paracelular<sup>18</sup> por difusão passiva<sup>26</sup>.

Um estudo realizado por Jenkins et al (1992)<sup>26</sup>, testando simultaneamente <sup>51</sup>Cr EDTA e lactulose na tentativa de distinguir mudança na permeabilidade colônica do intestino delgado, concluiu que enquanto que um aumento na permeabilidade de ambos os testes podem não excluir uma lesão no cólon, um aumento permeabilidade apenas do <sup>51</sup>Cr EDTA, especificamente se esta for mais pronunciada na fase final da coleta de urina, sugere fortemente que esta região de permeabilidade é o intestino grosso.

### **Métodos de avaliação da PI e SII-D**

A avaliação da PI tem sido usada como teste diagnóstico para comparar diferentes subgrupos de SII e para avaliar o potencial terapêutico em modelos experimentais de SII<sup>15</sup>. A razão da excreção urinária de monossacarídeos e

dissacarídeos pode ser um marcador útil e sensível para detectar patologia intestinal e monitorar resposta terapêutica. Doenças de intestino delgado são difíceis de investigar. Radiologia com contraste, endoscopia e histologia são usualmente utilizadas para estabelecer um diagnóstico definitivo da patologia de absorção do intestino<sup>2</sup>. Em adição, são técnicas invasivas, que poderiam ser substituídas com sucesso pelos métodos não invasivos se estes fossem melhor estudados<sup>6</sup>.

Por outro lado, em alguns estudos com amostras relativamente grandes de pacientes com SII, não foi encontrado indício de HPI<sup>5</sup>. Estudos de PI em pacientes com SII têm sido contraditórios e podem estar sujeitos a debate. Estudos prévios de PI em SII têm avaliado apenas a PI do intestino delgado com testes combinando dois açúcares ou usando grupos mal definidos, prévio à classificação do consenso.

Marshall et al (2004)<sup>30</sup> não encontrou diferença significativa na PI entre 132 pacientes com SII pós infecção e 86 indivíduos sadios utilizando lactulose, sucrose e manitol, coletaram ao acordar a urina produzida durante a noite. Apenas quando o ponto de corte para análise das amostras foi modificado de 0.03 para 0.02, a PI atingiu significância estatística entre os grupos.

O estudo de Spiller (2000)<sup>31</sup> usando lactulose e manitol mostrou aumento da excreção dos açúcares no intestino delgado de SII-D, mas não avaliou a PI colônica.

Diversas linhas de evidências sugerem que SII pode estar associada com inflamação na mucosa ileal ou colônica<sup>6</sup>, isto torna importante a realização de estudos que avaliem a permeabilidade nos dois intestinos.

Dunlop (2006)<sup>15</sup> percebeu esta necessidade e realizou um estudo comparando a PI dos intestinos delgado e grosso em pacientes com SII-D não pós-infecciosa e pós-infecciosa, tipo constipação e controles saudios, mas utilizando apenas <sup>51</sup>Cr-EDTA para avaliar a permeabilidade dos intestinos delgado e grosso, com coletas de urina de 0-6 horas e 6-24 horas. Concluíram que a PI é freqüentemente anormal no intestino delgado em pacientes com SII-D.

Zhou et al (2009)<sup>4</sup> avaliou a PI em 54 pacientes com SII-D e 22 controles administrando lactulose e manitol, coletando amostras de urina de hora em hora por 24 horas. Concluiu que 39% dos pacientes apresentaram PI alterada, porém não especificou em qual região do TGI.

Kerkhoffs et al (2010)<sup>5</sup> estudou 15 pacientes com SII (não definiu o tipo) e 14 indivíduos saudios para avaliar o efeito dos AINES na PI. Administrou lactulose e manitol e coletou amostras de urina de 0-6h (avaliou intestino delgado). Não encontrou diferença de PI entre os grupos.

O estudo realizado por Anderson et al (2006)<sup>18</sup> avaliou a performance de um teste triplo simultâneo com lactulose, manitol e sucralose na permeabilidade dos intestinos delgados e grosso em 21 controles saudios e 18 ileostomizados (não incluiu SII). Concluiu a lactulose é um fator confundidor de absorção colônica. Também concluiu neste estudo que a sucralose e o <sup>51</sup>Cr-EDTA são absorvidas ao longo do trato gastrointestinal, tornando impossível diferenciar a PI do delgado e do grosso quando se interpreta uma única amostra de urina de 24h, levando a crer que os pontos de corte de coleta de urina (0-6h, 0-24h/ 0-5h, 5-10h, 10-24h), como realizados em outros estudos, são importantes.

## Conclusão

Considerando que a SII-D pode cursar com achatamento das vilosidades, pela presença da diarreia, torna-se importante a avaliação da permeabilidade transcelular e, para isso, um sacarídeo é necessário, como o manitol, que poderia ser avaliado em coletas de urina de 0-6 horas. Considerando que o estresse e a inflamação (ambas presentes na SII-D) aumentam a expressão de citocinas pró-inflamatórias e mastócitos, que comprovadamente desregulam a expressão de proteínas que compõem as *tight junctions*, responsáveis por manter adequada permeabilidade paracelular<sup>31</sup>, que uso de AINES (bem como, sabidamente, diversos outros medicamentos) pode disparar os sintomas da SII-D e este comprovadamente contribui para a desintegração das *tight junctions* em SII<sup>5</sup>, torna-se importante, além da avaliação da PI transcelular, a via paracelular e, para isso, um dissacarídeo é necessário. Nesse caso, o mais utilizado é a lactulose, que poderia ser avaliado em coletas de urina de 0-6 horas. Estes dois aspectos referem-se ao intestino delgado. Porém, o intestino grosso também pode cursar com alteração de PI, tornando importante a avaliação da permeabilidade colônica. Para isso, e para que não haja viés de aferição quanto à lactulose no cólon, poderia ser utilizada a sucralose um dia antes ou depois da lactulose e manitol, ou poderia ser testado simultaneamente o <sup>51</sup>Cr-EDTA, optando em ambos os casos por avaliação de 24 horas com pontos de corte de coleta de urina bem definidos.

Um teste triplo simultâneo usando lactulose, manitol e <sup>51</sup> Cr-EDTA em SII-D, até o nosso conhecimento, não está descrito na literatura.

### **Referências**

1. Bjarnasson I, Macpherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology* 1995, 108:1566-81.
2. Karaeren Z, Akbay A, Demirtes S, Erguder I, Ozden A. A reference interval study of urinary lactulose excretion: a useful test of intestinal permeability in adults. *Turk J Gastroenterol* 2002, 13(1):35-39.
3. Zeng J, Li YQ., Zuo XL, Zhen YB, Yang J, Liu CH. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2008, 28(8):994-1002.
4. Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2009, 146(1-2):41-6.
5. Kerckhoffs AP, Akkermans LMA, de Smet MBM et al. Intestinal permeability in irritable bowel syndrome patients: effects of NSAIDs. *Dig Dis Sci.* 2010, 55:716-23.
6. Camilleri M & Holman H. Intestinal permeability and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2007, 19:545-52.
7. DeMeo MT, Mutlu EA, Keshavarzian A, Tobin MC. Intestinal permeation and gastrointestinal disease. *J Clin Gastroenterol.* 2002, 34(4):385-96.

8. Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: na interface between health and disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003, 18:479-97.
9. Marchiando AM, Graham WV, Turner JR. Epithelial Barriers in homeostasis and disease. *Annu Rev Pathol Mech* 2010, 5:119-144.
10. Travis S & Menzies I. Intestinal permeability: functional assessment and significance. *Clin Sci (Lond)*. 1992, 82(5):471-88.
11. Hollander D. The intestinal permeability barrier. A hypothesis as to its regulation and involvement in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1992, 27(9):721-6.
12. Travis S & Menzies I. Intestinal permeability: functional assessment and significance. *Clin Sci (Lond)*. 1992, 82(5):471-88.
13. WGO. World Gastroenterology Organization Global Guidelines. Síndrome do Intestino Irritável: uma perspectiva atual. 2009.
14. \_\_\_\_\_. Rome III. Lawrence: Allentress INC. 2006.
15. Dunlop SP, Hedben J, Campbell E et al. Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006, 101(8):1295-98.
16. Piche T. Alterations of intestinal epithelial barrier and flora in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2009, 33(Suppl 1):S40-7.
17. Johansson J-E, Brune M and Ekman T. The gut mucosa barrier is preserved during allogeneic, haemopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning. *Bone Marrow Transplatation* 2001, 28:737-42.

18. Anderson ADG, Jain PK, Fleming S, Poon P, Mitchell CJ, MacFie J. Evaluation of a triple sugar test of colonic permeability in humans. *Acta Physiol Scand* 2004, 182, 171-77.
19. Barboza Jr MS, Silva TMJ, Guerrant RI, Lima AAM. Measurement of intestinal permeability using mannitol and lactulose in children with diarrheal diseases. *Braz J Med Biol Res.* 1999, 32(12):1499-1504.
20. Fleming SC, Kapembwa MS, Laker MF, Levin GE, Griffin GE. Rapid and simultaneous determination of lactulose and mannitol in urine by HPLC with pulsed amperometric detection, for use in studies of intestinal permeability. *Clinical Chemistry*, 1990, 36:797-99.
21. Bao Y, Silva TMJ, Guerrant RL, Lima AM, Fox JW. Direct analysis of mannitol, lactulose and glucose in urine samples by high-performance anion-exchange chromatography with pulse amperometric detection: clinical evaluation of intestinal permeability in human immunodeficiency virus infection. *Journal of Chromatography. B Biomedical Applications*, 1996, 685:105-112.
22. Vieira M, Paik J, Blaner W, Soares A, Mota ROMS, Guerrant LR, Lima AAM. Carotenoids, retinol and intestinal barrier function in children from northeastern Brazil. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008 47:652-59.
23. Arrieta MC, Bistriz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006, 55:1512-20.
24. Scarpellini E, Valenza V, Gabrielli M, Laritano EC, Perotti G, Merra G, Dal Lago A, Ojetti V, Ainora ME, Santoro M, Ghilanda G, Gasbarrini A. Intestinal

- permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed? *Am J Gastroenterol* 2010, 105 (2): 323-7.
25. Fresko I, Hamuryudan V, Demir M, Hizli N, Sayman H, Melikoglu M, Tunc R, Yurdakul S, Yazici H. Intestinal permeability in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2001, 60:65-66.
26. Jenkins AP, Nukajam WS, Menzies IS, Creamer B. Simultaneous administration of lactulose and 51 Cr-ethylenediaminetetraacetic acid. A test to distinguish colonic from small-intestinal permeability damage. *Scand J Gastroenterol* 1992, 27:769-73.
27. Bjarnason I, Peters TJ, Veall N. Persistent defect in intestinal permeability in coeliac disease demonstrated by a 51 Cr-labelled EDTA absorption test. *Lancet*, 1983; i:323-5.
28. Atherton C, Jones J, Mckaig B, Bebb J, Cunliffe R, Burdsall J, Brough J, Stevesson D, Borner J, Rordorf C, Scott G, Branson J, Hawkey CJ. Pharmacology and gastrointestinal safety of lumiracoxib, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor: an integrated study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004, 2(2):113-20.
29. Benoni C, Prytz H. Effects of smoking on the urine excretion of oral 51 Cr EDTA in ulcerative colitis. *Gut* 1998, 42: 656-658.
30. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark AX, Meddings J, Collins SM. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Alimentary and Pharmacology Therapy* 2004, 20(11-12):1317-22.
31. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular and disease pathogenesis. *Clinical reviews in allergy and immunology* 2009; 124(1):3-19.