

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Cirurgia

# **Modelo Experimental de *Bypass* Gástrico em Y-de-Roux em Ratos**

**Autor: Maurício Jacques Ramos**

**Orientador: Carlos Cauduro Schirmer**

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Cirurgia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do grau de Mestre.**

**2009**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Cirurgia

# **Modelo Experimental de *Bypass* Gástrico em Y-de-Roux em Ratos**

**Autor: Maurício Jacques Ramos**

**Orientador: Carlos Cauduro Schirmer**

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Cirurgia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do grau de Mestre.**

**2009**

*“Um homem se propõe a tarefa de desenhar o mundo. Ao longo dos anos, povoa um espaço com imagens de províncias, de reinos, de montanhas, de baías, de naus, de ilhas, de peixes, de moradas, de instrumentos, de astros, de cavalos e de pessoas. Pouco antes de morrer, descobre que esse paciente labirinto traça a imagem de seu rosto.”*

Jorge Luís Borges, epílogo do livro *O Fazedor* (1960).

## DEDICATÓRIA

Dedico este e todos os trabalhos, todos os dias, aos que são partes de mim:

À minha esposa, Aline, por sua cumplicidade e apoio incondicionais, que, como uma imagem em espelho, me justifica.

À minha mãe, que com sua inteligência e perspicácia, tem o dom de diferenciar o essencial do efêmero.

Ao meu pai, homem da ciência, e meu maior exemplo.

Ao meu irmão, que me ensinou a lutar “até a vitória, sempre”.

A todas as pessoas que participaram da minha formação pessoal e profissional.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, berços da minha formação médica, que mais uma vez me acolheram.

Ao PPG Cirurgia, em especial às secretárias Estela Maris Araripe e Helena Costa, pela paciência.

À Coordenação da Unidade de Experimentação Animal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UEA-HCPA), e, nominalmente, Dra. Marta Justina Cioato, Dra. Fabíola Schons Meyer, Tania Mara Santoro Peres e Eduardo Mottola Amaro da Silveira. Sem estas pessoas, sem sua ajuda e conhecimento na área de experimentação animal, este trabalho não seria possível.

Ao Dr. Fernando B. Martens, pela confecção do protocolo de anestesia.

À Prof<sup>a</sup> Dra. Roseli Mollerke (*in memorian*), pelos conselhos em horas oportunas.

E um agradecimento especial ao Dr. Carlos Cauduro Schirmer, por ter me aceito como seu orientando, e, principalmente, pela agradável convivência profissional que se deu desde então.

**SUMÁRIO**

<b>DEDICATÓRIA</b>	<b>IV</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b>	<b>V</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>VIII</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>IX</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS</b>	<b>X</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>13</b>
2.1 OBESIDADE	14
2.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OBESIDADE	17
2.2.1 Bypass Gástrico em Y-de-Roux	20
2.2.2 Câncer e Bypass Gástrico em Y-de-Roux	21
2.2.3 Modelos Experimentais de BGYR em Ratos	25
2.2.4 Carcinogênese Gástrica Experimental em Ratos e BGYR	29
2.3 JUSTIFICATIVA	31
<b>3 REFERÊNCIAS</b>	<b>32</b>
<b>4 OBJETIVO</b>	<b>40</b>
<b>5 ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS</b>	<b>42</b>
Abstract	43

1 Introduction	<b>44</b>
2 Methods	<b>45</b>
3 Results	<b>53</b>
4 Discussion	<b>56</b>
5 References	<b>59</b>
<b>6. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS</b>	<b>62</b>
Resumo	<b>63</b>
1 Introdução	<b>64</b>
2 Métodos	<b>66</b>
3 Resultados	<b>73</b>
4 Discussão	<b>76</b>
5 Referências	<b>80</b>
<b>7 ANEXO</b>	<b>83</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características epidemiológicas dos pacientes	<b>16</b>
Tabela 2. Valores de peso dos ratos do grupo BGTyr e controle em quatro semanas, porcentual de perda de peso final, médias e DP	<b>84</b>



## LISTA DE FIGURAS

### Revisão da Literatura

Figura 1. Técnicas de cirurgia bariátrica	19
Figura 2. Modelo apresentado por Meguid et al [49]	27
Figura 3. Bypass gástrico apresentado por Stemström et al [51]	28

### Artigo em Inglês

Figure 1. Roux-em-Y Gastric Bypass	46
Figure 2. Necropsy	48
Figure 3. Necropsy	48
Figure 4. Necropsy	49
Figure 5. Preoperative Care	50
Figure 6. Illustration of a Total Roux-em-Y Gastric Bypass	51
Figure 7. Total Roux-em-Y Gastric Bypass	51
Figure 8. Weight loss follow-up of both groups	54
Figure 9. Survival of the TRYGB group	55

### Artigo em Português

Figura 1. Bypass gástrico em Y-de-Roux	67
Figura 2. Necropsia	68
Figura 3. Necropsia	69
Figura 4. Necropsia	69
Figura 5. Monitorização e preparo pré-operatório	70
Figura 6. Bypass gástrico total em Y-de-Roux	71
Figura 7. Bypass gástrico em Y-de-Roux	72
Figura 8. Curvas de peso em quatro semanas	74
Figura 9. Sobrevida do grupo BGYR	75

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
OMS	Organização Mundial da Saúde
IMC	Índice de Massa Corporal
JAMA	<i>Journal of the American Medical Association</i>
kg	quilogramas
m <sup>2</sup>	metro quadrado
MS	Ministério da Saúde
BGYR	Bypass gástrico em Y-de-Roux
MNU	N-Metil-nitrosouréia
BDJ	Bypass duodeno-jejunal
cm	centímetros
mg	miligramas
NaCl	Cloreto de sódio
BGTyr	Bypass gástrico total em Y-de-Roux

# **INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, nas sociedades industrializadas, testemunhamos e usufruímos de uma grande facilidade de acesso a alimentos altamente palatáveis e calóricos, ao mesmo tempo em que nos fazemos valer de máquinas, utensílios e eletrodomésticos que nos poupam de boa parte do exercício físico praticado em outras épocas. Este ambiente, em indivíduos geneticamente predispostos, torna-se favorável ao surgimento da obesidade e suas morbidades associadas.

O combate à obesidade, em resposta ao aumento da prevalência populacional desta doença, passa por várias etapas, desde a prevenção e tratamento clínico, incluindo mudanças de hábitos alimentares e uso de medicações, até, principalmente nas últimas décadas, o tratamento cirúrgico.

A cirurgia bariátrica revolucionou o tratamento da obesidade, pela sua viabilidade e resposta sustentada. Porém, apesar da ampla aceitação de médicos e pacientes, muitos mecanismos fisiológicos implicados no processo de emagrecimento e efeitos adversos em longo prazo ainda são desconhecidos.

Modelos experimentais em cirurgia bariátrica podem ser úteis para se testar hipóteses neste cenário complexo, que envolve pessoas com doenças refratárias a outros tipos de tratamento e socialmente estigmatizadas.

## **REVISÃO DA LITERATURA**

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 OBESIDADE

A obesidade é o resultado de um desequilíbrio da regulação do apetite e do metabolismo energético, e se caracteriza pelo acúmulo de tecido adiposo.

Nas últimas décadas, a obesidade tem atingido proporções epidêmicas. Existem aproximadamente 250 milhões de obesos em todo o mundo, e estatísticas americanas apontam um aumento da prevalência de mais de 10% nos últimos 30 anos [1]. No Brasil, a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2002-2003 estimou que 40% dos indivíduos adultos do país apresentam excesso de peso, e que 8,9% dos homens e 13,1% das mulheres são obesos. Estes números revelam que, na idade adulta, o excesso de peso supera a frequência do déficit de peso em oito vezes na população feminina e em quinze vezes na população masculina. Este estudo ressalta, ainda, que houve uma evolução na prevalência de excesso de peso e obesidade em homens, indicando aumentos contínuos e intensos do problema em todas as regiões do país e em todas as classes de rendimento [2].

Atualmente, acredita-se que a herança genética seja um dos fatores determinantes para o surgimento da obesidade. Estudos com gêmeos homozigotos revelam que, mesmo separados, estes tem características

ponderais semelhantes. Filhos adotivos usualmente seguem o perfil dos seus pais biológicos; filhos de pai e mãe obesos têm até oitenta por cento de chance de se tornarem obesos [3].

É importante salientar a contribuição do estilo de vida ocidental no aumento de incidência de obesidade nas últimas décadas. No último século, a industrialização, o acesso fácil a alimentos extremamente palatáveis e calóricos, o sedentarismo, o stress e a tecnologia foram fundamentais para expor indivíduos geneticamente predispostos aos riscos da obesidade e suas comorbidades [4].

De acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), para a avaliação do perfil antropométrico-nutricional, utiliza-se o Índice de Massa Corporal (IMC), que relaciona o peso e altura (peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metro) [5]. A partir do cálculo do IMC, indivíduos adultos podem ser classificados como portadores de *déficits* de peso (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>), de *excesso de peso* (IMC ≥25 kg/m<sup>2</sup>), de *obesidade* (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>), ou *obesidade mórbida* (IMC ≥40 kg/m<sup>2</sup>).

A obesidade está associada a vários estados mórbidos, tais como diabetes mérito tipo 2, dislipidemia, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, apnéia do sono, doenças tromboembólicas, patologias articulares, neoplasias, e distúrbios psicológicos e sociais. Pessoas obesas tem mais chance de morrer que pessoas não obesas, e estima-se que a obesidade seja a segunda causa mais freqüente de morte evitável, perdendo apenas para o tabagismo [6].

Em uma revisão sistemática publicada no Journal of The American Medical Association (JAMA) em 2004, foram reunidos 136 estudos, somando 22.094 pacientes obesos submetidos a tratamento cirúrgico. As características destes pacientes estão resumidas na Tabela 1, e evidencia-se a importante prevalência de *Diabetes mellitos* e intolerância à glicose (>40%), hipercolesterolemia (>40%), doença articular degenerativa (>50%) e hipertensão (35,6%) [7].

**Tabela 1 – Características epidemiológicas dos pacientes em %.**

<b>Sexo</b>	
Masculino	19,4
Feminino	72,6
<b>Comorbidades</b>	
Diabetes mellitus tipo 2	15,3
Intolerância à glicose	25,8
Apnéia do sono	19,6
Hipertensão	35,4
Dislipidemia	35,6
Hipercolesterolemia	40,2
Hipertrigliceridemia	24,3
Asma	10,7
Doença coronariana	7,0
Insuficiência cardíaca	2,3
Doença articular degenerativa	50,3
Refluxo gastroesofágico	43,3
Depressão	17,4

**Adaptado de Buchwald et al [7].**

A obesidade também está associada a doenças neoplásicas. Em uma revisão sistemática, foram analisados 141 artigos, com um total de 282.137 casos incidentes. Em homens, um aumento no IMC de 5 kg/m<sup>2</sup> teve forte associação com adenocarcinoma de esôfago, tireóide, cólon e rim. Em



mulheres, o mesmo aumento associou-se a câncer de endométrio, vesícula biliar, adenocarcinoma esofágico e renal. Houve também associação, mesmo que fraca, com outros tumores – reto, pâncreas, mama, melanoma – leucemia e doenças linfoproliferativas. Não houve diferenças significativas entre os estudos realizados na América do Norte, Europa e Austrália; porém, foi demonstrada uma associação mais forte na população asiática entre o aumento do IMC e o câncer de mama [8].

Nos Estados Unidos, estima-se que o custo anual direto do tratamento de doenças relacionadas à obesidade gire em torno de US\$ 51,6 bilhões; assim como o gasto empregado na redução de peso possa chegar a US\$ 30 bilhões/ano<sup>8</sup>. Porém, estudos demonstram custo-efetividade no tratamento da obesidade, visto que perdas de até 15% do peso inicial se refletem em melhora importante das comorbidades, eliminando a necessidade de medicação e o absenteísmo no trabalho [9,10].

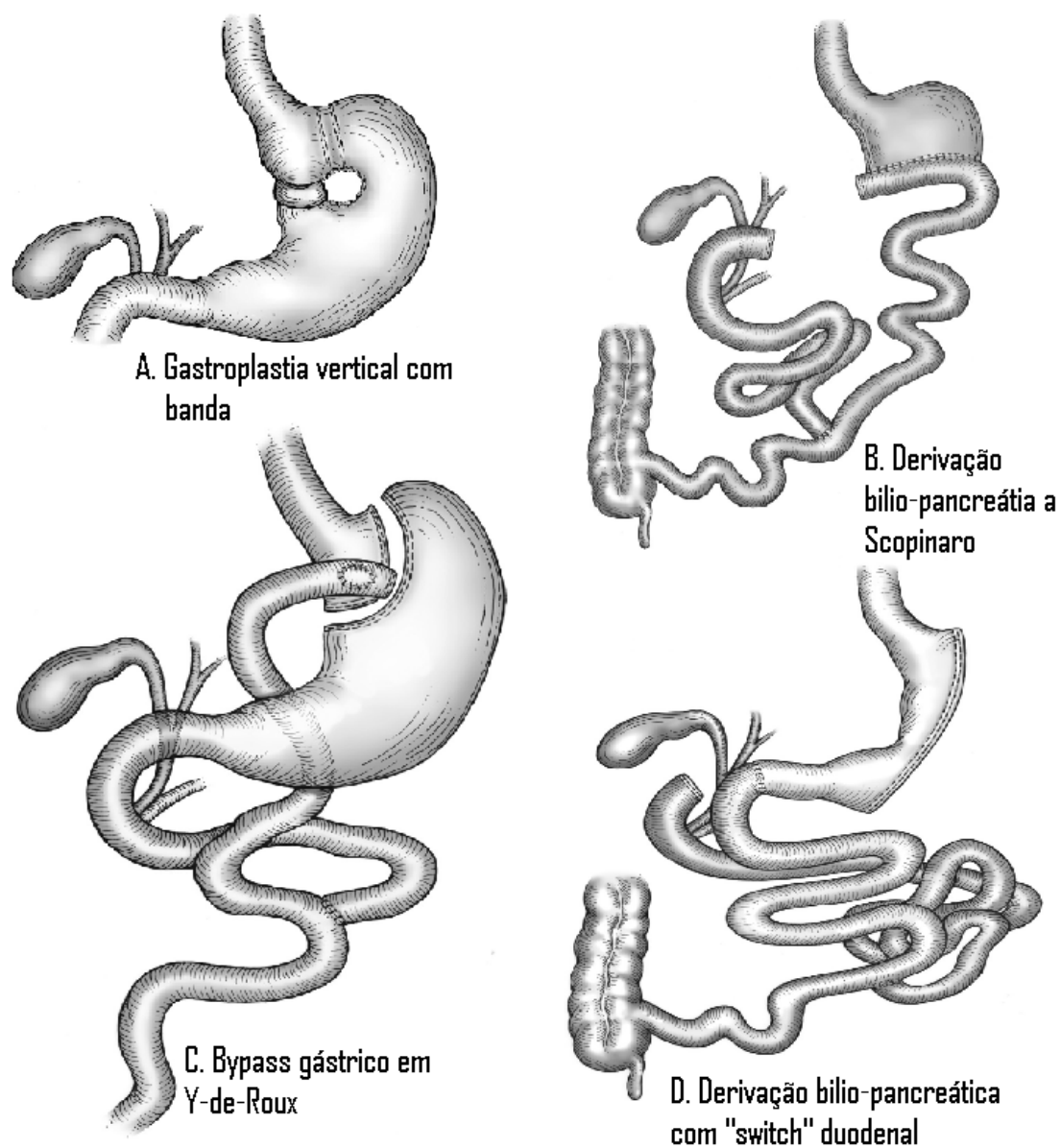
## 2.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OBESIDADE

A obesidade, por se tratar de uma condição complexa, associada a outras doenças de difícil tratamento, tem na multidisciplinaridade a base do seu tratamento. Porém, a cirurgia bariátrica, nas últimas décadas, causou uma mudança no cenário do tratamento da obesidade mórbida, fazendo com que indivíduos doentes com histórias de sucessivas falhas terapêuticas em vista do emagrecimento, usuários de múltiplas medicações diárias, e condenados a conviver com as diversas dificuldades resultantes do excesso de peso, desde

os hábitos mais simples até a própria discriminação social, tivessem a oportunidade de reverter esta condição.

A cirurgia bariátrica, associada a um rigoroso acompanhamento clínico-nutricional, é o método mais eficaz para obter o controle da obesidade a longo prazo [6,11,12]. Comparado com dieta e tratamento medicamentoso, o que induz em média a uma modesta perda de até 10% do peso em um curto período de tempo, freqüentemente seguida de reganho, o tratamento cirúrgico induz à perda de peso efetiva e sustentada, e a maioria dos pacientes com diabete mérito, hiperlipidemia, hipertensão arterial sistêmica e apnéia do sono têm melhora substancial ou resolução completa das suas doenças [7,13].

As principais técnicas disponíveis (**figura 1**), em maior ou menor grau, são fundamentadas em dois princípios: redução do volume do reservatório gástrico, causando restrição da ingesta alimentar (**figura 1A e 1C**), e diminuição da área absorptiva intestinal, resultando em malabsorção do conteúdo ingerido (**figura 1B e 1D**).



**Figura 1. Principais técnicas de cirurgia bariátrica. Adaptado de Tessier DJ, Eagon JC [6].**

Segundo a Portaria nº 492, de 31 de Agosto de 2007 do Ministério da Saúde, têm indicação de cirurgia bariátrica os pacientes com IMC entre 35 e 39,9 kg/m<sup>2</sup> portadores de doenças crônicas desencadeadas ou agravadas pela

obesidade, ou pacientes com IMC acima de 40 kg/m<sup>2</sup> com ou sem doenças associadas [14].

### 2.2.1 Bypass Gástrico em Y-de-Roux

Desde a sua concepção, em 1966, o ***Bypass Gástrico em Y-de-Roux (BGYR)*** tornou-se um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados para obesidade mórbida no mundo [15,16]. Desde o ano 2000 houve uma explosão de popularidade desta técnica cirúrgica, sendo registrado nos Estados Unidos mais de 100.000 cirurgias por ano, segundo o National Hospital Discharge Survey (1975-2005) [6]. É uma técnica que combina restrição gástrica com algum grau de malabsorção, principalmente vit B12 e ferro [17], e consiste na confecção de um reservatório gástrico (“*pouch*” gástrico) com capacidade de 50 ml ou menos, associada a uma reconstrução gastroenteral em Y-de-Roux (**figura 1C**).

Segundo revisão sistemática realizada pelo Centro Cochrane do Brasil, encomendada pelo Ministério da Saúde, o Bypass Gástrico em Y-de-Roux (BGYR) foi considerado um procedimento seguro e eficaz no tratamento da obesidade mórbida [18]. A perda de peso média esperada, com este procedimento, é de 65 a 75% do excesso, o que corresponde a aproximadamente 1/3 do peso inicial [11]. Concomitantemente, a maioria dos doentes apresenta resolução completa ou melhora significativa das comorbidades, como diabete mérito, dislipidemia, hipertensão arterial, e também da qualidade de vida [16,19].

O BGYR exclui do trânsito alimentar aproximadamente 95% do estômago, incluindo o fundo, corpo e antro gástrico. Esta nova configuração anatômica resulta em alterações na secreção dos hormônios gastrointestinais, o que tem sido alvo de muitos estudos [13].

Da mesma forma, as alterações celulares no epitélio gástrico decorrentes do desuso e a dificuldade de avaliação deste órgão no seguimento destes pacientes são questões preocupantes. A endoscopia digestiva alta deve ser realizada em todos os pacientes candidatos a BGYR. Em uma série de casos recente, foi relatada uma incidência de 46% de exames anormais em 626 pacientes em avaliação pré-operatória. Dada a importância do *Helicobacter pylori* na patogênese da úlcera e do câncer gástrico, esta bactéria deve ser erradicada, bem como outras afecções, tais como pólipos, gastrite, duodenite, esofagite, esôfago de *Barrett*, devem ser avaliadas de forma adequada antes da indicação de cirurgia bariátrica [20].

### 2.2.2 Câncer Gástrico e BGYR

O câncer gástrico é uma doença com importantes implicações epidemiológicas, e permanece como a segunda causa de morte por câncer no mundo [21,22]. Estatísticas ocidentais apontam para um declínio na incidência desta patologia, achado este atribuído a mudanças na dieta e melhora no acondicionamento dos nutrientes [23]. Segundo o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, a incidência do câncer gástrico ajustada para idade diminuiu 33,5% em homens e 36,8% em mulheres entre 1973 a 1996, e a

mortalidade específica 41,2% e 41,3%, respectivamente [24]. Porém, há variações regionais, haja vista as altas incidências de câncer gástrico nos países asiáticos e, em especial, no Japão, que chega a registrar 93 casos novos por 100.000 habitantes em um ano [25].

No Brasil, dados do Ministério da Saúde de 2007 revelam uma incidência de câncer gástrico de 16,30 homens e 8,65 mulheres por 100.000 habitantes/ano. A taxa de mortalidade específica, em 2005, foi de 6,75 óbitos/100.000 habitantes [26].

O câncer gástrico possui, na imensa maioria dos casos, origem epitelial. Histologicamente, de acordo com a classificação de Laurén, pode ser dividido em adenocarcinoma tipo intestinal ou difuso [27]. O primeiro, constituído de células bem diferenciadas arranjadas em agrupados glandulares, tem um comportamento epidêmico, sendo mais comum em homens e idosos. Tem maior associação com infecção pelo *H. pylori*, e acredita-se que uma seqüência de alterações teciduais, entre elas a gastrite atrófica, estejam implicados na sua patogênese [28]. O adenocarcinoma tipo difuso, considerado endêmico, ocorre em indivíduos mais jovens, sem distinção de sexo ou localidade, e possui um prognóstico mais reservado.

Recentemente, a pesquisa em câncer gástrico se concentrou em identificar fatores de risco ambientais e genéticos [29]. Estudos mostram que o consumo em excesso de alimentos defumados, sal, nitratos e carboidratos, bem como a baixa ingestão de frutas, vegetais e leite, aumentam significativamente o risco de câncer gástrico [23,30]. Acredita-se que o *H. pylori* tenha algum papel em aproximadamente 60% dos casos de câncer; é

conhecido como a principal causa de gastrite (tipo B) e duodenite crônica, e muitos estudos demonstraram que a infecção pelo *H. pylori* é responsável por um incremento de até doze vezes o risco de câncer gástrico [31]. Tabagismo, cirurgia gástrica prévia, exposição à radiação e infecção pelo vírus Epstein-Barr também são implicados [32].

O papel da hereditariedade está estabelecido para algumas condições, tais como tipo sanguíneo A, anemia perniciosa, câncer de cólon hereditário não-polipóide, Síndrome de Li-Fraumeni [33], apesar da limitação dos estudos em discriminar os fatores ambientais. Não obstante, estudos de biologia molecular estão fornecendo evidências das alterações genéticas das múltiplas etapas do processo de carcinogênese e progressão tumoral [29].

A incidência de câncer no coto gástrico após cirurgia por patologia benigna parece ser maior do que na população em geral [35]. Coortes de longo seguimento demonstram uma preferência de localização junto à boca anastomótica em pacientes submetidos à gastrectomia com reconstrução a Billroth II, sugerindo que a agressão do refluxo bilio-pancreático participe no processo de carcinogênese [34-36].

A associação entre BGYR e câncer gástrico é relatada na literatura em casos isolados. Casos de câncer incidente no “*pouch*” gástrico podem ser detectados em endoscopias digestivas de rotina. Babor e Booth [37] descrevem um caso de uma paciente que se apresentou 26 anos após ter realizado um bypass gástrico com história de disfagia e perda de peso. À endoscopia evidenciou-se uma lesão neoplásica obstrutiva na saída “*pouch*” gástrico.

O mais preocupante, porém, é a incidência de lesões no estômago excluído, devido à sua inacessibilidade pelo exame endoscópico de rotina.

Escalona et al [38] descrevem o caso de uma paciente que, oito anos após a cirurgia de BGYR por obesidade mórbida, apresentou quadro de distensão do estômago excluído, cuja causa era adenocarcinoma obstrutivo de antro.

Da mesma forma, Corsini et al [39] descrevem o caso de um homem, 57 anos que, quatro anos após ter se submetido à BGYR, veio com queixa de dor abdominal e perda excessiva de peso. A endoscopia e colonoscopia se revelaram normais. Foi realizada tomografia computadorizada de abdome que demonstrou aumento de linfonodos celíacos e espessamento da parede gástrica do estômago excluído. À laparotomia exploradora, o foi evidenciado um tumor irressecável de antro gástrico. Este paciente tinha na endoscopia pré-operatória metaplasia intestinal, e havia sido erradicado o *H. pylori*. (F) Outros autores também relataram casos de câncer no estômago excluído [40-43].

Por outro lado, Papadia e Scopinaro [44] discutem esta questão, e, baseados nos escassos relatos da literatura, ponderam sobre a baixa incidência de câncer gástrico após BGYR em comparação com a incidência na população em geral. Interrogam se esta diferença está relacionada à seleção criteriosa dos pacientes que são operados, ou se há uma real diminuição na incidência de câncer por motivos ainda não conhecidos.

Kuga et al [45] descrevem os achados endoscópicos no estômago excluído de 35 pacientes submetidos a BGYR através de endoscopia com



duplo balão. O acompanhamento médio destes pacientes foi de  $77\pm 19$  meses. Não foi evidenciado câncer gástrico em nenhum dos casos, apesar de haver uma incidência de 74% de gastrite nesta amostra de pacientes.

### 2.2.3 Modelos experimentais de BGYR em ratos

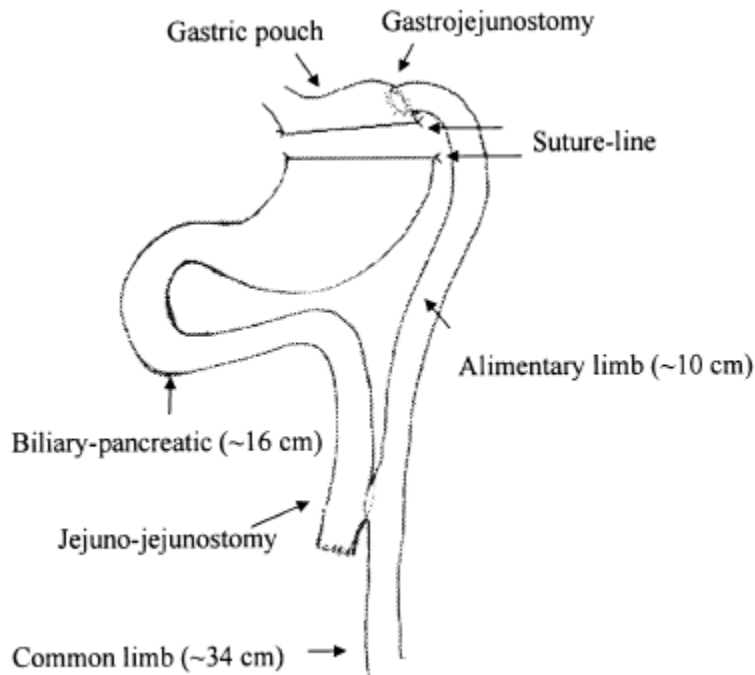
Apesar da ampla disseminação da cirurgia bariátrica como tratamento para a obesidade mórbida no mundo, muitas questões relativas ao metabolismo do paciente obeso, bem como os efeitos da cirurgia em longo prazo, ainda estão sem resposta. Desta forma, torna-se necessário o desenvolvimento de modelos experimentais para que as hipóteses sejam testadas.

Modelos experimentais de BGYR e outras técnicas de cirurgia bariátrica foram desenvolvidos em diversos animais (cães, porcos, ratos, coelhos) [46]. Da mesma forma que animais maiores se prestam para o treinamento e aprimoramento técnico do cirurgião pela semelhança anatômica com os órgãos e tecidos humanos, animais menores são mais custo-efetivos quando o foco da pesquisa é a ciência básica e fisiopatologia. Assim, serão descritos apenas modelos experimentais com ratos.

O primeiro modelo de BGYR em ratos data de 1984 [47]. Neste estudo, foram utilizados ratos geneticamente obesos da raça Zucker. A técnica descrita consistia na criação de uma bolsa gástrica com grampeador, associada a gastrojejunostomia em Y-de-Roux. Os autores relataram diminuição de ingestão alimentar e de peso no período pós-operatório.

Xu et al [48] descreveram um modelo experimental de BGYR com ratos Zucker, utilizando na septação gástrica um grampeador com duas linhas duplas para evitar a recanalização gástrica. Os ratos do grupo BGYR tiveram perda de peso significativamente maior, e diminuição no aporte calórico. Porém, o grupo de animais com maior sobrevida foi de apenas 20 dias.

Meguid et al [49] descreveram a construção de um modelo experimental, numa série de quatro experimentos, utilizando ratos Sprague-Dawley com obesidade induzida com dieta hipercalórica. Comparando ratos submetidos a BGYR, celiotomia e ratos com dieta restrita, os autores concluíram que o modelo cirúrgico mais fidedigno com a cirurgia em humanos seria uma septação gástrica com grampeador criando um “pouch” gástrico de aproximadamente 20%, associado a uma reconstrução em Y-de-Roux com 16 cm de alça biliopancreática e 10 cm de alça alimentar (**figura 2**). Com este desenho os animais não tiveram perda de peso sustentada. Então os autores aumentaram a alça biliopancreática (30 cm). Neste modelo, os animais mantiveram em média 25% de perda ponderal em relação aos controles, com sobrevida de mais de 60 dias. Porém, fica evidente neste estudo que os autores tiveram que compensar o tamanho do “pouch” gástrico (20%), excessivo se comparado com a técnica utilizada em humanos, que fica em torno de 5%, com uma alça biliopancreática também excessiva (mais de 50% do comprimento total do intestino), criando, assim, uma cirurgia malabsortiva que foge dos padrões usuais do BGYR.

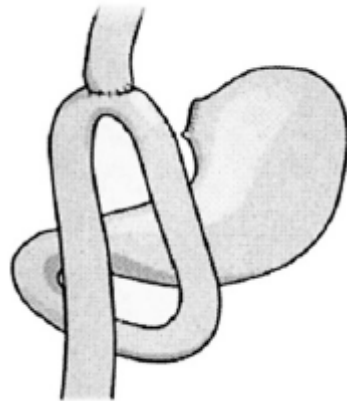


**Figura 2. Modelo apresentado por Meguid et al [49].**

Em um estudo piloto, Tichansky et al [50] utilizaram o mesmo modelo descrito por Meguid et al [49]. Após um acompanhamento de quatro semanas, os autores relataram não encontrar diferenças estatisticamente significativas entre o grupo operado e o grupo placebo em relação a perda ponderal. Os autores fazem importantes considerações sobre a curva de aprendizado necessária para a criação do modelo experimental. Neste estudo foram utilizados apenas quatro ratos em cada grupo, o que pode ter influenciado nos resultados.

Stemström et al [51] descreveram um modelo de *Bypass Gástrico* (BG), que consistia em esofagoenteroanastomose em “loop” a alguns centímetros do ângulo de *Treitz* (figura 3- figura 1E do artigo H). Os ratos foram acompanhados por um ano, e houve uma diferença significativa e sustentada

de peso entre o grupo operado e o grupo controle, com uma redução de peso de 40%. Este é o primeiro relato de BG em ratos que não utiliza grampeadores; porém, não há septação gástrica, e sim uma anastomose esôfago-jejunal com exclusão gástrica total.



**Figura 3. Bypass gástrico em “loop”. Adaptado de Stemström et al [51].**

Os primeiros modelos experimentais de BGYR fizeram uso de grampeadores para a septação do “*pouch*” gástrico, criando uma câmara gástrica maior que a usualmente feita nas cirurgias em humanos (20% e 5% em média, respectivamente). O uso de grampeadores encarece o modelo experimental, principalmente se se considerar que é necessário uma curva de aprendizado para que a técnica se torne efetiva.

Stemström et al [51] propõem um modelo de BG sem o uso de grampeadores, porém com uma anastomose em “loop”, prescindindo da reconstrução em *Y-de-Roux*, o que não é mais utilizado na prática clínica.

#### 2.2.4 Carcinogênese Gástrica Experimental em Ratos e BGYR

A carcinogênese gástrica experimental em ratos tem uma descrição consolidada na literatura. Modelos de refluxo duodeno-gástrico [34,52], indução e promoção com carcinógenos [53,54] e infecção com *Helicobacter pylori* [55,56] foram extensamente testados e reproduzidos. Demandam, entretanto, uma sobrevivência longa para que haja tempo hábil para o surgimento do tumor.

Em um estudo inédito, Inoue et al [57] associaram um modelo experimental de BGYR e um modelo de carcinogênese gástrica com *N-Metil-Nitrosouréia* (MNU), administrada via oral. Os autores desenvolveram um modelo cirúrgico que não dependia da utilização de grampeadores, e que provavelmente mimetiza a cirurgia realizada em humanos. Os ratos foram acompanhados por 17 semanas. O grupo BGYR foi comparado a um grupo placebo e um grupo submetido a *Bypass Duodeno-Jejunal* (BDJ). Foi demonstrada uma incidência menor de câncer no “*pouch*” gástrico dos ratos submetidos a BGYR em comparação ao grupo BDJ e o grupo placebo (23%, 75% e 85% respectivamente). Da mesma forma, a concentração de bile no estômago excluído foi significativamente menor em relação aos controles, e em 64% dos ratos BGYR a análise microbiológica do estômago excluído revelou-se estéril, o que não ocorreu em nenhum dos casos controle. Os autores concluíram que o BGYR reduz o risco de câncer no modelo experimental com

carcinogênese induzida por dieta, e a ausência de contato direto do carcinógeno com a mucosa, a diminuição do refluxo alcalino e da colonização bacteriana são fatores que podem ter influenciado neste desfecho.

O modelo proposto por Inoue et al [57] parece ser o que mais se aproxima da cirurgia realizada em humanos, tanto pelo “*pouch*” gástrico reduzido como por não ser criada uma configuração de alça malabsortiva, apesar de não haver utilização de grampeadores. O acompanhamento em longo prazo, com a manutenção do peso dos ratos operados significativamente abaixo do peso dos controles, consagra este modelo. Os autores também foram inovadores em propor a união com um modelo experimental de carcinogênese, já que esta é uma questão premente no acompanhamento dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Porém, este modelo experimental ainda não foi reproduzido.

## 2.3 JUSTIFICATIVA

O BGYR é a cirurgia bariátrica mais realizada no mundo<sup>19</sup>. Com este procedimento, aproximadamente 95% do estômago fica excluído do trânsito alimentar e, devido à sua inacessibilidade pelos métodos diagnósticos convencionais (endoscopia digestiva alta, radiografia contrastada), não há estatísticas fidedignas de incidência e prevalência de doenças neste órgão nos pacientes operados com acompanhamento em longo prazo.

As evidências atuais, baseadas em relatos de casos anedóticos e escassas séries de casos, não são suficientes para se afirmar se há aumento do risco de câncer gástrico nos pacientes operados em relação à população em geral.

Desta forma, um modelo experimental de BGYR, que mimetize a cirurgia realizada em humanos, pode ser útil na investigação da carcinogênese associada a esta intervenção cirúrgica. Para tanto, acreditamos que, inicialmente, há a necessidade de propor um modelo experimental de BGYR em ratos, com perda de peso sustentada e sobrevida mínima de vinte semanas.

## **REFERÊNCIAS**



### 3 REFERÊNCIAS

1. Flegal KM, Carrol MD et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA 2002; 288(14): 1723-1727.
2. Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2002-2003. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); 2004. ISBN 85-240-3784-9. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão; Ministério da Saúde.
3. Champe PC, Harvey RA. Obesity. In: CHAMPE, PC; HARVEY, RA. Lippincott'S Illustrated Reviews: Biochemistry. 3rd Edition. Baltimore, MD: Lipincott, Williams & Wilkins; 2003. Cap 26.
4. Bellisari A. Evolutionary Origins of Obesity. Obesity Reviews 2008; 9: 165-80.
5. PHYSICAL status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization, 1995. (WHO technical report series, 854].
6. Tessier DJ, Eagon JC. Surgical Management of Morbid Obesity. Curr Probl Surg 2008;45:68-137.
7. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, S et al. Bariatric Surgery – a systematic review and meta-analysis. JAMA 2004; 292(14); 1724-38.

8. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-Mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569-78.
9. Deitel M. How much weight loss is sufficient to overcome major comorbidities? [editorial]. *Obes Surg* 2001; 11:659.
10. Martin LF, Tan TL, Horn JR, Bixler EO, Kauffman GL, Becker DA et al. Comparison of the costs associated with medical and surgical treatment of obesity. *Surgery* 1995; 118(4): 599-607.
11. Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA* 2002; 288(22): 2793-96.
12. Shah M, Simha V, Garg A. Long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91(11): 4223-31.
13. Bose M, Oliván B, Teixeira J, Py-Sunyer FX, Laferrère B. Do incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: what are the evidence? *Obes Surg* 2008 Sep 27. [Epub ahead of print].
14. Portaria nº 492 / MS-SAS, 31 de agosto de 2007.
15. Mason E, Ito C. Gastric bypass. *Ann Surg* 1969; 170: 329-39.
16. Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *N Engl J Med* 2004; 350:1075-9.
17. Brolin RE. Gastric bypass. *Surg Clin North Am* 2001; 81:1077-95.
18. Centro Cochrane do Brasil. Derivação gástrica em Y de Roux no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida. São Paulo: Centro Cochrane do Brasil; 2006.

19. Buchwald H, Williams SE. Bariatric surgery world-wide 2003. *Obes Surg* 2004; 14: 1157-64.
20. Muñoz R, Ibáñez L, Salinas J, Escalona A, Pérez G, Pimentel F et al. *Obes Surg*. 2008 Sep 16. [Epub ahead of print]
21. Jemal A, Thomas A et al. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
22. Greenlee RT, Hill-Harmon MB et al. Cancer statistics 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51:15-36.
23. Howson CP, Hiyama T et al. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 1-27.
24. Ries LAG, Kosary CL et al. (1999) SEER Cancer statistics review 1973-1996. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
25. Muir CS, Harvey JC. (1997) Cancer of the stomach: overview. In Sugimura T, Sasako M. (eds). *Gastric cancer*. Oxford University Press, Oxford, UK, pp3-21.
26. Indicadores e Dados Básicos (IDB) – Brasil – 2007. Ministério da Saúde [publicação on-line]. 2008 Agosto. [capturado 2008 Agosto]. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2007/matriz.htm>
27. Laurén R. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
28. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – first American cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-40.

29. Stadländer CTK, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999; 20(12): 2195-2207.
30. Kramer BS, Johnson KA. Other gastrointestinal cancers: stomach, liver. In Greenwald P, Kramer BS, Weed DL (eds). *Cancer prevention and Control*. Marcel Dekker, New York, NY 1995; 673-694.
31. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*: a bacterial cause of gastritis, peptic ulcer disease, and gastric cancer. *Am Soc Microbial News* 1995; 61:21-26.
32. Karpeh MS, Kelsu D et al. Cancer of the stomach. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg AS (eds): *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Lippincott-Williams & Wilkins 2001; 1092-1126.
33. Alberts SR, Cervantes A et al. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol* 2003; 14(2): ii31-ii36.
34. Kondo K. Duodenogastric reflux and gastric stump carcinoma. *Gastric Cancer* 2002; 5:16-22.
35. Fischer AB, Graem N et al. Risk of gastric cancer after Billroth 2 resection for duodenal ulcer. *Br J Surg* 1983; 70: 552-4.
36. Toftgaard C. Gastric cancer after peptic ulcer surgery. *Ann Surg* 1989; 210: 59-64.
37. Babor R, Booth M. Adenocarcinoma of the gastric pouch 26 years after loop gastric bypass. *Obes Surg* 2006; 16:935-38.
38. Escalona A, Guzmán S, Ibáñez L, Meneses L, Huete A, Solar A. Gastric cancer after Roux-em-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 14:423-27.

39. Corsini DA, Simoneti CAM, Moreira G, Lima SE, Garrido AB. Cancer in the excluded stomach 4 years after gastric bypass. *Obes Surg* 2006; 16: 932-34.
40. Rajiman I, Strother V et al. Gastric cancer after gastric bypass for obesity. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 191-4.
41. Lord R, Edwards P et al. Gastric cancer in the bypassed segment after operation for morbid obesity. *Aust NZ J Surg* 1997; 67:580-2.
42. Khitin L, Roses RE, Birkett DH. Cancer in the gastric remnant after gastric bypass: a case report. *Curr Surg* 2003; 60: 521-3.
43. Harper JL, Beech D, Tichansky DS, Madan AK. Cancer in the bypassed stomach presenting early after gastric bypass. *Obes Surg* 2007; 17: 1268-71.
44. Papadia FS, Scopinaro N. Gastric cancer and Roux-en-Y Gastric Bypass [correspondence to the editor]. *Obes Surg* 2006; 16: 1552.
45. Kuga R, Safatle-Ribeiro AV, Faintuch J, Ishida RK, Furuya-Jr CK, Garrido AB et al. Endoscopic findings in the excluded stomach after Roux-em-Y gastric bypass surgery. *Arch Surg*. 2007;142(10):942-946.
46. Déjardin DDC, Pereferrer FS, González MH, Blasco SB, Sala MA. The evolution of experimental surgery in the field of morbid obesity. *Obes Surg* 2004; 14: 1263-72.
47. Young EA, Taylor MM, Taylor MK, McFee AS, Miller OL, Gleiser CA. Gastric stapling for morbid obesity: gastrointestinal response in a rat model. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 293.

48. Xu Y, Ohinata K, Meguid MM, Marx W, Tada T, Chen C, Quinn R, Inui A. Gastric bypass model in the obese rat to study metabolic mechanisms of weight loss. *J Surg Research* 2002; 107: 56-63.
49. Meguid MM, Ramos EJB, Suzuki S, Xu Y, George ZM, Das UM et al. *J Gastrointestinal Surg* 2004; 8(5): 621-30.
50. Tichansky DS, Boughter Jr JD, Harper J, Glatt R, Madan AK. Gastric bypass surgery in rats produces weight loss modeling after human gastric bypass. *Obes Surg* 2008; 18:1246–1250.
51. Stenström B, Furnes MW, Tømmrås K, Syversen U, Zhao CM, Chen D. Mechanism of gastric bypass-induced weight loss: one-year follow up after micro-gastric bypass in rats. *J Gastrointestinal Surg* 2006; 10(10): 1384-91.
52. Mason RC. Duodenogastric reflux in rat gastric carcinoma. *Br J Surg* 1986; 73:801-3.
53. Sugimura T, Fujimura S. Tumor production in glandular stomach of rat by N-methyl-N0-nitro-N-nitrosoguanidine. *Nature* 1967; 216:943-4.
54. Furihata C, Matsushima T. In vivo short-term assays for tumor initiation and promotion in the glandular stomach of Fisher rats. *Mutation Research* 1995; 339: 15-35.
55. Tsukamoto T, Mizoshita T, Tatematsu M. Animal models of stomach carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 2007; 35(5): 636-48.
56. Kodama M, Murakami K, Sato R, Okimoto T, Nishizono A, Fujioka T. Helicobacter pylori-infected animal models are extremely suitable for the investigation of gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2005; 11(45): 7063-71.

57. Inoue H, Rubino F, Shimada Y, Lindner V, Inoue M, Riegel P, Marescaux J. Risk of gastric cancer after Roux-em-Y gastric bypass. Arch Surg 2007; 142(10): 947-53.

## **OBJETIVO**



## **4 OBJETIVO**

Propor um modelo experimental de Bypass Gástrico em Y-de-Roux (BGYR) em ratos Wistar machos, com perda de peso sustentada e sobrevida mínima de vinte semanas.

**ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS**

# Experimental Rat Model of Roux-en-Y Gastric Bypass

**Maurício Jacques Ramos, Carlos Cauduro Schirmer.**

Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Unidade de Experimentação Animal, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

---

## **Abstract**

### **Background**

Over recent decades, obesity has reached epidemic proportions and the Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) has become an established surgical procedure for morbid obesity worldwide. There are no consistent studies on the risk of gastric cancer in patients submitted to RYGB in comparison with the general population. The objective of this study is to develop an experimental model of RYGB in Wistar rats that mimics surgery performed in humans, with sustained weight loss and minimum survival of 20 weeks, in order to allow research of gastric carcinogenesis associated with this procedure.

### **Methods**

After standardization the anesthetic and surgical technique, rats were divided in two groups: Total Roux-en-Y gastric bypass (TRYGB) and sham operation. The groups were weighted weekly and compared after a follow up of four weeks.

### **Results**

Nine rats in the TRYGB group and three in the sham operation group survived and were included in the analysis. The mean weight of the TRYGB group was  $367 \pm 82$  grams and the sham operation was  $346 \pm 75$  grams; there was no statistic difference between groups ( $p < 0,73$ ). After a follow up of four weeks, there was a statistic difference between the weight curves of both groups ( $P < 0,001$ ). The TRYGB had a weight loss significantly greater than controls ( $p < 0,002$ ). At the end of the study, nine rats were alive in the TRYGB group and had a survival of 20 weeks or more.

### **Conclusion**

We concluded TRYGB in rats is a reproducible model and provides sustained weight loss and long-term survival.

## 1. Introduction

Bariatric surgery associated with a rigorous nutritional therapy and clinical follow-up is the most efficient method for the long-term control of obesity [1-3], and the Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) has become an established surgical procedure for morbid obesity worldwide [4,5].

The RYGB excludes approximately 95% of the stomach from the flow of food, including the bottom, body and gastric antrum, making the stomach inaccessible to routine upper digestive tract endoscopy. Kuga et al [6] reported the use of double-balloon endoscopy in a series of 35 patients, with a mean postoperative follow-up of  $77 \pm 19$  months, and the incidence of gastritis was 74% in the excluded stomach. Alterations in gastric epithelial cells resulting from disuse and difficulty in assessing this organ in the follow-up of these patients are worrying issues. In the literature, some reports have documented cases of advanced-stage gastric cancer in the excluded stomach of difficult diagnosis [7-12].

There are no consistent studies on the risk of gastric cancer in patients submitted to RYGB in comparison with the general population, and an experimental model of RYGB might be useful in the investigation of carcinogenesis associated with this surgical intervention.

Inoue et al [13] associated an experimental model of RYGB to a model of gastric carcinogenesis with N-methyl-N-nitrosourea (MNU), by oral administration. The RYGB group was compared to a control group and to a group submitted to duodenal-jejunal bypass (DJB). The results revealed a lower

incidence of cancer in the RYGB group when compared to both the DJB and the control groups (23%, 75% and 85%, respectively), and the authors concluded that the RYGB reduces the risk of cancer in the experimental model of diet-induced carcinogenesis. This model, however, was not reproduced.

The objective of this study is to develop an experimental model of RYGB in Wistar rats that mimics surgery performed in humans, with sustained weight loss and minimum survival of 20 weeks, in order to allow research of gastric carcinogenesis associated with this procedure.

## 2. Methods

### 2.1 Study place

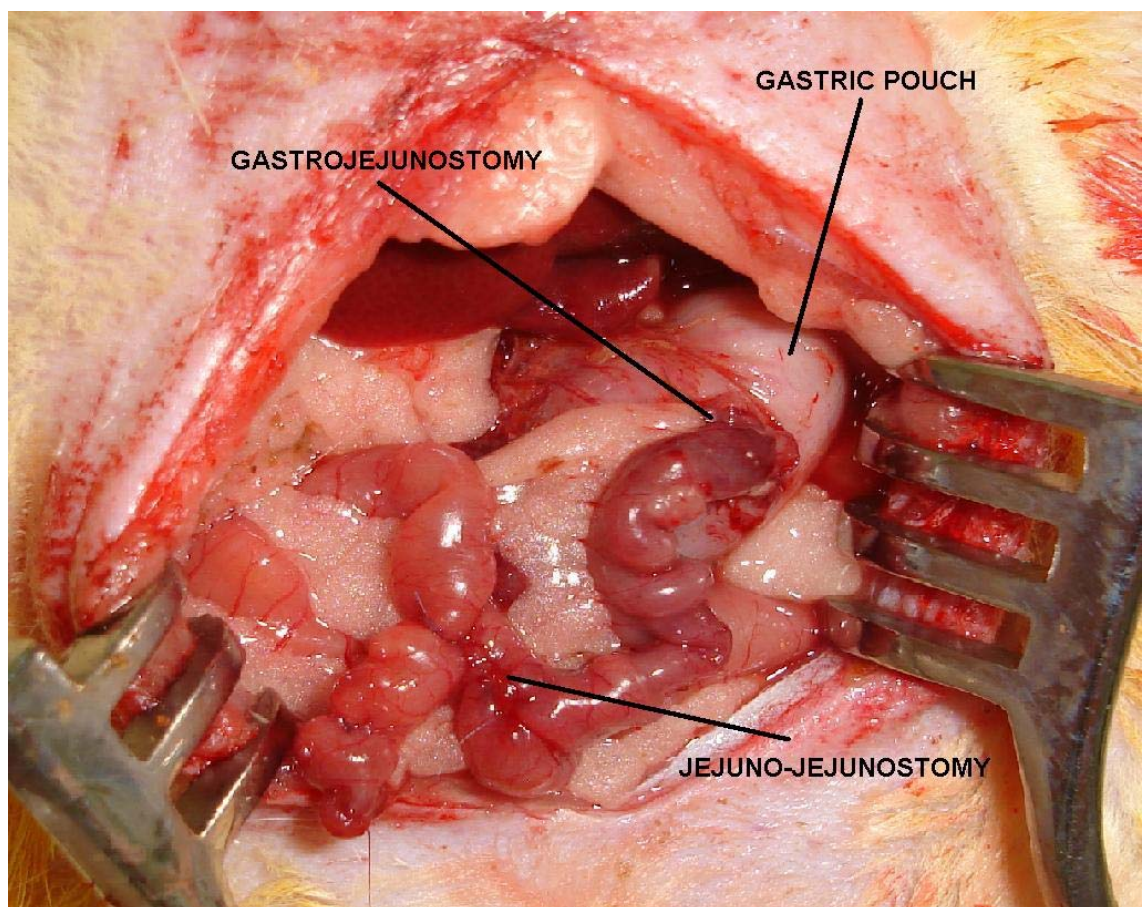
This study was carried out at the Animal Experiment Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Research Center.

Male Wistar rats, older than 60 days, were used in the study. The animals were kept in cages under standardized laboratory conditions (12-h light/dark cycle, room temperature of  $26\pm 1^{\circ}\text{C}$ , 45% relative humidity, free access to their diet and water). The animals were acclimated to the experiment conditions for at least two weeks prior to beginning the study.

### 2.2 Pilot study and technique standardization

An initial pilot study was performed to establish the anesthetic and surgical technique based on previous reports [14,15]. In the former

experiments, the animals were kept NPO for 18 hours prior to surgery and received antibiotic prophylaxis (20 mg/kg IM cefazolin) 30 minutes before the surgical procedure. The rats were anesthetized with an intraperitoneal injection of a ketamine/xylazine mixture (200 mg:5 mg, 0.8 mL/kg). A three part incision was performed with a scalpel, and animals were subjected to disinfection with a povidone-iodine solution. The surgical procedure consisted of: midline laparotomy, double clamp gastric septation and section with scissors, forming a gastric pouch of approximately 20% of the stomach; handsewn suture of both ends with 5-0 polyglactin sutures (**Vicryl, Ethicon**®); Roux-en-Y reconstruction and anastomoses with running 5-0 polyglactin sutures (**Vicryl, Ethicon**®), creating a 10-cm biliopancreatic limb and a 10-cm alimentary limb (Figure 1).



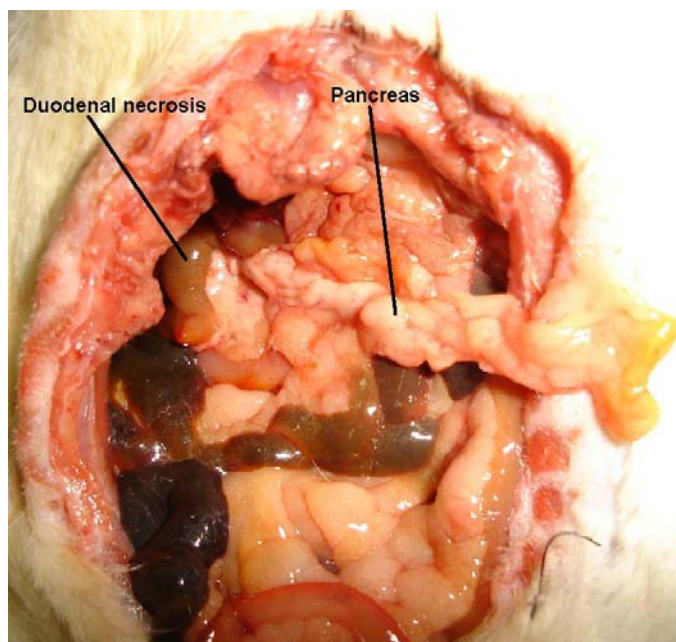
**Figure 1. Roux-en-Y Gastric Bypass.**

The rats received 40 mL of normal saline solution (0.9% NaCl) subcutaneously upon completion of the surgical procedure and 20 mL of normal saline solution (NaCl 0.9%) once a day during the first three postoperative days.

This technique proved to be ineffective and many difficulties were encountered. Anesthesia time varied significantly, being insufficient in most of the cases, regardless of supplemental doses delivered. In contrast, extended anesthesia time occurred in some cases, leading to death. Problems occurred during gastric septation, especially regarding bleeding from the gastric limbs. Even after ligation of vessels, gastric septation, and gastric limbs suture – most of them without co-occurrences -, hematomas were visible at the end of the procedure, as well as an occasional minor suture line bleeding. The multifilament sutures were also inappropriate, causing lacerations with anastomotic leaks, mainly in the jejunal limbs. This technique resulted in no survival. We attributed these deaths primarily to gastric limb bleeding, pancreatitis and necrosis of the manipulated limbs (Figures 2, 3 and 4).

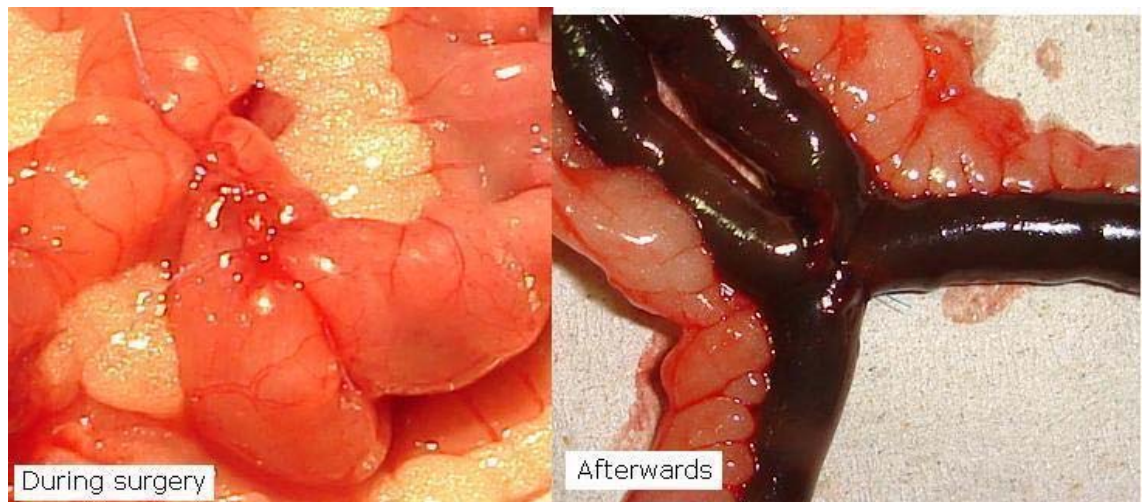


**Figure 2. Necropsy. Free blood in the peritoneal cavity and inside the lumen of the jejuna loop.**



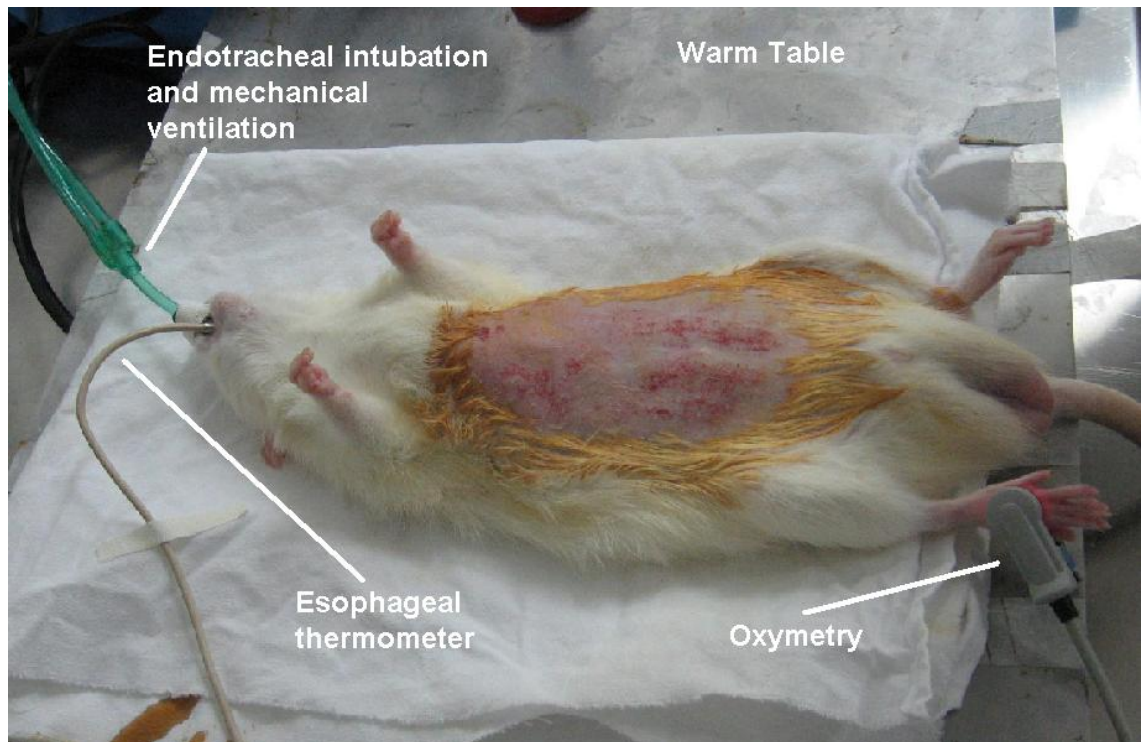
**Figure 3. Necropsy. Macroscopic signs of pancreatitis.**





**Figure 4. Small bowel necrosis due to surgical manipulation.**

Progress through the learning curve, associated with technical improvements, caused a shift in this scenario. The anesthetic protocol was changed to a pre-medication with subcutaneous morphine 2.5 mg/kg ten minutes before ketamine (90 mg/kg) / xylazine (5 mg/kg) induction was administered intraperitoneally, orotracheal intubation, mechanical ventilation, and isoflurane 1% maintenance. The animals were operated on a heated table and monitored by pulse oximetry and esophageal thermometer (Figure 5). Upon completion of the surgery, 20 mL of heated normal saline solution was administered intraperitoneally, as well as intramuscular ketoprofen 5 mg/kg.



**Figure 5. Preoperative care.**

Regarding the surgical technique, gastric septation was left for an esophago-jejunostomy, featuring a total Total Roux-en-Y Gastric Bypass (TRYGB) (Figure 6 and 7).

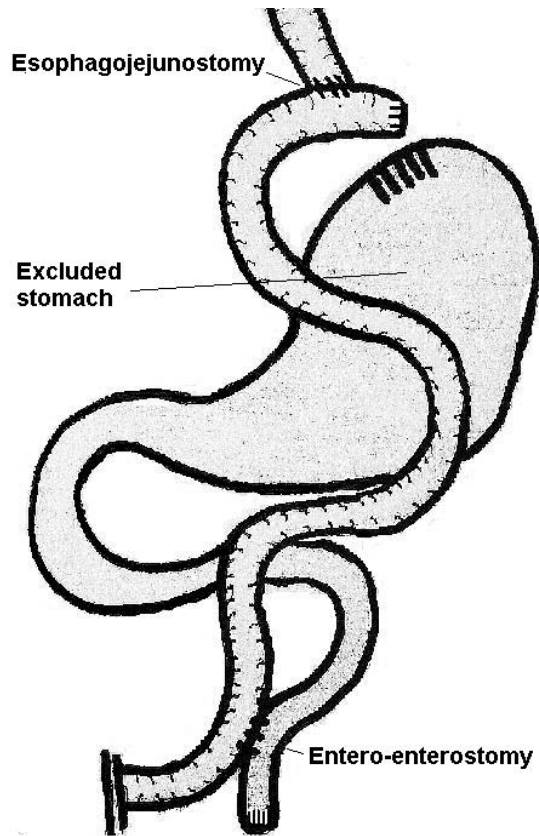


Figure 6. Illustration of a Total Roux-en-Y Gastric Bypass.

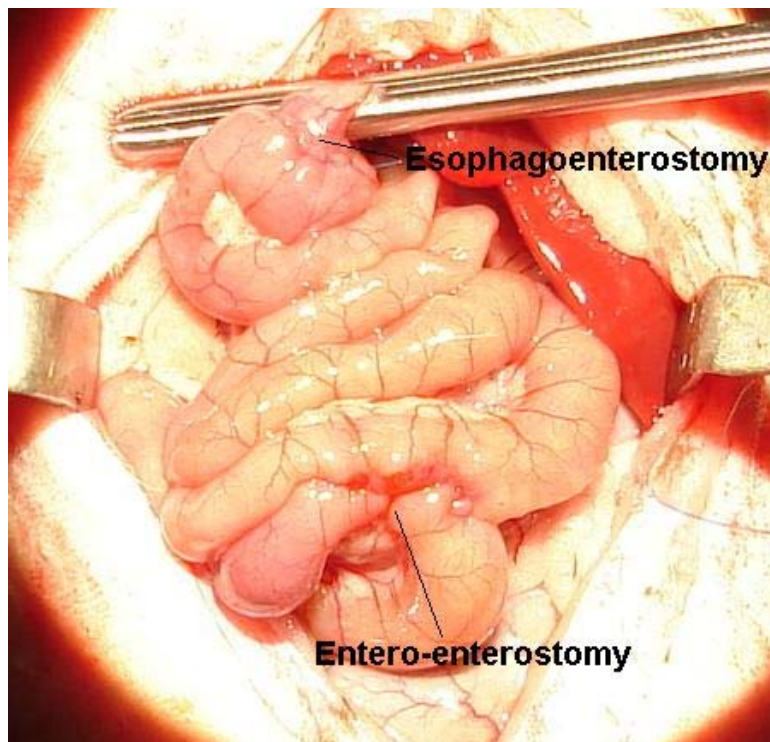


Figure 7. TRYGB.

Thus, preoperative fasting was no longer necessary. The 7-0 polypropylene suture (**Prolene M 8703, Ethicon**®) was used for anastomoses, and the animals were operated with the aid of the microscope at 6x magnification. The abdominal incision was irrigated with a heated saline solution throughout the procedure. The abdominal and skin walls were sutured with a 4-0 polydioxanone (**PDS\*II Z317, Ethicon**®).

The animals were kept in a metabolic cage, fed a liquid diet (Resource Plus® Vanilla) and water *ad libitum* during the first three postoperative days, when they were started on a normal diet. Analgesia with morphine and ketoprofen was administered during the first three postoperative days. The rats were weighted weekly. This was considered the standard technique.

### 2.3 Groups

In order to compare weekly weighted loss, a group of rats were assigned for one of two groups: TRYGB or sham operation. In the sham operation group, midline laparotomy was performed, and the abdominal cavity was irrigated with heated saline solution for the same surgical time as that of the TRYGB. Aponeurosis and skin were closed with a 4-0 polydioxanone suture. Both groups received the same pre- and postoperative care. The groups were weighted weekly and compared after a follow up of four weeks. We measured the total survival of the TRYGB group.

### 2.4 Statistical analysis and ethics

The results are shown as means and standard deviations. Groups were compared using Student T test and ANOVA for repeated measurements. This study was evaluated and approved by the Research Ethics Committee of the HCPA.

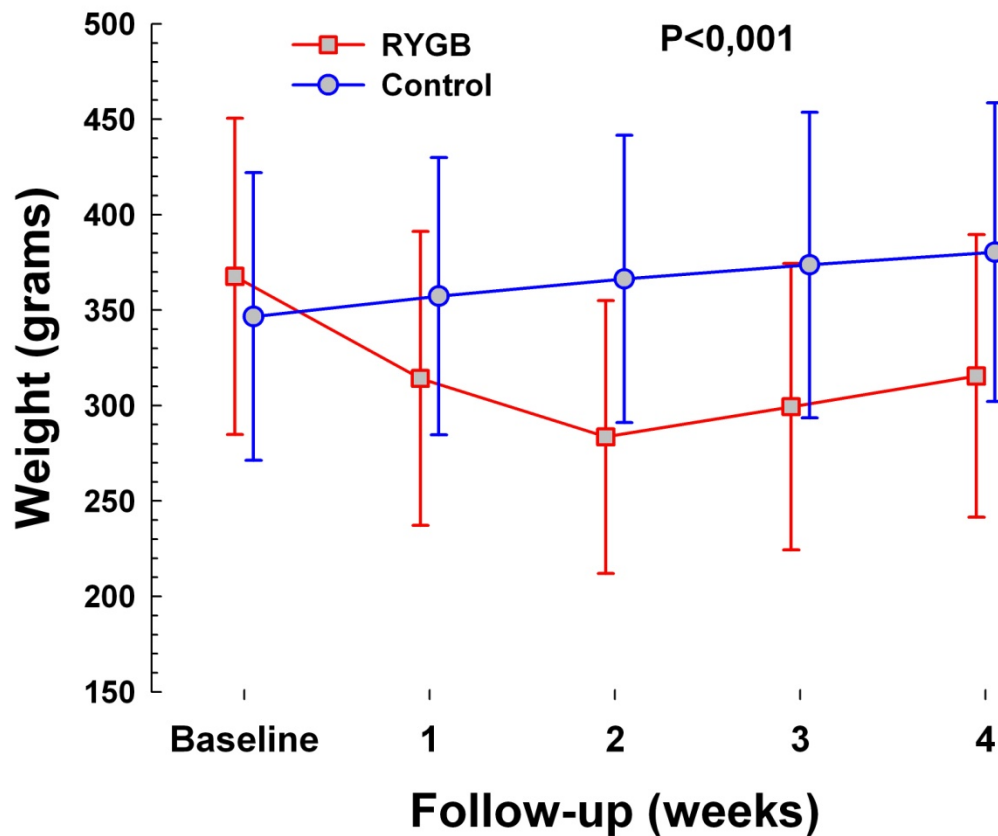
### 3. Results

Twenty male Wistar rats, mean age of  $116\pm 33$  days and mean weight of  $367\pm 82$  grams, were submitted to TRYGB. Four rats were included in the control group. Mean age and weight were  $127\pm 31$  days and  $346\pm 75$  grams, respectively. There was no statistic difference in the weight between the groups ( $p < 0,73$ ).

A total of 11 animals died. Six of them sustained anastomosis dehiscence for at least one day, and necropsy revealed abdominal sepsis. One rat showed third-degree burns on the dorsum due to the thermal mattress; therefore, euthanasia was performed. Four rats collapsed to respiratory failure after the second postoperative week; necropsy revealed pulmonary edema and, in one of the rats, microscopic intraabdominal signs of pancreatitis.

One rat died at the third postoperative day.

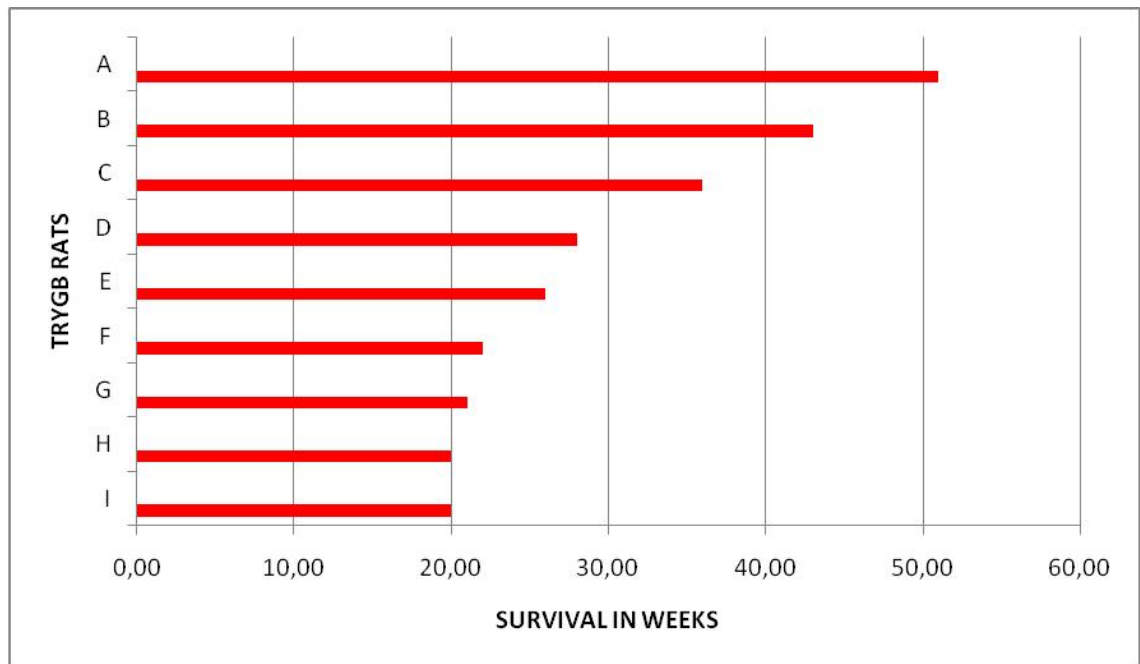
Weight progress through the 4-week period of both groups are showed in Figure 8. The ANOVA analysis demonstrated statistic significative difference between the groups ( $p < 0,001$ ).



**Figure 8. Weight follow-up of both groups.**

Additionally, the percent weight loss of the TRYGB after the four weeks ( $-13,7 \pm 9,8$  grams) in comparison with the control group ( $10,1 \pm 2,7$  grams) was also significant ( $P < 0,002$ ).

The total survival of the TRYGB group is showed in figure 9. At the end of the study, nine rats were alive and survived at least 20 weeks.



**Figure 9. Survival of the TRYGB group.**

#### 4. Discussion

Experimental models of RYGB and other bariatric surgical techniques have been developed in several animals (dogs, pigs, rats, rabbits) [16]. The first rat model of RYGB dates from 1984 [17], and genetically obese Zucker rats were used. The technique described in this study consisted of a stapled gastric pouch associated with RYGB gastrojejunostomy. The authors reported a decrease in food intake and weight postoperatively.

Xu et al [14] described an experimental model of RYGB in Zucker rats, in which they used, in gastric septation, a stapler device with two double lines to prevent gastric rechannel. Rats in the RYGB group showed significantly higher weight loss and reduced caloric intake. However, the highest survival rates reached only 20 days postoperatively.

Meguid et al [18] described the construction of an experimental model in a series of four experiments using hypercaloric diet-induced obese Sprague-Dawley rats. Comparing rats submitted to RYGB, celiotomy and restricted diet, the authors concluded that the surgical model that best agrees with the surgery in humans is the stapled gastric septation, which creates an approximately 20% gastric pouch associated with Roux-en-Y reconstruction, with an 18-cm biliopancreatic limb and a 10-cm alimentary limb. In this model, the animals maintained a mean of 25% of weighted loss in relation to the controls, with survival of over 60 days. However, it becomes evident in the study that the authors had to compensate the excessive size of the gastric pouch (in humans,



it should be around 5%) with an also excessive biliopancreatic limb (almost 20% of the total bowel length), thus creating a malabsorptive surgery that moves away from the usual patterns of RYGB.

In a pilot study, Tichansky et al [19] used the same model described by Meguid et al [18]. After a 4-week follow-up, the authors reported that they did not find any statistically significant differences between the operated group and the placebo group in relation to weighted loss. The authors make important considerations on the learning curve necessary to the development of the experimental model. In the study, each group had only four rats, which may have biased the results.

Stemström et al [20] described a gastric bypass (GB) model which consisted of a loop esophagoenteroanastomosis some centimeters from the Treitz angle. The rats were followed up for one year, and there was a significant and sustained difference in weight between the operated group and the control group, with a reduction of 40% in weight in relation to the controls. This is the first report of GB in rats that does not use staplers; however, a gastric septation was not performed either. Instead, an esophagojejunal anastomosis with total gastric exclusion was performed.

It was not possible to reproduce the model proposed by Inoue et al [13], previously cited, due to surgical complications resulting from gastric septation. An alternative was performing a total Roux-en-Y gastric bypass, which proved a feasible option because of lower esophageal vascularization and also because rats have a long intraabdominal portion of esophagus, which facilitates esophagojejunal anastomosis.

We conclude that the model of total gastric bypass with Roux-en-Y reconstruction is a feasible alternative, which provides sustained weight loss and, after standardizing the technique and surpassing the learning curve, might help to obtain long-term survival benefit from this model.

#### Acknowledgements

We thank the Coordination of the Animal Experiment Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Research Center and all the staff for making this experiment feasible.

The authors have no commercial interest to disclose. The study was financially supported by Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE). The funder had no role in the study design, analysis, and publication of the data.

## 5. References

1. Tessier DJ, Eagon JC. Surgical Management of Morbid Obesity. *Curr Probl Surg* 2008;45:68-137.
2. Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA* 2002; 288(22): 2793-96.
3. Shah M, Simha V, Garg A. Long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91(11): 4223-31.
4. Mason E, Ito C. Gastric bypass. *Ann Surg* 1969; 170: 329-39.
5. Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *N Engl J Med* 2004; 350:1075-9.
6. Kuga R, Safatle-Ribeiro AV, Faintuch J, Ishida RK, Furuya-Jr CK, Garrido AB et al. Endoscopic findings in the excluded stomach after Roux-em-Y gastric bypass surgery. *Arch Surg*. 2007;142(10):942-946.
7. Escalona A, Guzmán S, Ibáñez L, Meneses L, Huete A, Solar A. Gastric cancer after Roux-em-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 14:423-27.
8. Corsini DA, Simoneti CAM, Moreira G, Lima SE, Garrido AB. Cancer in the excluded stomach 4 years after gastric bypass. *Obes Surg* 2006; 16: 932-34.
9. Rajiman I, Strother V et al. Gastric cancer after gastric bypass for obesity. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 191-4.
10. Lord R, Edwards P et al. Gastric cancer in the bypassed segment after operation for morbid obesity. *Aust NZ J Surg* 1997; 67:580-2.

11. Khitin L, Roses RE, Birkett DH. Cancer in the gastric remnant after gastric bypass: a case report. *Curr Surg* 2003; 60: 521-3.
12. Harper JL, Beech D, Tichansky DS, Madan AK. Cancer in the bypassed stomach presenting early after gastric bypass. *Obes Surg* 2007; 17: 1268-71.
13. Inoue H, Rubino F, Shimada Y, Lindner V, Inoue M, Riegel P, Marescaux J. Risk of gastric cancer after Roux-em-Y gastric bypass. *Arch Surg* 2007; 142(10): 947-53.
14. Xu Y, Ohinata K, Meguid MM, Marx W, Tada T, Chen C, Quinn R, Inui A. Gastric bypass model in the obese rat to study metabolic mechanisms of weight loss. *J Surg Research* 2002; 107: 56-63.
15. Meguid MM, Ramos EJB, Suzuki S, Xu Y, George ZM, Das UM et al. *J Gastrointestinal Surg* 2004; 8(5): 621-30.
16. Déjardin DDC, Pereferrer FS, González MH, Blasco SB, Sala MA. The evolution of experimental surgery in the field of morbid obesity. *Obes Surg* 2004; 14: 1263-72.
17. Young EA, Taylor MM, Taylor MK, McFee AS, Miller OL, Gleiser CA. Gastric stapling for morbid obesity: gastrointestinal response in a rat model. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 293.
18. Meguid MM, Ramos EJB, Suzuki S, Xu Y, George ZM, Das UM et al. *J Gastrointestinal Surg* 2004; 8(5): 621-30.
19. Tichansky DS, Boughter Jr JD, Harper J, Glatt R, Madan AK. Gastric bypass surgery in rats produces weight loss modeling after human gastric bypass. *Obes Surg* 2008; 18:1246–1250.

20. Stenström B, Furnes MW, Tømmrås K, Syversen U, Zhao CM, Chen D.  
Mechanism of gastric bypass-induced weight loss: one-year follow up  
after micro-gastric bypass in rats. *J Gastrointestinal Surg* 2006; 10(10):  
1384-91.

**ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS**

# Modelo Experimental de *Bypass* Gástrico em *Y-de-Roux* em Ratos

Maurício Jacques Ramos, Carlos Cauduro Schirmer

Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Unidade de Experimentação Animal, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

---

## Resumo

### Introdução

Nas últimas décadas, a obesidade tem atingido proporções epidêmicas, e o ***Bypass Gástrico em Y-de-Roux (BGYR)*** tornou-se um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados para obesidade mórbida no mundo. Não há estudos consistentes a respeito do risco de câncer gástrico nos pacientes submetidos a BGYR em relação à população em geral. Nosso objetivo é propor um modelo experimental de BGYR em ratos Wistar, com perda de peso sustentada e sobrevida mínima de vinte semanas, para permitir a pesquisa da carcinogênese gástrica associada a este procedimento.

### Método

Após padronização da técnica anestésica e cirúrgica, foram instituídos dois grupos: Bypass Gástrico Total em Y-de-Roux (BGTYR) e cirurgia controle. Os grupos foram pesados semanalmente e comparados após quatro semanas. Adicionalmente, mediu-se a sobrevida total dos ratos dos grupo BGTYR.

### Resultados

Nove ratos do grupo BGTYR e três do grupo controle sobreviveram e foram incluídos na análise. O peso médio do grupo BGTYR foi  $367 \pm 82$  gramas e do grupo controle foi  $346 \pm 75$  gramas; não houve diferença significativa ( $p < 0,73$ ). Após 4 semanas, foi evidenciada diferença estatisticamente significativa entre as curvas de peso dos dois grupos ( $P < 0,001$ ). O grupo BGYR teve um percentual de perda de peso 23% maior que o controle ( $P < 0,002$ ). No fim do estudo, nove ratos do grupo BGTYR estavam vivos e com sobrevida mínima de vinte semanas.

### Conclusão

Concluímos que o modelo experimental de BGTYR é factível em ratos, proporciona perda de peso sustentada e sobrevida em longo prazo.

## 1. INTRODUÇÃO

A cirurgia bariátrica, associada a um rigoroso acompanhamento clínico-nutricional, é o método mais eficaz para obter o controle da obesidade a longo prazo [1-3], e o *Bypass Gástrico em Y-de-Roux* (BGYR) tornou-se um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados para obesidade mórbida no mundo [4,5].

O BGYR exclui do trânsito alimentar aproximadamente 95% do estômago, incluindo o fundo, corpo e antro gástrico, o que o torna inacessível pela endoscopia digestiva alta de rotina. KUGA et al [6], através de endoscopia com duplo balão em uma série de 35 pacientes com acompanhamento médio pós-operatório de  $77 \pm 19$  meses, descreve uma incidência de gastrite de 74% no estômago excluído. As alterações celulares no epitélio gástrico decorrentes do desuso e a dificuldade de avaliação deste órgão no seguimento destes pacientes são questões preocupantes, e há relatos na literatura de casos de câncer gástrico no estômago excluído, de difícil diagnóstico e em estágio avançado [7-12].

Não há estudos consistentes a respeito do risco de câncer gástrico nos pacientes submetidos a BGYR em relação à população em geral, e um modelo experimental de BGYR pode ser útil na investigação da carcinogênese associada a esta intervenção cirúrgica.

Em um estudo inédito, Inoue et al [13] associaram um modelo experimental de BGYR e um modelo de carcinogênese gástrica com *N-Metil-Nitrosouréia* (MNU), administrada via oral. O grupo BGYR foi comparado a um



grupo placebo e um grupo submetido a *Bypass Duodeno-jejunal* (BDJ). Foi demonstrada uma incidência menor de câncer no “*pouch*” gástrico dos ratos submetidos a BGYR em comparação ao grupo BDJ e o grupo placebo (23%, 75% e 85% respectivamente) e os autores concluíram que o BGYR reduz o risco de câncer no modelo experimental com carcinogênese induzida por dieta. Este modelo, porém, não foi reproduzido.

O objetivo deste estudo é propor um modelo experimental de BGYR em ratos Wistar, com perda de peso sustentada e sobrevivência mínima de vinte semanas, para permitir a pesquisa da carcinogênese gástrica associada a este procedimento.

## 2. MÉTODOS

### 2.1 Local do estudo

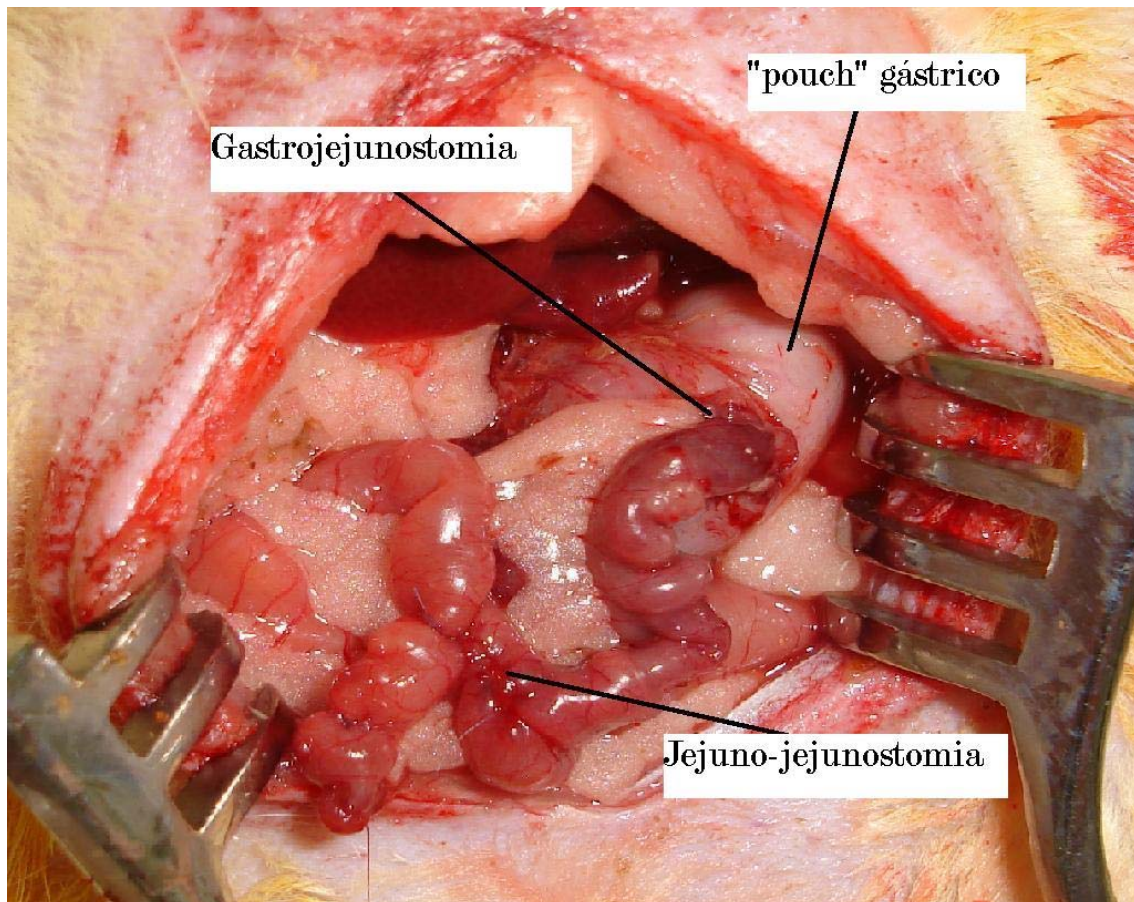
Este estudo foi realizado na Unidade de Experimentação Animal do Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UEA-HCPA).

Todos os animais usados foram ratos Wistar machos, com idade superior a 60 dias, acondicionados em gaiolas, em condições padronizadas (ciclos de 12h de luz/escuro, temperatura de  $26\pm 1^{\circ}\text{C}$ , umidade relativa de 45%, acesso livre à dieta e à água, aclimatados por no mínimo duas semanas no ambiente do experimento).

### 2.2 Estudo piloto e padronização da técnica

Inicialmente foi realizado um estudo piloto para padronizar a técnica anestésica e cirúrgica, baseado em descrições prévias [14,15]. Nos primeiros experimentos, os animais ficaram em NPO 18 horas antes do procedimento cirúrgico. Foi administrada profilaxia antibiótica (Cefazolina 20mg/kg, IM) 30 minutos antes da cirurgia. Os ratos foram anestesiados com solução de Quetamina + Xylazina 200mg:5mg, 0,8ml/kg, intra-peritoneal. Foi realizada tricotomia com lâmina e degermação com iodoform aquoso. O procedimento cirúrgico consistiu em laparotomia mediana, septação gástrica com duplo clampeamento e secção com tesoura, confeccionando um “pouch” gástrico de aproximadamente 20% do estômago; sutura manual de ambos os segmentos

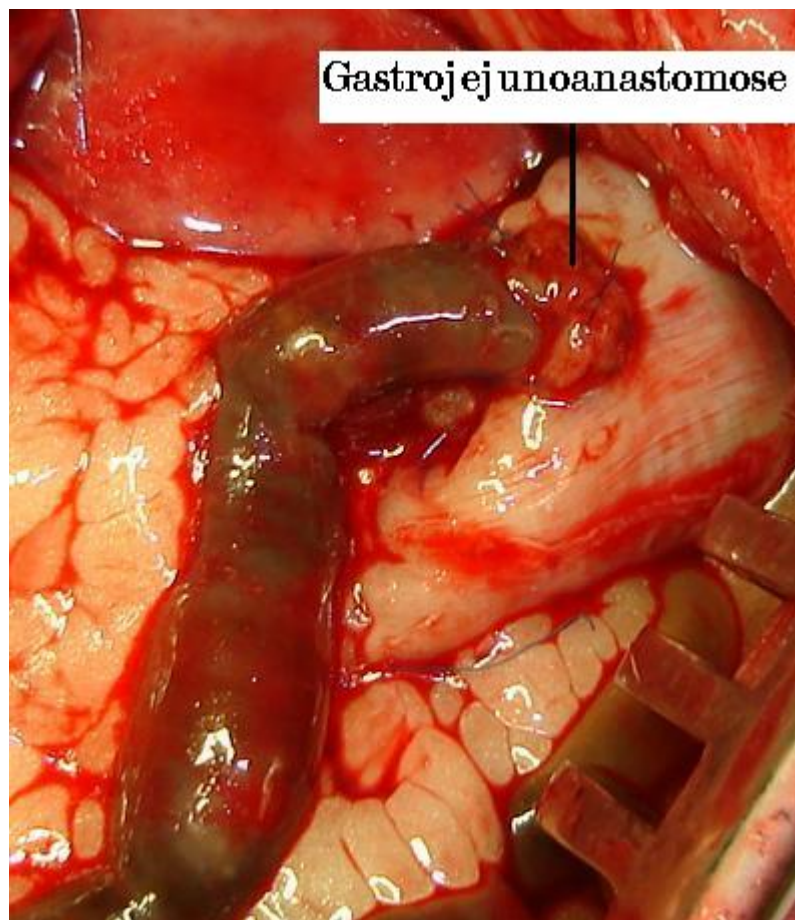
com Poliglactina 5'0 (Vicryl, Ethicon ®); enterotomia com fechamento dos cotos. As anastomoses gástrica e jejunal foram realizadas com fio de Poliglactina 5'0 (Vicryl, Ethicon ®) com pontos contínuos, configurando uma alça biliopancreática de 5 centímetros e uma alça alimentar de 10 centímetros (figura 1).



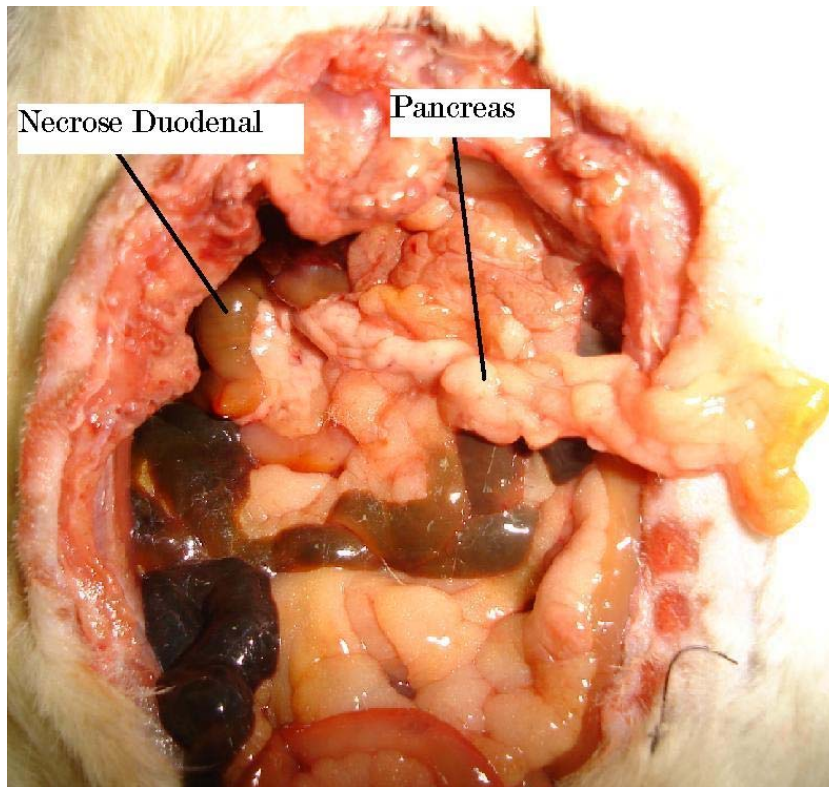
**Figura 1. Bypass Gástrico em Y-de-Roux.**

No fim do procedimento cirúrgico, hidratação com 40 ml de Soro Fisiológico NaCl 0,9% por via subcutânea, bem como 20 ml SF 0,9% SC por dia nos três primeiros dias. O tempo de anestesia foi insuficiente na maioria dos procedimentos, mesmo com o reforço da dose após trinta minutos de cirurgia. Houve problemas com a septação gástrica, principalmente no que se refere à hemorragia. Mesmo após a ligadura dos vasos, a septação gástrica e a

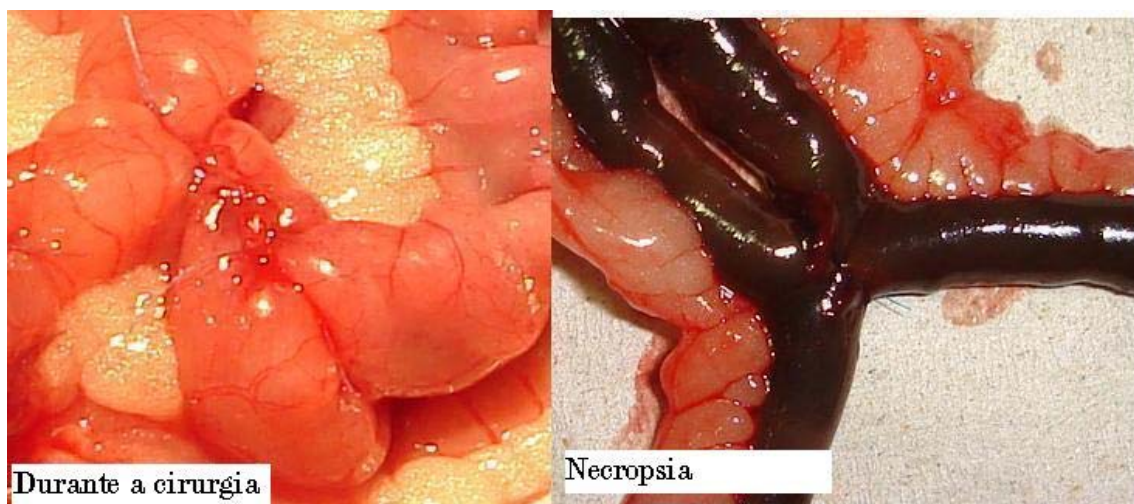
sutura dos cotos gástricos sem intercorrências, no fim do procedimento eram notáveis hematoma e, por vezes, porejamento sanguíneo refratário nas linhas de sutura. Não houve sobrevida com esta técnica. As principais causas de morte foram sangramento dos cotos gástricos, pancreatite e necrose das alças manipuladas (figuras 2, 3, 4).



**Figura 2. Necropsia revela sangue livre na cavidade e dentro da alça jejunal.**



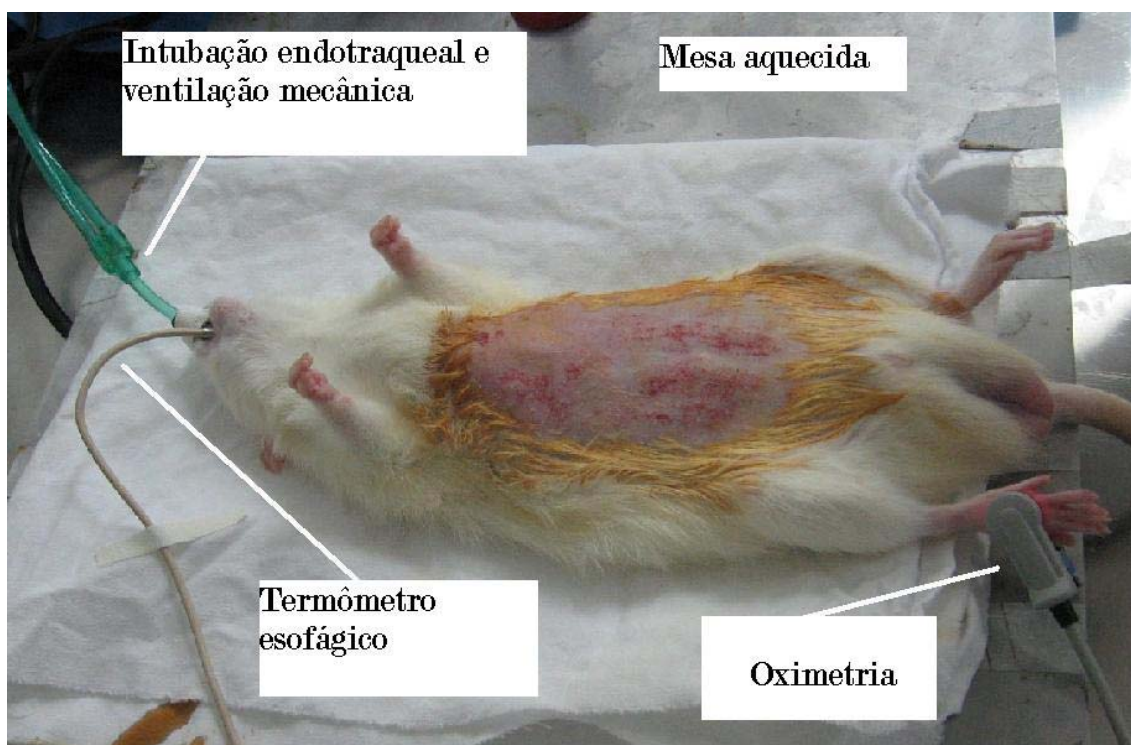
**Figura 3. Necropsia evidenciando necrose duodenal e sinais macroscópicos de pancreatite.**



**Figura 4. Necrose de intestino delgado devido à manipulação cirúrgica.**

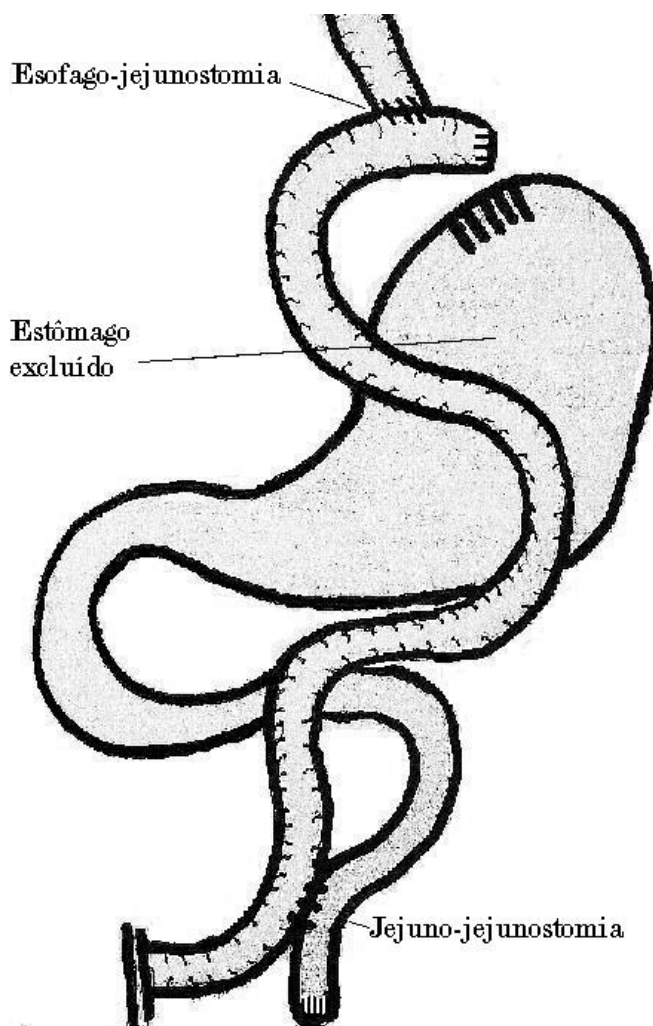
A evolução da curva de aprendizado, associada a melhorias técnicas, causou uma mudança deste cenário. Mudou-se o protocolo anestésico, realizando-se pré-medicação com Morfina 2,5 mg/kg 10 minutos antes da

indução com Quetamina 90 mg/kg e Xylazina 5 mg/kg intraperitoneal; intubação endotraqueal e ventilação mecânica, e manutenção com isoflurano a 1%. Os animais foram operados em mesa aquecida e monitorados com oximetria de pulso e termômetro esofágico. No fim do procedimento, foi administrado 20 ml de soro fisiológico aquecido intra-peritoneal e cetoprofeno 5 mg/kg intramuscular (figura 5).



**Figura 5. Monitorização e preparo pré-operatório: mesa aquecida, intubação endotraqueal e ventilação mecânica, termômetro esofágico e oximetria de pulso.**

Em relação à técnica cirúrgica, decidiu-se abandonar a septação gástrica em prol de esofagotomia justa-gástrica e esôfago-jejunoanastomose, configurando um Bypass Gástrico Total em Y-de-Roux (figura 6).



**Figura 6. Bypass Gástrico Total em Y-de-Roux (BGTYR).**

Desta forma, não foi mais necessário o jejum pré-operatório. Adotou-se o uso de fio de polipropileno 7'0 (Prolene M 8703, Ethicon ®) na anastomoses, e os animais foram operados com o auxílio de microscópio, com aumento de 6 vezes. A cavidade abdominal foi irrigada com soro fisiológico aquecido durante todo o procedimento. A sutura da parede abdominal e da pele foi confeccionada com fio de polidioxanona 4'0 (PDS\*II Z317, Ethicon ®).

A cirurgia está ilustrada na figura 7.

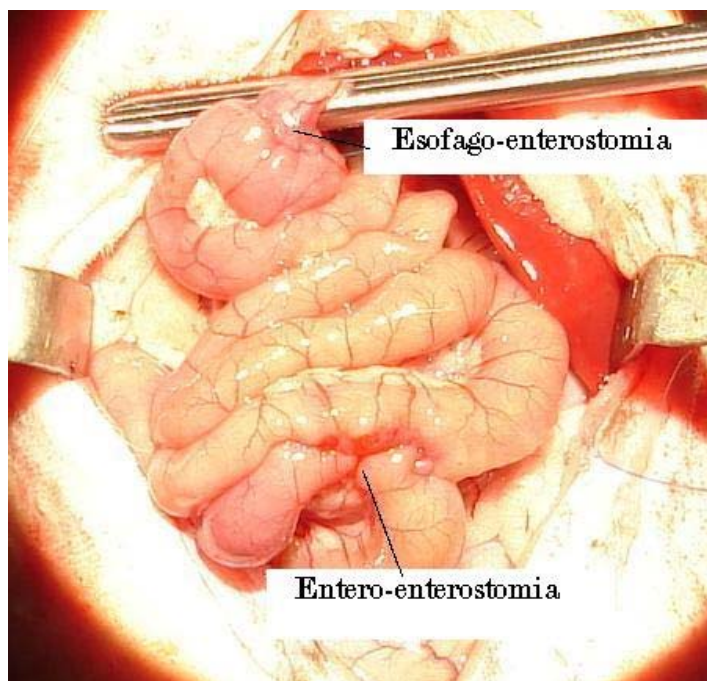


Figura 7. **BGTYR.**

Os animais ficaram em gaiola metabólica com dieta líquida ( Resource Plus ® Baunilha) e água *ad libitum* nos primeiros três dias pós-operatórios, quando então foi liberada a dieta normal. Foi administrada analgesia com morfina e cetoprofeno nos três primeiros dias pós-operatórios. Os ratos foram pesados semanalmente. Esta foi considerada a técnica padronizada.

### 2.3 Grupos

Foram instituídos dois grupos: BGTYR e um grupo controle. No grupo controle foi realizada laparotomia mediana, com exposição das vísceras e irrigação da cavidade abdominal com soro fisiológico aquecido pelo mesmo tempo cirúrgico dos ratos submetidos à BGTYR. O fechamento da aponeurose e pele foi com fio de polidioxanona 4'0 (PDS\*II Z317, Ethicon ®). Foram adotados os mesmos cuidados trans e pós-operatórios. Os grupos foram



acompanhados por quatro semanas e pesados semanalmente. Foi medida a sobrevida total do grupo BGTYR.

#### 2.4 Análise estatística e aspectos éticos

Os resultados foram apresentados em médias e desvios-padrão. A análise de significância entre os grupos foi realizada com teste T de Student e Anova de medidas repetidas. Foram consideradas significativas as diferenças com  $p < 0,05$ .

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do HCPA.

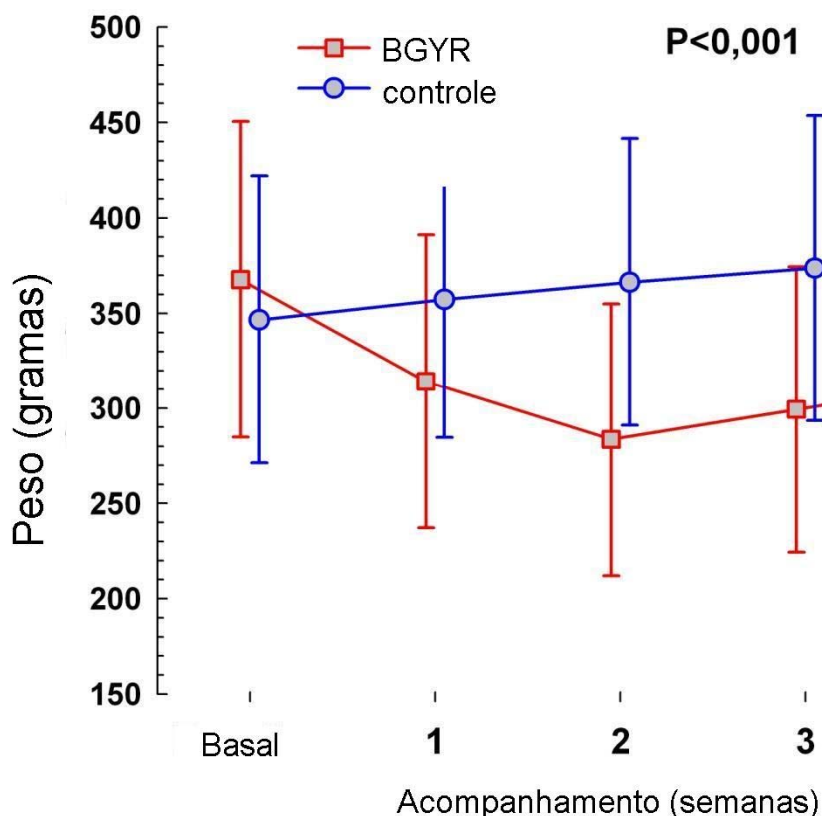
### 3. RESULTADOS

Vinte ratos Wistar machos com idade média de  $116 \pm 33$  dias foram submetidos à BGTYR. O peso médio dos animais foi  $367 \pm 82$  gramas. Quatro ratos foram incluídos no grupo controle. A idade e o peso médio foram  $127 \pm 31$  dias e  $346 \pm 75$  gramas, respectivamente. Não houve diferença significativa de peso entre os grupos ( $p < 0,73$ ).

Do grupo BGTYR, onze ratos foram a óbito. Seis sofreram deiscência de uma das anastomoses e na necropsia evidenciou-se sepse abdominal. Um rato sofreu queimadura de terceiro grau no dorso devido ao colchão térmico e foi realizado eutanásia. Quatro ratos evoluíram com falência respiratória após a segunda semana pós-operatória; à necropsia, evidenciou-se edema pulmonar e, em dois deles, sinais macroscópicos intra-abdominais de pancreatite.

Um rato do grupo controle morreu no terceiro dia pós-operatório.

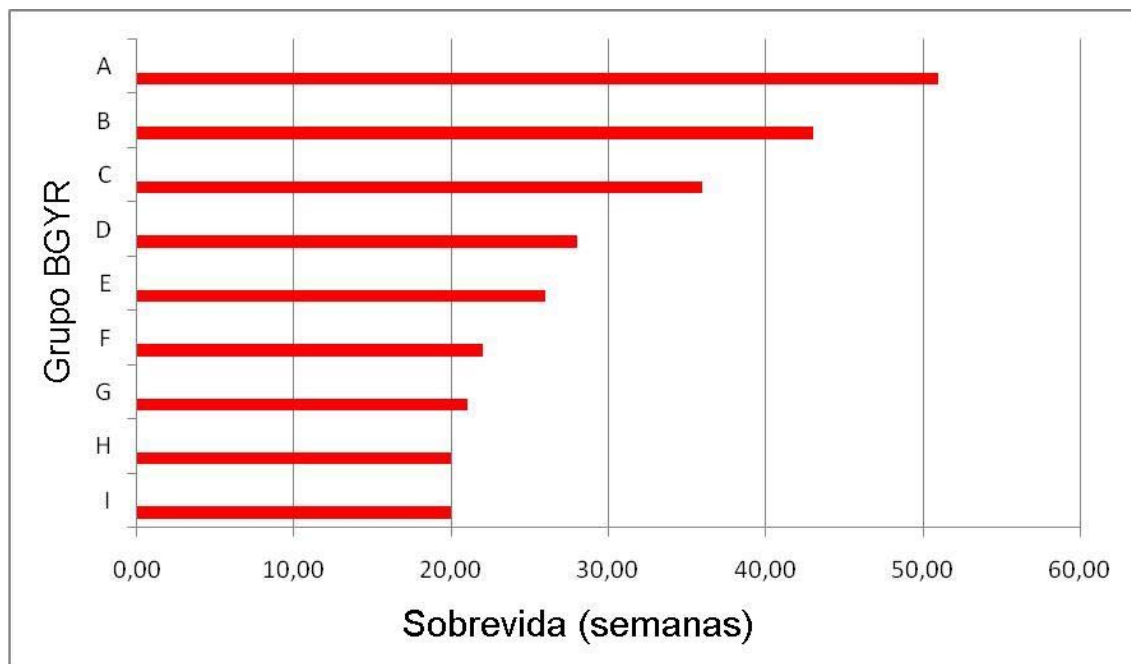
As curvas de peso de ambos os grupos estão ilustradas na figura 8. A análise de variância com medidas repetidas demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p < 0,001$ ).



**Figura 8. Curvas de peso (em gramas) do grupo BGYR e controle ao longo de quatro semanas.**

Adicionalmente, o percentual de perda do grupo BGYR ( $-13,7 \pm 9,8$  gramas) em comparação com o grupo controle ( $10,1 \pm 2,7$  gramas) após quatro semanas também diferiu significativamente ( $p < 0,002$ ).

A sobrevivência do grupo BGYR está ilustrada na figura 9. No término do estudo, os nove ratos estavam vivos e tinham sobrevivência mínima de vinte semanas.



**Figura 9. Sobrevida do grupo BGYR em semanas.**

#### 4. DISCUSSÃO

Modelos experimentais de BGYR e outras técnicas de cirurgia bariátrica foram desenvolvidos em diversos animais (cães, porcos, ratos, coelhos) [16].

O primeiro modelo de BGYR em ratos data de 1984 [17]. Foram utilizados ratos geneticamente obesos da raça Zucker. A técnica descrita consistia na criação de uma bolsa gástrica com grampeador, associada a gastrojejunostomia em Y-de-Roux. Os autores relataram diminuição de ingesta alimentar e de peso no período pós-operatório.

Xu et al [14] descreveram um modelo experimental de BGYR com ratos Zucker, utilizando na septação gástrica um grampeador com duas linhas duplas para evitar a recanalização gástrica. Os ratos do grupo BGYR tiveram perda de peso significativamente maior, e diminuição no aporte calórico. Porém, o grupo de animais com maior sobrevida foi de apenas 20 dias.

Meguid et al [18] descreveram a construção de um modelo experimental, numa série de quatro experimentos, utilizando ratos Sprague-Dawley com obesidade induzida com dieta hipercalórica. Comparando ratos submetidos a BGYR, celiotomia e ratos com dieta restrita, os autores concluíram que o modelo cirúrgico mais fidedigno com a cirurgia em humanos seria uma septação gástrica com grampeador criando um “pouch” gástrico de aproximadamente 20%, associado a uma reconstrução em Y-de-Roux com 30 cm de alça biliopancreática e 10 cm de alça alimentar. Neste modelo, os animais mantiveram em média 25% de perda ponderal em relação aos

controles, com sobrevivência de mais de 60 dias. Porém, fica evidente neste estudo que os autores tiveram que compensar o tamanho do “pouch” gástrico (20%), excessivo se comparado com a técnica utilizada em humanos, que fica em torno de 5%, com uma alça biliopancreática também excessiva (quase 20% do comprimento total do intestino), criando, assim, uma cirurgia malabsortiva que foge dos padrões usuais do BGYR.

Em um estudo piloto, Tichansky et al [19] utilizaram o mesmo modelo descrito por Meguid et al [18]. Após um acompanhamento de quatro semanas, os autores relataram não encontrar diferenças estatisticamente significativas entre o grupo operado e o grupo placebo em relação à perda ponderal. Os autores fazem importantes considerações sobre a curva de aprendizado necessária para a criação do modelo experimental. Neste estudo foram utilizados apenas quatro ratos em cada grupo, o que pode ter influenciado nos resultados.

Stemström et al [20] descreveram um modelo de *Bypass Gástrico* (BG), que consistia em esofagoenteroanastomose em “loop” a alguns centímetros do ângulo de *Treitz*. Os ratos foram acompanhados por um ano, e houve uma diferença significativa e sustentada de peso entre o grupo operado e o grupo controle, com uma redução de peso de 40%. Este é o primeiro relato de BG em ratos que não utiliza grampeadores; porém, não há septação gástrica, e sim uma anastomose esôfago-jejunal com exclusão gástrica total.

Não foi possível reproduzir o modelo proposto por Inoue et al [13], devido às complicações cirúrgicas previamente citadas. A alternativa encontrada foi a realização de um Bypass Gástrico Total em Y-de-Roux, o que

se revelou uma opção factível pela menor vascularização esofágica e devido ao fato de o rato possuir uma longa porção de esôfago intra-abdominal, facilitando a anastomose esôfago-jejunal.

Concluimos que o modelo de Bypass Gástrico Total em Y-de-Roux é uma alternativa viável, que proporciona perda de peso sustentada e, após a padronização da técnica e a superação da curva de aprendizado, é possível se obter sobrevida em longo prazo.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Coordenação da Unidade de Experimentação Animal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UEA-HCPA) e seus funcionários por tornarem este experimento possível.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar. Este estudo foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE).

## 5 REFERÊNCIAS

1. Tessier DJ, Eagon JC. Surgical Management of Morbid Obesity. *Curr Probl Surg* 2008;45:68-137.
2. Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA* 2002; 288(22): 2793-96.
3. Shah M, Simha V, Garg A. Long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91(11): 4223-31.
4. Mason E, Ito C. Gastric bypass. *Ann Surg* 1969; 170: 329-39.
5. Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *N Engl J Med* 2004; 350:1075-9.
6. Kuga R, Safatle-Ribeiro AV, Faintuch J, Ishida RK, Furuya-Jr CK, Garrido AB et al. Endoscopic findings in the excluded stomach after Roux-em-Y gastric bypass surgery. *Arch Surg*. 2007;142(10):942-946.
7. Escalona A, Guzmán S, Ibáñez L, Meneses L, Huete A, Solar A. Gastric cancer after Roux-em-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 14:423-27.
8. Corsini DA, Simoneti CAM, Moreira G, Lima SE, Garrido AB. Cancer in the excluded stomach 4 years after gastric bypass. *Obes Surg* 2006; 16: 932-34.
9. Rajiman I, Strother V et al. Gastric cancer after gastric bypass for obesity. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 191-4.
10. Lord R, Edwards P et al. Gastric cancer in the bypassed segment after operation for morbid obesity. *Aust NZ J Surg* 1997; 67:580-2.



11. Khitin L, Roses RE, Birkett DH. Cancer in the gastric remnant after gastric bypass: a case report. *Curr Surg* 2003; 60: 521-3.
12. Harper JL, Beech D, Tichansky DS, Madan AK. Cancer in the bypassed stomach presenting early after gastric bypass. *Obes Surg* 2007; 17: 1268-71.
13. Inoue H, Rubino F, Shimada Y, Lindner V, Inoue M, Riegel P, Marescaux J. Risk of gastric cancer after Roux-em-Y gastric bypass. *Arch Surg* 2007; 142(10): 947-53.
14. Xu Y, Ohinata K, Meguid MM, Marx W, Tada T, Chen C, Quinn R, Inui A. Gastric bypass model in the obese rat to study metabolic mechanisms of weight loss. *J Surg Research* 2002; 107: 56-63.
15. Meguid MM, Ramos EJB, Suzuki S, Xu Y, George ZM, Das UM et al. *J Gastrointestinal Surg* 2004; 8(5): 621-30.
16. Déjardin DDC, Pereferrer FS, González MH, Blasco SB, Sala MA. The evolution of experimental surgery in the field of morbid obesity. *Obes Surg* 2004; 14: 1263-72.
17. Young EA, Taylor MM, Taylor MK, McFee AS, Miller OL, Gleiser CA. Gastric stapling for morbid obesity: gastrointestinal response in a rat model. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 293.
18. Meguid MM, Ramos EJB, Suzuki S, Xu Y, George ZM, Das UM et al. *J Gastrointestinal Surg* 2004; 8(5): 621-30.
19. Tichansky DS, Boughter Jr JD, Harper J, Glatt R, Madan AK. Gastric bypass surgery in rats produces weight loss modeling after human gastric bypass. *Obes Surg* 2008; 18:1246–1250.

20. Stenström B, Furnes MW, Tømmrås K, Syversen U, Zhao CM, Chen D. Mechanism of gastric bypass-induced weight loss: one-year follow up after micro-gastric bypass in rats. *J Gastrointestinal Surg* 2006; 10(10): 1384-91.

## **ANEXO**

## 7 ANEXO

### Valores de peso (gramas) dos ratos do grupo BGTYR e controle em 4 semanas, porcentual de perda de peso final, médias e DP.

Rato	Idade (dias)	Peso (g) inicial	Peso (g) em 1 semana	Peso (g) em 2 semanas	Peso (g) em 3 semanas	Peso (g) em 4 semanas	% perda de peso total
<b>BGTYR</b>							
1	67	384,00	319,00	272,00	308,00	327,00	-14,84
2	113	415,00	389,00	370,00	382,00	390,00	-6,02
3	162	440,00	410,00	392,00	401,00	416,00	-5,45
4	162	484,00	422,00	348,00	361,00	406,00	-16,12
5	79	327,00	250,00	227,00	279,00	290,00	-11,31
6	92	403,00	327,00	310,00	342,00	323,00	-19,85
7	103	392,00	293,00	252,00	242,00	263,00	-32,91
8	134	236,00	218,00	201,00	183,00	195,00	-17,37
9	134	228,00	200,00	180,00	197,00	230,00	0,88
média±DP	116,22	367,7±87,7	314,2±81,7	283,6±75,8	299,4±79,5	315,6±78,4	-13,7±9,8
<b>Controle</b>							
I	160	400	388	406	420	429	7,25
II	137	400	427	432	440	442	10,5
III	84	240	257	261	261	270	12,5
média±DP	127	346,7±92,4	357,3±89	366,3±92,1	373,7±98	380,3±95,8	10±2,6