

**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<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. 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<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. 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<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. 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<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. 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<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. 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
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>.1</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>.3</b>
<b>3. ANÁLISE DA LITERATURA.....</b>	<b>.4</b>
<b>3.1 Aspectos técnicos do <i>bypass</i> gástrico em Y de Roux.....</b>	<b>.4</b>
<b>3.2 A barreira mucosa intestinal .....</b>	<b>.6</b>
<b>3.3 Permeabilidade intestinal.....</b>	<b>10</b>
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
<b>3.4 Obesidade e microbiota intestinal .....</b>	<b>25</b>
<b>4. MÉTODO .....</b>	<b>31</b>
<b>4.1 Casuística.....</b>	<b>31</b>

<b>4.2 Procedimento cirúrgico .....</b>	<b>34</b>
<b>4.3 Medida intestinal intra-operatória .....</b>	<b>35</b>
<b>4.4 Teste de permeabilidade intestinal .....</b>	<b>36</b>
<b>4.5 Análise estatística .....</b>	<b>41</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>42</b>
<b>5.1 Casuística .....</b>	<b>42</b>
<b>5.2 Comprimento intestinal .....</b>	<b>43</b>
<b>5.3 Taxa de excreção do manitol (T0, T1 e T6) .....</b>	<b>44</b>
<b>5.4 Taxa de excreção da lactulose (T0, T1 e T6) .....</b>	<b>46</b>
<b>5.5 Relação de excreção lactulose/manitol (T0, T1 e T6) .....</b>	<b>47</b>
<b>5.6 Outras análises .....</b>	<b>49</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>51</b>
<b>6.1 Obesidade e supercrescimento bacteriano do intestino delgado .....</b>	<b>51</b>
<b>6.2 Obesidade e permeabilidade intestinal .....</b>	<b>52</b>
<b>6.3 Bypass gástrico em Y de Roux e permeabilidade intestinal .....</b>	<b>53</b>
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
<b>7. PERSPECTIVAS .....</b>	<b>82</b>
<b>8. CONCLUSÕES .....</b>	<b>84</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>85</b>
<b>10. APÊNDICES .....</b>	<b>100</b>
<b>11. ANEXOS .....</b>	<b>108</b>

## LISTA DE TABELAS

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

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - <i>Bypass</i> gástrico em Y de Roux .....	6
<b>Figura 2</b> - Desenho esquemático que ilustra a teoria das duas vias de permeação e a teoria da via única.....	11
<b>Figura 3</b> - Obesidade, permeabilidade intestinal e síndrome metabólica: vias fisiopatológicas potenciais .....	23
<b>Figura 4</b> - Medida intestinal intra-operatória.....	35
<b>Figura 5</b> - Cromatograma referente ao paciente B da casuística (T0) .....	38
<b>Figura 6</b> - Cromatograma (figura 5) – curva da lactulose ampliada .....	39
<b>Figura 7</b> - Cromatograma (figura 5) – curva do manitol ampliada.....	39
<b>Figura 8</b> - Curva de calibração da lactulose.....	40
<b>Figura 9</b> - Curva de calibração do manitol .....	40
<b>Figura 10</b> - Gráfico <i>boxplot</i> referente às taxas de excreção do manitol .....	45
<b>Figura 11</b> - Gráfico <i>boxplot</i> referente às taxas de excreção da lactulose.....	47
<b>Figura 12</b> - Gráfico <i>boxplot</i> referente à relação lactulose/manitol .....	48
<b>Figura 13</b> - 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

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

<b>T6</b>	6º mês pós-operatório
<b>TLR- 4</b>	<i>Toll-like receptor 4</i>
<b>TNF-alfa</b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>UFC</b>	Unidades formadoras de colônia
<b>UFMG</b>	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/m<sup>2</sup>. 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.