

1. INTRODUÇÃO

A obesidade constitui grave problema de saúde pública em diversos países, apresentando prevalência crescente¹. No Brasil, estima-se que 14% das mulheres e 11% dos homens sejam obesos². A obesidade mórbida (classe 3), definida pelo índice de massa corporal (IMC) $\geq 40\text{Kg/m}^2$, é a forma mais grave, acometendo cerca de quatro milhões de pessoas no Brasil².

Além de predispor ao surgimento de inúmeras afecções (hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, doenças cardiovasculares, etc.) e acarretar mortalidade elevada, a obesidade mórbida determina piora significativa da qualidade de vida e pode originar graves problemas psicossociais.

O tratamento clínico da doença consiste em mudança de hábitos alimentares, atividade física e, eventualmente, medicamentos para promover a perda de peso. Embora represente sempre a primeira opção, essa abordagem apresenta baixa eficácia (inferior a 10%) em médio e longo prazos¹.

A cirurgia bariátrica tem se mostrado mais eficaz do que o tratamento conservador no que se refere à perda ponderal, ao controle de doenças associadas à obesidade e à melhora da qualidade de vida¹. A técnica mais utilizada no mundo, e também no Brasil, é a gastroplastia associada à derivação gastrojejunal em Y de Roux (*bypass* gástrico em Y de Roux - BGYR)¹.

Considera-se que o BGYR promova a perda de peso por meio de dois mecanismos básicos: restrição (confecção de pequeno reservatório gástrico com conseqüente limitação à ingestão alimentar) e disabsorção (exclusão funcional de parte do intestino delgado)³.

O elemento disabsortivo do BGYR é obtido pela “exclusão” do duodeno e da parte inicial do jejuno, e pela confecção de alça *alimentar* (segmento compreendido entre as anastomoses gastrojejunal e jejunojejunal) longa (cerca de um metro). Os alimentos transitam por esse segmento antes de entrar em contato com as secreções gastroduodenais e biliopancreáticas, o que ocorre a partir da anastomose jejunojejunal. A digestão e a absorção de nutrientes acontecem principalmente a partir desse ponto, no segmento denominado alça ou canal comum^{4,5,6}.

A influência do BGYR sobre o organismo, ao contrário do que se considerava à época de seu desenvolvimento, é extremamente ampla e complexa, não se limitando ao aspecto nutricional. As modificações anatômicas promovidas pela cirurgia determinam a ocorrência de alterações morfofuncionais, metabólicas, hormonais e microbiológicas ainda pouco compreendidas.

O estudo da permeabilidade intestinal é um método não-invasivo, que pode fornecer informações importantes sobre a estrutura e a função da barreira mucosa nos pacientes com obesidade grave, bem como as alterações que ocorrem após o BGYR e o processo de adaptação desencadeado pela cirurgia.

2. OBJETIVOS

- 1-** Avaliar os efeitos do tratamento cirúrgico da obesidade mórbida pela técnica de BGYR sobre a permeabilidade intestinal, comparando os testes realizados no pré-operatório (T0), no primeiro mês pós-operatório (T1) e no sexto mês pós-operatório (T6).

- 2-** Avaliar a prevalência de supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SBID) em pacientes com quadro de obesidade mórbida.

3. ANÁLISE DA LITERATURA

3.1 Aspectos técnicos do BGYR

No final da década de 1960, Mason e Ito⁷ relataram a utilização de *bypass* gástrico para tratamento da obesidade, tendo como referência a perda de peso habitualmente observada em pacientes submetidos a gastrectomias. A técnica consistia na transecção proximal do estômago e na criação de pequeno reservatório gástrico em continuidade com o esôfago, com consequente restrição à ingestão alimentar. Confeccionava-se gastrojejunostomia semelhante à Billroth II, embora não se realizasse ressecção da parte distal do estômago.

Alden⁸ (1977) introduziu o uso de grampeadores mecânicos para realizar septação gástrica, facilitando a realização do procedimento. O estômago não era seccionado.

Griffen et al⁹ (1977) foram os primeiros a substituir a gastrojejunostomia em alça pela derivação em Y de Roux, com intuito de eliminar o refluxo da secreção entérica para o estômago, o qual era responsável, em muitos pacientes, por manifestações clínicas acentuadas e piora da qualidade de vida. A alça alimentar era confeccionada com 30 cm de comprimento.

Durante a evolução técnica do BGYR, o reservatório gástrico tornou-se progressivamente menor e a anastomose gastrojejunal mais estreita, a fim de aumentar a restrição à ingestão alimentar e retardar o esvaziamento gástrico.

Alguns autores propuseram, de forma empírica, a confecção de alça alimentar longa (cerca de 100cm), com intuito de promover má-absorção de macronutrientes (principalmente gorduras) e contribuir para a perda ponderal^{5,6}. A

alça biliopancreática mede, geralmente, cerca de 40-50cm. Essa padronização técnica tem sido adotada pela maioria dos cirurgiões bariátricos no Brasil, com algumas variações. O implante de anel de silicone ao redor do reservatório gástrico, com intuito de retardar o esvaziamento do mesmo, pode ou não ser efetuado (figura 1).

A padronização atual do elemento disabsortivo do BGYR não foi decorrente de estudos científicos seriados que a justifiquem, mas sim da opinião de especialistas no assunto^{4,5,6}. À luz da medicina atual, não se admite que um procedimento realizado com tanta frequência (no Brasil e em diversos países) se baseie nesse nível de evidência. A grande maioria dos estudos relativos ao tema apresenta falhas metodológicas graves, que comprometem a avaliação dos resultados obtidos^{10,11}.

A utilização de parâmetros de avaliação da superfície mucosa pode contribuir para o estudo da adaptação intestinal pós BGYR e a definição da influência da disabsorção na perda ponderal. Essa fundamentação científica é imprescindível para nortear a padronização técnica do procedimento.

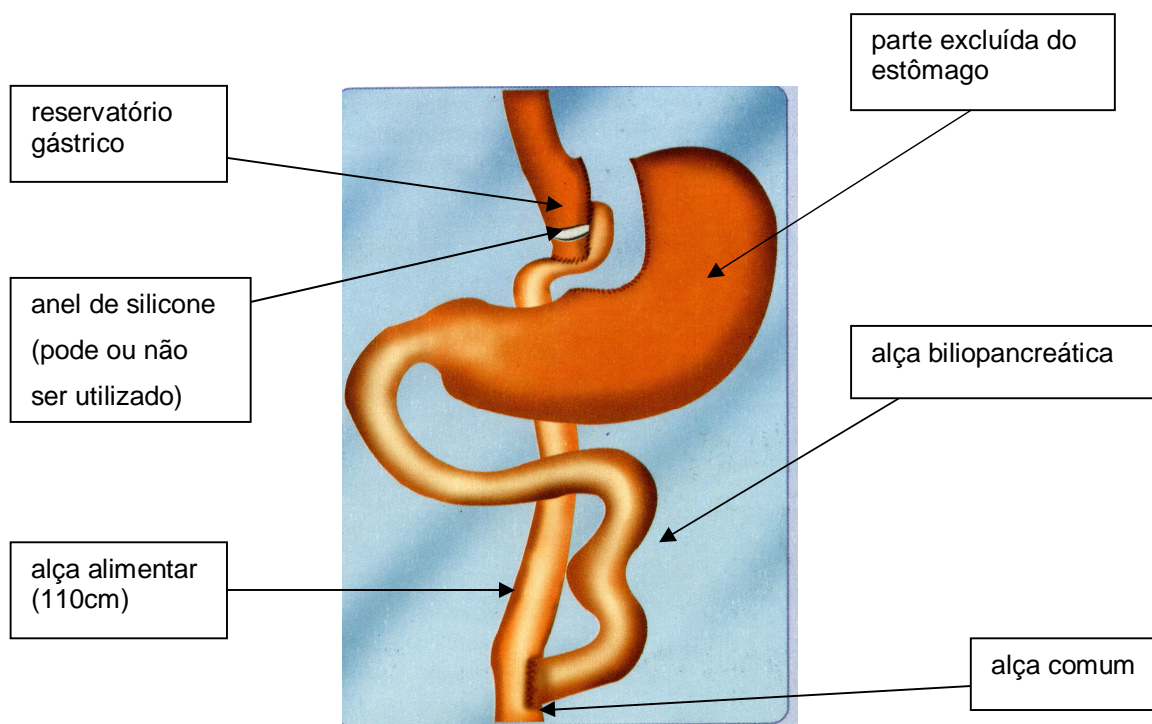


Figura 1 – Bypass gástrico em Y de Roux

3.2 A barreira mucosa intestinal

O trato gastrointestinal representa a maior superfície de contato entre o ambiente externo e o meio interno. É fundamental, portanto, que existam mecanismos de defesa para minimizar a penetração de agentes nocivos (patógenos, toxinas, etc.) através da parede intestinal. Esses mecanismos incluem¹²⁻¹⁷:

- degradação de bactérias e antígenos pela secreções gástrica e pancreática. A secreção gástrica é bactericida devido ao baixo pH, enquanto as enzimas pancreáticas são capazes de lesar a parede das bactérias.

- presença de bactérias comensais na luz intestinal - inibem a colonização de patógenos por meio da produção de substâncias antibacterianas e da competição por nutrientes, dificultam a invasão da superfície mucosa e “estimulam” o sistema imunológico.
- camada de muco (produzido pelas células caliciformes) próxima ao epitélio intestinal - evita a adesão de bactérias e contém produtos antibacterianos secretados pelas células de Paneth nas criptas (lisozima e defensinas) e IgA secretória.
- motilidade intestinal - promove a “varredura” de bactérias e toxinas
- acentuado *turnover* do epitélio intestinal - permite a eliminação de antígenos aderidos à mucosa.
- o tecido linfóide intestinal (*gut associated lymphoid tissue* – GALT) - é responsável por desenvolver respostas à presença de patógenos e tolerância imunológica às bactérias comensais. Essas funções são realizadas em conjunto com outras células do sistema imunológico (células dendríticas e células M) nas placas de Peyer, que atuam como apresentadoras de antígenos aos linfócitos T.
- a mucosa intestinal propriamente dita, formada por camada única de células epiteliais (enterócitos), que se conectam umas às outras e formam “barreira” entre a luz intestinal e o hospedeiro.

Nas regiões de interseção entre as células epiteliais encontra-se um complexo protéico (junções firmes). Essas estruturas promovem a adesão entre as células, restringindo a passagem de antígenos, toxinas e microorganismos entre os enterócitos, mas possibilitando a permeação seletiva de algumas

macromoléculas¹²⁻¹⁷. Diversos tipos de proteínas contribuem para a formação das mesmas^{12,14}:

- proteínas transmembrana integrais (claudina, ocludinas), que constituem um autêntico “poro” paracelular (canais aquosos)
- proteínas do complexo juncional (*zonula occludens* – ZO-1, ZO-2 e ZO-3)
- proteínas do citoesqueleto celular (composto basicamente por microtúbulos e microfilamentos), que promovem a ancoragem das junções firmes às células epiteliais.

As junções firmes estabelecem duas barreiras^{12,14,15}:

- entre as regiões apical e basolateral da membrana celular (que permite a manutenção das diferenças de composição protéica e lipídica entre as mesmas e da polaridade celular)
- entre os compartimentos apical e basal, separados pela camada de células epiteliais

As junções firmes formam estrutura dinâmica, regulada por estímulos intracelulares e influenciada por diversos fatores externos (nutrientes, patógenos, antígenos, citocinas, hormônios, processos inflamatórios, drogas, estresse hiperosmolar, etc.)¹²⁻¹⁶. Os componentes intracelulares das mesmas são capazes de “disparar” vias sinalizadoras que se comunicam com o núcleo celular, funcionando como um “sensor” de eventos extracelulares.

A modulação (fisiológica ou patológica) das junções firmes pode levar à mudança de conformação das mesmas, aumentando ou diminuindo a passagem de moléculas pelo espaço paracelular¹²⁻¹⁷. Um dos mecanismos de

abertura consiste na fosforilação da cadeia leve da miosina presente no citoesqueleto (pela enzima *myosin light chain kinase* – MLCK) e a contração secundária dos complexos actina-miosina¹⁸. A interferência na expressão e/ ou distribuição de algumas proteínas (occludina, ZO-1, etc.) também pode alterar a estrutura das junções firmes e acarretar o aumento da permeabilidade intestinal.

A zonulina é um modulador endógeno conhecido das junções firmes^{19,20}. Essa proteína tem a capacidade de alterar rápida e reversivelmente a estrutura das mesmas (aumentando a permeabilidade intestinal), além de influenciar o sistema imunológico^{19,20}. O efeito da zonulina é análogo ao de uma enterotoxina produzida pelo *Vibrio cholerae*, denominada *Zot*. Essa toxina desencadeia “efeito cascata” intracelular, que resulta na polimerização dos filamentos de actina presentes no citoesqueleto e no “desarranjo” das junções firmes¹⁹.

Fasano¹⁹ identificou a exposição a bactérias (mesmo não patogênicas) e ao glúten na luz intestinal como os dois estímulos mais potentes para a liberação de zonulina.

Alterações patológicas da produção de zonulina têm sido relacionadas a doenças auto-imunes (espondilite anquilosante, artrite reumatoide, etc.), neurológicas (leucodistrofia, esclerose múltipla, autismo, etc.) e alguns tipos de câncer (mamário, ovariano, pancreático, gliomas, etc.)¹⁹.

3.3 Permeabilidade intestinal

3.3.1 Fundamentos

O termo “permeabilidade intestinal” relaciona-se à propriedade do epitélio de permitir a passagem de moléculas por meio de mecanismo de difusão não mediada, sem a assistência de um sistema carreador bioquímico passivo ou ativo²¹. Esse conceito refere-se apenas a moléculas com peso molecular maior que 150 dáltons, não se aplicando, por exemplo, aos íons sódio e cloro, que utilizam sistemas carreadores para seu transporte para o interior das células. A esse último processo denomina-se absorção.

Uma das teorias considera a existência de duas rotas de permeação através da mucosa intestinal²²⁻²⁴:

- via transcelular – constituída por pequenos poros aquosos (0,4nm a 0,7nm) existentes na membrana dos enterócitos
- via paracelular – representada pelo espaço entre as células epiteliais, na região das junções firmes.

Moléculas com diâmetro menor que 0,4nm, como o manitol e a L-ranose (monossacarídeos), utilizariam a via transcelular. Moléculas maiores (lactulose, por exemplo) permeiam apenas a via paracelular, através de canais aquosos presentes na região das junções firmes²² (figura 2).

Outra teoria (via única) considera que entre as células epiteliais haveria dois tipos de poros:

- poros eletrônêutrons maiores (6,5nm), localizados na região das criptas, por onde passariam as moléculas maiores
- poros menores (0,7nm), cátion-seletivos, localizados predominantemente nas vilosidades, através dos quais passariam as moléculas menores

Considera-se, que os poros maiores contribuiriam pouco para a permeação total das moléculas menores²².

Algumas moléculas menores, como a L-ranose, “utilizam” tanto a via paracelular quanto a transcelular, tendo sido identificadas no interior dos enterócitos.

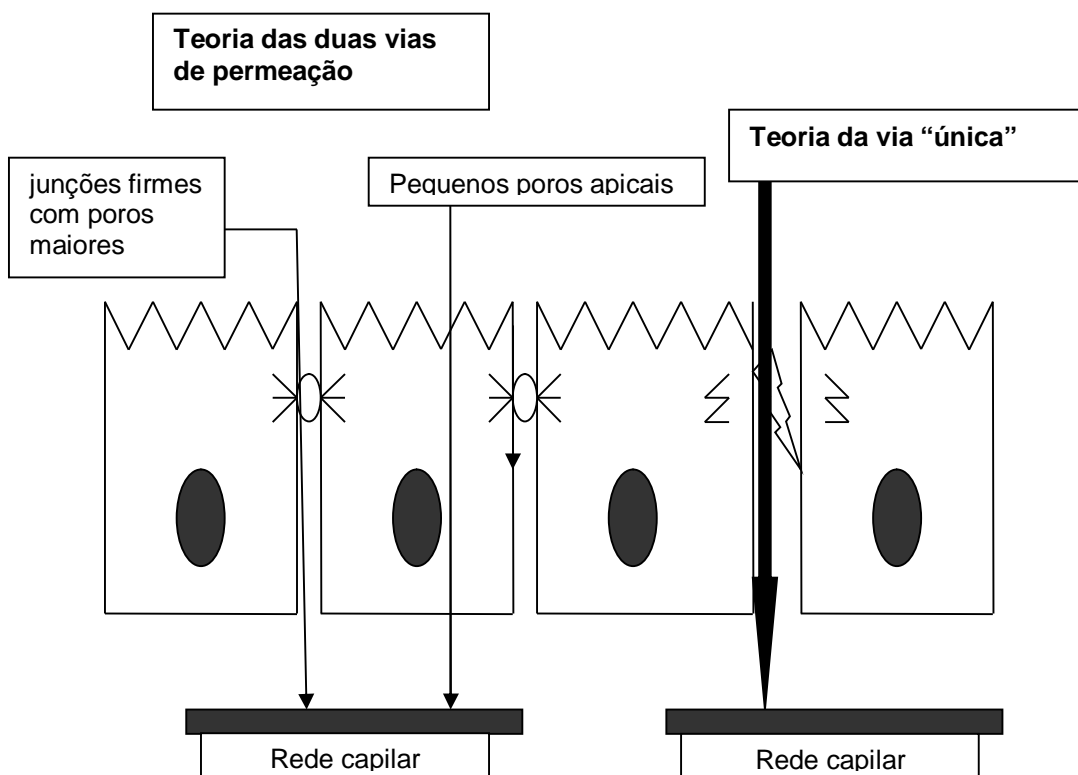


Figura 2 - Desenho esquemático que ilustra a teoria das duas vias de permeação e a teoria da via única (ilustração de autoria do Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela).

Diversos estudos relacionam as alterações da permeabilidade intestinal à patogênese de diversas doenças. Segundo essa teoria, o aumento da permeabilidade intestinal facilitaria a exposição do organismo a determinados antígenos, que determinariam o surgimento de respostas imunológicas inapropriadas^{12,19,22-24}. Esse mecanismo seria importante na fisiopatologia de diversas afecções, incluindo¹²⁻¹⁴:

- diabetes *mellitus* tipo 1 (pela destruição auto-imune das células beta pancreáticas)
- alergias alimentares
- dermatite atópica
- doença celíaca (após a ingestão oral, o contato da gliadina com a mucosa do intestino delgado desencadeia resposta inflamatória e promove o aumento da permeabilidade intestinal, que parece ser mediado pela zonulina)^{12,19,23,24}
- doenças inflamatórias intestinais (na doença de Crohn, por exemplo, as alterações da permeabilidade intestinal precedem as manifestações clínicas de reativação da doença)²²

Por outro lado, diversas doenças intestinais e extra-intestinais podem comprometer a integridade da barreira mucosa e levar a alterações da permeabilidade intestinal. Esse processo pode acarretar a translocação de bactérias e antígenos bacterianos para a circulação sanguínea, que estimulam o sistema imunológico, desencadeando ou agravando a síndrome de resposta inflamatória sistêmica¹². Nos casos mais graves, o quadro pode levar à falência de múltiplos órgãos. O intestino funcionaria como órgão pró-inflamatório, cuja

“ativação” contribuiria significativamente para o agravamento do quadro clínico^{12,13}.

O mecanismo acima descrito pode ocorrer em várias situações clínicas, incluindo: isquemia mesentérica, choque hemorrágico, infecções, pacientes críticos em terapia intensiva, enterite actínica, queimaduras graves, íleo adinâmico, pancreatite aguda, cirurgias cardíacas com circulação extra-corpórea, quimioterapia, cirrose, etc¹²⁻¹⁴.

Deve-se considerar, por outro lado, a existência de uma “programação genética da resposta inflamatória”, que explicaria as diferenças na susceptibilidade individual a fatores dessa natureza²⁵. Esse conceito se traduz, na prática médica, pela ocorrência de respostas orgânicas distintas a um mesmo estímulo agressor.

3.3.2 Estudo da permeabilidade intestinal

O princípio básico da avaliação não invasiva da barreira mucosa intestinal consiste na dosagem urinária ou sanguínea de substâncias (marcadores) administradas por via oral. Os valores obtidos refletem o grau de permeabilidade da mucosa²²⁻²⁴. A aplicabilidade clínica do teste deve-se ao fato de ser método de avaliação funcional da mucosa intestinal. O exame tem sido utilizado com frequência crescente, particularmente no acompanhamento e na monitorização da resposta terapêutica em afecções como a doença celíaca, bem como na pesquisa de mecanismos etiopatogênicos de diversas doenças²²⁻²⁴.

O marcador ideal deve ser biologicamente inerte e capaz de atravessar o epitélio intestinal por difusão não mediada, por uma via conhecida. A

opção pela dosagem urinária deve-se ao fato de a concentração dos marcadores na urina ser aproximadamente 100 vezes maior que a plasmática, o que facilita sua mensuração²²⁻²⁴. Após a excreção renal, não deve haver reabsorção tubular do marcador, o que alteraria o resultado do exame.

Os testes com açúcares tem sido os mais utilizados. A combinação de dois marcadores como a lactulose (dissacarídeo) e o manitol (monossacarídeo) apresenta as seguintes vantagens²²⁻²⁴:

- mecanismos diferentes de permeação - o manitol utiliza poros menores (mais presentes entre os enterócitos que formam a estrutura das vilosidades) para atravessar o epitélio; a lactulose, por ser uma molécula maior, permeia os poros maiores (mais concentrados entre os enterócitos que compõem as criptas).
- influência de fatores distintos - a permeação do manitol depende da área de superfície da mucosa, diminuindo nos casos de hipotrofia vilositária. A permeação da lactulose aumenta em processos que causam “afrouxamento” das junções firmes.

Alterações do esvaziamento gástrico, do trânsito intestinal e da função renal podem modificar a taxa de excreção dos dois marcadores, representando variáveis intervenientes^{13,22-24}. Para evitar que esses fatores comprometam a análise dos resultados, calcula-se, geralmente, o produto da divisão das taxas de excreção dos mesmos (relação lactulose / manitol)^{13,22-24}. Como a influência dos fatores citados acontece na mesma proporção para os dois açúcares, o produto da divisão entre as mesmas não se altera. Esse parâmetro é

fundamental para se evitarem interpretações errôneas, advindas da avaliação isolada de um dos marcadores.

3.3.3 Obesidade, síndrome metabólica e permeabilidade intestinal

A etiopatogênese da obesidade é multifatorial, relacionando-se ao consumo de dieta hipercalórica, à atividade física restrita e a fatores genéticos, metabólicos, psíquicos e comportamentais. A interação desses elementos tem como consequência o balanço energético positivo, que resulta no acúmulo de gordura corporal²⁶.

O tecido adiposo não constitui, como se considerava, apenas um sítio para armazenamento de gordura²⁶⁻²⁹. Esse “órgão” apresenta atividade metabólica significativa e interações complexas com o sistema nervoso central, músculos, trato gastrointestinal, fígado, vasos sanguíneos, etc. Uma vez estabelecida a obesidade, o “novo peso” passa a representar o referencial de normalidade para o organismo, que utiliza diversos mecanismos de regulação para mantê-lo²⁶.

A obesidade caracteriza-se pela ocorrência de estado inflamatório crônico de baixo grau, com aumento de citocinas inflamatórias. Entre elas, destacam-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e a interleucina 6 (IL-6), que estimula os hepatócitos a aumentarem a síntese de proteína C reativa (marcador inflamatório que também pode estar elevado nesse processo)²⁶⁻²⁹. Esse estado inflamatório relaciona-se diretamente ao surgimento da síndrome metabólica^{27,28}. O aumento da adiposidade visceral e a resistência à insulina são alterações características dessa entidade, que inclui doenças como diabetes

mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia e doença hepática gordurosa não alcoólica (esteatose e esteato-hepatite). Todas essas afecções apresentam maior prevalência em pacientes com obesidade mórbida.

Na última década, diversos estudos experimentais demonstraram a importância da microbiota intestinal na modulação do balanço energético, bem como na fisiopatologia da síndrome metabólica²⁹⁻⁴⁵. Componentes bacterianos, como lipopolissacáride (LPS), ácido lipoteicóico, peptidoglicano, flagelina e DNA são capazes de induzir a resposta inflamatória do hospedeiro e contribuir para o surgimento de alterações metabólicas. Dentre eles, destaca-se o LPS.

O LPS constitui um dos principais componentes da parede externa de bactérias gram-negativas. A microbiota intestinal, portanto, representa um enorme reservatório dessa endotoxina, que tem grande capacidade de produzir resposta inflamatória²⁹⁻⁴⁵. O LPS é constantemente “liberado” pela lise de bactérias intestinais.

O *clearance* do LPS é fundamental para evitar suas consequências negativas para o organismo. Os mecanismos implicados nesse processo incluem³¹:

- inativação do LPS pela fosfatase alcalina intestinal, que apresenta alta atividade na membrana dos enterócitos. Essa enzima promove a defosforilação do LPS, diminuindo em 100 vezes a toxicidade do lipídio A (porção antigênica do LPS). A fosfatase alcalina intestinal atua também na proteção contra translocação bacteriana, na regulação do pH duodenal e da absorção de gorduras. A atividade da enzima é modulada por diversos nutrientes, podendo ser diminuída pela ingestão de dieta hiperlipídica.

- “captura” do LPS (endocitose) pelas células de Küpffer no fígado, que neutralizam a toxicidade da molécula. O fígado é o principal órgão responsável pela remoção do LPS da circulação.

Ao contrário do que se acreditava, os mecanismos descritos não são capazes de bloquear totalmente a passagem de LPS para a circulação sistêmica, que acontece mesmo em seres humanos considerados saudáveis⁴⁶. Esse processo, em níveis fisiológicos, pode representar um estímulo importante para o sistema imunológico.

A translocação do LPS pode ocorrer por dois mecanismos⁴⁵:

- incorporação da endotoxina nos quilomícrons (lipoproteínas sintetizadas pelos enterócitos), que são absorvidos pela circulação linfática
- permeação da mucosa intestinal através da via paracelular

O LPS liga-se a um complexo formado pelos receptores CD14 e TLR-4 (*toll-like receptor 4*), que está presente em diversas células (monócitos, macrófagos, adipócitos, hepatócitos, células endoteliais). Essa interação estimula a produção de citocinas, como TNF-alfa e interleucina 6 (IL-6), gerando inflamação. Alguns tipos de nutrientes (ácidos graxos saturados, por exemplo) também são capazes de se ligar a esse complexo²⁹⁻³⁶.

Estudos experimentais têm demonstrado que a elevação dos níveis séricos de LPS (endotoxemia) agrava o estado inflamatório crônico característico da síndrome metabólica, bem como suas manifestações clínicas²⁹⁻⁴¹. O aumento da permeabilidade intestinal parece desempenhar papel crítico nesse processo⁴⁵.

Outros dados relevantes obtidos a partir desses estudos são os seguintes²⁷⁻⁴¹:

- ratos obesos e diabéticos apresentam aumento da permeabilidade intestinal e da endotoxemia, além de estado inflamatório crônico de baixo grau³⁰.
- ratos portadores de alterações genéticas que os tornam “resistentes” ao desenvolvimento de obesidade não apresentam alterações da permeabilidade intestinal e aumento da endotoxemia^{30,39}.
- existe correlação positiva entre o grau de endotoxemia e a resistência à insulina³¹.
- a ativação do TLR-4 induz ao aumento da permeabilidade intestinal, que facilita a maior permeação de LPS³¹.
- a ingestão de dieta hiperlipídica, mesmo em curtos períodos, promove alterações significativas da microbiota intestinal e da permeabilidade intestinal (reduzindo a expressão de proteínas juncionais), aumenta a translocação de LPS e a “endotoxemia metabólica”³⁰. O aumento de substâncias indicadoras de *stress* oxidativo / inflamatório antes da elevação da endotoxemia sugere que essa alteração inicial exerça influência no aumento da permeabilidade e da translocação do LPS.
- alguns tipos de lípidos são capazes de “ativar” os mastócitos da mucosa, provocando a liberação de vários mediadores inflamatórios com atividade moduladora da permeabilidade intestinal (TNF-alfa, interleucina 4, interleucina 13, etc.)⁴⁵.

- a administração de antibióticos a ratos alimentados com dietas hiperlipídicas modula a microbiota intestinal, permitindo a recuperação da integridade do epitélio e a redução da endotoxemia³⁶.
- a ingestão de dietas hiperlipídicas reduz a população intestinal de *Bifidobacteria*, aumentando a endotoxemia. O tratamento com prebiótico (oligofrutose) restaura o número de *Bifidobacteria*, reduzindo a endotoxemia e os níveis de citocinas pró-inflamatórias^{33,34}.
- as consequências metabólicas (resistência à insulina, dislipidemia) e pró-inflamatórias (aumento dos níveis de TNF-alfa, por exemplo) da dieta hiperlipídica são atenuadas em ratos sem germes (*germ free*)³⁶.
- a microbiota intestinal modula a atividade do sistema endocanabinoide (um dos responsáveis pelo controle da adipogênese), que por sua vez regula a permeabilidade intestinal, os níveis séricos de LPS e o tônus inflamatório sistêmico²⁹.
- o LPS promove a hiperplasia de adipócitos e a expressão de mediadores inflamatórios nessas células.
- a administração crônica de LPS (baixas doses) promove o surgimento de inflamação subclínica, além de aumento do tecido adiposo (visceral e subcutâneo) e da glicemia (de jejum e pós-prandial)⁴⁵.
- o aumento de citocinas inflamatórias, como TNF-alfa e interferon-gama (IFN-gama), promove o aumento da permeabilidade intestinal por meio de alterações na estrutura das junções firmes²⁷⁻⁴¹. Os mecanismo implicados são: aumento da expressão da enzima MLCK, que promove fosforilação da cadeia leve da miosina, contração secundária dos microtúbulos (presentes

no citoesqueleto do epitélio) e abertura das junções firmes; interferência na expressão de proteínas juncionais.

- níveis elevados de LPS desempenham papel crítico na gênese da esteato-hepatite, promovendo a “superativação” das células de Küpffer e a produção excessiva de citocinas inflamatórias. A inflamação hepática predispõe à ocorrência de inflamação sistêmica e disfunção de órgãos (pulmão, cérebro e rim)⁴¹.

A produção aumentada de citocinas inflamatórias é comum em diversos processos patológicos, em alguns dos quais já se comprovou a ocorrência de alterações da permeabilidade intestinal. Essas alterações podem ser transitórias e auto-limitadas, desaparecendo em algumas horas ou dias após a interrupção do evento desencadeante (queimaduras, traumas, procedimentos cirúrgicos, etc.), ou persistentes (nas doenças inflamatórias intestinais, por exemplo).

O estudo da permeabilidade intestinal em seres humanos obesos ainda é incipiente, havendo poucas publicações referentes ao tema.

Brignardello et al⁴⁷ compararam a permeabilidade intestinal de indivíduos obesos (n=13) e de grupo controle (n=11). Avaliaram-se as taxas de excreção urinária da lactulose, do manitol e da sucralose, não se detectando diferenças significativas entre os dois grupos. O grupo de pacientes obesos (IMC= $35,9 \pm 5,0$ Kg/m²) apresentou discreta elevação dos níveis de proteína C reativa, o que não foi observado no grupo controle (p=0,03). Considerando que os obesos avaliados eram relativamente jovens (idade média= $33,9 \pm 11,5$ anos), os autores concluíram que as alterações da permeabilidade intestinal poderiam representar evento tardio, ainda não presente nesses indivíduos.

Moreno-Navarrete et al²⁰ detectaram aumento dos níveis séricos de zonulina em pacientes obesos (n=33), comparado a um grupo de pacientes não obesos (n=90). A zonulina é utilizada como marcador da permeabilidade intestinal, apresentando correlação estreita com método bem estabelecido de avaliação (excreção urinária de lactulose e manitol). O índice de massa corporal foi o principal fator determinante da diferença dos níveis de zonulina circulante nos dois grupos (p= 0,01).

Texeira et al⁴⁸ realizaram estudo comparativo entre um grupo de 20 pacientes com peso normal (IMC médio = $21,5 \pm 1,39$ kg/m²) e outro com 20 pacientes obesas (IMC médio = $35,04 \pm 3,98$ kg/m²). O grupo de pacientes obesas apresentou maior taxa de excreção da lactulose (p= 0,04). Essa variável mostrou correlação positiva com a medida da circunferência abdominal e alguns parâmetros laboratoriais (insulina sérica, índice HOMA e número de células imunológicas no sangue). Segundo os autores, a taxa de excreção aumentada da lactulose indicaria disfunção da barreira mucosa (via paracelular), que contribuiria para a manutenção do quadro inflamatório e dos distúrbios metabólicos. Por outro lado, o fato de a relação lactulose/ manitol não apresentar diferença significativa entre os dois grupos (embora fosse maior no grupo de pacientes obesas) depõe contra essa hipótese.

Gummesson et al⁴⁹ encontraram correlação positiva entre a taxa de excreção urinária de açúcares (sucralose/ manitol) e a circunferência da cintura em mulheres consideradas saudáveis (n=67). O teste de permeabilidade, nesse caso, foi realizado com amostras de urina colhidas após 6-9 horas da ingestão dos açúcares. Os resultados, portanto, refletiram a permeabilidade colônica. Mediram-se as áreas de gordura visceral, hepática e subcutânea em um sub-

grupo da mesma casuística (n=55), por meio de tomografia computadorizada e outra técnica radiológica (*dual energy X-ray absorptiometry*). Encontrou-se correlação positiva entre a relação sucralose / manitol e as áreas de gordura visceral (p=0,0003) e hepática (p=0,004). Não houve correlação do exame com a quantidade de gordura total ou subcutânea.

Alguns autores associam o aumento da permeabilidade intestinal que ocorre na doença de Crohn à hipertrofia da gordura mesentérica característica dessa afecção. Segundo os mesmos, isso reforçaria a hipótese de que o trato gastrointestinal tem papel importante no aumento da adiposidade visceral e de suas consequências metabólicas³⁹.

Em resumo, pode-se considerar que interações “desequilibradas” entre o sistema imunológico, a microbiota intestinal, o sistema endócrino e o tecido adiposo desempenhem papel importante nas alterações da permeabilidade intestinal em indivíduos obesos. O consumo de alimentos ricos em gorduras é fator importante na gênese desses distúrbios (figura 3).

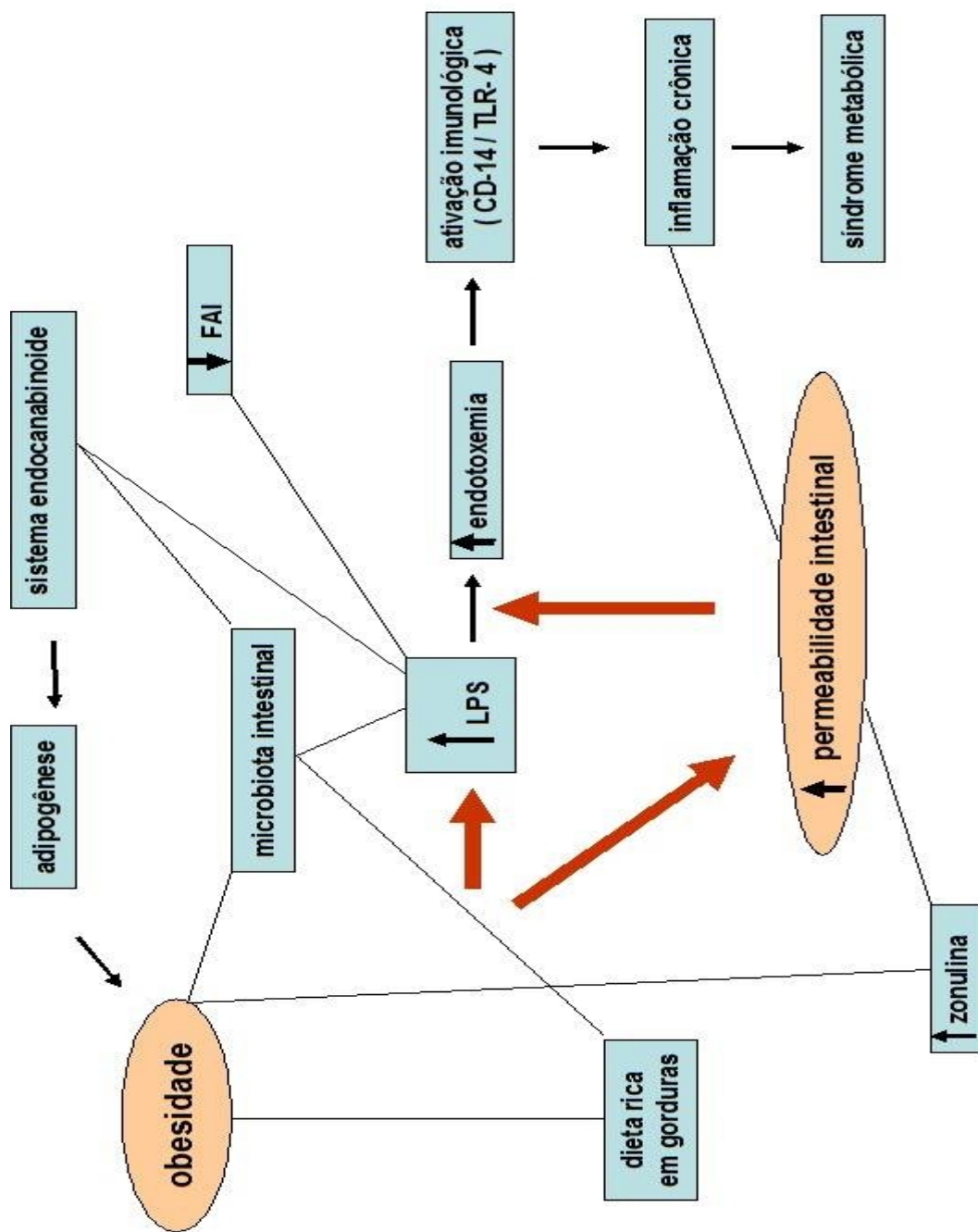


Figura 3 – Obesidade, permeabilidade intestinal e síndrome metabólica: vias fisiopatológicas potenciais

LPS – lipopolissacáride / TLR-4 – *toll-like receptor 4* / FAI – fosfatase alcalina intestinal

3.3.4 Fatores peroperatórios e permeabilidade intestinal

A realização de cirurgias abdominais pode acarretar alterações da permeabilidade intestinal, que parecem depender da via de acesso⁵⁰. Estudo recente demonstrou aumento significativo da endotoxemia sistêmica no intra e no pós-operatório de colecistectomias realizadas por via laparotômica, o que não ocorreu nos pacientes submetidos à abordagem laparoscópica. Demonstrou-se também alteração da permeabilidade intestinal, evidenciada pelo aumento da relação lactulose/manitol. Observou-se correlação positiva significativa entre esses dois parâmetros ($p = 0,001$)⁵⁰.

A manipulação e a exposição das alças intestinais ao ambiente, bem como a tração do mesentério, são elementos que ocorrem apenas na cirurgia laparotômica. Esses fatores podem determinar a ocorrência de isquemia intestinal (geralmente transitória) e a liberação de mediadores inflamatórios, fenômenos potencialmente implicados na alteração da permeabilidade intestinal⁵⁰.

A rabdomiólise constitui outro fator peroperatório potencialmente relacionado a alterações da permeabilidade intestinal. O quadro representa complicação pós-operatória relativamente comum após o BGYR. Oliveira et al⁵¹ analisaram 22 pacientes submetidos ao procedimento no Hospital das Clínicas da UFMG, relatando incidência de 77,3%.

Os principais fatores predisponentes incluem índice de massa corporal muito elevado e tempo cirúrgico prolongado. O mecanismo implicado é a compressão das musculaturas lombar e glútea durante o ato cirúrgico, que determinaria a ocorrência de síndrome compartimental nessas regiões. Os pacientes podem apresentar dor acentuada e disestesia nessas áreas, as quais

duram, por vezes, várias semanas ou meses. Nos casos mais graves podem ocorrer neuropatia, distúrbios eletrolíticos, lesões renais (necrose tubular aguda) e coagulação intravascular disseminada.

A dosagem da creatinofosfoquinase (CPK) é o principal exame diagnóstico utilizado. Embora a própria lesão da musculatura da parede anterior do abdome (devido à laparotomia) possa levar ao aumento dos níveis da enzima, essa alteração é de pequena monta.

A elevação de fatores pró-inflamatórios, secundária à lesão / necrose das musculaturas glútea e lombar, pode, teoricamente, ser responsável por alteração da permeabilidade intestinal (expressa pela taxa de excreção da lactulose)^{52,53}. Traumas de diversas naturezas podem ativar os sistemas imunológico e neuroendócrino, levando ao aumento da síntese de diversos mediadores. Como já descrito, algumas citocinas inflamatórias (TNF-alfa, por exemplo) têm a capacidade de aumentar a expressão da enzima responsável pela fosforilação da cadeia leve da miosina (MLCK), promovendo a abertura das junções firmes e o aumento da permeabilidade pela via paracelular.

Não se encontraram, na literatura consultada, publicações que avaliassem a possível relação entre rabdomiólise e alterações da permeabilidade intestinal.

3.4 Obesidade e microbiota intestinal

A microbiota intestinal, na espécie humana, caracteriza-se pela alta densidade populacional (10^{11} - 10^{12} unidades formadoras de colônias - UFC /grama de fezes), ampla diversidade e interação complexa com o hospedeiro⁵⁴. Esses

microrganismos, que apresentam, em conjunto, carga genética 100 vezes maior que o genoma humano, atuam como verdadeiro tecido, com funções metabólicas múltiplas⁵⁴.

Estudos recentes sugerem que a microbiota intestinal apresenta alto índice de variação interindividual. Apesar dessa característica, mais de 90% das bactérias do trato gastrointestinal pertencem a apenas dois filos (*Firmicutes* e *Bacteroidetes*)⁵⁴.

O duodeno e o jejuno, no indivíduo sadio, contêm número relativamente pequeno de bactérias (<10⁴ UFC/ml), representadas por lactobacilos e enterococos, aeróbios gram-positivos ou anaeróbios facultativos⁵⁴. Coliformes podem estar presentes de forma transitória (< 10³ UFC/ml), enquanto *Bacteroides* (anaeróbios) não são normalmente encontrados no jejuno. Em cerca de um terço dos casos, o líquido aspirado jejunal pode ser estéril⁵⁴.

A porção distal do íleo representa zona de transição entre a escassa população bacteriana no jejuno proximal e a acentuada quantidade de bactérias anaeróbias presentes no intestino grosso.

Qualquer desequilíbrio (qualitativo e/ou quantitativo) desse complexo microbioma intestinal pode acarretar sérias repercussões para o hospedeiro, originando diversas manifestações clínicas.

Madrid et al⁵⁵ e Sabaté et al^{56,57} encontraram índices elevados de SBID em pacientes com obesidade mórbida (41% e 17%, respectivamente).

A definição de SBID relaciona-se à presença de >10⁵ UFC/ml de secreção do jejuno proximal⁵⁴. Segundo alguns autores, a presença de número maior que 10³ UFC/ml, com perfil típico da flora colônica, também caracterizaria esse diagnóstico.

A cultura direta do líquido jejunal constitui o exame padrão para a confirmação diagnóstica, mas é pouco utilizada na prática devido às dificuldades para obtenção do material de forma adequada^{54,58}. O teste expiratório para detecção de hidrogênio ou metano representa, atualmente, o principal método diagnóstico, por ser não invasivo, não tóxico, de fácil realização e baixo custo^{54,58}.

Em seres humanos, o hidrogênio é produzido, em sua maior parte, por bactérias no intestino grosso (em indivíduos saudáveis) e também no intestino delgado (nos casos de SBID)^{54,58}. Cerca de 80% do gás são expelidos com os flatus, enquanto 20% são eliminados pelos pulmões⁵⁴. O hidrogênio (e também o metano) são detectáveis no ar expirado, utilizando-se cromatografia gasosa para sua mensuração.

O exame é realizado após a ingestão de glicose (ou lactulose) em quantidade padronizada. Nos casos de SBID, observa-se aumento do hidrogênio expirado após a ingestão de glicose, característico de fermentação da mesma por bactérias no intestino delgado^{54,58,59}.

Os critérios diagnósticos de SBID são controversos. O teste do hidrogênio expirado apresenta acurácia variável de acordo com os valores de referência adotados^{54,58,59}. Deve-se considerar a possibilidade de resultados falso-positivos e falso-negativos. Esses últimos se relacionam principalmente à presença de flora bacteriana não produtora de hidrogênio (cerca de 10% da população mundial apresenta flora produtora exclusivamente de metano) e/ ou à absorção rápida da glicose no jejuno^{54,58}.

Existem diversos fatores predisponentes para o SBID, incluindo: acloridria (secundária à gastrite crônica atrófica ou ao uso crônico de inibidores de bomba de prótons), insuficiência pancreática exócrina, síndromes de

imunodeficiência, obstrução e distúrbios de motilidade intestinais, presença de divertículos e alças “cegas”, doença celíaca, doença de Crohn, síndrome do intestino curto, doenças hepáticas (esteato-hepatite não alcoólica, cirrose), esclerodermia, neuropatia autonômica do diabetes *mellitus* (frequentemente associada a distúrbios da motilidade gastrointestinal), enteropatia actínica, fibromialgia, doenças linfoproliferativas, alcoolismo, etc⁵⁴.

As manifestações clínicas, de intensidade variável, incluem sintomas dispépticos, distensão, desconforto e dor abdominais, diarreia e quadros de má-absorção. Em muitos casos a doença pode ser assintomática, ou suas manifestações podem ser atribuídas a outras afecções, como a síndrome do intestino irritável. A relação entre essas duas entidades é motivo de controvérsias⁵⁴.

Recentemente, a relação entre obesidade mórbida e microbiota intestinal tem sido motivo de diversos estudos ^{29-38,40-42,44,47,60}. Considera-se que a população bacteriana, além de ser alterada nos indivíduos obesos (*disbiose*), tem o potencial de influenciar na patogênese da obesidade. Essa participação poderia ocorrer por meio de diferentes mecanismos, incluindo^{33,38}:

- aumento da extração de energia dos nutrientes – a utilização de determinados polissacárides (normalmente indigeríveis pelo ser humano) como substrato por algumas bactérias, levaria à produção de ácidos graxos de cadeia curta, os quais poderiam ser absorvidos pelo intestino. Esse processo forneceria quantidade adicional de energia para o hospedeiro, contribuindo, em última instância, para o acúmulo de gordura.
- influência de produtos bacterianos sobre as vias metabólicas que controlam o balanço energético e a adipogênese

- redução da “sensibilidade” do sistema nervoso central (hipotálamo, por exemplo) a determinados hormônios (leptina, insulina)

Os primeiros estudos que demonstraram a influência da microbiota intestinal no acúmulo de gordura corporal foram realizados em ratos sem germes (*germ-free*). Em comparação ao grupo controle, esses animais apresentavam menores índices de adiposidade, a despeito da ingestão acentuada de nutrientes. Após a colonização do intestino com material obtido do ceco de ratos do grupo controle, os ratos sem germes apresentaram rápido ganho de peso (particularmente de gordura)^{36,40}. Surgiram também alterações características da síndrome metabólica (hipertrigliceridemia, resistência à insulina, hiperglicemia, etc.).

Alguns estudos experimentais em ratos demonstraram associação da obesidade com aumento da proporção de bactérias do filo *Firmicutes* e diminuição do filo *Bacteroidetes*, em comparação aos grupos controle³⁰. Essa observação foi confirmada por alguns estudos em seres humanos, embora seja contestada por outros autores.

Zhang et al⁶⁰ encontraram aumento do número de metanogênicos do grupo *Archaea* nos pacientes obesos, o que foi sugerido também em estudos experimentais³². *Archaea* constitui um dos grupos de bactérias capaz de aumentar a extração de energia a partir de polissacárides não digeríveis (mecanismo referido acima). Os autores também identificaram aumento de *Prevotellaceae* (subgrupo de *Bacteroidetes*).

Outras publicações demonstraram a influência da dieta hiperlipídica sobre a microbiota intestinal, como a redução de bifidobactérias e lactobacillus.

Argumenta-se que o tipo de dieta, e não a obesidade, seria o principal fator responsável pelas alterações microbiológicas observadas³³.

Alguns estudos (experimentais e em seres humanos) sugerem que a obesidade se associa à redução da diversidade bacteriana no intestino. Segundo alguns autores, esse fato estaria relacionado à maior ocorrência de complicações metabólicas. Por outro lado, relata-se também o aumento da diversidade bacteriana após a cirurgia bariátrica (BGYR).

O estudo do tema ainda é incipiente, constituindo motivo de muitas controvérsias.

4. MÉTODO

Esse estudo, de caráter prospectivo, foi realizado no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e na Faculdade de Medicina da UFMG.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG (Parecer nº ETIC 0081.0.203.000-11) (anexo 1) e pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do Hospital das Clínicas da UFMG (Processo nº 27/11) (anexo 2).

4.1 Casuística

O estudo incluiu pacientes da Equipe Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade Mórbida do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Os pacientes selecionados encontravam-se em preparo para tratamento cirúrgico da obesidade pela técnica de BGYR.

A seleção dos pacientes foi realizada no período de 2008 a 2011. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados de maio/2010 a fevereiro/2012.

Após explicação detalhada do método e dos objetivos do estudo a ser realizado, os pacientes que se dispuseram a participar assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 1).

Pacientes que apresentavam condições com potencial influência sobre a permeabilidade intestinal não foram selecionados. Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- cirurgia gastrointestinal prévia (exceto apendicectomia)
- diagnóstico prévio de doença celíaca (confirmado por sorologia)
- cirrose / insuficiência hepática (critérios da classificação de Child-Pugh)
- insuficiência cardíaca crônica (segundo critérios da Sociedade Brasileira de Cardiologia)⁶¹
- síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica e doenças tireoidianas (afecções que poderiam interferir na absorção / fluxo de água e solutos).
- diagnóstico de SBID

A avaliação da presença dessas afecções foi feita por meio de exame clínico e dos seguintes exames complementares:

- hemograma
- enzimas hepáticas (TGO, TGP, GGT, fosfatase alcalina) e bilirrubinas
- atividade de protrombina e albumina
- função tireoidiana
- função renal (ureia, creatinina, *clearance* de creatinina)
- exame de urina (para detecção de proteinúria)
- eletrocardiograma (todos os pacientes) e ecocardiograma (quando indicado)
- radiografia de tórax
- ácido fólico e vitamina B₁₂
- teste do hidrogênio expirado utilizando-se glicose como substrato (para pesquisa de SBID)

- endoscopia digestiva alta – que permitiu avaliar a presença de sinais de hipertensão porta – varizes esofagogástricas, por exemplo)

Realizou-se também avaliação macroscópica do fígado durante a realização do BGYR, com intuito de detectar alterações patológicas (aspecto cirrótico).

Os testes de hidrogênio expirado para detecção de SBID foram realizados antes e após ingestão de 50g de glicose diluída em 200ml de água. As recomendações e o preparo dos pacientes para realização do exame encontram-se descritos no anexo 3.

Avaliou-se a excreção de hidrogênio durante duas horas após a ingestão da solução acima referida (de 15/15 minutos durante a primeira hora e de 30/30 minutos durante a segunda hora). Os critérios diagnósticos utilizados foram:

- valor basal de hidrogênio expirado (antes da ingestão da solução com glicose) > 10ppm
- elevação da excreção de hidrogênio (\geq 15ppm em relação ao valor basal)
- elevação precoce da excreção de hidrogênio (até 45 minutos após o início da prova)

No pós-operatório, eventos ou afecções com potencial influência nas taxas de excreção do manitol e da lactulose (exceto rabdomiólise) representaram critérios de exclusão do estudo, incluindo:

- tromboembolismo pulmonar
- infecções

- hemorragia
- obstrução intestinal
- necessidade de reintervenção cirúrgica

Pesquisou-se a ocorrência de rhabdomiólise no primeiro dia pós-operatório. O diagnóstico foi definido pela elevação mínima de cinco vezes (considerando-se o valor superior de referência) da CPK sérica. Os valores de corte foram de 675 IU/L para mulheres e de 850 IU/L para homens⁵¹.

4.2 Procedimento cirúrgico

Todos os pacientes foram operados pelo pesquisador e submetidos ao BGYR com a seguinte padronização técnica:

- acesso cirúrgico por laparotomia mediana supra-umbilical
- gastroplastia vertical na pequena curvatura (não se utilizou anel de silicone ao redor do reservatório gástrico)
- capacidade do reservatório gástrico – aproximadamente 40ml
- comprimento da alça alimentar – 110cm
- anastomose gastrojejunal com cerca de 1,5cm de diâmetro

O ponto de secção do jejuno foi definido pela identificação de arcada vascular favorável, que permitisse a transposição da alça alimentar por via transmesocólica com pouca tensão.

4.3 Medida intestinal intra-operatória

Realizou-se medida do intestino da flexura duodenojejunal (ângulo de Treitz) à junção ileocecal. Todas as medidas foram realizadas pelo pesquisador.

O procedimento foi efetuado à primeira manipulação das alças intestinais, utilizando-se fio de seda 2-0 com 45 cm de comprimento. As alças intestinais foram medidas na margem anti-mesentérica, aplicando-se tensão mínima necessária para se obter retificação das mesmas (figura 4)¹¹.

A alça alimentar e a alça biliopancreática foram medidas após a secção do jejuno para a confecção do “Y de Roux”. A extensão da alça comum foi calculada, subtraindo-se os comprimentos desses segmentos do comprimento total do segmento jejunoileal (SJI).



Figura 4 – Medida intestinal intra-operatória

4.4 Teste de permeabilidade intestinal

Os testes de permeabilidade intestinal foram realizados no pré-operatório (T0), no 1º mês pós-operatório (T1) e no 6º mês pós-operatório (T6).

Os pacientes foram orientados a não ingerir bebidas alcoólicas nos três dias anteriores e a não fazer uso de anti-inflamatórios não esteroides nos sete dias anteriores à realização dos exames. Esses fatores podem alterar a permeabilidade intestinal e interferir na interpretação dos resultados²².

O teste foi realizado após a ingestão de solução que continha dois açúcares: uma macromolécula (lactulose) e uma micromolécula (manitol). Realizou-se posteriormente avaliação da taxa de excreção urinária dos mesmos. Os resultados foram expressos nas seguintes formas:

- taxa de excreção da lactulose
- taxa de excreção do manitol
- relação de excreção lactulose/manitol

O exame se iniciava após oito horas de jejum, e obedeceu à seguinte padronização técnica:

- eliminação de qualquer resíduo urinário pelo paciente
- ingestão de 6,25g de lactulose e 3,0g de manitol diluídos em volume de água suficiente para completar 120ml de solução (a osmolaridade dessa solução é semelhante à plasmática para se evitar dano ao epitélio intestinal)
- após duas horas do início do teste, os pacientes foram liberados para ingerir alimentos e água

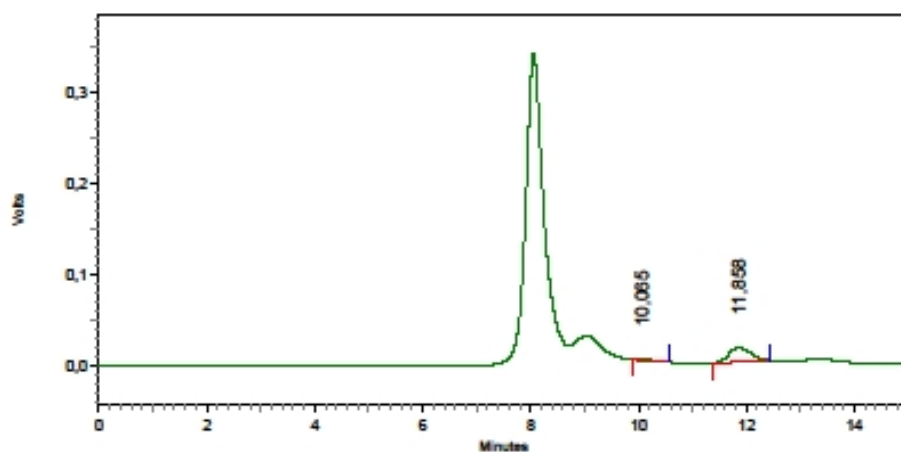
- coleta de toda urina produzida pelo período de cinco horas em recipiente apropriado, com a finalidade de se evitar perda ou evaporação das substâncias contidas na mesma (a excreção dos marcadores nesse período reflete a permeabilidade do intestino delgado)
- armazenamento de alíquota de 50ml de urina em frasco menor, adicionando-se 12mg de timerosal para impedir o crescimento bacteriano
- passagem de pequena quantidade de urina por filtro micropore e resina de troca iônica, com objetivo de retirar eventuais “impurezas”
- estocagem de amostra de urina com cerca de 2ml em *freezer* (4°C a 8° C) para permitir a realização de futuros exames
- introdução da amostra de urina em aparelho de cromatografia líquida de alta performance – utilizada coluna Phenomenex®

No aparelho, que opera por índice de refração, amplitudes diferentes de ondas geradas pela solução (que continha a lactulose e o manitol) eram captadas e interpretadas por *software* específico. A captação ocorria em momentos diferentes, o que era proporcionado pelos diferentes tempos de retenção das duas substâncias no interior da coluna.

As leituras foram feitas a partir das medidas das áreas sob as curvas das duas substâncias (figuras 5, 6 e 7). A partir dos valores obtidos em g/L, e considerando-se o volume urinário obtido em cada teste, foi possível calcular as taxas de excreção da lactulose e do manitol.

Para a padronização do teste e a avaliação dos valores obtidos na unidade g/L, quantidades conhecidas de lactulose e manitol foram medidas por

várias vezes no aparelho de cromatografia, com a finalidade de compor a curva de calibração e a equação da reta dos mesmos ($y = ax + b$) (figura 8) (figura 9)²².



RID 6A				
Pk #	Name	Retention Time	Area	Units
1		10,065	22338	
2	Manitol	11,858	444234	g/L
Totals			466572	

Figura 5 - Cromatograma referente ao paciente B da casuística (T0). No gráfico estão representadas: curva da lactulose; curva do manitol (indicadas pelas linhas vermelhas). O pico inicial do exame é devido à presença de ureia na amostra.

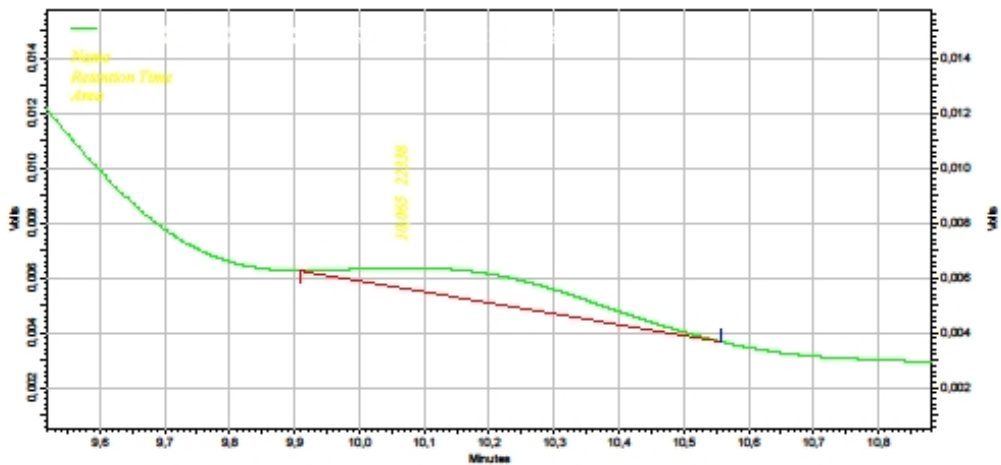


Figura 6 - Cromatograma (figura 5) - curva da lactulose ampliada. Área sobre a curva - 22338v / tempo de retenção – 10,065 minutos.

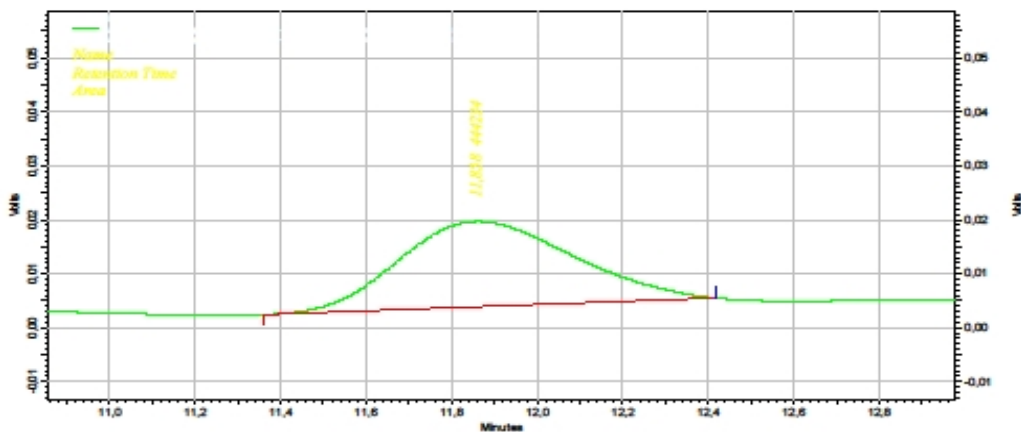


Figura 7 – Cromatograma (figura 5) - curva do manitol ampliada. Área sobre a curva – 444234v / tempo de retenção – 11,858 minutos.

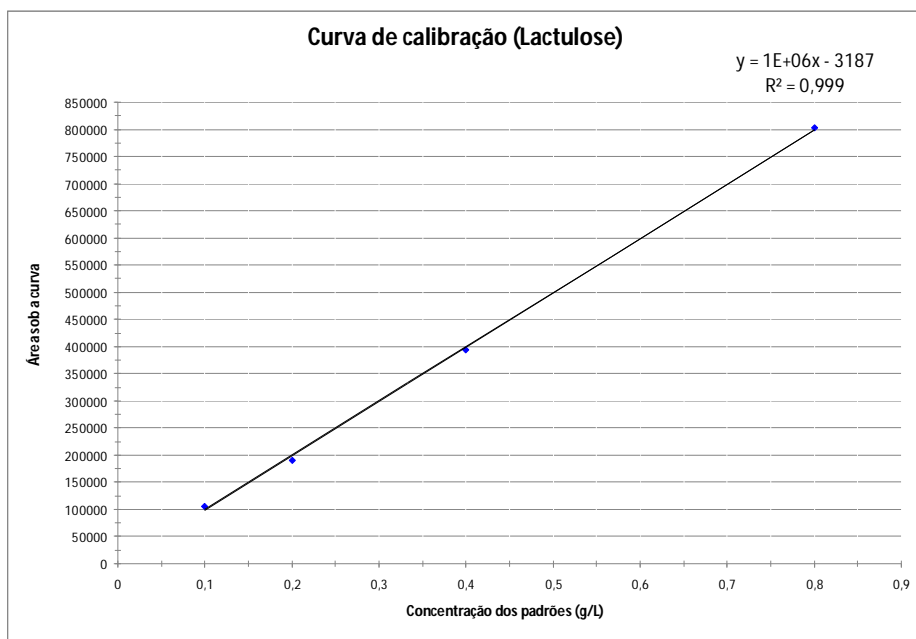


Figura 8 – Curva de calibração da lactulose. Os valores no eixo Y representam a área sobre a curva; os valores no eixo X fornecem a concentração da lactulose (g/L)

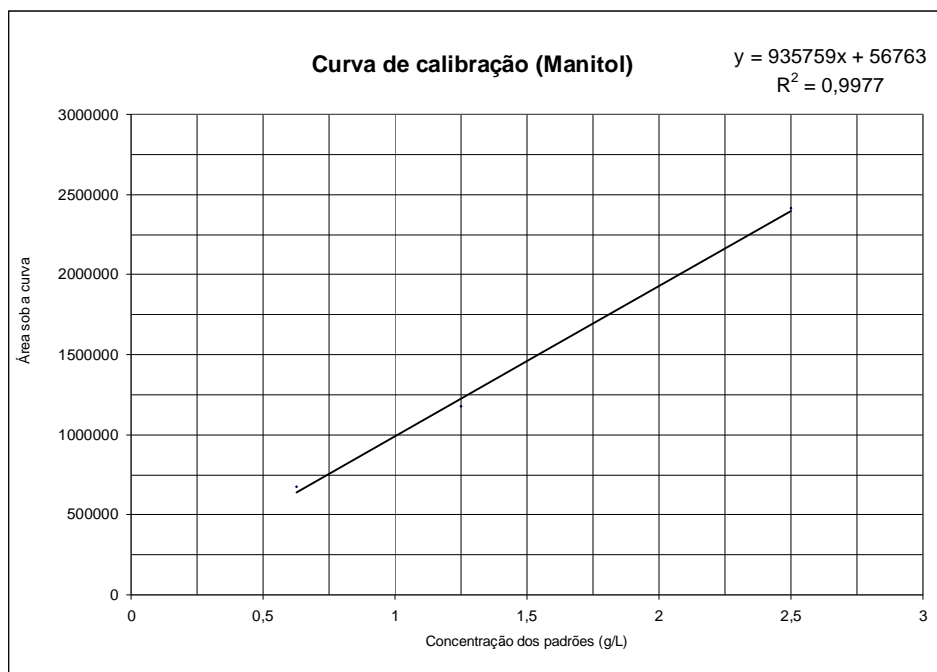


Figura 9 – Curva de calibração do manitol. Os valores no eixo Y representam a área sobre a curva; os valores no eixo X fornecem a concentração do manitol (g/L).

4.5 Análise estatística

Considerou-se nível de significância de 5%. A avaliação dos resultados foi realizada por meio dos seguintes testes estatísticos:

- Teste ANOVA com medidas repetidas – comparação de três amostras dependentes nas quais se verificaram as suposições de normalidade, homocedasticidade e esfericidade.
- Teste de Friedman (não paramétrico) - comparação de três amostras dependentes em que não se confirmaram as suposições acima referidas.
- Teste LSD (*least significant difference*) – teste de comparações múltiplas (análise *post-hoc* nos casos em que o teste ANOVA com medidas repetidas revelou diferença significativa entre os grupos)
- Teste qui-quadrado de Pearson exato (comparação de dois grupos com variável de interesse dicotômica)
- Correlação de Pearson (para avaliar existência de correlação entre duas variáveis quantitativas com distribuição normal)
- Correlação de Spearman (para avaliar existência de correlação entre duas variáveis quantitativas sem distribuição normal)

5. RESULTADOS

5.1 Casuística

Selecionaram-se 32 pacientes para participação no estudo. Dez pacientes (31,25%) foram excluídos devido ao diagnóstico de SBID. Houve desistência de quatro pacientes e, em outros dois casos, não foi possível completar o protocolo de pesquisa.

A casuística final incluiu 16 pacientes, sendo 12 (75%) do gênero feminino e quatro (25%) do gênero masculino. A idade média foi de $40,7 \pm 8,4$ anos. O IMC pré-operatório médio foi de $52,9 \pm 5,8$ Kg/m². Nove pacientes (56,25%) eram super-obesos (IMC ≥ 50 kg/m²). A perda ponderal média (avaliada no T6) foi de $26,6 \pm 5,1$ % (em relação ao peso pré-operatório).

Os pacientes selecionados apresentavam as seguintes comorbidades: hipertensão arterial sistêmica (75%), diabetes *mellitus* tipo 2 (31,25%), dislipidemia (43,75%), hiperuricemia (6,25%).

A incidência de rabdomiólise foi de 43,75% (sete pacientes) (apêndice 2). Durante o período de seguimento pós-operatório (seis meses), não se identificaram outras complicações pós-operatórias ou afecções com potencial influência na permeabilidade intestinal que tornassem necessária a exclusão de algum paciente da pesquisa.

As variáveis demográficas referentes à casuística estão expressas na tabela 1.

Tabela 1 - Variáveis demográficas dos pacientes submetidos ao estudo da permeabilidade intestinal (n = 16)

Variável	Média ± DP	Mediana	Máximo	Mínimo
Idade (anos)	40,7 ± 8,4	39	57	28
IMC pré (Kg/m²)	52,9 ± 5,8	51,5	63,5	44
Perda de peso (T6) (%)	26,6 ± 5,1	25,2	42	20,5
IMC T6 (Kg/m²)	38,7 ± 4,9	38,5	47,4	28,9

Legenda: IMC pre – índice de massa corporal pré-operatório / DP – desvio padrão / T6 – 6º mês pós-operatório / IMC T6 – índice de massa corporal no 6º mês pós-operatório

5.2 Comprimento intestinal

O comprimento da alça alimentar foi de 110cm em todos os pacientes. O comprimento médio da alça biliopancreática foi de 62,3cm (50-80cm).

O comprimento jejunoileal médio foi de 668,9cm (485-787cm), enquanto o comprimento médio (calculado) da alça comum foi de 496,6cm (298 - 610cm) (tabela 2).

Tabela 2 - Medidas intra-operatórias do segmento jejunoileal, da alça biliopancreática e da alça comum (n =16)

Variável	Média ± DP (cm)	Mediana (cm)	Máximo (cm)	Mínimo (cm)
SJI	668,9 ± 85,6	694	787	485
ABP	62,3 ± 10,4	60	80	50
Alça comum	496,6 ± 87,4	510	610	298

Legenda: SJI – segmento jejunoileal / ABP – alça biliopancreática / DP - desvio padrão

5.3 Taxa de excreção do manitol (T0, T1 e T6)

Os resultados referentes às taxas de excreção do manitol estão expressos na tabela 3.

Tabela 3 – Taxas de excreção urinária do manitol (%) nas três avaliações

T	Média	Desvio-padrão	Mediana	valor – p*
T0	11,41	5,71	10,89	0,003
T1	7,47	4,50	6,73	
T6	10,66	5,29	9,28	

Legenda: T0 – pré-operatório / T1 – 1º mês pós-operatório / T6 – 6º mês pós-operatório

* valor-p do teste ANOVA com medidas repetidas (comparação das três amostras)

Após a confirmação da existência de diferença significativa entre os grupos pelo teste ANOVA com medidas repetidas, realizou-se análise *post-hoc* pelo teste LSD (*least significant difference*), que revelou os seguintes resultados:

- comparação T0 x T1 - $p= 0,012$
- comparação T0 x T6 - $p= 0,393$
- comparação T1 x T6 - $p= 0,008$

Pode-se concluir que a taxa de excreção do manitol no T1 foi significativamente menor em relação ao T0 e ao T6 (figura 10).

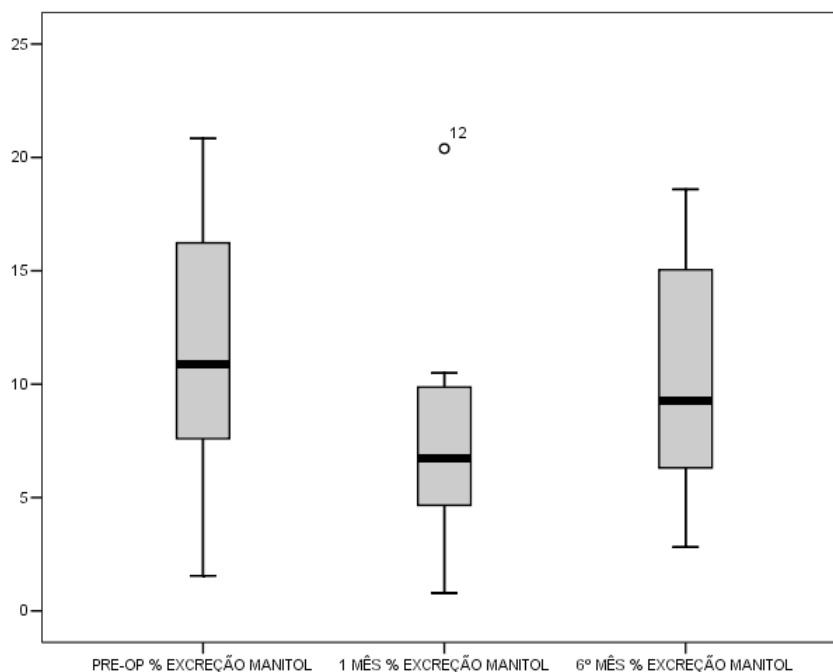


Figura 10 - Gráfico *boxplot* referente às taxas de excreção do manitol

5.4 Taxa de excreção da lactulose (T0, T1 e T6)

Os resultados referentes às taxas de excreção da lactulose estão expressos na tabela 4.

Tabela 4 – Taxas de excreção urinária da lactulose (%) nas três avaliações

	Média	Desvio-padrão	Mediana	valor – p*
T0	0,131	0,119	0,112	0,539
T1	0,707	1,386	0,057	
T6	0,647	1,052	0,115	

Legenda: T0 – pré-operatório / T1 – 1º mês pós-operatório / T6 – 6º mês pós-operatório

* valor-p do teste de Friedman (comparação das três amostras)

Pode-se concluir que não houve diferença significativa entre as taxas de excreção da lactulose nos três momentos de avaliação (figura 11).

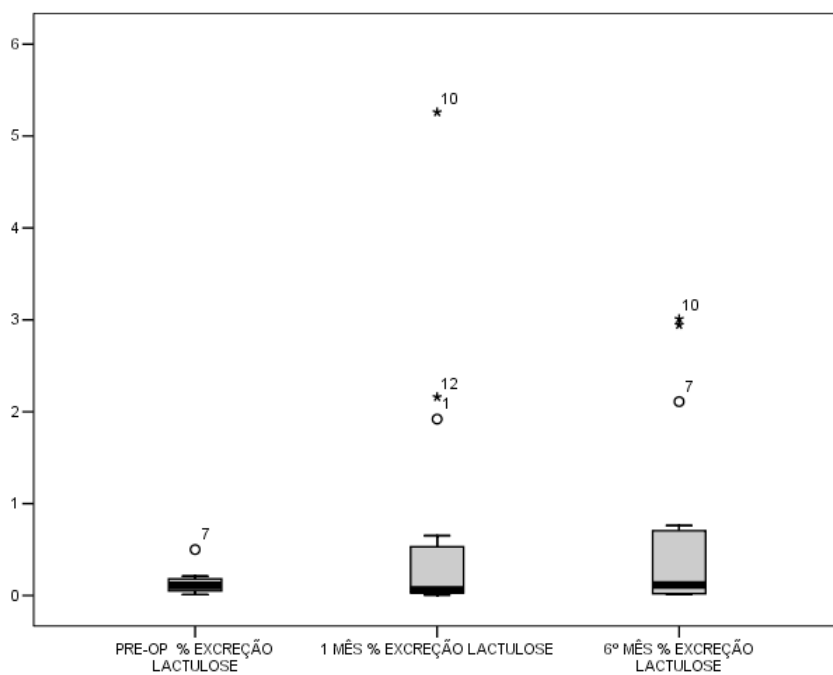


Figura 11 - Gráfico *boxplot* referente às taxas de excreção da lactulose

5.5 Relação de excreção lactulose / manitol (T0, T1 e T6)

Os resultados referentes à relação de excreção lactulose / manitol estão expressos na tabela 5.

Tabela 5 – Relação de excreção lactulose / manitol nas três avaliações

	Média	Desvio-padrão	Mediana	valor – p*
T0	0,0140	0,0109	0,0136	0,646
T1	0,0793	0,1508	0,0172	
T6	0,0715	0,1422	0,0132	

Legenda: T0 – pré-operatório / T1 – 1º mês pós-operatório / T6 – 6º mês pós-operatório

* valor-p do teste de Friedman (comparação das três amostras)

Conclui-se que não houve diferença significativa entre os valores da relação lactulose/manitol nos três momentos de avaliação (figura 12).

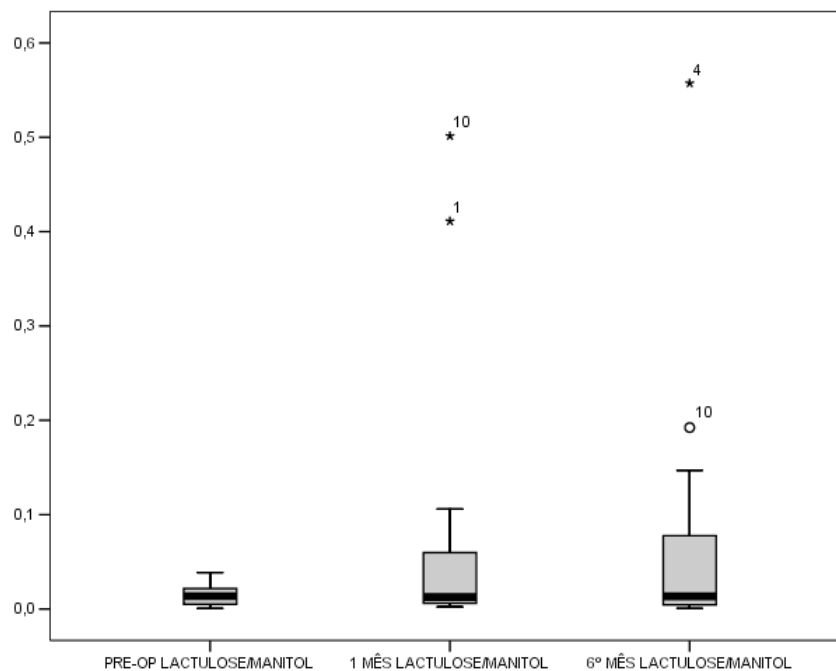


Figura 12 - Gráfico *boxplot* referente à relação lactulose / manitol

5.6 Outras análises

Avaliou-se a existência de associação entre as variáveis descritas a seguir, não se encontrando significância estatística.

- IMC pré-operatório versus taxa de excreção da lactulose (T0)
Teste de correlação de Spearman – $r_s = -0,145$ / $p = 0,591$
- IMC pré-operatório versus relação lactulose/manitol (T0)
Teste de correlação de Spearman - $r_s = 0,143$ / $p = 0,598$
- Perda de IMC versus variação da taxa de excreção da lactulose (T6 versus T0)
Teste de correlação de Spearman – $r_s = 0,358$ / $p = 0,174$
- Perda de IMC versus variação da relação lactulose/manitol (T6 versus T0)
Teste de correlação de Spearman - $r_s = 0,182$ / $p = 0,499$
- Porcentagem de exclusão intestinal do trânsito alimentar (definida pela divisão do comprimento da ABP pelo comprimento do SJI) (apêndice 2) versus porcentagem de diminuição da taxa de excreção do manitol (T1 versus T0)
Teste de correlação de Pearson - $r_p = 0,416$ / $p = 0,179$

- ocorrência de rabdomiólise no pós-operatório (apêndice 2) versus ocorrência de aumento da taxa de excreção da lactulose (T1 versus T0) (tabela 6). Os aumentos da taxa de excreção da lactulose observados acompanharam-se de aumento maior que três vezes da relação lactulose/manitol.

Teste qui-quadrado de Pearson exato – $p= 0,145$

Tabela 6 – Ocorrência de aumento da taxa de excreção da lactulose (T1) nos grupos com e sem rabdomiólise

Grupo	Aumento da taxa de excreção (lactulose)		Total
	Sim	Não	
com rabdomiólise	6	4	10
sem rabdomiólise	1	5	6
Total	7	9	16

6. DISCUSSÃO

6.1 Obesidade e supercrescimento bacteriano do intestino delgado

A alta prevalência de SBID detectada nos pacientes com obesidade mórbida (31,25%) está de acordo com as publicações de Madrid et al⁵⁵ e Sabaté et al⁵⁶. Esse resultado não encontra explicação definitiva na literatura.

A ingestão de grande quantidade de nutrientes, que proporcionaria maior substrato para as bactérias, é uma das explicações aventadas. A dieta rica em gorduras (hábito comum nesses pacientes), como já comentado, é capaz de modular a microbiota intestinal, promovendo alterações no número e na prevalência de determinados tipos de bactérias.

Madrid et al⁵⁵ realizaram manometria do intestino delgado nos pacientes obesos com SBID, encontrando distúrbio motor caracterizado pelo aumento de contrações agrupadas (*clustered contractions*). Essas alterações não foram observadas nos obesos sem SBID. Esse padrão motor é característico de algumas afecções, como obstrução intestinal parcial e pseudo-obstrução intestinal, tendo sido ainda descrita em pacientes com cirrose⁵⁵. É interessante notar que essas doenças também podem cursar com SBID. Por outro lado, deve-se considerar a hipótese de a alteração motora descrita representar consequência, e não causa, do SBID.

Embora o SBID seja mais prevalente em indivíduos idosos, todos os pacientes que apresentavam a doença no presente estudo tinham idade inferior a 60 anos, o que elimina essa variável interveniente.

Deve-se considerar, ainda, a presença de outros fatores predisponentes (diabetes *mellitus*, uso de inibidores de bomba protônica, distúrbios da motilidade gastrointestinal, etc.), comuns em pacientes com obesidade mórbida.

A alta prevalência de SBID observada no presente estudo reforça o conceito de que existe relação entre obesidade mórbida e alterações da microbiota intestinal.

6.2 Obesidade e permeabilidade intestinal

As análises realizadas não demonstraram associação entre o grau de obesidade e a perda de IMC com alterações da permeabilidade intestinal (expressa pela taxa de excreção da lactulose e pela relação lactulose/manitol). A interpretação desse resultado é limitada pela casuística pequena.

Deve-se considerar que, na população de obesos, o acúmulo de gordura visceral e a ocorrência de distúrbios metabólicos podem representar os principais fatores associados a alterações da permeabilidade intestinal. A avaliação exclusiva do IMC não seria, portanto, suficiente para discriminar esses pacientes. Essa hipótese é reforçada pelos estudos de Teixeira et al⁴⁸ e Gummesson et al⁴⁹, descritos anteriormente.

A existência das referidas associações será melhor avaliada em estudos com casuísticas maiores e grupos-controle.

6.3 Bypass gástrico em Y de Roux e permeabilidade intestinal

6.3.1 Avaliação dos resultados – manitol

O BGYR é considerado técnica mista de cirurgia bariátrica, por associar componentes restritivo e disabsortivo.

A exclusão do duodeno e do jejuno proximal é responsável pela disabsorção de micronutrientes (ferro, cálcio, vitaminas), que não possuem valor calórico.

Considera-se que a disabsorção de macronutrientes (principalmente gorduras) seja importante para a perda de peso^{5,6}. Esse efeito seria obtido pela confecção de alça alimentar longa (cerca de um metro), diminuindo-se, conseqüentemente, o comprimento da alça comum (segmento com função absorptiva preservada)^{5,6}. Esse conceito é questionável, não existindo evidências científicas que o comprovem. Alguns aspectos merecem ser comentados:

- embora alguns estudos relatem a ocorrência de certo grau de má-absorção de gorduras após o BGYR, esse efeito pode ser decorrente apenas da confecção do “Y de Roux”, e não da construção de alça alimentar com um metro de extensão (na confecção do “Y de Roux” após gastrectomias, esse segmento mede geralmente 40cm)⁶²⁻⁶⁵. Esse tipo de derivação pode comprometer a digestão / absorção de gorduras por vários mecanismos: desconjugação dos ácidos biliares (secundária, por exemplo, a SBID); diminuição (absoluta ou relativa) da produção de enzimas pancreáticas devido ao menor estímulo neuro-hormonal (relacionado à exclusão duodenal do trânsito alimentar); mistura menos eficiente da bile com os

alimentos (que ocorre apenas na alça comum) e interferência na formação de micelas⁶²⁻⁶⁵.

- o comprimento da alça alimentar no BGYR (cerca de um metro) foi definido de forma absolutamente empírica. A técnica desconsidera a reconhecida variação do comprimento jejunoileal na espécie humana (cerca de quatro a dez metros)¹¹. O comprimento da alça comum (segmento com função absorptiva preservada) pode variar amplamente (268cm a 829cm)¹¹. A disabsorção de macronutrientes, se clinicamente importante, ocorreria em graus extremamente variáveis de acordo com a extensão da alça comum de cada paciente. Esse fator geralmente não é considerado nos estudos que comparam as diferentes alternativas técnicas, representando viés importante para a análise dos resultados^{10,11,66}. Não existe fundamento científico, por exemplo, para a conduta de se confeccionarem alças alimentares com 150cm (com intuito de promover maior perda ponderal), desconhecendo-se os comprimentos jejunoileal e da alça comum de cada paciente. Variações do diâmetro intestinal, que influenciam diretamente a área de superfície mucosa, também não são consideradas.
- o intestino delgado apresenta grande capacidade de adaptação (especialmente quando todo o cólon e o íleo são preservados), que ocorre por meio de dilatação e alongamento das alças, hiperplasia epitelial e aumento da função absorptiva por área de mucosa. A adaptação da alça comum após o BGYR foi comprovada em alguns estudos experimentais. A disabsorção de macronutrientes, portanto, tenderia a ser minimizada.

Papadia⁶⁷ considera que a disabsorção não contribui para a perda de peso após o BGYR, tendo em vista que a ingestão de macronutrientes no pós-operatório é relativamente inferior à capacidade absorptiva da alça comum.

A análise da área de mucosa intestinal constituiria, provavelmente, parâmetro mais adequado para se estimar a capacidade absorptiva intestinal e avaliar o efeito do BGYR sobre a mesma.

A taxa de excreção urinária do manitol é proporcional à superfície intestinal, desde que não ocorram variações significativas na função renal e nos tempos de esvaziamento gástrico e de trânsito intestinal. Na doença celíaca, caracterizada pela hipotrofia vilositária, a interrupção da ingestão de glúten promove a progressiva “recuperação” do epitélio intestinal, que se reflete no aumento da taxa de excreção do manitol²³.

Estudos experimentais em ratos comprovam a relação entre o manitol e a superfície absorptiva. Sigalet et al⁶⁸ realizaram ressecções intestinais extensas (90%), criando modelo experimental da síndrome do intestino curto. Os animais foram acompanhados no pós-operatório, realizando-se o estudo da permeabilidade intestinal (pela excreção urinária de lactulose e manitol) e o cálculo da superfície mucosa nos dias 7,14 e 28 (um grupo de animais foi sacrificado em cada dia). A estimativa da área total de mucosa incluiu a avaliação microscópica da superfície de uma vilosidade (morfometria), o cálculo do número de vilosidades por área de serosa e a medida do comprimento e do diâmetro intestinais. Observou-se aumento acentuado da área de mucosa no período de acompanhamento ($640 \pm 80\text{cm}^2$ para $1.440 \pm 360\text{cm}^2$). A taxa de excreção do manitol aumentou durante o mesmo período, apresentando correlação positiva

com a área de mucosa intestinal ($R^2 = 0,82$). A taxa de excreção de lactulose permaneceu estável.

No presente estudo, a queda significativa da taxa de excreção do manitol no T1 poderia ser atribuída à exclusão da alça biliopancreática do trânsito alimentar, com “perda” de superfície mucosa. Considerando-se que o comprimento médio do jejunoíleo foi de cerca de 669cm, e que o comprimento médio da alça biliopancreática foi de 62,3cm, esperar-se-ia redução média de aproximadamente 10% na taxa de excreção do manitol. Entretanto, essa variável apresentou redução média mais acentuada (34,54%). Podem-se aventar algumas hipóteses para explicar essa diferença.

A ocorrência de retardo no esvaziamento do reservatório gástrico (bolsa gástrica) no pós-operatório poderia explicar a redução “desproporcional” da taxa de excreção do manitol. Entretanto, a maioria dos estudos realizados demonstram diminuição, e não aumento, do tempo de esvaziamento gástrico para líquidos após o BGYR⁶⁹⁻⁷⁵.

A capacidade do reservatório gástrico é de cerca de 40ml. Considerando-se que os pacientes deste estudo eram capazes de ingerir esse volume a cada 15 minutos, pode-se estimar em, no máximo, 45 minutos o tempo necessário para a solução com lactulose e manitol alcançar o intestino delgado (alça alimentar). Nos casos de edema acentuado / estenose da anastomose gastrojejunal pode haver estase gástrica e intolerância à dieta líquida, mas os pacientes não apresentaram quadro clínico compatível com esse diagnóstico.

A aceleração do trânsito intestinal poderia ser outro fator responsável pelo resultado observado. Entretanto, a maioria dos estudos relativos à motilidade intestinal, após confecção de gastrojejunostomia em “Y de Roux”, aponta para a

ocorrência de dismotilidade da alça do “Y”^{71,72}. Avaliações por meio de manometria revelam alterações no complexo motor migratório, diminuição da frequência de ondas lentas e aumento do tempo de trânsito nesse segmento. A secção do jejuno (e a conseqüente perda do marcapasso duodenal) é considerada o principal fator relacionado à estase alimentar após reconstrução em “Y de Roux”. Muitos pacientes submetidos a esse tipo de reconstrução relatam sintomas como “má digestão”, empachamento pós-prandial, distensão abdominal, náuseas e vômitos alimentares, que caracterizam o diagnóstico da “Síndrome de Estase do Y de Roux”.

Estudo de modelo experimental de BGYR em roedores revelou aumento do tempo de trânsito intestinal (em comparação com o grupo controle), sugerindo que isso ocorra também no ser humano⁷⁵.

O fato de a taxa de excreção da lactulose não ter diminuído proporcionalmente torna improvável a influência dos fatores citados (esvaziamento gástrico e tempo de trânsito intestinal) na redução da taxa de excreção do manitol.

A ocorrência de certo grau de hipotrofia da mucosa na alça alimentar pode ter contribuído para a queda da taxa de excreção do manitol no T1. Esse fenômeno poderia estar relacionado aos seguintes fatores;

- redução acentuada da função absorptiva nesse segmento
- agressão ao epitélio (que é muito sensível) pelo contato com alimentos não digeridos e por alterações da microbiota intestinal

A avaliação de biópsias endoscópicas da alça alimentar foi realizada pelos seguintes autores:

- Csendes et al⁷⁶ avaliaram as biópsias jejunais de 40 pacientes, 27 meses após a realização do BGYR, relatando ausência de alterações histológicas. No entanto, não se realizou morfometria.
- Spak et al⁷⁷ estudaram biópsias jejunais obtidas no peroperatório e 6-8 meses após o BGYR em oito pacientes. Os estudos morfológico e morfométrico revelaram diminuição da área de superfície mucosa na alça alimentar, secundária a hipotrofia (leve a moderada) das vilosidades.

Grande parte dos estímulos adaptativos intestinais após o BGYR são mediados por hormônios. Esse efeito atinge todos os segmentos intestinais, não apenas aqueles com função absorptiva preservada⁷⁸⁻⁸⁰. Em estudo experimental que utilizou modelo do BGYR, observou-se hiperplasia mucosa também na alça alimentar⁷⁹. Esse efeito, possivelmente, ocorre também nos seres humanos submetidos ao procedimento, mas é pouco provável que a ocorrência desse fenômeno no T1 tenha sido suficiente para influenciar a taxa de excreção do manitol.

A partir das análises descritas, poder-se-ia estimar que a alça biliopancreática (nos pacientes do presente estudo) represente em média, em termos de área de mucosa, cerca de 30% da superfície total do jejunoíleo. Considerando-se o maior número de pregas intestinais na parte inicial do jejuno (que contribuem para o aumento da superfície absorptiva), a maior espessura e o maior diâmetro desse segmento em relação ao restante do jejunoíleo, a hipótese torna-se plausível. O jejuno proximal pode apresentar até 7 pregas / 2,5cm, enquanto esse número, no íleo, varia de 3-5 pregas / 2,5cm. Durante os

procedimentos cirúrgicos realizados em pacientes deste estudo, observaram-se alças biliopancreáticas com até o dobro do diâmetro em relação à transição jejuno-íleo (figura 13). Por outro lado, deve-se considerar a possível ocorrência de hipotrofia da mucosa na alça alimentar, que também contribuiria para a redução da taxa de excreção do manitol.

Em quatro pacientes do estudo observou-se, diferentemente da tendência geral, aumento da taxa de excreção do manitol no T1. Essa observação poderia ser explicada pela ocorrência, nesses pacientes, de distúrbios do esvaziamento gástrico no pré-operatório. A confecção do reservatório nessas situações acarretaria aceleração do esvaziamento gástrico, que se refletiria no aumento da taxa de excreção do manitol. O fato de três desses pacientes apresentarem diabetes *mellitus*, doença frequentemente associada a distúrbios do esvaziamento gástrico, torna esse mecanismo plausível.

A ocorrência de estase na alça alimentar aumentaria o tempo de contato da solução com a mucosa intestinal, podendo também ser responsável pelo aumento da taxa de excreção do manitol no T1.

As variações consideráveis da relação lactulose/manitol nesses casos depõem contra essas duas hipóteses.



Figura 13 – Aspecto intra-operatório de alça biliopancreática (distância do ângulo de Treitz – 40cm) e de alça da transição jejuno-íleo (distância do ângulo de Treitz – 250cm). Nota-se acentuada diferença de calibre entre os dois segmentos (jejuno – 4cm / transição jejuno- íleo – 2cm).

No T6, observou-se retorno da taxa de excreção do manitol a valores semelhantes aos do pré-operatório. Admitindo-se que os tempos de esvaziamento gástrico e trânsito intestinal se mantiveram estáveis do T1 ao T6 (o que é provável), pode-se concluir que essa variação se deve à ocorrência de adaptação intestinal, com hiperplasia da mucosa na alça comum.

Fenyö⁸⁰ demonstrou, em ratos, que as alterações morfológicas características de adaptação intestinal ocorrem mesmo em alças de intestino delgado excluídas do contato com secreções digestivas (gástrica, duodenal, biliar e pancreática). Esse achado é reforçado pelo estudo de Taqi et al⁷⁹, que observaram dilatação e hiperplasia mucosa significativa na alça alimentar após o BGYR.

O principal estímulo à ocorrência de hiperplasia da mucosa é o contato com alimentos não digeridos. Quanto mais complexo o nutriente, maior o estímulo para a adaptação intestinal⁸¹. Após o BGYR, os alimentos atingem o jejuno (alça alimentar) tendo sido minimamente digeridos, devido à exclusão do duodeno e da maior parte do estômago, e transitam pela extensão de um metro de jejuno antes de entrarem em contato com as secreções digestivas. Sob esse aspecto, a cirurgia poderia desencadear estímulos adaptativos tão intensos quanto a síndrome do intestino curto.

Como já referido, a adaptação intestinal depende, dentre outros fatores, da ação de hormônios gastrointestinais, destacando-se o GLP-2 (*glucagon-like peptide 2*)⁸²⁻⁹¹. Esse peptídeo é produzido nas células L (enteroendócrinas), que estão presentes em maior número no íleo terminal.

O GLP-2 é composto por 33 aminoácidos, sendo co-secretado com o GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) a partir da molécula de proglucagon⁸⁴. A clivagem do proglucagon origina também outros peptídeos, como a glicentina e a oxintomodulina.

Diferentemente do GLP-1, que desempenha papel importante no controle do metabolismo glicêmico^{92,93}, o GLP-2 apresenta potente ação trófica intestinal, incluindo os seguintes efeitos:

- estímulo à proliferação dos enterócitos nas criptas
- aumento da área de mucosa intestinal
- efeito anti-apoptótico sobre as células da mucosa
- aumento da função absorptiva do epitélio
- inibição da motilidade intestinal (que aumenta o tempo de contato dos nutrientes com o epitélio)

- prevenção ou redução das lesões da mucosa relacionadas a diversos fatores agressores (em estudos experimentais) - uso de anti-inflamatórios não esteroides, mucosite associada à quimioterapia, lesões de isquemia-reperfusão, etc.

O bloqueio farmacológico do GLP-2 endógeno reduz os efeitos acima descritos, comprovando sua importância na manutenção da integridade da mucosa e no processo de adaptação intestinal⁸⁸.

A meia-vida do GLP-2 é extremamente curta. Sua inativação é feita pela enzima DPP-4 (*serine protease dipeptidyl peptidase 4*)⁸⁶⁻⁸⁹. O teduglutide (análogo do GLP-2 resistente à inativação pela referida enzima) vem sendo utilizado como alternativa terapêutica em estudos que avaliam pacientes com a síndrome do intestino curto⁸⁸.

Os níveis de GLP-2 apresentaram correlação com a magnitude da ressecção, o grau de má-absorção e o índice de proliferação das células das criptas em modelo experimental da síndrome do intestino curto⁸⁹.

Le Roux et al⁹⁰ demonstraram aumento acentuado dos níveis séricos de GLP-2 após realização do BGYR em ratos. Em seres humanos, observou-se também esse efeito, com elevação máxima do 6º mês ao 12º mês pós-operatório (até 168% em relação aos valores pré-operatórios)⁹⁰. Essa resposta hormonal das células enteroendócrinas parece ocorrer de forma semelhante àquela dos pacientes com síndrome do intestino curto. No referido estudo, a avaliação anatomopatológica revelou espessamento acentuado da parede intestinal dos ratos submetidos ao BGYR. Observou-se também aumento do índice mitótico e da expressão do Ki67 (parâmetros de atividade proliferativa celular) nas criptas.

O aumento significativo da secreção do GLP-1, relacionado à melhora acentuada e precoce do diabetes *mellitus* tipo 2 após o BGYR, parece ser consequência dos mesmos fatores⁹¹⁻⁹³. A elevação dos níveis do GLP-1, que é co-secretado com o GLP-2, representaria possivelmente “efeito colateral” benéfico dos estímulos para o aumento da secreção deste último.

No presente estudo, a observação da “normalização” da taxa de excreção do manitol no T6, analisada em conjunto com os dados acima referidos, sugere a ocorrência de adaptação intestinal após o BGYR, que tenderia a minimizar a disabsorção de macronutrientes.

Embora essa disabsorção pudesse ser positiva, na medida em que contribuísse para a perda ponderal, há que se considerar que “a natureza desconhece o princípio das boas intenções”. A ocorrência desses fenômenos adaptativos tenderia a restaurar a “homeostase nutricional” rompida pelo procedimento cirúrgico.

Gaggiotti et al⁹⁴ realizaram o único estudo (encontrado na literatura) que avaliou a permeabilidade intestinal após cirurgia bariátrica. Os autores analisaram pacientes submetidos a derivação biliopancreática (cirurgia de Scopinaro). A técnica preconiza a confecção de “Y de Roux” com alças longas, “excluindo-se” grande extensão de intestino delgado. Realiza-se gastroileostomia a 250cm da junção ileocecal. O trânsito alimentar, portanto, ocorre apenas na porção terminal do intestino delgado. A anastomose enteroentérica é confeccionada a 50cm da junção ileocecal.

Nove pacientes da casuística foram acompanhados pelo período de cerca de seis meses, obtendo-se os seguintes resultados⁹⁴:

- diminuição acentuada da taxa de excreção do manitol (avaliada no oitavo dia pós-operatório) em comparação ao pré-operatório (de $23,34 \pm 5,37\%$ para $3,88 \pm 1,57\%$) ($p < 0,05$). Essa alteração foi acompanhada de aumento significativo da relação lactulose/manitol, demonstrando que esse resultado não foi consequência de fatores “pré-mucosos” (alterações do esvaziamento gástrico ou do tempo de trânsito intestinal) ou “pós-mucosos” (alterações da função renal).
- aumento progressivo da taxa média de excreção do manitol nas duas avaliações subsequentes, realizadas no terceiro e no sexto meses pós-operatórios. No sexto mês, observaram-se valores semelhantes aos do pré-operatório.
- ausência de diferenças significativas da taxa de excreção da lactulose nas quatro avaliações realizadas (pré-operatório, oitavo dia, terceiro e sexto meses pós-operatórios)

Os autores concluem que a diminuição da taxa de excreção do manitol (mensurada no oitavo dia pós-operatório) deveu-se à “perda” de superfície absorptiva, secundária à exclusão de grande parte do intestino delgado do trânsito alimentar. O aumento subsequente desse parâmetro refletiria a ocorrência de adaptação intestinal, com hiperplasia da mucosa.

Os resultados do referido estudo e do presente trabalho sugerem que a taxa de excreção urinária do manitol pode ser utilizada como parâmetro de avaliação do processo adaptativo intestinal após cirurgias de ressecção ou derivação em seres humanos.

A variação acentuada do comprimento jejunoileal e a provável ocorrência de adaptação intestinal após o BGYR demonstram a necessidade de se reavaliar o elemento disabsortivo do procedimento.

6.3.2 Avaliação dos resultados – lactulose

O pequeno tamanho da amostra e a grande dispersão dos dados referentes à taxa de excreção da lactulose constituíram fatores limitantes para sua análise. Não houve diferença significativa nas avaliações realizadas.

Deve-se salientar que, embora a análise estatística represente elemento fundamental da pesquisa, indissociável da busca da “verdade científica”, não se pode desconsiderar a racionalidade fisiopatológica de certos resultados obtidos, a despeito de sua “insignificância” estatística. Essa conduta seria tão inadequada quanto assumir qualquer relação biológica “estatisticamente comprovada” como clinicamente importante.

Várias descobertas científicas ocorreram a partir de observações pontuais ou não sistematizadas que, em estudos ulteriores, demonstraram “consistência estatística”. Além disso, pesquisas de caráter pioneiro (como o presente estudo) raramente fornecem respostas categóricas às questões propostas.

Deve-se enfatizar que a taxa de excreção urinária de lactulose é um parâmetro extremamente dinâmico, sensível a inúmeras influências. Portanto, a obtenção de resultados definitivos só será possível com a realização de novos estudos, com casuísticas maiores e controle estrito das variáveis intervenientes. Não obstante, as variações acentuadas da taxa de excreção da lactulose e da

relação lactulose / manitol em alguns pacientes deste estudo não parecem representar “flutuações aleatórias”.

A realização do BGYR influencia diversos fatores que, direta ou indiretamente, podem acarretar alterações da permeabilidade intestinal. As variáveis potencialmente implicadas são analisadas a seguir.

6.3.2.1 Fatores peroperatórios

Os pacientes A,H,J,L,M,O (apêndice 2) apresentaram aumento considerável (de 2,6 a 65 vezes) da taxa de excreção de lactulose no T1. A possibilidade de que algum fator peroperatório tenha determinado essas variações é bastante plausível. O fato de a relação lactulose / manitol nesses pacientes ter apresentado aumento de 3,4 a 85 vezes corrobora essa hipótese.

O efeito da cirurgia laparotômica sobre a permeabilidade intestinal dura geralmente alguns dias, não sendo suficiente para explicar o aumento da taxa de excreção da lactulose após um mês (T1).

Os seis pacientes citados (A,H,J,L,M,O) apresentaram índices de CPK (avaliados no primeiro dia pós-operatório) compatíveis com o diagnóstico de rabdomiólise (apêndice 2). Não se observaram distúrbios mais graves (insuficiência renal, etc.) nesses casos.

É possível que o processo inflamatório relacionado à rabdomiólise se mantenha pelo período de um mês, permitindo a detecção das alterações secundárias da permeabilidade intestinal nessa fase do pós-operatório. Evidentemente, a resposta inflamatória a um mesmo estímulo apresenta grande variabilidade individual, o que explicaria a ausência de alterações da taxa de

excreção da lactulose em outros quatro pacientes da casuística (C,D,F,N) que também apresentaram rabdomiólise (apêndice 2). Nesses últimos, o aumento da permeabilidade intestinal pode ter ocorrido, mas por período de tempo menor, já não sendo detectável no T1.

O fato de a análise estatística não ter demonstrado associação entre rabdomiólise e alterações da permeabilidade intestinal pode estar relacionado aos seguintes fatores: fase em que se realizaram os testes (T1); pequeno tamanho da amostra.

6.3.2.2 Alterações da dieta

Como já relatado, a ingestão de dieta rica em gorduras, mesmo em curtos períodos, pode determinar alterações significativas da permeabilidade intestinal e da endotoxemia^{30,31}. Esse padrão alimentar é bastante comum em pacientes com obesidade mórbida.

Alguns estudos em obesos demonstraram que a perda de peso por meio de mudanças alimentares promove alteração na proporção de *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, que se torna semelhante à de indivíduos com peso normal³³.

Durante o primeiro mês pós-operatório, a dieta dos pacientes submetidos ao BGYR é líquida / pastosa, e normalmente pobre em gorduras. A aderência dos pacientes às recomendações nutricionais é maior durante esse período. A transgressão ao protocolo alimentar é mais difícil, devido à ocorrência frequente de náuseas, intolerância alimentar e vômitos após ingestão de alimentos sólidos.

Nessa fase, a modificação radical do hábito alimentar pode representar fator importante na modulação da microbiota e da permeabilidade intestinal, expressa pela taxa de excreção da lactulose.

6.3.2.3 Atenuação do estado inflamatório crônico

A perda de peso, associada à melhora do padrão alimentar e às alterações endocrinometabólicas decorrentes da cirurgia bariátrica, determinam a atenuação (e mesmo a reversão) do estado inflamatório crônico característico dos pacientes com obesidade grave⁹⁵⁻¹⁰³. Esse fenômeno foi comprovado em diversos estudos, que detectaram as seguintes alterações pós-operatórias:

- redução acentuada da expressão de IL-6 e TNF-alfa no tecido adiposo (que se encontravam em níveis anormalmente altos no pré-operatório) Esse estudo incluiu pacientes submetidos a outro procedimento bariátrico (implante de banda gástrica ajustável)¹⁰¹.

Em relação ao BGYR, obtiveram-se os seguintes resultados:

- aumento dos níveis plasmáticos de adiponectina (adipocina com efeitos anti-inflamatório e anti-aterogênico)¹⁰³
- diminuição dos níveis séricos de LPS (“endotoxemia metabólica”), que apresentou correlação significativa com o grau de perda ponderal¹⁰²
- redução da expressão do NF-kB (*nuclear factor kappa B*), elemento chave na transcrição de genes pró-inflamatórios, cuja atividade é aumentada após o estímulo do TLR-4 pelo LPS¹⁰²
- diminuição da expressão do TLR-4 e do CD14¹⁰²

- redução dos níveis de proteína C reativa (marcador inflamatório)¹⁰³

Em alguns estudos, demonstrou-se a existência de correlação entre a melhora do estado inflamatório crônico e a diminuição da resistência à insulina^{96,102}.

Pode-se concluir que o BGYR interrompe o “ciclo vicioso” responsável pela manutenção do estado inflamatório crônico nesses pacientes, que teria como um dos elementos fundamentais o aumento da endotoxemia. Deve-se considerar a possibilidade de alterações qualitativas persistentes da microbiota intestinal desempenharem papel importante nessa “melhora metabólica”. Esse processo contribuiria para a normalização da permeabilidade intestinal e da taxa de excreção de lactulose.

A relação entre endotoxemia, estado inflamatório crônico e aumento da permeabilidade intestinal, embora documentada em diversos estudos experimentais bem construídos, necessita ser melhor estudada em seres humanos. Pode-se considerar a hipótese de que o aumento da permeabilidade intestinal represente um dos fatores determinantes do surgimento de distúrbios metabólicos em pacientes com obesidade mórbida.

De qualquer forma, é interessante observar a evolução das taxas de excreção da lactulose nos pacientes B e C do presente estudo, que apresentaram redução progressiva nos três momentos de avaliação (acompanhadas de alterações proporcionais na relação lactulose/ manitol). As variações observadas, (comparando-se T0 e T6) foram da ordem de 12 vezes (paciente C) e 20 vezes (paciente B).

6.3.2.4 Elevação do GLP-2

Como descrito anteriormente em estudos clínicos e experimentais, os níveis plasmáticos de GLP-2 apresentam aumento significativo após o BGYR, alcançando valores máximos entre o sexto mês e o primeiro ano pós-operatórios.

Além de sua ação trófica intestinal, descrita anteriormente, o GLP-2 exerce influência direta sobre as junções firmes, apresentando efeito “protetor” da integridade do epitélio intestinal. Alguns dados importantes provêm dos estudos experimentais de Cani et al¹⁰⁴, realizados em ratos com deficiência genética de leptina (ob/ob), os quais apresentam tendência à obesidade.

Os autores avaliaram o efeito de um prebiótico (oligofrutose) na microbiota intestinal, no estado inflamatório crônico e na permeabilidade intestinal de ratos obesos. Esses animais apresentavam ruptura da integridade epitelial, caracterizada pelo desarranjo das proteínas juncionais.

Os prebióticos são tipos específicos de nutrientes (carboidratos e fibras não digeríveis, fermentáveis) que exercem efeito benéfico sobre a saúde do hospedeiro, favorecendo o crescimento de certas espécies bacterianas^{104,105}. Essas espécies são denominadas “probióticos” (lactobacilos, bifidobactérias, etc.), apresentando a capacidade de inibir o crescimento de bactérias patogênicas e modular a resposta imunológica do hospedeiro. Alguns polissacárides extracelulares derivados dos probióticos exercem efeitos contrários aos do LPS (propriedades anti-inflamatória e anti-oxidante)¹⁰⁵.

Nos estudos citados, observaram-se os seguintes resultados após o tratamento com prebiótico¹⁰⁴:

- alteração da microbiota intestinal (avaliada pela população bacteriana cecal), com aumento de espécies como *Lactobaccillus* spp, e *Bifidobacterium* spp
- expressão aumentada de proteínas juncionais (occludina e ZO-1)
- “melhora” da estrutura das junções firmes, definida pelo maior presença de occludina e ZO-1 (avaliadas por técnicas de imuno-histoquímica) na mucosa intestinal de ratos alimentados com prebiótico em relação ao grupo controle (alimentado com carboidratos não prebióticos)
- diminuição do tônus inflamatório sistêmico e hepático
- diminuição dos níveis plasmáticos de citocinas que, comprovadamente, promovem a abertura das junções firmes (TNF-alfa, IL1b, IL6, INF-gama)
- correlação negativa entre a quantidade de *Bifidobacterium* spp e os níveis de LPS no sangue portal
- aumento da síntese de proglucagon (no cólon e no jejuno) e da concentração de GLP-2 no sangue da veia porta
- correlação negativa entre os níveis de GLP-2 no sangue portal e marcadores plasmáticos de permeabilidade intestinal (DX 4000-FITC e LPS)
- correlação positiva entre o proglucagon intestinal e a expressão de occludina e ZO-1

A administração crônica de um antagonista do GLP-2 bloqueou completamente os efeitos “positivos” do prebiótico (redução da endotoxemia, aumento do proglucagon e da expressão de ZO-1 e occludina).

O tratamento farmacológico com GLP-2 (sem modulação associada da microbiota intestinal) reduziu em 50% os níveis plasmáticos de LPS, o que foi

acompanhado pela diminuição do tônus inflamatório (avaliado pela dosagem de diversos marcadores). A avaliação por imuno-histoquímica demonstrou aumento acentuado de proteínas juncionais (occludina e ZO-1), confirmando o efeito direto do GLP-2 sobre a barreira mucosa intestinal. A diminuição do tônus inflamatório sistêmico apresentou correlação positiva consistente com marcadores de *stress* oxidativo / inflamatório.

Os autores concluem que os efeitos benéficos dos prebióticos em ratos são secundários, principalmente, à elevação do GLP-2. A codificação genética desse peptídeo apresenta alto grau de conservação nas diversas espécies de mamíferos. Os efeitos do GLP-2 sobre as junções firmes e a permeabilidade intestinal, portanto, devem ocorrer também no ser humano.

Garcia Vilela et al²² utilizaram um probiótico (*Saccharomyces boulardii*) na terapia de pacientes com doença de Crohn em fase de remissão. Observou-se melhora acentuada das alterações da permeabilidade intestinal, caracterizada pela redução significativa da relação lactulose / manitol após três meses. Pode-se aventar a hipótese de que o aumento dos níveis de GLP-2 esteja relacionado a esse efeito.

Moran et al¹⁰⁶ analisaram os efeitos do GLP-2 sobre a barreira mucosa intestinal em modelo celular do epitélio intestinal (células Caco-2). Obtiveram-se os seguintes resultados:

- melhora da estrutura e da função da barreira celular, avaliada pela medida da resistência elétrica transepitelial
- aumento da expressão de proteínas juncionais (ZO-1 e occludina)
- “proteção” da barreira mucosa contra os efeitos deletérios do TNF-alfa (que foram demonstrados, no experimento, pela redução acentuada da

resistência elétrica transepitelial e pela redução da expressão de proteínas juncionais após “tratamento” das células com essa citocina)

Em outros estudos experimentais, demonstrou-se que o GLP-2 apresenta também efeitos anti-inflamatórios diretos, reduzindo a expressão de alguns mediadores (TNF-alfa, IFN-gama)¹⁰⁶.

Benjamin et al¹⁰⁷ trataram ratos com GLP-2 ou análogo resistente a protease por via subcutânea durante dez dias, obtendo os seguintes resultados:

- redução significativa do transporte paracelular de íons e pequenas moléculas
- inibição acentuada da endocitose de HRP (*horseradish peroxidase*), uma macromolécula normalmente transportada pela via transcelular (avaliação por microscopia eletrônica)
- aumento (35%) da espessura da mucosa intestinal
- aumento (40%) do comprimento das vilosidades

Os diferentes efeitos do GLP-2 e seus análogos sobre a barreira mucosa intestinal demonstram seu grande potencial terapêutico na abordagem de diversas afecções.

É lícito supor que o aumento da produção de GLP-2 nos pacientes submetidos ao BGYR exerça efeito protetor sobre a integridade do epitélio intestinal. A normalização da estrutura e da função das junções firmes contribuiria para a diminuição da translocação de LPS, da endotoxemia e do estado inflamatório crônico (comprovada nos estudos descritos). Esse efeito poderia

explicar, em parte, a melhora precoce e acentuada da síndrome metabólica observada em pacientes submetidos ao BGYR.

6.3.2.5 Alterações da microbiota intestinal

No presente estudo, houve tendência ao aumento da taxa média de excreção da lactulose no T6, embora a análise estatística não demonstre significância desse resultado.

A avaliação detalhada dos dados revela que o aumento observado relacionou-se a apenas seis pacientes (D,G,H,I,J,L), que apresentaram elevações expressivas da taxa de excreção de lactulose (de 4 até 73 vezes o valor pré-operatório) (apêndice 2). Essas alterações ocorreram, em proporção semelhante, na relação lactulose / manitol. Excluindo-se os referidos pacientes da casuística, o valor médio calculado é semelhante àquele do pré-operatório. Isso demonstra que o aumento da taxa de excreção de lactulose realmente não constituiu uma tendência geral desse grupo. O fato de as medianas referentes ao T0 e ao T6 serem praticamente iguais (considerando-se a casuística inteira) reforça essa interpretação.

Em termos fisiopatológicos, os fatores anteriormente descritos (mudanças alimentares, perda de peso, atenuação do processo inflamatório crônico, aumento da secreção de GLP-2) favorecem a normalização (ou a manutenção da normalidade) da permeabilidade intestinal (expressa pela taxa de excreção da lactulose). Portanto, admitindo-se a possibilidade de as alterações não terem sido aleatórias, mas favorecidas pela realização do BGYR, deve-se considerar algum outro fenômeno, que tenha ocorrido em apenas seis dos 16

pacientes da casuística e não constituísse critério de exclusão do estudo. As alterações da microbiota intestinal após o BGYR poderiam, em princípio, representar o fator responsável por esse resultado.

Deve-se salientar que esses pacientes não apresentaram outras afecções durante o período de avaliação que justificassem a ocorrência de alterações da permeabilidade intestinal.

O BGYR promove diversas alterações na anatomia e na fisiologia do trato gastrointestinal, as quais podem ocasionar modificações consideráveis na população bacteriana¹⁰⁸⁻¹¹¹. Esses efeitos incluem:

- redução do volume e mudança da qualidade dos nutrientes ingeridos
- redução da produção de ácido pelo estômago e elevação do pH da secreção digestiva
- alteração do fluxo e da digestão de nutrientes
- alterações do fluxo e diluição da bile na alça biliopancreática, com potencial interferência na digestão de gorduras / alteração do ciclo entero-hepático
- ausência de secreções digestivas (que contribuem para o controle da população bacteriana) na alça alimentar, com surgimento de condições favoráveis para ocorrência de putrefação
- criação de alça “cega” (alça biliopancreática), que predispõe à ocorrência de supercrescimento bacteriano, incluindo bactérias com capacidade de desconjugar ácidos biliares
- modulação de hormônios reguladores do metabolismo, do balanço energético e da função digestiva

A chegada “precoce” de carboidratos ao íleo, sem passagem pela maior parte do estômago, favorece o crescimento de enterobactérias, que

apresentam alta capacidade de fermentação de diversos tipos de carboidratos¹⁰⁸.

A alteração do perfil de metabólitos nas fezes também sugere a ocorrência de alterações do metabolismo energético, como a maior utilização de oligossacárides pela microbiota intestinal¹⁰⁸.

Li et al¹⁰⁹ demonstraram, em modelos experimentais de BGYR, aumento acentuado (52 vezes) na proporção relativa do filo *Proteobacteria* (principalmente da ordem *Enterobacteriaceae*), além de redução considerável (4,5 vezes) de bactérias pertencentes ao filo *Firmicutes*. Observou-se também o crescimento da classe *Gammaproteobacteria*, particularmente da espécie *Enterobacter hormaechei* (gram-negativa com atividade beta lactamase de amplo espectro). O aumento da população dessa bactéria atingiu 200 vezes após duas semanas e 42,8 vezes após 8 semanas de cirurgia. Estudos recentes apontam essa bactéria como indutora de apoptose de células epiteliais humanas.

Outras alterações da microbiota intestinal após o BGYR foram relatadas. Estudo recente demonstrou colonização frequente das duas “partes” do estômago por bactérias aeróbias, anaeróbias e fungos¹¹⁰. O teste do hidrogênio expirado (utilizando-se lactulose como substrato) foi positivo em 40,5% dos pacientes. Não se demonstraram, no entanto, distúrbios digestivos como diarreia e má-absorção.

Zhang et al⁶⁰ realizaram estudo pioneiro, que avaliou o perfil da microbiota intestinal de pacientes com peso normal, obesos mórbidos e submetidos ao BGYR. Utilizou-se método de sequenciamento genético (*454 pyrosequencing technology*). Apesar da pequena casuística (três pacientes em cada grupo), os autores encontraram alguns resultados interessantes nos pacientes submetidos ao BGYR, incluindo:

- diminuição da proporção de bactérias do filo *Firmicutes* e aumento proporcional de *Gammaproteobacteria*
- diminuição da população de metanogênicos

Furet et al¹¹¹ realizaram estudo semelhante, mas com outro método de avaliação (*real time quantitative PCR*) e casuística maior (30 pacientes submetidos ao BGYR), observando as seguintes alterações:

- aumento da população de *Bacteroides/Prevotella* (avaliação no terceiro e no sexto meses pós-operatórios)
- aumento significativo e rápido do número de *E. coli* (avaliação no terceiro mês pós-operatório)
- redução das populações de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus/Leuconostoc/Pediococcus*
- aumento significativo da população de *Faecalibacterium prausnitzii*

Os estudos acima comprovam a ocorrência de alterações diversas da microbiota intestinal após o BGYR. Por outro lado, ainda não é possível definir o grau de participação do procedimento cirúrgico, da mudança radical do padrão alimentar e da perda de peso nesse fenômeno.

Dados da literatura demonstram a possível associação de alterações da microbiota intestinal com aumento da permeabilidade intestinal¹¹²⁻¹¹⁸.

Riordan et al¹¹² analisaram 34 pacientes com manifestações clínicas compatíveis com SBID. O diagnóstico foi comprovado em 21 dos 34 pacientes (61,8%), por meio da cultura de aspirados jejunais. Detectou-se elevação significativa da relação lactulose / manitol nos pacientes que apresentavam SBID

com flora bacteriana do tipo colônica (n=16) ($p < 0,0005$). Nos demais grupos avaliados (controles assintomáticos, pacientes sintomáticos com cultura negativa e pacientes com SBID com flora salivar) não se detectaram alterações. Essa diferença se manteve após exclusão do fator “idade avançada” da análise. A avaliação individualizada dos marcadores revelou que o aumento da permeabilidade à lactulose foi o fator responsável pela alteração da relação lactulose / manitol. Essa observação excluiu a possibilidade de o aumento se relacionar à maior metabolização do manitol pela flora bacteriana no intestino delgado. Três pacientes desse grupo apresentavam esteatorreia e hipoalbuminemia, sendo submetidos a antibioticoterapia por quatro semanas (amoxicilina e metronidazol). Houve erradicação do SBID após o tratamento, com resolução da esteatorreia e da hipoalbuminemia, além de normalização da permeabilidade intestinal nos três casos. Em outro estudo¹¹³, o autor relatou evoluções clínicas semelhantes (normalização da permeabilidade intestinal após antibioticoterapia em pacientes com SBID). Os autores concluíram que a possibilidade de SBID com flora do tipo colônica (particularmente *Enterobacteriaceae*) deve ser excluída quando se pesquisar a associação causal de outros fatores com distúrbios da permeabilidade intestinal. É interessante notar que o aumento acentuado dessa ordem de bactérias (*Enterobacteriaceae*) foi descrito por Li et al¹⁰⁹, em modelo experimental de BGYR.

Lauritano et al¹¹⁴ compararam a permeabilidade intestinal em dois grupos: 20 pacientes com diagnóstico de SBID (pelo teste do hidrogênio expirado) e 21 indivíduos sem SBID. Excluíram-se fatores com potencial influência na permeabilidade intestinal (doenças gastroenterológicas, infecções, ingestão de bebidas alcoólicas, doenças alérgicas, etc.). O marcador utilizado foi o ⁵¹Cr-EDTA,

cuja permeação intestinal ocorre de forma semelhante à da lactulose. Verificou-se alteração da permeabilidade intestinal em 11 dos 20 pacientes com SBID (55%), comparado a um paciente no grupo controle (4,8%) ($p= 0,002$). O tratamento com antibiótico (rifaximina) ocasionou redução significativa da permeabilidade intestinal (até valores similares aos do grupo controle) em seis dos oito pacientes em que se eliminou efetivamente o SBID.

Estudos em cães¹¹⁵⁻¹¹⁷ também demonstraram a existência de alteração da permeabilidade intestinal (expressa pelo aumento da taxa de excreção da lactulose) em associação com SBID, bem como sua normalização após antibioticoterapia.

O aumento da produção de IL-6 pela mucosa intestinal, particularmente nos casos de SBID com flora do tipo colônica, pode se relacionar ao aumento da permeabilidade intestinal¹¹⁸. Como já descrito, essa citocina tem, comprovadamente, capacidade de modular a abertura das junções firmes e acarretar o aumento da permeabilidade intestinal pela via paracelular. Em outro estudo de Riordan et al¹¹⁸, observou-se correlação dos níveis de IL-6 com a contagem total de bactérias viáveis (aeróbias e/ou anaeróbias). Deve-se considerar também, a influência direta da microbiota intestinal na síntese/liberação de zonulina, que representa outro mecanismo potencial nesses casos.

Diversos estudos relatam a ocorrência de SBID após o BGYR, embora sua real incidência não esteja definida.

Lakhani et al¹¹⁹ descreveram associação entre deficiência de tiamina após o BGYR (que pode atingir 18%) e SBID. Avaliaram-se 21 pacientes que apresentavam níveis séricos baixos de tiamina e SBID (confirmado pelo teste de hidrogênio expirado). Quinze pacientes haviam recebido suplementação oral

da vitamina pelo período médio de dois meses, sem normalização dos níveis séricos. Nove pacientes desse grupo foram submetidos a antibioticoterapia, ocorrendo normalização dos níveis de tiamina em todos os casos.

Machado et al¹²⁰ relataram dois casos de pacientes submetidas ao BGYR que apresentavam sinais clínicos e laboratoriais de desnutrição (hipoalbuminemia, anemia, etc.), além de diarreia. O teste do hidrogênio expirado confirmou o diagnóstico de SBID em ambos os casos, havendo resolução do quadro clínico após antibioticoterapia.

Woodard et al¹²¹ realizaram estudo prospectivo aleatorizado em que avaliaram o uso de probiótico (*Lactobacillus*) em pacientes submetidos ao BGYR (n=44). No sexto mês pós-operatório, a ocorrência de SBID (definida pelo teste do hidrogênio expirado) foi menor ($p < 0,05$) nos pacientes que receberam o probiótico, em relação ao grupo controle. Nesse último, essa incidência atingiu 10%.

Alguns autores relatam a ocorrência de “síndrome artrite – dermatose” em pacientes submetidos ao BGYR. Esse quadro clínico pode estar associado ao SBID, tendo sido descrito em pacientes submetidos a outra técnica de cirurgia bariátrica (*bypass* intestinal).

Tu et al¹²² descreveram o caso de uma paciente de 49 anos que apresentou, 12 meses após o BGYR, lesões ulceradas e pústulas nos membros, associadas a febre, poliartralgias e derrames articulares. O tratamento incluiu antibióticos, corticosteroides e colchicina. O quadro clínico foi controlado com a manutenção da colchicina.

Curiosamente, outro relato de caso descreve a cura da referida síndrome após ressecção da alça intestinal “cega”, em paciente submetida a

bypass intestinal¹²³. Pode-se supor que o supercrescimento bacteriano nesse segmento tenha acarretado o aumento da permeabilidade intestinal, favorecendo a permeação de diversos antígenos através da mucosa. Esse fenômeno ativaria o sistema imunológico de forma anormal, desencadeando reações inflamatórias “patológicas”. A deposição de imunocomplexos que contêm peptidoglicano é uma das hipóteses aventadas para as manifestações cutâneas e articulares da síndrome.

Após a ressecção da alça “cega”, a referida paciente não necessitou mais do uso de nenhum tipo de medicamento (anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, etc.).

No BGYR, a criação de alça “cega” (alça biliopancreática), além de representar fator predisponente para a ocorrência de SBID, poderia, teoricamente, diminuir a sensibilidade do teste de hidrogênio expirado, tendo em vista a exclusão desse segmento do trânsito alimentar. A obtenção de aspirado jejunal diretamente da alça biliopancreática seria uma opção, embora o acesso endoscópico a esse segmento seja difícil.

Conclui-se que uma parcela dos pacientes submetidos ao BGYR apresenta aumento expressivo da permeabilidade intestinal (avaliada pela taxa de excreção da lactulose e pela relação lactulose/manitol) no T6. Alterações qualitativas e/ou quantitativas da microbiota intestinal podem estar relacionadas a esse fenômeno, sendo necessários novos estudos para se determinar os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo mesmo.

O aumento “crônico” da permeabilidade intestinal nesses pacientes, associado à predisposição genética, poderia representar fator de risco para o desenvolvimento de doenças alérgicas e auto-imunes, dentre outras.

7. PERSPECTIVAS

O BGYR constitui modelo de pesquisa extremamente útil, pela ampla gama de alterações digestivas, nutricionais, metabólicas e neuro-endócrinas que promove. No entanto, é fundamental a análise crítica da literatura referente ao tema, considerando-se a grande variação dos protocolos de pesquisa e dos exames laboratoriais utilizados, bem como as limitações metodológicas significativas dos estudos ^{10,11,124}.

O estudo da permeabilidade intestinal, em conjunto com a avaliação de parâmetros metabólicos e endócrinos, pode contribuir para a ampliação dos conhecimentos sobre a obesidade, a síndrome metabólica, e os mecanismos adaptativos pós BGYR. Além disso, essas análises podem ser importantes para definir, com base científica, a melhor alternativa técnica para padronização do procedimento.

Por se tratar de estudo “de fronteira”, o presente trabalho apresenta características particulares. Embora não permita que se estabeleçam conclusões definitivas, vislumbra-se campo de pesquisa extremamente amplo.

Alguns temas a serem estudados são:

- Alterações da permeabilidade intestinal em obesos mórbidos portadores de SBID
- Prevalência de SBID após o BGYR, e sua relação com alterações da permeabilidade intestinal

- Efeito da antibioticoterapia em pacientes submetidos ao BGYR que apresentem elevação da taxa de excreção da lactulose no pós-operatório tardio
- Avaliação histológica (incluindo morfometria) das alças alimentar e comum em diversas fases do pós-operatório do BGYR
- Alterações da taxa de excreção do manitol em pacientes com diferentes comprimentos de alças (alimentar, biliopancreática e comum)
- Alterações da taxa de excreção do manitol nos pacientes do presente estudo, no segundo ano pós-operatório
- Avaliação dos níveis séricos de GLP-2 no pré e no pós-operatório (incluindo fases tardias), e da correlação desses valores com a permeabilidade intestinal
- Efeitos do bloqueio farmacológico do GLP-2 na adaptação intestinal pós BGYR
- Associação entre rabdomiólise e alterações da permeabilidade intestinal (realizando-se testes no 15º e no 30º dias pós-operatórios).
- Ocorrência de doenças alérgicas e auto-imunes em pacientes submetidos ao BGYR e sua relação com alterações da permeabilidade intestinal

8. CONCLUSÕES

- A realização do BGYR pode acarretar alterações da permeabilidade intestinal.
- A redução da taxa de excreção do manitol, observada no T1, reflete, provavelmente, a diminuição da superfície absorptiva intestinal, decorrente da “exclusão” da alça biliopancreática e de (possível) hipotrofia da mucosa na alça alimentar.
- O retorno da taxa de excreção do manitol aos valores pré-operatórios, observada no T6, reflete, provavelmente, a ocorrência de adaptação intestinal, com hiperplasia da mucosa na alça comum. Esse processo pode ter ocorrido também na alça alimentar.
- Subgrupos de pacientes submetidos ao BGYR apresentam aumentos expressivos da permeabilidade intestinal (avaliada pela taxa de excreção da lactulose e pela relação lactulose/manitol) no T1 e no T6. Essa alteração parece estar relacionada à realização do BGYR, mas não constitui tendência geral dos pacientes submetidos a esse procedimento.
- Pacientes com quadro de obesidade mórbida apresentam maior prevalência de supercrescimento bacteriano do intestino delgado em comparação com a população geral.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-37.
- 2- IBGE Pesquisa Obesidade SBCBM. Disponível em: http://www.sbcbm.org.br/asbcbm_pesquisa_obesidade_2007.php
- 3- Flancbaum L. Mechanisms of weight loss after bariatric surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2003;13(4):215-20.
- 4- Capella RF, Capella JF, Mandac H, et al. Vertical banded gastroplasty-gastric bypass: preliminary report. *Obes Surg*. 1991; 1(4):389-95.
- 5- Capella JF, Capella RF. The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty or gastric bypass? *Am J Surg*. 1996; 171(1):74-9.
- 6- Fobi MAL, Lee H, Holness R, et al. Gastric bypass operation for obesity. *World J Surg*. 1998;22(9):925-35.
- 7- Mason EE, Ito C. Gastric bypass. *Ann Surg*. 1969;170(3):329-39.
- 8- Alden JF. Gastric and jejunoileal bypass: a comparison in the treatment of morbid obesity. *Arch Surg*. 1977;112(7):799-804.
- 9- Griffen WO Jr, Young VL, Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. *Ann Surg*. 1977;186(4):500-7.
- 10- Orci L, Chilcott M, Huber O. Short versus long Roux-limb length in Roux-en-Y gastric bypass surgery for the treatment of morbid and super-obesity: a systematic review of the literature. *Obes Surg*. 2011;21:797-804.

- 11- Savassi-Rocha AL, Diniz MTC, Savassi-Rocha PR, et al. Influence of jejunoileal and common limb length on weight loss following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2008;18(11):1364-8.
- 12- Assimakopoulos SF, Papageorgiou I, Charonis A. Enterocytes' tight junctions: from molecules to diseases. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2011;2(6):123-37.
- 13- Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, et al. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg.* 2010;2(3):61-9.
- 14- Camilleri M, Madsen K, Spiller R, et al. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):503-12.
- 15- Catalioto RM, Maggi CA, Giuliani S. Intestinal epithelial barrier dysfunction in disease and possible therapeutical interventions. *Curr Med Chem.* 2011;18(3):398-426.
- 16- Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell Mol Life Sci.* 2012; doi: 10.1007/s00018-012-1070-x.
- 17- Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, et al. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:S12-S17.
- 18- Chen C, Wang P, Su Q, et al. Myosin light chain kinase mediates intestinal barrier disruption following burn injury. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e34946. doi:10.1371/journal.pone.0034946.
- 19- Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011;91:151-75.

- 20-** Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, et al. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37160. doi:10.1371/journal.pone.0037160.
- 21-** Travis S, Menzies I. Intestinal permeability: functional assessment and significance. *Clin Sci*. 1992;82:471-88.
- 22-** Garcia Vilela E, De Lourdes De Abreu Ferrari M, Oswaldo da Gama Torres H, et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(7):842-8.
- 23-** Vilela EG, Ferrari MLA, Torres HOG, et al. Intestinal permeability and antigliadin antibody test for monitoring adult patients with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2007;52:1304-9.
- 24-** Vilela EG, Torres HOG, Ferrari MLA, 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(12):1105-9.
- 25-** Villar J, Maca-Meyer N, Pérez-Méndez L, et al. Bench-to-bedside review: understanding genetic predisposition to sepsis. *Crit Care*. 2004;8(3):180-9.
- 26-** Clément K. Bariatric surgery, adipose tissue and gut microbiota. *Int J Obes*. 2011;35(3):S7-15. doi: 10.1038/ijo.2011.141 Review.
- 27-** Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(1):4-12.

- 28-** Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm.* 2006;74:443-77.
- 29-** Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol.* 2010;6:392.
- 30-** Serino M, Luche E, Gres S, et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut.* 2012;61:543-53.
- 31-** de La Serre CB, Ellis CL, Lee J, et al. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299(2):G440-G448.
- 32-** Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(1):S16-8.
- 33-** Blaut M, Klaus S. Intestinal microbiota and obesity. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(209):251-73.
- 34-** Kallus SJ, Brandt LJ. The intestinal microbiota and obesity. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(1):16-24.
- 35-** Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care.* 2010;33:2277-84.
- 36-** Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity and metabolic dysfunction. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2126-32. doi:10.1172/JCI58109.
- 37-** Marik PE. Colonic flora, probiotics, obesity and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3(87). doi: 10.3389/fendo.2012.00087
- 38-** Flint HJ. Obesity and gut microbiota. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(3):S128-S132.

- 39-** Lam YY, Ha CWY, Campbell CR, et al (2012) Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. PLoS ONE. 7(3): e34233. doi:10.1371/journal.pone.0034233.
- 40-** Cani PD, Osto M, Geurts L, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. Gut Microbes. 2012;3(4):279-88.
- 41-** Frazier TH, DiBaise JK, McClain CG. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury. J Parenter Enteral Nutr. 2011;35:14S-20S.
- 42-** DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. Mayo Clin Proc. 2008;83(4):460-9.
- 43-** Cani PD. Crosstalk between the gut microbiota and the endocannabinoid system: impact on the gut barrier function and the adipose tissue. Clin Microbiol Infect. 2012;18(4):50-3. doi: 10.1111/j. 1469-0691.2012.03866.x.
- 44-** Ravussin Y, Koren O, Spor A, et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. Obesity. 2012;20(4):738-47.
- 45-** Moreira AP, Texeira TF, Ferreira AB, et al. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxemia. Br J Nutr. 2012;108(5):801-9.
- 46-** Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. Am J Clin Nutr. 2008;87:1219-23.

- 47-** Brignardello J, Morales P, Diaz E, et al. Pilot study: alterations of intestinal microbiota in obese humans are not associated with colonic inflammation or disturbances of barrier function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1307-14.
- 48-** Teixeira TFS, Souza NCS, Chiarello PG, et al. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors. *Clinical Nutrition.* (2012), doi:10.1016/j.clnu.2012.02.009.
- 49-** Gummesson A, Carlsson LMS, Storlien LH, et al. Intestinal permeability is associated with visceral adiposity in healthy women. *Obesity.* 2011;19(11):2280-2.
- 50-** Schietroma M, Carlei F, Cappelli S, et al. Intestinal permeability and systemic endotoxemia after laparotomic or laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg.* 2006;243:359-63.
- 51-** Oliveira LD, Diniz MTC, Diniz MFHS, et al. Rhabdomyolysis after bariatric surgery by Roux-en-Y gastric bypass: a prospective study. *Obes Surg.* 2009;19:1102-7.
- 52-** Hildebrand F, Pape HC, Krettek C. The importance of cytokines in the posttraumatic inflammatory reaction. *Unfallchirurg.* 2005;108(10):793-4, 796-803.
- 53-** Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury.* 2007;38(12):1336-45.
- 54-** Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010;16(24):2978-90.
- 55-** Madrid AM, Poniachik J, Quera R, et al. Small intestinal clustered contractions and bacterial overgrowth: a frequent finding in obese patients. *Dig Dis Sci.* 2011;56:155-60.

- 56-** Sabaté JM, Jouet P, Harnois F, et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg.* 2008;18:371-7.
- 57-** Jouet P, Coffin B, Sabate JM. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity. *Dig Dis Sci.* 2011;56:615-6.
- 58-** Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(1):1-49.
- 59-** Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(3):312-17.
- 60-** Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *PNAS.* 2009;106(7);2365-70.
- 61-** Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, et al. III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 Suppl 1):3-70.
- 62-** Odstroil EA, Martinez JG, Santa Ana CA, et al. The contribution of malabsorption to the reduction in net energy absorption after long-limb Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:704-13.
- 63-** Ponsky TA, Brody F, Pucci E. Alterations in gastrointestinal physiology after Roux-en-Y gastric bypass. *J Am Coll Surg.* 2005;201(1):125-31.
- 64-** Leth RD, Abrahamsson H, Kilander A, et al. Malabsorption of fat after partial gastric resection. A study of pathophysiologic mechanisms. *Eur J Surg.* 1991;157:205-8.

- 65-** Sevá-Pereira G, Lopes LR, Brandalise NA, et al. Fat absorption after total gastrectomy in rats submitted to Roux-en-Y or Rosanov-like double-transit technique. *Acta Cir Bras.* 2006;21(6):380-4. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb>
- 66-** Stefanidis D, Kuwada TS, Gersin KS. The importance of the length of the limbs for gastric bypass patients – an evidence-based review. *Obes Surg.* 2011;21(1):119-24.
- 67-** Papadia F. Effect of standard vs extended Roux limb length on weight loss outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc.* 2004; 18(11):1683.
- 68-** Sigalet DL, Martin GR, Poole A. Differential sugar absorption as a marker for adaptation in short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2000;35(5):661-4.
- 69-** Wang G, Agenor K, Pizot J, et al. Accelerated gastric emptying but no carbohydrate malabsorption 1 year after gastric bypass surgery (BGP). *Obes Surg.* 2012;22:1263-7.
- 70-** Seyfried F, Lannoo M, Gsell W, et al. Roux-en-Y gastric bypass in mice – surgical technique and characterisation. *Obes Surg.* 2012;22(7):1117-25.
- 71-** Miedema BW, Kelly KA, Camilleri M, et al. Human gastric and jejunal transit and motility after Roux gastrojejunostomy. *Gastroenterology.* 1992;103(4):1133-43.
- 72-** Zhang YM, Liu XL, Xue DB, et al. Myoelectric activity and motility of the Roux limb after cut or uncut Roux-en-Y gastrojejunostomy. *World J Gastroenterol.* 2006;12(47):7699-704.

- 73-** Dutra RA, Araújo WM, Andrade JI. The effects of Roux-en-Y limb length on gastric emptying and enterogastric reflux in rats. *Acta Cir Bras.* 2008;23(2):179-83.
- 74-** Ardila-Hani A, Soffer EE. Review article: the impact of bariatric surgery on gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(8):825-31.
- 75-** Suzuki S, Ramos EJ, Gonçalves CG, et al. Changes in GI hormones and their effect on gastric emptying and transit times after Roux-en-Y gastric bypass in rat model. *Surgery.* 2005;138(2):283-90.
- 76-** Csendes A, Smok G, Burgos AM. Endoscopic and histologic findings in the gastric pouch and the Roux limb after gastric bypass. *Obes Surg.* 2006;16(3):279-83.
- 77-** Spak E, Björklund P, Helander HF, et al. Changes in the mucosa of the Roux-limb after gastric bypass surgery. *Histopathology.* 2010;57(5):680-8.
- 78-** Albert V, Young GP, Morton CL, et al. Systemic factors are trophic in bypassed rat small intestine in the absence of luminal contents. *Gut.* 1990;31(3):311-6.
- 79-** Taqi E, Wallace LE, de Heuvel E, et al. The influence of nutrients, biliary-pancreatic secretions and systemic trophic hormones on intestinal adaptation in a Roux-en-Y bypass model. *J Pediatr Surg.* 2010;45:987-95.
- 80-** Fenyö G. Morphological changes of the adapting small intestine deprived of gastric, duodenal, biliary and pancreatic secretions in the rat. *Eur Surg Res.* 1977;9:122-30.
- 81-** Cisler JJ, Buchman AL. Intestinal adaptation in short bowel syndrome. *J Investig Med.* 2005;53(8):402-13.

- 82-** Sinclair E, Drucker DJ. Proglucagon-derived peptides: mechanisms of action and therapeutic potential. *Physiology*. 2005;20:357-65.
- 83-** Drucker DJ. Glucagon-like peptide 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1759-64.
- 84-** Drucker DJ. Gut adaptation and the glucagon-like peptides. *Gut*. 2002;50:428-35.
- 85-** Sigalet DL, Lam V, Boctor D. The assessment, and glucagon-like peptide-2 modulation, of intestinal absorption and function. *Semin Pediatr Surg*. 2010;19(1):44-9.
- 86-** Estall JL, Drucker DJ. Glucagon and glucagon-like peptide receptors as drug targets. *Curr Pharm Des*. 2006;12(14):1731-50.
- 87-** Jeppesen PB. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(3):159-71.
- 88-** Wallis K, Walters JRF, Gabe S. Short bowel syndrome: the role of GLP-2 on improving outcome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(5):526-32.
- 89-** Ljungmann K, Hartmann B, Kissmeyer-Nielsen P, et al. Time-dependent intestinal adaptation and GLP-2 alterations after small bowel resection in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281:G779-G785.
- 90-** le Roux CW, Borg C, Wallis K, et al. Gut hypertrophy after gastric bypass is associated with increased glucagon-like peptide 2 and intestinal crypt cell proliferation. *Ann Surg*. 2010;252(1):50-6.
- 91-** Ionut V, Bergman RN. Mechanisms responsible for excess weight loss after bariatric surgery. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(5):1263-82.

- 92-** Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery *versus* hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2479-85.
- 93-** Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, et al. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg.* 2012;22(7):1084-96.
- 94-** Gaggiotti G, Catassi C, Sgattoni C, et al. Modifications of intestinal permeability test induced by biliopancreatic diversion: preliminary results. *Obes Surg.* 1995;5:424-6.
- 95-** João Cabrera E, Valezi AC, Delfino VD, et al. Reduction in plasma levels of inflammatory and oxidative stress indicators after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2010;20(1):42-9.
- 96-** Morínigo R, Casamitjana R, Delgado S, et al. Insulin resistance, inflammation, and the metabolic syndrome following Roux-en-Y gastric bypass surgery in severely obese subjects. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1906-8.
- 97-** Hevener AL, Febbraio MA, Stock Conference Working Group. The 2009 stock conference report: inflammation, obesity and metabolic disease. *Obes Rev.* 2010;11(9):635-44.
- 98-** Miller GD, Nicklas BJ, Fernandez A. Serial changes in inflammatory biomarkers after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7(5):618-24.

- 99-** Vilarrasa N, Vendrell J, Sánchez-Santos R, et al. Effect of weight loss induced by gastric bypass on proinflammatory interleukin-18, soluble tumour necrosis factor- α receptors, C-reactive protein and adiponectin in morbidly obese patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(5):679-86.
- 100-** Dalmas E, Rouault C, Abdennour M, et al. Variations in circulating inflammatory factors are related to changes in calorie and carbohydrate intakes early in the course of surgery-induced weight reduction. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):450-8.
- 101-** Moschen AR, Molnar C, Geiger S, et al. Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumour necrosis factor α expression. *Gut*. 2010;59(9):1259-64.
- 102-** Monte SV, Caruana JA, Ghanim H, et al. Reduction in endotoxemia, oxidative and inflammatory stress, and insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Surgery*. 2012;151(4):587-93.
- 103-** Illán-Gómez F, González-Ortega M, Orea-Soler I, et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor- α and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22:950-55.
- 104-** Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2 driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009;58:1091-103.
- 105-** Nakamura YK, Omaye ST. Metabolic diseases and pro- and prebiotics:mechanistic insights. *Nutr Metab*. 2012;9(1):60.

- 106-** Moran GW, O'Neill C, McLaughlin JT. GLP-2 enhances barrier formation and attenuates TNF- α induced changes in a Caco-2 cell model of the intestinal barrier. *Regulatory Peptides*. 2012;178(1-3):95-101.
- 107-** Benjamin MA, McKay DM, Yang PC, et al. Glucagon-like peptide-2 enhances intestinal epithelial barrier function of both transcellular and paracellular pathways in the mouse. *Gut*. 2000;47:112-9.
- 108-** Aron-Wisnewsky J, Doré J, Clement K. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; doi: 10.1038/nrgastro.2012.161.
- 109-** Li JV, Ashrafian H, Bueter M, et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut*. 2011;60(9):1214-23.
- 110-** Ishida RK, Faintuch J, Paula AMR, et al. Microbial flora of the stomach after gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg*. 2007;17(6):752-8.
- 111-** Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049-57.
- 112-** Riordan SM, McIver CJ, Thomas DH, et al. Luminal bacteria and small-intestinal permeability. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(6):556-63.
- 113-** Riordan SM, McIver CJ, Williams R. Liver damage in human small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(2):234-7.
- 114-** Lauritano EC, Valenza V, Sparano L, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and intestinal permeability. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(9):1131-2.

- 115-** Rutgers HC, Batt RM, Proud FJ, et al. Intestinal permeability and function in dogs with small intestinal bacterial overgrowth. *J Small Anim Pract.* 1996;37(9):428-34.
- 116-** Batt RM, Hall EJ, McLean L, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and enhanced intestinal permeability in healthy beagles. *Am J Vet Res.* 1992;53(10):1935-40.
- 117-** Morris TH, Sorensen SH, Turkington J, et al. Diarrhoea and increased intestinal permeability in laboratory beagles associated with proximal small intestinal bacterial overgrowth. *Lab Anim.* 1994;28(4):313-9.
- 118-** Riordan SM, McIver CJ, Wakefield D, et al. Mucosal cytokine production in small-intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(10):977-84.
- 119-** Lakhani SV, Shah HN, Alexander K, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and thiamine deficiency after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients. *Nutr Res.* 2008;28(5):293-8.
- 120-** Machado JDC, Campos CS, Silva CLD, et al. Intestinal bacterial overgrowth after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2008;18:139-43.
- 121-** Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, et al. Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(7):1198-1204.
- 122-** Tu J, Chan JJ, Yu LL. Bowel bypass syndrome/ bowel associated dermatosis arthritis syndrome post laparoscopic gastric bypass surgery. *Australas J Dermatol.* 2011;52(1):e5-7. doi: 10.1111/j.1440-0960.2009.00614.x.

123- Drenick EJ, Roslyn JJ. Cure of arthritis-dermatitis syndrome due to intestinal bypass by resection of nonfunctional segment of blind loop. *Dig Dis Sci.* 1990;35(5):656-60.

124- Diniz MFHS, Passos VMA, Diniz MTC. Gut-brain communication: how does it stand after bariatric surgery ? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9(5):629-36.

10. APÊNDICES

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) paciente,

você está convidado a participar da pesquisa intitulada *Estudo da permeabilidade intestinal em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico da obesidade pela técnica de bypass gástrico em Y de Roux*, que será realizada no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas e na Faculdade de Medicina da UFMG.

É importante que você saiba que:

- o objetivo deste estudo é conhecer melhor os efeitos dessa cirurgia sobre o intestino e sobre o organismo como um todo, principalmente no que se refere à absorção de nutrientes e à perda de peso no pós-operatório.
- os resultados da pesquisa podem ajudar a desenvolver essa técnica de cirurgia da obesidade, promovendo-se, por exemplo, variações na forma de se realizar o *desvio* intestinal.
- a sua participação na pesquisa inclui: ingestão de água contendo alguns tipos de açúcares (lactulose, manitol); coleta da urina durante 6 horas; análise da urina. Esse exame será realizado em 3 ocasiões: antes da cirurgia, 1 mês após a cirurgia e 6 meses após a cirurgia.
- a sua participação é absolutamente voluntária; você pode desistir de participar em qualquer momento da pesquisa, sem que isso interfira de nenhuma forma na continuidade do tratamento.
- a cirurgia a que você se submeterá será exatamente a mesma realizada nos pacientes que não estiverem participando da pesquisa.
- será realizado um exame adicional no pré-operatório (teste do hidrogênio expirado). O objetivo desse exame é avaliar a quantidade de bactérias no intestino de cada paciente. Os pacientes que apresentarem número aumentado de bactérias no intestino (síndrome de supercrescimento bacteriano) serão excluídos da pesquisa, porque isso pode alterar o exame de permeabilidade intestinal. Os pacientes que apresentarem sintomas relacionados a esse quadro serão adequadamente tratados.
- não haverá nenhum risco para sua saúde relacionado à realização deste estudo.
- não haverá nenhuma despesa para os pacientes incluídos nessa pesquisa.
- os resultados da pesquisa serão publicados sem exposição dos nomes dos pacientes.
- você pode contatar a equipe responsável pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas

(Telefone: Dr. Alexandre – 9954 9504; Instituto Alfa de Gastroenterologia – 3409 9403)

Eu, _____, aceito participar da pesquisa intitulada *Estudo da permeabilidade intestinal em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico da obesidade*

pela técnica de bypass gástrico em Y de Roux, que será realizada no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas e na Faculdade de Medicina da UFMG. Declaro ter compreendido as informações acima, não apresentando dúvidas quanto à minha participação na pesquisa.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____

Alexandre Lages Savassi Rocha
(pesquisador)

Paciente

Pesquisadores responsáveis:

Prof. Dr. Marco Túlio Costa Diniz
Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela
Alexandre Lages Savassi Rocha

Endereço:

Instituto Alfa de Gastroenterologia

Av. Alfredo Balena, 110 – 2º andar
Bairro Santa Efigênia Belo Horizonte – MG
CEP – 30.130 – 100
Tel: 031 3409 9403

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP

Endereço:

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 –
Unidade Administrativa II – 2º andar / sala 205
Pampulha - Belo Horizonte – MG
CEP – 31.270 – 901
Tel: 031 3409 4592

APÊNDICE 2

BANCO DE DADOS

LEGENDA:

- **SEXO** - 1- masculino 2- feminino

- **IMC T0** - índice de massa corporal (Kg/m^2) no pré-operatório

- **IMC T6** – índice de massa corporal (Kg/m^2) no sexto mês pós-operatório

- **SJI** – comprimento do segmento jejunoileal (cm)

- **ALÇA ALIMENTAR** - comprimento da alça alimentar (cm)

- **ALÇA BILIOPANC** - comprimento da alça biliopancreática (cm)

- **ALÇA COMUM** – comprimento da alça comum (cm)

- **ABP/SJI** – produto da divisão do comprimento da alça biliopancreática pelo comprimento do segmento jejunoileal (%)

- **CPK** - creatinofosfoquinase

- **PRE-OP** – pré-operatório

- **1º MÊS** – primeiro mês pós-operatório

- **6º MÊS** – sexto mês pós-operatório

- **LACTULOSE** – taxa de excreção urinária da lactulose (%)

- **MANITOL** – taxa de excreção urinária do manitol (%)

- **L / M** – relação de excreção lactulose / manitol

- **H₂ basal** – produção basal de hidrogênio

- **min – minutos** (tempo transcorrido a partir da ingestão de glicose pelo paciente)

PACIENTE	SEXO	IDADE	IMC T0	IMC T6	SJI	ALÇA ALIMENTAR	ALÇA BILIO Panc	ALÇA COMUM	ABP/SJI	CPK	RABDOMIÓLISE
A	2	34	48	34,16	640	110	60	470	9,38	13208	SIM
B	1	54	63,5	47,35	746	110	67	569	8,98	695	NÃO
C	1	42	48,56	36,59	710	110	80	520	11,27	2845	SIM
D	2	35	62	42,87	680	110	70	500	10,29	3350	SIM
E	2	49	58,4	43,71	765	110	50	605	6,54	235	NÃO
F	2	42	44,85	34,58	642	110	77	455	11,99	921	SIM
G	2	28	53,24	37,72	730	110	57	563	7,81	602	NÃO
H	2	31	52,9	40,35	642	110	70	462	10,9	1350	SIM
I	2	34	50	28,89	640	110	50	480	7,81	522	NÃO
J	2	39	56	42,01	585	110	58	417	9,91	2395	SIM
K	2	44	49,6	39,52	713	110	50	553	7,01	377	NÃO
L	2	39	48	37,88	510	110	51	349	10	3330	SIM
M	1	29	53	39,18	708	110	53	545	7,49	6302	SIM
N	2	57	44	31,17	485	110	77	298	15,88	10594	SIM
O	1	37	59	44,64	787	110	67	610	8,51	1478	SIM
P	2	42	49,53	37,88	720	110	60	550	8,33	442	NÃO

	PRE-OP LACTULOSE	1º MÉS LACTULOSE	6º MÉS LACTULOSE	PRE-OP MANITOL	1º MÉS MANITOL	6º MÉS MANITOL	PRE-OP L / M	1º MÉS L / M	6º MÉS L / M
A	0,14	1,92	0,1	14,79	4,67	6,06	0,0095	0,4111	0,017
B	0,2	0,029	0,01	7,57	5,525	7,91	0,0264	0,0055	0,0013
C	0,123	0,064	0,01	18,95	9,62	17,8	0,0065	0,0067	0,0006
D	0,04	0,006	2,945	9,92	0,79	5,284	0,004	0,0076	0,5573
E	0,06	0,36	0,01	3,91	6,75	7,3	0,0153	0,0533	0,0014
F	0,21	0,01	0,1	11,86	4,59	13,67	0,0177	0,0022	0,0073
G	0,5	0,02	2,11	20,83	6,71	18,42	0,024	0,003	0,1145
H	0,01	0,26	0,25	17,85	9,92	14,43	0,0006	0,0262	0,0173
I	0,09	0,03	0,65	5,87	2,14	4,42	0,0153	0,014	0,1471
J	0,1	5,26	3,01	16,84	10,49	15,65	0,0059	0,5014	0,1923
K	0,16	0,04	0,11	8,25	7,4	13,18	0,0194	0,0054	0,0083
L	0,04	2,16	0,76	15,62	20,39	18,59	0,0026	0,1059	0,0409
M	0,16	0,41	0,12	13,41	10,11	9,96	0,0119	0,0406	0,012
N	0,06	0,05	0,03	1,55	4,64	2,81	0,0387	0,0108	0,0107
O	0,01	0,65	0,01	7,62	9,82	6,55	0,0013	0,0662	0,0015
P	0,2	0,05	0,13	7,78	5,95	8,59	0,0257	0,0084	0,0151

PACIENTE	PADRÃO DA CURVA DE EXCREÇÃO DO H2										
	H2 BASAL	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min				
1	23	25	27	24	20	14	12	produção basal elevada; manutenção de valores altos no início da prova			
2	11	16	19	17	15	11	8	produção basal elevada; aumento precoce (pico máximo aos 30min)			
3	13	19	17	10	12	7	8	produção basal elevada; aumento precoce (pico máximo aos 15min)			
4	4	12	22	18	15	10	8	elevação precoce (pico aos 30 min)			
5	22	26	34	32	30	29	26	produção basal elevada; pico aos 30min; manutenção de valores elevados			
6	10	25	20	19	21	14	13	elevação precoce; manutenção de valores elevados durante a prova			
7	18	18	29	34	24	27	20	produção basal elevada; manutenção de valores elevados durante a prova			
8	13	23	27	16	10	8	8	produção basal elevada; aumento precoce (pico aos 30min)			
9	22	18	26	19	15	18	11	produção basal elevada; manutenção de valores altos no início da prova			
10	26	30	25	28	22	27	17	produção basal elevada; manutenção de níveis altos durante a prova			

11. ANEXOS

ANEXO 1

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (COEP) DA UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0081.0.203.000-11

Interessado(a): Prof. Marco Túlio Costa Diniz
Departamento de Cirurgia
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de junho de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Estudo da permeabilidade intestinal em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico da obesidade pela técnica de bypass gástrico em Y de Roux**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Maria Teresa Marques Amaral', is written over a faint, illegible stamp.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO 2**PARECER DA DIRETORIA DE PESQUISA, ENSINO E EXTENSÃO (DEPE) DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG**



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas

Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão

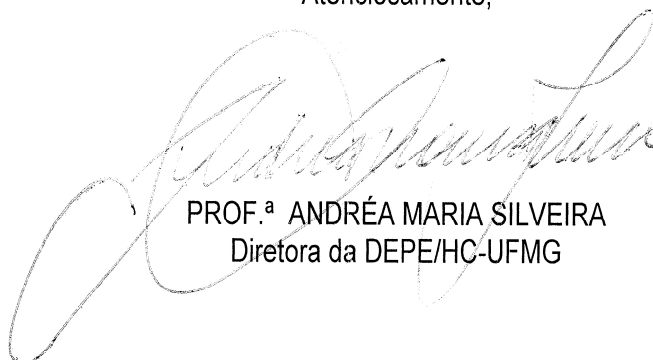
Belo Horizonte, 29 de setembro de 2011.

PROCESSO: Nº 27/11 “ESTUDO DA PEREMEABILIDADE INTESTINAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO CIRURGICO DA OBESIDADE PELA TÉCNICA D EBYPASS GASTRICO EM Y DE ROUX”
”

SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 28/06/2011, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE **relatório** parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,



PROF.ª ANDRÉA MARIA SILVEIRA
Diretora da DEPE/HC-UFMG

Ao Sr.
Prof. Marco Túlio Costa Diniz
Depto. Cirurgia
Faculdade de Medicina- UFMG

ANEXO 3**PREPARO PARA REALIZAR O TESTE RESPIRATÓRIO
COM GLICOSE OU LACTOSE****4 SEMANAS ANTES DO TESTE**

NÃO TER REALIZADO COLONOSCOPIA, ENEMA OPACO OU OUTROS EXAMES QUE REQUEIRAM A LIMPEZA (LAVAGEM) INTESTINAL.

2 SEMANAS ANTES DO TESTE

NÃO TER TOMADO QUALQUER ANTIBIÓTICO OU BISMUTO.

1 SEMANA ANTES DO TESTE

NÃO USAR LAXATIVOS. SUSPENDER IBP

1 DIA ANTES DO TESTE

NÃO FUMAR E NÃO INGERIR BEBIDA ALCOÓLICA

NÃO MASCAR CHICHETES OU CHUPAR BALAS DE MENTA

NÃO USAR PRODUTOS PARA LIMPEZA DA BOCA OU FAZER GARGAREJOS (DESINFETANTES BUCAIS)

10 HORAS ANTES DO TESTE

NÃO COMER OU BEBER NADA, INCLUSIVE ÁGUA

NO DIA DO TESTE

EVITAR INGERIR ÁGUA DURANTE A ESCOVAÇÃO DOS DENTES.

TOMAR OS MEDICAMENTOS HABITUAIS EMPREGANDO MÍNIMA QUANTIDADE DE ÁGUA.

NÃO FUMAR,

APÓS O TESTE:

VOLTAR IMEDIATAMENTE ÀS ATIVIDADES HABITUAIS E AO TRABALHO.

ALIMENTAR-SE NORMALMENTE APÓS O TESTE (DE ACORDO COM A ROTINA DIÁRIA).

PARA PACIENTES DIABÉTICOS: Se fizer uso de insulina ou comprimidos para diabetes o ideal é que o seu médico assistente lhe oriente como deverá proceder. Geralmente nós recomendamos para o paciente que faz uso de INSULINA que aplique apenas a metade da dose habitual e para aqueles que fazem uso do comprimido hipoglicemiante sugerimos que tome somente após o término do exame quando a dieta estiver liberada.