



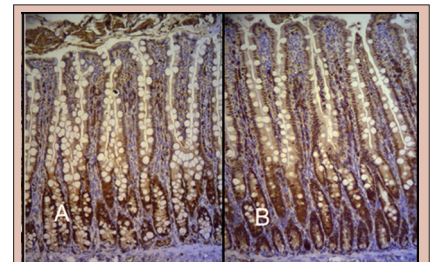
AS ALTERAÇÕES EPITELIAIS INTESTINAIS PROMOVIDAS PELO BYPASS EM Y-DE-ROUX PODEM EXPLICAR MAIOR TENDÊNCIA A DOENÇAS COLÔNICAS EM PACIENTES BARIÁTRICOS?

Can intestinal epithelial changes promoted by bypass in Roux-in-Y explain a greater trend to colonic diseases in bariatric patients?

Eduardo WENDLER¹, Osvaldo MALAFAIA¹, Bruno Luiz ARIEDE¹, Jurandir Marcondes RIBAS-FILHO¹, Nicolau Gregori CZECHKO¹, Paulo Afonso Nunes NASSIF¹

RESUMO – Racional: As derivações intestinais revolucionaram o tratamento da obesidade mórbida pela sua viabilidade e resposta sustentada. Porém, estudos experimentais sugerem, após estas derivações, risco maior de câncer de cólon. **Objetivo:** Analisar as alterações histológicas e imunoistológicas que a derivação jejunojejunal possa produzir no jejuno, íleo e cólon ascendente. **Método:** Foram utilizados 24 ratos Wistar machos randomicamente divididos em dois grupos, controle (n=12) e experimento (n=12) e subdivididos em grupos de quatro. Nove semanas após a derivação jejunojejunal procedeu-se a ressecção segmentar do jejuno excluído, íleo terminal e cólon ascendente. Análise histológica focou na espessura da mucosa, altura dos vilos, profundidade das criptas e a imunoistoquímica na expressão do Ki-67 e p53. **Resultados:** Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos experimento e controle em relação à espessura da mucosa no jejuno (p=0,011), no íleo (p<0,001) e no cólon (p=0,027). Também houve diferença significativa em relação à altura dos vilos no íleo (p<0,001) e profundidade das criptas no jejuno (p<0,001). Os resultados indicaram que existe diferença significativa entre os grupos em relação à expressão do Ki-67 no cólon (p<0,001). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação à expressão do Ki-67 no jejuno e no íleo. Na avaliação do P53, foi encontrada coloração nuclear negativa em todos os casos. **Conclusão:** O desvio realizado na derivação gastrojejunal em Y-de-Roux, predispõem efeitos proliferativos epiteliais, causando aumento da espessura da mucosa, altura dos vilos e profundidade das criptas do jejuno, íleo e cólon ascendente.

DESCRIPTORIOS: Bypass jejunoileal. Proteína supressora de tumor p53. Antígeno Ki-67. Obesidade.



Ki-67 no cólon ascendente: A) experimento e B) controle

Mensagem central

A gastroplastia em Y-de-Roux como opção para tratamento cirúrgico da obesidade predispõe ao surgimento de doenças colônicas.

Perspectivas

Estudo experimental em ratos submetidos à derivação gastrojejunal em Y-de-Roux tiveram comprovadas alterações epiteliais do jejuno, íleo e cólon ascendente. Foram efeitos proliferativos causando aumento da espessura da mucosa, altura dos vilos e profundidade das criptas do jejuno, íleo e cólon ascendente. Os procedimentos de má absorção causam redução significativa da absorção intestinal e permitem que a secreção pancreática e sais biliares, que normalmente seriam absorvidos pelo intestino delgado, atinjam o intestino grosso. Estes sais são considerados co-fatores na carcinogênese do cólon, e outro efeito importante é a indução da proliferação celular, que desempenha papel conhecido no fenômeno carcinogênico.

ABSTRACT - Background: Intestinal diversions have revolutionized the treatment of morbid obesity due to its viability and sustained response. However, experimental studies suggest, after these derivations, a higher risk of colon cancer. **Aim:** To analyze the histological and immunohistological changes that the jejunojejunal shunt can produce in the jejunum, ileum and ascending colon. **Method:** Twenty-four male Wistar rats were randomly divided into two groups, control (n=12) and experiment (n=12) and subdivided into groups of four. Nine weeks after the jejunojejunal shunt, segmental resection of the excluded jejunum, terminal ileum and ascending colon was performed. Histological analysis focused on the thickness of the mucosa, height of the villi, depth of the crypts and immunohistochemistry in the expression of Ki-67 and p53. **Results:** Significant differences were found between the experiment and control groups in relation to the thickness of the mucosa in the jejunum (p=0.011), in the ileum (p<0.001) and in the colon (p=0.027). There was also a significant difference in relation to the height of the villus in the ileum (p<0.001) and the depth of the crypts in the jejunum (p0.001). The results indicated that there is a significant difference between the groups regarding the expression of Ki-67 in the colon (p<0.001). No significant differences were found between the groups regarding the expression of Ki-67 in the jejunum and ileum. In the P53 evaluation, negative nuclear staining was found in all cases.

Conclusion: The jejunojejunal deviation performed in the Roux-in-Y gastrojejunal bypass, predispose epithelial proliferative effects, causing an increase in the thickness of the mucosa, height of the villi and depth of the crypts of the jejunum, ileum and ascending colon.

HEADINGS - Jejunioleal bypass. Tumor suppressor protein p53. Ki-67 antigen. Obesity.



www.facebook.com/abcdrevista



www.instagram.com/abcdrevista



www.twitter.com/abcdrevista

Trabalho realizado no 1º Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Como citar esse artigo: Wendler E, Malafaia O, Ariede BL, Ribas-Filho JM, Czechko NG, Nassif PAN. As alterações epiteliais intestinais promovidas pelo bypass em Y-de-Roux podem explicar maior tendência a doenças colônicas em pacientes bariátricos. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2020;33(4):e1570. DOI: /10.1590/0102-672020200004e1570

Correspondência:

Paulo Afonso Nunes Nassif
E-mail: paulonassif@terra.com.br

Financiamento: Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES)

– Código de Financiamento 001.

Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 17/07/2020

Aceito para publicação: 22/09/2020

INTRODUÇÃO

As derivações intestinais revolucionaram o tratamento da obesidade mórbida pela sua viabilidade e resposta sustentada. Porém, estudos experimentais sugerem, após estas derivações, risco maior de câncer de cólon. A redução cirúrgica na área remanescente intestinal produz hiperplasia compensatória do intestino remanescente, a qual é proporcional à extensão do segmento removido. Os eventos subjacentes à esta resposta têm sido, em sua maioria, estudados no intestino de ratos, nos quais a enterectomia parcial aumenta a carcinogênese colorretal. Contudo, diferentemente, fenômenos da adaptação intestinal ocorrem no homem^{6,14,15}. Procedimentos disabsortivos permitem que quantidade maior de secreção biliopancreática - normalmente absorvida pelo intestino delgado - atinja o intestino grosso^{17,30} possibilitando situações anômalas. Os efeitos dos ácidos biliares sobre a carcinogênese no intestino grosso incluem diversos fatores^{16,21,26}. Contudo, ação importante concentra-se nos ácidos biliares por induzirem a proliferação celular, a qual desempenha papel crítico na carcinogênese dos cólons. Dietas enriquecidas com sais biliares e gordura influenciam positivamente na taxa de expressão do antígeno nuclear de proliferação celular - PCNA, refletindo efeito estimulatório direto sobre os colonócitos⁵. A taxa de proliferação de células cripticas colônicas encontra-se aumentada em pacientes submetidos à derivação jejunoleal para o tratamento de obesidade^{2,3,4}. A demonstração de que o aumento na concentração fecal de sais biliares pode aumentar a proliferação dos colonócitos é ainda controversa, como também o é, qual a magnitude da alteração metabólica destas células após operações disabsortivas. Ratos Sprague-Dawley submetidos à essa derivação demonstraram 33% de aumento na profundidade das criptas no terço médio dos cólons e no distal, 25%. Após a derivação, as células criptais no terço médio do intestino grosso dobraram, enquanto que no distal triplicaram. Dados existentes demonstram aumento sustentável e substancial na taxa de proliferação celular e adaptação do intestino grosso após a derivação jejunoleal^{1,24}.

Estudo em modelo animal sugere, após derivações jejunoleais, aumento do risco de câncer de cólon. Ele deve ocorrer devido ao aumento da inibição da apoptose, hiperproliferação das células criptais e hiperplasia das criptas^{8,12}. Como a hiperplasia colônica decorre deste conjunto de procedimentos, grande número de pacientes jovens e de meia-idade podem estar em risco de desenvolvimento de câncer do intestino grosso. Estes achados podem, no futuro, influenciar diretamente a prática cirúrgica contemporânea.

Após derivação jejunoleal experimental, o presente estudo tem como objetivos apresentar as alterações histológicas e imunistoquímicas que ocorrem no jejunum, íleo e cólon ascendente.

MÉTODO

O estudo foi realizado no Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição obedecendo-se os princípios éticos em experimentação animal preconizados na Lei Federal 11794 de 08/10/2008.

Foram utilizados 24 ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, rodentia mamalia) machos, com peso médio de 347 g divididos em dois grupos de 12 animais: controle e experimento. Ambos os grupos foram subdivididos em três subgrupos de quatro. O ciclo claro-escuro foi mantido artificialmente com períodos de 12 h, a temperatura entre 18-23° C e a umidade relativa do ar foi a própria do ambiente. Os animais receberam água e ração (Nuvilab CR1® Nuvital, Colombo, PR) ad libitum.

Anestesia foi realizada em todos os animais com o uso de cloridrato de quetamina (50-75 mg/kg) e xilazina (5-10 mg/kg) pela via subcutânea. Após tricotomia do abdome foi realizada incisão

abdominal mediana com aproximadamente 3 cm de extensão. O intestino delgado foi exposto e medido na sua totalidade. Realizou-se derivação jejunoleal através da anastomose laterolateral entre o intestino à 10 cm do ângulo duodenojejunal e o segmento do jejunum localizado à 60 cm da válvula ileocecal (Figura 1). As suturas intestinais foram realizadas com fios cirúrgicos de polipropileno 5-0 em plano único. Após, as alças intestinais foram re-introduzidas e a cavidade fechada por planos. Os ratos do grupo controle não foram submetidos à anastomose, mas somente à laparotomia e manipulação da cavidade.

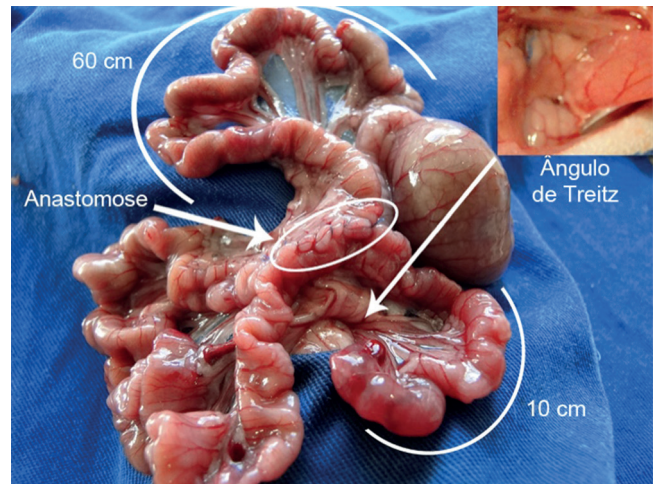


FIGURA 1 - Derivação jejunoleal através da anastomose laterolateral à 10 cm da flexura duodenojejunal (Treitz) até à anastomose laterolateral à 60 cm da válvula ileocecal

No pós-operatório, a analgesia foi realizada com aplicação intramuscular de buprenorfina na dose 0,01 a 0,05 mg/kg. A morte foi realizada em nove semanas por inalação de dióxido de carbono¹² e, após, o animal colocado em decúbito dorsal com fixação das patas por meio de elástico. Procedeu-se re-laparotomia mediana com exposição das alças intestinais. O jejunum excluído, o íleo terminal e o cólon ascendente foram preparados através de irrigação de sua luz com solução fisiológica para remoção dos resíduos fecais. Em seguida, foi instilada por cateter flexível solução fixadora de formalina a 10%. Após este preparo, procedeu-se ressecção segmentar do jejunum excluído, íleo terminal e cólon ascendente. No grupo controle realizou-se laparotomia com identificação dos segmentos intestinais e preparação idêntica ao grupo experimento para, depois, ser efetuada ressecção segmentar do jejunum proximal, íleo terminal e cólon ascendente.

No estudo histológico, os cortes para análise morfológica foram corados por H&E analisando-se a espessura da mucosa, altura dos vilos e profundidade das criptas. A medição foi realizada através do software Dino-Capture 2.0 previamente calibrado e, de cada caso, foram medidas três áreas representativas. Cortes para imunistoquímica foram submetidos aos seguintes anticorpos: p53 - clone SP-5 (Cell Marque, Rocklin, EUA), pré-diluído, incubado por 1 h e Ki-67 - clone SP-6 (BioSB, Santa Barbara, EUA), diluição 1:500, incubado por 1 h. A detecção foi realizada com sistema MACH4 (Biocare, Concord, EUA) com cromógeno DAB e contracoloração com hematoxilina. Controles externos positivos e negativos foram realizados em conjunto. Para análise das reações ao p53, foi considerada positiva coloração nuclear. As lâminas foram escaneadas em objetiva panorâmica (40x) e, em caso de negatividade, em 10 campos de 400x. Para as reações do Ki-67, foram contadas 200 células epiteliais da mucosa por toda a sua espessura e registrado o percentual de células positivas.

Análise estatística

Os resultados obtidos no estudo foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios-padrão

das três medidas efetuadas em cada unidade de observação. Para a comparação entre os grupos experimento e controle, foi considerado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa Statistica v.8.0. 40. Na avaliação do p53, foi encontrada coloração nuclear negativa em todos os casos. Assim, não foi efetuada análise estatística para esta variável.

RESULTADOS

Espessura da mucosa, altura dos vilos e profundidade das criptas

Para cada uma das variáveis histológicas testou-se a hipótese nula de que a média no grupo experimento era igual à do grupo controle vs. a hipótese alternativa de médias diferentes.

Na espessura da mucosa verificaram-se diferenças significativas; observou-se que, nos três locais, a média do grupo experimento era maior que a do controle com relação ao jejuno ($p = 0,011$), íleo ($p = 0,001$) e cólon ($p = 0,027$, Tabela 1).

Com relação à altura dos vilos, verificou-se diferença significativa quando comparados o íleo ao grupo controle ($p < 0,001$), com média do grupo experimento maior que a do controle (Tabela 2).

Com relação à profundidade das criptas, verificou-se diferença significativa quando comparados o jejuno ao grupo controle ($p < 0,001$), com média do grupo experimento maior que a do controle (Tabela 3).

Considerando-se a expressão do Ki-67 em cada local de avaliação e as diferenças entre os locais, testou-se a hipótese nula de que as médias eram iguais para os dois grupos, vs. a hipótese

alternativa de médias diferentes (Tabela 4, Figura 2). Os resultados indicaram que existe diferença significativa entre os grupos em relação à expressão do Ki-67 no cólon ($p < 0,001$) com expressão média maior do grupo controle do que no grupo experimento (médias 49,67 e 40,92, respectivamente). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação à expressão de Ki-67 no jejuno e no íleo.

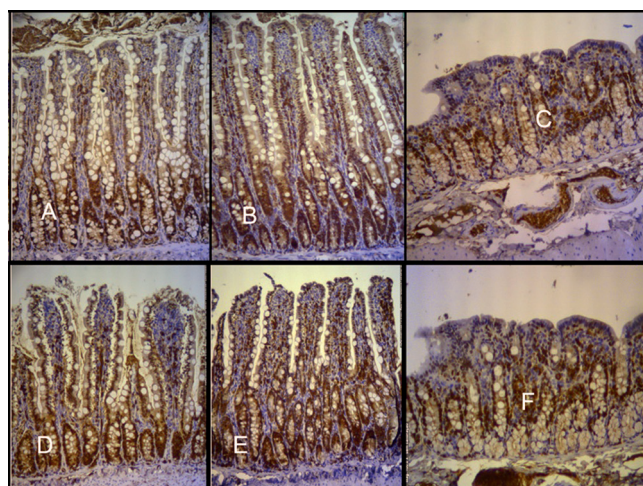


FIGURA 2 – Marcação comparada pela imunoistoquímica com Ki-67, com letras na figura representando respectivamente grupo experimento e controle: A e D) jejuno excluído; B e E) íleo terminal; C e F) cólon ascendente

TABELA 1 - Avaliação da espessura da mucosa do jejuno, íleo e cólon nos grupos experimento e controle

Variável Espessura da mucosa	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão	p
Jejuno	Controle	12	477,9	470,3	424,0	588,7	43,0	0,011
	Experimento	12	590,4	506,3	436,0	777,0	126,2	
Íleo	Controle	12	417,5	398,8	378,0	515,7	42,3	<0,001
	Experimento	12	528,1	522,7	420,0	53,9,0	52,0	
Cólon	Controle	12	212,5	205,7	182,7	274,7	26,7	0,027
	Experimento	12	240,9	241,0	158,7	279,7	31,8	

TABELA 2 - Avaliação da altura dos vilos do jejuno e do íleo nos grupos experimento e controle

Variável Altura dos vilos	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão	p
Jejuno	Controle	12	316,8	303,7	275,7	372,3	35,2	0,145
	Experimento	12	351,3	356,8	256,0	444,7	69,9	
Íleo	Controle	12	221,1	219,0	185,0	278,0	32,8	<0,001
	Experimento	12	314,8	309,7	240,3	372,3	37,8	

TABELA 3 - Avaliação da profundidade das criptas do jejuno e do íleo nos grupos experimento e controle

Variável Profundidade das criptas	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão	p
Jejuno	Controle	12	134,4	125,0	96,3	215,3	30,6	<0,001
	Experimento	12	239,1	232,7	152,3	347,3	59,8	
Íleo	Controle	12	196,6	198,0	117,7	251,7	39,1	0,280
	Experimento	12	213,2	219,8	150,0	266,7	34,0	

TABELA 4 - Expressão do Ki-67 do jejuno, do íleo e do cólon nos grupos experimento e controle

Variável	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão	p
Jejuno	Controle	12	40,92	39,50	35,00	52,00	4,93	<0,001
	Experimento	12	49,67	49,50	47,00	52,00	1,72	
Íleo	Controle	12	83,50	84,50	75,00	89,00	4,64	0,307
	Experimento	12	58,00	85,00	82,00	87,00	1,54	
Cólon	Controle	12	87,00	86,00	78,00	94,00	4,31	0,142
	Experimento	12	84,92	85,00	83,00	89,00	1,73	

Na avaliação do p53, foi encontrada coloração nuclear negativa em todos os casos. Sendo assim, não foi efetuada análise estatística para esta variável.

DISCUSSÃO

A derivação jejunoileal é modalidade de operação disabsortiva que apresenta baixa complexidade em sua realização em ratos. Scudamore, C.H. e Freeman, H.J.²⁸ realizaram a anastomose da derivação jejunoileal em 35 ratos Wistar à 35 cm da válvula ileocecal; entretanto, o local da secção do jejuno foi à 5 cm da flexura duodenojejunal para resultar em disabsorção de 50%. Na presente pesquisa a anastomose jejunojejunal foi realizada com o jejuno à 10 cm da flexura duodenojejunal e com o jejuno à 60 cm da válvula ileocecal, para avaliar as alterações histológicas após realização dessa anastomose, que também é utilizada na derivação gastrojejunal em Y-de-Roux em seres humanos. A diferença da distância no local da secção jejunal referida nos trabalhos provavelmente deve-se à diferença de peso dos animais; os ratos utilizados por Scudamore, C.H. e Freeman, H.J.²⁸ pesavam entre 140-160 g e neste estudo foi, em média, de 347 g.

Xu et al.³⁶ descreveram modelo experimental de derivação gástrica em ratos. Ambos os princípios fisiológicos que fundamentam as operações bariátricas foram utilizados: restrição e disabsorção. É reprodução mais fiel do mais frequente procedimento usado para o tratamento da obesidade em humanos; entretanto, devido à sua complexidade e à indisponibilidade em nosso meio de materiais de grampeamento mecânico para anastomoses, ele não foi utilizado no presente experimento.

Dentre os métodos para estudo das alterações morfológicas da mucosa colônica, quando expostas à maior exposição aos sais biliares, encontram-se: análise histológica simples^{7,18,20}, contagem da produção de tumores em intestino delgado e grosso submetidos à indução com carcinógeno^{6,13,28}, e histologia das criptas^{5,34}. Deve-se ressaltar a relação evidente entre o metabolismo dos sais biliares e a alteração da dinâmica do epitélio colônico. Estudos^{2,6,16,22,28,33,35,37}, já relataram que as operações disabsortivas exercem efeitos proliferativos sobre a mucosa colônica. Outros^{13,29,30} já discordam. Neste estudo não foi observado aumento significativo da proliferação celular no cólon ascendente do grupo experimento após derivação jejunojejunal. Já Sainsbury et al.²⁷ estudaram pacientes obesos submetidos ao bypass gástrico em Y-de-Roux e controles normais de IMC. Biópsias retais foram coletadas antes e seis meses após o procedimento. Antes dele os pacientes obesos tinham maior contagem de mitose de células epiteliais retais (aumentada em 73%, $p < 0,01$), maior área de cripta (aumentada em 36%, $p < 0,01$) e a ramificação das criptas era mais do que o dobro da comum em comparação com controles. No entanto, inesperadamente, após bypass gástrico com a significativa perda de peso resultante houve aumento adicional na mitose (75% maior que no pré-operatório, $p = 0,001$) e diminuição na apoptose ($p = 0,033$).

A importância da relação entre a proliferação celular e a carcinogênese é enfatizada^{25,33}. Ela já foi avaliada em pacientes com história médica prévia de um ou mais tumores colônicos. Tumores de 106 cólons sigmóide e 130 do ascendente de 246 pacientes foram submetidos à análise de marcação pelo Ki-67 para avaliação de proliferação. Os autores relataram que os pacientes com índices de marcação mais altos no terço superior em mucosa aparentemente normal do sigmóide - mas não no ascendente - tiveram com significância estatística mais tumores na colonoscopia de controle realizada dois anos após. Eles concluíram que os altos índices de marcação do Ki-67 no terço médio de mucosa de aparência normal do sigmóide indicam alto risco para o câncer colorretal. Segundo o modelo proposto por Fearon e Volgestein⁹, a carcinogênese colorretal inicia-se a partir de alterações proliferativas, e subsequentemente surgem alterações estruturais da mucosa. O papel desempenhado pela proliferação celular na transformação maligna e no subsequente crescimento dos tumores colorretais é complexa^{11,23}. Este estudo

não pôde afirmar indícios de carcinogênese, pois o p53 utilizado como marcador tumoral foi negativo em todos os casos e a proliferação celular no cólon ascendente foi menor no grupo experimento do que no controle.

A avaliação da proliferação celular é baseada na taxa de produção de células crípticas por vários métodos^{2,10,19}. Neste estudo utilizou-se o Ki-67 para essa proliferação e observou-se que não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à expressão deste marcador no jejuno e no íleo. No cólon houve diferença significativa entre os grupos em relação à expressão do Ki-67. Este resultado sugere que a anastomose jejunojejunal, que é realizada na derivação gastrojejunal em Y-de-Roux mantendo alça comum mais longa, sofre menor agressão dos efeitos proliferativos da bile e menor exposição aos sais biliares do que as derivações jejunoileais que apresentam alça comum mais curtas.

Sylvan et al.³⁰ avaliaram o risco de câncer colorretal após derivação jejunoileal em 30 mulheres operadas entre 11 e 17 anos antes. As biópsias foram retiradas do ceco, cólon ascendente, transversal, descendente, sigmóide e reto. Estas amostras foram submetidas à avaliação histológica e à análise de 49 anormalidades no DNA por citometria de fluxo. Os resultados não demonstraram aumento da atividade proliferativa da mucosa colônica do grupo submetido à operação. Nos trabalhos com animais, os períodos entre o procedimento cirúrgico e o sacrifício variaram amplamente: 32 semanas¹³, 30 semanas⁶ e apenas seis semanas²⁸. Apesar da diversidade de tempo, Kozoni et al.¹⁶ consideraram quatro semanas como o período correspondente aos estágios iniciais da carcinogênese. Diferentemente do estudo de Teixeira³¹, estes autores avaliaram a proliferação e apoptose das células epiteliais colônicas após instilação retal de ácido litocólico; relataram aumento do comprimento das criptas comparadas com as do grupo controle. Aqui neste estudo o período de nove semanas entre o procedimento cirúrgico e a morte dos animais foi escolhido por ter sido demonstrado através de referências que ele é suficiente para avaliar a presença de alterações histológicas relacionadas ao procedimento.

O lado direito dos cólons (ceco e cólon ascendente) é o mais suscetível aos efeitos proliferativos da bile por estar mais exposto aos sais biliares^{32,34}. Com base na resistência do ceco à indução de câncer, quando comparado aos outros segmentos colônicos, levantou-se a hipótese da analogia dele com o apêndice humano. Por estes motivos, em outro estudo³¹ o segmento escolhido para a análise da atividade proliferativa foi o cólon ascendente, o que também motivou sua aplicação nesta pesquisa.

Marcadores teciduais precisos possibilitam correlação com suscetibilidade da neoplasia a terapêuticos adjuvantes, fato ainda não estabelecidos.

A limitação deste estudo é que, na realidade, inexistem marcadores tumoral sérico ou tecidual ideal. A identificação de marcadores tumorais eficientes possibilitará o estabelecimento de aperfeiçoado patamar no tratamento dos pacientes portadores de neoplasias malignas colorretais. Enquanto marcadores mais específicos não existirem e a esperança é que venham a surgir em futuro próximo, o entendimento e a racional utilização dos marcadores disponíveis atualmente podem possibilitar alcançar resultados superiores na terapêutica dos tumores de cólon e de reto.

CONCLUSÕES

O desvio jejunojejunal realizado na derivação gastrojejunal em Y-de-Roux, predispõem efeitos proliferativos causando aumento da espessura da mucosa, altura dos vilos e profundidade das criptas do jejuno, íleo e cólon ascendente

REFERÊNCIAS

1. Afshar S et al. Biomarkers of Colorectal Cancer Risk Decrease 6 months After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg*. 2018 Apr;28(4):945-954. doi: 10.1007/s11695-017-2953-6.

2. Appleton, G.V.N.; et al. Rectal hyperplasia after jejunioleal bypass for morbid obesity. *Gut*, v.29, p.1544-1548, 1988.
3. Bacchi, C. E.; Gown, A. M. Detection of cell proliferation in tissue sections. *Braz J Med Biol Res*. v. 26, p. 677-87, 1993.
4. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013;62(6):933-47.
5. Barone, M.; et al. Demonstration of a direct stimulatory effect of bile salts on rat colonic epithelial cell proliferation. *Scand. J. Gastroenterol*. v.37, n.1, p.88-94, 2002.
6. Bristol, J.b.; Wells, M.; Williamson, R.C.N. Adaptation to jejunioleal bypass promotes experimental colorectal carcinogenesis. *Br. J. Surg*. v.71, n.2, p.123-126, 1984.
7. Danese S, Malesci A, Vetrano S. Colitis-associated cancer: the dark side of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2011;60(12):1609-10.
8. De Vogel, J.; et al. Dietary heme injures surface epithelium resulting in hyperproliferation, inhibition of apoptosis and crypt hyperplasia in rat colon. *Carcinogenesis*. v. 29, n. 2, p. 398-403, 2008.
9. Fearon E.R.; Volgstein, B. A genetic model of colorectal cancer tumorigenesis. *Cell*, n. 61, p. 759-767, 1990.
10. Fraccia, M.; et al. Serum bile acids, programmed cell death and cell proliferation in the mucosa of patients with colorectal adenomas. *Dig. Liver Dis*. n. 37, v. 7, p. 509-514, 2005.
11. Gilliland, R.; et al. Colorectal cell kinetics. *Br. J. Surg*. v.83, n.6, p.739-749, 1996.
12. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-45.
13. Hermanek, P.J.; Narisawa, T. Nitrosamine-induced colonic carcinogenesis in rats after jejunioleal bypass. *Hepatogastroenterology*. v. 31, n. 3, p. 133-134, 1984.
14. Ho GY, Wang T, Gunter MJ, et al. Adipokines linking obesity with colorectal cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Res*. 2012;72(12):3029-37.
15. Kant P, Sainsbury A, Reed KR, et al. Rectal epithelial cell mitosis and expression of macrophage migration inhibitory factor are increased 3 years after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) for morbid obesity: implications for long-term neoplastic risk following RYGB. *Gut*. 2011;60(7):893-901
16. Kozoni, V.; et al. The effect of lithocholic acid on proliferation and apoptosis during the early stages of colon carcinogenesis: differential effect on apoptosis in the presence of a colon carcinogen. *Carcinogenesis*, v.21, n.5, p.999-1005, 2000.
17. Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(1): e53916.
18. McFarland, R.J.; et al. Dysplasia of the colon after jejunioleal bypass. *Br. J. Surg*. v.74, n.1, p.21-22, 1987
19. Neves, L. R. O.; et al. Ki-67 and p53 in gastrointestinal stromal tumors-GIST. *Arq Gastroenterol*. v. 46, n. 2:116-20, 2009.
20. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*. 2010;11(1):19-30.
21. Nonino, CB, et al. Is there any change in phenotypic characteristics comparing 5 to 10 years of follow-up in obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass?. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, 2019, vol.32, no.3. ISSN 0102-6720
22. Nussrat F. L.; et al. Immunohistochemical Expression of Ki-67 and p53 in Colorectal Adenomas: A Clinicopathological Study. *Oman Med J*. v. 26, n. 4, p. 229-34, 2011.
23. Omata F, Deshpande GA, Ohde S, et al. The association between obesity and colorectal adenoma: systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(2):136-46.
24. Ottaviani, G.; et al. The prognostic value of cell proliferation in colorectal adenomas assessed with tritiated thymidine and anti-proliferating cell nuclear antigen. *Cancer Detect. Prev*. v.23, p.57-63, 1999.
25. Prizment AE, Anderson KE, Visvanathan K, et al. Association of inflammatory markers with colorectal cancer incidence in the atherosclerosis risk in communities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(2):297-307.
26. Ruiz-Mar G, et al. The one anastomosis gastric bypass technique: results after one year of follow-up. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, 2019, vol.32, no.4. ISSN 0102-6720
27. Sainsbury A, Goodlad RA, Perry SL, et al. Increased colorectal epithelial cell proliferation and crypt fission associated with obesity and roux-en-Y gastric bypass. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(6):1401-10
28. Scudamore, C.h.; Freeman, H.J. Effects of small bowel transection, resection, or bypass in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat intestinal neoplasia. *Gastroenterology*, v.84, n.4, p.725-731, 1983.
29. Sousa, W. A. Immunohistochemical evaluation of p53 and Ki-67 proteins in colorectal adenomas. *Arq Gastroenterol*. v. 49, n. 1, p. 35-40, 2012.
30. Sylvan, A.; et al. Colorectal cancer risk after jejunioleal bypass: dysplasia and DNA content in longtime follow-up of patients operated on for morbid obesity. *Dis. Colon Rectum*. v.35, n.3, p.245-248, 1992.
31. Teixeira HM, Ribas-Filho JM, Nassif PAN, Dietz UA, Henriques GS. Avaliação morfológica da mucosa do intestino grosso após derivação jejunioleal em ratos. *ABCD arq. bras. cir. dig* ; 19(4): 140-145, out.-dez. 2006.
32. Thomas, L.A.; et al. Bile acid metabolism by frsch human colonic contents: a comparison of caecal versus faecal sample. *Gut*, v. 49, p. 835-42, 2001.
33. Tilson, M. D.; Livstone, E. M. Early proliferative activity: its occurrence in the crypts of small bowel and colon after partial small-bowel resection. *Arch. Surg*. v. 115, n.12, p.1481-1485, 1980.
34. Williamson, R. C.; Rainey, J. B. The relationship between intestinal hyperplasia and carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol*. v. 104 (Suppl.), p. 57-76, 1984.
35. Wong WM, Mandir N, Goodlad RA, et al. Histogenesis of human colorectal adenomas and hyperplastic polyps: the role of cell proliferation and crypt fission. *Gut*. 2002;50(2):212-7.
36. Xu, Y.; et al. Gastric bypass model in obese rats to study metabolic mechanisms of weight loss. *J. Surg. Res*. v.107, n.1, p.56-63, 2002.
37. Zilberstein B, Santo MA, Carvalho, MH. Critical analysis of surgical treatment techniques of morbid obesity. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, 2019, vol.32, no.3. ISSN 0102-6720