MAURICE YOUSSEF FRANCISS

**PAPEL DA EXCLUSÃO DUODENAL NA REGULAÇÃO DOS NÍVEIS
GLICÊMICOS EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 SUBMETIDOS A
GASTRECTOMIA COM RECONSTRUÇÃO EM Y DE ROUX POR
CÂNCER GÁSTRICO**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências.

Programa de Ciências em
Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Bruno Zilberstein

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Franciss, Maurice Youssef

Papel da exclusão duodenal na regulação dos níveis
glicêmicos em pacientes diabéticos tipo 2
submetidos a gastrectomia com reconstrução em Y de
Roux por câncer gástrico / Maurice Youssef Franciss.

-- São Paulo, 2018.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Bruno Zilberstein.

Descritores: 1.Glicemia 2.Diabetes mellitus
3.Neoplasias gástricas 4.Cirurgia bariátrica
5.Gastrectomia 6.Anastomose em-Y de Roux

USP/FM/DBD-316/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, José e Ivete, meus grandes heróis, por todo apoio e incentivo dados a mim durante minha formação; ao meu querido irmão, Nazih, que tanto me estimulou na vida universitária, e à minha irmã, Giselle, sempre presente nas minhas realizações.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Bruno Zilberstein, grande médico e cirurgião, modelo a ser seguido; pelas oportunidades, ensinamentos e paciência durante a orientação e revisão desta dissertação.

Ao Professor Doutor Ivan Cecconello pelo apoio e pela acolhida na Disciplina de pós-graduação de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia.

Ao Doutor Leandro Cardoso Barchi, colega e amigo, pela parceria e pela contribuição durante a elaboração do texto.

Ao Doutor Marcus Fernando Kodama Pertille Ramos pelo auxílio durante a execução do projeto e compartilhamento de parte dos dados aqui usados.

Aos Professores Marco Aurélio Santo, Ulysses Ribeiro Jr., Carlos Alberto Malheiros pelas orientações e sugestões fornecidas durante o exame de qualificação.

À Enfermeira MSc. Carol González, pesquisadora da Clínica Gastromed, pelo auxílio na coleta de dados, revisão da literatura e indispensável ajuda na elaboração deste estudo.

À Enfermeira Cynthia Chiaradia, pesquisadora do Serviço de Cirurgia de Estômago, Duodeno e Intestino Delgado do ICHC-FMUSP, pela contribuição durante a coleta de dados.

Aos funcionários do Departamento de Gastroenterologia da Divisão de Clínica Cirúrgica II da FMUSP pelo suporte e orientações recebidas e, em especial, à Sra. Vilma Libério, secretária da Pós-graduação em Ciências em Gastroenterologia FMUSP pelo auxílio no processo de submissão do projeto ao Comitê de Ética.

Ao Estatístico MSc. Bernardo dos Santos da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo pelo assessoramento na análise dos dados.

Ao Prof. Me. Carlos José Lazzarini Mendes, respeitado cirurgião e exímio anatomista, pela contribuição científica a este trabalho.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Altenfelder Silva pelo incentivo e motivação para a realização deste estudo.

Aos professores e amigos do grupo de parede abdominal da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Sérgio Roll, Hamilton Brasil Ribeiro, Paulo Henrique F. de Barros, pelo apoio incondicional.

***“Agora isto não é o fim, nem sequer é o começo do fim.
Mas é talvez o fim do começo...”***

Winston Churchill

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP. Parte IV (Vancouver). Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, (Coordenadora), Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

RESUMO

FRANCISS MY. *O papel da exclusão duodenal na regulação dos níveis glicêmicos em pacientes diabéticos tipo 2 submetidos a gastrectomia com reconstrução em Y de Roux por câncer gástrico* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: a cirurgia bariátrica tem se mostrado efetiva no tratamento de comorbidades relacionadas à obesidade como o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), sugerindo que mecanismos além da perda de peso estão envolvidos. Diversos estudos têm atribuído a melhora da regulação glicêmica à secreção de incretinas pelo intestino distal, devido ao estímulo da rápida passagem de alimento por esta região; outra hipótese confere o resultado à exclusão do intestino proximal, porém detalhes dos mecanismos de ação e do seu papel em indivíduos não obesos ainda precisam ser esclarecidos. Indivíduos com DM2 operados por motivos diferentes da obesidade representam adequado modelo para analisar resultados clínicos da exclusão duodenal. **OBJETIVO:** analisar a mudança da glicemia em pacientes diabéticos submetidos a gastrectomia total ou subtotal com derivação em Y de Roux por câncer gástrico. **PACIENTES E MÉTODOS:** estudo observacional, analítico, tipo coorte com abordagem retrospectiva, desenvolvido em duas instituições públicas de saúde no município de São Paulo, aprovado por comitê de ética em pesquisa. Foram verificados os prontuários físicos e eletrônicos, com respeito às variáveis demográficas (sexo, idade) e clínicas (comorbidades, Índice de Massa Corpórea-IMC, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e uso de medicamentos) antes da operação (T0) e um ano após (T1). A amostra foi composta por 129 pacientes acima de 18 anos, com diagnóstico de DM2 e Adenocarcinoma gástrico, submetidos a gastrectomia com reconstrução em Y de Roux. Foram excluídos 26 pacientes por falta de acompanhamento ou óbito antes de um ano de pós-operatório; a amostra de análise (n=103) foi representada por 50,5% (n=52) de mulheres e 49,5% homens (n=51), com idade média de $65,5 \pm 9,57$ anos (41-89 anos). A distribuição do IMC foi de 25 a 30 kg/m² em 44,7% (n=46), abaixo de 25 kg/m² em 38,8% (n=40) e maior que 30 kg/m² em 16,5% (n=17). A gastrectomia subtotal foi realizada em 79,6% (n=82) dos pacientes. Para a análise estatística, usaram-se medidas de tendência central, teste t de Student e regressão logística com o modelo CART. **RESULTADOS:** após um ano de pós-operatório, a média de glicemia diminuiu de 147,6 mg/dL (T0) para 134 mg/dL (T1) (p=0,046), porém 70% dos pacientes com glicemia >100 no T0 permaneceram com o mesmo valor no T1. A hemoglobina glicada não teve mudança significativa (7,5% no T0 vs 7,0% no T1, p=0,988). A média do IMC diminuiu de 26,5 kg/m² (T0) para 24,3 kg/m² (T1) (p< 0,001). Após um ano, 6,7% (n=6) tiveram suspensão da medicação com resolução do DM2 e 11,2% (n=10) diminuíram a medicação hipoglicemiante, enquanto que, em 60,7% (n=54), permaneceu inalterada e, em 21,4% (n=19), piorou. Os pacientes com IMC entre 30-35 kg/m² foram os que tiveram melhor resposta em relação à normalização dos níveis glicêmicos. O modelo de regressão logística mostrou como preditores da mudança na medicação a idade (<62,5 anos) e o IMC (>30,2 kg/m²) com valor preditivo 71,4%. **CONCLUSÕES:** o estudo demonstrou que não houve melhora da glicemia nos pacientes com DM2 submetidos a gastrectomia total ou subtotal com reconstrução em Y Roux, com IMC abaixo de 30 kg/m², nem foram observadas evidências que corroborem a Teoria do Intestino Proximal. Há indícios de que a

cirurgia possa influenciar o controle glicêmico quando o IMC é $>30 \text{ kg/m}^2$ e a idade, inferior a 62,5 anos.

Descritores: glicemia; diabetes mellitus; neoplasias gástricas; cirurgia bariátrica; gastrectomia; anastomose em-Y de Roux.

ABSTRACT

FRANCISS MY. *The role of duodenal exclusion in the regulation of glycemic levels in type 2 diabetic patients submitted to gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction by gastric cancer* [dissertation]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2018.

INTRODUCTION: Bariatric surgery has been shown to be effective in the treatment of obesity-related comorbidities such as Type 2 Diabetes Mellitus (DM2), suggesting that mechanisms in addition to weight loss are involved. Several studies have attributed the improvement of glycemic regulation to the secretion of incretins in the distal intestine, due to the stimulation of the fast passage of food by this region. Another hypothesis confers the result to the exclusion of the proximal intestine; however, details of the mechanisms of action and their role in non-obese individuals have yet to be clarified. Individuals with DM2 operated for other reasons than obesity, represent an adequate model to analyze clinical outcomes of duodenal exclusion. **AIM:** to analyze the glycemia changes in diabetic patients submitted to total or subtotal gastrectomy with Roux-en-Y derivation for gastric cancer. **PATIENTS AND METHODS:** An observational, analytical, cohort study with a retrospective approach, developed in two public health institutions in the city of São Paulo, approved by a research ethics committee. The physical and electronic charts concerning to demographics (sex, age) and clinical variables (comorbidities, Body Mass Index (BMI), fasting glycemia, glycated hemoglobin and medication use) were checked before surgery (T0) and one year after (T1). The sample consisted of 129 patients over 18 years of age, diagnosed with DM2 and Gastric Adenocarcinoma, who underwent gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction. Twenty-six patients were excluded due to lack of follow-up or death before one year of postoperative; the analysis sample (n=103) was represented by women 50.5% (n=52) and 49.5% men (n=51), with a mean age of 65.5 years (SD=9.57; 41-89 years). The distribution of BMI was 25 to 30 kg/m² in 44.7% (n=46), below 25 kg/m² in 38.8% (n=40) and greater than 30 kg/m² in 16.5 % (n=17). Subtotal gastrectomy was performed in 79.6% (n=82) of the patients. Statistical analysis used central tendency measures, Student's t-test and logistic regression with the CART model. **RESULTS:** After one year of postoperative, mean glucose levels decreased from 147.6 mg/dL (T0) to 134 mg/dL (T1) (p=0.046), but 70% of patients with glycemia > 100 at T0, remained with the same value in T1. Glycated hemoglobin had no significant change (7.5% in T0 vs. 7.0% in T1, p=0.988). The mean BMI decreased from 26.5 kg/m² (T0) to 24.3 kg/m² (T1) (p <0.001). After one year, 6.7% (n=6) had discontinuation of the medication with the resolution of DM2, and 11.2% (n=10) decreased the hypoglycemic medication, while in 60.7% (n=54) there no was change, and in 21.4% (n=19) it worsened. Patients with BMI between 30-35 kg/m² were the ones that had the best response regarding the normalization of glycemic levels. The logistic regression model showed predictors of change in medication, age (<62.5 years) and BMI (> 30.2 kg/m²) with a predictive value of 71.4%. **CONCLUSIONS:** The study demonstrated that there was no improvement of glycemia in patients with DM2 who underwent total or subtotal gastrectomy with Roux-in-Y reconstruction, with a BMI below 30 kg/m². No evidence was found corroborating the theory of the proximal intestine. There are indications that surgery may influence glycemic control when BMI > 30 kg/m² and age less than 62.5 years.

Descriptors: blood glucose; diabetes mellitus; stomach neoplasms; bariatric surgery; gastrectomy; Roux-en-Y anastomosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tipos de cirurgia bariátrica mais utilizados.	25
Figura 2 - Ação dos entero-hormônios GLP-1 e GIP sobre o pâncreas, cérebro e demais órgãos da economia.	30
Figura 3 - Modificações anatômicas na derivação em Y de Roux e efeitos nos entero-hormônios.	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação do Estado Nutricional segundo o Índice de Massa Corpórea.....	19
Tabela 2 - Peptídeos hormonais envolvidos na regulação do apetite e da glicemia e sua mudança após BGYR.	27
Tabela 3 - Mudança no tratamento de hipoglicemiantes em diabéticos com câncer gástrico e pós-operatório de um ano de gastrectomia, por categoria de IMC. São Paulo, 2017.....	49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Associação entre a mudança no IMC e o tipo de gastrectomia em diabéticos com câncer gástrico após um ano de pós-operatório. São Paulo, 2017. ...	46
Gráfico 2 - Distribuição do IMC, da glicemia e da hemoglobina glicada antes e um ano após a gastrectomia total ou subtotal em pacientes com DM2 e adenocarcinoma gástrico. São Paulo, 2017.....	48
Gráfico 3 - Associação entre o IMC e os níveis de glicose antes da gastrectomia total ou subtotal e um ano após, em pacientes com DM2 e adenocarcinoma gástrico. São Paulo, 2017.	50
Gráfico 4 - Associação entre o IMC e os níveis de hemoglobina glicada antes da gastrectomia total ou subtotal e um ano após, em pacientes com DM2 e adenocarcinoma gástrico. São Paulo, 2017.....	51
Gráfico 5 - Curva ROC da diminuição da glicose pelo IMC no Tempo 0 em pacientes com DM2 e adenocarcinoma gástrico.	52
Gráfico 6 - Preditores da mudança no tratamento medicamentoso após um ano de gastrectomia total ou subtotal em pacientes com DM2 e adenocarcinoma gástrico. São Paulo, 2017.	53
Gráfico 7 - Associação entre o IMC e as complicações pós-operatórias em indivíduos diabéticos com câncer gástrico após um ano de gastrectomia. São Paulo, 2017.	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
DGYR	Derivação gástrica em Y de Roux
DBP	Derivações Biliopancreáticas
CART	<i>Classification and Regression Tree</i>
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
GIP	Peptídeo insulínico dependente
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
GV	Gastrectomia Vertical
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
OMS	Organização Mundial da Saúde
OXM	Oxyntomodulina
PYY	Peptídeo YY
RI	Resistência Insulínica
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
T0	Tempo 0 (<i>Baseline</i>)
T1	Tempo 1 (Após um ano)
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	OBESIDADE.....	19
1.2	DIABETES MELLITUS	20
1.3	O DIABETES MELLITUS E A OBESIDADE	21
1.4	CIRURGIA BARIÁTRICA.....	22
1.4.1	Técnicas de Cirurgia Bariátrica	22
1.4.1.1	Derivação gástrica em Y de Roux (DGYR).....	22
1.4.1.2	Derivações Bileopancreáticas (DBP).....	23
1.4.1.2.1	<i>Técnica de Scopinaro</i>	<i>23</i>
1.4.1.2.2	<i>Desvio Duodenal (Duodenal Switch)</i>	<i>23</i>
1.4.1.3	Banda Gástrica Ajustável (BGA)	23
1.4.1.4	Gastrectomia Vertical (GV).....	24
1.5	CIRURGIA METABÓLICA	26
1.5.1	Hormônios envolvidos na perda de peso e controle da glicemia	27
1.5.1.1	Grelina	27
1.5.1.2	Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)	28
1.5.1.3	Peptídeo insulínico dependente (GIP)	28
1.5.1.4	Oxyntomodulina (OXM)	28
1.5.1.5	Peptídeo YY (PYY).....	28
1.5.1.6	Amilina.....	29
1.5.1.7	Insulina	29
1.5.1.8	Adipocinas	29
1.5.1.8.1	<i>Leptina.....</i>	<i>29</i>
1.5.1.8.2	<i>Adiponectina.....</i>	<i>29</i>
1.6	TEORIAS QUE EXPLICAM OS EFEITOS DA CIRURGIA METABÓLICA NO DM2.....	30
1.6.1	Teoria do Intestino Proximal - <i>Foregut</i>.....	31
1.6.2	Teoria do Intestino Distal - <i>Hindgut</i>.....	32
1.7	CONSENSO INTERNACIONAL SOBRE CIRURGIA METABÓLICA NO DM2.....	33

1.8	OBESIDADE, DIABETES MELLITUS E CÂNCER	34
1.9	PERFIL DOS PACIENTES COM DM2 E CÂNCER GÁSTRICO	36
2	OBJETIVOS	40
2.1	OBJETIVO GERAL.....	40
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
3	METODOLOGIA	42
3.1	TIPO DE ESTUDO	42
3.2	LOCAL DO ESTUDO.....	42
3.3	PROCEDIMENTOS ÉTICOS.....	42
3.4	POPULAÇÃO	42
3.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	42
3.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	43
3.7	PROCEDIMENTOS DE COLETA.....	43
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
3.9	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	43
4	RESULTADOS	46
5	DISCUSSÃO	56
5.1	EFEITOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA / METABÓLICA	57
6	CONCLUSÕES	64
	REFERÊNCIAS	66
	ANEXOS.....	73

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 OBESIDADE

A obesidade é problema de saúde pública, sendo considerada a doença do século XXI, com crescimento exponencial. Atualmente é a responsável pela morte de 2,8 milhões de pessoas com sobrepeso ou obesidade no mundo inteiro, por ano¹. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde¹, em 2016, foi registrado 1,9 bilhão de adultos (>18 anos) com sobrepeso no mundo e, entre eles, 650 milhões com obesidade, acometendo 39% da população adulta, dos quais 13% têm obesidade. No Brasil, estima-se que 82 milhões de pessoas tenham índice de massa corpórea (IMC) maior que 25 kg/m², indicando que aproximadamente 60% dos brasileiros têm sobrepeso ou obesidade².

De acordo com a relação entre o peso e a altura (IMC), a obesidade é classificada conforme a *Tabela 1*, abaixo, utilizando-se esta classificação, como critério, entre outras variáveis, para diagnóstico e definição de tratamento.

Tabela 1 - Classificação do Estado Nutricional segundo o Índice de Massa Corpórea

IMC (kg/m ²)	Estado Nutricional
< 18.5	Baixo Peso
18,5-24,9	Peso Normal
25,0-24,9	Pré-Obesidade
30,0-34,9	Obesidade Classe I
35,0-39,9	Obesidade Classe 2
>40	Obesidade Classe 2I

Fonte: Tradução livre e adaptação de: *WHO Nutritional Status*³

A obesidade atinge indiscriminadamente países desenvolvidos e em desenvolvimento. A OMS estima que, em 2015, aproximadamente 2,3 bilhões de

adultos estavam com sobrepeso e 700 milhões, com obesidade mórbida¹. Além disso, estima-se que a obesidade custou 210 bilhões de dólares (US\$) apenas nos EUA⁴. Entre os fatores que culminaram no alto índice de obesidade mencionam-se sedentarismo, alimentação rica em gorduras e carboidratos⁵.

Esta enfermidade está relacionada ou, ainda, determina inúmeras comorbidades que podem levar à diminuição da sobrevida. Indivíduos com sobrepeso ou obesidade têm risco aumentado para Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), osteoartrite, dislipidemia, Doença Coronariana (DC), infarto, Colecistopatia Calculosa (CCC), Apneia do Sono (AS), problemas respiratórios e câncer⁶.

1.2 DIABETES MELLITUS

O Diabetes Mellitus (DM) é definido como grupo de distúrbios metabólicos caracterizado por hiperglicemia crônica independentemente de sua etiologia. As principais complicações relatadas são a retinopatia diabética, doença renal crônica, doenças cardiovasculares, maior susceptibilidade às infecções, neuropatia diabética e atraso na cicatrização de feridas⁷.

Em 2010, sua prevalência global era estimada em 6,4% da população adulta (20-70 anos), com probabilidade de aumento para 7,7% em 2030⁸. Atualmente cerca de 422 milhões de pessoas em todo o mundo são acometidas pelo DM2, sendo responsável por 5,2% de óbitos (5ª principal causa de morte)⁹. A Índia é considerada a capital mundial dos portadores de DM2 com prevalência de 8,7%, sendo responsável por cerca de 18,5% da população mundial de indivíduos com DM2¹⁰. Cerca de 90% dos indivíduos com DM2 têm sobrepeso ou são obesos¹¹. Vinte e três por cento das pessoas com obesidade mórbida têm DM2, porém apenas 8% são diagnosticadas. O custo total do diabetes foi estimado em 2013 em pelo menos US\$ 245 bilhões, US\$ 176 bilhões em custos diretos e US\$ 69 bilhões em perda de produtividade nos Estados Unidos de América¹⁰.

O DM2 é considerado, na atualidade, uma endemia de alto impacto em países em desenvolvimento, onde vivem cerca de dois terços das pessoas diagnosticadas

no mundo. A OMS a cataloga como uma das quatro doenças não transmissíveis prioritárias⁹. No Brasil, como país emergente, o comportamento epidemiológico da doença nas últimas décadas caracterizou-se pela elevação exponencial da incidência, em função do aumento da população idosa e da prevalência de obesidade e sedentarismo, equiparando-se ao desafio das doenças infectocontagiosas⁷.

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD, existem no país atualmente 12.054.827 pessoas diabéticas⁷. De acordo com o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (SUS)¹² do Brasil, no setor público, foram diagnosticadas 1.036.007 pessoas no período de janeiro de 2008 a abril de 2015, com maior incidência na região Sudeste (35% dos casos), seguida pela região Nordeste (31% dos casos); no Estado de São Paulo, foram diagnosticados 164.010 casos no mesmo período.

1.3 O DIABETES MELLITUS E A OBESIDADE

A obesidade, principalmente a gordura visceral, está associada ao aumento da concentração sérica de ácidos graxos livres que reduzem a sensibilidade da insulina nas regiões dos músculos e fígado. Esta resistência insulínica (RI) possui papel central na etiologia do DM2¹³, exacerbando anormalidades metabólicas como hiperinsulinemia, hiperglicemia e dislipidemia. Além disso, obstaculiza o manejo clínico do DM2 e torna mais difícil o tratamento medicamentoso¹⁴.

A etiologia desta condição não está totalmente esclarecida. Inúmeras teorias metabólicas, hemodinâmicas e hormonais foram propostas para explicar a RI nesses indivíduos. No entanto, em associação à RI, o defeito da secreção de insulina é pré-requisito para o desenvolvimento do DM2. Consequentemente, lipotoxicidade e glicotoxicidade podem iniciar e perpetuar um círculo vicioso responsável por essa deterioração metabólica. O DM2 geralmente ocorre numa fase tardia da obesidade e é precedido por anos de intolerância à glicose.

A progressão para DM2 acontece com a incapacidade das células Beta do pâncreas em manter os altos níveis de secreção de insulina em resposta ao aumento prévio dos níveis de glicose sérica, em face à RI.^{13,15,16}

A perda de peso em pacientes obesos com DM2 melhora a RI¹⁷. Portanto, o tratamento inicial para estes pacientes envolve tradicionalmente dieta e perda de peso associadas à prática de atividades físicas. No entanto, a restrição na ingestão calórica é frequentemente ineficaz na manutenção da perda de peso.^{11,14} O tratamento médico convencional permite apenas parcialmente o controle glicêmico sérico e a redução de eventos cardiovasculares⁷. O manejo clínico pode ser desafiador nos pacientes obesos, existindo uma série grande de medicamentos orais, além da insulinoterapia¹⁶.

1.4 CIRURGIA BARIÁTRICA

Nesse contexto, surge a cirurgia bariátrica como a terapêutica mais eficaz no tratamento da obesidade mórbida. Na Figura 1, podem ser observadas as características anatômicas das modificações feitas nos quatro principais tipos mais empregados de cirurgia bariátrica.

1.4.1 Técnicas de Cirurgia Bariátrica

Entre as opções para o tratamento cirúrgico da obesidade, dispomos das técnicas restritivas, disabsortivas e mistas (*Figura 1*).

1.4.1.1 Derivação gástrica em Y de Roux (DGYR)

A derivação gástrica em Y de Roux (*Figura 1.A*) é a operação bariátrica mais realizada no mundo, sendo considerada a cirurgia padrão ouro. Foi desenvolvida em meados de 1960, após observações na perda de peso em pacientes com gastrectomia subtotal por úlceras pépticas⁵. A técnica consiste na confecção de uma neocâmera gástrica de aproximadamente 50 a 70 mL, sendo a maior parte do estômago e do duodeno exclusas. A neocâmera gástrica é anastomosada com uma alça exclusiva de intestino delgado em Y de Roux de cerca de 80/150 cm de extensão anastomosada com a alça biliar a 50/80 cm a partir do Ângulo de Treitz. O alimento passa pela neocâmera gástrica, percorrendo a alça alimentar de 80 a 150 cm conforme a opção técnica, até entrar em contato com o suco pancreático e secreção biliar provenientes

da alça biliar. Esta operação atua na resolução ou melhora do DM2, induzindo a remissão em mais de 80% dos casos¹⁸.

1.4.1.2 Derivações Bileopancreáticas (DBP)

Duas técnicas cirúrgicas se destacam nessa categoria⁵ (*Figura 1.B*):

1.4.1.2.1 Técnica de Scopinaro

Consiste na realização de gastrectomia parcial com reservatório gástrico de cerca de 200 -250 mL que é anastomosado a uma alça ileal a cerca de 250 cm da válvula ileocecal. A alça biliar é anastomosada a cerca de 50 a 70 cm da válvula ileocecal. Sua principal ação consiste na chegada dos nutrientes mais rapidamente ao intestino distal. É um procedimento misto, ou seja, restritivo e altamente disabsortivo e sua principal complicação é a desnutrição em longo prazo.

1.4.1.2.2 Desvio Duodenal (*Duodenal Switch*)

Consiste na realização de Gastrectomia Vertical associada a desvio intestinal, anastomosando-se uma alça ileal a 250 cm da válvula ileocecal ao coto duodenal cerca de 2 cm abaixo do piloro gastroduodenal. A alça biliar, à semelhança da técnica de Scopinaro, é anastomosada a cerca de 50 a 70 cm da válvula ileocecal.

Ambas as técnicas de derivação biliopancreática (BPD) mostram-se efetivas, levando à remissão do DM2 em cerca de 98,9% dos casos¹⁴.

1.4.1.3 Banda Gástrica Ajustável (BGA)

A banda gástrica ajustável (*Figura 1.C*) consiste na restrição da ingestão alimentar por meio de uma bandagem que circunda a parte superior do estômago próximo à transição esôfago gástrica, criando uma bolsa de aproximadamente 50 a 80 mL. A BGA é inflada com solução salina através de portal localizado no subcutâneo e interligado à mesma por meio de um cateter, aumentando ou diminuindo essa

restrição.

Essa técnica é puramente restritiva, com alta taxa de reengorda e baixo índice de deficiência de minerais e vitaminas, e tem como complicação mais frequente a esofagite de refluxo e mesmo o megaesôfago. Tem pouco efeito na resolução ou melhora do DM2.

1.4.1.4 Gastrectomia Vertical (GV)

A GV (*Figura 1.D*) consiste na remoção de parte do antro gástrico, curvatura maior do estômago e fundo gástrico, com redução do reservatório gástrico para cerca de 250 mL. É uma técnica restritiva, com crescente utilização no mundo, devido a sua aparente facilidade de realização, bem como à diminuição das deficiências em nutrientes, uma vez que não interfere no trânsito intestinal. Resulta em taxas de emagrecimento semelhantes às demais técnicas e taxa significativa de remissão e melhora do DM2. Porém, nessa técnica, existe uma maior tendência ao refluxo gastroesofágico.

Figura 1 - Tipos de cirurgia bariátrica mais utilizados.

A. Derivação Gástrica em Y de Roux	B. Derivação Biliopancreática
<p>Diagrama anatômico da Derivação Gástrica em Y de Roux. O estômago é dividido longitudinalmente, e o jejuno é interposto entre as duas partes, criando um 'Y' gástrico. A porção distal do estômago é anastomosada ao jejuno. O íleo terminal é anastomosado ao terminal do jejuno. A ilustração mostra o estômago em tons de rosa e o jejuno em tons de amarelo.</p>	<p>Diagrama anatômico da Derivação Biliopancreática. O estômago é dividido longitudinalmente, e o jejuno é interposto entre as duas partes. O íleo terminal é anastomosado ao terminal do jejuno. A ilustração mostra o estômago em tons de rosa e o jejuno em tons de amarelo.</p>
C. Banda Gástrica Ajustável	D. Gastrectomia Vertical
<p>Diagrama anatômico da Banda Gástrica Ajustável. Uma banda ajustável é colocada ao redor do estômago, criando uma pequena bolsa gástrica superior. A ilustração mostra o estômago em tons de rosa e a banda em tons de amarelo.</p>	<p>Diagrama anatômico da Gastrectomia Vertical. O estômago é dividido longitudinalmente, e o jejuno é interposto entre as duas partes. O íleo terminal é anastomosado ao terminal do jejuno. A ilustração mostra o estômago em tons de rosa e o jejuno em tons de amarelo.</p>

Fonte: Adaptado de Carvalho MH¹⁹ (autorizado pelo autor).

1.5 CIRURGIA METABÓLICA

Verifica-se que os pacientes diabéticos e obesos, quando operados, melhoram os níveis glicêmicos e a hemoglobina glicada e, para muitos deles, é sugerida a suspensão da medicação hipoglicemiante. Surge, a partir dessa observação, o conceito de cirurgia metabólica, que é definida como procedimento cirúrgico bariátrico que permite controle duradouro dos fatores de riscos metabólicos, perda de peso adequada, contribuindo para melhora da obesidade e do DM2¹⁷.

Segundo vários estudos²⁰⁻²³, em 80% a 100% dos pacientes tratados com DGYR e BPD, houve controle dos níveis séricos de glicose, hemoglobina glicosilada e insulina.

Contudo os mecanismos envolvidos na diminuição da glicemia são motivo de grande discussão na literatura. Indubitavelmente, a perda de peso tem papel essencial nessa melhora, mas não deve ser fator isolado.^{21,23,24}

1.5.1 Hormônios envolvidos na perda de peso e controle da glicemia

Os entero-hormônios estão caracterizados a seguir^{25,26}. A função deles na modulação glicêmica e no apetite está demonstrada na Tabela 2.

Tabela 2 - Peptídeos hormonais envolvidos na regulação do apetite e da glicemia e sua mudança após BGYR.

Peptídeos hormonais	Origem	Efeito no apetite	Efeito na glicemia	Níveis após DGYR
Grelina	Células X/A do estômago	Aumento	Aumento	Diminuição
GIP	Células K do duodeno	Nenhum	Aumento	Conflitante
GLP-1	Células L do Íleo distal	Diminuição	Diminuição	Aumento
PYY	Células L do Íleo distal	Diminuição	Diminuição	Aumento
OXM	Células L do Íleo distal	Diminuição	Não está claro	Aumento*
Amilina	Células β pancreáticas	Diminuição	Diminuição	Diminuição**
Insulina	Células β pancreáticas	Diminuição	Diminuição	Diminuição**
Leptina	Tecido Adiposo	Diminuição	Não está claro	Diminuição**
Adiponectina	Tecido Adiposo	Nenhum	Diminuição	Aumento
*Poucos estudos **Os níveis hormonais são reduzidos, mas a glicemia diminui devido à melhora na sensibilidade				

Fonte: Tradução livre e adaptação de HAGE PM et al.²⁶

1.5.1.1 Grelina

É um peptídeo de 28 aminoácidos, secretado pelas células enteroendócrinas X/A -like do fundo gástrico. Os níveis plasmáticos dobram antes da alimentação e

diminuem uma hora após. A grelina aumenta os níveis de hormônio do crescimento-GH, cortisol e epinefrina, três contrarreguladores da ação insulínica^{25,26}.

1.5.1.2 Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

É um peptídeo de 30 aminoácidos, secretado pelas células L do íleo distal em resposta à ingestão alimentar. Estimula as células betapancreáticas, regulando a liberação insulínica; inibe a secreção de glucagon e retarda o esvaziamento gástrico^{25,26}. Suas funções sistêmicas estão esquematizadas na Figura 2.

1.5.1.3 Peptídeo insulínico dependente (GIP)

É um peptídeo de 42 aminoácidos secretado pelas células K do duodeno e jejuno proximal em resposta à ingestão alimentar e está aumentado nos indivíduos obesos; favorece a hiperglicemia; influi diretamente no metabolismo da glicose por dificultar a ação da insulina nos adipócitos. Promove a deposição de gordura nos tecidos e inibe a lipólise^{25,26}. Suas funções sistêmicas estão esquematizadas na Figura 2.

1.5.1.4 Oxyntomodulina (OXM)

É um peptídeo de 37 aminoácidos derivado do glucagon e está presente nas células L do intestino distal. Retarda o esvaziamento gástrico e reduz a secreção exócrina pancreática, diminuindo a fome²⁶.

1.5.1.5 Peptídeo YY (PYY)

É um peptídeo de 36 aminoácidos secretado pelas células L do intestino distal que ativa o neuropeptídeo Y2 no hipotálamo e reduz a fome. Também diminui a secreção da Grelina. O PYY é baixo em obesos²⁶.

1.5.1.6 Amilina

É um peptídeo de 37 aminoácidos potencializador da ação da insulina. Retarda o esvaziamento gástrico, diminui o glucagon, tem efeito sinérgico com a leptina e PYY no controle da fome em indivíduos obesos²⁶.

1.5.1.7 Insulina

É um peptídeo de 53 aminoácidos secretado pelas células betapancreáticas. Aumenta a absorção de glicose nas células, diminuiu a gliconeogênese e promove a formação de glicogênio²⁶.

1.5.1.8 Adipocinas

São citocinas celulares e sinalizadoras de mecanismos moleculares, secretadas pelo tecido adiposo com efeitos múltiplos no metabolismo. Existem mais de 50 subtipos, os dois mais relacionados com a homeostase glicêmica são a **leptina** e **adiponectina**, ambos estão também relacionados com o metabolismo dos carboidratos²⁶.

1.5.1.8.1 Leptina

É um peptídeo de 167 aminoácidos, secretado pelos adipócitos e é proporcional à massa gorda, regula o apetite, o peso e o gasto energético. Seu papel no controle glicêmico ainda é indefinido, sugerindo aparente ação oxidativa e diminuindo a resposta das células β -pancreáticas²⁶.

1.5.1.8.2 Adiponectina

É um peptídeo de 244 aminoácidos, sendo o mais abundantemente secretado pelos adipócitos; regula a sensibilidade insulínica devido ao fato de estimular a ação oxidativa. Aumenta com a perda de peso e reduz a gliconeogênese²⁶.

Figura 2 - Ação dos entero-hormônios GLP-1 e GIP sobre o pâncreas, cérebro e demais órgãos da economia.

Fonte: Traduzido e adaptado de: SEINO Y²⁵.

1.6 TEORIAS QUE EXPLICAM OS EFEITOS DA CIRURGIA METABÓLICA NO DM2

A evidenciação da ação entero-hormonal veio levantar a hipótese da influência do intestino delgado na liberação hormonal, com a elaboração da Teoria do “Intestino Proximal” e Teoria do “Intestino Distal”. Vários procedimentos cirúrgicos passaram a ser realizados com essa finalidade.

Como foi já assinalado, sabe-se que o íleo é o responsável pela secreção de hormônios que influenciam a produção e secreção de insulina pelo pâncreas, com especial destaque das incretinas GLP-1 e PYY. Essa premissa constitui a Teoria do Intestino Distal ou *Hindgut Hypothesis*. Alternativamente, existe outra hipótese, na qual se atribui a supressão da secreção de fatores anti-incretínicos, presentes em pacientes com DM2 por um hormônio enteroinsular desconhecido, à exclusão da passagem dos nutrientes pelo duodeno e jejuno proximal, constituindo a Teoria do Intestino Proximal ou *Foregut Hypothesis*.^{27,28}

Vários estudos²⁹⁻³² têm demonstrado que a cirurgia bariátrica tem efeitos benéficos sobre o DM2 em pacientes obesos, mesmo nos de classe I (IMC 30,0-34,9

kg/m²), nos quais foi observado que não só a restrição gástrica e a perda de peso influenciaram na resolução do diabetes, reforçando o papel entero-hormonal.

1.6.1 Teoria do Intestino Proximal - *Foregut*

Esta teoria propõe que a exclusão do intestino proximal elimina o estímulo de secreção de hormônios com função anti-incretínica, gerados pela absorção normal de nutrientes no duodeno, que promoveriam a resistência à insulina e os efeitos diabetogênicos³².

Rubino *et al.*²⁸ realizaram estudo experimental em ratos tipo Goto-Kakizaki, não obesos, com DM2, submetidos a dois procedimentos cirúrgicos: Derivação Duodeno-Jejunal (DJB), que preserva o estômago e exclui o intestino proximal, e a Gastrojejunostomia (GJ), que consiste em uma conexão entre o estômago e a primeira porção do jejuno, sem excluir a passagem do alimento pelo duodeno. Em segundo momento cirúrgico, os animais submetidos a DJB foram reoperados para restabelecer o trânsito pelo duodeno proximal e aqueles submetidos a GJ foram convertidos a exclusão duodenal, de maneira a observar os efeitos sobre o comportamento do diabetes.

Os resultados mostraram que o contato do alimento com o intestino proximal foi componente crítico na tolerância à glicose nos ratos com DM2, antes de serem submetidos a cirurgia; estes animais, quando submetidos a DJB, tiveram melhor tolerância à glicose ($p < 0.001$), com níveis inferiores de glicose de jejum durante nove meses (antes de perda significativa de peso) em relação ao grupo controle. A melhora na homeostase da glicose nos animais operados de GJ só foi observada quando reoperados com exclusão duodenal. Os níveis de ingestão alimentar e de peso foram similares entre os grupos experimentais^{28,33}.

Na época da sua publicação, este estudo²⁸ foi o grande responsável pela criação da Teoria do Intestino Proximal e todos os demais estudos seguintes sobre essa teoria foram embasados nas suas constatações.

1.6.2 Teoria do Intestino Distal - *Hindgut*

Nessa teoria, procura-se explicar a melhora do DM2 pela chegada mais rápida de nutrientes ao intestino distal, aumentando a secreção de sinais neuroendócrinos que melhorariam a homeostase glicêmica, por causa da liberação de incretinas como o *Glucagon-Like peptide 1* (GLP-1), secretado pelas células L do intestino distal em resposta ao estímulo gerado pelos nutrientes³⁴.

Uma explicação adicional que apoia esta teoria é que qualquer operação que elimine o controle pilórico do conteúdo gástrico resultará na estimulação do peristaltismo intestinal e na chegada rápida do alimento à porção mais distal do intestino delgado. Isso porque o piloro gastroduodenal controla o esvaziamento gástrico por meio da sua sinalização por osmorreceptores duodenais que evitam a saída de alimento do estômago até as concentrações das secreções biliares e pancreáticas diminuírem³⁴.

Na *Figura 3*, procura-se ilustrar a ação entero-hormonal desencadeada pela chegada rápida do bolo alimentar ao intestino distal - Teoria do Intestino Distal - *Hindgut*.

Figura 3 - Modificações anatômicas na derivação em Y de Roux e efeitos nos entero-hormônios.

Fonte: Tradução livre e adaptação de: CAREY K³⁵; HAGE PM *et al.*²⁶

1.7 CONSENSO INTERNACIONAL SOBRE CIRURGIA METABÓLICA NO DM2

O consenso internacional sobre cirurgia metabólica para pacientes com DM2 foi desenvolvido entre 2015 e 2016, por delegados de 48 associações de diabetes provenientes dos cinco continentes (incluída a SBD); entre os participantes, 75% foram representantes clínicos não cirurgiões, com o objetivo de diminuir o conflito de interesses³⁶. Para sua realização, foi utilizada a metodologia de classificação de Prática Baseada na Evidência e o Método Delphi para tomada de decisões no painel de *experts*. Foram consideradas como cirurgias metabólicas a Derivação Gástrica com Y de Roux (DGYR), a Gastrectomia Vertical (GV), a Banda Gástrica Ajustável (BGA) e a Derivação Biliopancreática (BPD).

As recomendações sobre os efeitos da cirurgia metabólica em comparação ao tratamento não cirúrgico (mudança no estilo de vida e tratamento farmacológico), no que tange ao controle glicêmico, foram baseadas em ensaios clínicos aleatorizados nível I; já a durabilidade do controle glicêmico, a segurança cirúrgica e a diminuição

do risco cardiovascular foram verificadas em ensaios clínicos aleatorizados e estudos observacionais de alta qualidade.

O nível de acordo entre os participantes variou de 82% a 100%, estabelecendo que a cirurgia metabólica seja recomendada para pacientes com DM2 com obesidade classe 2I (IMC ≥ 40 kg/m²) e classe 2 (IMC 35-39.9 kg/m²) quando a glicemia não é controlada pelo estilo de vida e o tratamento farmacológico. Em pacientes com IMC entre 30-34,9 kg/m², a cirurgia deve ser considerada quando o tratamento clínico não obteve bom controle glicêmico. Este consenso permitiu a inclusão da cirurgia metabólica nos algoritmos de tratamento do paciente diabético^{36,37}.

Nos indivíduos magros com DM2, ainda não há consenso sobre a indicação da cirurgia metabólica. Nesses casos, o critério da equipe multidisciplinar, em conjunto com o paciente, deve decidir caso a caso a indicação. Desta forma, haveria necessidade de melhor entender esses mecanismos.

1.8 OBESIDADE, DIABETES MELLITUS E CÂNCER

Foi estimado que 20% dos cânceres têm mecanismos moleculares causais em comum com a obesidade e o Diabetes Mellitus³⁸, com especial influência nos cânceres de endométrio, mama e cólon⁶.

É sabido que a idade avançada, parâmetros antropométricos como IMC, gordura corporal e visceral, junto com fatores relacionados com o estilo de vida (dieta e atividade física), são fatores de risco tanto para o aparecimento de tumores quanto para o aumento de peso. Isso explica o crescimento preocupante da prevalência de obesidade e DM2, em paralelo ao grande número de casos de câncer¹.

Aproximadamente 18% dos indivíduos com câncer têm DM preexistente no momento do diagnóstico³⁹. Segundo as Sociedades Americanas de Diabetes e de Câncer em consenso publicado em 2010⁴⁰, o DM estaria associado ao incremento nas taxas de câncer de fígado, pâncreas, endométrio, colo, reto, bexiga e mama e com a diminuição de câncer de próstata, nada sendo especificado quanto ao câncer gástrico.

Análise combinatória de metanálises de estudos epidemiológicos publicados nos últimos dez anos⁴¹ relata que as pessoas com IMC >30 kg/cm² têm risco relativo

de 1,13 (95% IC 1,03-1,24) vez mais de desenvolver câncer de estômago, em comparação com pessoas com IMC menor. O mesmo estudo reportou risco relativo de desenvolver câncer de estômago de 1,09 (0,98-1,22) vez mais entre pacientes com DM2 e de 2,30 (1,10-4,10) vezes entre pacientes com DM1, destacando a influência do tipo de diabetes no risco de desenvolver esse tipo de câncer.

Os mecanismos bioquímicos comuns que explicam esta associação são as vias de sinalização celular ativadas por: hiperglicemia, hiperinsulinemia, resistência à insulina, somatomedinas (*IGFs-Insulin-like growth factors*), proteínas de ligação ao IGF, estresse oxidativo, alterações endócrinas e do funcionamento dos hormônios sexuais, *sex hormone-binding globulin* (SHBG), inflamação de baixo grau, mudanças no sistema imunológico^{40,42}.

A hiperglicemia contribui diretamente para o crescimento de tumores, pois as células tumorais captam mais glicose devido a uma alteração adaptativa que lhes permite ter maior número de transportadores de glicose tipo GLUT1 e GLUT4 (mediado por insulina). A glicose aumenta o crescimento tumoral, estimulando a liberação de fatores de crescimento como a insulina, os IGFs-1 e o fator de crescimento epidérmico (EGF). Por outro lado, o metabolismo celular alterado pela alta concentração de glicose intracelular gera maior produção de espécies reativas de oxigênio, que, por sua vez, produzem mutações genéticas⁴¹.

Considera-se a hiperinsulinemia um fator contribuidor devido ao efeito mitogênico direto da insulina e das somatomedinas (IGFs) nas células, aumentado no estado pré-diabético ou no tratamento insulínico, em que os níveis de insulina são altos; porém, ainda é controverso seu papel específico e isolado em diversos tipos câncer⁴¹.

Devido ao papel da hiperglicemia e a hiperinsulinemia no desenvolvimento de tumores, surgiu a hipótese da influência dos medicamentos hipoglicemiantes na incidência do câncer. Os resultados sugerem que a metformina está relacionada com diminuição na taxa de incidência⁴³ e a insulina com seu aumento. Porém ainda há controvérsias⁴⁴.

Por outro lado, alterações no "secretoma"⁴¹ adiposo também têm sido reconhecidas como fatores associados ao risco de câncer em pessoas obesas e diabéticas, caracterizadas pelo aumento da leptina e diminuição da adiponectina. A

leptina, além de regular o metabolismo energético através do seu efeito no hipotálamo, estimula o crescimento, a migração e a invasão celular, contribuindo para o crescimento tumoral *in vivo* e *in vitro*. A adiponectina, ao contrário, tem efeitos antiproliferativos, sendo assim, sua diminuição está associada ao desenvolvimento tumoral⁴¹.

O estado inflamatório crônico tem sido identificado na obesidade e no DM2; o aumento na produção de fatores pró-inflamatórios como a Interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α) está associado ao desenvolvimento tumoral, uma vez que aumenta a proliferação, sobrevivência e acúmulo de mutações celulares. A alteração no funcionamento do sistema imune humoral e na função do sistema de complemento contribui na diminuição da vigilância imunológica, favorecendo o aparecimento de cânceres^{41,45}.

1.9 PERFIL DOS PACIENTES COM DM2 E CÂNCER GÁSTRICO

O paciente com DM2 e câncer gástrico, dependendo do estadiamento e tipo histológico do câncer, pode sofrer mudanças no padrão alimentar em consequência do tratamento, que impacta significativamente o controle glicêmico. Diversos medicamentos quimioterápicos são reconhecidos por aumentar a glicemia em pacientes com tumores sólidos, colocando em risco o controle glicêmico⁴⁶.

Estudo de coorte prospectivo longitudinal de 12 semanas⁴⁷, feito com 18 adultos previamente diagnosticados com DM2 e diversos tipos de câncer, em tratamento ambulatorial com quimioterapia intravenosa, reportou que a taxa de complicações (infecções, internações, morte) foi maior em 2,17 vezes quando o paciente tinha tratamento com insulina e 3,85 vezes quando tinha mais de cinco anos com o diagnóstico de DM2.

O mesmo estudo reportou que o aumento na HbA1c no início do estudo foi fator preditor de infecção (OR 2,26), hospitalização (OR 1,61), redução ou interrupção da quimioterapia (OR 1,61) e eventos adversos (OR 1,67). Outros preditores foram o sexo masculino para os eventos adversos (RR 1,5) e infecções (RR 2,08); o IMC para a interrupção do tratamento (OR 1,19) e tratamento com insulina para infecção, hospitalização (RR 2,60) e eventos adversos (RR 2,17)⁴⁷.

Esses dados permitem inferir que os desfechos clínicos do tratamento oncológico podem estar comprometidos devido ao DM2 e seu tratamento. O controle glicêmico também pode estar comprometido nos pacientes com câncer em tratamento ativo, uma vez que alguns quimioterápicos e corticoides usados no controle de efeitos secundários podem causar hiperglicemia.

Como agravante do estado clínico dos pacientes com diabetes, obesidade e câncer, revisão sistemática com metanálise³⁹ identificou o DM como fator associado ao aumento da mortalidade de pacientes com câncer de várias origens, por aumento na taxa de complicações, pois o controle glicêmico é negligenciado devido à importância que recebe a doença oncológica sobre o DM2, tanto pelos profissionais quanto pelos pacientes na sua aderência ao tratamento.

Adicionalmente aos efeitos mencionados, os tumores gástricos têm influência sobre os hormônios gastrointestinais como a grelina, que se apresenta diminuída^{45,48}, principalmente em estádios mais avançados do câncer e nos tumores gástricos proximais; similar ao efeito observado após a GV, DGYR ou Gastrectomia total, em que a exclusão ou retirada do fundo gástrico compromete a secreção desse hormônio.

A diminuição da grelina promove menor ingestão alimentar, favorecendo a perda de peso, desejável no paciente obeso, porém não no paciente magro com câncer, uma vez que dificulta a ingestão alimentar.

Outro hormônio comprometido nos pacientes com câncer gástrico é o cortisol, que é altamente liberado em estados de estresse, como o período pós-operatório imediato (aumentado já nas primeiras três horas) e estádios avançados de doença tumoral com metástase linfonodal e caquexia⁴⁵. O cortisol induz hipercatabolismo, que aumenta os níveis de glicose circulante via gliconeogênese e resistência periférica à insulina.

Ao mesmo tempo, a adiponectina está diminuída nos pacientes com obesidade e também nos pacientes com câncer gástrico. Além disso, está associada à progressão do tumor, segundo estudo de Ishikawa, que analisou um coorte prospectivo comparando 23 pacientes com câncer gástrico e 52 indivíduos saudáveis, destacando essa associação nos casos de tumores proximais⁴⁸.

O efeito combinado das alterações nos entero-hormônios e o cortisol, em especial em pacientes magros com câncer gástrico, é semelhante ao da síndrome

metabólica nos obesos. Em síntese, o paciente com câncer gástrico e DM2 submetido a gastrectomia total ou subtotal apresenta compromisso entero-hormonal por duas vias: o câncer e a cirurgia, mudando seu perfil de controle metabólico da glicose.

Nesse sentido, os pacientes não obesos ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$), com DM2, submetidos a gastrectomia total ou subtotal e reconstrução em Y de Roux no tratamento de câncer gástrico têm as condições clínicas para o estudo do impacto da exclusão do duodeno proximal da gastrectomia por motivos diferentes à obesidade³⁶. Como, em todos esses pacientes, há exclusão do trânsito duodenal, caso exista participação da exclusão do intestino proximal na regulação glicêmica, haverá melhora do diabetes demonstrada por um mais adequado controle da glicemia nesses pacientes.

Além disso, a reconstrução em Y de Roux, quando realizada, cria uma alça alimentar não superior a 70 cm, o que faz de fato com que não haja um fenômeno disabsortivo significativo, nem uma grande dissociação entre a chegada do alimento e sua interação com o conteúdo biliopancreático, com certamente menor participação do intestino distal na liberação entero-hormonal.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a mudança da glicemia em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, submetidos a gastrectomia total ou subtotal com derivação em Y de Roux por câncer gástrico, após um ano da operação.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a associação entre as variáveis clínicas e a evolução da glicemia.
- Analisar se há mudança no uso de medicamentos para o tratamento da DM2.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo observacional, analítico, tipo coorte, não concorrente com abordagem retrospectiva.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado em duas instituições de saúde especializadas, localizadas no município de São Paulo: o Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICHC-FMUSP) e o Instituto do Câncer de São Paulo "Octavio Frias de Oliveira" (ICESP-HCFMUSP).

3.3 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP e pela Comissão de Ética em Pesquisa em Humanos da FMUSP, n. 1.486.299, por meio da Plataforma Brasil, sob registro CAAE n. 06282012.4.0000.0068.

3.4 POPULAÇÃO

A população foi composta pelos pacientes diagnosticados com câncer gástrico e Diabetes Mellitus tipo 2, submetidos a gastrectomia total ou subtotal com derivação intestinal em Y de Roux, no período de 2001 a 2016.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Maiores de 18 anos.
- Pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma gástrico submetidos a gastrectomia total ou subtotal com reconstrução em Y de Roux.
- Pacientes com diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus tipo 2 (antes da cirurgia).

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Realização de ressecção de outras vísceras associada a gastrectomia.
- Óbito pós-operatório com menos de um ano da operação.
- Perda de seguimento antes do primeiro ano do pós-operatório.

3.7 PROCEDIMENTOS DE COLETA

Foram coletados dados dos prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes selecionados. As variáveis registradas foram as demográficas (sexo, idade) e clínicas (comorbidades, IMC, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e uso de medicamentos) antes da cirurgia (T0) e um ano após (T1).

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram organizados e codificados em Microsoft Excel Office 2016[®]. A análise estatística foi realizada com o *software* R 3.4.1 (R Core Team, 2017). Para a análise descritiva, usaram-se medidas de tendência central (média e mediana) e de distribuição (porcentagem). Foram aplicados os testes t pareado e Anova para a comparação de grupo, teste exato de Fisher e de McNemar para análise de tabelas de contingência na análise de variáveis nominais, curva ROC para avaliação de ponto de corte e regressão logística não paramétrica com o modelo de *Classification and Regression Tree* (CART), que se fundamenta em regras de classificação baseadas em árvore de decisão, para encontrar as associações entre as variáveis³⁸. O nível de significância considerado foi de 5%.

3.9 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi composta por 129 pacientes, com diagnóstico de DM2 e adenocarcinoma gástrico, submetidos a gastrectomia com reconstrução em Y de Roux. Excluíram-se 26 pacientes por falta de acompanhamento ou óbito antes do 1º ano de pós-operatório. Foram analisados então os prontuários de 103 pacientes, sendo 52 (50,5%) do sexo feminino e 51 (49,5%) do masculino, com idade média de $65,5 \pm 9,57$ anos (mín. 41 e máx. 89 anos).

Com respeito ao adenocarcinoma gástrico, os pacientes foram estadiados como IA (36,9%, n=38), IB (10,7%, n=11), II (1,9% n=2), IIA (13,6%, n=14), IIB (6,8% n=7), IIIA (9,7% n=10), IIIB (9,7% n=10), IIIC (3,9% n=4), IV (6,8% n=7) (TNM, 2010).

Quanto às comorbidades, 66% eram portadores de hipertensão arterial, além de DM2. A distribuição do IMC foi de 38,8% (n=40) para IMC <25 kg/m², 44,7% (n=46) de 25 a 30 kg/m² e de 16,5% (n=17) entre 30 e 35 kg/m².

Em nenhum paciente foi realizado quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. Quanto ao tipo de cirurgia, 79,6% (n=82) foram submetidos a gastrectomia subtotal e 20,4% (n=21) a gastrectomia total.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

O acompanhamento das variáveis clínicas, após um ano de pós-operatório, foi possível em 93,2% dos pacientes em relação ao IMC, em 85,4% quanto a glicemia, em 50,5% no caso da hemoglobina glicada e a mudança nos medicamentos foi analisada em 86,4% dos pacientes.

Quando a amostra foi dividida por categorias de IMC ($<25 \text{ kg/m}^2$; de 25 a 30 kg/m^2 e de 30 e 35 kg/m^2), os grupos foram diferentes quanto ao peso ($p<0,001$). A média de idade ($p=0,2609$), glicemia ($p=0,9139$) e hemoglobina glicada ($p=0,3393$) no T0 foram similares entre eles.

Quando observada a associação entre a mudança do IMC e o tipo de gastrectomia, foi evidenciada maior diminuição do IMC nos pacientes submetidos a gastrectomia total em comparação aos submetidos a gastrectomia subtotal, com diferença significativa ($p=0,025$), conforme ilustra o *Gráfico 1*.

Gráfico 1 - Associação entre a mudança no IMC e o tipo de gastrectomia em diabéticos com câncer gástrico após um ano de pós-operatório. São Paulo, 2017.

Dinâmica do IMC segundo tipo de gastrectomia no T0 e no T1, dados expressos em médias.

Observou-se diminuição significativa (teste t pareado), em relação ao IMC após um ano de pós-operatório ($p < 0.001$), saindo do T0 com média de $26,46 \pm 4,30 \text{ kg/m}^2$ (IC 95% 26,40-26,95) para IMC médio de $24,32 \pm 4,39 \text{ kg/m}^2$ (IC 95% 23,10-25,05) no T1; (Gráfico 2. A).

Os pacientes com IMC acima 30 kg/m^2 no T0 (média de $33,8 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$) tiveram discreta diminuição do IMC para $32,3 \pm 1,8 \text{ kg/m}^2$ no T1; destes pacientes 35,3% ($n=6$) tiveram diminuição do IMC abaixo de 30 kg/m^2 no T1, sem diferença estatística ($p=0.1573$). Resultado similar aconteceu nos pacientes com IMC abaixo de 30 kg/m^2 no T0 (média de $26,5 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$), nos quais também houve discreta diminuição no T1: $24,3 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$, sem diferença estatística ($p=0.1573$).

Com respeito aos parâmetros clínicos do controle do DM2, glicemia e hemoglobina glicada (Gráfico 2.B e C), a glicemia, em média, diminuiu de $147,58 \pm 53,20 \text{ mg/dL}$ (IC 95% 132,50-152,00) no T0 para $133,96 \pm 66,35 \text{ mg/dL}$ (IC 95% 113,00-133,50) no T1, com diferença estatisticamente significativa $p=0,046$ (teste t pareado). Já a hemoglobina glicada não se mostrou diferente quando comparados ambos os tempos de análise ($p=0,988$), com média de $7,48 \pm 2,08\%$ (IC 95% 6,55-8,05) no T0 e $7,00 \pm 1,72\%$ no T1 (IC 95% 6,40-7,30), o que evidencia o pouco controle glicêmico dos pacientes no primeiro ano de pós-operatório.

Gráfico 2 - Distribuição do IMC, da glicemia e da hemoglobina glicada antes e um ano após a gastrectomia total ou subtotal em pacientes com DM2 e adenocarcinoma gástrico. São Paulo, 2017.

Dados indicativos da distribuição das variáveis clínicas no T0 e T1 de análise, expressos Boxplot com mediana, média e quartis. Os gráficos inferiores ilustram a superposição dos dados em ambos os momentos de análise. A. IMC; B. Glicemia C. Hemoglobina glicada.

Dos pacientes que, no T0, apresentaram glicemia >100 mg/dL (84,9%, n=73), em 30,1% (n=22), a glicemia diminuiu para valores <100 mg/dL e 69,9% (n=51) mantiveram-se com a glicemia > 100 mg/dL no T1, com diferença estatística (p=0,01955).

Os medicamentos para o DM2 em uso permaneceram *inalterados* para 60,67% dos pacientes (n=54) e verificou-se *aumento na utilização das medicações hipoglicemiantes* em 21,35% deles (n=19); dos 84 pacientes acompanhados quanto à medicação, 6,14% (n=6) pararam a medicação hipoglicemiante e 8,4% (n=10) diminuíram a medicação. No restante dos pacientes, não houve mudança na utilização das medicações hipoglicemiantes.

Quando analisada esta mudança nos pacientes agrupados por categorias de IMC, foi observado que, em todos os grupos, a maior porcentagem de pacientes manteve seu tratamento hipoglicemiante inalterado, porém, na categoria de 30-35 kg/m², 31,25% (n=5) dos pacientes tiveram melhora no seu tratamento, proporção superior em comparação às outras categorias conforme ilustra a Tabela 3 (p=0,01).

Tabela 3 - Mudança no tratamento de hipoglicemiantes em diabéticos com câncer gástrico e pós-operatório de um ano de gastrectomia, por categoria de IMC. São Paulo, 2017.

Categorias de IMC	Inalterada		Melhorou		Piorou		Resolução	
	N	%	N	%	N	%	N	%
< 25 kg/m ²	21	61,76	2	5,88	11	32,35	0	0,00
25 a 30 kg/m ²	25	64,10	3	7,69	5	12,82	6	15,38
30-35 kg/m ²	8	50,00	5	31,25	3	18,75	0	0,00

Distribuição das proporções dos pacientes por categoria de IMC e sua mudança no tratamento hipoglicemiante no T1. Teste exato de Fisher p=0.001.

Ao analisar a associação entre o IMC como variável contínua ou categórica (<25; 25-30,>30 kg/m²) e os indicadores clínicos do DM2 glicose e Hb1Ac, não foi evidenciada nenhuma tendência com significância estatística, como pode ser observado na Figura 6 e na Figura 7.

O comportamento dos níveis glicêmicos, no decorrer do pós-operatório, em relação ao IMC antes da cirurgia e um ano após, mostrou-se semelhante (p=0,2616) (Gráfico 3. A); quando analisadas as categorias do IMC com respeito à glicemia, foi observado um comportamento estatístico similar (p=0,1618) (Gráfico 1. B), porém, nos

gráficos de *boxplot*, fica em evidência aparente melhora da glicemia no T1 quando o IMC >25 kg/m².

Gráfico 3 - Associação entre o IMC e os níveis de glicose antes da gastrectomia total ou subtotal e um ano após, em pacientes com DM2 e adenocarcinoma gástrico. São Paulo, 2017.

Dados indicativos da associação entre o IMC e a glicose no T0 e T1 de análise, ilustrada em gráfico de dispersão (A) e Boxplot com mediana, média e quartis (B).

A hemoglobina glicada mostrou-se similar em ambos os tempos de avaliação em relação ao IMC como dado contínuo ($p=0,6970$) e como dado categórico

($p=0,1786$) (Gráfico 4. A e B). Nos *boxplots*, observa-se diminuição na hemoglobina glicada quando o IMC >25 (categorias de IMC 25-30 e >30 kg/m²) e verificou-se aumento no T1 quando o IMC <25 kg/m².

Gráfico 4- Associação entre o IMC e os níveis de hemoglobina glicada antes da gastrectomia total ou subtotal e um ano após, em pacientes com DM2 e adenocarcinoma gástrico. São Paulo, 2017.

Dados indicativos da associação entre o IMC e a hemoglobina glicada no T0 e T1 de análise, ilustrada em gráfico de dispersão (A) e *Boxplot* com mediana, média e quartis (B).

Foi realizada curva ROC para verificar a sensibilidade e especificidade dos níveis de glicose com base no IMC do T0, ilustrado no Gráfico 5. O ponto de corte com melhor precisão foi 24 (66,28%) com valor preditivo positivo de 73,3%, valor preditivo negativo de 50% e área sob a curva de 0,588, considerada como baixa; o que significa que, quando o IMC for acima de 24 kg/m², existe 59% de probabilidade de a glicemia diminuir no T1.

Gráfico 5 - Curva ROC da diminuição da glicose pelo IMC no Tempo 0 em pacientes com DM2 e adenocarcinoma gástrico.

Curva ROC para diminuição da glicose no T1, pelo ponto de corte 24 kg/m² no IMC.

Após regressão logística com modelo de árvore de decisão CART, foram identificados como preditores da mudança no tratamento medicamentoso do DM2 no T1 a idade, o IMC e a glicemia no T0. Quando a idade foi <62,5 anos e o IMC > 30,2 kg/m², houve diminuição dos hipoglicemiantes no T1, conforme ilustra a Gráfico 6. O valor preditivo do modelo para este resultado foi de 71,43%. Quando a idade foi >62,5 anos, não houve mudança no uso de hipoglicemiantes, com valor preditivo de 71,01%. Particularmente, quando a idade foi <62,5 anos, o IMC >30,2 kg/m² e a glicemia >140,5 mg/dL no T0, houve piora ou aumento do uso de hipoglicemiantes, com valor preditivo de 46,15. O modelo completo teve valor preditivo de 67,42%.

Gráfico 6 - Preditores da mudança no tratamento medicamentoso após um ano de gastrectomia total ou subtotal em pacientes com DM2 e adenocarcinoma gástrico. São Paulo, 2017.

Árvore de CART indicando modelo de regressão logística que determina os preditores da mudança no tratamento medicamentoso do DM2.

No que tange às complicações, 28,1% (n=29) dos pacientes desenvolveram alguma complicação no pós-operatório imediato, entre as quais as mais frequentes foram a fístula gastroentérica (8,7%, n=9) e as complicações da ferida operatória (5,8%, n=6). Segundo a classificação Clavien-Dindo³⁹, as complicações estiveram distribuídas em Grau I: 1,9% (n=2), Grau 2: 8,7% (n=9), Grau 2Ib: 13,6% (n=14), Grau IVa: 2,9% (n=3) e Grau IVb: 1% (n=1).

Como achado adicional, foi evidenciado que, quanto maior o IMC no pré-operatório (T0), maior o índice de complicações pós-operatórias (T1), como ilustra a Gráfico 7 a seguir.

Gráfico 7 - Associação entre o IMC e as complicações pós-operatórias em indivíduos diabéticos com câncer gástrico após um ano de gastrectomia. São Paulo, 2017.

Complicações	Tempo	N	Média IMC kg/m ²	Mediana kg/m ²
Não	T0	71,6% (n=73)	25,83 ± 3,86	25,5
	T1	70,5% (n=67)	24,43 ± 4,55	24,2
Sim	T0	28,4% (n=29)	28,07 ± 5,01	27,1
	T1	29,5% (n=28)	24,16 ± 4,10	23,1

A. Quadro com dados expressos em médias, medianas do IMC no T0 e no T1 segundo o aparecimento de complicações no pós-operatório. B. Gráfico ilustrando o comportamento do IMC, segundo o tempo e as complicações. Anova para medidas repetidas p=0,001.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Como se sabe, a obesidade é a endemia do século XXI e a DM2, uma de suas consequências mais graves e de alto custo. A cirurgia bariátrica veio abrir uma perspectiva duradoura tanto no tratamento da obesidade quanto no DM2. Esta constatação permitiu o surgimento do termo “Cirurgia Metabólica” e das teorias que explicam este fenômeno, uma vez que o DM2 melhorava já nos primeiros dias de pós-operatório, mesmo sem uma perda de peso significativa.

Ambas as teorias, do intestino proximal - *foregut* e do intestino distal - *hindgut*, destacam o papel dos neuro-hormônios, explicando, a partir deles, o desencadeamento da ação hormonal na regulação glicêmica, porém com resultados ainda conflitantes nos pacientes magros.

Devido à quantidade de incertezas sobre as ações dos entero-hormônios e das teorias da melhora do DM2 após a cirurgia bariátrica, este tema passou a ser foco de investigação. Qual operação ou tratamento é mais adequado na tentativa de melhora glicêmica para que esta população não sofra com os danos do DM2 em longo prazo? A resposta a tal pergunta ainda requer maior exploração.

Um dos mecanismos menos compreendidos que aparentemente gera dúvidas e precisa ser mais bem esclarecido é a ação da exclusão do intestino proximal (*foregut*) na cirurgia bariátrica e/ou metabólica no DM2. A fisiopatologia da resolução do DM2 nessas intervenções cirúrgicas em obesos e não obesos também não está clara, pois, em todos os procedimentos com esse fim, há melhora do DM2 em maior ou menor proporção.

Considerando os pacientes com IMC $<25 \text{ kg/m}^2$ e DM2, é desejável a manutenção do trânsito do intestino proximal, pois é nessa porção intestinal que ocorre a absorção de nutrientes como ferro, vitamina D, vitamina B12, ácido fólico e vários eletrólitos⁴⁹. A sua preservação geraria melhor qualidade de vida e diminuição das complicações nutricionais em longo prazo, principalmente nos pacientes não obesos, já que estes não necessitam de maior perda de peso e sim apenas do controle glicêmico, sendo necessária a manutenção do peso; por este motivo, a análise da real importância da exclusão do intestino proximal na cirurgia metabólica como tratamento do DM2, nesse tipo de pacientes, é relevante. Em consequência, neste estudo, o paciente que foi operado por motivos diferentes da obesidade e do DM2, foi

considerado como modelo para analisar o efeito da gastrectomia com reconstrução em Y de Roux no controle glicêmico.

5.1 EFEITOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA / METABÓLICA

A cirurgia bariátrica, que, em todas as suas versões, causa diminuição da câmara gástrica, induz sempre a menor ingestão alimentar, o que causa perda de peso significativo e melhora das comorbidades, em especial, o DM2 nos pacientes obesos⁵.

Essa afirmação foi evidenciada parcialmente neste estudo, pois, apesar de a diminuição de 8% na média do IMC na amostra total ter sido significativa, com maior efeito da gastrectomia total vs a subtotal, essa significância não se manteve quando a mudança no IMC foi analisada entre os grupos de pacientes com IMC abaixo ou acima de 30 kg/m², no início do estudo. Este fenômeno pode ser explicado pelo foco de tratamento que recebe o câncer, sobre o DM e a obesidade, em pacientes com as três doenças⁴⁷, compatível com o perfil dos pacientes considerados neste estudo. Nesse caso, o tratamento visa melhorar o estado geral do paciente perante o tratamento do câncer (quimioterapia e radioterapia), o que inclui a manutenção do peso e a ingestão de dieta hiperproteica.

A restrição calórica imposta pela redução da quantidade de ingestão alimentar deixa as células β pancreáticas descansarem, retornando possivelmente a sua função lentamente²⁶. Também se verifica a liberação dos hormônios gastrointestinais e a redução do conteúdo dos adipócitos, que têm papel primordial na regulação dos níveis glicêmicos.

Afirma-se que o efeito hormonal seria mais potente do que a perda ponderal, pois precocemente se nota a regulação dos níveis glicêmicos nos pacientes diabéticos DM2 operados, já nos primeiros seis dias de pós-operatório²⁶, como mencionado previamente.

Os resultados do presente estudo procuraram contribuir para a interpretação dos mecanismos envolvidos na melhora do DM2 perante a cirurgia bariátrica/metabólica, procurando entender os dois mecanismos aventados, quais sejam a Teoria no Intestino Proximal e a Teoria do Intestino Distal. A Teoria do Intestino Distal tem

grande embasamento na literatura e sabe-se que é um dos mecanismos fundamentais para o estímulo das células β pancreáticas. Já a teoria da exclusão do intestino proximal ainda é muito discutida. Diante desses fatos, neste estudo, procurou-se analisar pacientes que tivessem sido submetidos a uma técnica de exclusão duodenal e que fossem portadores de DM2, buscando, dessa forma, contribuir para o entendimento da Teoria do Intestino Proximal.

Para tanto, avaliou-se a literatura condizente no sentido de embasar tanto o método quanto a interpretação dos resultados. Analisando-se os dados da literatura, observa-se que Moran-Atkin *et al.*⁵⁰ mostraram aumento significativo (4,36 unidades $p=0,02$) na expressão gênica do GIP após BGYR em cinco pacientes com DM2 e obesidade mórbida, sugerindo este hormônio como chave na Teoria do *foregut* na resolução do diabetes⁵⁰. Diferentemente, Knop⁵¹, em artigo de discussão sobre os sinais glucagonotrópicos derivados do intestino proximal, estabeleceu a hipótese de que o GIP é a incretina responsável pela hipersecreção de glucagon (que aumenta os níveis glicêmicos), tendo sua função insulínica alterada nas pessoas com DM2 e que diminuiria quando a passagem do alimento fosse desviada desta região, como acontece na DGYR⁵¹.

Dando suporte a essa hipótese, Zhang *et al.*⁵², em estudo de coorte prospectivo de 21 pacientes não obesos, com diferentes níveis glicêmicos: sete com DM2, sete com intolerância à glicose (ITG) e sete com tolerância normal à glicose (TNG), submetidos a gastrojejunostomia a Billroth 2 (similar à DGYR), mostraram que a perda de peso foi similar em todos os grupos e que a glicemia diminuiu nos pacientes com DM2 e ITG. Os níveis de GIP em jejum diminuíram nos pacientes com DM2 após três meses de pós-operatório ($p=0,02$), fato que não foi observado nos pacientes com ITG. Após teste de tolerância oral à glicose de 120 minutos, os pacientes dos grupos com DM2 e ITG tiveram diminuição dos níveis de glicemia com significância estatística, porém os pacientes do grupo TNG tiveram aumento significativo da glicose sanguínea após 30 minutos de teste, sendo coerente com o resultado da aferição do GIP em jejum, que teve aumento em três unidades ($p=0,038$), sugerindo que a cirurgia pode deteriorar o controle glicêmico em indivíduos não diabéticos⁵². Observa-se que não há uniformidade nos resultados em relação ao GIP e que as conclusões são divergentes, não permitindo ter uma definição exata.

Recentemente Huh *et al.*⁵³ mostraram, em estudo experimental com ratos tipo Sprague–Dawley, resistentes à insulina, submetidos a três tipos de DGYR, convencional (5% de neocâmera gástrica, 15 mm de alça alimentar e 40 mm de alça biliopancreática), menor *derivação* (5%, 8 mm e 4 mm) e maior fundo gástrico (30%, 8 cm, 4 cm), que só a cirurgia convencional com exclusão de 15 cm de intestino proximal favoreceu a melhora glicêmica com diminuição do GIP⁵³.

No presente estudo, não foi possível analisar diretamente o papel do GIP, mas supõe-se como variável presente, uma vez que todos os pacientes foram submetidos a exclusão duodenal e, em alguns casos, a gastrectomia total, com a ablação do fundo gástrico, responsável pela secreção da grelina, hormônio da fome.

Analisando os resultados deste estudo, verificou-se que não há melhora significativa nos níveis glicêmicos dos pacientes submetidos a gastrectomia total ou subtotal com a derivação em Y de Roux. Isso denota que talvez a Teoria do Intestino Proximal não seja fator único e preponderante para a melhora do diabetes. Sabe-se que a perda de peso como fator isolado melhora os níveis glicêmicos devido à diminuição da resistência periférica à insulina, já os pacientes com IMC baixo não obtêm melhora dos níveis glicêmicos.

Verificou-se, dessa forma, que o IMC reduziu 2,14 unidades, com maior diminuição nos pacientes submetidos a gastrectomia total. A glicemia diminuiu 13,62 unidades, com só 30% dos pacientes abaixo de 100 no T0, a Hb1Ac não reduziu significativamente. A maioria dos pacientes permaneceu com o tratamento farmacológico hipoglicemiante inalterado, 21,35% apresentaram piora, 6,74% interromperam o tratamento e 11,24% tiveram diminuição ou mudança positiva. Os indivíduos com IMC entre 30 e 35 kg/m² representaram a maior proporção de pacientes cujo tratamento farmacológico melhorou.

Há de se considerar também o tempo de diabetes do momento de seu diagnóstico ao momento da intervenção cirúrgica. Yang *et al.*⁵⁴, em estudo prospectivo conduzido em pacientes diabéticos portadores de câncer gástrico, submetidos a tratamento cirúrgico com reconstrução em Y de Roux, concluem que aqueles com mais de cinco anos de diagnóstico do diabetes não tiveram melhora dos níveis glicêmicos⁵⁴. Esta conclusão parece ser uniforme na literatura, em que há praticamente consenso em relação ao fato de que quanto maior a duração do diabetes

menor a probabilidade de melhora. Neste estudo, este dado não foi possível analisar pela falta de informação nos prontuários em mais de 50% da amostra e também na informação pessoal com todos os pacientes entrevistados, podendo eventualmente ser um fator limitante.

Revisão sistemática para comparação da efetividade clínica entre a cirurgia de derivação gástrica com Y de Roux (DYGB) e a gastrectomia vertical de Sleeve (GV) foi publicada por Yip *et al.*⁵⁵, que definiram a remissão do DM2 pela normalização da Hb1Ac, e o acompanhamento pós-operatório foi realizado em >50% da amostra⁵⁵. Os autores evidenciaram que, aos três meses de pós-operatório, 67% dos pacientes submetidos a DGYR e 56% a GV tiveram remissão do DM2 (Hb1Ac <6,5%); 76% dos pacientes submetidos a DGYR e 68% a GV aos 12 meses e 81% dos que passaram por DGYR e 80%, VSG aos 36 meses, sem diferença estatística. A metanálise não favoreceu nenhuma das cirurgias. Talvez estes dados sejam uma evidência a mais de que a exclusão duodenal e, portanto, a Teoria do Intestino Proximal não tenha o papel que se atribui a ela.

Herbela *et al.*⁵⁶, em análise retrospectiva de pacientes portadores de câncer gástrico, submetidos a gastrectomia total ou subtotal com reconstrução em Y de Roux, com DM2, mostraram não haver melhora dos níveis glicêmicos no pós-operatório. Este estudo, porém, apesar de discutir com propriedade as teorias envolvidas na melhora da DM2, não tem casuística substancial (com apenas seis pacientes estudados) que sustente suas conclusões⁵⁶.

Hayashi *et al.*⁵⁷, estudando pacientes com diabetes, portadores de câncer gástrico, submetidos a gastrectomia total ou subtotal com reconstrução em Y de Roux, de modo semelhante a este estudo, concluem paradoxalmente que haveria sustentação da Teoria do Intestino Proximal embora os pacientes com IMC abaixo de 30 não tenham melhorado os níveis glicêmicos⁵⁷.

Revisão sistemática com metanálise realizada em 15 estudos (cinco ensaios clínicos randomizados, 235 pacientes e dez estudos observacionais, 211 pacientes), avaliou a eficácia e segurança da técnica de exclusão duodenal e primeira porção jejunal, *Sleeve (DJBS)* ou, como denominado em inglês, o *Endobarrier Gastrointestinal Liner*, uma técnica minimamente invasiva, reversível e implantada

endoscopicamente, que consiste em uma capa de silicone que recobre a mucosa do duodeno e primeira porção jejunal⁵⁸.

Apesar da alta heterogeneidade entre os estudos selecionados ($I^2=24-37\%$), os resultados da metanálise evidenciaram perda de peso média de 5,1 kg (IC 95%, -7,3 -3,0) e 12% de perda média de excesso de peso (IC 95%, 9,0 - 16,2), em comparação com a modificação da dieta e mudança no estilo de vida ($p<0,001$), considerado pelos autores como "efeito modesto". A redução da H1Ac, da glicose em jejum e a mudança nos medicamentos não foram significativas, diminuindo o efeito da técnica nos indivíduos diabéticos, somado a uma taxa de 19% de retirada da prótese e 6% de complicações com RR de 1,55 (95% CI 0,64-3,7). Estes resultados mostram que a exclusão reversível da passagem do alimento pelo duodeno proximal não teve efeito sobre o controle glicêmico em pacientes com DM2, ratificando que a Teoria do *Foregut* isolada não tem papel único na melhora ou resolução do DM⁵⁸.

Estudo longitudinal prospectivo, realizado em hospital público, no município de São Paulo, com 11 pacientes obesos mórbidos, com média de IMC $44,06\pm 6,59$ kg/m² e previamente diagnosticados com DM2, evidenciou diminuição na glicemia e na resistência insulínica periférica após cinco dias em média, de pós-operatório de gastroplastia com derivação intestinal em Y de Roux. Nesse estudo, os pacientes foram alimentados com dieta balanceada padrão, através de cateter de gastrostomia no remanescente gástrico (1-3 dia) e posteriormente por via oral (4-7 dia). Nos sete primeiros dias de pós-operatório, foi observado aumento significativo no GLP-1, fortalecendo a Teoria do Intestino Distal. Houve adicionalmente redução do GIP e nenhuma mudança na grelina, não sendo estes resultados associados ao mecanismo de ação da remissão do DM2. A melhora no controle glicêmico e insulínico foi independente da passagem ou não de alimento pelo duodeno, oferecendo evidência contra a Teoria do Intestino Proximal⁵⁹.

Há de se ressaltar, portanto, que, em relação às teorias que procuram explicar a gênese da melhora do diabetes após cirurgia bariátrica e metabólica, aparentemente não há sustentação para a Teoria do Intestino Proximal. Por outro lado, este estudo abre perspectivas para a análise do papel da cirurgia bariátrica/metabólica em pacientes de baixo peso.

No presente estudo, a amostra foi majoritariamente composta por pacientes com IMC inferior a 30 kg/m², nos quais a gastrectomia não foi motivada pelo excesso de peso ou pelo DM2, o que faz deles um bom grupo de análise sobre os efeitos da operação em pessoas com IMC baixo. No entanto, por serem indivíduos com câncer, existe a possibilidade de que o tratamento para o câncer em si possa ter influenciado e dificultado o controle glicêmico (como comentado previamente), sendo fator de confusão ao analisar a associação entre os preditores e os desfechos^{39,47}.

Por outro lado, segundo revisão⁴⁷, existe uma tendência entre os pacientes com DM e câncer de aderir mais aos cuidados do câncer em detrimento do tratamento do DM, aumentando o risco de piores resultados clínicos e da ocorrência de complicações. Isso possivelmente explique os resultados clínicos negativos de melhora do DM2 na amostra do presente estudo, embora nenhum dos pacientes tenha realizado qualquer tratamento complementar, além do cirúrgico.

As limitações do presente estudo estão principalmente definidas pela metodologia retrospectiva, cuja fonte de dados foram os prontuários eletrônicos e físicos, existe a limitação da informação registrada. Adicionalmente a dificuldade de determinação do tempo de duração da DM2 pré-operatório limitou a análise da influência desta variável no desfecho controle glicêmico pós-operatório.

Como perspectiva, entende-se que seriam necessários estudos controlados e prospectivos que comparem os efeitos da exclusão do intestino proximal, em adultos magros, com DM2, com a dosagem de entero-hormônios, acompanhamento em longo prazo e análise de procedimentos cirúrgicos que não tivessem a exclusão duodenal, mas que estimulassem a secreção entero-hormonal, como a bipartição intestinal (técnica de Santoro⁶⁰) ou a técnica de gastrectomia vertical associada a desvio jejunoileal⁶¹.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Conclui-se que não houve melhora da glicemia nos pacientes com DM2 portadores de câncer gástrico submetidos a gastrectomia total ou subtotal com reconstrução em Y Roux, com IMC abaixo de 30 kg/m^2 , bem como não foram encontrados elementos objetivamente contundentes que corroborem a Teoria do Intestino Proximal.

Cabe ressaltar que, em pacientes acima de 62,5 anos, independentemente do IMC, não houve melhora da glicemia. Além disso, há indícios de que a cirurgia de redução gástrica com derivação de Y de Roux pode influenciar o controle glicêmico e a melhora no uso dos medicamentos, quando o IMC é $>30 \text{ kg/m}^2$ e a idade, inferior a 62,5 anos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS¹

1. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data: Mean Body Mass Index (BMI), Situation and trends. [Internet]. WHO. 2017 [cited 2017 Dec 11]. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/bmi_text/en/
2. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Quase 60% dos brasileiros estão acima do peso, revela IBGE [Internet]. ABESO. 2015 [cited 2017 Dec 17]. Available from: <http://www.abeso.org.br/noticia/quase-60-dos-brasileiros-estao-acima-do-peso-revela-pesquisa-do-ibge>
3. World Health Organization. Body mass index - BMI [Internet]. WHO Regional Office for Europe. WHO; 2017 [cited 2017 Dec 11]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
4. Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: An instrumental variables approach. *J Health Econ* [Internet]. 2012 Jan [cited 2017 Dec 16];31(1):219–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22094013>
5. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade. ABESO. São Paulo; 2016.
6. Schienkiewitz A, Mensink GBM, Scheidt-Nave C. Comorbidity of overweight and obesity in a nationally representative sample of German adults aged 18-79 years. *BMC Public Health* [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2017 Dec 16];12:658. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894173>
7. SBD. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 [Internet]. 2017. Available from: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
8. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2017 Dec 16];87(1):4–14. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882270900432X>
9. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Vol. 978, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva; 2016.
10. American Diabetes Association. Statistics About Diabetes: American Diabetes Association® [Internet]. ADA. 2017 [cited 2017 Dec 17]. Available from: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/?loc=db-slabnav>
11. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2003 Dec [cited 2017 Dec 17];32(4):805–22, viii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14711063>
12. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. Portal da Saúde. 2015 [cited 2017 Dec 18]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>

¹ De acordo com Estilo Vancouver

13. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* [Internet]. 1988 Dec [cited 2017 Dec 18];37(12):1595–607. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3056758>
14. de Campos Martins MVD, Peixoto AA, Schanaider A, Esposito CC, Aratonha CBA. Glucose Tolerance in the Proximal Versus the Distal Small Bowel in Wistar Rats. *Obes Surg* [Internet]. 2009 Feb 22 [cited 2017 Dec 13];19(2):202–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18719969>
15. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2011 Apr [cited 2017 Dec 18];18(2):139–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21297467>
16. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2017 Dec 18];58(4):773–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336687>
17. Campos J, Ramos A, Szego T, Zilberstein B, Feitosa H, Cohen R. The role of metabolic surgery for patients with obesity grade i and type 2 diabetes not controlled clinically. *ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo)* [Internet]. 2016 [cited 2017 Dec 13];29(suppl 1):102–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202016000600102&lng=en&tlng=en
18. Kim WS, Kim JW, Ahn CW, Choi SH. Resolution of type 2 diabetes after gastrectomy for gastric cancer with long limb Roux-en Y reconstruction: a prospective pilot study. *J Korean Surg Soc* [Internet]. 2013 Feb [cited 2017 Dec 13];84(2):88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23396643>
19. Carvalho MH de. *Análise crítica das técnicas de tratamento cirúrgico da obesidade mórbida*. Universidade de São Paulo; 2016.
20. Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg* [Internet]. 1998 Sep [cited 2017 Dec 18];22(9):947–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9717420>
21. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, et al. Biliopancreatic Diversion. *World J Surg* [Internet]. 1998 Sep 1 [cited 2017 Dec 18];22(9):936–46. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s002689900497>
22. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, Ramanathan R, Luketich J. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* [Internet]. 2000 Oct [cited 2017 Dec 18];232(4):515–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10998650>
23. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* [Internet]. 1995 Sep [cited 2017 Dec 18];222(3):339-50; discussion 350-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677463>

24. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KG, Cory KA, Dohm GL, Swanson MS, et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann Surg* [Internet]. 1998 May [cited 2017 Dec 18];227(5):637-43; discussion 643-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605655>
25. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig*. 2010;1(1-2):8-23.
26. Hage MP, Safadi B, Salti I, Nasrallah M. Role of Gut-Related Peptides and Other Hormones in the Amelioration of Type 2 Diabetes after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *ISRN Endocrinol* [Internet]. 2012;2012:1-13. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/504756/>
27. Pories WJ, Albrecht RJ. Etiology of Type II Diabetes Mellitus: Role of the Foregut. *World J Surg* [Internet]. 2001 Apr 20 [cited 2017 Dec 18];25(4):527-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11344408>
28. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The Mechanism of Diabetes Control After Gastrointestinal Bypass Surgery Reveals a Role of the Proximal Small Intestine in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. *Ann Surg*. 2006;244(5):741-9.
29. Wickremesekera K, Miller G, Naotunne TD, Knowles G, Stubbs RS. Loss of Insulin Resistance after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: a Time Course Study. *Obes Surg* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2017 Dec 11];15(4):474-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15946424>
30. Gumbs AA, Modlin IM, Ballantyne GH. Changes in Insulin Resistance Following Bariatric Surgery: Role of Caloric Restriction and Weight Loss. *Obes Surg* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2017 Dec 11];15(4):462-73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15946423>
31. Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, Svacina S, Dolezalova K, Scopinaro N. Metabolic Surgery for the Treatment of Type 2 Diabetes in Patients with BMI <35 kg/m²: An Integrative Review of Early Studies. *Obes Surg* [Internet]. 2010 Jun 24 [cited 2017 Dec 12];20(6):776-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20333558>
32. Zervos EE, Agle SC, Warren AJ, Lang CG, Fitzgerald TL, Dar M, et al. Amelioration of Insulin Requirement in Patients Undergoing Duodenal Bypass for Reasons Other than Obesity Implicates Foregut Factors in the Pathophysiology of Type II Diabetes. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2017 Dec 12];210(5):564-72. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751509016615>
33. Kwon Y, Abdemur A, Lo Menzo E, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. The foregut theory as a possible mechanism of action for the remission of type 2 diabetes in low body mass index patients undergoing subtotal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2014;10(2):235-42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2013.09.013>
34. Mason EE. The Mechanisms of Surgical Treatment of Type 2 Diabetes. *Obes Surg* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2017 Dec 11];15(4):459-61. Available from: <http://link.springer.com/10.1381/0960892053723330>

35. Carey K. Gastric Bypass - Stomach Size: What Happens to My Stomach During Surgery? [Internet]. April 28. 2015 [cited 2018 Jul 3]. Available from: <https://hubpages.com/health/Gastric-Bypass-Stomach-Size>
36. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGMM, Zimmet PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: a Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Obes Surg*. 2017;
37. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGMM, Zimmet PZ, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: A joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care*. 2016;
38. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and Cancer. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3227989/pdf/onc556.pdf>
39. Barone BB, Yeh H-C, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term All-Cause Mortality in Cancer Patients With Preexisting Diabetes Mellitus. *JAMA* [Internet]. 2008;300(23):2754. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088353>
40. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and Cancer A consensus report. *Diabetes Care* [Internet]. 2010;33(7):1674–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2890380/pdf/zdc1674.pdf>
41. Gutiérrez-Salmerón M, Chocarro-Calvo A, García-Martínez JM, de la Vieja A, García-Jiménez C. Bases epidemiológicas y mecanismos moleculares implicados en las asociaciones de obesidad y diabetes con cáncer. *Endocrinol Diabetes y Nutr* [Internet]. 2017;64(2):109–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2016.10.005>
42. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *J Obes*. 2013;2013:291546.
43. Li P, Zhang C, Gao P, Chen X, Ma B, Yu D, et al. Metformin use and its effect on gastric cancer in patients with type 2 diabetes: A systematic review of observational studies. *Oncol Lett*. 2018;15(1):1191–9.
44. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GFM, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin Therapy and Risk of Cancer in Patients with Type 2 Diabetes: Systematic Review. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(8):e71583. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0071583>
45. Servis D, Busic Z, Stipancic I, Patrlj L, Gagro A. Serum cytokine changes after gastric resection or gastrectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* [Internet]. 2008 [cited 2018 Aug 2];55(86–87):1868–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19102411>
46. Hershey DS, Bryant AL, Olausson J, Davis ED, Brady VJ, Hammer M. Hyperglycemic-Inducing Neoadjuvant Agents Used in Treatment of Solid Tumors: A Review of the Literature. *Oncol Nurs Forum* [Internet]. 2014;41(6):E343–54. Available from: <http://onf.ons.org/onf/41/6/hyperglycemic-inducing-neoadjuvant-agents-used-treatment-solid-tumors-review-literature>

47. Hershey DS. Importance of Glycemic Control in Cancer Patients with Diabetes: Treatment through End of Life. *Asia-Pacific J Oncol Nurs* [Internet]. 2017;4(4):313–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28966959>
48. Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K, Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2005 Jan 15 [cited 2018 Aug 2];11(2 Pt 1):466–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701829>
49. Insel PM, Turner RE, Ross D. Nutrition [Internet]. Jones and Bartlett; 2004 [cited 2017 Dec 15]. Available from: <https://books.google.com.br/books?id=46o0PzPI07YC&pg=PA115&dq=absorption+in+the+small+intestine&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwjUILiCso3YAhUHFZAKHUctDM4Q6AEISjAF#v=onepage&q&f=false>
50. Moran-Atkin E, Brody F, Fu SW, Rojkind M. Changes in GIP gene expression following bariatric surgery. *Surg Endosc* [Internet]. 2013 Jul 11 [cited 2017 Dec 13];27(7):2492–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306619>
51. Knop FK. Resolution of type 2 diabetes following gastric bypass surgery: involvement of gut-derived glucagon and glucagonotropic signalling? *Diabetologia* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2017 Dec 13];52(11):2270–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19727661>
52. Zhang X, Xiao Z, Yu H, Zhang X, Cheng Z, Tian H. Short-term Glucose Metabolism and Gut Hormone Modulations after Billroth II Gastrojejunostomy in Nonobese Gastric Cancer Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, Impaired Glucose Tolerance and Normal Glucose Tolerance. *Arch Med Res*. 2013;
53. Huh Y-J, Son Y-G, Kim T-H, Park J-H, Oh T-J, Choi B, et al. Effect and Mechanisms of Diabetes Resolution According to the Range of Gastric Resection and the Length of Anastomosis in Animal Models: Implication for Gastric Cancer Surgery in Patients with Diabetes Mellitus. *World J Surg* [Internet]. 2017 Sep 19 [cited 2017 Dec 13];1–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-017-4228-8>
54. Yang J, Li C, Liu H, Gu H, Chen P, Liu B. Effects of Subtotal Gastrectomy and Roux-en-Y Gastrojejunostomy on the Clinical Outcome of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Surg Res* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2017 Dec 18];164(1):e67–71.
55. Yip S, Plank LD, Murphy R. Gastric bypass and sleeve gastrectomy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of outcomes. *Obes Surg*. 2013;
56. Herbella FA, Tineli AC, Wilson Jr JL, Del Grande JC. Duodenal bypass does not decrease glucose levels of lean individuals with gastric cancer submitted to partial or total gastrectomy. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2017 Dec 18];46(3):230–2. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032009000300017&lng=en&tlng=en
57. Hayashi SY, Faintuch J, Yagi OK, Yamaguchi CM, Faintuch JJ, Cecconello I. Does Roux-en-Y gastrectomy for gastric cancer influence glucose homeostasis in lean patients? *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2013;

58. Rohde U, Hedbäck N, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Effect of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner on obesity and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2018 Aug 2];18(3):300–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dom.12603>
59. Fernandes G. Avaliação do metabolismo glicêmico e perfil entero-hormonal no pós-operatório precoce em pacientes obesos graves diabéticos submetidos à gastroplastia em Y de Roux. Comparação da oferta alimentar por via oral e por gastrostomia. Universidade de São Paulo; 2017.
60. Santoro S, Castro LC, Velhote MCP, Malzoni CE, Klajner S, Castro LP, et al. Sleeve gastrectomy with transit bipartition: A potent intervention for metabolic syndrome and obesity. *Ann Surg*. 2012;256(1):104–10.
61. Zilberstein B, Silveira-Filho AS da, Ferreira JA, Carvalho MH de, Bussons C, Joaquim H, et al. Gastroplastia vertical com desvio jejunoileal: novo procedimento técnico. *ABCD Arq Bras Cir Dig* (São Paulo). 2011;24(3):242–5.

ANEXOS

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: PAPEL DA EXCLUSÃO DUODENAL NA REGULAÇÃO DOS NÍVEIS GLICÊMICOS EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 SUBMETIDOS A GASTRECTOMIA COM RECONSTRUÇÃO EM Y DE ROUX

Pesquisador: Bruno Zilberstein

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 06282012.4.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.486.299

Apresentação do Projeto:

O pesquisador encaminha emenda solicitando a substituição do pesquisador executante do projeto para MAURICE YOUSSEF FRANCIS para fins de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO tendo como orientador o Dr. Bruno Zilberstein

Objetivo da Pesquisa:

Informar substituição de pesquisador executante e finalidade acadêmica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não alterados com relação a emenda apresentada

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nenhum

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nenhuma

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira César

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappeaq.adm@hc.fm.usp.br

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP**

Continuação do Parecer: 1.186.299

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_626468 E1.pdf	07/04/2016 14:09:14		Aceito
Outros	OficioProfBrunoeMaurice.doc	07/04/2016 14:08:30	Bruno Zilberstein	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEMauricecorrigido.doc	16/02/2016 10:29:54	Bruno Zilberstein	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	MestradoMauriceatual2016.docx	14/02/2016 22:22:12	Bruno Zilberstein	Aceito
Outros	CartaMaurice.docx	14/02/2016 22:21:41	Bruno Zilberstein	Aceito
Outros	JustificativaaopareceremendaProfBruno.doc	18/12/2015 11:41:45	Bruno Zilberstein	Aceito
Outros	EmendaMaurice.pdf	18/11/2015 12:41:00	Bruno Zilberstein	Aceito
Folha de Rosto	FRBrunoeBarchi.pdf	18/11/2015 12:40:03	Bruno Zilberstein	Aceito
Outros	Aprovação Comissão de Ética.pdf	05/09/2012 09:49:00		Aceito
Outros	CADASTRO ON LINE - PROF. BRUNO E LEANDRO BARCHI(1).pdf	05/09/2012 09:45:37		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	modelo_termo_como MESTRADO.doc	31/07/2012 09:18:33		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira César CEP: 05.405-010
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: expesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 1.458.299

SAO PAULO, 11 de Abril de 2016

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 00 de 00

ID	Sexo	Idade Cx	DM	HAS	Doença tireoidiana	DLP	Outras	Data Cx	Gastrectomia	DM < 2a	DM > 2a - <5a	DM > 5a
1	M	63	Sim	999	999	999	999	29/09/2003	TOTAL	NÃO	NÃO	SIM
2	F	46	Sim	999	999	999	999	05/07/2007	SUBTOTAL	SIM	NÃO	NÃO
3	F	74	Sim	999	999	999	999	19/02/2009	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
4	M	73	Sim	999	999	999	999	28/04/2011	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
5	F	55	Sim	999	999	999	999	12/04/2010	TOTAL	NÃO	SIM	NÃO
6	M	57	Sim	999	999	999	999	13/08/2010	TOTAL	NÃO	SIM	NÃO
7	F	64	Sim	999	999	999	999	05/07/2009	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
8	F	59	Sim	999	999	999	999	21/01/2010	SUBTOTAL	SIM	NÃO	NÃO
9	M	78	Sim	999	999	999	999	06/07/2010	TOTAL	NÃO	NÃO	SIM
10	F	68	Sim	999	999	999	999	17/01/2011	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
11	F	44	Sim	999	999	999	999	14/09/2009	SUBTOTAL	NÃO	SIM	NÃO
12	F	66	Sim	999	999	999	999	21/07/2008	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
13	F	62	Sim	999	999	999	999	27/09/2001	SUBTOTAL	SIM	NÃO	NÃO
14	M	56	Sim	999	999	999	999	12/10/2007	TOTAL	NÃO	SIM	NÃO
15	M	70	Sim	999	999	999	999	18/08/2003	SUBTOTAL	SIM	NÃO	NÃO
16	F	68	Sim	999	999	999	999	18/03/2010	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
17	M	68	Sim	999	999	999	999	02/08/2005	TOTAL	NÃO	NÃO	SIM
18	F	72	Sim	999	999	999	999	18/12/2006	TOTAL	NÃO	NÃO	SIM
19	F	63	Sim	999	999	999	999	19/05/2008	TOTAL	NÃO	NÃO	SIM
20	F	58	Sim	999	999	999	999	19/03/2002	SUBTOTAL	SIM	NÃO	NÃO

ID	Sexo	Idade Cx	DM	HAS	Doença tireoidiana	DLP	Outras	Data Cx	Gastrectomia	DM < 2a	DM > 2a - <5a	DM > 5a
21	F	86	Sim	999	999	999	999	14/04/2001	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
22	M	61	Sim	999	999	999	999	03/10/2008	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
23	M	72	Sim	999	999	999	999	04/12/2001	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
24	M	51	Sim	999	999	999	999	13/08/2002	TOTAL	NÃO	NÃO	SIM
25	F	69	Sim	999	999	999	999	29/06/2006	TOTAL	SIM	NÃO	NÃO
26	F	60	Sim	999	999	999	999	30/07/2007	SUBTOTAL	SIM	NÃO	NÃO
27	M	64	Sim	999	999	999	999	07/10/2008	TOTAL	SIM	NÃO	NÃO
28	F	63	Sim	999	999	999	999	24/02/2003	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
29	M	67	Sim	999	999	999	999	07/01/2008	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
30	M	65	Sim	999	999	999	999	24/01/2008	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
31	M	80	Sim	999	999	999	999	16/01/2003	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
32	M	60	Sim	999	999	999	999	03/11/2003	TOTAL	NÃO	NÃO	SIM
33	F	70	Sim	999	999	999	999	04/12/2008	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
34	F	61	Sim	999	999	999	999	24/08/2011	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
35	M	61	Sim	Não	Não	Não	Etilista Crônico, Tabagismo, pancreatite	20/03/2013	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
36	M	74	Sim	Sim	Não	Não	Hérnia Inguinal, IAM, TVP, ICC, IRC	05/2011	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
37	M	72	Sim	Sim	Não	Não	Tabagista, Etilista	18/04/2013	SUBTOTAL	999	999	999

ID	Sexo	Idade Cx	DM	HAS	Doença tireoidiana	DLP	Outras	Data Cx	Gastrectomia	DM < 2a	DM > 2a - <5a	DM > 5a
38	M	71	Sim	Não	Não	Não	Não	09/05/2013	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
39	M	66	Sim	Não	Não	Não	Tabagista, Etilista	27/06/2012	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
40	M	59	Sim	Não	Não	Não	Não	10/09/2014	SUBTOTAL	999	999	999
41	M	62	Sim	Sim	Não	Não	ACV	07/05/2014	SUBTOTAL	999	999	999
42	M	68	Sim	Não	Não	Não	Etilismo, Tabagismo, HPB, RTU, Prostática	23/09/2015	SUBTOTAL	SIM	NÃO	NÃO
43	M	73	Sim	Sim	Não	Não	Não	28/04/2011	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
44	M	66	Sim	Sim	Não	Não	HepB, HepC, ICC isquêmica	31/08/2011	SUBTOTAL	999	999	999
49	M	61	Sim	Sim	Não	Sim	IAM	27/7/2011	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
50	F	67	Sim	Sim	Não	Sim	IAM	5/10/2011	SUBTOTAL	999	999	999
51	F	51	Sim	Sim	Não	Não	Tabagismo	10/7/2014	SUBTOTAL	SIM	NÃO	NÃO
52	F	72	Sim	Sim	Sim	Não	IAM, Tabagismo, osteoporose	23/01/2014	TOTAL	999	999	999
53	F	59	Sim	Sim	Não	Sim	Tabagismo	03/01/2013	TOTAL	SIM	NÃO	NÃO
54	M	75	Sim	999	999	999	999	29/04/2011	SUBTOTAL	999	999	999
55	M	78	Sim	999	999	999	999	02/01/2014	SUBTOTAL	999	999	999
56	F	73	Sim	999	999	999	999	06/11/2012	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
57	F	69	Sim	999	999	999	999	12/07/2011	TOTAL	999	999	999
58	F	53	Sim	Sim	Não	Não	Não	19/5/2011	SUBTOTAL	999	999	999
59	F	79	Sim	Sim	Não	Sim	Não	28/12/2011	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
60	F	56	Sim	999	999	999	999	10/08/2015	SUBTOTAL	999	999	999
61	F	76	Sim	999	999	999	999	3/5/2011	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
63	F	77	Sim	999	999	999	999	12/05/2015	SUBTOTAL	999	999	999
65	M	71	Sim	Não	Não	Não	DAC, Tabagista	17/12/2015	SUBTOTAL	999	999	999
66	M	86	Sim	Sim	Não	Sim	DAC, RVM, Catarat bilatera	22/08/2013	SUBTOTAL	999	999	999
68	F	83	Sim	999	999	999	999	26/01/2012	TOTAL	999	999	999

ID	Sexo	Idade Cx	DM	HAS	Doença tireoidiana	DLP	Outras	Data Cx	Gastrectomia	DM < 2a	DM > 2a - <5a	DM > 5a
69	M	63	Sim	Não	Não	Sim	AVC, AlzheimerDoença arterial periférica	17/10/2012	SUBTOTAL	999	999	999
70	M	48	Sim	Sim	Não	Não	Tiroidectomia	10/10/2013	TOTAL	NÃO	SIM	NÃO
73	F	41	Sim	999	999	999	999	23/11/2009	TOTAL	999	999	999
74	F	70	Sim	999	999	999	999	05/02/2015	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
75	F	71	Sim	999	999	999	999	05/10/2009	SUBTOTAL	NÃO	SIM	NÃO
76	F	55	Sim	999	999	999	999	28/10/2009	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
77	M	83	Sim	Não	Não	Não	RVM, amputação MIE. IAP	23/11/2009	TOTAL	NÃO	NÃO	SIM
79	F	50	Sim	Sim	Não	Sim	Não	18/08/2011	SUBTOTAL	SIM	NÃO	NÃO
81	M	89	Sim	Sim	Não	Sim	DAC + Stent	04/04/2012	SUBTOTAL	999	999	999
82	F	67	Sim	Sim	Não	Não	Tabagista, microfibrosar coma em coxa, esquerda	16/05/2013	SUBTOTAL	999	999	999
84	M	53	Sim	Não	Não	Não	HepC, ex- tabagista, ex-etilista	02/04/2013	TOTAL	NÃO	SIM	NÃO
87	F	55	Sim	999	999	999	Depressão	31/05/2012	SUBTOTAL	NÃO	SIM	NÃO
88	M	69	Sim	Sim	Não	Sim	Não	23/09/2015	SUBTOTAL	999	999	999
90	F	69	Sim	Não	Não	Sim	Tabagismo	28/03/2011	SUBTOTAL	999	999	999
93	F	66	Sim	Sim	Não	Não	Hemicolecto mia direita	06/11/2013	SUBTOTAL	999	999	999
95	M	69	Sim	Não	Não	Não	Ex-tabagista	15/02/2012	SUBTOTAL	999	999	999
96	F	73	Sim	Sim	Não	Não	Ex-tabagista	23/05/2012	SUBTOTAL	999	999	999
97	M	65	Sim	Não	Sim	Não	Úlcera gástrica, dermatite Ocre	17/07/2012	SUBTOTAL	999	999	999
98	F	75	Sim	Sim	Sim	Não	Glaucoma à esquerda	14/11/2012	SUBTOTAL	999	999	999
99	M	72	Sim	Não	Sim	Sim	Ex-tabagista	30/01/2013	SUBTOTAL	999	999	999

ID	Sexo	Idade Cx	DM	HAS	Doença tireoidiana	DLP	Outras	Data Cx	Gastrectomia	DM < 2a	DM > 2a - <5a	DM > 5a
100	M	55	Sim	Sim	Não	Não	Apendicectomia, hemorroidectomia	13/12/2012	SUBTOTAL	999	999	999
101	M	65	Sim	Sim	Não	Sim	Não	07/11/2013	SUBTOTAL	999	999	999
102	F	76	Sim	Sim	Não	Não	Não	06/06/2013	SUBTOTAL	999	999	999
103	M	65	Sim	Sim	Não	Não	Neoplasia maligna de próstata, DAC	05/05/2015	SUBTOTAL	999	999	999
104	F	42	Sim	Não	Não	Não	Não	31/10/2013	SUBTOTAL	SIM	NÃO	NÃO
105	F	70	Sim	Sim	Não	Não	Ex-tabagista	03/10/2013	SUBTOTAL	999	999	999
106	M	63	Sim	Não	Não	Não	Ex-tabagista, Cirrose hepática	15/10/2013	SUBTOTAL	999	999	999
107	M	71	Sim	Sim	Não	Não	Prostatectomia, herniorrafia, ex-tabagista, ex-etilista	09/10/2013	TOTAL	999	999	999
110	F	70	Sim	Sim	Não	Sim	Não	19/02/2014	SUBTOTAL	999	999	999
111	F	60	Sim	Sim	Não	Não	Cegueira bilateral, IRC não dialítica	27/08/2014	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
112	M	3	Sim	Sim	999	Sim	ICC	08/05/2014	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
113	M	66	Sim	Sim	Não	Não	IAM	02/07/2014	SUBTOTAL	999	999	999
115	F	51	Sim	Sim	Não	Não	Não	12/02/2015	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
116	F	63	Sim	Sim	Não	Não	Não	26/03/2015	SUBTOTAL	999	999	999
117	M	67	Sim	Não	Não	Não	Ex-tabagismo	18/02/2015	SUBTOTAL	999	999	999
118	F	52	Sim	Não	Não	Não	Não	13/05/2015	SUBTOTAL	999	999	999
119	M	74	Sim	Sim	Não	Não	Ex-tabagista	25/06/2015	SUBTOTAL	999	999	999
120	M	50	Sim	Sim	Sim	Não	Não	15/05/2014	SUBTOTAL	999	999	999
123	M	68	Sim	Não	Não	Não	Ca pele, HIV	14/01/2016	SUBTOTAL	NÃO	SIM	NÃO
124	F	65	Sim	Não	Não	Sim	Ex-tabagista	15/10/2015	SUBTOTAL	999	999	999
126	F	60	Sim	Sim	Não	Não	IRC não dialítica	23/07/2015	SUBTOTAL	NÃO	NÃO	SIM
127	M	64	Sim	Sim	Não	Não	Ex-tabagista, Cx nasal	17/03/2011	SUBTOTAL	999	999	999

ID	PESO t.0	Altura t.0	IMC t0	Glic t0	Hbglic t0	Medicamentos t0	SULFONILUREIA S.t0	BIGUANIDAS .t0	INSULINA.t0	PESO t1	ALTURA t1	IMC t1	Glicose t1	Hbglic t.1
1	64	1,75	20,9	393	999	GLIBENCLAMIDA E METFORMINA	SIM	SIM	NÃO	58,14	1,75	19	338	7,7
2	999	999	27,1	136	999	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	999	999	25,4	158	999
3	63,3	1,55	26,3	91	999	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	48,1	1,55	20	158	3,7
4	999	999	30,4	109	999	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	999	999	33,3	120	999
5	87,6	1,53	37,3	274	8,2	METFORMINA, GLICAZIDA E INSULINA	SIM	SIM	SIM	73,31	1,53	31,6	168	7,4
6	66,9	1,71	22,9	145	999	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	54,9	1,71	18,8	110	999
7	68,7	1,54	28,9	97	999	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	58,1	1,54	24,5	115	999
8	63	1,5	28	125	999	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	51,1	1,5	22,7	77	999
9	67	1,54	28,7	102	999	INSULINA E METFORMINA	NÃO	SIM	SIM	999	999	23,6	58	5,5
10	50,7	1,53	21,4	102	999	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	46,1	1,53	19,7	120	10
11	66,4	1,54	28	120	999	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	65,9	1,54	27,8	224	12,2
12	999	999	18,3	99	999	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	999	999	26	102	999
13	999	999	27,7	269	999	INSULINA, GLIBENCLAMIDA E METFORMINA	SIM	SIM	SIM	999	999	24,5	145	999
14	59,2	1,64	22	103	999	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	53,3	1,64	19,8	512	999
15	53	1,68	18,8	289	999	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	52	1,68	18,4	178	5,8
16	61	1,5	27,1	173	999	METFORMINA E INSULINA	NÃO	SIM	SIM	47,9	1,5	21,3	84	4,4
17	999	999	23,3	73	999	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	999	999	21,5	178	8,8
18	45,2	1,51	26,7	144	999	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	75	1,51	18,7	95	5,4
19	83,8	1,53	36,7	111	999	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	999	999	32	117	5,7
20	55,7	1,57	23,6	93	999	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	84,3	1,57	35,7	117	6,8
21	63,9	1,58	25,6	197	8,8	CLORPROPRAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	51,9	1,58	20,8	135	999
22	60,2	1,67	21,6	230	5,1	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	57,2	1,67	20,5	174	999

ID	PESO t.0	Altura t.0	IMC t0	Glic t0	Hbglic t0	Medicamentos t0	SULFONILUREIA S.t0	BIGUANIDAS .t0	INSULINA.t0	PESO t1	ALTURA t1	IMC t1	Glicose t1	Hbglic t.1
23	68,1	1,66	24,7	151	999	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	57,9	1,66	21	112	999
24	80,7	1,64	30	151	9,9	CLORPROPRAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	64,5	1,64	24	212	9,9
25	66,9	1,62	25,5	116	999	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	51,9	1,62	19,8	95	5
26	59,1	1,61	22,8	152	8,9	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	47,9	1,61	18,5	147	7,2
27	68	1,72	23	113	999	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	56	1,72	18,9	69	4,1
28	58	1,56	23,8	161	999	GLIBENCLAMIDA E METFORMINA	SIM	SIM	NÃO	48,8	1,56	20,1	215	999
29	48,3	1,45	23,9	125	5,3	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	63,4	1,45	30,2	156	7,2
30	63,9	1,55	26,6	135	10,3	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	57,9	1,55	24,1	123	999
31	70,2	1,61	27,1	235	4,9	GLIBENCLAMIDA E METFORMINA	SIM	SIM	NÃO	55,7	1,61	21,5	255	999
32	999	999	23,6	57	999	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	999	999	22,5	84	999
33	68,5	1,55	28,5	169	999	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	57,9	1,55	24,1	135	999
34	66	1,5	29,333	137	999	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	65	1,59	25,71	107	5,8
35	58,1	1,76	18,756	171	8,9	2006: Glibenclamida 2013: Acarbosi, glicazida, metformina	SIM	SIM	NÃO	55	1,76	17,76	88	5,8
36	66	1,59	26,107	94	999	Sem medicamentos para o Diabetes	NÃO	NÃO	NÃO	55	1,59	21,76	84	5,6
37	67,9	1,64	25,245	105	999	Nifedipino, HCTZ, Atenolol	NÃO	NÃO	NÃO	60,3	1,64	22,42	999	999
38	88	1,6	34,375	142	999	Captopril, HCTZ, Metformina, atenolol	NÃO	SIM	NÃO	73	1,6	28,52	97	7,3
39	69,4	1,7	24,014	165	999	Enalapril, HCTZ, omeprazol amlodipina, tomolol (colírio glaucoma)	NÃO	NÃO	NÃO	80	1,7	27,68	999	999
40	82,4	1,7	28,512	180	999	Metformina, amlodipino, HCTZ, Captopril, aas	NÃO	SIM	NÃO	82,4	1,71	28,18	104	8,2
41	51,1	1,65	18,77	114	999	Captopril, metformina, Nifedipino, HCTZ	NÃO	SIM	NÃO	60	1,65	22,04	123	999

ID	PESO t.0	Altura t.0	IMC t0	Glic t0	Hbglic t0	Medicamentos t0	SULFONILUREIA S.t0	BIGUANIDAS .t0	INSULINA.t0	PESO t1	ALTURA t1	IMC t1	Glicose t1	Hbglic t.1
42	60	1,69	21,008	170	5,5	Metformina 500 mg c/12h, tiamina 300 mg c/24h, sulfato ferroso 2cp 3xd, acido fólico 5 mg c/24h.	NÃO	SIM	NÃO	999	999	999	130	999
43	62,5	1,44	30,141	104	999	999	999	999	999	63	1,44	30,38	87	999
44	63,3	1,62	24,12	139	5,5	Metformina, losartana	NÃO	SIM	NÃO	63,2	1,62	24,08	108	7
49	78,7	1,79	24,562	172	6,4	Enalapril 20mg/c12h, captopril, metformina, glibenclamida e AAS.	SIM	SIM	SIM	85	1,79	26,53	130	8,2
50	61	1,6	23,828	174	5,7		SIM	SIM	NÃO	60	1,6	23,44	103	7,7
51	76,1	1,65	27,952	125	999	Metformina	NÃO	SIM	NÃO	70	1,65	25,71	137	6,4
52	53,8	1,58	21,551	94	999	Metimazol, Loratadina, Sinvastatina, Omeprazol, Indopamida, Insulina, vildagliptina, Metformina	SIM	SIM	SIM	999	1,58	999	174	999
53	56,2	1,38	29,511	221	11,7	Glibenclamida 5 mg 1 x dia, Metformina 850 mg 1xd, HCTZ 25 mg 1xd,omeprazol	SIM	SIM	NÃO	999	1,38	999	175	999
54	50	1,48	22,82	197	999	999	999	999	999	999	999	999	85	6,7
55	71	1,64	26,398	210	999	999	999	999	999	999	999	999	75	5,5
56	63	1,57	25,559	78	999	999	999	999	999	57	1,57	23,12	68	6,6
57	62	1,53	26,486	134	999	999	999	999	999	999	999	999	79	7,3
58	73	1,6	28,516	155	6,4	Hidroclorotiazida, enalapril, omeprazol, sulfato ferroso, polivitamínico, Metformina	NÃO	SIM	NÃO	73	1,6	28,52	140	6,5
59	57	1,5	25,333	110	6,4	Hidroclorotiazida 25 mg, enalapril 20 mg, atenolol 50 mg, sinvastatina 10 mg, metformina 850 mg, aas 100 mg, omeprazol 20 mg, glicazida, AAS 100 mg, paracetamol 600 mg.	SIM	SIM	NÃO	54,8	1,5	24,36	91	6,3
60	57	1,54	24,034	144	999	Atenolol 100 mg, atorvastatina 10 mg, clortalidona 50 mg, insulina NPH à noite desde 2013, losartana 50 mg, metformina 850 mg	NÃO	SIM	SIM	58,8	1,54	24,79	999	999
61	58,2	1,49	26,215	144	9	Vitaminas A,D,C,Sulfato ferroso. Sinvastatina, omeprazol, metformina 850 mg, losartana 50 mg, glicazida 30 mg, Acarbose 50 mg, AAS 100mg.	SIM	SIM	NÃO	53,7	1,49	24,19	163	7,6

ID	PESO t.0	Altura t.0	IMC t0	Glic t0	Hbglic t0	Medicamentos t0	SULFONILUREIA S.t0	BIGUANIDAS .t0	INSULINA.t0	PESO t1	ALTURA t1	IMC t1	Glicose t1	Hbglic t.1
63	50	1,48	22,82 7	190	999	Insulina Humana NPH, metformina 850 mg, omeprazol 40 mg, sinvastatina 10 mg. Alérgica a la glibenclamida	NÃO	SIM	SIM	46,5	1,48	21,23	314	8,6
65	76,9	1,67	27,57 4	179	6,1	Atenolol 50 mg, Enalapril 20 mg, Metformina 850 mg, Sinvastatina 10 mg, AAS 100 mg, Mesilato de doxazosina	NÃO	SIM	NÃO	66,8	1,66	24,24	112	6,3
66	88,45	1,64	32,88 6	98	999	AAS 100mg, Amlodipino 5 mg, Sinvastatina 10 mg, Atenolol 100mg, Atorvastatina 10 mg, Vidagliptina 50 mg.	NÃO	NÃO	NÃO	82	1,64	30,49	94	999
68	64	1,49	28,82 8	170	999	Glibenclamida 5 mg, Monocodil, finasterida, AAS, Captopril	SIM	NÃO	NÃO	57,4	1,49	25,85	118	6,1
69	59	1,61	22,76 1	90	999	Metformina, Vit B12, Sinvastatina, Sertralina, Quetiapina, Donepezila, AAS, Enalapril, Calcitriol, Sulfato ferroso, colecalciferol	NÃO	SIM	NÃO	55,75	1,61	21,51	120	6,4
70	86	1,67	30,83 7	999	999	Metformina, HCTZ, Ciprofibrato, Glicazida, Vit D, Levotiroxina, enalapril, omeprazol, Sinvastatina	SIM	SIM	NÃO	73	1,67	26,18	95	5,3
73	62,5	1,57	25,35 6	999	999	Metformina 850 c/8 horas, Sinvastatina	NÃO	SIM	NÃO	53	1,57	21,5	78	999
74	58,7	1,55	24,43 3	85	999	Metformina 850, carvedilol 25, Glibenclamida 5 mg, Espironolactona, Furosemida, Omeprazol, AAS	SIM	SIM	NÃO	52,7	1,55	21,94	140	6,9
75	75	1,5	33,33 3	111	999	Sinvastatina, Captopril, Furosemida, Omeprazol	NÃO	NÃO	NÃO	68	1,51	29,82	92	999
76	62	1,55	25,80 6	229	13,1	Metformina, Dipirona, Glibenclamida, Omeprazol	SIM	SIM	NÃO	62	1,55	25,81	98	999
77	53	1,51	23,24 5	166	9,7	Propanolol, Insulina, AAS, HCTZ, Amlodipina, Clostazol, Omeprazol, Glibenclamida	SIM	NÃO	SIM	44,5	1,51	19,52	999	999
79	64	1,53	27,34	186	999	Glibenclamida, metformina, sinvastatina,	SIM	SIM	NÃO	62,7	1,53	26,78	76	6,4
81	59	1,58	23,63 4	209	999	AAS, Losartan, atenolol, sinvastatina, Ezetimita, labirib, Omeprazol, monocordil	NÃO	NÃO	NÃO	58,5	1,58	23,43	106	999
82	66,6	1,62	25,37 7	117	999	Metformina, colírio, Sertralina, propanolol	NÃO	SIM	NÃO	51,35	1,62	19,57	999	999

ID	PESO t.0	Altura t.0	IMC t0	Glic t0	Hbglic t0	Medicamentos t0	SULFONILUREIA S.t0	BIGUANIDAS .t0	INSULINA.t0	PESO t1	ALTURA t1	IMC t1	Glicose t1	Hbglic t.1
84	98	1,72	33,126	134	8,7	Omeprazol, Metformina, NPH, insulina regular, Losartana	NÃO	SIM	SIM	100,6	1,74	33,23	101	6,4
87	72	1,54	30,359	158	7,2	Sertralina, Glibenclamida, Ranitidina, Omeprazol, Bromopida	SIM	NÃO	NÃO	73,6	1,55	30,63	154	8,7
88	68,5	1,63	25,782	999	999	Glinenclamida, glifage, AAS, Sinvastatina, Losartana	SIM	SIM	NÃO	63,3	1,63	23,82	999	999
90	67,6	1,62	25,758	133	10,5	Glibenclamida, Insulina 20 UI	SIM	NÃO	SIM	67	1,62	25,53	147	10,3
93	100,15	1,6	39,121	81	5,3	Glibenclamida, glicazida, loperamida, captopril, AAS,	SIM	NÃO	NÃO	85	1,6	33,2	999	999
95	86,8	1,76	28,022	999	999	Metformina, Omeprazol, Doxazosina, Dipirona	NÃO	SIM	NÃO	80,9	1,76	26,12	999	999
96	69	1,52	29,865	93	6,1	Glibenclamida, losartan, HCTZ,	SIM	NÃO	NÃO	62	1,52	26,84	101	999
97	81,5	1,7	28,201	106	999	Glucovance 250/1,25; Eutirox	SIM	SIM	NÃO	74,9	1,7	25,92	105	999
98	52	1,44	25,077	132	7	Enalapril, Lansoprazol, Domperidona, Metformina, Levotiroxina	NÃO	SIM	NÃO	35,95	1,44	17,34	99	5,6
99	73,1	1,58	29,282	187	999	Sinvastatina, metformina, Levotiroxina	NÃO	SIM	NÃO	62,8	1,58	25,16	131	7,4
100	75,9	1,77	24,227	111	999	Antihipertensivo	NÃO	NÃO	NÃO	65,8	1,77	21	100	999
101	85	1,58	34,049	152	999	Glicazida, Captopril, Omeprazol	SIM	NÃO	NÃO	79	1,58	31,65	114	999
102	60,2	1,45	28,633	122	999	Glimeperida, Metformina, Losartana, Citalopram, alendroato	NÃO	SIM	NÃO	54,5	1,45	25,92	108	999
103	77,7	1,72	26,264	232	999	Metformina	NÃO	SIM	NÃO	66,9	1,72	22,61	203	10,7
104	68	1,62	25,911	145	999	Metformina, Glibenclamida	SIM	SIM	NÃO	57,2	1,62	21,8	999	999
105	50	1,42	24,797	138	4,9	Amlodipino, Furosemida, Metoprolol	NÃO	NÃO	NÃO	43,6	1,42	21,62	144	6,4
106	124	1,74	40,957	118	999	Atorvastatina, Atenolol, AAS, Sulfato ferroso, Metformina, omeprazol	NÃO	SIM	NÃO	97	1,74	32,04	90	999
107	74,9	1,75	24,457	106	999	Daonil, Enalapril, Atenolol, Sinvastatina, higraton	SIM	NÃO	NÃO	64,3	1,75	21	76	5,7
110	50,5	1,51	22,148	160	999	Omeprazol, HCTZ, Glicazida, Captopril, Metforminal, sinvastatina	SIM	SIM	NÃO	44,5	1,51	19,52	153	999
111	66,6	1,47	30,82	258	999	Insulina, Metformina, amlodipino	NÃO	SIM	SIM	60,6	1,47	28,04	264	8,9
112	95,25	1,81	29,074	165	999	Glicazida, metformina, sinvastatina, amlodipino, carvelidol	SIM	SIM	NÃO	98	1,81	29,91	175	999
113	56,2	1,67	20,151	152	999	Captopril, Sinvastatina, Carvedilol, Amlodipino, AAS, omeprazol, Metformina	NÃO	SIM	NÃO	64,85	1,67	23,25	999	999
115	68,7	1,5	30,533	102	5,8	Losartana, Metformina 425 mg 1x/dia	NÃO	SIM	NÃO	63,6	1,5	28,27	999	999

ID	PESO t.0	Altura t.0	IMC t0	Glic t0	Hbglic t0	Medicamentos t0	SULFONILUREIA S.t0	BIGUANIDAS .t0	INSULINA.t0	PESO t1	ALTURA t1	IMC t1	Glicose t1	Hbglic t.1
116	65	1,5	28,889	128	6,1	Metformina, Glibenclamida, HCTZ, omeprazol	SIM	SIM	NÃO	41,25	1,5	18,33	999	999
117	52	1,55	21,644	205	999	Ácido Fólico, Sulfato ferroso, metformina, dramin	NÃO	SIM	NÃO	38	1,55	15,82	84	999
118	70	1,65	25,712	159	999	Metformina	NÃO	SIM	NÃO	69,45	1,65	25,51	999	999
119	72	1,73	24,057	106	999	Não faz consumo regular de mtos	NÃO	NÃO	NÃO	75,8	1,73	25,33	98	5,9
120	126,05	1,87	36,046	175	7,4	Metformina, Glicazida, HCTZ, Losartan, Atenolol, Levotiroxina, Ursacol	SIM	SIM	NÃO	122	1,855	35,45	131	6,8
123	73,4	1,715	24,956	100	999	Glifage, Antiretrovirais	NÃO	SIM	NÃO	64,7	1,715	22	999	999
124	59,45	1,53	25,396	161	999	Metformina, Ciprofibrato	NÃO	SIM	NÃO	47,9	1,53	20,46	96	999
126	41	1,44	19,772	145	8,8	Insulina NPH 2/2/4, AAS 100 mg/d, nifedipino 20 mg/d, HCTZ 25 mg/d, omeprazol 20 mg/d. Prévio: Metformina 850 3/d, glibenclamida 5 mg/d	NÃO	NÃO	SIM	42,4	1,44	20,45	237	9,9
127	64	1,64	23,795	97	999	Metformina 850 mg/d, HCT 12,5 mg/d	NÃO	SIM	NÃO	999	1,64	999	999	999

ID	Medicamentos.t1	SULFONILUREIAS. t1	BIGUANIDAS. t1	INSULINA .t1	Alteração na Medicação	Complicações	ClavD	CA Inv.	LinfE x.	Linf. Ac.	TNM	EST.	Follow (Meses)
1	GLICAZIDA, METFORMINA E INSULINA	SIM	SIM	SIM	PIOROU	NÃO	0	SUBMUCOSA	23	0	T1N0 MX	IA	80
2	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	INALTERADA	CIRÚRGICA/ABSCESS O INTRABDOMINAL	I	SUBMUCOSA	19	0	T1N0 MX	IA	72
3	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SUBSerosa	47	1	T3N1MX	IIB	30
4	GLIBENCLAMIDA E METFORMINA	SIM	SIM	NÃO	PIOROU	NÃO	0	SUBSerosa	20	3	T3N2MX	IIIA	24
5	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	MELHOROU	NÃO	0	SUBMUCOSA	49	0	T1N0MX	IA	36
6	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	Serosa	6	0	T4N0MX	IIIB	32
7	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	INALTERADA	CIRÚRGICA/FÍSTULA GASTROENTERO	IIIB	SUBSerosa	39	7	T2bN2	IIB	24
8	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	RESOLUÇÃO	NÃO	0	Serosa	34	0	T3N0MX	IIA	39
9	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	MELHOROU	CIRÚRGICA/ FÍSTULA ESOFAGOJEJUNAL	IIIB	Serosa	34	8	T4N3MX	IIIC	30
10	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SUBMUCOSA	43	0	T1N0MX	IA	27
11	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	PIOROU	NÃO	0	Serosa	41	0	T3N0MX	IIA	23
12	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SUBMUCOSA	32	0	T1N0MX	IA	12
13	GLIBENCLAMIDA E METFORMINA	SIM	SIM	NÃO	MELHOROU	NÃO	0	SUBMUCOSA	49	0	T1N0MX	IA	25
14	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	PIOROU	NÃO	0	SUBSerosa	42	8	T2bN2MX	IIB	24
15	GLIBENCLAMIDA E METFORMINA	SIM	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	TEC. ADIP. PERIG.	69	7	T3N2MX	IIIA	84
16	METFORMINA E INSULINA	NÃO	SIM	SIM	INALTERADA	NÃO	0	SUBSerosa	49	3	T2bN2MX	IIB	36
17	METFORMINA E INSULINA	NÃO	SIM	SIM	PIOROU	CIRÚRGICA/FISTULA GASTROENTERO	IIIB	SUBMUCOSA	52	0	T1N0MX	IA	40
18	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	INALTERADA	CIRÚRGICA/FISTULA COTO DUODENAL	IIIB	MUCOSA	16	0	T1N0MX	IA	72
19	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	ABDOME AGUDO OBSTRUTIVO	IVA	SUBMUCOSA	26	0	T1bN0MX	IA	80
20	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SUBSerosa	76	6	T2N1MX	II	120
21	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SUBMUCOSA	36	0	T1N0MX	IA	24

ID	Medicamentos.t1	SULFONILUREIAS.t1	BIGUANIDAS.t1	INSULINAt1	Alteração na Medicação	Complicações	ClavD	CA Inv.	LinfEx.	Linf. Ac.	TNM	EST.	Follow (Meses)
22	GLIBENCLAMIDA E METFORMINA	SIM	SIM	NÃO	PIOROU	CLÍNICA/ASCITE (CIRROSE)	IVA	SUBMUCOSA	12	0	T1bN0MX	IA	26
23	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SUBMUCOSA	23	0	T1N0MX	IA	24
24	GLICAZIDA E METFORMINA	SIM	SIM	NÃO	PIOROU	CIRÚRGICA/ FÍSTULA PANCREÁTICA	IIIB	SEROSA	47	0	T3N0MX	IIA	50
25	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	RESOLUÇÃO	NÃO	0	MUSCULAR PRÓPRIA	22	12	T3N2MX	IIIA	12
26	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	PIOROU	NÃO	0	SUBMUCOSA	53	1	T1N1MX	IB	70
27	SEM	NÃO	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	MUCOSA	18	0	T1aN0MX	IA	57
28	INSULINA	NÃO	NÃO	SIM	PIOROU	NÃO	0	SEROSA	37	13	T3N2MX	IIIA	25
29	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SUBMUCOSA	33	0	T1N0MX	IA	60
30	INSULINA	NÃO	NÃO	SIM	PIOROU	NÃO	0	MUSCULAR PRÓPRIA	41	0	T2N0MX	IB	24
31	GLIBENCLAMIDA E METFORMINA	SIM	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	MUSCULAR PRÓPRIA	11	4	T2aN1MX	IIA	24
32	GLIBENCLAMIDA	SIM	NÃO	NÃO	INALTERADA	RESSUTURA DE PARDE, ABSCESSO SUBFRÊNICO, FÍSTULA DE COTO DUODENAL	IIIB	GORDURA DA PEQUENA CURVATURA	38	1	T3N1MX	IIB	96
33	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	PIOROU	NÃO	0	SUBMUCOSA	31	0	T1N0MX	IA	48
34	METFORMINA	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	RABDOMIÓLISE	II	muscular da mucosa	18	0	T1a,No,Mx. 2010	IA	58
35	999	999	999	999	999	NÃO	0	SUBMUCOSA	29	1	pT1b pN1 pMX (TNM 2002).	IB	1
36	Sem mtos para o Diabetes	NÃO	NÃO	NÃO	999	Deiscência de gastroanastomose, peritonite	IIIB	SUBSEROA	10	0	(pTN M 2010) pT3pN0	IIA	60
37	Nifedipino, HCTZ, Atenolol	NÃO	NÃO	NÃO	999	Eventração com resutura de parede sem tela	IIIB	submucosa	8	1	pT1b N1	IB	31
38	Não toma medicamentos para o diabetes	NÃO	NÃO	NÃO	INALTERADA	IAM no primeiro PO	IVA	SUBSEROA	60	0	T2 N0 Mx (TNM 2002)	IB	34

0	Medicamentos.t1	SULFONILUREIAS. t1	BIGUANIDAS.t1	INSULINAt1	Alteração na Medicação	Complicações	ClavD	CA Inv.	LinfEx.	Linf.Ac .	TNM	EST.	Follow (Meses)
39	Metformina, enalapril	NÃO	SIM	NÃO	PIOROU	NÃO	0	INTRAMUCOSO	38	0	Tis NoMx	IA	3
40	999	999	999	999	999	NÃO	0	submucosa	26	7	pT1bp,N3a	IIIC	999
41	Captopril, amlodipina, Omeprazol, metformina, AS	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	MUSCULAR PRÓPRIA	39	3	pT2,pN2	IIB	12
42	999	999	999	999	999	NÃO	0	SUBSEROA	27	1	pT3 pN1 M1.	IV	12
43	Captopril/HCTZ/Glib enclamida	SIM	NÃO	NÃO	999	NÃO	0	SUBSEROA	17	3	T3, N2, MX	IIIA	39
44	Losartana, metformina, SINVASTATINA	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	MUSCULAR PRÓPRIA	22	0	pT2 pN0 pMx	IB	60
49	Insulina	NÃO	NÃO	SIM	PIOROU	NÃO	0	SUBSEROA	32	13	pT3	IIIC	63
50	captopril	SIM	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SUBMUCOSA	33	0	pT1b,pN0	IA	60
51	Metformina	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	MUSCULAR	32	1	T2N1	IIA	999
52	Vildagliptina, Sinvastatina, Losartana, omeprazol,metimazol	SIM	NÃO	NÃO	MELHOROU	NÃO	0	SEROA	59	27	T4N3	IIIC	13
53	999	999	999	999	999	Sepse por abscesso biliar	IVB	SUBSEROA	58	7	pT3,N3a	IIIC	8
54	999	999	999	999	999	NÃO	0	SUBMUCOSA	24	0	pT1b, pN0,pMX	IA	999
55	999	999	999	999	999	NÃO	0	999	999	999	T1a, N0,M0, IA	IA	999
56	Metformina	NÃO	NÃO	NÃO	999	NÃO	0	999	999	999	T1b, N0,M0,IA	IA	999
57	999	999	999	999	999	NÃO	0	SUBMUCOSA	15	0	T1b, N0,M0,IA	IA	999
58	999	999	999	999	999	NÃO	0	SUBMUCOSA	22	0	pT1b pN0 pMx	IA	68
59	alendroato, atenolol, bromoprida, carbonato+lactoglic onato de calcio, dimeticona, escitalopram, escoplamina + dipirona, losartana, omeprazol, paracetamol, vitamina B12, D3.	NÃO	NÃO	NÃO	RESOLUÇÃO	NÃO	0	SUBMUCOSA	40	0	pT1b pN0.	IA	56

ID	Medicamentos.t1	SULFONILUREIAS.t1	BIGUANIDAS.t1	INSULINAt1	Alteração na Medicação	Complicações	ClavD	CA Inv.	LinfEx.	Linf.Ac.	TNM	EST.	Follow (Meses)
60	Atorvastatina 10 mg, Losartana 50 mg, Metformina 850 mg	NÃO	SIM	NÃO	MELHOROU	NÃO	0	SUBSerosa	51	0	T3N0 M0	IIA	18
61	Metformina, Losartana, Sinvastatina	NÃO	SIM	NÃO	MELHOROU	NÃO	0	LÂMINA PRÓPRIA	39	0	T1 N0 M0	IA	65
63	Omeprazol 40 mg, Metformina 850 mg, sinvastatina, Insulina NPH	NÃO	SIM	SIM	INALTERADA	NÃO	0	SUBSerosa	50	3	T3, N2, M0	IIIA	22
65	Enalapril 20mg, AAS 100 mg, Sinvastatina 10 mg, Metformina 850 mg, Hidroclorotiazida 25 mg, Unoprost, Atenolol 25 mg	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	MUSCULAR PRÓPRIA	38	0	T2,M 0,N0	IB	14
66	AAS, enalapril, furosemida, atenolol, atorvastatina, clortalidona	NÃO	NÃO	NÃO	INALTERADA	Elevação transitória BUN e Creatinina	II	SUBMUCOSA	25	0	T1b, N0, M0	IA	36
68	Glibenclamida 5 mg, Captopril, ferripolimaltose, tansulosina, finasterina, ácido fólico. Em 2017 metformina	SIM	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	Adventícia esofágica, adiposo perigástrico	35	2	T3,N1, M0	IIB	56
61	Metformina, Losartana, Sinvastatina	NÃO	SIM	NÃO	MELHOROU	NÃO	0	LÂMINA PRÓPRIA	39	0	T1 N0 M0	IA	65
63	Omeprazol 40 mg, Metformina 850 mg, sinvastatina, Insulina NPH	NÃO	SIM	SIM	INALTERADA	NÃO	0	SUBSerosa	50	3	T3, N2, M0	IIIA	22
65	Enalapril 20mg, AAS 100 mg, Sinvastatina 10 mg, Metformina 850 mg, Hidroclorotiazida 25 mg, Unoprost, Atenolol 25 mg	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	MUSCULAR PRÓPRIA	38	0	T2,M 0,N0	IB	14
66	AAS, enalapril, furosemida, atenolol, atorvastatina, clortalidona	NÃO	NÃO	NÃO	INALTERADA	Elevação transitória BUN e Creatinina	II	SUBMUCOSA	25	0	T1b, N0, M0	IA	36
68	Glibenclamida 5 mg, Captopril, ferripolimaltose, tansulosina, finasterina, ácido fólico. Em 2017 metformina	SIM	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	Adventícia esofágica, adiposo perigástrico	35	2	T3,N1, M0	IIB	56

ID	Medicamentos.t1	SULFONILUREIAS.t1	BIGUANIDAS.t1	INSULINAt1	Alteração na Medicação	Complicações	ClavD	CA Inv.	LinfE x.	Linf. Ac.	TNM	EST.	Follow (Meses)
69	Metformina, Sinvastatina, AAS, Sertralina, Vit B12, Calcitriol, Quetiapina, Oleo mineral, Tamarine	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SUBMUCOSA	25	0	T1b, M0, N0	IA	48
70	Enalapril, metformina, levotiroxina, omeprazol, dramin, bromoprida, sinvastatina	NÃO	SIM	NÃO	MELHOROU	NÃO	0	SEROSA	27	16	T4a,N3a, M0	IIIC	25
73	Metformina 850 mg, Sinvastatina, amitriptilina 25 mg, Ácido Fólico 20 mg	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	999	0	SUBMUCOSA	38	27	T1, N3b, M0	IB	30
74	Metformina 850 mg, Sinvastatina, amitriptilina 25 mg, Ácido Fólico 20 mg	SIM	SIM	NÃO	INALTERADA	Fístula pancreato-abdominal	IIIB	SUBMUCOSA	80	0	T1b, N0, M0	IB	27
75	Furosemida, Cimetidina, Captopril	NÃO	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SEROSA	38	3	T3,N2,M0	IIIA	26
76	Metformina, Glibenclamida, Levotiroxina	SIM	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	MUSCULAR DA MUCOSA	30	0	T1,N0,M0	IA	28
77	HCTZ, Propanolol, AAS, Amlodipina, insulina, oleo mineral, omeprazol, B12, sultafo ferroso, ácido fólico	NÃO	NÃO	SIM	PIOROU	NÃO	0	999	19	0	T2,N0, M0	IB	9
79	Metformina, Glicazida, ciprofibrato, enalapril	SIM	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	999	999	999	T1a, N0, M0	IA	86
81	Losartan, Atenolol, Sinvastatina, Ezetimita, Monocordil, Omeprazol	NÃO	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SEROSA	0	30	T4a, N0,M 0	IIA	16
82	Metformina, Propanolol, Sertralina, Rivotril, Omeprazol	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	Submucosa	33	8	T1b, N3a, M0	IIB	47
84	Metformina, Glicazida, Acido fólico, Losartana, Citoneurin, Omeprazol, bromoprida, Vit B12,	NÃO	SIM	NÃO	MELHOROU	NÃO	0	MUSCULAR DA MUCOSA	37	0	T1,N0, M0	IA	57
87	Sertralina, diazepam, glibenclamida, ranitidina	SIM	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SEROSA	39	0	T3,N0, M0	IIA	61
88	Glibenclamida, Glifage, AAS, Sinvastatina, Omeprazol	SIM	SIM	NÃO	INALTERADA	ISC órgão espaço	IIIB	MUSCULAR DA MUCOSA	36	0	T1a, N0,M 0	IA	17
90	Glibenclamida, Insulina 40 UI	SIM	NÃO	SIM	INALTERADA	NÃO	0	999	999	999	T1,N0, M0	IA	56

ID	Medicamentos.t1	SULFONILUREIA S.t1	BIGUANIDAS.t1	INSULINAT 1	Alteração na Medicação	Complicações	ClavD	CA Inv.	LinfEx.	Linf.Ac.	TNM	EST.	Follow (Meses)
93	Captopril, Glibenclamida,	SIM	NÃO	NÃO	INALTERADA	Retardo esvaziamento gástrico funcional	I	Submucosa	70	0	T1b, N0, M0	IA	40
95	Metformina, Doxazosina, Omeprazol, Dipirona, Simeticona, AAS	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	Deiscência de parede abdominal com evisceração	IIIB	Submucosa	35	17	T3,N3,Mx	IIIB	55
96	Omeprazol, Losartan, CTZ, glinenclamida	SIM	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SEROSA	60	3	T4a, N2,M0	IIIB	59
97	Aminafona, Eutirox	NÃO	NÃO	NÃO	RESOLUÇÃO	NÃO	0	Subserosa e Omento	10	6	T3,N3 a,M0	IIIB	58
98	Enalapril, Levotiroxina, Metformina, Carbonato de cálcio	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SEROSA	44	10	T4a, N3a, M0	IIIC	54
99	Sinvastatina, Glifage, Levotiroxina	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	ITU	II	SEROSA	36	12	T3,N3b, M0	IIIB	52
100	Dipirona, Enalapril, Metformina	NÃO	SIM	NÃO	PIOROU	SIM	II	SEROSA	61	2	T4a, N1, M0	IIIA	25
101	Glicazida, Captopril	SIM	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	Lâmina própria	28	0	T1a, N0,M0	IA	37
102	Metformina, Losartana, Ácido Fólico, cetonerin, sinvastatina, Vit B12	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	Submucosa	27	0	T1b, N0,M 0	IA	20
103	Glibenclamida, Zoladex, Ferro, ácido fólico, Vit B12	SIM	NÃO	NÃO	PIOROU	Fístula pancreato-abdominal, Pneumonia	IIIB	Subserosa	34	0	T3,N0,M0	IIA	21
104	Bromoprida, Metoclopramida, Noriporum	NÃO	NÃO	NÃO	RESOLUÇÃO	Retardo esvaziamento gástrico funcional	II	SEROSA	95	2	T4a, N1,M0	IIIA	42
105	Losartana, Amlodipina, Atenolol, Codeína, Dipirona, Omeprazol, Bromoprida	NÃO	NÃO	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SEROSA	57	3	T4a, N2,M0	IIIB	12
106	Metformina	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	Fístula pancreática de baixo débito	IIIB	Adiposo da subserosa	33	0	T3,N0,M0	IIA	27
107	Daonil, Sinvastatina, Enalapril, Atenolol, Higroton	SIM	NÃO	NÃO	INALTERADA	Tromboflebite periférica, febre/taquicardia/s e creção do dreno alterada	II	SEROSA	43	2	T4a,N 1,M0	IIIA	43

ID	Medicamentos.t1	SULFONILUREIAS.t1	BIGUANIDAS.t1	INSULINAt1	Alteração na Medicação	Complicações	ClavD	CA Inv.	LinfEx.	Linf.Ac.	TNM	EST.	Follow (Meses)
110	HCTZ, Glicazida, Captopril, Metformina, Sinvastatina	SIM	SIM	NÃO	INALTERADA	ITU	II	SEROSA	40	9	T4a, N3a,M0	IIIC	14
111	Insulina, losartana, bicarbonato, VB12,Omeprazol	NÃO	NÃO	SIM	PIOROU	Íleo prolongado	II	Submucosa	23	0	T1b,N0, M0	IA	25
112	Glicazida, metformina, amlodipino, carvedilol, ferro	SIM	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	MUSCULAR PRÓPRIA	25	1	T2, N1,M 0	IIA	24
113	Captopril, Amlodipino, Omeprazol, Sinvastatina, Metformina, Carvedilol	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	Subserosa	23	5	T2,N2,M0	IIIA	32
115	Metformina 425 mg dias alternados, losartana	NÃO	SIM	NÃO	MELHOROU	NÃO	0	SEROSA	38	8	T3, N3a, M0	IIIB	25
116	Metformina, Glibenclamida, HCTZ, Omeprazol, dimenidrato, bromoprida, metoclopramida, ondasetron, bicarbonato, polivitamínico	SIM	SIM	NÃO	INALTERADA	ISC órgão/espaco	IIIB	MUSCULAR DA MUCOSA	33	1	T2, N1,M0	IIA	26
117	Metformina, Ácido Fólico, Sulfato Ferroso, Dramin, VitB12	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	SEROSA	57	4	T4a, N2, M0	IIIB	25
118	Metformina, Dipirona, Glibenclamida	SIM	SIM	NÃO	PIOROU	NÃO	0	Lâmina própria	26	0	T4a, N2,M1	IA	24
119	Omeprazol, dipirona, Paracetamol, enalapril, HCTZ	NÃO	NÃO	NÃO	999	NÃO	0	Adiposo da subserosa	36	17	T3, N3b, M0	IIIB	20
120	Losartana, HCTZ, Levotiroxina, Metformina, Bromoprida, Omeprazol, Atenolol	NÃO	SIM	NÃO	MELHOROU	NÃO	0	Submucosa	48	10	T2,N1,M1	IV	35
123	Ondasetron, dipirona	NÃO	NÃO	NÃO	RESOLUÇÃO	NÃO	0	Submucosa	40	0	T1b, N0,M0	IA	13
124	Metformina, Ciprofibrato	NÃO	SIM	NÃO	INALTERADA	NÃO	0	Submucosa	26	0	T3,N0, M0	IIA	18
126	INSULINA irregular	NÃO	NÃO	SIM	PIOROU	Infecção GI	II	Submucosa	19	1	pT 1b pN 1	IB	18
127	999	999	999	999	999	NÃO	0	peritônio visceral	52	39	pT4a, pN3b, M1	IV	6