



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 20 • Março 2012

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Valor da Citrulinémia na Avaliação da Função Intestinal na Síndrome do Intestino Curto

Value of Citrullinemia on Intestinal Function Evaluation in Short Bowel Syndrome

Beatriz Pinto Costa, MD¹, Marco Serôdio, MD², Marta Simões, BSc³,
Carla Veríssimo, BSc³, Manuela Grazina, PhD⁴, F. Castro Sousa, MD, PhD¹

¹ Clínica Universitária de Cirurgia III da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Serviço de Cirurgia III dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E.; ² Serviço de Cirurgia III dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E.; ³ Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra;

⁴ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra

RESUMO

Introdução: Diversos estudos sugerem que a citrulinémia pode constituir um parâmetro objectivo e reprodutível da massa enterocitária funcionante. **Objectivos:** Analisar o valor da citrulinémia na avaliação da função intestinal na síndrome do intestino curto. **Material e métodos:** Realizou-se um estudo caso-controlo, incluindo 11 doentes com síndrome do intestino curto, resultante de enterectomia extensa e 11 indivíduos controlo. As concentrações plasmáticas de aminoácidos foram determinadas por cromatografia de troca iónica. **Resultados:** Seis doentes apresentavam uma síndrome do tipo III, cinco encontravam-se na fase de manutenção e nove possuíam autonomia nutricional; a extensão média do intestino delgado restante foi de 87,5±48,2 (30-190) cm. A citrulinémia foi mais reduzida nos pacientes com síndrome do intestino curto (28,6±11,3 *versus* 32,2±6,6; *n.s.*), atingindo valores inferiores a 24 µmol/L em 45,5% dos casos (*versus* 9,1%; *p*=0,056; sensibilidade=46%; especificidade=91%; acuidade=68%). A citrulinémia correlacionou-se de forma estatisticamente significativa com a fase evolutiva (coeficiente de Pearson=70,2%; *p*=0,016) mas não com os parâmetros de avaliação nutricional e de impedância bio-eléctrica; foi inferior nos casos sem autonomia nutricional e de tipo I. **Conclusão:** A presente análise sugere que a citrulinémia, embora susceptível de interferências clínicas e analíticas, pode ser útil na definição do prognóstico e monitorização da síndrome do intestino curto. **Palavras chave:** Citrulinémia, função intestinal, síndrome do intestino curto, ornitinémia. **Abreviaturas:** I.M.C.: Índice de massa corporal; aaR.O.C.: área abaixo da “receiver operating characteristic curve”; IC 95%: Intervalos de confiança 95%; *n.s.*: estatisticamente não significativo; P5C: Pirrolidina-5-carboxilato

ABSTRACT

Introduction: Several studies suggest that citrullinemia may represent an objective and reproducible parameter of the enterocyte mass and function. **Objectives:** To study the value of citrullinemia in intestinal function evaluation of short bowel syndrome. **Material and methods:** A case-control study, including 11 patients with short bowel syndrome subsequent to massive enterectomy and 11 healthy controls, was undertaken. Plasma levels of amino acids were determined by ion exchange chromatography. **Results:** In the first group, six patients presented a type III syndrome, five were in post-adaptation phase and nine were nutritionally autonomous; mean length of residual gut was 87,5±48,2 (30-190) cm. Citrullinemia in short bowel syndrome patients was inferior (28,6±11,3 *versus* 32,2±6,6; *n.s.*) and lower than 24 µmol/L in 45,5% of the cases (*versus* 9,1%; *p*=0,056; sensitivity=46%; specificity=91%; accuracy=68%). Citrullinemia correlated significantly with time of evolution (Pearson’s coefficient=70,2%; *p*=0,016) but wasn’t related with nutritional and body composition parameters; it was lower in cases with intestinal failure (17±8,5 *versus* 31,1±10,5 µmol/L; *n.s.*) and type I syndrome (25,3±4,9 *versus* 28±12 µmol/L; *n.s.*). **Conclusion:** Present series suggests that citrullinemia, although susceptible to clinical and laboratorial interferences, may be useful in definition of prognosis and monitorization of short bowel syndrome. **Key words:** Citrullinemia, intestinal function, short bowel syndrome, ornithinemia



INTRODUÇÃO

A avaliação da função intestinal é particularmente importante no contexto da síndrome do intestino curto: no prognóstico, para definição atempada do programa de reabilitação (incluindo o eventual recurso precoce a factores de crescimento) e na monitorização do tratamento. No entanto, a avaliação funcional tem sido dificultada pela multiplicidade das funções intestinais (absortivas, digestivas, neuromotoras, imunológicas, endócrinas e metabólicas) e pela limitada aplicabilidade clínica dos exames actualmente disponíveis (balanço absortivo global, testes de absorção de marcadores, entre outros) decorrente da reduzida acuidade, da insuficiente reprodutibilidade e de dificuldades técnicas como complexidade, demora e custo¹⁻³.

Diversos autores têm sugerido que a citrulinémia pode constituir um parâmetro quantitativo da massa enterocitária metabolicamente funcionante, independente do estado de nutrição e da presença de inflamação, em diferentes idades e contextos patológicos (como a síndrome do intestino curto, a atrofia vilositária, a enteropatia por quimio e radioterapia e a rejeição aguda do transplante intestinal)¹. Apesar disso, muitos aspectos permanecem não esclarecidos, nomeadamente a determinação exacta dos limiares diagnósticos e prognósticos da citrulinémia nas diferentes entidades nosológicas e das variações mínimas com significado clínico^{1,4,5}; se esta constitui o reflexo da função intestinal global, incluindo os segmentos excluídos do circuito digestivo^{6,7}; o valor dos testes de estimulação com glutamina oral na melhoria da respectiva acuidade⁸; entre outros.

OBJECTIVOS

O presente estudo tem como objectivo analisar o valor da citrulinémia na avaliação da função intestinal na síndrome do intestino curto, determinando a sua acuidade diagnóstica e a respectiva correlação com o estado nutricional e outros factores prognósticos desta entidade clínica.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo prospectivo caso-controlo incluiu doentes adultos com síndrome do intestino curto (definido como intestino delgado pós-duodenal restante com comprimento inferior a 200 cm⁹⁻¹¹) na sequência de enterectomia extensa e um grupo de controlo integrado por indivíduos considerados saudáveis, entre os 18 e os 75 anos, com índice de massa corporal entre 18 e 35 Kg/m². Os critérios de exclusão incluíram distúrbios do ciclo da ureia ou do metabolismo da citrulina, insuficiência renal (com creatininémia \geq 1,8 mg/dL), cirurgia esofagogastroduodenal, hepática ou pancreática prévia, gravidez e amamentação, nos dois grupos; patologia digestiva diagnosticada, cirurgia digestiva anterior (excepto apendicectomia), administração de corticosteróides, moduladores do trânsito intestinal ou microbióticos e suplementação com triglicéridos de cadeia média, glutamina ou citrulina no decurso do mês anterior, no grupo de controlo.

Nos doentes com síndrome do intestino curto, foram registados a etiologia, o tipo anatómico, as características do intestino restante, a fase evolutiva (considerando como fase de manutenção um período de evolução superior a 24 meses) e o grau de adaptação intestinal (grau e duração da dependência do suporte nutricional)⁹⁻¹¹. A síndrome de intestino curto considerou-se do tipo I na presença de uma jejunostomia, do tipo II nos doentes com anastomose jejunocólica e do tipo III nos casos de anastomose ileocólica^{9,10}. O comprimento do intestino delgado pós-duodenal residual considerado foi o determinado pelo cirurgião, através da medição pelo bordo anti-mesentérico, no decurso da intervenção.

Os indivíduos estudados foram submetidos, após um período de jejum nocturno e duas horas após a suspensão do eventual suporte nutricional, a colheita de sangue para doseamento de aminoácidos (citrulina, glutamina, arginina, ornitina, alanina, leucina, isoleucina, prolina e ácido glutâmico) e estudo analítico *standard*. A concentração plasmática de aminoácidos foi determinada por cromatografia de troca iónica num sistema de alta pressão (Analisador Bio-



chrom 30). A *clearance* da creatinina foi calculada a partir da creatininemia através da fórmula de Cockcroft e Gault¹².

O estado de nutrição foi avaliado por parâmetros clínicos (avaliação global subjectiva de Detsky)¹³, antropométricos (peso actual e habitual, altura, prega cutânea tricípital e perímetro braquial)¹⁴⁻¹⁶, analíticos (albuminemia, pré-albuminemia, transferrinemia e percentagem de linfócitos) e funcionais (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale*¹⁷ e dinamometria manual^{18,19}). Os critérios antropométricos foram determinados por métodos previamente descritos e interpretados através de tabelas de referência e dos critérios de Garrow, McWhirter e Pennington modificados e Blackburn¹⁴⁻¹⁶. O peso ideal foi calculado através da fórmula de Devine²⁰. A altura e o peso foram medidos com estadiómetro e com balança electrónica (Seca 644; Seca, Ltd; Germany), respectivamente e a prega cutânea tricípital foi determinada com um adipómetro (Holtain Ltd, Crymych; United Kingdom). A albuminemia, pré-albuminemia, transferrinemia e a contagem de linfócitos foram avaliadas pelos métodos convencionais e de acordo com os valores de referência do laboratório. Na dinamometria manual, o valor mais elevado de três medições realizadas com a mão não dominante (dinamómetro Collin adulto 44.33.20; Medicon), foi registado e comparado com tabelas estandardizadas para a idade e género¹⁸⁻¹⁹.

A composição corporal foi estudada pela análise da impedância bioeléctrica, em monofrequência, com medição da resistência mão/pé direitos a 50 KHz (Bodystat 1500; Bodystat Ltd; British Isles)^{21,22}.

A análise estatística dos dados foi efectuada com o programa SPSS Software for Windows (15.0; SPSS Inc., Chicago, IL), incluindo os testes Qui-quadrado e *t*-Student, as regressões logísticas, as correlações de Pearson e as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*). O nível de significância estatística considerado foi de $p < 0,05$. O estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsínquia²³ e após a obtenção do consentimento informado dos indivíduos estudados.

RESULTADOS

Foram estudados 11 doentes com síndrome do intestino curto; seis (54,5%) pertenciam ao género feminino e a idade média foi de $63,5 \pm 16,3$ (36-82) anos. A isquemia mesentérica aguda constituiu a patologia de base mais frequente ($n=7$; 64%); seguiram-se as fístulas anastomóticas ($n=2$; 18,2%) pós-ileotransversostomia por adenocarcinoma apendicular e ressecção anterior do recto por adenocarcinoma do recto, respectivamente; a doença de Crohn ($n=1$; 9,1%) e a oclusão intestinal por bridas e aderências ($n=1$; 9,1%). Seis casos enquadravam-se no tipo III (com anastomose ileocólica), três no tipo I (com enterostomia terminal) e dois no tipo II (com anastomose jejunocólica). Cinco doentes (45,4%) encontravam-se na fase de manutenção, cinco na fase de adaptação e um na fase aguda. A extensão média do intestino delgado restante em continuidade foi de $87,5 \pm 48,2$ (30-190) cm (sendo inferior ou igual a 50 cm em quatro casos e superior ou igual a 150 cm num doente). Relativamente ao tubo digestivo em continuidade a jusante, seis pacientes apresentavam todo o cólon e recto, um doente o recto, o cólon esquerdo e um segmento de cólon direito e outro caso o recto e o cólon esquerdo. O intestino em derivação incluiu um segmento de ileon, o cólon direito e um segmento de cólon esquerdo ($n=1$), o recto, um segmento do cólon direito e o cólon esquerdo ($n=1$) e o recto e o cólon esquerdo ($n=1$). Dez casos foram submetidos a suporte nutricional parentérico (de longa duração em quatro doentes e superior a seis meses num caso) e nove atingiram autonomia nutricional oral. Dois doentes apresentaram os critérios antropométricos de desnutrição (grave num deles) de McWhirter e Pennington modificados, de Blackburn e de Garrow e dez (91%) revelaram uma percentagem relativa de massa “não gorda” inferior à recomendada (Quadro I). Cinco pacientes (45,5%) referiam diarreia, definida como débito fecal diário superior a 200 g. A hipomagnesiemia constituiu o distúrbio electrolítico mais frequente (54,6%).

O grupo de controlo incluiu 11 indivíduos que evi-



Quadro I – Resultados da avaliação dos doentes com síndrome do intestino curto e dos controlos^a

	Síndrome Intesti no Curto (n=11)	Controlos (n=11)	<i>p</i> ^b
Sexo (masculino/feminino)	45,5 vs 54,5 %	54,5 vs 45,5 %	<i>n.s.</i>
Idade (anos)	63,5±16,3 (36-82)	46,3±15,1 (28-71)	0,018
Estado nutricional			
Antropometria			
Peso (Kg)	59,6±9,3 (41-73)	71,3±16 (43-94)	<i>n.s.</i> ^c
Altura (m)	1,6±0,1 (1,47-1,76)	1,67±0,11 (1,45-1,79)	<i>n.s.</i>
Índice massa corporal (Kg/m ²)	23,3±4,3 (13,5-29,5)	25,3±4,4 (18,6-33,6)	<i>n.s.</i>
Percentagem peso ideal (%)	110,9±25,1 (58,6-148,7)	116,3±20,7 (93,8-159,8)	<i>n.s.</i>
Perímetro braquial (cm)	24,3±3,2 (17,5-28,5)	27,4±3,2 (23-33,4)	0,032
Prega cutânea tricipital (mm)	12,6±8,2 (3-25,8)	14,2±4,5 (8,8-21,7)	<i>n.s.</i>
Parâmetros analíticos			
Pré-albuminémia (g/L)	0,26±0,096 (0,15-0,46)	–	–
Transferrinémia (g/L)	2,49±0,93 (0,87-4,01)	–	–
Albuminémia (g/dL)	3,9±0,7 (2,1-4,4)	4,7±0,29 (4,3-5,1)	0,002
Linfócitos (10 ³ /μL)	1,447±0,441 (0,904-1,447)	1,897±0,728 (1,221-3,834)	<i>n.s.</i>
Parâmetros funcionais			
Dinamometria manual (Kg)	18,3±5,9 (9-27)	25,9±10,7 (10-46)	<i>n.s.</i>
Escala E.C.O.G. ^d (0)	36,4%	100%	0,004
Avaliação de Detsky ^e (A)	54,5%	100%	0,035
Impedância bio-eléctrica			
Massa gorda (%)	30,2±7,6 (15,9-38,2)	26,5±10 (12,4-44)	<i>n.s.</i>
Massa não gorda (%)	69,9±7,6 (62-84)	73,5±10,5 (56-88)	<i>n.s.</i>
Água (%)	61,1±10,7 (46,7-79,7)	55,4±5,5 (42,3-61,9)	<i>n.s.</i>
Impedância (Ω)	522,2±123,8 (276-745)	521,4±77,7 (429-658)	<i>n.s.</i>
Clearance creatinina (ml/min)	81±30,9 (34,5-122,8)	116,1±38,5 (61,2-181,6)	0,029

^a Dados expressos em (%) ou média±desvio padrão

^b Testes *t*-Student e Qui-quadrado

^c *p*=0,05

^d Escala de *performance* do *Eastern Cooperative Oncology Group*

^e Avaliação global subjectiva de Detsky

denciaram, relativamente aos doentes com síndrome do intestino curto, diferenças significativas nos valores médios da idade, perímetro braquial, área muscular do braço, albuminémia, avaliação global subjectiva de Detsky, *performance* e *clearance* da creatinina (Quadro I).

Quarenta e seis por cento dos doentes com síndrome do intestino curto apresentaram uma citruli-

némia inferior a 24 μmol/L (*versus* 9,1%; *p*=0,056; sensibilidade=46%; especificidade=91%; valor preditivo positivo=83%), sendo o valor médio de 28,6±11,3 (11-49) μmol/L [*versus* 32,2±6,6 (19-42); *n.s.*] (Quadro II). Neste grupo, a citrulinémia correlacionou-se com o tempo de evolução (coeficiente de Pearson=70,2%; *p*=0,016). Os níveis plasmáticos de citrulina foram mais baixos nos casos sem autonomia



Quadro II – Resultados do doseamento plasmático dos aminoácidos no grupo de doentes com síndrome do intestino curto (n=11) e de controlo (n=11)^a

Aminoácidos (µmol/L)	Síndrome Intestino Curto (n=11)	Controlo (n=11)	<i>p</i> ^b	<i>aaR.O.C.</i> ^c (%)	IC 95% ^d	<i>p</i>
Citrulina	28,6±11,3 (11-49)	32,2±6,6 (19-42)	<i>n.s.</i>	65,3	40,6-90	<i>n.s.</i>
Ornitina	68,8±24 (36-104)	94,6±17,9 (52-114)	0,001	83,1	66,1-100	0,009
Leucina	106,1±22,8 (80-162)	124,9±22,3 (95-160)	<i>n.s.</i>	74,8	53,3-96,3	0,049
Glutamina	530,9±82,2 (406-687)	515±57,9 (424-651)	<i>n.s.</i>	45,5	18,9-72	<i>n.s.</i>
Arginina	54,4±18,6 (19-81)	56,1±11,9 (41-74)	<i>n.s.</i>	49,6	24,2-75	<i>n.s.</i>
Alanina	365±113,3 (199-593)	337,5±62,1 (251-434)	<i>n.s.</i>	44,2	19,1-69,4	<i>n.s.</i>
Ác. glutâmico	25,8±11,7 (15-54)	29,3±12,5 (15-50)	<i>n.s.</i>	57,4	32,5-82,4	<i>n.s.</i>
Prolina	208,2±69,2 (113-348)	170,1±28,5 (127-214)	<i>n.s.</i>	33,9	10,2-57,5	<i>n.s.</i>
Isoleucina	56,9±17,3 (30-90)	58,6±11,9 (42-75)	<i>n.s.</i>	54,1	28,5-79,7	<i>n.s.</i>

^a Dados expressos em (%) ou média±desvio padrão

^b Teste *t*-Student

^c *aaR.O.C.*: Área abaixo da “receiver operating characteristic curve”

^d IC 95%: Intervalos de confiança 95%

Quadro III – Relação entre a citrulinémia e outros factores prognósticos nos doentes com síndrome do intestino curto (n=11)

	Citrulinémia (µmol/L)	<i>p</i> ^a
Síndrome tipo I (sim/não)	25,3±4,9 (22-31) <i>vs</i> 28±12 (11-46)	<i>n.s.</i>
Intestino restante ≤ 50 cm (sim/não)	33,5±17,6 (11-49) <i>vs</i> 29,7±6,9 (19-42)	<i>n.s.</i>
Intestino delgado “excluído” (não/sim)	29,2±11,7 (11-49) <i>vs</i> 22± - (22-22)	<i>n.s.</i>
Fase de manutenção (sim/não)	35,2±11,7 (22-49) <i>vs</i> 23±8 (11-36)	<i>n.s.</i> ^b
Dependência da nutrição parentérica (sim/não)	17±8,5 (11-23) <i>vs</i> 31,1±10,5 (21-49)	<i>n.s.</i>
Idade > 65 anos (sim/não)	34,2±13,7 (11-49) <i>vs</i> 28,9±7 (21-31)	<i>n.s.</i>
Índice de massa corporal < 20 Kg/m ² (sim/não)	36±18,4 (23-49) <i>vs</i> 26,9±10 (11-46)	<i>n.s.</i>

^a Teste *t*-Student

^b *p*=0,07

nutricional (17±8,5 *versus* 31,1±10,5 µmol/L, *n.s.*) e com síndrome do intestino curto tipo I (25,3±4,9 *versus* 28±12 µmol/L; *n.s.*), embora de forma não significativa (Quadro III). A correlação da citrulinémia com o comprimento do intestino restante não foi estatisticamente relevante (coeficiente de Pearson=-42%; *n.s.*). No entanto, os doentes com uma extensão intestinal inferior a 50 cm apresentaram uma idade média mais elevada (78±5,7 *versus* 55,1±14,2 anos; *p*=0,014) e uma *clearance* da creatinina mais reduzida (56,8±9,8 *versus* 94,8±30,5 mg/dL; *p*=0,041); dois

(50%) destes pacientes evidenciaram níveis de citrulinémia de 46 e 49 µmol/L, respectivamente, ambos com mais de 70 anos e *clearance* de creatinina inferior a 60 ml/min. O valor mais reduzido de citrulinémia no grupo de estudo (11 µmol/L) verificou-se numa doente de 82 anos submetida a enterectomia extensa por isquémia mesentérica aguda, duas semanas antes, com síndrome do intestino curto tipo III e 50 centímetros de intestino delgado residual. Na análise univariada dos eventuais factores preditivos de falência intestinal (dependência do suporte nutricional



Quadro IV – Análise dos factores preditivos de falência intestinal nos doentes com síndrome do intestino curto (n=11)

	Dependência da nutrição parentérica (n=2)	Autonomia nutricional oral (n=9)	<i>p</i> ^a
Citrulinémia < 24 µmol/L	100%	33,3%	<i>n.s.</i> ^b
Síndrome tipo I	50%	22,2%	<i>n.s.</i>
Intestino restante ≤ 50 cm	50%	33,3%	<i>n.s.</i>
Fase aguda	50%	0%	<i>p</i> =0,026
Ausência de intestino “excluído”	50%	77,8%	<i>n.s.</i>
Idade > 65 anos	50%	44,4%	<i>n.s.</i>
Índice massa corporal < 20 Kg/m ²	50%	11,1%	<i>n.s.</i>

^a Teste Qui-quadrado

^b *p*=0,087

parentérico), apenas a fase evolutiva aguda se revelou estatisticamente significativa, enquanto a citrulinémia inferior a 24 µmol/L se aproximou do limiar de significância estatística; nenhum dos factores estudados foi relevante na análise multivariada (Quadro IV).

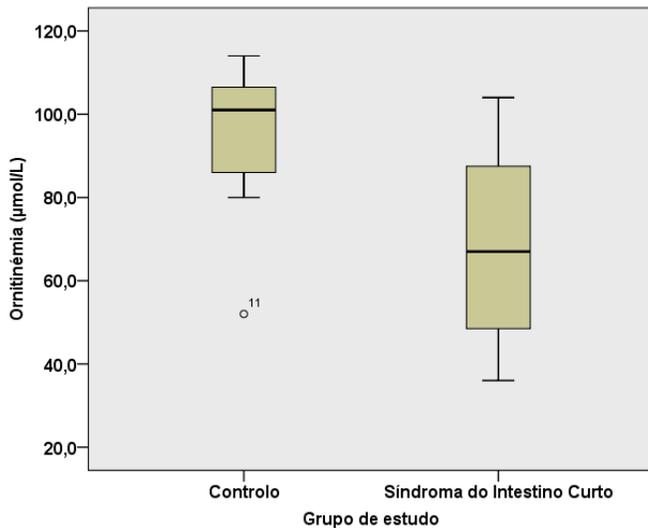


Figura 1: Comparação dos níveis plasmáticos de ornitina dos doentes com síndrome do intestino curto (n=11) com os dos indivíduos controlo (n=11) [68,8±24 (36-104) µmol/L, 95%CI 52,7-84,9 versus 94,6±17,9 (52-114), 95%CI 82,6-106,7 µmol/L, *p*=0,001].

Globalmente, a citrulinémia não se correlacionou com os parâmetros de avaliação nutricional e de composição corporal estudados.

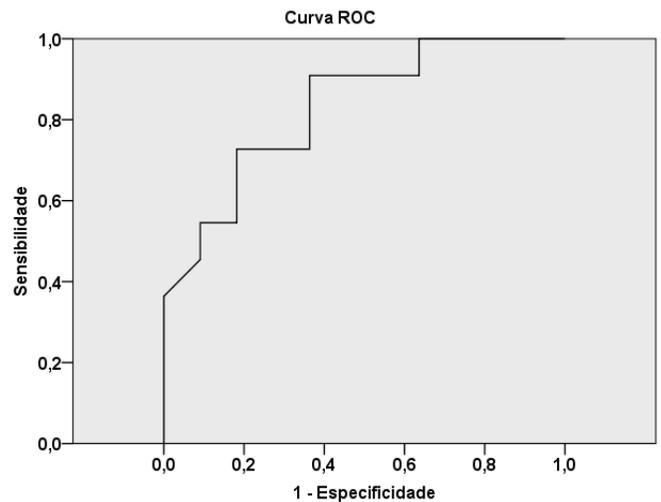


Figura 2: Relação entre a ornitinémia e o diagnóstico de síndrome do intestino curto nos indivíduos estudados (n=22), com uma área abaixo da curva ROC=83% (IC 95% 66,1-100; *p*=0,009).

A concentração plasmática média de ornitina, aminoácido precursor da citrulina, foi mais reduzida nos doentes com síndrome do intestino curto relativamente aos controlos (Quadro II e Fig. 1) e inferior a 78,5 µmol/L em 63,6% destes casos (*versus* 9,1%, *p*=0,008; *odds ratio*=7, IC95% 1,03-47,6; sensibilidade=64%; especificidade=91%; valor preditivo positivo=88%; acuidade=77%). A ornitinémia revelou uma significativa e elevada capacidade preditiva para o diagnóstico da síndrome do intestino curto (*aaR.O.C.*=83%, IC95% 66-100, *p*=0,009) (Fig.



2); a probabilidade deste diagnóstico, calculada pelo modelo de regressão logística, relacionou-se inversamente com a ornitinémia, sendo de 82,1% (IC95% 71,8-92,3, $p=0,0001$) para concentrações inferiores a 78,5 $\mu\text{mol/L}$ (Fig. 3).

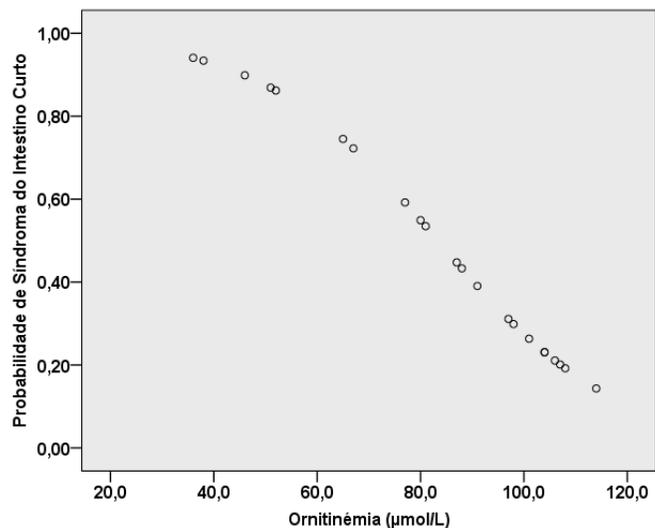


Figura 3: Probabilidade do diagnóstico de Síndrome do Intestino Curto, calculada pelo modelo de regressão logística, de acordo com as concentrações plasmáticas de ornitina nos doentes estudados ($n=22$).

DISCUSSÃO

No ser humano, a citrulina é um amino-ácido não incorporado nas proteínas e resultante do metabolismo mitocondrial enterocitário de glutamina (que perfaz 80% dos seus precursores), glutamato, prolina, ornitina e/ou arginina^{1,4,24} (Fig. 4). A síntese de citrulina ocorre predominantemente no intestino delgado proximal, em particular na porção média e superior das vilosidades e é regulada pela pirrolidina-5-carboxilatosintetase (enzima quase exclusiva do enterócito) e pela ornitina-aminotransferase¹. Para além destas enzimas, o intestino delgado caracteriza-se pela elevada actividade da carbamilfosfatosintetase I, da ornitinatranscarbamilase (para a síntese de citrulina) e da arginase e pela reduzida actividade da argininosuccinatosintetase e da argininosuccinatoliase, no adulto, pelo que a citrulina produzida no enterócito é libertada na circulação portal e, posteriormente, convertida em arginina nos túbulos renais proximais^{1,25,26}.

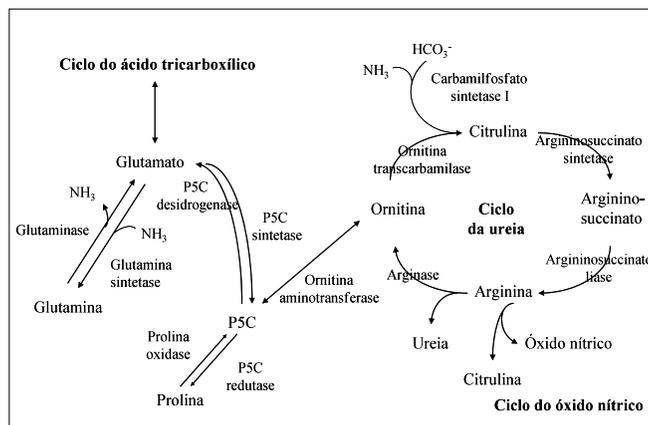


Figura 4: Representação esquemática da participação da citrulina em diferentes vias metabólicas^{1,23-25} (P5C: Pirrolidina-5-carboxilato)

O intestino delgado constitui a fonte mais importante de citrulina circulante, facto que fundamentou o interesse pela citrulinémia como parâmetro objetivo, quantitativo, reprodutível, simples e económico de avaliação da função intestinal em diversas entidades nosológicas¹. A citrulinémia parece, ainda, ser relativamente específica, independente da etiologia da lesão intestinal, do estado nutricional, da presença de inflamação local e de eventual insuficiência orgânica extra-intestinal extra-renal^{1,3}.

Nesta série, a citrulinémia foi determinada por cromatografia de troca iónica, considerada o método de referência e permitindo uma análise rápida (em 30 minutos aproximadamente), completamente automatizada e com boa reprodutibilidade, embora com menor sensibilidade do que a cromatografia líquida de fase reversa^{1,7,24}. A espectrometria de massa em gota de sangue não é recomendada neste contexto devido ao elevado custo e às amplas variações relativamente aos resultados obtidos no plasma^{1,7,27}; no entanto, recentemente, a cromatografia líquida de ultra-eficiência-HILIC-espectrometria de massa *tandem*, foi considerada por Demacker PN *et al*²⁸ um método preciso, rápido e com boa concordância com a clássica cromatografia líquida de alta eficiência.

O valor médio da citrulinémia nos indivíduos saudáveis ocidentais é de 40 ± 10 (20-60) $\mu\text{mol/L}$, aproximadamente, em jejum¹ e a variação mínima com sig-



nificado biológico e clínico é, provavelmente, de 15 a 20%¹. Habitualmente, os níveis são mais reduzidos nos distúrbios do ciclo da ureia, no stresse metabólico grave e no jejum prolongado e mais elevados na insuficiência renal (*clearance* da creatinina inferior a 50 mg/ml), nas doenças auto-imunes, nos indivíduos idosos e ocidentais e após dieta hipoproteica^{1,24}.

Neste estudo, de acordo com a literatura¹, os doentes com síndrome do intestino curto apresentaram, relativamente aos controlos, níveis plasmáticos mais elevados de glutamina e mais reduzidos de arginina. Os valores médios de citrulinémia foram mais baixos nos doentes com síndrome do intestino curto, embora de forma não estatisticamente relevante, atingindo valores inferiores a 24 $\mu\text{mol/l}$ em 45,5% destes casos ($p=0,056$); este limiar, embora com reduzida sensibilidade, associou-se a elevada especificidade e alto valor preditivo positivo e foi análogo aos descritos noutras séries¹. A idade média significativamente mais avançada e a menor *clearance* da creatinina dos doentes com síndrome do intestino curto relativamente aos indivíduos controlo podem ter contribuído para minimizar a diferença entre os níveis plasmáticos dos dois grupos, pois constituem factores associados, em geral, a elevação da citrulinémia¹. Por outro lado, a redução relativa dos valores médios da citrulinémia nos doentes com síndrome do intestino curto não parece ter dependido da influência do estado nutricional pois estes não se relacionaram significativamente com os parâmetros antropométricos, analíticos, funcionais e clínicos avaliados; estes resultados são concordantes com os publicados na literatura¹ e constituem uma vantagem da citrulinémia como parâmetro de avaliação da função intestinal. As citrulinémias inesperadamente elevadas de dois doentes idosos com intestino restante inferior a 50 cm, provavelmente relacionadas com a deterioração associada da função renal, contribuíram para a ausência de relação estatisticamente significativa com a extensão do intestino residual. A falência intestinal nos casos de síndrome do intestino curto associou-se a citrulinémias mais reduzidas, embora sem atingir relevância estatística. Salienta-se, ainda, uma correlação significativa entre a citruliné-

mia e o tempo de evolução, factor determinante na adaptação intestinal. Globalmente, nenhum dos indivíduos estudados apresentou quadro clínico sugestivo de eventuais e raras doenças enzimáticas relacionadas com o ciclo da ureia²⁴.

Diversos estudos têm sugerido o valor da citrulinémia como parâmetro biológico do comprimento ou da massa⁵ do intestino delgado e da função de absorção intestinal^{3,11,29-32}. Papadia C *et al*⁴ demonstraram uma correlação positiva e estatisticamente significativa entre a citrulinémia e o comprimento do intestino delgado (comprimento $\text{cm} = -53,1 + 19,1 \text{citrulinémia } \mu\text{mol/L} - 0,22 \text{citrulinémia}^2 \mu\text{mol/L}$); valores superiores a 23 $\mu\text{mol/L}$ associaram-se, neste estudo, a um comprimento normal, menores que 21 $\mu\text{mol/L}$ sugeriram dependência de suporte nutricional parentérico e menores que 12 $\mu\text{mol/L}$ indicaram um comprimento inferior a 50 cm. Segundo Crenn P *et al*¹, nos adultos, uma citrulinémia inferior a 30 $\mu\text{mol/l}$ associa-se ao síndrome de intestino curto e um nível inferior a 20 $\mu\text{mol/l}$ determina o carácter irreversível da insuficiência intestinal, tendo maior fiabilidade do que os critérios anatómicos. Limiares semelhantes foram descritos para o diagnóstico da falência intestinal irreversível e, portanto, para a dependência da nutrição parentérica nas crianças³² e para a previsão do potencial funcional do intestino após restabelecimento do trânsito intestinal³³.

Vários autores têm realçado, também, a importância da citrulinémia na monitorização da adaptação intestinal fisiológica^{29,30} e cirúrgica (inclusivamente após enteroplastia transversal múltipla)³⁴.

Em 2007, Peters JHC *et al*⁵ verificaram que a citrulinémia tinha uma reduzida acuidade diagnóstica para a insuficiente capacidade de absorção intestinal (definida como uma absorção energética inferior a 85%); no entanto, a metodologia usada no estudo, com determinação da absorção por calorimetria de bomba exigia elevada colaboração e rigor dos pacientes (no registo, em regime ambulatorio, do aporte dietético diário e na recolha do material fecal eliminado) e, por outro lado, apenas seis casos de síndrome do intestino curto foram incluídos, todos independentes



do suporte nutricional parentérico (sendo os restantes 24 doentes com doença celíaca e 21 indivíduos de controlo). Luo M *et al*⁶ observaram, também, numa série de 24 doentes com síndrome de intestino curto, ausência de correlação entre a citrulinémia e a absorção de macro e micronutrientes (determinados por balanço digestivo) e de relação com a reabilitação intestinal dietética e farmacológica; mas o pequeno intervalo entre a suspensão do aporte nutricional e a determinação da citrulinémia pode ter influenciado os resultados. Nos casos de gravidade intermédia, como os de intestino residual entre 50 e 150 centímetros, a citrulinémia em jejum pode não ser suficientemente discriminativa para utilização no contexto individual⁴; nestes pacientes, o recurso a testes de estimulação da citrulinémia com glutamina oral pode ser útil⁸.

A ornitina, precursora imediata da citrulina no ciclo da ureia, é sintetizada a partir do pirrolidina-5-carboxilato (através da actividade da ornitina-aminotransferase, no intestino delgado) e da arginina (através da arginase)^{1,25}, o que torna plausível a redução relativa da ornitinémia nos doentes com síndrome do intestino curto verificada neste estudo. No entanto, este aminoácido, embora não incorporado nas proteínas, constitui um importante intermediário de múltiplas vias metabólicas, incluindo a síntese de poliaminas e de creatina, o que dificulta a interpretação das alterações dos seus níveis plasmáticos. A redução da ornitinémia está descrita em raras e graves síndromas enzimáticas como a deficiência da pirrolidina-5-carboxilatosintetase e a intolerância lisínúrica às proteínas, estando habitualmente associada a hiperamoniémia; pelo contrário, níveis mais elevados

de ornitina ocorrem nas hepatopatias e, também, em doenças metabólicas congénitas como a deficiência de ornitina-aminotransferase e a síndrome HHH (hiperornitinémia, homocitrulinúria e encefalopatia hiperamoniémica)^{36,37}. Santarpia L *et al*²⁷ observaram, também, uma redução (embora não estatisticamente significativa) da ornitinémia em 25 doentes com síndrome do intestino curto, relativamente a 54 indivíduos controlo após determinação por espectrometria de massa *tandem* em gota de sangue. A redução relativa da ornitinémia nos doentes com síndrome do intestino curto é difícil de interpretar e a sua relevância clínica requer investigação adicional.

A reduzida dimensão da amostra constitui a principal limitação do presente estudo, aliás partilhada com muitas séries publicadas na literatura sobre esta problemática. A preponderância de doentes com autonomia nutricional oral (82%) e a heterogeneidade dos casos incluídos dificultaram, também, a análise dos factores prognósticos. No entanto, os resultados preliminares parecem ser concordantes com o interesse da citrulinémia como parâmetro de avaliação da função intestinal.

CONCLUSÃO

A presente análise sugere que a citrulinémia, apesar de susceptível de interferências clínicas e analíticas, pode ser útil na definição do prognóstico e monitorização da síndrome do intestino curto, sendo necessários estudos adicionais para determinar o seu interesse clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crenn P, Messing B, Cynober L: Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr* 2008;27:328-39
2. Tooley KL, Howarth GS, Butler RN: Mucositis and non-invasive markers of small intestinal function. *Cancer Biol Ther* 2009;8:753-8
3. Lutgens L, Lambin P: Biomarkers for radiation-induced small bowel epithelial damage: an emerging role for plasma citrulline. *World J Gastroenterol* 2007;13:3033-42
4. Papadia C, Sherwood RA, Kalantzis C, Wallis K, Volta U, Fiorini E, Forbes A: Plasma citrulline concentration: a reliable marker of small bowel absorptive capacity independent of intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1474-82
5. Luo M, Fernández-Estívariz C, Manatunga AK, Bazargan N, Gu LH, Jones DP, Klapproth JM, Sitaraman SV, Leader LM, Galloway JR, Ziegler TR: Are plasma citrulline and glutamine biomarkers of intestinal absorptive function in patients with short bowel syndrome? *J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:1-7



6. Picot D, Garin L, Trivin F, Kossovsky MP, Darmaun D, Thibault R: Plasma citrulline is a marker of absorptive small bowel length in patients with transient enterostomy and acute intestinal failure. *Clin Nutr* 29, 235-242
7. Curis E, Crenn P, Cynober L: Citrulline and the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:620-6
8. Peters JH, Wierdsma NJ, Teerlink T, van Leeuwen PA, Mulder CJ, van Bodegraven AA: The citrulline generation test: proposal for a new enterocyte function test. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1300-10
9. O'Keefe SJD, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J: Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:6-10
10. Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing M, Powell-Tuck J, Staun M, Nightingale J: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2009; 28:415-27
11. Crenn P, Condray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B: Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology* 2000;119:1496-505
12. Cockcroft DW, Gault H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-5
13. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN: What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13
14. Ravasco P, Camilo ME, Gouveia-Oliveira A, Adam S, Brum G: A critical approach to nutritional assessment in critically ill patients. *Clin Nutr* 2002;21:73-7
15. Heymsfield SB, Baumgartner RN, Pan SF: Nutritional assessment of malnutrition by anthropometric methods. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, Eds. *Modern nutrition in health and disease*. 9th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998:903-21
16. Frisancho AR: New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5
17. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55
18. Webb AR, Newman LA, Taylor M, Keogh JB: Hand grip dynamometry as a predictor of postoperative complications reappraisal using age standardized grip strengths. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989;13:30-3
19. Schlüssel MM, Anjos LA, Vasconcelos MTL, Kac G: Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: A population-based study. *Clin Nutr* 2008;27:601-7
20. Barraclough K, Er L, Ng F, Harris M, Montaner J, Levin A: A comparison of the predictive performance of different methods of kidney function estimation in a well-characterized HIV-infected population. *Nephron Clin Pract* 2009;111:c39-48
21. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C; ESPEN: Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004;23:1430-53
22. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C; Composition of the ESPEN Working Group: Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004;23:1226-43
23. World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. [World Medical Association's website]: www.wma.net/e/policy/b3.htm. Accessed in December 23rd, 2008
24. Curis E, Nicolis I, Moinard C, Osowska S, Zerrouk N, Bénazeth S, Cynober L: Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids* 2005;29:177-205
25. Bertholo RF, Burrin DG: Comparative aspects of tissue glutamine and proline metabolism. *J Nutr* 2008;138:2032S-2039S
26. Deutz NEP: The 2007 ESPEN Sir David Cuthbertson lecture: Amino acids between and within organs. The glutamate-glutamine-citrulline-arginine pathway. *Clin Nutr* 2008;27:321-6
27. Santarpia L, Catanzano F, Ruoppolo M, Alfonsi L, Vitale DF, Pecce R, Pasanisi F, Contaldo F, Salvatore F: Citrulline blood levels as indicators of residual intestinal absorption in patients with short bowel syndrome. *Ann Nutr Metab* 2008;53:137-42
28. Demacker PN, Beijers AM, van Daal H, Donnelly JP, Blijlevens NM, van den Ouweland JM: Plasma citrulline measurement using UPLC tandem mass-spectrometry to determine small intestinal enterocyte pathology. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009;877:387-92
29. Bailly-Botuha C, Colomb V, Thioulouse E, Berthe MC, Garcette K, Dubern B, Goulet O, Couderc R, Girardet JP: Plasma citrulline concentration reflects enterocyte mass in children with short bowel syndrome. *Pediatr Res* 2009;65:559-63
30. Jianfeng G, Weiming Z, Ning L, Fangnan L, Li T, Jieshou L: Serum citrulline is a simple quantitative marker for small intestinal enterocytes mass and absorption function in short bowel patients. *J Surg Res* 2005; 127:177-82
31. Lutgens L, Blijlevens N, Deuts N, Donnelly J, Lambin P, Pauw B: Monitoring myeloablative therapy-induced small bowel toxicity by serum citrulline concentration. *Cancer* 2005;103:191-9
32. Rhoads JM, Plunkett E, Galanko J, Lichtman S, Taylor L, Maynor A, Weiner T, Freeman K, Guarisco L, Wu GY: Serum citrulline levels in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr* 2005;146:542-7
33. Nion-Larmurier I, Seksik P, Sebbagh, Humbert V, Cardenas D, Pernet P, Cosnes J: La citrullinémie préopératoire est un marqueur du potentiel fonctionnel du grès court après rétablissement de la continuité. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:A40
34. Wales PW, de Silva N, Langer JC, Fecteau A: Intermediate outcomes after serial transverse enteroplasty in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2007;42:1804-10



35. Peters J, Wierdsma N, Teerlink T, van Leeuwen P, Mulder C, van Bodegraven A: Poor diagnostic accuracy of a single fasting plasma citrulline concentration to assess intestinal energy absorption capacity. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1-6
36. Shih VE, Baumgartner MR: Disorders of ornithine metabolism. In: Fernandes J, Saudubray J, van den Berghe G, Walter JH. *Inborn metabolic diseases*. 4th ed. Springer Berlin Heidelberg; 2006:283-91
37. Saudubray JM, Rabier D: Biomarkers identified in inborn errors for lysine, arginine and ornithine. *J Nutr* 2007;137:1669S-1672S

Declaração de conflito de interesses

Ausência de conflitos de interesses a declarar

Contribuição dos autores

Pinto Costa, B: Concepção e desenho do estudo; aquisição, análise e interpretação dos dados; pesquisa bibliográfica; elaboração do manuscrito e respectiva revisão científica; supervisão do trabalho. Serôdio, M, Simões M, Veríssimo, C: Aquisição e interpretação dos dados. Grazina, M: Aquisição, análise e interpretação dos dados; revisão científica do manuscrito; supervisão do trabalho. Castro Sousa, F: Análise dos dados; revisão crítica; supervisão do trabalho. Todos os autores: Revisão crítica do manuscrito e aprovação da respectiva versão final.

Este artigo corresponde a um trabalho científico homónimo previamente apresentado, sob a forma de comunicação oral na Sessão das Melhores Comunicações do XXX Congresso Nacional de Cirurgia, em Março de 2010 e publicado como *abstract* na página 424 do respectivo livro de resumos.

Correspondência

BEATRIZ PINTO DA COSTA
Clínica Universitária de Cirurgia A
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Portugal
Telefone: 00351 239400417
Fax: 00351 239402111
beatrizpcosta@huc.min-saude.pt



