GUILHERME SAUNITI LOPES

**Efeitos do dispositivo temporário de exclusão duodenojejunal
sobre o esvaziamento gástrico de pacientes obesos
e diabéticos tipo 2**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães
Hourneaux de Moura

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lopes, Guilherme Sauniti

Efeitos do dispositivo temporário de exclusão duodenojejunal sobre o
esvaziamento gástrico de pacientes obesos e diabéticos tipo 2 / Guilherme Sauniti
Lopes. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Esvaziamento gástrico 2.Endoscopia do sistema digestório
3.Diabetes mellitus tipo 2/cintilografia 4.Obesidade 5.Duodeno/cirurgia
6.Cintilografia

USP/FM/DBD-142/14

*À minha mãe e meu pai, por todo o esforço
em nos dar o que de mais importante eu recebi:
Educação.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria Elenice Sauniti e José Antônio Lopes, pela sua luta em me proporcionar estudo, e, acima de tudo, espiritualidade, fundamentais para a minha formação e para todas as conquistas que alcancei ao longo da minha vida.

Aos meus irmãos, Fábio Sauniti Lopes e Daniel Sauniti Lopes, pelo apoio e amor ao longo da minha vida.

A minha namorada, Raissa Ferreira Martins, por seu apoio e carinho, em especial, para concluir esta tese.

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Horneaux de Moura, pelo seu exemplo pessoal e profissional, por ter acreditado em mim ao longo dos anos, especialmente neste projeto de doutorado, permitindo que a admiração profissional se transformasse em amizade.

Aos amigos Suzana Lopes Vieira, Ivan Roberto Bonotto Orso e Bruno da Costa Martins, os quais foram fundamentais em transformar uma proposta de estudo em um dos grandes trabalhos do Hospital das Clínicas.

Aos meus amigos estagiários do Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas (Karime, Gustavo Brazuna, Gustavo Benevides, Thienes, Ricardo, Milena, Carlos, Luciano e Carla), pelos bons momentos vividos durante nossos dois anos de estágio, e por toda a ajuda quando que me ausentei para a realização deste estudo.

Aos assistentes do Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas, em especial, ao Prof. Dr. Paulo Sakai, por todo o tempo e pela paciência dedicados ao ensino.

Aos assistentes da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo, na figura do Prof. Dr. Ivan Cecconello, pela Residência de alto nível que me foi oferecida, escopo de todo o sucesso profissional que pude atingir.

Ao Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro Albuquerque e Prof. Dr. José Jukemura, pela pós-graduação de qualidade exemplar que propiciou este doutorado.

Aos Profs. Carlos Alberto Buchpigue, Carlos Alberto Malherios, Dalton Marques Chaves e Wilson Modesto Pollara, membros da minha banca de qualificação, pela ajuda em lapidar esta tese.

Aos amigos, e sócios da Gastrosáude de Marília, Fábio Vieira Teixeira, Ricardo Álvares Goulart e Rodrigo Galhardi Gasparini, pelo apoio no meu retorno e recomeço em Marília.

Aos funcionários do Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas, do Centro de Pesquisas Clínicas e da Gastrosáude de Marília, por toda a ajuda, e por todo o carinho e apoio ao longo dos anos.

A Ace, Paul, Gene, Peter, Eric, Vinnie, Mark, Bruce, Eric e Tommy, da banda KISS. Sua música sempre serviu como inspiração, conforto e ajuda. Vocês são a trilha sonora da minha vida.

“A melhor maneira de prever o futuro é criá-lo.”
Peter Drucker

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese 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. Guia de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena, 3ª edição. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
2 OBJETIVOS	9
3 MÉTODOS.....	11
3.1 Ética.....	11
3.2 Inclusão e exclusão	11
3.3 Preparo, avaliações programadas e seguimento dos pacientes.....	13
3.4 Descrição do dispositivo	14
3.5 Esvaziamento gástrico	20
3.6 Pacientes	25
3.7 Programação dos exames	26
3.8 Avaliação dos desfechos	27
3.9 Estatística	28
4 RESULTADOS	31
4.1 Análise geral da retenção gástrica.....	31
4.2 Análise da retenção gástrica versus perda de peso.	35
4.3 Análise da retenção gástrica versus controle do diabetes	37
5 DISCUSSÃO.....	41
6 CONCLUSÕES.....	58
7 ANEXOS.....	60
ANEXO A – Cartas de Aprovação	60
ANEXO B – Características Epidemiológicas dos Pacientes.....	62

ANEXO C – Dados Antropométricos e Resultados Laboratoriais	63
ANEXO D – Resultados dos Exames de Esvaziamento Gástrico.....	64
ANEXO E – Análises Complementares 1	67
ANEXO F - Análises Complementares 2	71
8 REFERÊNCIAS	75

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CCK	Colecistocinina
Cols.	Colaboradores
DMT2	Diabetes Mellitus tipo 2
DTED	Dispositivo temporário de exclusão duodenojejunal
EGC	Esvaziamento Gástrico Cintilográfico
GLP1	Peptídio Glucagon Simile 1
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IBP	Bloqueador de Bomba de Prótons
IMC	Índice de massa corpórea
IPEN-USP	Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares de São Paulo
Kg	Quilogramas
Kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
mCi	Milicurie
ml	Mililitros
Mm	Milímetros
PYY	Peptídio Tirosina Tirosina
RI	Região de interesse
Tc-99m	Isômero nuclear metaestável do Tecnésio 99
TCLE	Termo de consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Dispositivo Temporário de Exclusão Duodenojejunal (EndoBarrier Gastrointestinal Liner® GIDynamics, Inc. Lexington, MA)	15
Figura 2 -	Sistema de fixação	16
Figura 3 -	Detalhe da farpa de fixação.....	16
Figura 4 -	Introdução do DTED compactado por meio de auxílio de fio guia, e início de extensão da manga	17
Figura 5 -	Manga do DTED totalmente estendida e liberação da âncora com fixação do dispositivo ao bulbo	17
Figura 6 -	DTED fixo e bem locado em bulbo duodenal	18
Figura 7 -	Kit de retirada com “cap” e grasper	18
Figura 8 -	Colapso da âncora do DTED, acoplada ao “cap” do endoscópio	19
Figura 9 -	Tração do conjunto DTED/endoscópio com sua retirada pela boca	19
Figura 10 -	Gerador com coluna de molibidênio	21
Figura 11 -	Radiotraçador 99mTc-coloide antes da diluição com solução marcada	21
Figura 12 -	Laudo do EGC A: Leitura no tempo zero B: leitura na primeira hora C: Leitura na segunda hora D: leitura da quarta hora E: gráfico do esvaziamento gástrico ao longo das quatro horas F: tempo total de exame e final do exame G: RI	23
Figura 13 -	Exame de EGC demonstrando: A- Retenção com 1 hora de exame 78% B - Retenção com 2 horas de exame 47% C - Retenção ao final do exame (quarta hora) 0%. Resultado EGC Normal.....	24
Figura 14 -	Exame de EGC demonstrando: A- Retenção com 1 hora de exame 89% B - Retenção com 2 horas de exame 6% C - Retenção ao final do exame (quarta hora) 16%. Resultado EGC Lentificado.....	24

Figura 15 -	Exame de EGC demonstrando: A- Retenção com 1 hora de exame 49% B - Retenção com 2 horas de exame 2% C - Retenção ao final do exame (quarta hora) 0%. Resultado EGC Acelerado.	25
Figura 16 -	Duodeno distendido pelo DTED: visão endoscópica e ao exame radiológico	50
Figura 17 -	Aspecto imediato do bulbo duodenal pós-retirada do DTED.....	50

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Comparação da retenção na primeira hora entre os três exames com desvio-padrão da média.....	32
Gráfico 2 –	Comparação da retenção na segunda hora entre os três exames com desvio-padrão da média.....	33
Gráfico 3 -	Comparação da retenção na quarta hora entre os três exames com desvio-padrão da média.....	34
Gráfico 4 -	Comparação dos exames basais entre os pacientes que perderam <i>versus</i> os que não perderam 10% de peso, com erro médio e erro em cada momento (hora) do exame.....	36
Gráfico 5 -	Comparação dos exames da 16ª semana entre os pacientes que perderam <i>versus</i> os que não perderam 10% de peso, com erro médio e erro em cada momento (hora) do exame.	36
Gráfico 6 -	Comparação dos exames da 4ªsemanapós entre os pacientes que perderam <i>versus</i> os que não perderam 10% de peso, com erro médio e erro em cada momento (hora) do exame.	37
Gráfico 7-	Comparação dos exames basais entre os pacientes que atingiram <i>versus</i> os que não atingiram o controle do diabetes, com erro médio e erro em cada momento (hora) do exame.	38
Gráfico 8 -	Comparação dos exames da 16ªsemana entre os pacientes que atingiram <i>versus</i> os que não atingiram o controle do diabetes, com erro médio e erro em cada momento (hora) do exame.	38
Gráfico 9 -	Comparação dos exames da 4ªsemanapós entre os pacientes que atingiram <i>versus</i> os que não atingiram o controle do diabetes, com erro médio e erro em cada momento (hora) do exame.	39
Gráfico 10 -	Comparação entre os exames basais para os pacientes com idade inferior <i>versus</i> idade superior a 50 anos, com erro padrão geral e por momento do exame.....	68

Gráfico 11 -	Comparação entre os exames basais dos pacientes do sexo masculino <i>versus</i> sexo feminino, com erro padrão geral e por momento do exame.....	69
Gráfico 12 –	Comparação entre os exames basais dos pacientes com mais de 10 <i>versus</i> menos de 10 anos de DM2, com erro padrão geral e pro momento do exame.....	70
Gráfico 13 -	Comparação entre os exames basais dos pacientes com relação a cor de pele declarada, com erro padrão geral e por momento do exame.....	70
Gráfico 14 -	Comparação entre os exames da 16ªsemana para os pacientes com idade inferior <i>versus</i> idade superior a 50 anos, com erro padrão geral e por momento do exame	71
Gráfico 15 -	Comparação entre os exames da 16ªsemana dos pacientes do sexo masculino <i>versus</i> sexo feminino, com erro padrão geral e por momento do exame.....	72
Gráfico 16 -	Comparação entre os exames da 16ªsemana dos pacientes com mais de 10 <i>versus</i> menos de 10 anos de DM2, com erro padrão geral e pro momento do exame	73
Gráfico 17 -	Comparação entre os exames da 16ªsemana dos pacientes com relação a cor de pele declarada, com erro padrão geral e por momento do exame	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características do pacientes incluídos no estudo.....	26
Tabela 2 -	<i>Post hoc</i> , comparações múltiplas de Bonferroni para os resultados da primeira hora para os diferentes exames	33
Tabela 3 -	<i>Post hoc</i> , comparações múltiplas de Bonferroni para os resultados da segunda hora para os diferentes exames	34
Tabela 4 -	<i>Post hoc</i> , comparações múltiplas de Bonferroni para os resultados da segunda hora para os diferentes exames	35
Tabela 5-	Dados gerais dos pacientes incluídos no estudo.....	62
Tabela 6 -	Resultados antropométricos e laboratoriais dos pacientes incluídos	63
Tabela 7 -	Resultados do exames de Esvaziamento Gástrico Cintilográfico de todos os pacientes inclusos, em porcentagem de material retido.	64

RESUMO

Lopes GS. *Efeitos do dispositivo temporário de exclusão duodenojejunal sobre o esvaziamento gástrico de pacientes obesos e diabéticos tipo 2* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

INTRODUÇÃO: Obesidade é, hoje, considerada uma pandemia, com cerca de 500 milhões de obesos no mundo, com cerca de 2,8 milhões de mortes por ano. A cirurgia de bypass gástrico é um importante tratamento para obesidade, porém, não é isenta de riscos. O dispositivo temporário de exclusão duodenojejunal – DTED (EndoBarrier Gastrointestinal Liner® GIDynamics, Inc. Lexington, MA), apresenta-se como uma nova forma de tratamento endoscópico da obesidade. Apesar dos bons resultados, os mecanismos de ação do DTED ainda não foram estudados, podendo as alterações humorais e do esvaziamento gástrico promovidas, ser os principais responsáveis pelos resultados obtidos. **OBJETIVO:** Estudar as alterações promovidas pelo DTED no esvaziamento gástrico, e a relação destas alterações com os resultados clínicos de perda de peso e controle do diabetes tipo 2. **MÉTODOS:** Vinte e cinco obesos e com diabetes tipo 2, que fizeram uso do DTED por período mínimo de 16 semanas e máximo de 24 semanas, realizaram teste de esvaziamento gástrico cintilográfico, antes, durante a 16ª semana de uso e após 4 semanas de retirada do DTED. Foram obtidas medidas de peso e hemoglobina glicada. As médias e desvio-padrão de retenção gástricas foram obtidas e comparadas entre os três exames realizados, e, após, comparados entre os pacientes que obtiveram e os que não obtiveram melhora no parâmetro clínico selecionado (perda de peso maior que 10%, e hemoglobina glicada menor que 7%). Também se avaliou subjetivamente a sensação de saciedade e quantidade de alimento ingerido durante a 16ª semana de uso do dispositivo. **RESULTADOS:** Quando avaliadas médias de retenção, nota-se que, na 16ª semana de uso, há maior retenção para a primeira, segunda e quarta horas quando comparados ao *baseline* (1ª h $74 \pm 16,3$ % $p=0,001$, 2ª h 45 ± 25 % $p<0,001$; 4ª h $15 \pm 15,8$ % $p<0,001$). Não há diferença estatística entre as retenções na 16ª semanas entre os pacientes que atingiram e os que não atingiram o controle do diabetes ($p=0,73$), entre os que perderam mais de 10% de peso e os que não perderam ($p=0,275$). Durante a 16ª semana de uso, 23 pacientes (92%) referiram maior sensação de saciedade precoce e maior saciação, e todos referiram comer em menor volume de em relação ao período prévio à colocação do dispositivo. **CONCLUSÕES:** O DTED causa lentificação no esvaziamento gástrico, reversível após sua retirada, porém esta alteração no esvaziamento gástrico, mesmo sendo sintomática, com aumento de saciedade e saciação, e com diminuição do volume de alimento ingerido, não tem relação com a perda de peso e melhora do diabetes.

Descritores: Esvaziamento gástrico; Endoscopia do sistema digestório; Diabetes mellitus tipo 2/cintilografia; Obesidade; Duodeno/cirurgia; Cintilografia.

ABSTRACT

Lopes GS. *Effects of temporary duodenojejunal exclusion device on Gastric Emptying of obese and type 2 diabetic patients* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

INTRODUCTION: Obesity is now considered a pandemic, with about 500 million obese worldwide, with about 2.8 million deaths per year. The gastric bypass surgery is an important treatment for obesity, however, not without risks. The temporary duodenal jejunal exclusion device - DTED (EndoBarrier® Gastrointestinal Liner GIDynamics, Inc. Lexington, MA), presents itself as a new form of endoscopic treatment of obesity. Despite the good results, the mechanisms of action of DTED have not been studied, and the humoral changes and changes in gastric emptying promoted by the device maybe are the main mechanisms of action of the device. **OBJECTIVE:** To study the changes introduced by DTED in gastric emptying, and the relationship of these changes with clinical outcomes of weight loss and control of type 2 diabetes. **METHODS:** Twenty five obese patients with type 2 diabetes who used the DTED for a minimum of 16 weeks and maximum 24 weeks underwent a scintigraphic gastric emptying test, before, during the 16th week of treatment and after 4 weeks of withdrawal the DTED. Measurements of weight, glycated hemoglobin were obtained. The mean and standard deviation of gastric retention were obtained and compared between the three tests, and after, compared between patients who were and those who showed no improvement in selected clinical parameters (weight loss greater than 10%, and lower glycated hemoglobin 7%). Also, a subjective evaluation of the feeling of satiety and amount of food ingested during the 16 weeks of device use was done. **RESULTS:** When evaluated average retention, we note that in the 16th week of use there is greater retention for the first, second and fourth hour compared to baseline (1st h $74 \pm 16.3\%$ $p = 0.001$, 2nd h $45 \pm 25\%$ $p < 0.001$ 4th $15.8 \pm 15\%$, $p < 0.001$). There is no statistical difference among patients who achieved and those who have not reached the control of diabetes ($p = 0.73$) or among those who lost more than 10 % by weight and not lost ($p = .0275$) during the 16th week of treatment, 23 patients (92%) reported greater sense of early satiety and satiation greater, and all reported eating less volume of food in relation to the period prior to device placement. **CONCLUSIONS:** The DTED cause delay in gastric emptying, reversible after withdrawal, though this change in gastric emptying, even being symptomatic with increased satiety and satiation, decreasing the volume of food ingested, has no relation to weight loss and improved diabetes.

Descriptors: Gastric emptying; Endoscopy, digestive system; Diabetes mellitus, type 2/radionuclide imaging; Obesity; Duodenum/surgery; Radionuclide imaging.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A obesidade e o sobrepeso, definidos como índice de massa corpórea (IMC) entre 25 e 30 kg/m² para este e maior que 30 kg/m² para aquele, são, hoje, considerados como a quinta causa de morte no mundo, com cerca de 2,8 milhões de mortes de adultos por ano.¹

Dados mundiais recentes apontam cerca de 1,4 bilhão de adultos maiores de 20 anos estão com sobrepeso e, destes, cerca de 300 milhões de mulheres e 200 milhões de homens com obesidade.¹ No Brasil, dados da pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel, 2011), comparadas à mesma pesquisa de 2006, demonstra o aumento da prevalência do sobrepeso de 42,7% para 48,5%, e da obesidade, de 11,4, para 15,8%. A pesquisa ainda demonstra que a incidência do excesso de peso aumenta com a idade, atingindo cerca de 30% da população entre 18 e 24 anos, saltando para quase 63% na idade entre 35 e 45 anos.²

Recente metanálise comprova a já conhecida relação do sobrepeso e obesidade com outras doenças, também conhecidas como comorbidades. O achado mais importante é a associação entre obesidade e a presença de Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Em mulheres com obesidade, o risco relativo de desenvolver DMT2 é 12,4, sendo de 3,92 para o sobrepeso. Porém, outras doenças também se relacionam com o excesso de peso, como neoplasias (colorretal, pâncreas e rim), doenças cardiovasculares

(hipertensão, acidente vascular cerebral e coronariopatias) e outras com diminuição da qualidade de vida do paciente (apneia do sono e osteoartrite).³ Os gastos estimados com o tratamento da obesidade e doenças correlatas podem chegar a 57 bilhões de dólares nos Estados Unidos, e cerca de 1,5 bilhão de reais no Brasil, destes, 600 milhões provenientes de recursos públicos.^{4,5}

Atualmente, o excesso de peso tem sido caracterizado como pandemia, e, assim, muito esforço vem sendo aplicado na tentativa de seu tratamento ideal. Basicamente, a obesidade é caracterizada como um desbalanço entre a ingesta calórica e o gasto energético, levando ao acúmulo lipídico. Baseado nesta prerrogativa, o princípio básico do tratamento, e coadjuvante de todos os outros tipos de tratamento da obesidade, são as mudanças de estilo de vida, alterações dietéticas e exercícios físicos. Porém, apesar de opção para quase todos os pacientes, tal abordagem isolada carece de bons resultados em longo prazo.⁶ A terapêutica farmacológica também é opção, porém, dispomos de poucas medicações específicas para o tratamento da obesidade, por vezes, utilizando-se medicações ansiolíticas associadas a mudanças de estilo de vida para se atingir o resultado de perda de peso.

Neste cenário, a cirurgia bariátrica, principalmente a derivação gástrica em Y de Roux, vem se consolidando como uma importante ferramenta no tratamento do paciente obeso, com ótimos resultados em curto e longo prazos, com perda de peso sustentada e melhora das comorbidades, causando redução da mortalidade em longo prazo.⁷ Porém, a terapêutica

cirúrgica não é isenta de riscos, sendo relatada morbidade perioperatória de até 10% e de longo prazo em torno de 20 a 30%, com mortalidade estimada de até 2%.⁸ Em virtude destas complicações, são discutidas na literatura formas de diminuir a morbimortalidade da cirurgia bariátrica. A mudança da cirurgia aberta, para a via laparoscópica, foi uma importante evolução, com menor infecção de sítio cirúrgico, menor estadia hospitalar e retorno mais rápido às atividades habituais.^{9,10}

Outro fator discutido é a perda de peso pré-operatória. Sua indicação visa melhorar as condições cirúrgicas dos pacientes, melhorar as comorbidades e facilitar o campo cirúrgico (perda de gordura visceral e redução volumétrica do lobo esquerdo do fígado), visando, assim, a menores taxas de morbimortalidade e menor tempo cirúrgico, além de um teste pré-operatório ao paciente para avaliar sua adesão às orientações da equipe. Os resultados da literatura são controversos, porém, em sua maioria, apoiam a hipótese de perda de peso pré-operatória, sendo indicada, idealmente, perda de cerca de 10% do peso do paciente.¹¹⁻¹³

Apesar de a cirurgia ser um método já consagrado, outras formas vêm sendo pesquisadas para o tratamento da obesidade. Assim, vêm ganhando terreno as modalidades endoscópicas, baseadas nas desejadas características de menor invasividade e de menor morbimortalidade. A colocação de balão intragástrico é a terapia endoscópica mais utilizada atualmente. Geralmente, se utiliza um balão de silicone preenchido com líquido, o qual é mantido no estômago por cerca de 6 meses. Os resultados demonstram boa tolerabilidade, e perda de peso estimada em cerca de 12%

do peso total, porém, sem dados concretos a longo prazo após a retirada do dispositivo.¹⁴ Já nas técnicas de restrição, dispõe-se de vários dispositivos, na maioria, ainda em desenvolvimento e testes, tendo em comum entre eles a tentativa de realizar, pela via endoscópica, tunelizações gástricas, mimetizando, assim, procedimentos cirúrgicos como a gastrectomia em manga ou a banda gástrica. Apesar de serem pouco invasivos, e, em sua maioria, procedimentos reversíveis, tais dispositivos não apresentam resultados adequados para serem admitidos como formas de tratamento primárias para a obesidade, mas podem vir a ser indicadas para pacientes com sobrepeso, em que não há indicação cirúrgica, ou como ponte para a cirurgia, em que seu uso, prévio à cirurgia, leva à melhora metabólica e perda de peso.¹⁵⁻¹⁷

Neste cenário, desenvolveu-se uma técnica totalmente endoscópica, visando mimetizar o procedimento cirúrgico de derivação gástrica em Y de Roux, que consiste na implantação de um dispositivo metálico no bulbo duodenal, acoplado a uma manga de material plástico, derivando, assim, o alimento do estômago para o jejuno, evitando o contato proximal com as enzimas do suco pancreático e bile. Este dispositivo é conhecido como dispositivo temporário de exclusão duodenojejunal – DTED (*EndoBarrier Gastrointestinal Liner® GIDynamics, Inc. Lexington, MA*).¹⁴

Os estudos clínicos iniciais mostraram a eficácia do dispositivo para perda de peso, com achado adicional de melhora de perfil glicêmico em alguns pacientes,¹⁸ sendo este achado confirmado posteriormente, em estudo randomizado.¹⁹ Foram demonstradas a eficácia e segurança do

dispositivo na perda de peso e controle metabólico, em estudos em que foi utilizado no pré-operatório de cirurgia bariátrica.^{20,21}

Em nosso meio, Moura e col.²² demonstraram bons resultados com o dispositivo em estudos de seis meses, com perda de 22% de excesso de peso, e queda de 1,5 % da hemoglobina glicada. Este mesmo autor publicou os resultados com o uso do dispositivo durante um ano²³ para tratamento do DMT2 em obesos, com melhora expressiva do controle glicêmico dos pacientes, obtendo normalização da hemoglobina glicada em 73% dos pacientes. Posteriormente,²⁴ pode, ainda, demonstrar que o uso de dispositivo, por período mínimo de 20 semanas, acarreta melhora da resistência insulínica e diminuição de risco cardiovascular, quando avaliados utilizando a relação triglicerídeos/lipoproteína de alta densidade (HDL) como marcador.

Apesar dos bons resultados clínicos obtidos com o dispositivo temporário de exclusão duodeno jejunal, seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente estudado. Tarnoff e cols.²⁵ sugerem o papel preponderante do desvio duodeno jejunal obtido pelo dispositivo, para a resposta clínica, causando alteração da dinâmica hormonal gastrointestinal, semelhante ao observado na cirurgia de bypass gástrico. Este mesmo autor ainda refere vários pacientes com náusea e sensação de peso pós-prandial, sintomas estes que estariam relacionados à possível alteração no esvaziamento gástrico, gerando tais efeitos colaterais.

A observação dos pacientes em uso do dispositivo em estudos posteriores demonstrou que tais pacientes, em sua maioria, apresentavam

sintomas de peso e plenitude pós-prandial e maior tempo sem ingestão alimentar, significando que o dispositivo também deveria apresentar alguma alteração na saciedade e ingestão alimentar, efeitos, talvez, secundários a uma alteração própria do dispositivo sobre o esvaziamento gástrico. Sabe-se que a distensão do estômago distal, associado à liberação de enterohormônios após o esvaziamento gástrico, levam à saciação e saciedade.²⁶ Porém, até o momento, não dispomos de estudos que determinem a relação do DTED com o esvaziamento gástrico ou controle da ingesta alimentar.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Estudar as alterações do esvaziamento gástrico nos pacientes obesos e diabéticos tipo 2, durante e após o uso do dispositivo temporário de exclusão duodenojejunal (DTED), e a relação destas alterações com os resultados de perda de peso, controle do diabetes, e da ingestão alimentar nestes pacientes.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Ética

Este estudo foi elaborado e realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), tendo sido submetido à avaliação e liberação do comitê de ética em pesquisa do (Aprovação pela CAPPesq em 11 de agosto de 2011, como parte do estudo 0052/07 – Anexo A), que também monitorizou seu andamento e seus resultados. Todos os pacientes aceitaram participar do estudo, assinando Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.2 Inclusão e exclusão

Inclusão

- Idade ≥ 18 anos e ≤ 65 anos;
- IMC ≥ 35 kg/m²;
- Diabetes tipo 2 com ou sem outras comorbidades;
- Histórico de insucesso com métodos não cirúrgicos de redução de peso;

- Ter feito uso do DTED por um período mínimo de 16 semanas;
- Possuir os dados antropométricos e laboratoriais necessários para a análise;
- TCLE assinado.

Exclusão:

- Uso de anticoagulantes;
- Anemia ferropriva;
- Doença inflamatória intestinal;
- Litíase de vias biliares;
- Anomalias congênitas do trato gastrointestinal;
- Gravidez;
- Etilismo;
- Sorologias positivas para Vírus da Imunodeficiência Humana ou Hepatite B ou C;
- Retardo mental;
- Uso de anti-inflamatórios;
- *Helicobacter pylori* positivo;
- Uso de medicamentos para perda de peso;
- Lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia ou outro distúrbio autoimune do tecido conjuntivo;
- Ser participante de outra investigação clínica em andamento.

3.3 Preparo, avaliações programadas e seguimento dos pacientes

Os candidatos foram avaliados previamente à colocação do dispositivo, com realização de ultrassonografia de abdômen, radiografia de tórax, medidas antropométricas (peso, altura e circunferência abdominal), análise laboratorial (hemograma, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, perfil lipídico e enzimas hepáticas). Também foi realizada endoscopia digestiva alta para avaliar a presença de *Helicobacter pylori* por meio de método de urease e histológico.

Os pacientes selecionados foram submetidos à colocação do DTED, com programação de uso desse por período máximo de 24 semanas, e mínimo de 16 semanas.

Após a colocação, realizada em ambiente hospitalar, o paciente recebe alta no dia seguinte, caso estivesse assintomático e aceitando dieta hídrica. Neste dia, é orientado a manter uso de omeprazol na dose de 40 mg duas vezes ao dia até o fim do estudo, as drogas hipoglicemiantes eram suspensas (glibenclamida) ou diminuídas em 50% (metformina), e recebe informações sobre a dieta a seguir, inicialmente, líquida, por cerca de uma semana, seguida de dieta pastosa na semana seguinte, e, a partir deste ponto, dieta habitual. Tais orientações, além de receitas e orientações dietéticas gerais para diabéticos, constavam em caderno entregue aos pacientes no dia da alta, porém não eram acompanhados por profissional de nutrição, e não havia nenhuma contraindicação alimentar.

Após a colocação do DTED, o paciente era avaliado semanalmente no primeiro mês, e, mensalmente, nos meses subsequentes. Nestes retornos, exames laboratoriais e medidas antropométricas eram obtidas, e os pacientes eram examinados e suas queixas avaliadas, sendo todas as informações transferidas ao prontuário da instituição. Os pacientes também possuíam o celular da coordenadora do estudo para atendimento em qualquer urgência ou necessidade.

Na décima sexta semana de uso do dispositivo, os pacientes foram submetidos à endoscopia controle para avaliar o posicionamento do DTED e eventuais alterações assintomáticas.

A retirada do dispositivo realizou-se nos pacientes que atingiram 24 semanas de uso do DJBL, ou apresentaram alguma alteração em que foi necessária sua retirada antes de completado este período.

Após cerca de 4 semanas da retirada, os pacientes retornavam para as últimas análises laboratoriais e antropométricas (Anexo C), finalizando o estudo, sendo, então, encaminhados aos ambulatórios de cirurgia da obesidade e endocrinologia para continuidade do acompanhamento.

3.4 Descrição do dispositivo

O Dispositivo Temporário de Exclusão Duodenojejunal (*EndoBarrier Gastrointestinal Liner® GIDynamics, Inc. Lexington, MA*) (Figura 1), é um

dispositivo concebido para ser implantado e retirado de forma totalmente endoscópica, mimetizando o fisiologia da cirurgia de bypass gástrico. É composto por duas estruturas distintas, unidas. A primeira (Figura 2) consiste em um anel de nitinol, semelhante a uma coroa, com cerca de três centímetros de comprimento, que fixa o dispositivo ao bulbo duodenal por meio de diminutas farpas (Figura 3), mantendo-o distendido (âncora) e permeável em seu centro, em que se acopla uma conduto de polímero plástico flexível, em forma de manga, com cerca de 60 centímetros de comprimento, que reveste o duodeno e porção inicial do jejuno.

Figura 1 - Dispositivo Temporário de Exclusão Duodenojejunal (*EndoBarrier Gastrointestinal Liner® GIDynamics, Inc. Lexington, MA*).

Figura 2 - Sistema de fixação.

Figura 3 - Detalhe da farpa de fixação.

Desta forma, o alimento que começou sua digestão no estômago, ao passar pelo piloro, flui através da manga, evitando, assim, o contato com as secreções bilipancréáticas, sendo que o processo de digestão continua apenas no jejuno.

A âncora e a manga se encontram compactados em uma pequena cápsula, que é introduzida pela boca do paciente (sob anestesia geral), por meio de um sistema de implantação acoplado a esta cápsula, em que sob visão endoscópica (Figura 4) e controle radioscópico, o dispositivo é liberado e acoplado no bulbo duodenal, com posterior abertura da manga, e confirmação de sua potência e total distensão com solução radiopaca (Figura 5). Após a liberação, o sistema de implantação é retirado e o dispositivo é reavaliado para determinar seu posicionamento correto (Figura 6).

Figura 4 - Introdução do DTED compactado por meio de auxílio de fio guia, e início de extensão da manga.

Figura 5 - Manga do DTED totalmente estendida e liberação da âncora com fixação do dispositivo ao bulbo.

A retirada é realizada por endoscopia com sedação consciente, com controle radioscópico. Um sistema de retirada próprio (Figura 7) promove o colapso da âncora, com sua retirada por meio do estômago e esôfago, protegidos por um “cap” na ponta do endoscópio (Figuras 8 e 9).

Figura 6 - DTED fixo e bem locado em bulbo duodenal.

Figura 7 - Kit de retirada com “cap” e grasper.

Figura 8 - Colapso da âncora do DTED, acoplada ao “cap” do endoscópio.

Figura 9 - Tração do conjunto DTED/endoscópio com sua retirada pela boca.

O dispositivo, seu sistema de implantação e retirada são patenteados e de propriedade da *GIDynamics, Inc. Lexington, MA*.

3.5 Esvaziamento gástrico

Para avaliar a motilidade gástrica, foi utilizado o exame de Esvaziamento Gástrico Cintilográfico com Enxofre coloidal ^{99m}Tc (EGC).

Todos os exames foram realizados pelo setor de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do HCFMUSP.

Para a realização do EGC, inicialmente, é preparada a refeição radiomarcada. Para tal, utiliza-se o tecnécio radioativo (Tc-99m), recebido semanalmente em gerador de molibdênio-tecnécio, oriundo do Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares de São Paulo (IPEN-USP). Este deve ser eluído para uma solução salina por meio do fluxo desta por uma coluna de molibdênio presente no gerador (Figura 10). Após eluição da solução salina contendo o isótopo, utiliza-se uma atividade de 0,5 a 1 mCi para marcação de coloide (estanho ou enxofre coloidal, neste estudo, foi utilizado o enxofre), formando o radiotraçador ^{99m}Tc -coloide (Figura 11), que irá, posteriormente, permitir que a substância radioativa se ligue ao alimento.

Figura 10 - Gerador com coluna de molibidênio.

Figura 11 - Radiotraçador ^{99m}Tc -coloide antes da diluição com solução marcada.

O ^{99m}Tc -coloide é adicionado ao conteúdo de duas claras de ovos, e cozidos com essas, sendo que, então, após a cocção, a mistura é adicionada a uma fatia de pão de forma. Uma segunda fatia de pão de forma, coberta com 20 gramas de geleia e um copo de água de 120 ml, completam, assim, uma refeição com cerca de 255 calorias com baixa carga de gordura.

No dia do exame, os pacientes devem realizar jejum de 8 horas, sendo o EGC realizado no período da manhã. Ao iniciar o exame, são orientados a ingerir a refeição descrita, alternado a ingestão do pão com clara e o pão com geleia, devendo ingerir um mínimo de 50% total do volume (de preferência, a parte total contendo radiação), em tempo menor que 10

minutos. Durante a realização do exame, os pacientes são mantidos em jejum, e liberados após o término.

Terminada a refeição, o paciente é, imediatamente, encaminhado para a primeira avaliação (tempo 0), por meio de leitura em gama câmara, com dois detectores (E.CAM 180, Siemens, Knoxville, TN, USA) na posição ortostática, nas incidência anterior e posterior, com o detector focalizado no abdômen superior, por um minuto. Estas duas primeiras imagens são utilizadas para determinar um esboço chamado de “Região de Interesse” (RI), em que o computador determina o local com concentração do isótopo, no caso, o estômago, criando um mapa que será utilizado como molde para as análises nos tempos subsequentes, e, assim, poder identificar o material esvaziado da RI.

Após a primeira análise no tempo zero, mais três leituras, com 1, 2 e 4 horas após a ingestão da refeição marcada, serão realizadas, seguindo a mesma técnica para a primeira leitura.

O total de fótons captados pela câmara gera uma imagem, que, quando comparada pelo computador, determina o percentual do material fora da RI, indicando, posteriormente, o restante dentro do estômago. As quatro leituras realizadas para cada exame determinam um gráfico, que é secundariamente avaliado pelo computador, determinando uma curva onde é possível, em cada momento dentro das quatro horas de exame, identificar a porcentagem de material fora da RI (esvaziado), e, também, o tempo necessário para esvaziar metade do total ingerido ($T_{1/2}$).

A RI, as imagens de captação com 0,1, 2 e 4 horas, as curvas de esvaziamento e a $T_{1/2}$ são compilados em um filme radiológico, e são enviados junto com o resultado do exame (figura 12). Este é expresso em porcentagem do alimento retido no estômago, sendo considerados como normais (percentil 95%), retenção de 30 a 90% na primeira hora, menor que 60% na segunda hora e menor que 10% na quarta hora (Figuras 13, 14 e 15).

Figura 12 - Laudo do EGC A: Leitura no tempo zero B: leitura na primeira hora C: Leitura na segunda hora D: leitura da quarta hora E: gráfico do esvaziamento gástrico ao longo das quatro horas F: tempo total de exame e final do exame G: RI.

Figura 13 - Exame de EGC demonstrando: A- Retenção com 1 hora de exame 78% B - Retenção com 2 horas de exame 47% C - Retenção ao final do exame (quarta hora) 0%. Resultado EGC Normal.

Figura 14 - Exame de EGC demonstrando: A- Retenção com 1 hora de exame 89%. B - Retenção com 2 horas de exame 6%. C - Retenção ao final do exame (quarta hora) 16%. Resultado EGC Lentificado.

Figura 15 - Exame de EGC demonstrando: A- Retenção com 1 hora de exame 49%. B - Retenção com 2 horas de exame 2%. C - Retenção ao final do exame (quarta hora) 0%. Resultado EGC Acelerado.

3.6 Pacientes

Setenta e nove pacientes foram triados, no período de agosto de 2008 a novembro de 2008, sendo que 25 realizaram os três exames de EGC, todas as medidas laboratoriais e antropométricas necessárias, cumprindo o restante dos critérios de inclusão, sendo, então, incluídos neste trabalho.

Um sumário das características dos pacientes incluídos para este estudo pode ser obtida na Tabela 1, e, de forma mais completa, no Anexo B.

Tabela 1 - Características dos pacientes incluídos no estudo.

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS		
IDADE	46,7 ± 10,5 anos	
SEXO	masculino	- 5
	feminino	- 20
COR DA PELE DECLARADA	branca	- 19
	negra	- 6
TEMPO DE DIABETES	6,6 ± 5,2 anos	
COMORBIDADES	hipertensão	- 10
	dislipidemia	- 3
	hipertensão + dislipidemia	- 11
	nenhuma	- 1

3.7 Programação dos exames

Os pacientes incluídos neste trabalho preencheram os critérios de inclusão, e fizeram uso do DTED por um período mínimo de 16 semanas, em que foram submetidos à realização de três EGC, em três momentos distintos. O primeiro, antes da implantação do dispositivo (denominado *basal*), para determinar seu *status* pré-procedimento. O segundo exame, realizado durante a 16^a semana de uso do dispositivo (denominado *16^a semana*) e o terceiro exame, realizado após quatro semanas de retirada do dispositivo (denominado *4^a semana pós*).

3.8 Avaliação dos desfechos

Para avaliar a ação do dispositivo sobre o esvaziamento gástrico, foram obtidas as médias e os desvios-padrão dos valores de retenção gástrica para cada período de cada exame cintilográfico (em porcentagem de retenção), posteriormente comparados entre os três exames realizados em tempos distintos, identificando-se diferenças estatisticamente significativas nas médias de retenção gástrica, detectando-se, assim, possíveis alterações causadas pelo dispositivo.

Para estudar a relação das alterações do esvaziamento gástrico, com a resposta clínico laboratorial, foram escolhidos dois parâmetros: sucesso na perda de peso e controle do diabetes.

O sucesso na perda peso foi definida como perda de 10% ou mais do peso inicial na visita de quatro semanas após a retirada do dispositivo (fim do estudo).

Foram considerados como tendo atingido o controle do diabetes aqueles que, na visita de fim do estudo, apresentavam hemoglobina glicada igual ou menor que 7%.

Para a análise da correlação entre as alterações do EGC e a perda de peso, as médias de retenção gástrica nos períodos de cada exame foram comparadas entre os três exames realizados, determinando se há diferença significativa estatisticamente nas médias de retenção entre os exames (em porcentagem), para o grupo de pacientes que obteve sucesso na perda de

peso, e para o grupo que não obteve sucesso na perda de peso isoladamente. Posteriormente, compararam-se as médias de retenção entre cada um dos três exames realizados entre o grupo que atingiu a perda de peso contra o grupo que não obteve a perda de peso.

De forma semelhante, obteve-se a mesma avaliação para os critérios de controle de diabetes.

Também foi realizada uma avaliação subjetiva da sensação de saciedade e quantidade de alimento ingerido, a qual era realizada na décima sexta semana de uso do dispositivo por meio de duas perguntas: A: “Qual sua sensação de plenitude (saciedade) pós-alimentar?”; com opção de três respostas (menor, maior ou a mesma de antes do uso do dispositivo), B: “Você está comendo menos que antes do estudo?”; com duas opções de resposta (sim ou não).

3.9 Estatística

Análise descritiva:

As análises descritivas para os dados quantitativos foram realizadas apresentando as médias acompanhadas dos respectivos desvios-padrão. Os pressupostos da distribuição normal em cada grupo e a homogeneidade das variâncias entre os grupos foram avaliados, respectivamente, com o teste de Shapiro-Wilk e com o teste de Levine.

Análise inferencial:

As variáveis quantitativas dependentes, em que foram analisados três fatores (perda de peso e controle do diabetes), foi utilizada ANOVA de três fatores com medidas repetidas para dois fatores. Quando foi necessário realizar comparações múltiplas de médias, utilizou-se do teste de Bonferroni.

Foi considerado uma probabilidade de erro do tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

As análises estatísticas descritivas e inferenciais foram executadas com o *software* SPSS versão 13 (SPSS 13.0 for Windows).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Análise geral da retenção gástrica

Todos os vinte e cinco pacientes realizaram os três exames cintilográficos (Anexo D), com ingestão de 100% do alimento radiomarcado com tempo ingestão inferior a 10 minutos, conforme orientação protocolar. Não houve intercorrências antes ou durante a realização do exame.

Na avaliação inicial (*basal*), vinte e três pacientes (88 %) apresentavam esvaziamento gástrico normal e dois, esvaziamento gástrico acelerado nas leituras após 4 horas de ingestão.

No exame após 16 semanas de uso do DTED, 12 pacientes apresentaram lentificação do esvaziamento gástrico (48%), e o restante não apresentou alterações, quando avaliados pelos valores de normalidade (esvaziamento maior que 90% na quarta hora), não havendo nenhum paciente que tenha apresentado aceleração do esvaziamento neste exame.

No exame final, após 4 semanas de retirada do dispositivo, foi observado que três pacientes apresentavam EGC com lentificação, dos quais dois já demonstravam lentificação no exame *16ª semana*, e um apresentava exames normais no *basal* e *16ª semana*. Os demais 10 pacientes com lentificação do exame na *16ª semana* normalizaram o

esvaziamento gástrico. Um paciente apresentou aceleração no exame pós-retirada de DTED, com as duas análises anteriores normais.

Analisando as retenções gástricas por momento, observamos uma diferença significativa ($p < 0,001$) quanto à retenção entre os três exames (*basal, 16ª semana e 4ª semana pós*) para a primeira hora do exame (Gráfico 1). O teste de comparações múltiplas de Bonferroni mostrou que há maior retenção nas avaliações do exame *16ª semana* ($74 \pm 16,3\%$ $p=0,001$) e exame *4ª semana pós* ($67 \pm 17\%$ $p<0,001$) em relação ao exame basal, porém, não havendo diferença entre os dois primeiros ($p=0,065$) (Tabela 2).

Gráfico 1 – Comparação da retenção na primeira hora entre os três exames com desvio-padrão da média.

Tabela 2 - *Post hoc*, comparações múltiplas de Bonferroni para os resultados da primeira hora para os diferentes exames.

COMPARAÇÕES MÚLTIPLAS	p
BASAL X 16ªSEMANA	< 0,001
BASAL X 4SEMANAPÓS	< 0,001
16ªSEMANA X 4ªSEMANAPÓS	0,065

Na segunda hora de avaliação, também foi encontrada diferença significativa entre os três momentos ($p < 0,001$), e nota-se que, no exame *16ª semana*, há maior retenção gástrica quando comparados ao *basal* ($45 \pm 25\%$ $p < 0,001$) e ao exame *4ª semana pós* ($31 \pm 23,7\%$ $p = 0,017$), sendo que, neste, também há maior retenção que no exame *basal* ($15 \pm 23,8\%$ $p = 0,001$) (Tabela 3).

Gráfico 2 – Comparação da retenção na segunda hora entre os três exames com desvio-padrão da média.

Tabela 3 - *Post hoc*, comparações múltiplas de Bonferroni para os resultados da segunda hora para os diferentes exames.

COMPARAÇÕES MÚLTIPLAS	p
BASAL X 16ªSEMANA	< 0,001
BASAL X 4ªSEMANAPÓS	0,001
16ªSEMANA X 4ªSEMANAPÓS	0,017

Para a quarta hora do exame, novamente, foi encontrada diferença significativa entre os três momentos ($p < 0,001$) (Gráfico 3). Há maior retenção no exame de 16ª semana ($15 \pm 15,8\%$ $p < 0,001$), em relação ao *basal* ($2 \pm 2\%$ $p < 0,001$), também maior que no exame de 4ª semana pós ($4\% \pm 5,9\%$ $p = 0,001$), sendo que, para este momento final do exame, não há mais diferença entre o *basal* e o exame 4ª semana pós ($p = 0,57$ - Tabela 4).

Gráfico 3 - Comparação da retenção na quarta hora entre os três exames com desvio-padrão da média.

Tabela 4 - *Post hoc*, comparações múltiplas de Bonferroni para os resultados da segunda hora para os diferentes exames.

COMPARAÇÕES MÚLTIPLAS	p
BASAL X 16ª SEMANA	< 0,001
BASAL X 4ª SEMANA PÓS	0,057
16ª SEMANA X 4ª SEMANA PÓS	0,001

Quando avaliados na 16ª semana de uso, 23 pacientes referiram ter saciedade precoce maior, e todos referiram estar comendo menos (menor volume) que antes do uso do DTED.

Também pode-se provar que os resultados comparativos dos esvaziamentos gástricos obtidos não se devem a diferenças entre os pacientes dentro de cada período de análise realizada (Anexos E e F).

4.2 Análise da retenção gástrica versus perda de peso.

Dos vinte e cinco pacientes analisados, 17 pacientes apresentaram perda de peso superior a 10% de seu peso inicial, com uma perda de peso média de $14,4 \pm 8,8$ kg (Anexo C).

Analisando as curvas de retenção dos pacientes que obtiveram perda de peso de 10%, contra os que não obtiveram (gráficos 4, 5 e 6), pode-se concluir que não há diferença significativa na retenção gástrica entre os dois grupos, quando analisados os exames *basal* ($p=0,649$), *16ª semana* ($p=0,275$) e *4ª semana pós* ($p=0,313$).

Gráfico 4 - Comparação dos exames basais entre os pacientes que perderam *versus* os que não perderam 10% de peso, com erro médio e erro em cada momento (hora) do exame.

Gráfico 5 - Comparação dos exames da 16ª semana entre os pacientes que perderam *versus* os que não perderam 10% de peso, com erro médio e erro em cada momento (hora) do exame.

Gráfico 6 - Comparação dos exames da 4ª semana pós entre os pacientes que perderam *versus* os que não perderam 10% de peso, com erro médio e erro em cada momento (hora) do exame.

4.3 Análise da retenção gástrica versus controle do diabetes

Dezenove pacientes (76%) atingiram controle do diabetes, com queda média da hemoglobina glicada de $7,42 \pm 1,22$ para $6,0 \pm 0,43$ (Anexo C).

Comparando as curvas de retenção gástrica dos pacientes que atingiram controle glicêmico com os que não atingiram (gráficos 7, 8 e 9), nota-se que não há diferença estatística entre os dois grupos, tanto no *basal* ($p=0,85$) quanto no exame *16ª semana* ($p=0,739$) ou *4ª semana pós* ($p=0,616$).

Gráfico 7 - Comparação dos exames basais entre os pacientes que atingiram *versus* os que não atingiram o controle do diabetes, com erro médio e erro em cada momento (hora) do exame.

Gráfico 8 - Comparação dos exames da 16ª semana entre os pacientes que atingiram *versus* os que não atingiram o controle do diabetes, com erro médio e erro em cada momento (hora) do exame.

Gráfico 9 - Comparação dos exames da 4ª semana pós entre os pacientes que atingiram *versus* os que não atingiram o controle do diabetes, com erro médio e erro em cada momento (hora) do exame.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A função motora do estômago, mais precisamente, o esvaziamento gástrico, possui grande interesse clínico, visto que suas alterações levam a uma gama de condições clínicas conhecidas, variando de vômitos, sensação de plenitude e peso pós-prandial, e desconforto epigástrico quando o esvaziamento é diminuído, até “dumping”, quando este é acelerado.

Existem várias formas de avaliação do esvaziamento gástrico. Em décadas anteriores, dispunha-se apenas das avaliações radiográficas do esvaziamento, utilizando-se radiografias ou avaliações fluoroscópicas com bário ou marcações radiopacas, sendo este método de extrema dificuldade de interpretação. Mais modernamente, alguns métodos se destacam, porém, vários não são disponíveis facilmente, por vezes, se restringindo a serviço de pesquisas. Destes, dispomos da avaliação por cápsula, em que um probe deglutido (SmarttPill - VA *Boston Healthcare System*, MA, USA) avalia, em tempo real, o pH e a pressão intragástrica, transmitindo os dados via rádio para um receptor, em que a mudança de pH abrupto do estômago para o duodeno determina o tempo de esvaziamento gástrico. Tal cápsula também possui a chance de avaliar o trânsito em outros segmentos, como o delgado e cólon.²⁷

Outra forma de avaliação é por meio do teste expiratório com o isótopo não radioativo carbono 13, ligado a um veículo alimentar. O alimento marcado é digerido, prontamente absorvido no delgado e o carbono 13 é

eliminado pela respiração, sendo, então, detectado, determinando, assim, o tempo de esvaziamento gástrico, já que a fase gástrica deste exame é o determinante do tempo total. Apesar de não aplicar radiação e poder ser realizado em uma estrutura simples, ainda carece de estudo e normatizações.²⁸ A ultrassonografia, aliada ao Doppler, e, principalmente, com reconstrução 3D também pode ser utilizada para avaliar o esvaziamento, na medida em que pode medir o fluxo pilórico, as mudanças de forma do estômago e as taxas de esvaziamento, porém sua aplicação é extremamente restrita, usada apenas para protocolos de pesquisa.²⁸ Outra técnica recente é o uso da ressonância magnética, em que, após a dieta predominantemente líquida, pode-se determinar a vazão do estômago, e, ainda, estudar a motricidade de sua parede. Porém, o alto custo do equipamento, o tempo necessário dentro desse e o alto custo do exame restringem seu uso.²⁸

Sendo assim, atualmente, se considera a cintilografia como “padrão-ouro” para a avaliação do esvaziamento gástrico. Porém, os vários protocolos de realização do exame, várias formas de interpretação e determinação dos resultados causavam dificuldade para a utilização dos exames no contexto clínico, e a comparação de resultados entre vários estudos.²⁹ Tougas *et al.*,³⁰ em estudo multicêntrico, propôs a avaliação do esvaziamento por meio de cintilografia, com uma dieta pobre em gorduras, composta por um mexido de ovos, em pão com geleia e água, marcada com isótopo radioativo, ingeridos por pacientes saudáveis, sendo submetidos à análise em câmara, respectivamente, após 1, 2 e 4 horas da ingestão.

Demonstrou que os valores obtidos nos vários centros envolvidos são reprodutíveis, propondo, assim, valores de normalidade para o exame. Este estudo multicêntrico acabou se tornando a base do consenso atual para realização do esvaziamento gástrico cintilográfico,²⁹ que recomenda a dieta padrão de dois ovos cozidos com o marcador radioativo, duas fatias de pão, 30 gramas de geleia de morango e 120 ml de água, preparados imediatamente antes do início do exame, por um período máximo de 10 minutos. Drogas anticolinérgicas, opioides e drogas que causam alteração da motilidade gástrica devem ser descontinuadas. As análises devem ser realizadas com 0, 1, 2 e 4 horas após a ingestão, com resultados expressos pela quantidade retida em cada ponto do exame (1 hora: 37 – 90%, 2 horas: 30 – 60 % e 4 horas 0 -10%).²⁹

O exame, em nossa instituição, seguiu com rigor as propostas do protocolo, utilizando a mesma dieta em todos os exames, preparados pela mesma pessoa no mesmo laboratório, impedindo, assim, qualquer viés durante a realização desses. Todos os pacientes ingeriram a dieta marcada em tempo menor que o proposto pelo consenso. Não houve nenhum caso de náusea ou vômito pós-prandias e todos puderam realizar o exame completo, com a análise de até 4 horas. Estes fatos permitem a comparabilidade dos exames nos três momentos propostos neste estudo.

Sabe-se que o diabetes mellitus é, frequentemente, relacionado com alterações da motilidade e sensibilidade gástrica. A principal alteração da motilidade encontrada nestes pacientes é a gastroparesia, definida como um distúrbio crônico do estômago, caracterizada pelo retardo no esvaziamento

gástrico, na ausência de obstrução. Seu diagnóstico é realizado pelo achado de sintomas de plenitude pós-prandial, náusea e vômitos, associados ao achado de retardo no esvaziamento gástrico, já que muitos pacientes apresentam alterações do esvaziamento gástrico, sem experimentar nenhuma alteração clínica.³¹ Na literatura, sua incidência varia de 28 a 65% dos pacientes com diabetes, em cerca de 30% dos pacientes com diabetes tipo 2.³² Destacam-se, para tamanha variabilidade de incidência, os métodos utilizados para o diagnóstico da lentificação do esvaziamento gástrico, e bias na seleção de pacientes, já que os exames diagnósticos mais sofisticados são indicados para uma minoria dos pacientes. Novamente, o “padrão-ouro” para o diagnóstico da gastroparesia é a cintilografia, com análise de 1, 2 e 4 horas. Uma retenção de 10% ou mais na quarta hora é diagnóstica de gastroparesia, com alguns autores sugerindo uma graduação de gravidade conforme o achado cintilográfico: Grau 1 (leve): 11 a 20 % de retenção, Grau 2 (moderado): 21 a 35%, Grau 3 (grave): 36 a 50% de retenção e Grau 4 (muito grave), com retenção maior que 50% na quarta hora.³³

As causas para gastroparesia ainda não são totalmente esclarecidas, atribuindo-se a origem da alteração do esvaziamento gástrico a duas hipóteses principais: o ambiente hiperglicêmico e os efeitos secundários a alterações neurológicas (neuropatia autonômica e disfunção miopática).³⁴ Sabe-se que a hiperglicemia é um dos fatores que podem alterar o esvaziamento gástrico, reduzindo-o, com intuito de diminuir o aporte calórico a ser absorvido, visando, assim, diminuir a hiperglicemia pós-prandial. Porém, pouco se sabe sobre o efeito crônico da hiperglicemia sobre o

esvaziamento gástrico, tendo a literatura dados conflitantes sobre o assunto.^{32,35} Já a neuropatia, presente em quase todos os diabéticos após algum tempo de doença, variando desde alterações subclínicas até alterações de condução nervosa autonômica com riscos a vida,³⁶ é tida como outra provável causa para a alteração de esvaziamento gástrico, ainda que não totalmente provada. Por fim, a miopatia gastrointestinal, e alterações das estruturas nervosas dos plexos entéricos, secundários ao diabetes de longa duração, podem também contribuir como causa da gastroparesia.³⁴

Em nosso estudo, foram incluídos pacientes jovens (média de 46 anos), também com tempo de duração de diabetes curto (6 anos), o que pode justificar não encontrarmos nenhum caso de gastroparesia na análise *basal* do EGC destes pacientes. Porém, durante o uso do DTED, tivemos 12 pacientes (48%) que apresentaram retenção maior que 10% na quarta hora do exame de EGC, compatível com o diagnóstico de gastroparesia, sendo que, globalmente, pudemos observar uma retenção média de $15 \pm 15\%$ no exame de 16 semanas, um achado que aponta que o uso do DTED pode levar a um estado semelhante à gastroparesia leve a moderada (Grau 1 a 2). Importante salientar que, destes 12 pacientes, 10 apresentaram normalização do tempo de esvaziamento gástrico após a retirada do DTED.

A função primordial do estômago é agir como reservatório de alimento deglutido, promovendo a quebra mecânica e química do mesmo, propiciando o esvaziamento de partículas menores ao duodeno (quimo), em taxa controlada. Ao penetrar no estômago, o alimento promove a distensão

desse, causando seu relaxamento reflexo, levando, assim, à acomodação de grandes volumes, com pouco aumento de pressão.³⁷

A atividade motora do estômago é, basicamente, autogerada, em que um ritmo elétrico básico, intrínseco do músculo liso (ondas lentas), gera ondas de mistura, contrações fracas da musculatura, em um ritmo lento, de cerca de 3 ondas por minuto, na chamada “lag fase”, predominantemente no corpo gástrico. Por vezes, estas ondas lentas ganham maior potencial elétrico (ondas em espícula), desencadeando ondas peristálticas mais fortes no antro, fazendo com que o alimento seja impulsionado contra o piloro, que permite a passagem de poucos mililitros de alimento, causando, assim, o esvaziamento gástrico (“linear fase”), e maior mistura do conteúdo gástrico remanescente, facilitando a digestão.³⁸

Vários são os fatores que influenciam nesta taxa de esvaziamento gástrico, sendo a principal, a capacidade de digestão e absorção do quimo que é esvaziado para o duodeno. Assim, o controle do esvaziamento gástrico é realizado, principalmente, por meio de sinais neurológicos e hormonais do duodeno e intestino delgado. O controle neurológico é realizado, primariamente, pelo duodeno, diretamente pelo sistema mioentérico entre estômago e duodeno, ou pelas fibras simpáticas inibidoras. Tais reflexos inibitórios duodenais são causados pela distensão duodenal, irritação de sua parede e alterações químicas do quimo esvaziado (osmolaridade e pH).³⁸

O trato gastrointestinal é o maior órgão endócrino do organismo, com cerca de 30 substâncias com efeitos sobre o controle da digestão e ingestão

alimentar. Vários deles afetam a motilidade gastrointestinal, porém quatro deles exercem função maior sobre o controle do esvaziamento gástrico. A grelina, como agente exacerbatório, a colicistocinina (CCK), o peptídeo glucagon símile I (GLP I) e o peptídeo tirosina tirosina (PYY) como agentes inibitórios.^{39,40} A grelina, hormônio produzido pelo corpo gástrico, é um poderoso secretagogo do hormônio do crescimento, atuando de forma positiva no balanço energético humano, levando à ingestão alimentar, a acúmulo de energia, a aumento da secreção e à motilidade gástrica.⁴¹ A CCK, um hormônio produzido pelo duodeno e jejuno, em resposta à chegada de nutrientes, principalmente gordura nestes segmentos, leva à estimulação da secreção pancreática exócrina, contração da vesícula biliar e diminuição do esvaziamento gástrico.⁴² O GLP1, que também é produzido pelo intestino delgado, pelas células L, em resposta à chegada de nutrientes locais, tem ação insulínica e bloqueadora do glucagon (efeitos que a classificam como uma incretina) e causa marcante diminuição do esvaziamento gástrico.^{42,43} Por fim, o PYY, que assim como o GLP1 é produzido pelas células L, porém, mais predominantemente, em íleo e cólon, atuando como sinalizador periférico de saciedade, e, também, reduzindo a motilidade gastrointestinal, levando a aumento do tempo orocecal e lentificação do esvaziamento.⁴⁰

Tarnoff e cols.⁴⁴ foram os primeiros a publicar a experiência com o DTED em modelos porcos, em que pode observar a viabilidade do procedimento de colocação e retirada, e segurança em manter o dispositivo em animais vivos, especulando como prováveis mecanismos, alterações no

esvaziamento gástrico, no mecanismo de saciedade, chegada de nutrientes não digeridos em intestino distal e rearranjo hormonal intestinal. Em todos os trabalhos subsequentes, em que os resultados de uso de DTED foram ficando mais aceitáveis e reprodutivos, discute-se que a concepção do dispositivo, visando mimetizar a fisiologia pós-bypass gástrico, em que a exclusão duodenal e do jejuno inicial seria o mecanismo mais provável de ação do dispositivo para perda de peso e controle de diabetes.

Também observaram em coorte de 25 pacientes que fizeram uso do DTED durante 12 semanas que os sintomas de dor abdominal, náusea e vômito eram mais comuns nas primeiras duas semanas de uso do dispositivo, e, após passado este período, tais sintomas eram resultado de excessos alimentares dos pacientes.²⁵ Tal sintomatologia poderia ser explicada por uma alteração no esvaziamento gástrico, de causa mecânica direta ou hormonal indireta causada pelo dispositivo, podendo a alteração no esvaziamento gástrico gerar saciedade precoce e prolongada, e, assim, ser um dos mecanismos de ação do dispositivo.

Sabe-se que, após a fase gástrica da digestão, o produto esvaziado para o duodeno, o quimo, tem consistência de sólida a semilíquida, com partículas de tamanho médio de 2mm.³⁸ Sendo assim, a simples presença do DJBL não representa obstáculo à progressão do quimo, não alterando, assim, o esvaziamento gástrico.

Ao final da década de 80, De Ponti e cols.⁴⁵ puderam demonstrar, em cães, que a distensão duodenal, causada por insuflação de balão, leva à marcante relaxamento gástrico, rapidamente, e que pode ser repetida de

forma inesgotável, com retorno ao tônus basal do estômago após cessado a distensão duodenal. Tal achado se mostrou ser regulado por uma via nervosa, não colinérgica, não adrenérgica, sendo categorizado como mais um dos reflexos enterogástricos. Azpiroz e cols.,⁴⁶ alguns anos após, puderam demonstrar o mesmo reflexo em humanos, sendo que seus estudos determinaram que a distensão duodenal também causa relaxamento gástrico, e que a distensão proximal do duodeno, marcadamente já junção duodenopilórica, é o fator mais importante para o relaxamento gástrico.

Assim, ao avaliarmos a anatomia do DTED, temos que a âncora, atua como prótese autoexpansível, que, após ser liberada no bulbo, se expande de 2,5 até cerca de 5 cm,⁴⁷ causando uma distensão constante do bulbo (Figura 16), aliado à presença das farpas, que causam irritação da parede duodenal (Figura 17), dois fatores que levam à importante sinalização duodeno gástrica (reflexo), causando a lentificação do esvaziamento gástrico.

Figura 16 - Duodeno distendido pelo DTED: visão endoscópica e ao exame radiológico.

Figura 17 - Aspecto imediato do bulbo duodenal pós-retirada do DTED.

Escalona e cols.,⁴⁸ em estudo utilizando modelo de DTED modificado, em que, além do dispositivo habitual, há uma membrana fixa à parte distal da âncora, com um orifício de 4mm, com a intenção de dificultar a passagem do alimento semidigerido pelo duodeno, causando, assim, retardo do esvaziamento gástrico, e, por consequência, aumento da saciedade, e diminuição da fome e consumo de alimentos. O esvaziamento gástrico foi

avaliado utilizando-se a mesma técnica do presente trabalho, em 10 pacientes, que utilizaram o dispositivo modificado por doze semanas, sendo realizadas avaliações do esvaziamento antes da colocação do dispositivo, não se encontrando nenhuma alteração, e, novamente, com 4 e 12 semanas de uso do dispositivo, em que pode demonstrar diminuição do esvaziamento gástrico na quarta hora para cerca de $72 \pm 6\%$ e $84 \pm 5\%$, respectivamente. Também relatou saciedade maior durante o uso do dispositivo em todos os pacientes, do que antes da colocação desse. Em nosso estudo, observamos valores parecidos de retenção gástrica, indicando que, mesmo sem uso do restritor de fluxo, a simples presença do DTED causa a alteração no esvaziamento gástrico.

O quimo desviado do duodeno e jejuno inicial atinge o intestino ainda sem estar totalmente digerido, levando, assim, à liberação de CCK, GLP1 e PYY. A CCK, liberada principalmente por estímulo da gordura ingerida, atua localmente, nos neurônios vagais, causando diminuição da motilidade local, e, com o aumento de sua secreção, há estimulação das fibras vagais, levando à diminuição da motilidade e ao esvaziamento gastrointestinal. O GLP-1, liberado pelo jejuno, em resposta à chegada de gorduras e, principalmente, de carboidratos, atua sobre o estômago, causando o relaxamento do estômago proximal, diminuição da secreção gástrica, aumento do tônus do piloro e diminuição da motilidade gástrica.^{49,50} O início da secreção do PYY é em cerca de 15 minutos após a ingestão alimentar, antes mesmo da chegada de nutrientes ao delgado, atingindo um máximo cerca de 60 minutos após a ingestão, e mantendo ação por até seis horas.⁵¹

A secreção, porém, está aumentada quando há maior aporte de nutrientes, principalmente gordura e proteínas, no íleo, causando lentificação do esvaziamento gástrico, via nervo vago. Com tais ações sobre o estômago, o GLP-1 e o PYY, são hormônios que controlam a motilidade gastrointestinal, no modelo proposto como “freio ileal”, onde as funções proximais (motilidade gástrica, secreção biliopancreática) estão sob controle de fatores distais (jejunoileais), regulando, assim, a absorção de nutrientes, e sua ingestão.^{52,53}

A distensão gástrica é um dos sinalizadores, via nervo vago, da saciação e saciedade, por meio de centros superiores, levando ao controle da ingesta alimentar.⁵⁴ Este controle também é influenciado pela ação do GLP-1, da CCK e do PYY sobre o esvaziamento gástrico, e, por meio de sinalização direta do intestino ao cérebro, por receptores específicos. Pudemos verificar esta alteração do padrão de saciedade em nossos pacientes, em que quase todos relataram, durante o uso do DTED, um marcante aumento na saciedade pós-alimentar, sensação que se prolongava após a refeição, associada à diminuição do volume alimentar ingerido e da sensação de fome. Este mecanismo de distensão gástrica, notavelmente do antro gástrico, também foi explorado por Lopasso *et al.*,⁵⁵ em que, com o uso de balão intragástrico modificado (balão antral semiestacionário) (SAB – JP Indústria Farmacêutica, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil), em forma de pera, ancorado ao antro através de um prolongamento transpilórico, que causa constante distensão local, e do duodeno proximal, gerando, assim, uma resposta fisiológica de saciedade por meio de mecanorreceptores da

parede do estômago distal e duodeno, permitindo à coorte estudada uma aceitação facilitada de dieta restritiva.

Portanto, a presença da distensão duodenal contínua, aliada ao bypass duodenal, com chegada de nutriente semidigeridos ao jejuno, levando à liberação hormonal local e sistêmica, demonstra um possível mecanismo duplo para as alterações do esvaziamento gástrico observadas. Tais alterações hormonais, consequentes ao bypass duodenal, são as mais prováveis explicações para o sucesso do DTED no controle do diabetes observado, podendo ser esta a explicação da não relação entre a melhora laboratorial do diabetes e alterações mais significativas do esvaziamento gástrico.

A fisiologia do esvaziamento gástrico tem sido alvo de novas propostas terapêuticas para perda de peso, de maneira menos invasiva e com resultados que possam se aproximar aos da cirurgia.

Dentre estas novas terapêuticas, encontramos a estimulação elétrica gástrica (gastroestimulação). Estudos demonstram, que por meio de geradores (marcapasso) externos ligados ao vago, estômago e nervos esplâncnicos, é possível alterar a cinética gástrica, e, assim, também, sensações de fome e saciedade. Em revisão recente,⁵⁶ cita-se que cerca de 500 pacientes já foram tratados pela técnica de gastroestimulação, com resultados que podem chegar a uma perda de até 40% do excesso de peso. Há vários tipos de estimulação gástrica, que diferem pela frequência e amplitude do pulso aplicado, porém, quando utilizados para o tratamento da obesidade, implicam na propriedade de o estímulo interromper a propagação

normal das ondas geradoras das contrações gástricas, que, na fase linear, levam ao esvaziamento gástrico. Assim, a gastroestimulação leva à diminuição do esvaziamento gástrico, sensação de saciedade e diminuição da fome, causando a perda de peso.⁵⁶

Outra opção de técnica minimamente invasiva, de controle do esvaziamento gástrico é com o uso de Toxina Botulínica. Produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, essa substância que inibe de forma poderosa e prolongada a atividade do músculo, tanto estriado, como liso, por meio de sua ação anticolinérgica. O racional de seu uso, é que a aplicação da toxina por via endoscópica, no antro, levaria à menor contratilidade muscular, com consequente diminuição do esvaziamento gástrico, saciedade e diminuição da ingesta alimentar, levando à perda de peso. Nos estudos clínicos realizados,⁵⁷ os resultados são conflitantes, com apenas 1 estudo⁵⁸ apresentando perda de peso com uso da toxina. Porém, tais estudos não são comparáveis, devido às diferenças de dosagem, ao local de aplicação e ao tipo de estudo do esvaziamento gástrico.

Neste trabalho, pudemos mostrar que o DTED causa lentificação do esvaziamento gástrico, com consequente sensação de plenitude gástrica, diminuição da fome e menor ingesta alimentar na maioria dos pacientes avaliados, sendo que, globalmente, houve perda de peso média de $14,4 \pm 8,8$ Kg, porém, não pudemos demonstrar que houve relação entre maior perda de peso e maior alteração do esvaziamento gástrico.

Por fim, recente metanálise avalia os efeitos do uso de bloqueadores de bomba de prótons (IBP) sobre o esvaziamento gástrico, em indivíduos

sadios.⁵⁹ Apesar da disparidade de métodos utilizados, a metanálise divide os resultados pelo tipo de refeição utilizado para cada análise. Para refeições sólidas, há uma consistente tendência à redução do esvaziamento gástrico quando do uso de IBP. Porém, dos dez trabalhos avaliados, em que se demonstrou haver lentificação do esvaziamento gástrico após o uso de IBP, apenas um, Tougas e cols.,⁶⁰ com a mesma metodologia de avaliação do esvaziamento gástrico utilizada neste trabalho, compararam dois grupos de 20 pacientes, um em uso de 20 mg de omeprazol duas vezes ao dia, e outro utilizando omeprazol na mesma dosagem, associado a tegaserode. Pode averiguar, na cintilografia, após 2 semanas, maior retenção gástrica no grupo utilizando apenas omeprazol, para a primeira e segunda hora de exame ($10.7 \pm 2.9\%$ ($p < 0.002$) e $9.3 \pm 4.0\%$ ($p < 0.04$), mas sem diferença na quarta hora. Tais alterações observadas no esvaziamento gástrico não foram acompanhadas de alterações clínicas. Nossos pacientes fizeram uso de omeprazol na dose de 40 mg duas vezes ao dia, desde o dia da colocação, até 4 semanas após a retirada, o que pode responder pela lentificação do esvaziamento gástrico nas primeiras duas horas do exame *4ª semana pós*, quando comparados ao exame *16ª semana*.

Este é o único estudo sobre esvaziamento gástrico durante o uso do DTED. Apesar de demonstrar sua capacidade de efetivamente agir sobre a função motora gástrica, não pudemos associar, neste estudo, essa alteração aos resultados clínicos. Provavelmente, esta dificuldade reflete uma amostra pequena de pacientes, associado ao mecanismo duplo de ação do DTED, diminuindo o esvaziamento gástrico, e alterando a dinâmica hormonal do

eixo gastropancreático, que não podem ser dissociados, já que não houve um grupo controle apenas com a âncora do DTED, o que eliminaria, assim, o componente de exclusão duodenal. Um ponto negativo deste estudo é seu caráter especulativo sobre as alterações hormonais e suas ações sobre o esvaziamento gástrico, já que não realizamos medições dos hormônios envolvidos.

Porém, este estudo aplica mais um método não invasivo, passível de alterar a dinâmica gastrointestinal, sendo mais um ponto de apoio para futuras pesquisas na área, e novos produtos para melhor tratamento da obesidade.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

O Dispositivo Temporário de Exclusão Duodenojejunal causa lentificação do esvaziamento gástrico durante seu uso, com normalização após quatro semanas de sua retirada, sendo esta lentificação clinicamente traduzida pela menor ingesta alimentar e maior sensação de saciedade precoce.

Não há relação entre as alterações do esvaziamento gástrico, observadas durante o uso do Dispositivo Temporário de Exclusão Duodenojejunal, com a perda de peso ou controle do diabetes dos pacientes submetidos ao seu uso.

7 ANEXOS

ANEXO A – Cartas de Aprovação

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Ao
Departamento de Gastroenterologia

O Coordenador da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU ad-referendum** a execução do subprojeto intitulado **"ESTUDO DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO NOS PACIENTES OBESOS DIABÉTICOS, SUBMETIDOS A COLOCAÇÃO DE DISPOSITIVO ENDOSCÓPICO DE EXCLUSÃO DUODENO JEJUNAL TEMPORÁRIO, E SUA RELAÇÃO COM A RESPOSTA CLÍNICA AO TRATAMENTO"**, que será tese de doutorado do aluno **GUILHERME SAUNITI LOPES**, tendo como orientador o **DR. EDUARDO GUIMARÃES HOURNEAUX DE MOURA**.

O referido projeto faz parte do Protocolo de Pesquisa nº 0052/07, intitulado **"ESTUDO FASE II, UM CENTRO, PROSPECTIVO, ABERTO, DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DISPOSITIVO GL SLEEVE PARA PERDA DE PESO PRÉ-CIRÚRGICA EM PACIENTES COM DIABETES TIPO II"**, aprovado por esta CAPPesq em 22.08.07.

CAPPesq, 11 de Agosto de 2011.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo, SP

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 22.08.07, **APROVOU** os documentos abaixo mencionados referente ao Protocolo de Pesquisa nº 0052/07, intitulado: **"ESTUDO FASE II, UM CENTRO, PROSPECTIVO, ABERTO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DISPOSITIVO GI SLEEVE PARA PERDA DE PESO PRÉ-CIRURGIA EM PACIENTES COM DIABETES TIPO II"** apresentado pelo Departamento de **GASTROENTEROLOGIA**,

- Protocolo de Pesquisa 06-6 versão de 13.11.06
- Informações para o paciente e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 24.07.07

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX, 2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: Dr. Eduardo Guimarães H. de Moura
CAPPesq, 22 de agosto 2007.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Marcia Aparecida T. de Carvalho
Secretária da CAPPesq.
Diretoria Clínica do HCFMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30896442 Fax: 011 - 3069 6192 e-mail: cap@hcfmusp.br / secretariacappesq2@hcfmusp.br

ANEXO B – Características Epidemiológicas dos Pacientes.

Tabela 5- Dados gerais dos pacientes incluídos no estudo.

PACIENTE	SEXO	IDADE (anos)	COR DA PELE DECLARADA	TEMPO DE DIABETES (anos)	COMORBIDADES
001	Feminino	53	Branca	8	hipertensão
002	Feminino	42	Branca	3	dislipidemia
003	Feminino	33	branca	4	hipertensão
004	Feminino	42	negra	6	dislipidemia
006	Feminino	55	negra	4	hipertensão
010	Feminino	55	branca	2	dislipidemia
011	feminino	49	branca	5	hipertensão
013	feminino	55	branca	18	dislipidemia
014	masculino	30	branca	1	Hipertensão
015	feminino	30	negra	5	Dislipidemia
					hipertensão
					dislipidemia
					apneia do sono
016	feminino	52	branca	10	Dislipidemia
017	feminino	62	branca	5	Hipertensão
019	masculino	50	negra	8	Hipertensão
022	masculino	51	branca	6	hipertensão
					dislipidemia
023	feminino	51	branca	1	Hipertensão
025	masculino	49	branca	1	Hipertensão
026	feminino	57	branca	10	Nenhuma
028	feminino	51	negra	16	Hipertensão
030	feminino	52	branca	20	hipertensão
					dislipidemia
031	feminino	52	branca	6	hipertensão
					dislipidemia
032	feminino	54	negra	3	hipertensão
					dislipidemia
038	feminino	29	branca	5	Hipertensão
039	feminino	40	branca	5	hipertensão
					dislipidemia
044	masculino	21	branca	1	Hipertensão
050	feminino	53	branca	12	Hipertensão

ANEXO C – Dados Antropométricos e Resultados Laboratoriais.

Tabela 6 - Resultados antropométricos e laboratoriais dos pacientes incluídos.

PACIENTES	DADOS			
	BASAL		4ª SEMANA PÓS RETIRADA	
	PESO (KG)	Hb1Ac (%)	PESO (KG)	Hb1Ac (%)
001	107,3	7,7	94,9	6,6
002	118	10,2	112	6,9
003	108	6,5	93,6	6,0
004	130,2	7,4	119,1	6,3
006	101,9	9,5	84,6	7,2
010	103,7	8,6	93,2	6,5
011	124,3	6,4	88,9	6,1
013	83,1	7,4	72,2	5,9
014	201,6	6,5	179,4	6,2
015	147	7	124,6	5,7
016	89,9	9,2	71,3	7,3
017	116,9	7,9	91,1	5,5
019	116,8	7,5	112,4	7,4
022	132,3	6,5	110,6	6,0
023	104,5	10,6	87,1	6,1
025	145,4	7,8	124	5,6
026	94	6,2	86,6	5,8
028	89,2	6,0	71,8	5,6
030	117,8	7,6	101,8	5,4
031	106	10,2	94,7	9,5
032	94,6	7	91,1	6,7
038	121,6	6,2	126,3	5,9
039	133,4	10	124,1	8,7
044	144,6	7,5	117,3	5,3
050	91,5	7,8	85,9	8,0

ANEXO D – Resultados dos Exames de Esvaziamento Gástrico.

Tabela 7 - Resultados do exames de Esvaziamento Gástrico Cintilográfico de todos os pacientes incluídos, em percentagem de material retido.

PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
001	Basal	51%	25%	5%
	16ª semana	100%	86%	38%
	4ª semana pós	100%	76%	2%
002	Basal	15%	1%	0%
	16ª semana	82%	61%	28%
	4ª semana pós	62%	29%	3%
003	Basal	71%	31%	1%
	16ª semana	93%	85%	16%
	4ª semana pós	85%	27%	0%
004	Basal	53%	2%	0%
	16ª semana	73%	15%	0%
	4ª semana pós	74%	22%	1%
006	Basal	36%	12%	1%
	16ª semana	70%	44%	15%
	4ª semana pós	42%	19%	2%
010	Basal	41%	15%	2%
	16ª semana	60%	30%	4%
	4ª semana pós	69%	39%	4%
011	Basal	39%	14%	1%
	16ª semana	84%	69%	46%
	4ª semana pós	65%	37%	5%
013	Basal	37%	6%	0%
	16ª semana	62%	29%	2%
	4ª semana pós	63%	1%	0%
014	Basal	42%	20%	4%
	16ª semana	63%	27%	2%
	4ª semana pós	67%	19%	0%
015	Basal	45%	34%	8%
	16ª semana	82%	51%	10%
	4ª semana pós	91%	76%	19%

PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
016	Basal	44%	0%	0%
	16ª semana	81%	63%	40%
	4ª semana pós	68%	1%	0%
PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
017	Basal	43%	17%	2%
	16ª semana	57%	31%	8%
	4ª semana pós	87%	59%	1%
PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
019	Basal	28%	6%	0%
	16ª semana	41%	21%	3%
	4ª semana pós	46%	19%	2%
PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
022	Basal	33%	11%	1%
	16ª semana	40%	1%	0%
	4ª semana pós	47%	5%	0%
PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
023	Basal	80%	36%	2%
	16ª semana	86%	77%	33%
	4ª semana pós	74%	66%	8%
PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
025	Basal	35%	9%	1%
	16ª semana	49%	15%	1%
	4ª semana pós	40%	2%	0%
PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
026	Basal	67%	7%	3%
	16ª semana	94%	61%	7%
	4ª semana pós	58%	19%	0%
PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
028	Basal	68%	22%	0%
	16ª semana	77%	46%	6%
	4ª semana pós	36%	1%	0%
PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
030	Basal	41%	15%	2%
	16ª semana	82%	66%	38%
	4ª semana pós	73%	38%	3%
PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
031	Basal	60%	23%	1%
	16ª semana	73%	55%	24%
	4ª semana pós	87%	53%	8%
PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
032	Basal	47%	19%	3%
	16ª semana	64%	1%	0%
	4ª semana pós	62%	29%	4%

PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
038	Basal	51%	15%	1%
	16ª semana	81%	53%	13%
	4ª semana pós	49%	13%	2%
PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
039	Basal	67%	31%	3%
	16ª semana	96%	51%	7%
	4ª semana pós	64%	14%	0%
PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
044	Basal	6%	0%	0%
	16ª semana	84%	68%	44%
	4ª semana pós	86%	63%	22%
PACIENTE	EXAME	TEMPO DO EXAME		
		1ª hora	2ª hora	4ª hora
050	Basal	48%	4%	0%
	16ª semana	64%	17%	0%
	4ª semana pós	75%	51%	14%

ANEXO E – Análises Complementares 1.

Vários fatores podem influenciar o EGC, sendo alguns dos mais importantes, a idade , sexo, raça, e no presente estudo , o tempo de diagnóstico de DM 2 do paciente (ou tempo de evolução da doença). Visando diminuir a influência destes fatores no resultado geral do grupo estudado, foi realizada uma análise do EGC, para cada uma das variáveis que podem interferir no resultado do EGC, para garantir maior homogeneidade do grupo estudado.

Foi realizada uma avaliação do EGC no exame basal destes pacientes para as seguintes variáveis

A: Idade

Para a idade, dividimos os pacientes em idade inferior (10 pacientes), e igual ou maior que cinquenta anos (15 pacientes). Pode-se observar no gráfico 10, que as curvas do ECG, para as três medidas realizadas (1, 2 e 4 horas), não demonstram diferença estatisticamente significativa em todo o exame ($p=,695$).

Gráfico 10 - Comparação entre os exames basais para os pacientes com idade inferior *versus* idade superior a 50 anos, com erro padrão geral e por momento do exame.

B: Sexo

A grupo é composto de 20 pacientes do sexo feminino, e apenas 5 do sexo masculino. Ao analisarmos as curvas do EGC basal para esta variável, percebemos que há diferença estatística entre as curvas de retenção ($p = 0,02$), sendo que esta diferença estatística se apresenta apenas na análise de 1 hora (retenção de 50,2% para os pacientes do sexo feminino contra 28,8% do sexo masculino, com $p=0,009$), sendo que nas análises de 2 e 4h, não há diferença estatística entre os grupos ($p= 0,18$ e $0,57$ respectivamente – Gráfico 11).

Gráfico 11 - Comparação entre os exames basais dos pacientes do sexo masculino *versus* sexo feminino, com erro padrão geral e por momento do exame.

C: TEMPO DE DM2

As alterações do esvaziamento gástrico, em geral, se iniciam após cerca de 10 anos de evolução da doença. Analisamos a diferença do TEG basal dos pacientes com tempo de diagnóstico de DM2 menor ou igual a dez anos (6 pacientes) daqueles com mais de dez anos de DM2 (19 pacientes).

A avaliação das curvas de retenção do exame basal, demonstra que não há diferença estatística entre os dois subgrupos, nas três fases do exames ($p=0,85$), conforme demonstrado pelo Gráfico 12.

Gráfico 12 - Comparação entre os exames basais dos pacientes com mais de 10 *versus* menos de 10 anos de DM2, com erro padrão geral e pro momento do exame.

D: COR DA PELE DECLARADA

Dezenove pacientes se declaram brancos (68%), e seis declaram ser negros. Podemos observar no gráfico 13, que não há diferença entre as curvas de esvaziamento gástrico para o exame basal entre os pacientes declarados brancos ou negros ($p=0,085$).

Gráfico 13 - Comparação entre os exames basais dos pacientes com relação a cor de pele declarada, com erro padrão geral e por momento do exame.

ANEXO F - Análises Complementares 2.

Para determinar que as diferenças encontradas no exame durante a 16ª semana de uso do DTED, não foram devido a diferenças entre os pacientes, que possam acentuar ainda mais o esvaziamento gástrico, foram realizadas as análises das curvas de retenção para o exame de EGC 16ª semana, dividindo-se o grupo estudado, em dois subgrupos, para as variáveis de idade, sexo, tempo de diagnóstico de DM2 e cor da pele declarada, a semelhança da análise realizada no Anexo E.

A: IDADE

Com 10 pacientes com idade inferior a 50 anos, e 15 com idade superior, percebe-se pelo Gráfico 14, que esta variável não interfere nos resultados, já que não há diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,78$).

Gráfico 14 - Comparação entre os exames da 16ª semana para os pacientes com idade inferior *versus* idade superior a 50 anos, com erro padrão geral e por momento do exame.

B: SEXO

A predominância de pacientes do sexo feminino (20 pacientes contra 5 do sexo masculino), determina diferença estatística nas curvas de retenção para o exame de 16 semanas ($p=0,04$), porém esta diferença apenas se expressa apenas na análise de 1 hora (78% do subgrupo de sexo feminino contra 55,4 do sexo masculino com $p=0,03$), sendo que para duas e quatro horas de análise, não há diferença estatística ($p=0,06$ e $p=0,40$ respectivamente), conforme Gráfico 15.

Gráfico 15 - Comparação entre os exames da 16ª semana dos pacientes do sexo masculino *versus* sexo feminino, com erro padrão geral e por momento do exame.

C: TEMPO DE DM2

O tempo de diagnóstico de DM2 (6 pacientes com menos de 10 anos e 19 com mais de dez anos de diagnóstico) também não representou fator que pudesse influenciar no resultado final do uso do DTED, conforme demonstra o gráfico 16, onde se observa que não há diferença estatística entre os dois subgrupos ($p=0,78$).

Gráfico 16 - Comparação entre os exames da 16ª semana dos pacientes com mais de 10 versus menos de 10 anos de DM2, com erro padrão geral e pro momento do exame.

D: COR DA PELE DECLARADA

Dezenove pacientes se declaram brancos (68%), e seis declaram ser negros, não havendo diferença estatística entre as curvas de esvaziamento para os dois grupos, como se observa no gráfico 17 ($p=0,10$).

Gráfico 17 - Comparação entre os exames da 16ª semana dos pacientes com relação a cor de pele declarada, com erro padrão geral e por momento do exame.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization, *World Health. World Health Statistics. A snapshot of Global health*. Geneve, Switzerland, 2012. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2012_Brochure.pdf. Accessed Aug 20, 2012.
2. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2011. Portal Ministério da saúde. Abril 2012. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Abr/10/vigitel_100412.pdf. Acesso em: 20 ago. 2012.
3. Guh DP, Zangh W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analyses. *BMC Public Health*. 2009;9:88:1-20.
4. Allison DB, Zanolli R, Narayan KMV. The Direct Health Care Costs of Obesity in the United States. *Am J Public Health*. 1999;89:1194-9.
5. Anjos, Luis Antonio dos. *Obesidade e saúde pública*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2006.
6. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams M, Gracely EJ, Samaha FF. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140:778-85.
7. Pelluso L, Vaneck VW. Efficacy of Gastric Bypass in the Treatment of Obesity-Related Comorbidities. *Nutr Clin Pract*. 2007;22:23-8.
8. Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg*. 2004;199:543-51.
9. Reoch J, Mottillo S, Shimony A, Filion KB, Christou NV, Joseph L, Poirier P, Eisenberg MJ. Safety of laparoscopic vs open bariatric surgery a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg*. 2011;146(11):1314-22.
10. Tian HL, Tian JH, Yang KH, Yi K, Li L. The effects of laparoscopic vs. open gastric bypass for morbid obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2011;12(4):254-60.

11. Livhits M, Mercado C, Yermilov I, Parikh JA, Dutson E, Mehran A, Ko CY, Gibbons MM. Does weight loss immediately before bariatric surgery improve outcomes: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(6):713-2.
12. Tarnoff M, Kaplan LM, Shikora S. An evidenced-based assessment of preoperative weight loss in bariatric surgery. *Obes Surg*. 2008;18(9):1059-61.
13. Cassie S, Menezes C, Birch DW, Shi X, Karmali S. Effect of preoperative weight loss in bariatric surgical patients: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(6):760-7.
14. Gersin KS, Keller JE, Stefanidis D, Simms CS, Abraham DD, Deal SE, Kuwada TS, Heniford BT. Duodenal- jejuna bypass sleeve: totally endoscopic device for the treatment of morbid obesity. *Surg Innov*. 2007;14(4):275-8.
15. Tsesmeli N, Coumaros D. Review of endoscopic devices for weight reduction: old and new balloons and implantable prostheses. *Endoscopy*. 2009;41(12):1082-9.
16. Kumar N, Thompson CC. Endoscopic solutions for weight loss. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27(5):407-11.
17. Dumonceau JM. Evidence-based review of the Bioenterics intragastric balloon for weight loss. *Obes Surg*. 2008;18(12):1611.
18. Rodriguez-Grunert L, Galvao Neto MP, Alamo M, Ramos AC, Baez PB, Tarnoff M. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(1):55-9.
19. Rodriguez L, Reyes E, Fagalde P, Oltra MS, Saba J, Aylwin CG, Prieto C, Ramos A, Galvao M, Gersin KS, Sorli C. Pilot clinical study of an endoscopic, removable duodenal-jejunal bypass liner for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(11):725-32.
20. Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, Hameeteman W, Koek GH, Janssen IM, Greve JW. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg*. 2010;251(2):236-43.

21. Gersin KS, Rothstein RI, Rosenthal RJ, Stefanidis D, Deal SE, Kuwada TS, Laycock W, Adrales G, Vassiliou M, Szomstein S, Heller S, Joyce AM, Heiss F, Nepomnayshy D. Open-label, sham-controlled trial of an endoscopic duodenojejunal bypass liner for preoperative weight loss in bariatric surgery candidates. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(6):976-82.
22. Moura EGH, Martins BDC, Lopes GS, Orso IRB, De Oliveira SL, Mancini MC, Galvão Neto MP, Santo MA, Sakai P, Cecconello I. Six months results of the duodenal-jejunal bypass liner for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *J Gastroint Dig Syst.* 2012 S2:003.
23. Moura EGH, Martins BC, Lopes GS, Orso IR, Oliveira SL, Galvão Neto MP, Santo MA, Sakai P, Ramos AC, Garrido Júnior AB, Mancini MC, Halpern A, Cecconello I. Metabolic improvements in obese type 2 diabetes subjects implanted for 1 year with an endoscopically deployed duodenal-jejunal bypass liner. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(2):183-9.
24. Moura EG, Orso IR, Martins Bda C, Lopes GS, de Oliveira SL, Galvão-Neto Mdos P, Mancini MC, Santo MA, Sakai P, Ramos AC, Garrido-Júnior AB, Halpern A, Cecconello I. Improvement of insulin resistance and reduction of cardiovascular risk among obese patients with type 2 diabetes with the duodeno jejunal bypass liner. *Obes Surg.* 2011;21(7):941-7.
25. Tarnoff M, Rodriguez L, Escalona A, Ramos A, Neto M, Alamo M, Reyes E, Pimentel F, Ibanez L. Open label, prospective, randomized controlled trial of an endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve versus low calorie diet for a pre-operative weight loss in bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2009;23(3):650-6.
26. Janssen P, Vanden Berghe P, Verschueren S, Lehmann A, Depoortere I, Tack J. Review article: the role of gastric motility in the control of food intake. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(8):880-94.
27. Kuo B, McCallum RW, Koch K, et al. Comparison of gastric emptying of a non-digestible capsule to a radiolabeled meal in healthy and gastroparetic subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:186-96.
28. Parkman HP, Jones MP. Tests of gastric neuromuscular function. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1526-43.

29. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, McCallum RW, Nowak T, Nusynowitz ML, Parkman HP, Shreve P, Szarka LA, Snape WJ Jr, Ziessman HA. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):753-63.
30. Tougas G, Eaker EY, Abell TL, Abrahamsson H, Boivin M, Chen J, Hocking MP, Quigley EM, Koch KL, Tokayer AZ, Stanghellini V, Chen Y, Huizinga JD, Rydén J, Bourgeois I, McCallum RW. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values. *Gastroenterol*. 2000;95(6):1456-62.
31. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1592-622.
32. Samsom M, Bharucha A, Gerich JE, Herrmann K, Limmer J, Linke R, Maggs D, Schirra J, Vella A, Wörle HJ, Göke B. Diabetes mellitus and gastric emptying: questions and issues in clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(6):502-14 .
33. Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: current diagnostic challenge and management considerations. *World J Gastroenterol*. 2009;15(1):25-37.
34. Stacher G. Diabetes mellitus and the stomach. *Diabetologia*. 2001;44(9):1080-93.
35. Lenglinger J, Bergmann H, Meghdadi S, Schneider C, Stacher G. Impaired gastric emptying in diabetes mellitus related to altered intragastric meal distribution? *Gastroenterology*. [suppl 1]:a468 (Abstract).
36. Said G, Goulon-Goeau C, Slama G, Tchobrousky G. Severe early-onset polyneuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. A clinical and pathological study. *N Engl J Med*. 1992;326(19):1257-63.
37. Sanjeevi A. Gastric motility. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(6):625-30.
38. Guyton A, Hall J. *Textbook of medical physiology*, 11th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006. p. 771-807.

39. Hellstrom PM, Gryback P, Jacobsson H. The physiology of gastric emptying. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20(3):397-407.
40. Ueno H, Yamaguchi H, Mizuta M, Nakazato M. The role of PYY in feeding regulation. *Regul Pept.* 2008;145(1-3):12-6.
41. Castañeda TR, Tong J, Datta R, Culler M, Tschöp MH. Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Front Neuroendocrinol.* 2010;31(1):44-60.
42. Dockray GJ. Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(1):8-12.
43. Hellström PM, Näslund E. Interactions between gastric emptying and satiety, with special reference to glucagon like peptide-1. *Physiol Behav.* 2001;74(4-5):735-41.
44. Tarnoff M, Shikora S, Lembo A, Gersin K. Chronic in vivo experience with an endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve in a porcine model. *Surg Endosc.* 2008;22(4):1023-8.
45. De Ponti F, Azpiroz F, Malagelada JR. Reflex gastric relaxation in response to distention of the duodenum. *Am J Physiol.* 1987;252(5 Pt 1):G595-601.
46. Azpiroz F, Malagelada JR. Perception and reflex relaxation of the stomach in response to gut distention. *Gastroenterology.* 1990;98(5 Pt 1):1193-8.
47. Levine A, Ramos A, Escalona A, Rodriguez L, Greve JW, Janssen I, Rothstein R, Nepomnayshy D, Gersin KS, Melanson D, Lamport R, Fishman E, Malomo K, Kaplan LM, Neto MG. Radiographic appearance of endoscopic duodenal-jejunal bypass liner for treatment of obesity and type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(3):371-4.
48. Escalona A, Yáñez R, Pimentel F, Galvao M, Ramos AC, Turiel D, Boza C, Awruch D, Gersin K, Ibáñez L. Initial Human experience with restrictive duodenal jejuna bypass liner for treatment of morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(2):126-31.
49. Phillips LK, Prins JB. Update on incretine hormones. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1243:E55-74.

-
50. Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, Göke B. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antro-pyloro-duodenal motility in humans. *Gut*. 2006;55(2):243-51.
 51. De Silva A, Bloom SR. Gut hormones and appetite control: a Focus on PYY and GLP-1 as therapeutic targets in obesity. *Gut and Liver*. 2012;6(1):10-20.
 52. Maljaars PW, Peters HP, Mela DJ, Masclee AA. Ileal brake. A sensible food target for appetite control. A review. *Physiol Behav*. 2008;95(3):271-81.
 53. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides*. 2012;46(6):261-74.
 54. Janssen P, Vanden Berghe P, Verschueren S, Lehmann A, Depoortere I, Tack J. Review article: the role of gastric motility in the control of food intake. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(8):880-94.
 55. Lopasso FP, Sakai P, Gazi BM, Artifon EL, Kfoury C, Souza JP, Kumar A. A pilot study to evaluate the safety, tolerance, and efficacy of a novel stationary antral balloon (SAB) for obesity. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(1):48-53.
 56. Mizrahi M, Ya'acov AB, Ilan Y. Gastric stimulation for weight loss. *World J Gastroenterol*. 2012;18(19):2309-19.
 57. Garcia-Compean D, Maldonado Garza H. Intragastric injection of botulin toxin for the treatment of obesity. Where are we? *World J Gastroenterol*. 2008;14(12):1805-9.
 58. Foschi D, Lazzaroni M, Sangaletti O, Corsi F, Trabucchi E, Bianchi Porro G. Effects of intramural administration of Botulin Toxin A on gastric emptying and eating capacity in obese patients. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):667-72.
 59. Sanaka M, Yamamoto T, Kuyama Y. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review. *Dig Dis Sci*. 2010;55(9):2431-40.

60. Tougas G, Earnest DL, Chen Y, Vanderkoy C, Rojavin M. Omeprazole delays gastric emptying in healthy volunteers. An effect prevented by tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(1):59-65.