

ALEXANDRE LAGES SAVASSI ROCHA

**ESTUDO DA PERMEABILIDADE INTESTINAL EM
PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO CIRÚRGICO
DA OBESIDADE MÓRBIDA PELA TÉCNICA DE *BYPASS*
GÁSTRICO EM Y DE ROUX**

**Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil
2013**

ALEXANDRE LAGES SAVASSI ROCHA

**ESTUDO DA PERMEABILIDADE INTESTINAL EM
PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO CIRÚRGICO
DA OBESIDADE MÓRBIDA PELA TÉCNICA DE *BYPASS*
GÁSTRICO EM Y DE ROUX**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Resposta Inflamatória à Agressão Tecidual

Linha de Pesquisa: Repercussões Metabólicas da Obesidade e seu Tratamento

ORIENTADOR: Prof. Dr. Marco Túlio Costa Diniz

COORIENTADOR: Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Prof. Dr. Renato de Lima dos Santos

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Dr. Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

Prof. Dr. Marcelo Eller Miranda

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS

APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS

APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches (Coordenador)

Prof^a. Dr^a. Ivana Duval de Araújo (Subcoordenadora)

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Renato Santiago Gomes

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Sumara Marques Barral (Representante Discente Titular)

ALEXANDRE LAGES SAVASSI ROCHA

**ESTUDO DA PERMEABILIDADE INTESTINAL EM
PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO CIRÚRGICO
DA OBESIDADE MÓRBIDA PELA TÉCNICA DE *BYPASS*
GÁSTRICO EM Y DE ROUX**

TESE DE DOUTORADO APRESENTADA E DEFENDIDA PERANTE COMISSÃO
EXAMINADORA CONSTITUÍDA PELOS SEGUINTESS PROFESSORES DOUTORES:

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr. Marco Túlio Costa Diniz (Orientador)

Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela (Coorientador)

Belo Horizonte, _____ de _____ de 2013.

À Flavinha, luz na minha vida,
com amor.

À minha família, fonte de tantas coisas
boas.

AGRADECIMENTOS

Aos **Pacientes** que se dispuseram, com enorme boa vontade, a participar do presente estudo, a despeito de todas as dificuldades e limitações.

Ao **Prof. Dr. Marco Túlio Costa Diniz**, exemplo de pioneirismo, ética e competência em Cirurgia Bariátrica, pela amizade, pelo aprendizado contínuo, pelas inúmeras oportunidades, pelo privilégio de trabalharmos juntos e pela valiosa orientação das minhas teses de mestrado e doutorado.

Ao **Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela**, pelo incentivo, pelo inestimável aprendizado, pela oportunidade de participar dessa linha de pesquisa de alto nível científico e pela valiosa coorientação desta tese.

À **Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz**, pela amizade, pelo interesse, pelos ensinamentos, pelas excelentes sugestões e pela importante contribuição na realização deste estudo.

Aos membros da **Equipe Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade Mórbida do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG**, pelo brilhantismo e alto nível científico do trabalho desenvolvido.

Aos membros do **Grupo de Estudos da Barreira Gastrointestinal**, **Prof. Dr. Aloísio Sales da Cunha**, **Prof^a. Dr^a. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari**, **Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela** e **Prof. Dr. Henrique Oswaldo da Gama Torres**, por me disponibilizarem o conhecimento, os recursos e a infra-estrutura essenciais para a realização deste estudo.

À **Prof^a. Dr^a. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari**, pela disponibilidade e enorme boa vontade na análise dos testes de hidrogênio expirado.

Ao **Dr. Jander Toledo Ferreira**, pela amizade, pelos ensinamentos preciosos, pela disponibilidade, pelo incentivo e pelo privilégio de trabalharmos juntos.

Ao **Prof. Dr. Paulo Roberto Savassi Rocha**, que foi fundamental na minha opção pela Cirurgia do Aparelho Digestivo, pelos inesquecíveis ensinamentos, pelas inúmeras oportunidades, pelo privilégio de ser co-autor em diversas publicações e pela valiosa contribuição na minha formação profissional.

À **Prof^a. Dr^a. Soraya Rodrigues de Almeida Sanches** e ao **Prof. Dr. Henrique Gomes de Barros**, amigos valiosos e companheiros de tantas jornadas cirúrgicas, pelo interesse, pelo incentivo e pelas sugestões.

À farmacêutica **Gabriela Santana Ataliba**, pela realização dos cromatogramas, pelas “aulas” técnicas, pela enorme boa vontade e inestimável contribuição na realização deste estudo.

À acadêmica **Taciana Bretas Guerra** e aos médicos **Bruno Antonio Maciente** e **Paloma Maciel Araújo**, pela dedicação, pelo compromisso e pela grande ajuda na seleção dos pacientes e na realização dos exames.

Ao **Sr. Osmar Reni Trindade**, pela ajuda fundamental na realização dos testes de hidrogênio expirado.

Aos **amigos do Instituto Alfa de Gastroenterologia** do Hospital das Clínicas da UFMG, pelos exemplos de competência e pelo companheirismo.

Àqueles que, involuntariamente, omitimos.

“ The difficulty lies not so much in developing new ideas as in escaping from old ones.”

“ It is better to be roughly right than precisely wrong.”

John Maynard Keynes

“Eu quase que nada não sei. Mas desconfio de muita coisa.”

João Guimarães Rosa

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE FIGURAS.....	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xv
RESUMO.....	xvii
1. INTRODUÇÃO1
2. OBJETIVOS3
3. ANÁLISE DA LITERATURA.....	.4
3.1 Aspectos técnicos do <i>bypass</i> gástrico em Y de Roux.....	.4
3.2 A barreira mucosa intestinal6
3.3 Permeabilidade intestinal.....	10
3.3.1 Fundamentos	10
3.3.2 Estudo da permeabilidade intestinal	13
3.3.3 Obesidade, síndrome metabólica e permeabilidade intestinal.....	15
3.3.4 Fatores peroperatórios e permeabilidade intestinal	24
3.4 Obesidade e microbiota intestinal	25
4. MÉTODO	31
4.1 Casuística.....	31

4.2 Procedimento cirúrgico	34
4.3 Medida intestinal intra-operatória	35
4.4 Teste de permeabilidade intestinal	36
4.5 Análise estatística	41
5. RESULTADOS.....	42
5.1 Casuística.....	42
5.2 Comprimento intestinal	43
5.3 Taxa de excreção do manitol (T0, T1 e T6)	44
5.4 Taxa de excreção da lactulose (T0, T1 e T6)	46
5.5 Relação de excreção lactulose/manitol (T0, T1 e T6).....	47
5.6 Outras análises	49
6. DISCUSSÃO.....	51
6.1 Obesidade e supercrescimento bacteriano do intestino delgado.....	51
6.2 Obesidade e permeabilidade intestinal	52
6.3 <i>Bypass</i> gástrico em Y de Roux e permeabilidade intestinal.....	53
6.3.1 Avaliação dos resultados - manitol	53
6.3.2 Avaliação dos resultados - lactulose.....	65
6.3.2.1 Fatores peroperatórios	66
6.3.2.2 Alterações da dieta.....	67

6.3.2.3 Atenuação do estado inflamatório crônico.....	68
6.3.2.4 Elevação do GLP-2	70
6.3.2.5 Alterações da microbiota intestinal	74
7. PERSPECTIVAS	82
8. CONCLUSÕES	84
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
10. APÊNDICES	100
11. ANEXOS	108

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis demográficas dos pacientes submetidos ao estudo da permeabilidade intestinal (n=16).....	43
Tabela 2 - Medidas intra-operatórias do segmento jejunoileal, da alça biliopancreática e da alça comum.....	44
Tabela 3 - Taxas de excreção urinária do manitol (%) nas três avaliações.....	44
Tabela 4 - Taxas de excreção urinária da lactulose (%) nas três avaliações	46
Tabela 5 - Relação de excreção lactulose / manitol nas três avaliações.....	48
Tabela 6 - Ocorrência de aumento da taxa de excreção da lactulose (T1) nos grupos com e sem rbdomiólise.....	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - <i>Bypass</i> gástrico em Y de Roux	6
Figura 2 - Desenho esquemático que ilustra a teoria das duas vias de permeação e a teoria da via única.....	11
Figura 3 - Obesidade, permeabilidade intestinal e síndrome metabólica: vias fisiopatológicas potenciais	23
Figura 4 - Medida intestinal intra-operatória.....	35
Figura 5 - Cromatograma referente ao paciente B da casuística (T0)	38
Figura 6 - Cromatograma (figura 5) – curva da lactulose ampliada	39
Figura 7 - Cromatograma (figura 5) – curva do manitol ampliada.....	39
Figura 8 - Curva de calibração da lactulose.....	40
Figura 9 - Curva de calibração do manitol	40
Figura 10 - Gráfico <i>boxplot</i> referente às taxas de excreção do manitol	45
Figura 11 - Gráfico <i>boxplot</i> referente às taxas de excreção da lactulose.....	47
Figura 12 - Gráfico <i>boxplot</i> referente à relação lactulose/manitol	48
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).....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

ABP	Alça biliopancreática
BGYR	<i>Bypass gástrico em Y de Roux</i>
CPK	Creatinofosfoquinase
DPP- 4	<i>serine protease dipeptidyl peptidase 4</i>
GALT	<i>Gut associated lymphoid tissue</i>
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
GLP-2	<i>Glucagon-like peptide 2</i>
IFN- gama	Interferon gama
IL- 6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
LPS	Lipopolissacáride
MLCK	<i>Myosin light chain kinase</i>
ppm	Partes por milhão
r_p	Coeficiente de correlação de Pearson
r_s	Coeficiente de correlação de Spearman
SBID	Supercrescimento bacteriano do intestino delgado
SJI	Segmento jejunoileal
T0	Pré-operatório
T1	1º mês pós-operatório

T6	6º mês pós-operatório
TLR- 4	<i>Toll-like receptor 4</i>
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
UFC	Unidades formadoras de colônia
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

RESUMO

A cirurgia bariátrica constitui a forma mais eficaz de tratamento da obesidade mórbida, sendo o *bypass* gástrico em Y de Roux (BGYR) a técnica mais utilizada no Brasil. As modificações anatômicas promovidas pelo procedimento 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. O objetivo do estudo foi avaliar a influência do 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). Avaliou-se também a prevalência de supercrescimento bacteriano em pacientes com obesidade mórbida. O estudo da permeabilidade intestinal foi realizado pela análise das taxas de excreção urinária do manitol e da lactulose após ingestão oral das duas substâncias. Avaliou-se também a relação de excreção lactulose/manitol. A pesquisa foi realizada em 16 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica pela técnica de BGYR no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. A casuística incluiu doze pacientes (75%) do gênero feminino e quatro pacientes (25%) do gênero masculino. A idade média foi de $40,7 \pm 8,4$ anos. O índice de massa corporal médio foi de $52,9 \pm 5,8$ Kg/m². Os pacientes apresentavam as seguintes comorbidades: hipertensão arterial sistêmica (75%), diabetes *mellitus* tipo 2 (31,25%), dislipidemia (43,75%), hiperuricemia (6,25%). A perda ponderal média (avaliada no T6) foi de $26,6 \pm 5,1\%$. A taxa de excreção do manitol foi significativamente menor

no T1 em comparação com o T0 e o T6 ($p=0,003$). Não houve diferença significativa das taxas de excreção da lactulose, nem da relação lactulose/manitol, nas três avaliações. Entretanto, alguns pacientes apresentaram aumento expressivo da taxa de excreção da lactulose no T1 (de 2,6 a 65 vezes em comparação com T0) e no T6 (de 4 a 73 vezes em comparação com T0), acompanhadas de variações proporcionais da relação lactulose/manitol. A prevalência de supercrescimento bacteriano em um grupo de 32 pacientes obesos mórbidos (avaliados no pré-operatório do BGYR) foi de 31,25% (10 pacientes). Concluiu-se que a realização do BGYR pode acarretar alterações da permeabilidade intestinal. As variações da taxa de excreção do manitol refletem, provavelmente, alterações da superfície absorptiva intestinal no T1 (decorrente da “exclusão” da alça biliopancreática e de possível hipotrofia da mucosa na alça alimentar) e no T6 (secundária à hiperplasia do epitélio no jejunoíleo). Subgrupos de pacientes submetidos ao BGYR apresentam aumento expressivo 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. A prevalência de supercrescimento bacteriano do intestino delgado é maior nos pacientes com obesidade mórbida em comparação com a população geral.

Palavras-chave: Obesidade Mórbida/cirurgia. Derivação gástrica. Mucosa Intestinal/metabolismo. Permeabilidade.