SÍLVIA MANSUR REIMÃO SELETI

**Impacto do balão intragástrico
associado à dieta no tratamento do
paciente diabético com sobrepeso ou obesidade grau I
e sua influência na produção de enterohormônios**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães
Hourneaux de Moura

São Paulo
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Seleti, Sílvia Mansur Reimão

Impacto do balão intragástrico associado à dieta
no tratamento do paciente diabético com sobrepeso
ou obesidade grau I e sua influência na produção de
enterohormônios / Sílvia Mansur Reimão Seleti. -- São
Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Obesidade 2.Diabetes mellitus
tipo 2 3.Endoscopia 4.Balão gástrico 5.Humanos
6.Estudos prospectivos 7.Incretinas 8.Peptídeo YY

USP/FM/DBD-387/17

DEDICATÓRIA

A Deus, por iluminar e guiar meu caminho.

A meus pais **Cid** e **Eliane**, obrigada por todo o esforço de vocês para minha formação pessoal e profissional.

Tudo que consegui só foi possível graças ao amor, apoio e dedicação que sempre tiveram por mim.

Serei eternamente grata.

A meu marido **Rodrigo**, pelo amor, companheirismo, pela tranquilidade e paciência em compreender os momentos de ausência e dedicação aos estudos; pelo apoio incondicional e incentivo em persistir fazendo o que gosto: ciência. Sem você nada disso seria possível.

A meus irmãos **Gláucia**, **Marina**, **Fábio** e **Daniel**, pelo amor e carinho, por estarem sempre torcendo pelas minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, pelos ensinamentos e por ter acreditado em mim ao longo dos anos, especialmente neste projeto de doutorado.

À Dra. Maria Elizabeth Rossi da Silva, pela amizade, ensinamentos e pelo exemplo de dedicação e comprometimento com assistência, ensino e pesquisa. Com sua seriedade e competência, me serviu de grande exemplo.

Aos amigos Luiz Henrique Mazzonetto Mestieri e Gabriel Cairo Nunes, pela amizade, participação e cuidados com os pacientes.

Ao Dr. Thiago Ferreira de Souza, pelo auxílio no desenho e realização deste projeto.

Ao Prof. Paulo Sakai, pelo exemplo de médico e ser humano.

Ao Prof. Dr. Elinton Adami Chaim, Dr. Marcio Correa Mancini e Dr. Denis Pajewski, integrantes da minha banca de qualificação, pelas sugestões e críticas, ajudando a lapidar esta tese.

Aos colegas, estagiários e funcionários do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por toda atenção e ajuda no acompanhamento dos pacientes.

À Dra. Rosa Ferreira dos Santos, por toda ajuda na realização deste projeto.

À Rosa Tsuneshiro Fukui, pelo auxílio e atenção dados com as dosagens hormonais no Laboratório de Carboidratos e Radioimunoensaios (LIM-18) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À Vilma Libério, secretária da pós-graduação do Programa de Ciências em Gastroenterologia, pelas orientações e disponibilidade.

Aos meus pacientes, que aceitaram colaborar com esse estudo.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo estímulo à pesquisa e apoio financeiro (2016/12669-0).

“Se eu vi mais longe, foi por estar de pé
sobre ombros de gigantes”

Isaac Newton

NORMATIZAÇÃO

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Obesidade e diabetes como epidemia global	2
1.2 Tratamento da obesidade	3
1.2.1 Balão intragástrico	4
1.3 Hormônios intestinais relacionados à obesidade	7
2 OBJETIVOS	11
3 MATERIAIS E MÉTODOS	13
3.1 Modelo de estudo	14
3.2 Amostra.....	15
3.2.1 Critérios de inclusão.....	15
3.2.2 Critérios de exclusão.....	15
3.3 Pacientes	16
3.4 Seguimento endocrinológico, endoscópico e nutricional.....	16
3.5 Coleta de dados	17
3.6 Avaliação laboratorial e radiológica	17
3.7 Pré-procedimento	18
3.8 Descrição do dispositivo	19
3.9 Colocação do BIG	19
3.10 Seguimento de 3 meses.....	21
3.11 Seguimento de 6 meses (até 7 dias antes da retirada do balão intragástrico)	21
3.12 Retirada do BIG	21
3.13 Seguimento de 9 meses.....	22
3.14 Seguimento de 12 meses.....	22
3.15 Equipe multidisciplinar.....	23

3.16	Medicações	23
3.17	Análise estatística	23
4	RESULTADOS	25
4.1	Dados demográficos	26
4.2	Eventos adversos	27
4.3	Aspecto nutricional.....	28
4.4	Alterações no metabolismo da glicose.....	32
4.5	Metabolismo lipídico.....	36
4.6	Comorbidades.....	41
4.7	Hormônios intestinais relacionados à obesidade	42
4.8	Qualidade de vida	44
5	DISCUSSÃO	45
6	CONCLUSÕES	56
7	ANEXOS	58
	Anexo A - Tabela de evolução do peso por paciente	59
	Anexo B - Valores descritivos das variáveis referentes ao teste de refeição nos momentos pré (0m) e 6 meses	61
	Anexo C - Cálculo dos Índices de HOMA e Índice insulínogênico.....	66
	Anexo D - Variáveis utilizadas para o cálculo do escore de Framingham (2008).....	67
	Anexo E - Tabela de resultados do escore de Framingham nos momentos pré (0m) e 6 meses	71
	Anexo F - Versão brasileira do questionário de qualidade de vida SF-36	72
	Anexo G - Tabela de valores descritivos dos domínios do questionário de qualidade de vida SF-36 nos momentos pré e pós BIG.....	79
	Anexo H - Tabelas de resultados e comparações de exames laboratoriais	80
	Anexo I - Aprovação do protocolo e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pela CAPPesq	83
	Anexo J - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	87
8	REFERÊNCIAS.....	95

LISTAS

Lista de siglas e abreviaturas

Anti-GAD65	Anticorpo anti-enzima descarboxilase do ácido glutâmico 65
AST	Aspartato aminotransferase
BIG	Balão intragástrico
CT	Colesterol total
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EH	Esteatose hepática
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gamaglutamiltransferase
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HOMA- β	<i>Homeostasis model assessment of β cell function</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C reativa
PYY	Peptídeo YY
TG	Triglicérides
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>

Lista de Símbolos

β	beta
g	grama
$^{\circ}\text{C}$	graus Celsius
Kg	quilograma
Kg/m^2	quilograma por metro ao quadrado
$\mu\text{U/mL}$	microunidade por mililitro
mg/dL	miligrama por decilitro
ng/mL	nanograma por mililitro
pg/mL	picograma por mililitro
pM	picômetro
U/mL	unidade por mililitro

Lista de Figuras e Gráficos

Figura 1 -	Sonda de inserção com o balão desinsuflado na ponta e no centro da foto BIG preenchido, aspecto final	19
Figura 2 -	Sonda de inserção com o balão começando a ser insuflado.	20
Figura 3 -	Aspecto final do BIG no fundo gástrico, preenchido com 600 mL.....	20
Gráfico 1 -	Evolução mensal do peso absoluto durante os 12 meses de estudo	28
Gráfico 2 -	Evolução do IMC nos tempos pré, 6 e 12 meses	29
Gráfico 3 -	Correlação entre perda de peso e número de consultas em 12 meses	30
Gráfico 4 -	Curvas de glicose em 0 e 6 meses nos 5 tempos pré-determinados do teste de refeição (0, 30, 60, 120, 180 minutos).....	33
Gráfico 5 -	Curvas de insulina em 0 e 6 meses nos 5 tempos pré-determinados do teste de refeição (0, 30, 60, 120, 180 minutos).....	33
Gráfico 6 -	Correlação entre os deltas de Índice de Massa Corpórea (IMC) e da concentração de insulina	34
Gráfico 7 -	Curvas de triglicérides nos tempos 0 e 6 meses de tratamento no teste de refeição	38

Gráfico 8 - Evolução do escore de Framingham	41
Gráfico 9 - Curvas de GLP-1 ativo em 0 e 6 meses de tratamento no teste de refeição	43
Gráfico 10 - Curvas de PYY total em 0 e 6 meses de tratamento no teste de refeição	43
Gráfico 11 - Evolução dos domínios do SF-36	44

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC)	2
Tabela 2 -	Características demográficas dos pacientes	26
Tabela 3 -	Parâmetros da bioimpedância nos tempos basal e após 6 meses de tratamento	31
Tabela 4 -	Comparação do perfil glicêmico dos pacientes nos tempos 0, 3 e 6 meses	32
Tabela 5 -	Comparação do perfil metabólico dos pacientes nos tempos 6 e 9 meses.....	32
Tabela 6 -	Comparação dos índices de HOMA-IR e HOMA- β nos tempos 0, 3 e 6 meses.....	35
Tabela 7 -	Comparação dos índices de HOMA-IR e HOMA- β nos tempos 6 e 9 meses.....	35
Tabela 8 -	Parâmetros e comparações relacionadas ao metabolismo lipídico nos tempos 0, 3 e 6 meses.....	36
Tabela 9 -	Parâmetros e comparações relacionadas ao metabolismo lipídico nos tempos 6 e 9 meses.....	37
Tabela 10 -	Enzimas hepatocelulares e canaliculares dos pacientes nos tempos 0, 3 e 6 meses.....	40
Tabela 11 -	Enzimas hepatocelulares e canaliculares dos pacientes nos tempos 6 e 9 meses.....	40

RESUMO

Seleti SMR. *Impacto do balão intragástrico associado à dieta no tratamento do paciente diabético com sobrepeso ou obesidade grau I e sua influência na produção de enterohormônios* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: A obesidade é uma doença crônica que tem se tornado um dos maiores problemas de saúde das últimas décadas. A etiologia da obesidade é multifatorial, o que dificulta seu tratamento. O balão intragástrico (BIG) constitui um método pouco invasivo, reversível, de curto prazo para a perda de peso, além de auxiliar na mudança de hábitos alimentares e comportamentais. Promove distensão gástrica, acarretando na diminuição da ingestão alimentar, atrasa o esvaziamento gástrico e causa sensação de saciedade. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos do BIG em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e sobrepeso ou obesidade grau I, através da análise da perda de peso, composição corporal, metabolismos glicêmico e lipídico, produção de enterohormônios e qualidade de vida. **MÉTODOS:** realizou-se ensaio clínico, incluindo 40 pacientes com DM2 e (IMC de 27 a 34,9 kg/m²), os quais foram submetidos à colocação do BIG, mantido por 6 meses, e com seguimento por mais 6 meses após sua retirada. Um teste de refeição com dieta padronizada foi realizado nos tempos 0 e 6 meses, com dosagens de glicose, insulina, triglicérides, GLP-1 ativo e PYY total nos tempos 0, 30, 60, 120 e 180 minutos. **RESULTADOS:** O peso absoluto diminuiu em $15,6 \pm 7,23$ kg após 6 meses do uso do BIG, o que corresponde à perda de 17,1% do peso total. Após os 6 meses de seguimento, a média de perda de peso foi mantida em 13,89 kg (15,2%). Houve redução significativa na massa de gordura corporal e da área da curva de glicose, insulina e triglicérides (p variou de $< 0,001$ a $0,003$). Dos 24 pacientes (60%) portadores de hipertensão arterial sistêmica no início do estudo, apenas 3 (7,5%) mantiveram-se hipertensos após o uso do BIG. Os níveis séricos de GLP-1 ativo e PYY total diminuíram com o uso do BIG. A qualidade de vida melhorou em todos os domínios analisados ($p < 0,001$ a $0,041$): capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. **CONCLUSÃO:** o BIG foi eficaz para perda de peso e controle do DM2 com melhora na qualidade de vida. Não há correlação positiva com a produção de enterohormônios.

Descritores: Obesidade; Diabetes Mellitus Tipo 2; Endoscopia; Balão Gástrico; Humanos; Estudos Prospectivos; Incretinas; Peptídeo YY.

ABSTRACT

Seleti SMR. *Impact of the intragastric balloon associated with diet on the treatment of diabetic patients with overweight or grade I obesity and its influence on the production of enterohormones* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

INTRODUCTION: Obesity is a chronic disease that has become one of the biggest health problems on the last decades. The etiology of obesity is multifactorial, which makes the success of treatment more difficult. Intragastric balloon (BIB) is a short term, reversible, minimally invasive method for weight loss. Furthermore, it helps changing eating habits and behavior. It promotes gastric distension, resulting in decreased intake of food, potentially delays gastric emptying and enhances the feeling of satiety. The objective of this study was to evaluate the effects of BIB in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and overweight or with grade I obesity, by analyzing the weight loss, body composition, glucose and lipid metabolism, production of enterohormones and quality of life. **METHODS:** Clinical trial including 40 patients with T2DM and BMI 27-34.9 kg/m², which underwent placement of BIB, kept for 6 months, and follow-up for another 6 months after withdrawn. A standardized meal test diet was carried out at 0 and 6 months. Glucose, insulin, triglycerides, GLP-1 active and total PYY were measured at times 0, 30, 60, 120 and 180 minutes. **RESULTS:** The total weight decreased by 15.6 ± 7.23 kg after 6 months of use of BIB, which corresponds to loss of 17.1% of the total weight. After 6 months of follow-up, mean weight loss was maintained at 13.89 kg (15.2%). There was a significant reduction in body fat mass and area of the glucose curve, insulin and triglycerides (p ranged from <0.001 to 0.003). Of the 24 patients (60%) patients with hypertension at baseline, only 3 (7.5%) remained hypertensive after using the BIB. Serum levels of active GLP-1 and total PYY decreased with BIB. The quality of life improved in all domains analyzed (p < 0.001 to 0.041): physical functioning, physical function, pain, general health, vitality, social functioning, emotional aspects and mental health. **CONCLUSION:** BIB is effective for weight loss and control of DM2 with quality of life improvement. There is no positive correlation with the production of enterohormones.

Descriptors: Obesity; Diabetes Mellitus, Type 2; Endoscopy; Gastric Balloon; Humans; Prospective Studies; Incretins; Peptide YY.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Obesidade e diabetes como epidemia global

A obesidade é doença crônica que se tornou um dos maiores problemas de saúde das últimas décadas. Considerada uma pandemia do século XXI, lidera as causas de morbidade e mortalidade precoce ^{1, 2}. De acordo com o Índice de Massa Corpórea (IMC) do indivíduo, é classificada em três graus, além do sobrepeso, conforme tabela 1 abaixo:

Tabela 1 – Classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC) ¹

IMC	Classificação
< 18.5	Abaixo do Peso
18.5–24.9	Peso normal
25.0–29.9	Sobrepeso
30.0–34.9	Obesidade grau I
35.0–39.9	Obesidade grau II
≥ 40.0	Obesidade grau III

Cerca de 2 bilhões de adultos no mundo (39% da população mundial) têm excesso de peso, dos quais mais de meio bilhão (13%) são obesos ². Segundo dados de 2013 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), houve um aumento do percentual de pessoas com excesso de peso e obesas em todas as regiões do país, faixas etárias e faixas de renda. Em 2013, no Brasil, cerca de 82 milhões de pessoas apresentam excesso de peso, o que corresponde a mais da metade da população adulta (56,9 %) ³.

A obesidade está associada a outras doenças, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, doença cardiovascular, dislipidemia, síndrome da apneia do sono, osteoartrite, neoplasias, problemas psicossociais, além de acarretar o comprometimento da qualidade de vida ^{4,5}.

Estudos epidemiológicos confirmam que pacientes obesos apresentam risco 20 a 38 vezes maior de desenvolver diabetes tipo II (DM2) ⁶.

O diabetes mellitus é também uma questão de saúde mundial importante. Existem atualmente mais de 285 milhões de indivíduos com diabetes e de acordo com a Federação Internacional de Diabetes, estima-se que esse número crescerá para 438 milhões em 2030. O contínuo aumento da prevalência do diabetes deve-se ao crescimento da população, envelhecimento e obesidade ⁷.

A etiologia da obesidade é multifatorial, o que torna o sucesso do tratamento mais difícil. O objetivo do tratamento não é somente a perda do peso excessivo, mas manter o indivíduo no peso ideal ^{1,4}.

1.2 Tratamento da obesidade

As modalidades terapêuticas para obesidade incluem o tratamento clínico (fármacos), endoscópico e intervenções cirúrgicas, todos associados às mudanças comportamentais (dieta hipocalórica, atividade física, hábitos de vida) ^{2, 6, 7}. Para reduzir a incidência das morbidades relacionadas à obesidade (prevenção de doenças cardiovasculares e outras), a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda uma perda de, no mínimo, 5% do IMC ^{6, 7, 8}.

Em recente metanálise sobre farmacoterapia na obesidade, a porcentagem de pacientes que atingiu perda de 5% a 10% do peso com o uso de medicamentos para emagrecimento durante um ano pode alcançar 75% e 54%, respectivamente. Entretanto, uma limitação do estudo é não

medir a aderência à dieta e atividade física dos participantes, que influem nos resultados ⁸.

O tratamento cirúrgico está indicado para pacientes com $IMC \geq 40$ ou para aqueles com $IMC \geq 35$ e comorbidades relacionadas à obesidade. Dentre as técnicas cirúrgicas para a perda de peso, o *bypass* duodenojejunal e a gastrectomia vertical auxiliam no controle do DM2, representando uma opção de tratamento, recentemente considerada para pacientes menos obesos ^{9,10}.

Diante da necessidade de terapias para perda de peso mais efetivas e duradouras do que mudanças comportamentais e tratamento farmacológico, mas menos invasivas, com menor custo e menos riscos do que a intervenção cirúrgica, a endoscopia bariátrica aparece como uma alternativa, principalmente para pacientes que não respondem ao tratamento clínico, porém sem critérios para cirurgia. A endoscopia bariátrica terapêutica fornece um tratamento efetivo, minimamente invasivo e com menos complicações ¹¹.

1.2.1 Balão intragástrico

O tratamento endoscópico mais utilizado atualmente é a colocação do balão intragástrico (BIG). O balão causa distensão gástrica, acarretando diminuição da quantidade de alimento ingerido em cada refeição, atrasa o esvaziamento gástrico e favorece a sensação de saciedade. A distensão da parede gástrica causada pelo BIG ativa o nervo vagal, o núcleo do trato solitário e os núcleos paraventriculares, resultando em sensação de saciedade centralmente mediada ¹². É uma medida efetiva e de curto prazo, além de ser um procedimento restritivo que é completamente reversível, a qualquer momento, com a retirada do balão. É considerado também um método que facilita o aprendizado de novos hábitos alimentares e comportamentais, o que pode permitir mudança no estilo de vida.

O BIG foi desenvolvido na década de 90, com o modelo de Garren-Edwards[®]. Como esse modelo era preenchido com somente 220 mL de ar, frequentemente cursava com desinsuflação espontânea, seguido de migração e obstrução intestinal^{13,14}. Com isso, o Garren-Edwards[®] passou por modificações na fabricação e outros modelos foram desenvolvidos, como o Ballobes[®] e o Taylor[®]. Entretanto, os estudos prospectivos controlados da época não mostraram que o BIG era um método eficaz para perda de peso em pacientes obesos. As razões mais prováveis para o insucesso do método foram, além do pequeno volume utilizado no balão (de 220 a 400 mL), o discreto efeito mecânico na parede gástrica (formato cilíndrico do balão). Ademais, resultava em altas taxas de complicações (erosões gástricas: 26%; úlceras gástricas: 14%; síndrome de Mallory Weiss: 11%; obstrução intestinal: 2%)^{15, 16}.

Devido ao benefício reduzido, esses modelos descritos acima caíram em desuso. Os balões foram reestudados e modificações no formato (de cilíndrico para esférico), material (de plástico para silicone) e volume (de 220-400 mL para 400-700 mL), os tornaram mais seguros e eficazes. Iniciou-se então uma segunda geração de BIG, a qual é utilizada ainda hoje. Atualmente, existem modelos de BIG que podem ser preenchidos por ar ou fluido, sendo os de fluido os mais utilizados. Quando se compara a perda de peso entre os dois tipos de balões, apenas um estudo mostra que o balão preenchido por fluido é superior¹⁷. Os demais mostram resultados similares entre os dois dispositivos^{18, 19}.

Após a colocação do balão, a perda de peso a curto prazo é significativa, além da melhora das comorbidades^{20, 21}.

O BIG é indicado principalmente para pacientes com IMC>27, que não preenchem os critérios para a cirurgia bariátrica, e para os super obesos (IMC $\geq$ 50), com o intuito de alcançar perda de peso moderada no pré-operatório, reduzindo assim os riscos anestésicos e as complicações cirúrgicas. Há indicação também para obesos mórbidos que, apesar de terem critérios para a cirurgia, hesitam no procedimento²¹⁻²⁴. O BIG não

deve ser usado como uma alternativa à cirurgia nos pacientes com obesidade mórbida, já que estudos mostraram recorrência lenta do peso perdido após a remoção do balão ^{21, 23}.

A pressão arterial e as concentrações plasmáticas de glicose, insulina, alanina aminotransferase (ALT), colesterol total (CT), triglicérides (TG), proteína C reativa (PCR) e nível de hemoglobina glicada (em diabéticos) reduzem após a colocação do balão, além do emagrecimento e consequente melhora da qualidade de vida ²⁵⁻²⁸. Não foi observada alteração das frações HDL e LDL-colesterol ²⁵.

Devido à melhora dos parâmetros metabólicos, o tratamento com BIG resulta em redução de risco cardiovascular e efeito benéfico na função hepática de pacientes obesos ^{25, 27}.

Em meta-análise baseada em 17 estudos, incluindo 1.683 pacientes, a porcentagem de perda do excesso de peso com o uso do BIG foi de 25,44% em 12 meses. A perda de peso total foi de 12,3%, 13,16% e 11,27% em 3, 6 e 12 meses ²⁹. Em seguimento de 22 meses após a retirada do balão, 50% dos respondedores mantiveram ou continuaram perdendo peso ²⁷. Genco et al. mostraram que os pacientes que usaram balão durante 6 meses e foram seguidos por 24 meses evoluíram com melhora das comorbidades, mas tiveram reganho de 5 kg durante este período ³⁰.

Os principais efeitos colaterais precoces, manifestados até um mês após a colocação do BIG, são: náuseas (39,9%) ³¹, vômitos (35,2%), epigastria (11,5%) e refluxo gastroesofágico (3,7%). As complicações tardias, após 1 mês, são: ruptura do balão (8,1%), esofagite de refluxo (4,4%), úlcera péptica (0,86%), erosões esofágicas (0,71%), erosões gástricas (0,5%), obstrução intestinal por migração (0,3%) e perfuração gástrica (0,2%) ²³. Há relatos de outras complicações, como hemorragia gastrointestinal, isquemia da parede gástrica, embolia portal, pancreatite aguda ³², dilatação aguda gástrica e morte ³³. A taxa de retirada precoce devido ao excesso de sintomas e à intolerância ao balão varia de 3,4% a 7,5% ^{20, 31, 34}.

As contraindicações ao uso do BIG estão descritas no Quadro 1 ³⁵.

Quadro 1 - Contraindicações ao uso do BIG

Hérnia hiatal > 5 cm
Anomalias de faringe e esôfago
Varizes de esôfago
Esofagite graus C e D de Los Angeles
Cirurgia gástrica prévia
Doença ativa gastroduodenal
Doença inflamatória intestinal
Gravidez
Doença psiquiátrica, de difícil controle ou não controlada
Dependência química (álcool e/ou drogas)
Uso de anticoagulantes e/ou antiinflamatórios
Coagulopatia
Neoplasia maligna em tratamento ou seguimento
Doença cardíaca ou renal que possa descompensar com um dia de vômitos
Insuficiência hepática ou cirrose
Falta de garantia da retirada do balão nas próximas 48 horas em caso de esvaziamento;

FONTE: *Food and Drug Administration*, 2015.

1.3 Hormônios intestinais relacionados à obesidade

Outro modo de ação do BIG pode ser pela interação com fatores neurohumorais. O trato gastrointestinal é considerado o maior órgão endócrino do corpo humano, pois secreta diversos hormônios, como grelina, leptina, adiponectina, colecistoquinina, peptídeo YY (PYY) e peptídeo *glucagon-like 1* (GLP-1). Por estarem envolvidos na mediação periférica da fome e saciedade, são de extrema importância na manutenção do balanço energético e controle de peso corporal.

A grelina é um peptídeo sintetizado e secretado pelas células A/X da mucosa gástrica do corpo proximal. Pequenas quantidades podem ser encontradas no intestino, pâncreas, hipófise e tecido adiposo. Está associada à fome. As concentrações de grelina diminuem rapidamente após a refeição, retornando às altas concentrações pré-prandiais antes que a próxima refeição seja iniciada. A supressão pós-prandial requer o contato de nutrientes com o intestino delgado. Além disso, a grelina está relacionada à regulação do peso corporal, pois a concentração de grelina em jejum correlaciona-se negativamente com o IMC. Pacientes obesos têm baixas concentrações de grelina em jejum e a perda de peso está associada ao aumento delas ³⁶. Não há diferença nos níveis de grelina em pacientes obesos diabéticos e não diabéticos ³⁷. Após a colocação do BIG, os níveis de grelina aumentam. Porém decrescem gradualmente, retornando aos valores iniciais três meses após a sua retirada ¹².

A leptina é sintetizada principalmente pelo tecido adiposo e, em menor grau, pelo estômago. Está inversamente relacionada aos níveis de grelina, sendo mais elevada nos obesos ³⁷. O tecido adiposo produz substâncias chamadas adipocinas, como leptina e adiponectina, as quais possuem importante papel no metabolismo lipídico e de carboidratos, diminuindo a resistência à insulina, o apetite e a lipogênese ³⁸.

A adiponectina está relacionada à melhora do perfil lipídico, controle glicêmico e redução da atividade inflamatória em pacientes diabéticos, melhorando a sensibilidade à ação da insulina ³⁹. Apesar de ser produzida no adipócito, o indivíduo obeso tem níveis mais baixos se comparado a um indivíduo com peso normal ^{38, 40}.

Embora a leptina e a adiponectina tenham efeitos comuns, são hormônios complementares, que podem ter efeitos aditivos. Com o uso do BIG os níveis de leptina caem, progressivamente, do 1º ao 6º mês; já os de adiponectina aumentam com a perda de peso e tendem a normalizar após a retirada do BIG ^{41, 42}.

O GLP-1 é um hormônio indutor de saciedade, produzido principalmente nas células L do íleo terminal e cólon proximal ⁴³. O principal estímulo para sua secreção é a ingestão de alimentos. A secreção se dá de forma proporcional à ingestão calórica, principalmente quando o alimento atinge porções mais distais do intestino. Por apresentar receptores periféricos e meia vida curta, de cerca de 2 minutos, é considerado um importante fator para indicar o término da refeição e dar a sensação de saciedade. Evidências sugerem que a secreção e a resposta ao estímulo alimentar de GLP-1 estão reduzidas em obesos e que a perda de peso normaliza estes níveis. Além do papel no controle da fome, o GLP-1 também aumenta a secreção de insulina, por estimular a expressão do gene da insulina e por potencializar todos os passos da sua biossíntese ⁴⁴. Diante disto, análogos do GLP-1 foram desenvolvidos e vêm sendo utilizados para controle glicêmico e perda de peso ^{45, 46}.

Oxintomodulina é um hormônio co-secretado pelas células L intestinais no período pós-prandial e que tem, como efeitos principais, a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético. Por ativar tanto os receptores de GLP-1 quanto os de glucagon, resulta em perda de peso mais eficiente do que as medicações agonistas de GLP-1 seletivas. Com isso, análogos ao receptor de oxintomodulina vêm sendo pesquisados, para que possam ter efeito sob os dois receptores, GLP-1 e glucagon ^{47, 48}.

O PYY tem ação semelhante ao GLP-1, embora seja estruturalmente diferente. O estímulo à produção, nas células L do íleo terminal, se dá por nutrientes que foram parcialmente digeridos, principalmente lipídios. Modula várias funções do trato gastrointestinal, inclusive a pancreática. Induz a lipólise e melhora o controle glicêmico através do aumento da sensibilidade da insulina, devido à redução de ácidos graxos circulantes. Os níveis de PYY aumentam rapidamente após a ingestão de alimentos e alcançam o nível máximo após 1 a 2 horas, permanecendo elevados por longo período, o que sugere ter um importante papel na saciedade ⁴⁹.

Diante dos efeitos no controle glicêmico e perda de peso, os hormônios têm sido amplamente estudados para o tratamento da obesidade e diabetes.

Até o momento, há escassez de estudos na literatura sobre o impacto do uso do balão intragástrico em pacientes com diabetes, obesos ou com sobrepeso, na composição corporal, no metabolismo glicêmico e lipídico e na secreção dos peptídeos gastrointestinais GLP-1 e YY, justificando nosso interesse em realizar o presente estudo.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

Avaliar os efeitos do balão intragástrico em pacientes com DM2 e sobrepeso ou obesidade grau I através da análise das seguintes variáveis:

Perda de peso;

Composição corporal;

Controle glicêmico;

Controle de fatores de risco para doenças cardiovasculares (metabolismo lipídico e hipertensão arterial sistêmica);

Produção de hormônios gastrointestinais (GLP-1 ativo e PYY);

Qualidade de vida.

3 Materiais e Métodos

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Modelo de estudo

O estudo foi inicialmente desenhado como prospectivo e randomizado, *Sham study*, duplo-cego, para a avaliação da efetividade do balão intragástrico associado à dieta *versus* dieta no tratamento do paciente com diabetes e sobrepeso ou obesidade grau I.

Durante o estudo, entretanto, houve perda de todos os casos do grupo *sham*. Após o procedimento proposto para esse grupo (endoscopia digestiva alta), os pacientes não apresentaram sintomas e com isso recorreram, por conta própria, a exames de imagem. Quando cientes da não visualização do BIG nos exames complementares realizados, todos optaram por abandonar o estudo.

Diante disso, tornou-se um estudo prospectivo, longitudinal, tipo ensaio clínico, sobre o uso do BIG em pacientes com DM2 e sobrepeso ou obesidade grau I, associado à orientação nutricional e comportamental.

O estudo teve 12 meses de duração, sendo 6 meses com o BIG e 6 meses de seguimento, após a retirada do mesmo. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Certificado de Apresentação para Apresentação Ética - CAAE 00750912.4.0000.0068).

O estudo foi realizado em um único centro, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os procedimentos foram realizados no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal (6º andar do prédio dos ambulatorios) às terças-feiras. Os pacientes foram acompanhados nos ambulatorios dos serviços de cirurgia bariátrica e metabólica e de endocrinologia.

3.2 Amostra

Para o valor de HbA1c menor que 7% e poder estatístico de 90%, o cálculo amostral foi de 40 pacientes em cada grupo. Como não foi possível a conclusão do grupo controle, finalizamos o estudo com 40 pacientes, todos do grupo intervenção. Os pacientes foram selecionados conforme os seguintes critérios:

3.2.1 Critérios de inclusão

- 1- Idade entre 21 e 59 anos;
- 2- Sobrepeso ou obesidade grau I (IMC entre 27 e 34,9 kg/m²);
- 3- Pacientes com *Diabetes Mellitus* sem uso de insulina;
- 4- Endoscopia digestiva alta prévia com pesquisa de *Helicobacter pylori* negativo;
- 5- Aprovação do perfil psicológico e nutricional;
- 6- Pacientes previamente submetidos a tratamento clínico/medicamentoso e comportamental direcionados para pacientes com sobrepeso sem sucesso;
- 7- Termo de consentimento livre e esclarecido assinado;

3.2.2 Critérios de exclusão

- 1- Contraindicações ao tratamento com balão intragástrico, clínico ou endoscópico (Quadro 1, página 7);
- 2- Uso de medicações inibidoras da dipeptil peptidase 4 (DPP-4);
- 3- Diabetes tipo I;

- 4- Doenças que possam interferir no controle do diabetes: doença tireoidiana não tratada, doença inflamatória gastrointestinal, insuficiência hepática, renal e cardíaca;
- 5- Impossibilidade de seguimento rigoroso;
- 6- Pacientes que optaram por abandonar o tratamento no decorrer do estudo.

3.3 Pacientes

Todos os pacientes foram orientados acerca dos procedimentos a serem realizados, seus riscos e benefícios. Após discussão e esclarecimento de dúvidas, eles preencheram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Antes do procedimento, foram colhidos história clínica e dos hábitos alimentares dos pacientes, exames físico e antropométrico e exames laboratoriais, além do questionário SF-36 na versão portuguesa para avaliação da qualidade de vida ⁵⁰. O escore de Framingham, utilizado para determinar o risco geral de doença coronariana nos próximos dez anos, foi aplicado nos tempos 0 e 6 meses, ou seja, no momento da colocação e da retirada do balão ⁵¹.

3.4 Seguimento endocrinológico, endoscópico e nutricional

Todos os pacientes foram avaliados no início do protocolo e mensalmente após a colocação do BIG até o 12º mês. Foram orientados a utilizar dieta hipocalórica sem sacarose de até 1000 kcal por dia, composta por 30% de proteínas, 50% de carboidratos complexos e 20% de gordura. A dieta inicial foi líquida e houve progressão semanal para pastosa, branda e finalmente geral, mantida até o término do tratamento. A bioimpedância foi realizada no início e no 6º mês do estudo, antes da retirada do BIG. O

aparelho utilizado para esse exame foi o InBody720[®]. A assistência farmacológica relacionada ao DM2 foi realizada por médica endocrinologista com o objetivo de controle glicêmico e pressórico. O critério utilizado para retomada das medicações foi glicemia de jejum > 150 mg/dL ou sintomas de hiperglicemia. Nestes casos, a droga prescrita foi a metformina.

3.5 Coleta de dados

Os dados foram coletados através de formulários específicos preenchidos pelos médicos, pelo nutricionista e pelo paciente.

O questionário de qualidade de vida SF-36 foi aplicado antes da colocação do balão e após 6 meses, no dia da retirada, para avaliar se houve mudança na qualidade de vida desses pacientes.

3.6 Avaliação laboratorial e radiológica

As amostras de sangue para os hormônios GLP-1 e PYY foram armazenadas e dosadas no Laboratório de Carboidrato e Radioimunoensaios (LIM-18) da Faculdade de Medicina de São Paulo. Tais amostras foram coletadas nos tubos especiais P800 da BD[®] para preservar as atividades de GLP-1 ativo e PYY. O plasma foi separado em pequenas alíquotas e mantido a -30° C em freezer.

O reagente usado para a dosagem do PYY foi o kit *Human PYY Total 96-Well Plate* (EMD Millipore Corporation, Billerica, MA, USA). A variação intra-ensaio foi de 3,8% e a entre ensaios de 28,3%. Como a variação entre as placas foi grande, as amostras colhidas nos momentos antes e após a intervenção de cada paciente foram colocadas na mesma placa, para que as análises pudessem ser comparadas com mais segurança.

O reagente usado para a dosagem do GLP-1 ativo foi o kit *High Sensitivity GLP-1 Active chemiluminescent, 96 Well Plate* (EMD Millipore Corporation, Billerica, MA, USA). A variação intra-ensaio foi de 4,9% e a

entre ensaios de 9,8%. O equipamento usado para leitura em placa de quimioluminescência foi o *GLOMax-Multi Detection System* (Instinct Software/ Promega.com).

Os demais exames de sangue foram dosados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo. A dosagem de Hb1Ac foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência; a de insulina, por eletroquimioluminescência; e as demais, por ensaios automatizados.

A avaliação radiológica foi realizada no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas.

3.7 Pré-procedimento

- 1- Determinações: Hemograma completo, sódio, potássio, uréia, creatinina, peptídeo C, HbA1c, cloro, colesterol total e frações, proteína total e frações, bilirrubina total e frações, triglicerídeos (TG), aspartato alaninotransferase (AST), aspartato aminotransferase (ALT), coagulograma, gama glutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), creatinofosfoquinase, gonadotrofina coriônica sérica, hormônio estimulante da tireoide, tetraiodotironina livre, ácido úrico, ferro sérico, ferritina, magnésio, ácido fólico sérico, vitamina B12, 25-hidroxivitamina D, proteína C reativa, creatinofosfoquinase, cobre, fósforo, cálcios total e iônico.
- 2- Teste de refeição com dieta padronizada de 500 kcal (composta por 21,2% de proteínas, 18,3% de lipídios e 60,5% de carboidratos), seguido de dosagens de glicose, insulina, triglicerídeos, PYY e GLP-1 nos tempos 0, 30, 60, 120 e 180 minutos.
- 3- Eletrocardiograma, radiografia de tórax em incidências ântero-posterior e perfil, ultrassonografia de abdome (para avaliação de esteatose hepática) e endoscopia digestiva alta com pesquisa de *Helicobacter*

pylori e biópsias gástricas (02 fragmentos de antro, 02 de corpo e 02 de fundo gástrico).

3.8 Descrição do dispositivo

O BIG é um dispositivo esférico, elástico, feito com silicone e com marcador radiopaco, colocado por via endoscópica no estômago e preenchido com 400 a 700 mL de soro fisiológico 0,9% e azul de metileno, sob visão direta. Adotamos 600 mL como medida padrão para enchimento de todos os balões neste estudo. Todos os procedimentos endoscópicos (colocação e retirada do BIG) foram realizados com anestesia geral e intubação orotraqueal por médico anestesiolologista. Todos os balões utilizados foram fabricados pela empresa Allergan® (Nova Jersey, EUA).

Figura 1 - Sonda de inserção com o balão preenchido na ponta e no centro da foto BIG preenchido, aspecto final. (Imagem cedida pela Allergan produtos farmacêuticos Ltda)

3.9 Colocação do BIG

A colocação do BIG é feita após exame endoscópico do esôfago, estômago e duodeno, com aspiração do conteúdo gástrico. O BIG é

introduzido às cegas, pela orofaringe até atingir o estômago. Sob visualização endoscópica direta, o posicionamento adequado do balão no fundo gástrico é confirmado. O fio guia da sonda de inserção do BIG é retirado e, a ela, conecta-se o sistema fechado da solução preparada para seu preenchimento (Figura 2). O balão é preenchido com 600 mL de solução fisiológica 0,9% adicionado de 1 ampola de azul de metileno. A sonda de inserção do BIG é retirada com o auxílio de uma seringa com vácuo. Observa-se o balão na câmara gástrica e se não houver presença de vazamento (Figura 3), o procedimento é então encerrado.

Figura 2 - Sonda de inserção com o balão e início da insuflação

Figura 3 - Aspecto final do BIG no fundo gástrico, preenchido com 600 mL

Nos primeiros 5 dias após a colocação do BIG os pacientes receberam medicações sintomáticas de horário: omeprazol 40 mg/dia, ondansetrona 24 mg/dia, escopolamina 60 mg/dia, dipirona 3 g/dia e bromoprida 30 mg/dia. Do sexto dia até o término dos 6 meses (retirada do balão), todos os pacientes receberam 20 mg/dia de omeprazol.

3.10 Seguimento de 3 meses

- 1- Determinações: hemograma completo, sódio, potássio, ureia, creatinina, glicose, insulina, HbA1c, cloro, magnésio, colesterol total e frações, cálcio total e iônico, proteína total e frações, TG, ALT, AST, GGT, FA, bilirrubina total e frações, vitamina B12, 25-hidroxivitamina D, ácido úrico, ácido fólico, ferro, ferritina, cobre, fósforo, peptídeo C, proteína C reativa, creatinofosfoquinase, hormônio estimulante da tireoide e tetraiodotironina livre.

3.11 Seguimento de 6 meses (até 7 dias antes da retirada do balão intragástrico)

- 1- Repetição dos exames de sangue dosados no pré-procedimento.
- 2- Repetição do teste de refeição com as mesmas dosagens padronizadas no período pré-procedimento.
- 3- Ultrassonografia de abdome para avaliação de esteatose hepática.
- 4- Exame clínico, dados antropométricos, questionário SF-36
- 5- Bioimpedância

3.12 Retirada do BIG

A retirada do BIG é realizada por via endoscópica após 6 meses, estando o paciente sob anestesia geral, entubado, com 12 horas de jejum. Dieta líquida foi reintroduzida nos dois dias anteriores ao procedimento.

Após a passagem do aparelho, inicia-se a punção do BIG com agulha específica do fabricante do balão. Em seguida à punção, retira-se o fio guia da agulha, restando um cateter introduzido no interior do BIG, que deve ser conectado a um segundo aspirador. O conteúdo é, então, esvaziado por aspiração. A prensão do balão vazio é feita com pinça específica, sendo retirado após administração endovenosa de escopolamina.

3.13 Seguimiento de 9 meses

Repetição dos exames de sangue realizados no seguimento de 3 meses.

3.14 Seguimiento de 12 meses

Avaliação clínica, com medida do peso e orientação nutricional.

O cronograma seguinte especifica as atividades realizadas mês a mês após a seleção de pacientes para o estudo.

CRONOGRAMA

[illegible]

3.15 Equipe multidisciplinar

1. médicos: endoscopistas, endocrinologista, radiologista e anestesistas;
2. nutricionista
3. enfermagem

3.16 Medicações

Todas as drogas hipoglicemiantes utilizadas antes do estudo foram suspensas em todos os pacientes após a implantação do BIG e foram reintroduzidas de acordo com a necessidade de cada paciente.

3.17 Análise Estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias, desvios-padrão, mediana e quartis. Para as variáveis qualitativas calcularam-se frequências absolutas e relativas. As áreas sob as curvas foram determinadas utilizando o modelo trapezoidal.

A distribuição das amostras foi analisada através do teste de Shapiro Wilks. Quando não houve distribuição normal dos dados, foi realizada transformação logarítmica.

A comparação das médias de dois momentos avaliados no mesmo paciente foi realizada através do teste t de Student pareado. Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, utilizou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon.

Para a comparação de médias de três ou mais momentos de avaliação realizado no mesmo paciente foi utilizada a Análise de Variância com medidas repetidas⁵².

Para a comparação dos momentos 0 e 6 meses, em relação às variáveis qualitativas, foi utilizado o teste não-paramétrico de McNemar e, para o estudo de correlações, o coeficiente de correlação de Spearman⁵³.

Os cálculos foram feitos com o software estatístico *SPSS 17.0 for windows*.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

4 Resultados

4 RESULTADOS

Foram atendidos 73 pacientes candidatos ao estudo, entre julho/2013 e junho/2015. Destes, 23 foram excluídos devido ao IMC $> 34,9 \text{ kg/m}^2$, uso de insulina ou ausência de DM. Dos 50 pacientes selecionados, 40 pertenceram ao grupo intervenção e 10 ao grupo controle. Como houve perda dos pacientes do grupo controle, finalizamos o estudo com os 40 pacientes do grupo intervenção.

4.1 Dados demográficos

O procedimento de colocação do BIG foi realizado com sucesso em todos os 40 pacientes selecionados para o estudo, caracterizados por idade de $45,1 \pm 7,9$ anos, IMC inicial de $33,4 \pm 1,48 \text{ kg/m}^2$ e HbA1c de $8,27 \pm 1,87\%$. Houve predomínio de pacientes do sexo feminino (80%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características demográficas dos pacientes

Parâmetro	Média e desvio padrão
Idade (anos)	$45,1 \pm 7,9$
Altura (m)	$1,64 \pm 0,08$
Peso inicial (kg)	$90,39 \pm 10,44$
IMC (kg/m^2)	$33,4 \pm 1,48$
Duração do diabetes (anos)	$5,1 \pm 3,4$
Hemoglobina glicada (%)	$8,27 \pm 1,87$
Hipertensão arterial sistêmica (%)	62,2
Esteatose hepática (%)	94,9

4.2 Eventos adversos

Não houve casos de intolerância ao BIG.

Durante o estudo duas pacientes (5%) engravidaram 4 e 5 meses após a colocação do BIG. Em ambos os casos optou-se por aguardar o término do primeiro trimestre gestacional para então retirar o BIG. Tal medida foi orientada pela equipe de obstetrícia e anestesiologia a fim de diminuir os riscos anestésicos na formação do feto.

Outros dois pacientes tiveram colonização fúngica do BIG (5%), aos 4 e 6 meses, com hiperinsuflação, manifestadas por vômitos incoercíveis e sintomas obstrutivos, levando à retirada do BIG.

O BIG desinsuflou aos 6 meses em uma paciente (2,5%), sem que a mesma tenha apresentado sintomas. A mesma evacuou o dispositivo, sem maiores complicações.

Com isso, excluímos do estudo as duas pacientes que engravidaram e o paciente que apresentou colonização fúngica do BIG aos 4 meses. Portanto, os resultados foram analisados com 37 pacientes.

4.3 Aspecto nutricional

O peso inicial basal de $90,39 \pm 10,44$ kg diminuiu em $15,41 \pm 6,78$ kg no momento da retirada do BIG, representando queda de 17% do peso total. Após os 6 meses de seguimento (tempo 12 meses), a média de perda de peso foi mantida em 13,69 kg (15,1% do peso inicial) (Gráfico 1)

Gráfico 1 - Evolução mensal do peso durante os 12 meses de estudo

O IMC inicial de $33,4 \pm 1,48 \text{ kg/m}^2$ diminuiu para $27,83 \pm 3,15 \text{ kg/m}^2$ no momento da remoção ($p < 0,001$). Aos 12 meses, o IMC foi $28,65 \pm 3,36 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$ em relação ao basal). O gráfico 2 ilustra a evolução do IMC no tempo basal, durante o uso do BIG e no seguimento de 6 meses após a retirada do mesmo.

Gráfico 2 - Evolução do Índice de Massa Corporal (IMC) nos tempos pré, 6 e 12 meses de tratamento

Houve correlação positiva entre perda de peso e assiduidade nas consultas ($p < 0,001$). Portanto, quanto maior o número de consultas a que o paciente compareceu, maior foi a sua perda de peso em 12 meses (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Correlação entre perda de peso e número de consultas em 12 meses

Na bioimpedância houve redução significativa ($p < 0,001$) nas variáveis massa de gordura, área de gordura e peso quando comparados o tempo basal e após 6 meses da colocação do BIG. A massa de gordura diminuiu de 36,12 kg no tempo basal para 25,17 kg no momento da retirada do dispositivo ($p < 0,001$), representando queda de 30,3%. A área de gordura inicial era 161,19 cm², diminuindo para 123,82 cm² no momento da remoção, representando queda de 37,37 cm² ($p < 0,001$) (Tabela 3). Não houve alteração na massa magra.

Tabela 3 - Parâmetros da bioimpedância nos tempos basal e após 6 meses de tratamento

	0 meses	6 meses	<i>p</i>
Massa livre de gordura (Kg)	52,76 ± 12,40	51,79 ± 11,33	0,481
Massa de gordura (Kg)	36,12 ± 5,07	25,17 ± 7,72	<0,001
Área de gordura (cm²)	161,19 ± 22,13	123,82 ± 27,00	<0,001
Peso (Kg)	89,82 ± 12,09	77,53 ± 14,59	<0,001

4.4 Alterações no metabolismo da glicose

Houve melhora do perfil metabólico em todos os parâmetros analisados: níveis de glicose, HbA1c, insulina e peptídeo C ($p \leq 0,001$ a $0,002$) após 3 e 6 meses da colocação do BIG (Tabela 4).

Durante o seguimento, após 3 meses da retirada do balão (tempo 9 meses), houve piora discreta, mas significativa, dos níveis de HbA1c (Tabela 5).

Tabela 4 - Comparação do perfil glicêmico dos pacientes nos tempos 0, 3 e 6 meses

	0 m	3 m	6 m	p 0m x 3m	p 0m x 6 m	p 3m x 6m
Glicose (mg/dL)	173,54 ± 63,25	111,09 ± 39,59	107,40 ± 42,09	< 0,001	< 0,001	0,474
HbA1c (%)	8,27 ± 1,87	6,56 ± 1,37	6,45 ± 1,26	< 0,001	< 0,001	0,489
Insulina (μU/mL)	19,81 ± 9,51	13,91 ± 7,94	12,45 ± 8,61	0,002	< 0,001	0,157
Peptídeo C (ng/mL)	3,43 ± 0,99	2,91 ± 0,84	2,77 ± 0,87	0,002	0,002	0,156

Tabela 5 - Comparação do perfil metabólico dos pacientes nos tempos 6 e 9 meses

	6 m	9 m	p 6m x 9m
Glicose (mg/dL)	107,90 ± 44,41	120,26 ± 51,81	0,093
Hb glicada (%)	6,47 ± 1,31	6,78 ± 1,61	0,035
Insulina (μU/mL)	12,06 ± 8,77	14,58 ± 9,83	0,061
Peptídeo C (ng/mL)	2,65 ± 0,79	2,74 ± 1,10	0,462

Analisando as amostras coletadas durante o teste de refeição para dosagens de glicose e insulina, verificou-se redução significativa das áreas das curvas quando comparados os momentos 0 e 6 meses ($p < 0,001$ e $p = 0,002$, respectivamente). Tendência semelhante foi observada na análise ponto a ponto da curva, exceto no tempo 180 minutos da dosagem de insulina ($p = 0,248$) (Gráficos 4 e 5).

Gráfico 4 - Curvas de glicose nos tempos 0 e 6 meses de tratamento no teste de refeição (0, 30, 60, 120, 180 minutos)

Gráfico 5 - Curvas de insulina nos tempos 0 e 6 meses de tratamento no teste de refeição (0, 30, 60, 120, 180 minutos)

Utilizando o coeficiente de correlação de Spearman, observamos que, quanto maior o delta de variação do IMC, maior o delta de variação dos valores de insulina (de 0 para 6 meses) ($r=0,734$, $p<0,001$) (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Correlação entre os deltas de Índice de Massa Corporal (IMC) e da concentração de insulina

O índice insulinogênico, que avalia a capacidade de secreção de insulina, não diferiu nos tempos 0 e 6 meses ($p=0,555$) (Anexo B).

A resistência à insulina, avaliada pelo HOMA-IR, diminuiu do tempo basal para 3 e 6 meses ($p<0,001$). Contudo, houve aumento do tempo 6 para 9 meses ($p=0,002$). Mesmo assim, o índice aos 9 meses foi menor que o basal (Tabelas 6 e 7).

O HOMA- β , que quantifica a função das células β do pâncreas, aumentou nos tempos 3 e 6 meses ($p<0,001$). Não existiu alteração significativa do tempo 6 para 9 meses ($p=0,449$) (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6 - Comparação dos índices de HOMA-IR e HOMA- β nos tempos 0, 3 e 6 meses

	0 m	3 m	6 m	p 0m x 3 m	p 0m x 6 m	p 3m x 6m
HOMA-IR*	8,39 $\pm$ 6,24	3,75 $\pm$ 2,92	3,32 $\pm$ 3,89	<0,001	<0,001	0,095
HOMA-β*	77,41 $\pm$ 56,36	123,88 $\pm$ 74,16	185,09 $\pm$ 238,61	<0,001	<0,001	0,433

*dado log transformado

Tabela 7 - Comparação dos índices de HOMA-IR e HOMA- β nos tempos 6 e 9 meses

	6 m	9 m	p 6m x 9m
HOMA-IR*	3,30 $\pm$ 4,13	6,23 $\pm$ 14,00	0,002
HOMA-β*	184,12 $\pm$ 247,07	236,81 $\pm$ 356,07	0,449

*dado log transformado

4.5 Metabolismo lipídico

Os pacientes obtiveram melhora dos valores de HDL e VLDL-colesterol e de triglicérides quando comparadas as dosagens basais com os tempos 3 e 6 meses. No seguimento, comparando os tempos 6 e 9 meses, apenas o HDL-colesterol apresentou melhora significativa e houve aumento dos valores do colesterol total (Tabelas 8 e 9).

Tabela 8 - Parâmetros e comparações relacionadas ao metabolismo lipídico nos tempos 0, 3 e 6 meses

	0 m	3 m	6 m	p 0m x 3m	p 0m x 6m	p 3m x 6m
Colesterol total (mg/dL)	197,09 ± 42,98	181,91 ± 32,82	182,51 ± 26,60	0,076	0,076	0,076
HDL-colesterol (mg/dL)	42,86 ± 10,30	46,83 ± 11,13	47,51 ± 12,01	0,007	0,003	0,628
LDL-colesterol (mg/dL)	120,77 ± 41,78	111,94 ± 30,17	111,69 ± 24,32	0,393	0,393	0,393
VLDL-colesterol (mg/dL)	34,37 ± 13,63	23,80 ± 10,37	23,40 ± 10,46	< 0,001	< 0,001	0,777
Colesterol não HDL (mg/dL)	151,17 ± 42,78	136,60 ± 34,02	137,14 ± 29,61	0,113	0,113	0,113
Triglicérides (mg/dL)	189,03 ± 101,12	115,06 ± 48,42	128,37 ± 88,99	< 0,001	0,007	0,290

Tabela 9 - Parâmetros e comparações relacionadas ao metabolismo lipídico nos tempos 6 e 9 meses

	6 m	9 m	p 6m x 9m
Colesterol total (mg/dL)	180,23 ± 26,15	194,84 ± 30,17	0,015
HDL-colesterol (mg/dL)	47,45 ± 12,66	55,90 ± 16,94	0,002
LDL-colesterol (mg/dL)	110,61 ± 24,01	116,68 ± 25,70	0,212
VLDL-colesterol (mg/dL)	21,74 ± 9,55	23,16 ± 9,61	0,381
Colesterol não HDL (mg/dL)	134,55 ± 29,55	142,35 ± 31,55	0,118
Triglicérides (mg/dL)	120,68 ± 91,14	129,00 ± 90,37	0,289

Avaliando as amostras coletadas durante o teste de refeição para dosagem de triglicérides, houve redução significativa na análise tanto da área da curva quanto ponto a ponto, quando comparados os momentos 0 e 6 meses ($p < 0,001$) (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Curvas de triglicérides nos tempos 0 e 6 meses de tratamento no teste de refeição

No início do estudo, 34 pacientes (94,4%) apresentavam achados ecográficos compatíveis com esteatose hepática (EH). Após 6 meses, 9 (25,0%) permaneceram com os achados inalterados, evidenciando melhora significativa da EH ($p < 0,001$).

Além da melhora ecográfica, houve redução significativa nos valores das enzimas hepatocelulares (AST e ALT) e canaliculares (FA e GGT) nos tempos 0, 3 e 6 meses, exceto na comparação do tempo basal com 3 meses da FA. Nesta comparação, embora tenha havido redução, não houve significância estatística (Tabela 10).

Não houve alteração significativa de tais enzimas comparando os tempos de retirada do dispositivo com o seguimento (6 e 9 meses) (Tabela 11).

Tabela 10 - Enzimas hepatocelulares e canaliculares dos pacientes nos tempos 0, 3 e 6 meses

	0 m	3 m	6 m	p 0m x 3m	p 0m x 6m	p 3m x 6m
AST (U/L)	25,11 ± 12,71	18,31 ± 5,37	18,89 ± 6,11	0,002	0,001	0,544
ALT (U/L)	36,46 ± 24,62	20,66 ± 9,02	19,11 ± 10,09	< 0,001	< 0,001	0,174
FA (U/L)	74,86 ± 20,06	70,14 ± 16,18	64,89 ± 21,98	0,119	0,006	0,035
GGT (U/L)	40,31 ± 23,07	25,91 ± 13,55	24,77 ± 13,43	< 0,001	< 0,001	0,356

Tabela 11 - Enzimas hepatocelulares e canaliculares dos pacientes nos tempos 6 e 9 meses

	6 m	9 m	p 6m x 9m
AST (U/L)	18,90 ± 6,29	19,16 ± 8,33	0,865
ALT (U/L)	19,16 ± 10,46	22,48 ± 12,07	0,150
FA (U/L)	64,95 ± 22,42	69,42 ± 19,41	0,133
GGT (U/L)	24,45 ± 13,87	31,71 ± 22,33	0,067

4.6 Comorbidades

O uso de medicações para controle do DM reduziu: quinze pacientes (40,5%) tiveram suspensão total das medicações, treze (35,1%) diminuíram em mais de 50% e nove (24,3%) permaneceram inalterados.

Dos vinte e três (62,2%) pacientes portadores de HAS no início do estudo, apenas 3 (8,1%) mantiveram-se hipertensos após o uso do BIG. Portanto, houve redução significativa do número de casos com HAS ($p < 0,001$).

O escore de Framingham foi utilizado para avaliar o risco de doença coronariana em 10 anos. A média do escore era $14,59 \pm 6,36$ no início do estudo e diminuiu para $8,47 \pm 3,92$ após o uso do BIG (6 meses), demonstrado no Gráfico 8 (teste t de Student pareado; $p < 0,001$).

Gráfico 8 - Evolução do escore de Framingham

4.7 Hormônios intestinais relacionados à obesidade

Analizando as amostras coletadas durante o teste de refeição para dosagens de GLP-1 ativo e PYY total, houve redução significativa das áreas das curvas quando comparados os momentos 0 e 6 meses ($p=0,012$ e $p=0,029$, respectivamente) (Gráficos 9 e 10).

Gráfico 9 - Curvas de GLP-1 ativo em 0 e 6 meses de tratamento no teste de refeição

Gráfico 10 - Curvas de PYY total em 0 e 6 meses de tratamento no teste de refeição

4.8 Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada através do questionário SF-36 (Anexo G). A análise foi dividida em oito domínios: capacidade funcional (CF), aspectos físicos (AF), dor, estado geral de saúde (EGS), vitalidade, aspectos sociais (AS), aspectos emocionais (AE) e saúde mental (SM). Houve acréscimo significativo nos escores de todos os domínios do SF-36 no tempo 6 meses (p entre $<0,001$ e $0,041$) (Gráfico 11). O anexo G apresenta os resultados detalhados desta análise.

Gráfico 11 - Evolução dos domínios do SF-36

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Atualmente vivenciamos uma epidemia global de obesidade, para a qual ainda não encontramos tratamento simples e eficaz. A obesidade está relacionada à hipertensão arterial, ao DM2 e à dislipidemia, entre outras doenças, e compromete a qualidade de vida.

A endoscopia bariátrica visa um tratamento mais efetivo que o medicamentoso e mais seguro que o cirúrgico. Escolhemos estudar uma população de pacientes com IMC entre 27 e 34,9 kg/m² porque nesta, não há indicação para tratamento cirúrgico e, muitas vezes, não há boa resposta à terapia farmacológica. Consideramos também que existem poucos estudos na literatura com essa população, visto que a maioria dos trabalhos visa pacientes com IMC ≥ 40 kg/m².

Na revisão sistemática e meta-análise da *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*, que incluiu 1683 pacientes de 17 estudos, a média de perda de peso com o BIG foi de 12,3% aos 3 meses, 13,16% aos 6 meses e 11,27% aos 12 meses, ou seja, após 6 meses de seguimento²⁹. Os resultados de 14,38%, 17,19% e 15,18% respectivamente aos 3, 6 e 12 meses que encontramos neste estudo foram superiores à média da literatura. Outra recente revisão sistemática e meta-análise produzida pelo nosso Serviço com estudos randomizados comparando BIG associado à dieta versus dieta, envolvendo 538 pacientes de 12 estudos, mostrou que houve diminuição do IMC em 5,21 kg/m² e de 14,86 kg em 6 meses de tratamento com o dispositivo⁵⁴.

O BIG foi preenchido com 600 mL de solução em todos os pacientes, valor superior ao estabelecido em outros estudos, que variou de 400 a 500 mL e que apresentaram perda de peso inferior à obtida nesta pesquisa^{33,55-58}. No período de seguimento após a retirada do BIG, o reganho de 1,9 kg ou aumento de 0,84 kg/m² também parece inferior aos dados mostrados em estudos prévios^{25, 55, 59-61}. Acreditamos que, além da dieta hipocalórica e

prática de exercícios físicos, o acompanhamento multidisciplinar frequente dos pacientes melhorou os resultados, visto que pudemos reconhecer e abordar mais precocemente os erros e dificuldades durante o tratamento e seguimento. A taxa de sucesso apresentou relação positiva com o número de consultas presenciais dos pacientes (Gráfico 3), reforçando a nossa hipótese.

Não há estudos que avaliam a manutenção do peso, a longo prazo, exclusivamente na população de pacientes que estudamos, com sobrepeso ou obesidade grau I. Alguns estudos analisaram o reganho de peso a longo prazo em pacientes com sobrepeso e graus heterogêneos de obesidade, variando de I a III ^{33, 61}. No estudo de Genco et al. ³³, que avaliou o seguimento de 130 pacientes com IMC inicial entre 35,6 e 48,6 kg/m² durante 2 anos, concluiu que a média de perda de peso ao final do estudo foi de 10% do peso inicial. Dastis et al. ⁶¹ seguiram 100 pacientes com IMC variando de 29,4 a 41,6 kg/m² durante 2,5 anos e concluíram que apenas 28 conseguiram manter perda maior ou igual a 10% do peso inicial. Contudo, dos 100 pacientes iniciais, 35 foram encaminhados à cirurgia bariátrica nesse período e 3 perderam o seguimento. Ou seja, não há informação completa de 38% quanto ao reganho após o uso de BIG. Melissas et al. ⁶² estudaram 140 pacientes obesos (IMC entre 35 e 61,3 kg/m²) durante 18,3 meses em média e concluíram que 40% dos pacientes conseguiram manter perda do excesso de peso maior ou igual a 25%. O estudo com maior amostra e tempo de seguimento é o de Kotzampassi et al. ⁶³, que seguiu 500 pacientes após o uso de BIG durante 5 anos. A média do IMC inicial era 43,73 kg/m² e apenas 41% completaram o seguimento de 5 anos. Nesse grupo, a perda média de IMC e de peso foi de 2,53 kg/m² e 7,26 kg respectivamente, em relação aos valores iniciais. Os pacientes que mantiveram perda do excesso de peso maior que 20% nesse período (23%) foram aqueles que tiveram 80% da perda de peso total nos primeiros 3 meses de BIG, sugerindo que quanto mais precoce a aderência do paciente ao tratamento multidisciplinar proposto e mudança de hábitos, maior a perda

de peso e manutenção a longo prazo. No nosso estudo, a redução ponderal foi mais acentuada nos três primeiros meses do uso do BIG.

São muitos os fatores que influenciam o sucesso deste tratamento. Fuller et al. estudaram os níveis de grelina em pacientes com IMC entre 30 e 40 kg/m² com BIG durante 12 meses, sendo 6 meses com o dispositivo e mais 6 meses de seguimento. Concluíram que os níveis de grelina em jejum aumentaram significativamente durante o tratamento com BIG, quando os pacientes alcançaram perda de 14,2% do peso total. Após a retirada, os níveis de grelina caíram e aos 12 meses retornaram aos valores basais, apesar dos pacientes terem mantido perda de 9,2% do peso total ⁶⁴.

Mathus-Vliegen et al., contudo, reportaram decréscimo nos níveis de grelina durante o uso do BIG em pacientes com IMC maior que 40 kg/m² ¹². O BIG posicionado no fundo gástrico tende a favorecer a supressão de grelina pelo longo contato de células secretoras de grelina com alimentos ou com resíduos do próprio BIG ⁶⁰. Outra possibilidade pode ser pela compressão mecânica, ou isquemia da mucosa fúndica, ou distensão do fundo ⁶⁵.

Nikolic et al. avaliaram pacientes divididos em dois grupos, um com IMC menor que 40 kg/m² e outro com IMC maior que 40 kg/m². Eles mostraram que os dois grupos têm respostas diferentes em intensidade da grelina diante do uso do BIG, sendo que obesos mórbidos parecem ser hiporrespondedores, diminuindo a eficácia do tratamento com BIG. Tais achados podem ajudar a prever o sucesso e individualizar o tratamento ⁶⁶.

A perda de peso é outro fator que pode aumentar os níveis de grelina, visto que é uma das respostas compensatórias do organismo ao déficit de energia ⁶⁷. A mudança nos níveis de grelina durante e após o uso do BIG, pode ser importante para manutenção da perda de peso, devido à persistente adaptação a pequenas porções de alimentos e mudanças fisiológicas da capacidade gástrica, que ocorrem após a retirada do balão.

O tratamento com BIG também melhorou a composição corporal. A bioimpedância confirmou a mudança através da perda de massa e área de

gordura (36,21 vs 25,9 e 160,2 vs 125,2, respectivamente), achados estes esperados e em concordância com estudos publicados^{68, 69}. Não houve perda significativa de massa magra, importante para a manutenção do gasto energético e da perda ponderal, já que o tecido muscular é o principal sítio de armazenamento e utilização de glicose.

A redução do peso corporal, expressa principalmente pela redução da massa gorda, refletiu positivamente na melhora metabólica.

Durante o tratamento com BIG os pacientes apresentaram melhor controle glicêmico, com diminuição significativa dos valores de glicemia de jejum, Hb1Ac, insulina e peptídeo C. Houve suspensão total das medicações em 40% dos casos e diminuição em mais de 50% da dose dos hipoglicemiantes em 32,5% dos casos. Apesar dos estudos publicados incluírem pacientes com maior grau de obesidade, há evidências de que o uso do BIG é benéfico no controle glicêmico^{21, 26, 30, 33, 70-72}, principalmente naqueles com sobrepeso ou obesidade grau I.

Analisando as curvas de glicose e insulina (gráficos 4 e 5) após o estímulo com refeição e comparando-as com as basais, notamos que houve diminuição nos valores de jejum e pós-prandiais de ambas variáveis frente ao mesmo estímulo alimentar, evidenciando aumento na sensibilidade à ação da insulina.

Houve diminuição dos valores do peptídeo C, corroborando os dados de menor produção de insulina, e da Hb1Ac, após 3 e 6 meses, refletindo melhor controle glicêmico. Além da dieta hipocalórica e sem sacarose, a perda de peso e a atividade física contribuíram para a melhora do DM2.

As alterações significativas, tanto a queda do índice HOMA-IR quanto o aumento do índice HOMA- β , do tempo 0 para 3 e 6 meses, confirmam a diminuição da resistência à ação da insulina e a melhora da função das células beta do pâncreas.

Goodpaster et al. examinaram os efeitos da perda de peso na resistência insulínica e demonstraram que o principal fator preditivo da melhora foi a porcentagem de redução do tecido adiposo visceral ⁷³.

Em concordância com esse dado, verifica-se que a melhora dos parâmetros metabólicos ocorreu nos primeiros 3 meses de tratamento, coincidente com a perda mais expressiva do peso.

A redução da hiperglicemia também deve ter contribuído para melhorar a função das células beta e diminuir a resistência insulínica. O metabolismo oxidativo da glicose resulta na produção de radicais livres de oxigênio, normalmente depurados por enzimas celulares. Como as células beta são pouco eficientes na depuração dessas substâncias, o estado hiperglicêmico leva ao acúmulo de radicais livres, que por sua vez acarretam dano celular e estimulam apoptose ⁷⁴. Por outro lado, a manutenção da glicemia em níveis menores durante o uso do BIG e a redução expressiva dos hipoglicemiantes sugere o aumento da ação de insulina.

Genco et al., em estudo retrospectivo, avaliou 41 pacientes diabéticos durante 18 meses após o tratamento com BIG, e observou controle total da glicemia em 16 deles e melhora dos níveis glicêmicos em 22 ³⁰.

Após a retirada do BIG houve piora dos parâmetros relacionados ao metabolismo glicêmico durante o período de seguimento, quando comparamos os dados obtidos no 6º e 9º mês, com aumento da hemoglobina glicada e do índice HOMA-IR, refletindo a piora do controle glicêmico e da resistência à insulina, mas sem retornar aos valores pré-tratamento. Além do mais, as dosagens sanguíneas do seguimento foram colhidas no 9º mês do estudo, período de maior reganho de peso (entre 8º e 9º mês houve aumento médio de 1,56 kg no peso total). Com os resultados favoráveis obtidos nos primeiros seis meses de tratamento, observamos que alguns pacientes se satisfizeram com o que haviam conquistado, diminuindo a aderência à dieta e à atividade física. Tal fato pode ser percebido quando se observa a perda de 2,49 kg do 9º para o 10º mês. Entretanto, comparando os parâmetros basais relacionados ao metabolismo glicêmico

com os de seguimento, concluímos que houve melhora significativa em todos os valores.

Em indivíduos obesos e/ou com DM2 o acúmulo de gordura no fígado ocorre comumente, aumentando o risco de progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) para cirrose.

Esteatose hepática é o acúmulo excessivo de triglicérides no fígado. Pode ocorrer pela importação excessiva de ácidos graxos livres (AGL) do tecido adiposo, pela diminuição da exportação de AGL (secundário à redução da síntese ou secreção do VLDL), ou ainda pelo comprometimento da oxidação de AGL. A maior fonte de TG são os ácidos graxos estocados no tecido adiposo e os ácidos graxos produzidos pelo fígado, via lipogênese "de novo" ⁷⁵.

A resistência insulínica tem um papel chave no desenvolvimento da esteatose hepática e da esteatohepatite, pois favorece o aumento da lipólise, a síntese de triglicérides, o aumento da captação hepática de AGL e o acúmulo de TG no fígado. Obesidade e DM2, condições associadas à resistência insulínica periférica, são frequentemente observadas em pacientes com DHGNA ⁷⁶.

A patogênese de DHGNA ainda não foi totalmente elucidada. Além da resistência insulínica, sugere-se que um dano oxidativo adicional é necessário para manifestar o componente necroinflamatório da esteatohepatite. Depósito hepático de ferro, níveis de leptina, deficiência de antioxidantes e alteração da flora bacteriana intestinal têm sido sugeridos como potenciais estressores oxidativos.

A gordura visceral também piora a função hepática. ALT é um marcador sensível de disfunção hepática. Elevações dos níveis de ALT, mesmo que no limite superior, devem ser monitoradas em pacientes obesos porque podem prever progressão de doença hepática. Entretanto, o grau de elevação das aminotransferases não prediz o grau de inflamação ou fibrose e ALT sérica normal não exclui lesão histológica ^{77, 78}.

A ultrassonografia frequentemente revela aumento da ecogenicidade devido à infiltração difusa de gordura e pode auxiliar no diagnóstico.

Lee et al. compararam a histologia hepática de 18 pacientes portadores de esteatohepatite não alcoólica antes e depois do tratamento com BIG e mostraram melhora histológica, sugerindo que o BIG pode ser uma ferramenta no tratamento da DHGNA ⁷⁹.

Neste estudo, observamos melhoras significativas dos componentes lipídicos e das enzimas hepáticas quando comparados os valores pré e pós BIG, como HDL e VLDL-colesterol, TG, ALT e GGT. A redução dos valores séricos de TG antes e após o estímulo alimentar, inclusive dos valores máximos alcançados 180 minutos após a refeição, resultaram na redução da área da curva. Ademais, houve normalização da ecogenicidade na avaliação ultrassonográfica do fígado, atenuando, de 94,9% para 30,8% as alterações sugestivas de esteatose hepática.

Sendo assim, o uso do BIG parece ser efetivo na melhora da DHGNA devido, possivelmente, à melhora do perfil lipídico e redução de resistência à ação da insulina.

Frequentemente obesidade e DM2 são acompanhados por outras comorbidades, como hipertensão, dislipidemia e aumento do risco cardiovascular.

Neste estudo, 60% dos pacientes apresentaram HAS no tempo basal, reduzindo para 7,5% ao término do seguimento. A perda de peso, o controle do diabetes, a melhora da qualidade de alimentos ingeridos e a prática de exercícios físicos contribuíram para a diminuição dos níveis pressóricos.

Em um estudo com mais de 3.500 pacientes recém-diagnosticados com diabetes, 39% eram hipertensos. Em cerca de metade destes, a elevação da pressão arterial precedeu o aumento da albuminúria, evidenciando o impacto da hipertensão arterial na doença renal do diabetes ⁸⁰.

Doença cardíaca, particularmente coronária, é a maior causa de morbidade e mortalidade entre portadores de diabetes. Quando comparado a indivíduos não diabéticos, os pacientes têm maior prevalência de doença coronariana, maior extensão de isquemia coronária e estão mais propensos a ter ambos os tipos de infarto agudo do miocárdio, o sintomático e o silencioso.

A associação entre DM2 e doença coronariana pode ser ilustrada pelos achados do estudo cardíaco de Framingham. Neste estudo, a presença de DM2 dobrou o risco de doença cardiovascular relacionado à idade em homens e triplicou em mulheres. Sendo assim, DM2 é um importante fator de risco independente, mesmo quando ajustado para idade avançada, hipertensão, tabagismo, hipercolesterolemia e hipertrofia do ventrículo esquerdo ⁸¹.

O escore de Framingham prediz o risco de doença cardiovascular em 10 anos ⁸². Quando comparamos os tempos pré e pós-uso do BIG, observamos redução significativa do escore, que se deu principalmente pela melhora do perfil lipídico e da pressão arterial, em pacientes hipertensos.

Diversos fatores atuam na secreção de insulina, dentre elas os hormônios gastrointestinais. A ingestão oral de glicose resulta em maior liberação de insulina do que com a administração intravenosa de glicose. Esse fenômeno é denominado "efeito incretina" ⁸³. O GLP-1 é uma das principais incretinas; aumenta após a ingestão de carboidratos e estimula as células β a liberar insulina, combatendo, então, a hiperglicemia pós prandial. Estudos mostram que o efeito incretina apresenta-se reduzido em pacientes com diabetes ^{84, 85}. O GLP-1 tem papel importante na remissão do DM após as cirurgias de derivação intestinal, pois os nutrientes parcialmente digeridos chegam mais rapidamente ao intestino distal, estimulando maior produção de GLP-1, gerando o efeito antidiabético. Além disso, o GLP-1 tem outras ações benéficas no tratamento do diabetes: estimula a biossíntese de insulina, suprime a secreção de glucagon pelas células α pancreáticas, melhora a sensibilidade à insulina, lentifica o esvaziamento gástrico, diminui

a ingestão alimentar e, por cruzar a barreira hematoencefálica, aumenta a saciedade^{86, 87}. Apresenta ainda efeitos de preservação das células β , incluindo proliferação, neogênese e prevenção de apoptose em animais⁸⁷.

Com ação semelhante ao GLP-1, o PYY, produzido pelas células intestinais frente ao estímulo alimentar, tem efeito anorético e melhora a sensibilidade à insulina⁸⁸. Também inibe o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal⁸⁹.

O *bypass* gástrico em Y de Roux permite o contato precoce do alimento com as porções mais distais do delgado, estimulando e elevando os níveis de PYY e GLP-1⁹⁰. A gastrectomia vertical, embora não tenha uma derivação intestinal, também pode aumentar o nível de enterohormônios. Uma teoria é que a diminuição do volume gástrico acelera seu esvaziamento, promovendo a passagem rápida de nutrientes parcialmente digeridos, estimulando a produção hormonal^{91, 92}.

Ao contrário do que se evidencia em pacientes submetidos à cirurgia, observamos diminuição de tais hormônios com o uso do BIG. Sabe-se que um dos efeitos do BIG para provocar saciedade é o atraso do esvaziamento gástrico, fazendo com que o alimento ingerido demore mais para atingir as porções mais distais do intestino e que os nutrientes estejam menores, mais bem digeridos, pois ficaram mais tempo em contato com as enzimas digestivas.

Além disso, estudos mostram que a metformina aumenta os níveis enterohormonais. A eficácia da metformina é em parte mediada pelo intestino delgado devido a efeitos diretos na absorção e metabolismo de glicose, por direta ou indiretamente aumentar o GLP-1 e PYY, por elevar a exposição de ácidos biliares e por alterar a microbiota⁹³⁻⁹⁵. No início deste estudo, todos os pacientes faziam uso de metformina e após a colocação do BIG, a medicação foi suspensa ou reduzida em 75,6% dos pacientes, o que pode ter contribuído para a redução da concentração dos enterohormônios.

O único estudo que avaliou a alteração de PYY em pacientes com BIG não mostrou diferença significativa comparando o tempo basal e 6

meses⁶⁴. No entanto, as dosagens foram realizadas uma única vez em cada tempo, em jejum. Não houve teste de estímulo alimentar e nem dosagens subsequentes para análise da curva. Não há estudos publicados que avaliem o papel do GLP-1 no tratamento com BIG

Esses achados sugerem que tais hormônios pouco auxiliaram na perda de peso e no controle do diabetes em pacientes com BIG.

Repercussões importantes na qualidade de vida podem ser atribuídas ao uso do BIG. O questionário de qualidade de vida SF-36 mostrou melhora de sete dos oito domínios avaliados: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais e saúde mental. Tendência semelhante ocorreu com o aspecto emocional ($p=0,051$).

Nossos achados foram semelhantes aos encontrados por Mui et al., que estudaram 119 pacientes chineses obesos (IMC médio: $38,4 \text{ kg/m}^2$) e aplicaram o questionário SF-36 antes e depois do uso de BIG. Houve melhora de todos os domínios, exceto saúde mental²⁶. No presente estudo, houve melhora em todos os 8 domínios. Ou seja, embora existam diferenças culturais que são levadas em consideração na validação da versão do SF-36 em diferentes idiomas, é consenso que a perda de peso induzida pelo BIG se traduz em melhora da percepção do estado de saúde e da qualidade de vida.

A medicina vem, portanto, continuamente procurando tratamento efetivo e permanente para duas das maiores pandemias do mundo moderno: obesidade e diabetes.

Este estudo trouxe resultados animadores para o controle do DM2 em uma população que está acima do peso, não respondeu ao tratamento clínico, mas também não apresenta critérios para tratamento cirúrgico. Uma limitação importante deste estudo é o tempo curto de seguimento. Esses pacientes devem continuar sendo avaliados para obtenção de resultados mais consistentes a longo prazo. Além do mais, a análise dos custos do tratamento com BIG nesta população deve ser feita para avaliar sua projeção em saúde pública.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

O uso do balão intragástrico em pacientes com diabetes tipo 2 com sobrepeso ou obesidade grau I teve como efeitos:

- perda de peso absoluto e diminuição do Índice de Massa Corporal;
- melhoria na composição corporal através da diminuição da massa e da área de gordura;
- controle do diabetes através da redução dos níveis séricos de glicose, hemoglobina glicada, insulina e peptídeo C, culminando com a diminuição ou suspensão do uso de medicamentos;
- melhoria do metabolismo lipídico e da estatose hepática;
- redução do risco de eventos cardiovasculares e controle da hipertensão arterial;
- diminuição na secreção de enterohormônios;
- melhoria na qualidade de vida.

7 Anexos

Anexo A - Tabela de evolução do peso por paciente

Nº do caso	Sexo	Idade	Altura	Peso Pré	1 sem	1m	2m	3m	4m	5m	6m	7m	8 m	9m	10 m	11m	12m
1	F	46	1,57	84,4	81,7	80,6	81	81	84,2	84,4	82,7	83,5					83,4
2	F	44	1,74	102,4	93,5	88,2	86,9	86	86,9	85,6	84,3		91	92			86
3	F	46	1,60	87,4	80,6	78,2	75,6	75	72	72	72			75			78,3
4	F	41	1,58	86	76,2	72,5	74,7	75,3	74,4	72	73	78	80	79,1	82		81
5	F	52	1,55	83,2	76,8	74	72	80	83,5	80,5	80	80	80	80			80
6	F	47	1,57	85,1	81,2	79,5	79,2			79	78,7						83
7	F	31	1,59	87,8	86	83	84,8	85	83	82	82	87					
8	M	38	1,65	89	79,4			77,2			76						
9	F	54	1,65	88	76	70	67	63	62	60	59,6	58,5					76
10	F	55	1,56	84	75	70,9	69,3	67,4	65	63	62,1	62	64	66	67,2	68,1	68,9
11	F	50	1,57	77,2	74	71	70,7	68	67	67	66	66,5	66,4	66,5	66,3	63,8	67
12	F	48	1,54	77,8	74	71	67,3	63	62	62	60	64,8	67	67,8	67	65,7	67,3
13	F	48	1,70	97,8	98,6	90	87,6	84	80,1	80,3	80,3	80					
14	F	51	1,53	78	71,7	70	69,2	65	63	62,2	61	59	61	62	63	62,9	62,3
15	F	42	1,56	80,2	76,6	72,5	72	70,9	70	69,2	67	67	67				
16	F	43	1,70	92,4	86	83	80	80	79	80	81	82	82	85	86	87	85
17	M	50	1,69	93,1	89	81	77,4	76	73	72	68,3	68	70,2	68,3	69	68,4	69
18	F	56	1,61	84	79,4	74,6	72	71,2	70	68	68,9	68	67	69	71	72,3	73
19	F	43	1,59	87,4	74,5	73,1	70,4	69,2	70	67,2	67	67,3	67	69,6			72
20	M	44	1,73	98	94,7	89	87	82	82	82	82	81	82	87	87,8	86	85,4

continua

Anexo A - Tabela de evolução do peso por paciente (continuação)

Nº do caso	Sexo	Idade	Altura	Peso Pré	1 sem	1m	2m	3m	4m	5m	6m	7m	8 m	9m	10 m	11m	12m
21	F	45	1,53	81,6	78,5	76,3	73,4	72	74	72,4	71,6	71,1	71	70,5	70	69,5	65,4
22	F	30	1,67	93,7	86	85,1	85,1	85,4	84	84	84	85,1					92,3
23	F	43	1,78	91	80									86,5			
24	F	48	1,62	88,7	84	80	76	72	69	68,3	68	68	67	67,1	66,2	64	64
25	F	53	1,63	90,6	84,6	79,7	79,6	76	72,1	72	66,1	65,3	66,3		67		65,5
26	M	39	1,87	121	116	115	110	107	102	97	94,5	88,8	89,5	90	92		92
27	F	37	1,67	90,8	86	84	82,3	80	79	78	74,5	75	77	82		80	79
28	F	25	1,66	87,4	81,8	78	73,5	70,1		86,5	84,2						88,2
29	F	37	1,71	99,4	94	92	87	90	92	91	88	93,7	97				
30	F	57	1,60	88,8	86	71	70	70,5	69	67,9	67	66,5	66,5	64,5	64	63,2	64
31	M	25	1,88	122	119	118,3		116	118	116	115	116,2		116		115,5	113,3
32	M	48	1,78	110	102,9	99,5	99	104		101,5	104,6	105		105		103,5	102,5
33	F	44	1,57	86	81,4	78,5	74	71,5	70	70	69	68,6	69	69	68	69	68,5
34	F	54	1,58	73,8	71	67	65,3	62	60,7	58,6	57,1	57,3	57,3	59,8	60,3	60	60
35	M	51	1,70	97,5	90	89	88	83	81	80	76	75	75	72	70	68	68
36	F	51	1,63	92,8	88,1	86,2	86,3	78,8	77,2	75,4	75	76	78	77	77	77,3	78
37	F	45	1,66	96,3	88,6	86,5	87,5	87	86,5	83	83,5	83	86,5	83	83		91
38	M	43	1,72	91,5	86	84,1	82	79	75	75	72	72	69	70	69,5	70	69
39	F	44	1,60	89	84,5	80	81,2	79,3	80	82	82,3	83	81,9	83,9	84	84	84
40	F	56	1,59	87,3	87	78,6	73,6	72	68	66	62,2	63	64	65	64	65	64

Anexo B - Valores descritivos das variáveis referentes ao teste de refeição nos momentos pré (0m) e 6 meses

Variável	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	p
Ins0	Pré	36	21,05	11,76	5,70	54,50	11,55	19,55	26,43	<0,001
Ins0	6m	36	12,87	8,76	3,30	38,30	5,80	11,35	17,78	
Ins30	Pré	36	60,90	40,91	8,00	158,00	26,05	56,60	83,18	<0,001
Ins30	6m	36	25,92	20,01	3,20	76,20	10,40	17,05	38,35	
Ins60	Pré	36	93,02	82,36	13,80	390,70	37,08	62,50	114,80	0,001
Ins60	6m	36	61,31	70,19	4,50	345,60	22,98	34,35	79,10	
Ins120	Pré	36	88,12	66,66	15,80	326,10	45,25	66,00	102,15	0,002
Ins120	6m	36	63,69	87,54	5,00	529,40	25,80	42,55	72,03	
Ins180	Pré	36	62,00	41,34	11,80	191,30	30,83	50,50	81,90	0,248
Ins180	6m	36	63,24	104,54	3,50	648,30	24,93	36,95	76,20	
Área	Pré	36	13475,63	9661,45	2815,50	42469,50	6233,25	10782,75	17440,13	0,002
Insulina	6m	36	9448,08	11520,33	774,00	69091,50	3908,63	5871,75	12370,50	
Glic0	Pré	36	152,11	52,89	94,00	280,00	110,75	138,50	170,25	0,001
Glic0	6m	36	123,47	54,31	69,00	345,00	86,75	108,50	134,50	
Glic30	Pré	36	182,42	58,04	108,00	311,00	133,50	166,50	220,00	<0,001
Glic30	6m	36	134,42	56,57	80,00	357,00	92,75	123,00	150,50	

continua

Anexo B - Valores descritivos das variáveis referentes ao teste de refeição nos momentos pré (0m) e 6 meses (continuação)

Variável	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	p
Glic60	Pré	36	221,11	64,54	115,00	372,00	179,00	219,00	255,00	<0,001
Glic60	6m	36	165,72	64,21	83,00	429,00	114,25	160,00	198,75	
Glic120	Pré	36	229,39	84,96	98,00	494,00	168,25	212,00	278,50	<0,001
Glic120	6m	36	173,17	78,16	86,00	518,00	112,75	168,00	203,00	
Glic180	Pré	36	210,08	80,44	102,00	427,00	149,25	193,50	254,50	0,001
Glic180	6m	36	162,31	72,39	80,00	476,00	121,50	145,00	185,00	
Área	Pré	36	37770,00	12452,98	19980,00	69495,00	28871,25	35265,00	43361,25	<0,001
Glicose	6m	36	28601,25	11865,08	15405,00	80550,00	20951,25	25920,00	31946,25	
TG0	Pré	36	189,81	126,32	49,00	606,00	115,00	153,50	215,75	<0,001
TG0	6m	36	116,22	48,06	40,00	269,00	79,75	110,00	144,25	
TG30	Pré	36	188,19	114,96	53,00	574,00	116,50	153,00	221,00	<0,001
TG30	6m	36	114,97	44,80	50,00	238,00	78,75	105,50	141,75	
TG60	Pré	36	194,61	113,45	57,00	567,00	122,75	162,50	240,00	<0,001
TG60	6m	36	119,53	46,82	53,00	244,00	85,25	110,50	150,25	
TG120	Pré	36	204,86	113,46	49,00	556,00	123,50	177,50	260,75	<0,001
TG120	6m	36	126,42	53,67	47,00	249,00	89,00	117,00	159,25	

continua

Anexo B - Valores descritivos das variáveis referentes ao teste de refeição nos momentos pré (0m) e 6 meses (continuação)

Variável	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	p
TG180	Pré	36	217,00	114,49	54,00	567,00	138,25	193,00	277,75	<0,001
TG180	6m	36	133,17	59,40	51,00	282,00	85,75	116,50	174,00	
Área	Pré	36	36052,08	20521,60	9450,00	102195,00	22518,75	30607,50	44625,00	<0,001
TG	6m	36	22151,25	9046,91	8835,00	45315,00	15138,75	20572,50	28128,75	
Insulina/	Pré	36	0,43	0,43	0,07	1,95	0,18	0,24	0,49	0,765
Glicose	6m	36	0,37	0,46	0,01	2,61	0,13	0,22	0,43	
Insulina/	Pré	36	0,48	0,40	0,09	1,46	0,14	0,31	0,87	0,748
TG	6m	36	0,43	0,36	0,03	1,86	0,22	0,33	0,64	
Glicose/	Pré	36	1,25	0,57	0,44	2,73	0,82	1,20	1,55	0,076
TG	6m	36	1,40	0,55	0,68	3,12	1,00	1,26	1,67	
Índice	Pré	34	1,53	1,86	-2,78	7,92	0,51	0,97	2,30	0,555
insulinogênico	6m	34	1,34	1,79	-1,00	9,77	0,35	0,90	1,71	
GLP-1 0	Pré	35	5,09	3,72	1,80	20,50	2,90	3,60	6,40	0,204
GLP-1 0	6m	35	4,32	3,67	0,50	15,70	1,50	3,60	5,20	
GLP-1 30	Pré	35	12,88	5,98	2,40	27,60	9,20	11,70	14,90	<0,001
GLP-1 30	6m	35	7,72	5,13	1,60	23,40	4,30	6,60	9,70	

continua

Anexo B - Valores descritivos das variáveis referentes ao teste de refeição nos momentos pré (0m) e 6 meses (continuação)

Variável	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	p
GLP-1 60	Pré	35	11,06	5,41	4,30	26,70	7,00	10,30	13,10	0,001
GLP-1 60	6m	35	7,93	4,11	1,60	17,20	5,00	7,20	10,00	
GLP-1 120	Pré	35	9,35	4,78	2,50	27,20	6,00	8,00	11,90	0,124
GLP-1 120	6m	35	7,57	4,08	1,80	17,60	5,10	5,90	10,20	
GLP-1 180	Pré	35	7,04	3,74	2,10	20,20	5,00	6,00	8,50	0,207
GLP-1 180	6m	35	8,19	4,73	1,80	21,00	4,90	6,90	10,10	
Área	Pré	35	1732,87	760,36	505,50	4217,00	1275,00	1643,00	1935,00	0,012
GLP-1	6m	35	1352,89	656,74	477,00	2912,00	934,50	1116,00	1731,00	
PYY 0	Pré	35	208,06	98,16	83,70	525,50	136,50	189,30	253,50	0,272
PYY 0	6m	35	200,86	105,50	59,60	426,90	111,00	190,30	270,60	
PYY 30	Pré	35	245,43	106,32	67,70	543,50	163,90	226,20	277,50	0,118
PYY 30	6m	35	211,80	97,83	50,20	393,00	131,80	201,10	285,20	
PYY 60	Pré	35	254,89	109,10	66,10	577,50	172,00	241,20	307,30	0,005
PYY 60	6m	35	213,29	90,39	68,70	404,50	148,10	202,50	290,80	

continua

Anexo B - Valores descritivos das variáveis referentes ao teste de refeição nos momentos pré (0m) e 6 meses (continuação)

Variável	Momento	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	p
PYY 120	Pré	35	239,87	107,11	60,70	524,70	161,80	210,20	300,10	0,008
PYY 120	6m	35	210,94	90,39	73,70	479,80	158,10	194,60	285,60	
PYY 180	Pré	35	232,88	95,62	62,20	462,30	169,50	225,50	261,10	0,252
PYY 180	6m	35	217,61	90,58	47,70	434,90	158,10	214,60	259,30	
Área	Pré	35	43375,40	18490,18	11822,00	95070,00	30629,00	40422,00	50813,00	0,029
PYY	6m	35	38150,26	16309,01	12393,00	77679,00	27335,00	36573,00	51501,00	

Anexo C - Cálculo dos Índices de HOMA e Índice insulinogênico

HOMA-IR:

$$\frac{\text{Insulina jejum} \times \text{Glicemia jejum} \times 0,0555}{22,5}$$

HOMA-β:

$$\frac{(20 \times \text{Insulina jejum})}{(\text{Glicemia jejum} \times 0,0555) - 3,5}$$

Índice insulinogênico:

$$\frac{(\text{Ins30} - \text{Ins0})}{(\text{Glic30} - \text{Glic0})}$$

Unidades das variáveis:

Insulina: μU/mL

Glicemia: mg/dL

Anexo D - Variáveis utilizadas para o cálculo do escore de Framingham (2008)

- Idade (anos)
- Sexo
- Colesterol total (mg/dL)
- HDL (mg/dL)
- Pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg)
- Uso de medicamentos antihipertensivos (sim ou não)
- Diabetes mellitus (sim ou não)
- Tabagista (sim ou não)

Tabela de pontos para o sexo feminino:

Pontos	Idade	HDL	Colesterol total	PAS não tratada	PAS tratada	Tabagista	Diabetes
-3				<120			
-2		60+					
-1		50-59			<120		
0	30-34	45-49	<160	120-129		Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Sim	
4	40-44		240-279	150-159			Sim
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						

Escore final de acordo com a pontuação para o sexo feminino

Pontos	Risco (%)
≤-2	<1
-1	1.0
0	1.2
1	1.5
2	1.7
3	2.0
4	2.4
5	2.8
6	3.3
7	3.9
8	4.5
9	5.3
10	6.3
11	7.3
12	8.6
13	10.0
14	11.7
15	13.7
16	15.9
17	18.5
18	21.5
19	24.8
20	28.5
21+	>30

Tabela de pontos para o sexo masculino

Pontos	Idade	HDL	Colesterol total	PAS não tratada	PAS tratada	Tabagista	Diabetes
-2		60+		<120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	<160	120-129	<120	Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35	200-239	140-159	120-129		
3			240-279	160+	130-139		Sim
4			280+		140-159	Sim	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						

Escore final de acordo com a pontuação para o sexo masculino

Pontos	Risco (%)
≤-3	<1
-2	1.1
-1	1.4
0	1.6
1	1.9
2	2.3
3	2.8
4	3.3
5	3.9
6	4.7
7	5.6
8	6.7
9	7.9
10	9.4
11	11.2
12	13.2
13	15.6
14	18.4
15	21.6
16	25.3
17	29.4
18+	>30

Anexo E - Tabela de resultados do escore de Framingham nos momentos pré (0m) e 6 meses

Momento	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo
Pré (0 m)	14,20	6,44	14,73	3,55	31,33
6 meses	8,47	3,92	8,43	1,94	15,84

Anexo F - Versão brasileira do questionário de qualidade de vida SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1

07	<p>Se a resposta for</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p> <p>6</p>	<p>Pontuação</p> <p>6,0</p> <p>5,4</p> <p>4,2</p> <p>3,1</p> <p>2,0</p> <p>1,0</p>
08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>	
09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo</p>	
10	Considerar o mesmo valor.	
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>	

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais
- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Capacidade funcional: } \frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Dor: } \frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

Anexo G - Tabela de valores descritivos dos domínios do questionário de qualidade de vida SF-36 nos momentos pré e pós BIG

Domínio	Momento	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	p
Capacidade Funcional	Pré	57,88	20,65	20,00	100,00	42,50	60,00	75,00	<0,001
	Pós	90,15	11,76	45,00	100,00	85,00	95,00	100,00	
Aspectos Físicos	Pré	71,97	33,52	0,00	100,00	50,00	75,00	100,00	0,010
	Pós	91,67	22,24	0,00	100,00	100,00	100,00	100,00	
Dor	Pré	56,76	24,29	20,00	90,00	36,00	51,00	77,00	0,006
	Pós	73,00	18,48	30,00	100,00	62,00	74,00	90,00	
Estado Geral de Saúde	Pré	45,24	18,59	10,00	80,00	33,50	45,00	57,00	<0,001
	Pós	66,48	14,94	37,00	92,00	56,00	72,00	80,00	
Vitalidade	Pré	34,85	16,93	0,00	65,00	22,50	35,00	50,00	<0,001
	Pós	51,52	13,43	20,00	70,00	42,50	55,00	65,00	
Aspectos Sociais	Pré	73,18	24,60	12,50	100,00	56,25	75,00	100,00	0,032
	Pós	83,33	20,41	25,00	100,00	75,00	87,50	100,00	
Aspectos Emocionais	Pré	71,72	37,38	0,00	100,00	33,33	100,00	100,00	0,041
	Pós	85,86	25,04	33,33	100,00	66,67	100,00	100,00	
Saúde Mental	Pré	62,67	19,99	12,00	92,00	50,00	64,00	80,00	<0,001
	Pós	78,06	15,40	40,00	100,00	70,00	76,00	92,00	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Wilcoxon.

Anexo H - Tabelas de resultados e comparações de exames laboratoriais

	0 m	3 m	6 m	<i>p</i> 0mx3 m	<i>p</i> 0mx6 m	<i>p</i> 3mx6m
Hb	14,01 ± 1,44	13,56 ± 1,68	13,71 ± 1,48	0,005	0,052	0,227
Ht	41,40 ± 3,76	39,91 ± 4,13	39,86 ± 6,10	<0,001	0,062	0,948
Plaquetas (x10 ³)	276,51 ± 58,05	276,54 ± 49,46	258,03 ± 58,00	0,731	0,042	0,032
BT	0,45 ± 0,16	0,42 ± 0,22	0,44 ± 0,16	0,638	0,638	0,638
BD	0,18 ± 0,09	0,18 ± 0,08	0,19 ± 0,09	0,943	0,943	0,943
BI	0,26 ± 0,10	0,23 ± 0,14	0,26 ± 0,10	0,391	0,391	0,391
Proteínas	7,29 ± 0,38	7,17 ± 0,43	7,23 ± 0,49	0,185	0,185	0,185
Albumina	4,46 ± 0,27	4,48 ± 0,23	4,46 ± 0,31	0,854	0,854	0,854
Ácido úrico	4,93 ± 1,33	4,68 ± 1,45	4,59 ± 1,37	0,211	0,211	0,211
Uréia	27,62 ± 5,88	26,30 ± 5,88	27,70 ± 7,64	0,229	0,229	0,229
Creatinina	0,69 ± 0,16	0,67 ± 0,14	0,68 ± 0,15	0,680	0,680	0,680
Sódio	139,30 ± 2,20	140,89 ± 2,01	140,35 ± 3,34	< 0,001	0,054	0,297
Potássio	4,23 ± 0,30	4,16 ± 0,31	4,19 ± 0,46	0,594	0,594	0,594
Cálcio total	9,44 ± 1,48	9,57 ± 0,47	9,56 ± 0,48	0,852	0,852	0,852
Cálcio iônico	4,91 ± 0,21	4,97 ± 0,21	4,97 ± 0,26	0,154	0,154	0,154

continua

Anexo H - Tabelas de resultados e comparações de exames laboratoriais (continuação)

	0 m	3 m	6 m	<i>p</i> 0mx3 m	<i>p</i> 0mx6 m	<i>p</i> 3mx6m
Magnésio	1,88 ± 0,18	1,89 ± 0,18	1,96 ± 0,18	0,955	0,044	0,009
Cloro	100,54 ± 2,22	98,94 ± 16,69	100,24 ± 3,44	0,803	0,803	0,803
Cobre	95,11 ± 25,94	95,14 ± 27,95	93,97 ± 30,72	0,946	0,946	0,946
IGF-1	180,55 ± 65,57	195,27 ± 61,37	182,91 ± 49,36	0,284	0,284	0,284
Fósforo	3,52 ± 0,52	3,55 ± 0,53	3,71 ± 0,56	0,162	0,162	0,162
TSH	2,35 ± 1,25	2,53 ± 1,78	2,23 ± 0,85	0,655	0,655	0,655
T ₄ livre	1,22 ± 0,18	1,25 ± 0,23	1,26 ± 0,21	0,655	0,655	0,655
CPK*	124,00 ± 89,93	106,94 ± 81,36	110,34 ± 103,04	< 0,001	0,002	0,483
PCR*	5,37 ± 3,95	3,42 ± 3,77	2,19 ± 2,23	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Ferro	83,81 ± 28,11	79,46 ± 31,65	86,05 ± 32,37	0,443	0,443	0,443
Ferritina*	201,78 ± 177,87	169,60 ± 156,83	152,40 ± 138,58	0,014	< 0,001	0,122
Ácido fólico	14,86 ± 4,46	12,41 ± 5,64	14,40 ± 8,07	0,005	0,726	0,089
Vitamina B12	429,46 ± 162,09	403,27 ± 141,03	420,54 ± 150,03	0,149	0,149	0,149
Vitamina D	20,00 ± 6,71	24,35 ± 6,35	24,68 ± 7,21	0,003	0,003	0,822

*dado log transformado

Anexo H - Tabelas de resultados e comparações de exames laboratoriais (continuação)

	6 m	9 m	<i>p 6mx9m</i>
Hb	13,66 ± 1,46	13,91 ± 1,39	0,026
Ht	39,54 ± 6,22	40,92 ± 3,33	0,127
Plaquetas (x10 ³)	251,71 ± 57,96	248,32 ± 45,43	0,752
BT	0,45 ± 0,17	0,46 ± 0,20	0,813
BD	0,19 ± 0,10	0,21 ± 0,15	0,533
BI	0,27 ± 0,11	0,31 ± 0,20	0,283
Proteínas	7,18 ± 0,49	7,34 ± 0,30	0,073
Albumina	4,44 ± 0,26	4,57 ± 0,25	0,029
Ácido úrico	4,27 ± 1,17	4,21 ± 0,94	0,686
Uréia	28,13 ± 7,74	30,23 ± 7,76	0,181
Creatinina	0,66 ± 0,14	0,64 ± 0,11	0,460
Sódio	140,68 ± 3,34	140,29 ± 2,69	0,393
Potássio	4,19 ± 0,49	4,31 ± 0,28	0,134
Cálcio total	9,58 ± 0,48	9,39 ± 0,43	0,015
Cálcio iônico	4,98 ± 0,29	4,94 ± 0,21	0,243
Magnésio	1,97 ± 0,18	1,96 ± 0,17	0,655
Cloro	100,61 ± 3,45	101,06 ± 2,13	0,425
Cobre	90,26 ± 28,41	85,52 ± 21,28	0,268
IGF-1	177,50 ± 44,30	172,70 ± 47,41	0,720
Fósforo	3,69 ± 0,58	3,49 ± 0,47	0,082
TSH	2,07 ± 0,64	2,40 ± 1,19	0,103
T ₄ livre	1,24 ± 0,21	1,21 ± 0,18	0,447
CPK*	112,87 ± 108,58	109,26 ± 140,61	0,417
PCR*	1,99 ± 2,18	2,75 ± 4,11	0,265
Ferro	89,00 ± 33,97	94,48 ± 41,34	0,304
Ferritina*	140,49 ± 133,12	129,92 ± 137,81	0,408
Ácido fólico	14,77 ± 8,57	14,45 ± 6,19	0,844
Vitamina B12	413,52 ± 159,15	428,71 ± 159,75	0,461
Vitamina D	25,45 ± 7,49	28,19 ± 7,63	0,021

*dado log transformado

Anexo I - Aprovação do protocolo e do Termo de consentimento livre e esclarecido pela CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq
PROJETO DE PESQUISA	
Título: AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO BALÃO INTRAGÁSTRICO ASSOCIADO À DIETA VERSUS DIETA NO TRATAMENTO DO PACIENTE DIABÉTICO COM SOBREPESO OU OBESIDADE GRAU I	
Pesquisador Responsável: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura	Versão: 2
Pesquisador Executante: Sílvia Mansur Reimão	CAAE: 00750912.4.0000.0068
Finalidade Acadêmica: Mestrado	
Instituição: HCFMUSP	
Departamento: GASTROENTEROLOGIA	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	
Registro on-line: 8729	
Número do Parecer: 114.216	
Data da Relatoria: 03/10/2012	
Apresentação do Projeto: O pesquisador esclareceu melhor a dinâmica do projeto e as pequenas incoerências detectadas.	
Objetivo da Pesquisa: Sem alterações.	
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Projeto de grande utilidade, sem alterações em relação à análise anterior.	
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: As incoerências foram sanadas.	
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O TCLE não apresenta problemas.	
Recomendações: Não há recomendações.	
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não há pendências.	
Situação do Parecer: Aprovado.

PROF. DR. ALFREDO MANSUR Vice-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. 55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Avaliação da efetividade do balão intragástrico associado à dieta no tratamento do paciente diabético com IMC<35

Pesquisador: Eduardo Guimarães Hournaux Moura

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 4

CAAE: 00750912.4.0000.0068

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.834.117

Apresentação do Projeto:

Uma emenda ao projeto foi submetida

Objetivo da Pesquisa:

A mesma atualiza o título, os objetivos e outros detalhes, excluindo ao mesmo tempo o grupo controle

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto que já estava aprovado, prossegue nos moldes atuais

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi modificado também

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

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

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

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

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 1.834.117

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_716924_E2.pdf	13/10/2016 12:20:05		Aceito
Outros	Formulario_Emenda_Cappesq.pdf	13/10/2016 12:18:32	Eduardo Guimarães Hourneaux Moura	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_Pesquisador.jpeg	13/10/2016 12:15:54	Eduardo Guimarães Hourneaux Moura	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_titulo_alterado.docx	13/10/2016 12:15:35	Eduardo Guimarães Hourneaux Moura	Aceito
Outros	CartaCappesqemenda.jpeg	11/05/2016 16:13:42	Eduardo Guimarães Hourneaux Moura	Aceito
Outros	protocolodaemenda.docx	11/05/2016 16:08:17	Eduardo Guimarães Hourneaux Moura	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo versao final.docx	22/07/2014 11:57:39		Aceito
Outros	scan017.pdf	22/07/2014 11:50:09		Aceito
Outros	declaração trab silvia exames laboratoriais.docx	26/09/2012 10:15:46		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE silvia 26.09.2012.docx	26/09/2012 10:14:10		Aceito
Outros	cadastro online.pdf	18/09/2012 15:49:45		Aceito
Outros	anuência endocrino.pdf	18/09/2012 15:13:23		Aceito
Outros	declaração trab silvia anexo II.docx	18/09/2012 15:07:49		Aceito
Folha de Rosto	FR Silvia.pdf	18/07/2012 14:20:00		Aceito
Declaração de Pesquisadores	carat de doação balão.jpg	03/02/2012 10:47:04		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

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

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

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

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 1.834.117

SAO PAULO, 26 de Outubro de 2016

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

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

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

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

Anexo J - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do Paciente: _____

Descrição e explicação sobre o procedimento:

Você foi avaliado(a) recentemente e tem indicação para colocação de balão intragástrico.

Você está sendo convidado(a) a participar desse estudo com o dispositivo chamado **Balão Intragástrico**, um dispositivo realizado por endoscopia que auxilia na perda de peso. A técnica utilizada para implantação do dispositivo, denominada endoscopia, é um procedimento de rotina que permite aos médicos atingir o estômago através da boca. Você será um dos 40 pacientes que participarão desta pesquisa, a ser conduzida no Hospital das Clínicas de São Paulo. Em todos esses pacientes será colocado o balão intragástrico. Todos os pacientes terão o mesmo seguimento (nutricional e médico). O balão intragástrico é um dispositivo esférico já testado clinicamente com relação a sua segurança, não tendo ocorrido perfuração, hemorragia, morte ou lesões definitivas aos pacientes. Nesse estudo para o qual você foi convidado será avaliado a segurança e a eficácia em termos de perda de peso nos pacientes diabéticos.

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e a segurança do Balão Intragástrico. Além disso, o estudo auxiliará seu médico a entender como (e se) o Balão Intragástrico vai ajudá-lo a perder peso e melhorar o diabetes mellitus.

Caso você decida participar deste estudo, o Balão Intragástrico será colocado em seu estômago por até 6 meses a critério médico e depois retirado por meio de uma técnica semelhante à utilizada para a colocação.

Seu médico vai avaliar seu histórico médico e fazer um breve exame físico para determinar se você está qualificado para este estudo. Se você for qualificado, o médico vai repassar o conteúdo deste termo de consentimento com você e solicitar sua assinatura antes de iniciar a participação neste estudo. Durante o estudo, você pode receber suplementos de vitaminas e micronutrientes (cálcio, por exemplo).

O dispositivo permanecerá no estômago até sua remoção num prazo de até 6 meses.

Depois do procedimento, você vai permanecer no hospital por poucas horas para que o médico possa acompanhar sua evolução e a nutricionista lhe passe a dieta a ser seguida nos próximos 12 meses. A dieta começa com a ingestão de alimentos líquidos, evolui para alimentos semi-sólidos e passa para alimentos sólidos. Cada passo desta evolução dura de 1 a 7 dias. Para retornar ao regime alimentar normal, leva cerca de 4 semanas. O tempo para retornar à dieta normal vai ser definido por seu médico ou pelo(a) nutricionista. Você receberá uma cópia da dieta para seguir em casa. Se você perder sua cópia, pode sempre solicitar uma outra.

Após cumprir o prazo determinado por seu médico de até 6 meses da colocação do balão intragástrico, você estará pronto para a retirada do mesmo.

Desconfortos e Riscos Potenciais:

Os principais riscos associados ao uso do Balão Intragástrico estão descritos a seguir:

Poderão ocorrer complicações decorrentes da realização do procedimento, pela manutenção do dispositivo e pela remoção. As complicações e os eventos adversos durante o procedimento de colocação do implante são: a perfuração orofaríngea, perfuração esofágica, perfuração gástrica, sangramento, aspiração e infecção. Em decorrência da permanência do balão, pode ocorrer erosão, sangramento, deficiência vitamínica ou mineral, desidratação, constipação e diarreia. As complicações, apesar de raras, podem existir. Os principais efeitos colaterais do balão são: náuseas, vômitos e dor de estômago. As complicações descritas são: esofagite de refluxo, estase gástrica sintomática, úlcera gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal, pancreatite aguda, dilatação aguda gástrica, perfuração gástrica, ruptura do balão, migração e possibilidade de obstrução do intestino delgado, sendo a mais comum relatada na literatura a intolerância ao balão (2,5% dos casos).

Todos os riscos potenciais são passíveis de tratamento e não devem ameaçar a vida do paciente, se ele for prontamente atendido. Seu médico debaterá com o paciente quais os sintomas e sinais a que ele deve estar atento. Além disso, o paciente receberá no momento da alta, um cartão que também descreve os sintomas e sinais a serem observados. Caso o

paciente apresente algum dos sintomas ou sinais descritos, procure imediatamente o médico, que decidirá se o paciente deve ser encaminhado ao hospital para tratamento.

No caso de bloqueio do intestino seu médico o levará ao hospital e fará a remoção do dispositivo. A retirada do dispositivo será sempre tentada através do exame de endoscopia, somente no caso de não ser possível a sua remoção desta forma, será necessário a realização de cirurgia para a remoção do mesmo. Esta situação dificilmente ocorrerá. No entanto, caso haja situações fora dos padrões habituais, que impeçam a retirada do mesmo, a cirurgia deverá ocorrer e deverá restringir-se a abertura da parede do intestino, remoção do dispositivo e fechamento da estrutura descrita. Os riscos desta cirurgia são os mesmos de cirurgias que envolvam a abertura do intestino e passíveis de ocorrer deiscência, ou seja, abertura da costura do intestino, trajeto falso (fístula) e infecção. Pode haver outros problemas que são desconhecidos até o momento. Se durante o desenvolvimento do estudo houver novas informações sobre problemas relacionados ao dispositivo, todo esforço será feito para contatá-lo e informá-lo.

Benefícios Potenciais:

Não se sabe se você se beneficiará ou não de sua participação neste estudo. É possível que o dispositivo lhe possibilite perder peso. Estudos mostram que a perda média de peso é de cerca de 15% do peso registrado ao momento do ingresso ao Estudo. Também é possível que o dispositivo possa reduzir ou eliminar outras condições que você apresente e que estejam relacionadas com o excesso de peso, como diabetes tipo 2.

Alternativas:

Você pode optar por não participar deste estudo. Se você não quiser participar deste estudo, existem outros métodos não invasivos disponíveis para perda de peso.

Informações Gerais:

Qualquer informação produzida neste estudo e que possa identificá-lo(a) será mantida estritamente confidencial. No entanto, representantes do governo, da companhia que desenvolveu o dispositivo e organizações listadas abaixo podem ter que inspecionar ou revisar seus dados clínicos originais. Eles vão revisar os trechos com informações sobre o dispositivo ou os exames realizados. Isto se faz necessário para coletar dados para o

estudo, na medida permitida pelas leis brasileiras, mas o seu sigilo não será violado. A empresa tem que guardar como confidenciais as informações obtidas, conforme a legislação e as regulamentações em vigor neste país. Ou seja, de forma confidencial e sem revelar sua identidade a ninguém. A empresa não pode divulgá-los sem sua permissão a menos que seja obrigada por lei.

De qualquer maneira, no caso de acesso aos seus registros médicos e/ou auditoria de atos médicos, as leis brasileiras e as regras do Conselho Federal de Medicina serão respeitadas.

Os médicos responsáveis do estudo e autoridades responsáveis pelos seus dados médicos devem também dar sua permissão para liberar esses registros clínicos para tal acesso, conforme exigido pelas leis brasileiras.

Nenhum paciente será remunerado por aceitar participar da pesquisa. Cada participante receberá se for necessário, através do médico do estudo um reembolso em dinheiro ao final de cada consulta de acompanhamento (controle), para ressarcir as despesas com alimentação, viagens e/ou deslocamentos.

Seu médico vai lhe dar assistência imediata se necessário. Ele também vai providenciar tratamento para qualquer complicação que ocorra durante o estudo e que esteja relacionada à sua participação na pesquisa.

O conteúdo deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não afeta nenhum dos seus direitos legais e nem isenta de responsabilidade por negligência qualquer um dos envolvidos na realização dos procedimentos e na condução da pesquisa. Incluindo o direito legal de procurar obter indenização por danos eventuais.

Ao assinar o presente documento, você ou o seu representante legal consentem na participação neste estudo.

Se você adoecer ou for ferido durante o curso deste estudo, entre em contato com seu médico imediatamente. Em caso de emergência, dirija-se ao atendimento de emergência mais próximo.

Se você assinar este documento, significa que você decidiu participar do estudo. Isto quer dizer que você leu e compreendeu totalmente todas as informações contidas neste termo de consentimento. Também significa que todas as suas dúvidas referentes ao estudo foram esclarecidas. Você está ciente de que pode entrar em contato com seu médico futuramente para esclarecimento de quaisquer outras dúvidas e concorda em retornar para

consulta com a Dr^a Sílvia Mansur Reimão em todas as visitas de acompanhamento e exames agendados.

Sua assinatura também indica que você recebeu uma cópia deste termo de consentimento para seu arquivo pessoal.

Se o desenho do estudo ou o uso da informação forem alterados ou se surgir alguma descoberta significativa durante o estudo que possam afetar seu desejo em participar, você será informada e será obtido novamente o seu consentimento.

Não assine este termo a menos que tenha tido a oportunidade de solucionar suas dúvidas e tiver recebido respostas satisfatórias a todas as suas perguntas.

PARTICIPAÇÃO/RETIRADA VOLUNTÁRIA

Sua participação no presente estudo é voluntária. Você pode optar por não participar ou interromper sua participação no estudo a qualquer momento, sem sanção nem perda de benefícios aos quais pudesse ter direito. Se decidir interromper antes de terminar o estudo, será solicitada a voltar ao ambulatório para uma visita final. Seu médico vai discutir seu desligamento do estudo com o Comitê de Ética em Pesquisa e ambos deverão decidir juntos que seu desligamento é a melhor conduta a ser tomada, em seu benefício.

O médico do estudo poderá interromper sua participação no presente estudo a qualquer momento se decidir que isso atenderia melhor os seus interesses, se você não seguir as instruções do estudo ou se apresentar um efeito colateral intenso.

A Dr^a Sílvia Mansur Reimão pode retirar o(a) senhor(a) do estudo sem o seu consentimento por qualquer uma das seguintes razões:

- a) com base em critérios para melhorar seu atendimento médico;
- b) se o senhor(a) deixar de seguir o esquema do estudo;
- c) desenvolvimento de efeitos adversos graves.

CONFIDENCIALIDADE:

Os resultados deste estudo podem ser relatados para pesquisas científicas adicionais e finalidades científicas em geral que garantem o cumprimento das leis e regulamentos relevantes

As informações coletadas neste estudo (as quais não terão informações que o identifiquem) podem ser transferidas para outros países para serem processadas para as finalidades explicadas neste termo.

Os seus registros serão mantidos em sigilo e na medida permitida pelas leis e pelos regulamentos relevantes, não serão disponibilizados publicamente. Os resultados deste estudo serão publicados e poderão ser apresentados em reuniões científicas. Nestas ocasiões a sua identidade será mantida em sigilo.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, reconheço que li e compreendi a informação precedente descrevendo este estudo. Autorizo o acesso ao meu prontuário médico, autoridades regulatórias dos locais relevantes para minha participação na pesquisa (Equipe medica e de pesquisa, Cappelq, órgãos regulatórios ou judiciais). Minhas dúvidas e perguntas foram satisfatoriamente esclarecidas e estou assinando este termo de consentimento livre e esclarecido indicando meu desejo de participar. Compreendo que receberei uma cópia assinada deste termo.

DECLARAÇÃO DO PACIENTE

Declaro estar ciente de que fui convidado a participar de um estudo clínico sobre um dispositivo para reduzir meu peso e melhorar meu diabetes, como indicado por meu médico.

Estou assinando este termo de consentimento de livre esclarecido e espontânea vontade. Não estou sendo forçado a assinar este termo de consentimento.

Eu li ou alguém leu para mim este termo de consentimento livre, esclarecido e informado e declaro ter recebido uma cópia deste documento. Tive a oportunidade de discutir o procedimento clínico com meu médico e fazer perguntas a respeito. Minhas dúvidas foram esclarecidas.

Fui informado de que posso entrar em contato com meu médico para esclarecer qualquer dúvida que possa surgir no decorrer deste estudo clínico.

Concordo em cooperar com meu médico e sua equipe, bem como participar de todas as consultas de controle, conforme orientação recebida.

Nome por extenso do participante (ou Responsável)

Assinatura do Participante (ou Responsável)

Data (escrita pelo participante ou responsável)

Testemunha imparcial nome por extenso
(caso o paciente não possa ler ou assinar. Ex.: Paciente analfabeto ou cego)

Assinatura da Testemunha imparcial
(se aplicável)

Data (escrita pela própria
testemunha)

Assinatura do Pesquisador

Data

Certificação:

Declaro ter esclarecido o paciente (ou seu representante legal) sobre o estudo clínico e o Balão Intragástrico. Todas as perguntas foram respondidas. Estou segura de que o paciente (ou seu representante legal) compreendeu todas as informações contidas neste documento e concorda em participar deste estudo clínico.

Nome por extenso da pessoa Autorizada que explicou o Termo de Consentimento (TCLE)

Assinatura da pessoa que explicou o
Termo de Consentimento Livre e esclarecido

Data

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO Consultation. Geneve: World Health Organization; 2000.
2. World Health Organization. *Global Health Observatory (GHO) data: Overweight and obesity*. Disponível em: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/. Acesso 01 Jun 2016, 2016.
3. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatística. IBdGe. *Pesquisa nacional de saúde: 2013: ciclos de vida: Brasil e grandes regiões*. Rio de Janeiro: IBGE, 2015.
4. Mathus-Vliegen EM. [Overweight. II. Determinants of overweight and strategies for prevention]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1998;142(36):1989-95.
5. Mathus-Vliegen EM. [Overweight. I. Prevalence and trends]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1998;142(36):1982-9.
6. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995;122(7):481-6.
7. (NCD-RisC) NRFC. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387(10027):1513-30.

8. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, Loomba R, Camilleri M, Singh S. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(22):2424-34.
9. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, Del Prato S, Ji L, Sadikot SM, Herman WH, Amiel SA, Kaplan LM, Taroncher-Oldenburg G, Cummings DE; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care*. 2016;39(6):861-77.
10. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1567-76.
11. Kumar N. Weight loss endoscopy: Development, applications, and current status. *World J Gastroenterol*. 2016;22(31):7069-79.
12. Mathus-Vliegen EM, Eichenberger RI. Fasting and meal-suppressed ghrelin levels before and after intragastric balloons and balloon-induced weight loss. *Obes Surg*. 2014;24(1):85-94.
13. Benjamin SB. Small bowel obstruction and the Garren-Edwards gastric bubble: an iatrogenic bezoar. *Gastrointest Endosc*. 1988; 34(6):463-7.
14. Kirby DF, Mills PR, Kellum JM, Messmer JM, Sugerman HJ. Incomplete small bowel obstruction by the Garren-Edwards gastric bubble necessitating surgical intervention. *Am J Gastroenterol*. 1987;82(3):251-3.

15. Benjamin SB, Maher KA, Cattau EL Jr, Collen MJ, Fleischer DE, Lewis JH, Ciarleglio CA, Earll JM, Schaffer S, Mirkin K, et al. Double-blind controlled trial of the Garren-Edwards gastric bubble: an adjunctive treatment for exogenous obesity. *Gastroenterology*. 1988;95(3):581-8.
16. Meshkinpour H, Hsu D, Farivar S. Effect of gastric bubble as a weight reduction device: a controlled, crossover study. *Gastroenterology*. 1988;95(3):589-92.
17. Caglar E, Dobrucali A, Bal K. Gastric balloon to treat obesity: filled with air or fluid? *Dig Endosc*. 2013;25(5):502-7.
18. Giardiello C, Borrelli A, Silvestri E, Antognozzi V, Iodice G, Lorenzo M. Air-filled vs water-filled intragastric balloon: a prospective randomized study. *Obes Surg*. 2012;22(12):1916-9.
19. De Castro ML, Morales MJ, Del Campo V, Pineda JR, Pena E, Sierra JM, Arbones MJ, Prada IR. Efficacy, safety, and tolerance of two types of intragastric balloons placed in obese subjects: a double-blind comparative study. *Obes Surg*. 2010;20(12):1642-6.
20. Imaz I, Martinez-Cervell C, Garcia-Alvarez EE, Sendra-Gutierrez JM, Gonzalez-Enriquez J. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity. A meta-analysis. *Obes Surg*. 2008;18(7):841-6.
21. Crea N, Pata G, Della Casa D, Minelli L, Maifredi G, Di Betta E, Mittempergher F. Improvement of metabolic syndrome following intragastric balloon: 1 year follow-up analysis. *Obes Surg*. 2009;19(8):1084-8.

22. Gottig S, Daskalakis M, Weiner S, Weiner RA. Analysis of safety and efficacy of intragastric balloon in extremely obese patients. *Obes Surg*. 2009;19(6):677-83.
23. Mathus-Vliegen EM. Intragastric balloon treatment for obesity: what does it really offer? *Dig Dis*. 2008;26(1):40-4.
24. Dargent J. Novel endoscopic management of obesity. *Clin Endosc*. 2016;49(1):30-6.
25. Stimac D, Majanovic SK, Turk T, Kezele B, Licul V, Orlic ZC. Intragastric balloon treatment for obesity: results of a large single center prospective study. *Obes Surg*. 2011;21(5):551-5.
26. Mui WL, Ng EK, Tsung BY, Lam CH, Yung MY. Impact on obesity-related illnesses and quality of life following intragastric balloon. *Obes Surg*. 2010;20(8):1128-32.
27. Forlano R, Ippolito AM, Iacobellis A, Merla A, Valvano MR, Niro G, Annese V, Andriulli A. Effect of the BioEnterics intragastric balloon on weight, insulin resistance, and liver steatosis in obese patients. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(6):927-33.
28. Ponce J, Woodman G, Swain J, Wilson E, English W, Ikramuddin S, Bour E, Edmundowicz S, Snyder B, Soto F, Sullivan S, Holcomb R, Lehmann J; REDUCE Pivotal Trial Investigators. The REDUCE pivotal trial: a prospective, randomized controlled pivotal trial of a dual intragastric balloon for the treatment of obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(4):874-81.

-
29. Abu Dayyeh BK, Kumar N, Edmundowicz SA, Jonnalagadda S, Larsen M, Sullivan S, Thompson CC, Banerjee S; ASGE Bariatric Endoscopy Task Force and ASGE Technology Committee. ASGE Bariatric Endoscopy Task Force systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting endoscopic bariatric therapies. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(3):425-38.e425.
 30. Genco A, Balducci S, Bacci V, Materia A, Cipriano M, Baglio G, Ribaudo MC, Maselli R, Lorenzo M, Basso N. Intragastric balloon or diet alone? A retrospective evaluation. *Obes Surg.* 2008;18(8):989-92.
 31. Sallet JA, Marchesini JB, Paiva DS, Komoto K, Pizani CE, Ribeiro ML, Miguel P, Ferraz AM, Sallet PC. Brazilian multicenter study of the intragastric balloon. *Obes Surg.* 2004;14(7):991-8.
 32. Selfa Munoz A, Calzado Baeza SF, Palomeque Jimenez A, Casado Caballero FJ. [Acute pancreatitis associated with the intragastric balloon]. *Gastroenterol Hepatol.* 2015.
 33. Genco A, Bruni T, Doldi SB, Forestieri P, Marino M, Busetto L, Giardiello C, Angrisani L, Pecchioli L, Stornelli P, Puglisi F, Alkilani M, Nigri A, Di Lorenzo N, Furbetta F, Cascardo A, Cipriano M, Lorenzo M, Basso N. BioEnterics Intragastric Balloon: The Italian Experience with 2,515 Patients. *Obes Surg.* 2005;15(8):1161-4.
 34. Abu Dayyeh BK, Edmundowicz SA, Jonnalagadda S, Kumar N, Larsen M, Sullivan S, Thompson CC, Banerjee S; ASGE Bariatric Endoscopy Task Force; ASGE Technology Committee. Endoscopic bariatric therapies. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(5):1073-86.

-
35. U.S. Food and Drug Administration. ORBERA™ IntraGastric Balloon System - P140008. Disponível em: <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/deviceapprovalsandclearances/recently-approveddevices/ucm457416.htm>. Acesso em 14 out 2016.
36. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1623-30.
37. Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, Geloneze SR, Repetto EM, Pareja JC. Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2003;13(1):17-22.
38. Konopko-Zubrzycka M, Baniukiewicz A, Wroblewski E, Kowalska I, Zarzycki W, Górski M, Dabrowski A. The effect of intragastric balloon on plasma ghrelin, leptin, and adiponectin levels in patients with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1644-9.
39. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4542-8.
40. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes Care*. 2004;27(2):547-52.
41. Blus E, Kowalczyk Z, Wojciechowska-Kulik A, Baj Z, Majewska E. [Chosen anthropometric parameters and concentrations of leptin and adiponectin in extreme obese patients treated with implantation of a gastric balloon]. *Pol Merkur Lekarski*. 2015;39(230):101-5.

42. Wroblewski E, Swidnicka-Siergiejko A, Hady HR, Luba M, Konopko M, Kurek K, Dadan J, Dabrowski A. Variation in blood levels of hormones in obese patients following weight reduction induced by endoscopic and surgical bariatric therapies. *Cytokine*. 2016;77:56-62.
43. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Glucagon-like peptides 1 and 2 in health and disease: a review. *Peptides*. 2013;44:75-86.
44. Rask E, Olsson T, Soderberg S, Johnson O, Seckl J, Holst JJ, Ahrén B; Northern Sweden Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA). Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1640-5.
45. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(10):CD006423.
46. Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0126769.
47. Pocai A. Action and therapeutic potential of oxyntomodulin. *Mol Metab*. 2014;3(3):241-51.
48. Price SL, Minnion JS, Bloom SR. Increased food intake with oxyntomodulin analogues. *Peptides*. 2015;73:95-100.
49. Mishra AK, Dubey V, Ghosh AR. Obesity: An overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. *Metabolism*. 2016;65(1):48-65.

50. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):143-50.
51. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
52. Timm NH. *Multivariate analysis with applications in educations and psychology*. Monterey, CA: Brooks/Cole; 1975.
53. Rosner B. *Fundamentals of bioestatistics*. Second ed. Boston: PWS; 1986.
54. Moura D, Oliveira J, De Moura EG, Bernardo W, Galvão Neto M, Campos J, Popov VB, Thompson C. Effectiveness of intragastric balloon for obesity: A systematic review and meta-analysis based on randomized control trials. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(2):420-9.
55. Herve J, Wahlen CH, Schaeken A, Dallemagne B, Dewandre JM, Markiewicz S, Monami B, Weerts J, Jehaes C. What becomes of patients one year after the intragastric balloon has been removed? *Obes Surg*. 2005;15(6):864-70.
56. Farina MG, Baratta R, Nigro A, Vinciguerra F, Puglisi C, Schembri R, Virgilio C, Vigneri R, Frittitta L. Intragastric balloon in association with lifestyle and/or pharmacotherapy in the long-term management of obesity. *Obes Surg*. 2012;22(4):565-71.
57. Ganesh R, Rao AD, Baladas HG, Leese T. The Bioenteric Intragastric Balloon (BIB) as a treatment for obesity: poor results in Asian patients. *Singapore Med J*. 2007;48(3):227-31.

-
58. Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V, Giuffre M, Fonderico C, Capece G. Is bariatric surgery necessary after intragastric balloon treatment? *Obes Surg.* 2006;16(9):1135-7.
 59. Fuller NR, Pearson S, Lau NS, Wlodarczyk J, Halstead MB, Tee HP, Chettiar R, Kaffes AJ. An intragastric balloon in the treatment of obese individuals with metabolic syndrome: a randomized controlled study. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(8):1561-70.
 60. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. Intragastric balloon for treatment-resistant obesity: safety, tolerance, and efficacy of 1-year balloon treatment followed by a 1-year balloon-free follow-up. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(1):19-27.
 61. Dastis NS, Francois E, Deviere J, Hittelet A, Ilah Mehdi A, Barea M, Dumonceau JM. Intragastric balloon for weight loss: results in 100 individuals followed for at least 2.5 years. *Endoscopy.* 2009;41(7):575-80.
 62. Melissas J, Mouzas J, Filis D, Daskalakis M, Matrella E, Papadakis JA, Sevrisianos N, Charalambides D. The intragastric balloon - smoothing the path to bariatric surgery. *Obes Surg.* 2006;16(7):897-902.
 63. Kotzampassi K, Grosomanidis V, Papakostas P, Penna S, Eleftheriadis E. 500 intragastric balloons: what happens 5 years thereafter? *Obes Surg.* 2012;22(6):896-903.
 64. Fuller NR, Lau NS, Denyer G, Caterson ID. An intragastric balloon produces large weight losses in the absence of a change in ghrelin or peptide YY. *Clin Obes.* 2013;3(6):172-9.

-
65. Mion F, Napoléon B, Roman S, Malvoisin E, Trepo F, Pujol B, Lefort C, Bory RM. Effects of intragastric balloon on gastric emptying and plasma ghrelin levels in non-morbid obese patients. *Obes Surg*. 2005;15(4):510-6.
 66. Nikolic M, Boban M, Ljubicic N, Supanc V, Mirosevic G, Pezo Nikolic B, Krpan R, Posavec L, Zjadic-Rotkovic V, Bekavac-Beslin M, Gacina P. Morbidly obese are ghrelin and leptin hyporesponders with lesser intragastric balloon treatment efficiency : ghrelin and leptin changes in relation to obesity treatment. *Obes Surg*. 2011;21(10):1597-604.
 67. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, Jørgensen JO. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(2):203-6.
 68. Carbonelli MG, Fusco MA, Cannistra F, Andreoli A, De Lorenzo A. Body composition modification in obese patients treated with intragastric balloon. *Acta Diabetol*. 2003;40 Suppl 1:S261-2.
 69. Folini L, Veronelli A, Benetti A, Pozzato C, Cappelletti M, Masci E, Micheletto G, Pontiroli AE. Liver steatosis (LS) evaluated through chemical-shift magnetic resonance imaging liver enzymes in morbid obesity; effect of weight loss obtained with intragastric balloon gastric banding. *Acta Diabetol*. 2014;51(3):361-8.
 70. Genco A, Cipriano M, Materia A, Bacci V, Maselli R, Musmeci L, Lorenzo M, Basso N. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus intragastric balloon: a case-control study. *Surg Endosc*. 2009;23(8):1849-53.

71. Nikolic M, Mirosevic G, Ljubicic N, Boban M, Supanc V, Nikolic BP, Zjadic-Rotkovic V, Bekavac-Beslin M, Gacina P. Obesity treatment using a Bioenterics intragastric balloon (BIB)--preliminary Croatian results. *Obes Surg.* 2011;21(8):1305-1310.
72. Ohta M, Kitano S, Kai S, Shiromizu A, Eguchi H, Endo Y, Masaki T, Kakuma T, Yoshimatsu H. Initial Japanese experience with intragastric balloon placement. *Obes Surg.* 2009;19(6):791-5.
73. Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, Meier A, Thaete FL. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes.* 1999;48(4):839-47.
74. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005;365(9467):1333-46.
75. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1343-51.
76. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology.* 2002;35(2):373-9.
77. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology.* 1994;107(4):1103-9.

-
78. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37(6):1286-92.
 79. Lee YM, Low HC, Lim LG, Dan YY, Aung MO, Cheng CL, Wee A, Lim SG, Ho KY. Intra gastric balloon significantly improves nonalcoholic fatty liver disease activity score in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(4):756-60.
 80. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*. 1993;11(3):309-17.
 81. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13.
 82. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
 83. Kazafeos K. Incretin effect: GLP-1, GIP, DPP4. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93 Suppl 1:S32-6.
 84. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29(1):46-52.

-
85. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6): 525-36.
 86. Punjabi M, Arnold M, Geary N, Langhans W, Pacheco-López G. Peripheral glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and satiation. *Physiol Behav.* 2011;105(1):71-6.
 87. Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism.* 2014;63(1):9-19.
 88. Sala PC, Torrinhas RS, Giannella-Neto D, Waitzberg DL. Relationship between gut hormones and glucose homeostasis after bariatric surgery. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):87.
 89. Spiller RC, Trotman IF, Higgins BE, Ghatei MA, Grimble GK, Lee YC, Bloom SR, Misiewicz JJ, Silk DB. The ileal brake--inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. *Gut.* 1984;25(4):365-74.
 90. Dimitriadis GK, Randeva MS, Miras AD. Potential hormone mechanisms of bariatric surgery. *Curr Obes Rep.* 2017 Aug 5.
 91. Dimitriadis E, Daskalakis M, Kampa M, Peppe A, Papadakis JA, Melissas J. Alterations in gut hormones after laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective clinical and laboratory investigational study. *Ann Surg.* 2013;257(4):647-54.

92. Rigamonti AE, Bini S, Rocco MC, Giardini V, Massimini D, Crippa MG, Saluzzi A, Casati M, Marazzi N, Perotti M, Cimino V, Grassi G, Sartorio A, Pincelli AI. Post-prandial anorexigenic gut peptide, appetite and glucometabolic responses at different eating rates in obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Endocrine*. 2017;55(1):113-23.
93. DeFronzo RA, Buse JB, Kim T, Burns C, Skare S, Baron A, Fineman M. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia*. 2016;59(8):1645-54.
94. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016;59(3):426-35.
95. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S, Thomas E, Rajpal D, Spivak A, Brown JR, Nunez DJ. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014;9(7):e100778.