

COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE GRELINA NOS PERÍODOS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO EM PACIENTES SUBMETIDOS À PLICATURA GÁSTRICA ASSOCIADA À FUNDOPLICATURA

Comparison of ghrelin plasma levels between pre and postoperative period in patients submitted to gastric plication associated with fundoplication

Flávio Heuta **IVANO**, Léia de Mello **SILVA**, Gerusa Gabriele **SENISKI**,
Aline Moraes **MENACHO**, Micheli Angelo **CHIGUEIRA**, Renar **BARROS**

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Geral e Obesidade do Hospital Sugisawa de Curitiba, PR, Brasil.

DESCRIPTORIOS - Doença do refluxo gastroesofágico. Obesidade. Plicatura gástrica. Ghrelina.

Correspondência:

Aline Moraes Menacho
E-mail: alinemenacho@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 04/03/2013
Aceito para publicação: 09/04/2013

HEADINGS - Gastroesophageal reflux disease. Obesity. Gastric plication. Ghrelin.

RESUMO – Racional – A doença do refluxo gastroesofágico e sua recidiva podem estar relacionadas ao ganho de peso tardio após a cirurgia bariátrica, aumentando a incidência de metaplasia colunar e neoplasia. A plicatura gástrica associada à fundoplicatura pode ser empregada com o objetivo de se tratar a doença do refluxo e o sobrepeso. **Objetivos** – Avaliar o hormônio grelina no pré e pós-operatório, bem como a perda de peso e o controle da doença do refluxo em pacientes submetidos à gastroplicatura com fundoplicatura. **Métodos** - Foi realizada gastroplicatura com fundoplicatura videolaparoscópica em oito pacientes. Os exames endoscópicos foram realizados no pré e no pós-operatório, bem como a coleta de sangue para a dosagem do hormônio grelina. **Resultados** - Houve melhora dos sintomas do refluxo e das alterações na mucosa em todos os pacientes. A perda de peso foi significativa. Não houve significância na redução dos níveis plasmáticos de grelina. **Conclusões** - Com a plicatura gástrica e fundoplicatura: 1) não houve redução significativa no hormônio grelina, apesar do relato de diminuição da fome e aumento da saciedade pelos pacientes; 2) o procedimento foi eficaz no tratamento da doença do refluxo; 3) obteve-se perda de peso significativa.

ABSTRACT – Background- The recurrence of the gastroesophageal reflux disease may be related to later postoperative weight gain, therefore increasing the chances of developing columnar metaplasia and cancer. The gastric plication associated with fundoplication can be employed in order to be treating the two issues. **Aim** – To evaluate the serum ghrelin hormone in preand postoperatively as well as weight loss and control of reflux disease in patients undergoing gastroplication associated with fundoplication. **Methods** – Was performed laparoscopic gastric plication with fundoplication in eight patients; endoscopic examinations were performed pre and postoperatively as well as blood collection for ghrelin hormonal dosage. **Results** – There was control of reflux symptoms and mucosal lesions. Weight loss was significant. Since the change of the hormone ghrelin was not of great significance. **Conclusions** – Gastric plication associated with fundoplication was effective in treating reflux disease with surgical indication and for weight loss in obese patients. Appetite control occurs, but not due to ghrelin, because no significant decrease of its plasmatic levels was observed.

INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gástrico esofágico (DRGE) é determinada como o retorno do conteúdo gástrico para o esôfago, sem causar vômito. Os sintomas da doença podem ser rouquidão, tosse crônica, pigarro, disfagia, pirose (azia) entre outros⁷. A piora dos sintomas da DRGE ocorre quando os pacientes ganham peso, podendo aumentar a possibilidade de desenvolver esofagite grave e adenocarcinoma do esôfago. Há relatos de pacientes que referem sentir melhora da DRGE quando reduzem peso e há vários estudos demonstrando a melhora significativa até a cura da enfermidade². Os tratamentos para a DRGE

são os medicamentosos e os cirúrgicos, sendo que estes consistem na fundoplicatura associada à hiatoptastia, com 90% de melhora dos sintomas^{9,15}. Porém para que o tratamento seja eficaz, se faz necessário o paciente perder peso, como parte do tratamento⁹. Em 1981, Wilkison e Peloso¹⁹ descreveram uma técnica cirúrgica para se tratar a obesidade, onde se invaginava (plicava-se) o estômago de pacientes com obesidade. O objetivo da perda de peso fora atingido, porém, por complicações, como óbitos, a técnica foi abandonada. Recentemente publicou-se que a plicatura gástrica é técnica factível, tem resultados semelhantes à gastrectomia vertical em manga ou "sleeve gastrectomy" e pode ser uma alternativa para tratamento de pacientes morbidamente comprometidos¹¹. Por se tratar de procedimento reversível e por ser nova alternativa para aquele paciente com sobrepeso e obesidade grau leve, propõe-se aqui a união das duas técnicas cirúrgicas, sendo a plicatura para a diminuição da ingestão de alimentos e a fundoplicatura para o tratamento da DRGE.

Sinais de fome e saciedade são gerados no trato gastrointestinal, região que possui vários tipos de células secretoras de peptídeos que regulam a ingestão alimentar informando a sensação de saciedade quando o indivíduo se alimenta. Esta sinalização ocorre por meio dos nervos periféricos (fibras vagais aferentes) e por meio de receptores. Um dos hormônios que pode gerar mudanças na fome e na saciedade é a grelina, um peptídeo que possui 28 aminoácidos, isolado em 1999 por Kojima et al.¹². O nível da grelina no sangue aumenta no período de jejum e, após a alimentação, reduz drasticamente. O hormônio aumenta o apetite, estimula a motilidade gástrica, tem papel fundamental na regulação do balanço energético e na ingestão de alimentos, além da manutenção da massa corporal⁵. Em um estudo realizado em 2008 por Karamanakos et al., foi observada grande redução dos níveis de grelina após a operação de obesidade do tipo "sleeve" (gastrectomia em manga), a qual possui o mesmo princípio cirúrgico de selar os vasos da grande curvatura e do fundo gástrico, dissecando e retirando toda a parte proximal do estômago (corpo e fundo gástricos) formando um estômago estreito e tubular. Porém, o mecanismo pelo qual produz saciedade e controle da fome ainda é controverso, mas entende-se que, por se tratar de uma técnica restritiva, alguns hormônios deixam de realizar seus efeitos metabólicos. Apesar de ser operação muito utilizada, existem complicações tardias nos pacientes submetidos ao sleeve, como a DRGE, queixa esta que poderá ser constante no pós-operatório⁶.

Neste estudo optou-se pela grelina, por ser hormônio relacionado ao controle da fome e da saciedade, e por ser secretado em células da mucosa gástrica¹⁰, local que tem os vasos selados por meio de bisturi ultrassônico e confeccionado uma válvula antirrefluxo tipo Nissen 360° para corrigir a DRGE.

Os objetivos deste trabalho nos pacientes submetidos à plicatura gástrica e fundoplicatura foram: 1) pesquisar a diferença nos níveis do hormônio

grelina após a invaginação do corpo do estômago com prévia ligadura dos vasos da grande curvatura e fundo gástrico; 2) avaliar a regressão da doença do refluxo; e 3) avaliar a perda de peso pós-operatória.

MÉTODOS

Foram selecionados oito pacientes com índice de massa corporal (IMC) entre 29 e 35 Kg/m² e que apresentavam sintomas de refluxo gastroesofágico, esofagite erosiva e/ou outros sintomas de DRGE, cujas alterações foram visualizadas por endoscopia digestiva alta. No período pré-operatório foram solicitados, como rotina, os seguintes exames: ecografia de abdome superior e exames de sangue – hemograma, glicemia, coagulograma, creatinina, ferro sérico, lipidograma, provas de função hepática, proteínas totais e frações, zinco, provas de função tireoidiana, insulina sérica, hemoglobina glicosilada, cortisol e PTH. Os pacientes que estavam de acordo com o protocolo da pesquisa assinaram um termo de consentimento informado livre e esclarecido. Os exames e procedimentos cirúrgicos foram realizados no Serviço de Cirurgia Bariátrica do Hospital Sugisawa, Curitiba, PR, Brasil. As análises dos níveis de grelina foram realizadas no Laboratório de Cultivo Celular e Genética da Universidade Tuiuti do Paraná. Todos os pacientes do estudo realizaram endoscopia pré-operatória e foram submetidos aos procedimentos cirúrgicos de plicatura gástrica e fundoplicatura por laparoscopia entre novembro de 2011 a fevereiro de 2012.

Para o procedimento cirúrgico, foi utilizada a técnica pré-estabelecida de fundoplicatura de Nissen longa⁹ e, para a realização da plicatura gástrica a técnica descrita em 2010 por Ramos et al.¹⁷. Os pacientes foram submetidos à anestesia geral, em decúbito dorsal, com os membros inferiores abertos e em proclive. Por laparoscopia, foi feita ligadura dos vasos da grande curvatura gástrica com bisturi ultrassônico Sonosurg Olympus®, desde 2 cm acima do piloro até o pilar direito do diafragma. Dissecção do esôfago abdominal, mantendo extensão de cerca de 5 cm, com correção da hérnia hiatal. Aproximação dos pilares diafragmáticos com pontos em X com fio de poliéster 2-0 (Ethibond®), calibrado com sonda nasogástrica nº 20 no interior do esôfago e deixando um espaço de pinça dissectora aberta (2 cm). A confecção da fundoplicatura foi em 360° tipo Nissen, com passagem do fundo gástrico por detrás do esôfago abdominal dissecado e suturado com fio poliéster 2-0 (Ethibond®) com quatro pontos, sendo os dois primeiros fixados do esôfago abdominal. Realizava-se, então, o primeiro plano da plicatura longitudinal do corpo gástrico com sutura contínua, com fio de poliéster 2-0 (Ethibond®), iniciando logo abaixo da fundoplicatura e terminando próximo ao piloro. Confecciona-se o plano da gastroplicatura com pontos separados, calibrado com sonda de Fouchet 32 no interior do estômago, até observar o aspecto tubular, semelhante ao aspecto final da técnica de gastrectomia

vertical em manga.

Ao completarem três meses da operação, os pacientes eram submetidos à nova endoscopia. Recebiam preparo com jejum absoluto de no mínimo oito horas anteriores ao exame, posicionados em decúbito lateral esquerdo, recebiam dimeticona 100 gotas via oral e sedação com hipnótico propofol 1% na dose de 1,5 a 2,5 mg/kg de peso por via endovenosa e o procedimento foi realizado com equipamento Olympus® modelo CV 165. Introduzia-se o videoendoscópio através da boca até atingir o esôfago, onde eram avaliados a distensibilidade, o aspecto da mucosa, a presença de lesões e a regressão das mesmas (comparadas com as lesões observadas no pré-operatório) e a resolução da hérnia hiatal. Foi complementado observando o aspecto endoscópico da plicatura longitudinal no corpo gástrico e se a fundoplicatura apresentava-se continente, sua extensão e simetria.

As amostras sanguíneas eram coletadas antes da operação (na ocasião da operação, anteriormente aos procedimentos de anestesia) e após três meses (anteriormente aos procedimentos da endoscopia). Para ambas as coletas, os pacientes apresentavam-se em jejum de, no mínimo, oito horas. As coletas eram realizadas por punção venosa utilizando BD vacutainer®. Dez mililitros de sangue eram coletados e acondicionados em tubos com anticoagulante EDTA. Os tubos eram submetidos à centrifugação imediata a 3.000 rpm por 15 minutos em centrífuga macro EV:025 (Evlab®). O plasma obtido era armazenado em alíquotas de 100 microlitros em microtubos de 1,5 mL armazenados em freezer a -20°C até a ocasião da análise.

Os níveis plasmáticos de grelina eram dosados para as amostras coletadas antes e após três meses da gastroplicatura. Era realizada a partir do plasma dos pacientes utilizando o kit de ELISA para grelina humana (total) da Millipore®. A análise foi realizada segundo o protocolo proposto pelo fabricante. A leitura dos resultados foi realizada na leitora de ELISA ELx800 da Biotek. Todas as amostras foram analisadas de uma única vez, porém em duplicata. Os resultados considerados foram as médias das duplicatas. Os resultados obtidos foram analisados quanto à diferença dos níveis de grelina e do peso pré e pós-operatórios. Para avaliar se houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos (concentrações pré-operatórias e concentrações pós-operatórias; peso pré-operatório e peso pós-operatório), foi aplicado o teste de Wilcoxon pareado utilizando o software SPSS 20.

RESULTADOS

Os oito pacientes selecionados para o estudo apresentavam IMC médio de $\pm 31,27 \text{ Kg/m}^2$ (de 29 a 35 Kg/m^2). Destes, dois foram do sexo masculino e seis do feminino, com idade variando de 22 a 53 anos. Dentre os oito pacientes examinados, quatro relataram ter sintomas de azia, pirose e náuseas, enquanto quatro

não souberam relatar o que estavam sentindo.

Nas endoscopias pré-operatórias, foi observado que um paciente apresentava refluxo biliar, sete esofagite erosiva, dois hérnia hiatal e dois as duas últimas alterações.

A plicatura gástrica e fundoplicatura por videolaparoscopia foi realizada com sucesso nos oito pacientes selecionados. O tempo cirúrgico variou entre 180 a 240 minutos e não houve mortalidade. A permanência hospitalar foi de um a dois dias. As complicações pós-operatórias consistiram em um caso de dificuldade de transposição do esôfago distal - o paciente necessitou realizar dois procedimentos de endoscopia com dilatação balão do fabricante Cook® 18x8 fornecedor Fenergy.

Todos os pacientes submetidos aos procedimentos cirúrgicos relataram melhora dos sintomas de DRGE, o que foi confirmado pela avaliação endoscópica, na qual foi constatado que 100% dos pacientes com regressão do grau de esofagite (Tabelas 1, 2, 3). Não foram encontrados pacientes com recidiva de hérnia hiatal até o encerramento desta pesquisa.

TABELA 1 - Frequência e porcentagem dos graus de esofagite pré-operatórios - achados endoscópicos

GRAU DA ESOFAGITE	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM
Sem esofagite	1	12,5%
Grau I ou A	3	38%
Grau II ou B	2	25,0%
Grau III ou C	0	0,0%
Grau IV ou D	2	25,0%

TABELA 2 - Frequência e porcentagem de hérnia de hiato pré-operatória - achados endoscópicos

HÉRNIA DE HIATO	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM
Presente	5	62,5%
Ausente	3	37,5%

TABELA 3 - Frequência e porcentagem dos graus de esofagites pós-operatórios - achados endoscópicos

GRAU DE ESOFAGITE	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM
Sem esofagite	5	62,5%
Grau I ou A	1	12,5%
Grau II ou B	0	0,0%
Grau III ou C	0	0,0%
Grau IV ou D	0	0,0%
Outros achados (Metaplasia)	2	25%

Todos os pacientes submetidos à operação apresentaram perda significativa de peso após três meses. A média de peso pré-operatória era de 85,0125 Kg, enquanto a média de peso pós-operatória foi de 73,6000 Kg, demonstrando diferença

estatisticamente significativa ($p=0,012$). A perda de peso média foi de 11,4 Kg, o que significa perda média de 13,4% do peso corporal inicial (Tabela 4).

TABELA 4 – Diferença de peso pré e pós-operatória por paciente e médias dos grupos

PACIENTE	PESO PRÉ-OPERATÓRIO (Kg)	PESO PÓS-OPERATÓRIO (Kg)	PERDA DE PESO (Kg)	% DE PERDA DE PESO	p
A	87	81	6	6.9	
B	79	69	10	12.7	
C	81	67	14	17.3	
D	110	95	15	13.6	
E	85	69,5	15.5	18.2	
F	85,5	72,5	13	15.2	
G	70,6	62,8	7.8	11	
H	82	72	10	12.2	
Média dos grupos \pm DP	85,0125 \pm 11,3239	73,6 \pm 10,1042	11,4 \pm 3,4873	13,4 \pm 3,6148	0,012*

* mostra que houve diferença significativa

Apesar do relato pós-operatório dos pacientes ser de apetite diminuído e saciedade precoce, os níveis de grelina não se alteraram após a operação. A concentração média e desvio-padrão pré-operatório foi 257,0601 pg / mL \pm 72,7289 enquanto os obtidos no pós-operatório foram 272,5707 pg/mL \pm 59,01297, sendo que o valor de p foi maior que 0,05 ($p=0,674$), não apresentando diferença estatisticamente significativa (Tabela 5).

TABELA 5 - Concentrações pré e pós-operatórias de grelina plasmática total por paciente e médias dos grupos

PACIENTE	[] PRÉ-OPERATÓRIA (pg/mL)	[] PÓS-OPERATÓRIA (pg/mL)	P
A	285.393	222.616	
B	317.888	285.393	
C	216.552	307.14	
D	296.33	389.903	
E	228.473	222.616	
F	317.888	257.339	
G	103.16	210.368	
H	290.797	285.191	
Média dos grupos \pm DP	257,0601 \pm 72,72894	272,5707 \pm 59,01297	0,674

DISCUSSÃO

Sabe-se que a grelina em indivíduos em jejum estimula a ingestão de alimentos, pois é responsável pela sensação de fome, sendo um hormônio importante no controle do peso corporal²⁰. Porém, existem outros hormônios que regulam a ingestão e a saciedade como é o caso do peptídeo YY (PYY), peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), do hormônio leptina, entre outros^{6,16}.

A leptina, produzida no tecido adiposo branco, atua no hipotálamo, promovendo a sensação de saciedade e regulando o balanço energético. O GLP-1 atua inibindo o esvaziamento gástrico, e assim, promove sensação de saciedade prolongada¹⁸.

O PYY, outro inibidor da ingestão de alimentos, é expresso pelas células da mucosa intestinal no período pós-prandial¹³. Todos atuam no hipotálamo e são responsáveis pelo comportamento alimentar dos indivíduos. No trato gastrointestinal, há quimiorreceptores e mecanorreceptores que monitoram a atividade fisiológica e repassam para o cérebro ocorrendo a formação de "sinais de saciedade"^{1,3,8,14}. Dessa forma, é possível que haja alteração dos níveis destes outros hormônios após a operação utilizada neste estudo. É necessário realizar outros estudos e avaliar outros hormônios orexígenos e anorexígenos para desvendar os mecanismos pelos quais a gastroplicatura e a fundoplicatura atuam na redução do apetite e saciedade precoce relatada pelos pacientes.

Ainda há muito que se entender e estudar sobre este novo procedimento cirúrgico, como quais neurohormônios são afetados pela modificação da morfologia do estômago e quais os mecanismos envolvidos com a saciedade e o controle da fome nos pacientes cirúrgicos.

CONCLUSÃO

Com a plicatura gástrica e fundoplicatura: 1) não houve redução significativa no hormônio grelina, apesar do relato de diminuição da fome e aumento da saciedade pelos pacientes; 2) o procedimento foi eficaz no tratamento da doença do refluxo; 3) obteve-se perda de peso significativa.

REFERÊNCIAS

1. ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e a Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras da obesidade, 3ed. 2009-2010.
2. Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. Rev Gastroenterol Disord. 2008; 8 (4): 233-9.
3. Andreollo NA, Lopes LR, Coelho-Neto JS. Doença do refluxo gastroesofágico: qual a eficácia dos exames no diagnóstico? ABCD Arq Bras Cir Dig. 2010; 23 (1):6-10.
4. Biccás BN, Lemme EMO, Abrahão LJ, Agüero GC, Alvariz A, Schechter RB. Maior prevalência de obesidade na doença do refluxo gastroesofágico erosiva. Arq Gastroenterol. 2009; 46 (1):15-19.
5. Brandão PP. Regulação endócrina de curto prazo de hormônios relacionados à fome em mulheres obesas que apresentam episódios de compulsão alimentar. Tese para obtenção do título de Doutor - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.
6. Brethauer SA. Sleeve gastrectomy. Surg Clin North Am. 2011; 91 (6):1265-79.
7. Burati DO, Duprat AC, Eckley CA, Costa HO. Doença do refluxo gastroesofágico: análise de 157 pacientes. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003; 69 (4): 458-62.

8. Cardoso FC. Bariatric surgery impact in GERD endoscopic findings. *Gastroenter Esoph Dis*. 2009; 28.
9. Delta MF, Madureira FAV, Lemme E. Resultados das cirurgias "floppy nissen rossetti" e "floppy nissen longa" realizadas por videolaparoscopia em pacientes com esôfago de Barrett. Estudo preliminar. *Rev Col Bras Cir*. 2003; 30 (6); 464-69.
10. Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr*. 2004; 134 (2): 295-8.
11. Kini S; Herron DN, Yanagisawa RT. Bariatric surgery for morbid obesity cure for metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2007; 91 (6): 1255-71.
12. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol*. 2004; 55 (1 pt 2):137-54.
13. Landeiro FM, Quarantini LC. Obesidade: controle neuronal e hormonal do comportamento alimentar. *Rev Cir Med Biol*. 2010; 10.
14. Madalosso CA; Gurski RR; Callegari-Jacques SM; Navarini D; Thiesen V; Fornari F. The impact of gastric bypass on gastroesophageal reflux disease in patients with morbid obesity: a prospective study based on the Montreal Consensus. *Ann Surg*. 2010; 251 (2): 244-8.
15. Näslund E, Backman L, Holst JJ, Theodorsson E, Hellström PM. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal bypass for obesity. *Obes Surg*. 1998; 8 (3):253-60.
16. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysegård Madsen J, Juul Holst J, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety – effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25 (8):1206-14.
17. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes*. 2001; 50 (11):2540-7.