Camila Michiko Yamaguchi

Evolução clínica a longo prazo de obesos graves diabéticos e não diabéticos, submetidos à derivação gástrica em Y de Roux/DGYR

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Joel Faintuch

São Paulo 2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Yamaguchi, Camila Michiko

Evolução clínica a longo prazo de obsesos graves diabéticos e não diabéticos, submetidos à derivação gástrica em Y de Roux/DGYR / Camila Michiko Yamaguchi -- São Paulo, 2013.

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

Orientador: Joel Faintuch.

Descritores: 1.Obesidade mórbida/cirurgia 2.Cirurgia bariátrica 3.Derivação gástrica 4.Diabetes mellitus tipo 2/sangue 5.Seguimentos

USP/FM/DBD-400/13

	. 7.	, ,	•
I)	edic	กรก	rin
$\boldsymbol{\mathcal{L}}$	cuic	uvo	···

Dedico esta tese aos meus admiráveis pais Geralda Yamaguchi e Fumihiro Yamaguchi, que dignamente me mostraram a importância do valor da educação, e do caminho da honestidade e persistência. Obrigado pelo incentivo e apoio em todas as minhas escolhas.

Ao meu companheiro Jefferson Barros, pelo amor, carinho e apoio incondicional em todos os momentos.

A minha filha Marina Yumi, por me revelar o sentido real da palavra felicidade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me abençoar com saúde, com sabedoria, por me dar forças para alcançar os meus objetivos, por me erguer nos momentos delicados e, principalmente, por colocar em minha vida pessoas maravilhosas.

Agradeço ao meu grande exemplo, o **Professor Doutor Joel Faintuch**. Sinto uma imensa honra e orgulho tê-lo como orientador. Não esquecerei seus eternos ensinamentos, seus preciosos conselhos e sua inestimável confiança, e, acima de tudo, pela oportunidade de conhecer alguém com uma mente brilhante e espírito nobre.

À Maria Carolina Gonçalves Dias, grande amiga, colega de profissão e fonte de inspiração que eu carrego comigo, sou grata por toda atenção carinhosa, conselhos sábios e investimento que me levaram a ingressar neste programa de pósgraduação.

À minha professora de graduação **Doutora Helena dos Santos**, por ter sido a primeira pessoa que acreditou e me estimulou a realização de uma pós-graduação.

Ao **Doutor Osmar Kenji**, agradeço pela oportunidade de convívio, por seus valiosos conselhos pessoais e profissionais durante a pós-graduação, e por ser um exemplo de cordialidade e justiça em todos os seus atos.

Ao professor Doutor Luiz Augusto Carneiro D' Albuquerque, coordenador do programa de pós-graduação Ciência em Gastroenterologia, e ao **Professor Doutor José Jukemura**, pela oportunidade e autorização para a realização desta tese.

À minha amiga e companheira de pós-graduação **Silvia Yoko Hayashi**, sou grata por termos vividos muitos momentos profissionais e pessoais de dúvidas, medos, alegria, superação e sempre com muita cumplicidade até os dias de hoje.

Ao meu colega de pós-graduação **Doutor Alberto Rosenblatt**, pela colaboração e troca de informações para execução deste trabalho.

À médica cirurgiã plástica **Doutora Maíra Marques**, pela parceria em projetos de estudos e por estar à disposição sempre que precisei para realização deste trabalho.

Às minhas amigas nutricionistas de longa data, **Chintia Tonarelli, Erika Hirose e Lidiane Catallani,** por serem tão amigas em todos os momentos, por me acompanharem e me incentivarem em busca deste objetivo.

Aos estatísticos **João Ítalo Dias França e Marcio Augusto Diniz**, pelo suporte especializado para execução deste trabalho.

Às funcionárias do departamento de pós-graduação Vilma de Jesus, Myrtes Freire de Lima e Marta Regina Rodrigues, pelo apoio, pela disponibilidade e por serem sempre muito prestativas.

Aos pacientes, pela disposição e colaboração ao participarem desta pesquisa.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação.

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS	
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE GRÁFICOS	
RESUMO	
SUMMARY	
1 INTRODUÇÃO	2
2 REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1 A Importância do diabetes	5
2.2 Cirurgia metabólica	
2.3 Mecanismos de melhora do diabetes após a cirurgia	12
2.4 Evolução do diabetes após a cirurgia bariátrica	
3 OBJETIVOS	21
3.1 Objetivo geral	21
3.2 Objetivos específicos	21
4 MÉTODOS	23
4.1 Casuística	
4.2 Desenho experimental	
4.3 Estratificação	24
4.4 Diagnóstico clínico	
4.5 Aprovação do protocolo	
4.6 Tamanho da amostra	
4.7 Intervenções no protocolo	26
4.8 Coleta de dados	26
4.8.1 Métodos dietéticos	26
4.8.2 Análise antropométrica	27
4.8.3 Prescrições medicamentosas	27
191 Evamos laboratoriais	25

4.9 Análise estatística	28
5 RESULTADOS	30
6 DISCUSSÃO	47
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
8 CONCLUSÃO	58
9 ANEXOS	60
ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	60
ANEXO 2 – Questionário de Coleta de Dados	62
ANEXO 3 – Aprovação do Comitê de Ética Médica	64
10 REFERÊNCIAS	67

LISTA DE SIGLAS

ACTH Hormônio Adrenocorticotrófico

ADA Associação diabética Americana

AIDS Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ANTI-TG Anticorpos Antitireoglobulina

ANTI-TPO Anti Peroxidase Tiroideana

CAD Cirurgia do Aparelho Digestivo

DGYR Derivação Gástrica em Y de Roux

DM Diabetes Mellitus

CAPPESQ Comissão de Ética e Pesquisa

FA Fosfatase Alcalina

FSH Hormônio Folículo Estimulante

FMUSP Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

EUA Estados Unidos da América

GGT Gama Glutamil transferase

GIP Polipeptídeo inibidor gástrico

GLP-1 Polipeptídeo-1 similar ao glucagon

HOMA Modelo de avaliação da homeostase

HbA1c Hemoglobina Glicada

HDL Lipoproteína de alta densidade

ICHC Instituto Central do Hospital das Clínicas

IMC Índice de Massa Corporal

LH Hormônio Luteinizante

LDL Lipoproteína de baixa densidade

OMS Organização Mundial da Saúde

PEPT-C Peptídeo c

PTH Hormônio da paratireoide

PYY Peptídeo YY

RGHC Registro Central do Hospital das Clínicas

SOS Swedish Obesity Study

TGO Transaminase Glutâmico Oxalacética

TGP Transaminase Glutâmico Pirúvica

TP Tempo de Protombina

TT Tempo de Trombina

TTPA Tempo de Trombina Parcialmente Ativada

TSH Hormônio sensível tireoestimulante

VLDL Lipoproteína de muita baixa densidade

WHO World Health Organization

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

cm centímetro g grama

kg quilograma

kg/m² quilograma por metro quadrado

igual aMaiorMenor

% Percentagem

et al.e outrosp.Páginaprof.Professor

≥ maior ou igual a≤ menor ou igual a

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Eficácias das diferentes técnicas cirúrgicas na resolução do DM2	13
Tabela 2	Caracterização dos grupos de pacientes com diabetes no período pré-operatório.	30
Tabela 3	Caracterização dos grupos de pacientes sem diabetes no período pré-operatório.	30
Tabela 4	Análise dos parâmetros bioquímicos pré-operatório, nos grupos refratário e responsivo.	31
Tabela 5	Análise dos parâmetros bioquímicos pós-operatório, nos grupos refratário e responsivo.	32
Tabela 6	Características clínicas dos pacientes dos grupos estáveis e não estáveis no período pré-operatório.	33
Tabela 7	Características clínicas dos pacientes dos grupos estáveis e não estáveis no período pós-operatório.	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Prevalência da população mundial com diabetes mellitus tipo 2 5	
Figura 2	Gastroplastia vertical com bandagem	8
Figura 3	Banda gástrica ajustável	9
Figura 4	Derivação gástrica em Y de Roux.	10
Figura 5	Derivação biliopancreática	11
Figura 6	Derivação biliopancreática com duodenal switch.	12
Figura 7	Mecanismo hormonais que contribuem para regressão do diabetes tipo 2	16
Figura 8	Fluxograma de etapas do estudo.	24

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Tempo de diagnóstico pré-operatório <i>versus</i> pós-operatório nos grupos refratário e responsivo.	
Gráfico 2	Uso de hipoglicemiantes e insulina no período pré-operatório nos grupos refratário e responsivo	35
Gráfico 3	Uso de apenas hipoglicemiantes no período pré-operatório dos grupos refratário e responsivo.	36
Gráfico 4	Evolução da Glicemia de jejum no período pré-operatório <i>versus</i> pós-operatório nos grupos refratário e responsivo	37
Gráfico 5	Evolução do IMC dos grupos refratário e responsivo nos períodos pré-operatório e pós-operatório	38
Gráfico 6	Evolução da HbA1c nos grupos refratário e responsivo nos períodos pré-operatório <i>versus</i> pós-operatório	39
Gráfico 7	Evolução da ingesta calórica (Kcal), dos grupos refratário e responsivo nos períodos pré e pós-operatório	40
Gráfico 8	Evolução da ingestão de carboidratos nos grupos refratário e responsivo, nos períodos pré e pós-operatório	41
Gráfico 9	Evolução da ingestão de lipídeo nos grupos refratário e responsivo, nos períodos pré e pós-operatório	42
Gráfico 10	Evolução da ingestão de proteína nos grupos refratário e responsivo, nos períodos pré e pós-operatório.	43
Gráfico 11	Evolução da glicemia no período pré e pós-operatório nos grupos estáveis e não estáveis.	44
Gráfico 12	Valores de HbA1c no período pós-operatório dos grupos estáveis e não estáveis.	45

RESUMO

Yamaguchi, CM. Evolução clínica a longo prazo de obesos graves diabéticos e não diabéticos, submetidos à derivação gástrica em Y de Roux/DGYR. [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2013.

Introdução: Os mecanismos responsáveis pela evolução do diabetes associado à obesidade entre pacientes bariátricos são alvos de muitos estudos atualmente. As principais linhas de pensamento envolvem alterações no índice de massa corporal (IMC), hormônios gastrointestinais, inflamação sistêmica e a reformatação ou reeducação alimentar. A maioria destes quesitos foi examinada sob a ótica do curto prazo, sendo que informações concernentes a casos com 10 anos de pós-operatório ainda são escassos. Objetivos: Avaliar o desfecho da homeostase glicídica tardio após a DGYR, em pacientes com e sem diabetes prévio, e documentar os parâmetros clínicos e nutricionais que diferenciem estes grupos. Metodologia: Estudo observacional controlado retrospectivo e prospectivo de 100 pacientes submetidos à derivação gástrica em Y de Roux. Estes pacientes foram divididos em dois grupos iniciais, um com diabetes no pré-operatório e outro sem diabetes. Em seguida, os dois foram subdivididos em quatro subgrupos conforme a evolução do diabetes, sendo eles refratário, responsivo, estáveis e não estáveis, respectivamente. Dados demográficos, laboratoriais, nutricionais, prescrições medicamentosas e evolução clínica do diabetes no pós-operatório a longo prazo foram coletados. Resultados: Dos 96 pacientes efetivamente avaliados, a idade situou-se em 50,39 (± 10,98) no grupo refratário, 56,63 (± 8,29) no grupo responsivo, 47,62 (± 10,72) no grupo estável e 48,17 (± 10,45) no grupo não estável. O sexo feminino prevaleceu em todos os grupos. Uma taxa de 66,7% dos pacientes com diabetes alcançaram a remissão da doença após a DGYR, o tempo de diagnóstico de diabetes pré-operatório se relacionou com o grupo refratário, e uma população de novos diabéticos se configurou tardiamente em pacientes sem a doença no período pré-operatório. Conclusão: 1) A derivação gástrica em Y de Roux induziu remissão em 66,7% dos pacientes com diabetes prévio; 2) O tempo de diagnóstico de diabetes tipo 2 esteve associado com ausência da resposta cirúrgica; 3) Pacientes euglicêmicos desenvolveram diabetes após a intervenção na proporção de 17,7%, comprovando que a proteção do procedimento bariátrico contra a instalação do diabetes tipo 2 se atenua com o passar dos anos; 4) Tanto os pacientes com a glicemia anormal quanto os euglicêmicos submetidos à DGYR, necessitam de um seguimento a longo prazo do homeostase glicídica.

Descritores: Obesidade mórbida/cirurgia; Cirurgia bariátrica; Derivação gástrica; Diabetes mellitus tipo 2/sangue; Seguimentos.

SUMMARY

Yamaguchi, CM. Long-term clinical outcome of severely obese diabetic and nondiabetic patients undergoing after Roux-en-Y gastric bypass. [Thesis]. São Paulo: Medical School, University of São Paulo; 2013.

Introduction: The mechanisms responsible for the development of diabetes associated with obesity among bariatric patients are targets of many ongoing studies. The main lines of thought involve changes in body mass index (BMI), gastrointestinal hormones, systemic inflammation and reformatting nutritional education. Most of these issues were examined from a short term perspective, with information concerning cases after 10 years still scarce. Objectives: Evaluate the outcome of long term of glucose homeostasis after DGYR in patients with and without previous diabetes, and document the clinical and nutritional parameters that differentiate these groups. **Methods:** An observational retrospective and prospective controlled study with 100 patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. These patients were divided into two initial groups, one with diabetes preoperatively and without. Then the two groups were subdivided into four subgroups according to the evolution of diabetes, namely refractory, responsive, stable and unstable respectively. Demographic, laboratory, nutritional, and clinical information along with drug prescriptions were collected **Results:** Among the 96 patients effectively studied, age was 50.39 (\pm 10.98) in the refractory group, 56.63 (\pm 8.29) in the responsive group, $47.62 (\pm 10.72)$ in the stable group and 48, $17 (\pm 10.45)$ in the unstable group. Females were the majority in all groups. About 66,7% of patients with diabetes achieved disease remission after DGYR, and duration of diabetes was associated with the refractory group. A population of new-onset diabetes was identified in patients without disease in the preoperative period. Conclusion: 1) Roux-en-Y gastric bypass induced remission in 66,7% of patients with previous diabetes; 2) Duration of diagnosis of type 2 diabetes was associated with surgical response, 3) Euglycemic patients developed diabetes after the intervention in the proportion of 17,7%, proving that the protection of bariatric procedure against type 2 diabetes is attenuated over the years; 4) Both patients with abnormal glucose profile as well as those euglycemic undergoing DGYR, require long follow-up of glucose homeostasis.

Descriptors: Morbid obesity/surgery; Bariatric surgery; Gastric bypass; Diabetes mellitus type 2/blood; Follow-up.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus do tipo 2 é uma doença epidêmica, afetando milhões de pessoas em todo o mundo e com expectativa de duplicação nas primeiras décadas desse milênio¹⁻³. Desse total, cerca de 90% estão acima do peso ou são obesos e o grau de obesidade é o principal fator da ocorrência de diabetes em uma população^{4,5}.

Com o aumento da prevalência de obesidade e diabetes tipo 2 (DM2), estratégias de tratamento e prevenção mais eficazes para a doença tornaram-se necessárias⁶.

Desde o histórico do desvio jejuno-ileal, assim como as primeiras tentativas do bypass gástrico, a resolução do diabetes foi consistentemente registrada na maioria das séries⁷. Antes da publicação do National Institutes of Health Consensus (NIH) sobre os critérios aceitos para indicação deste procedimento cirúrgico, em 1992, Pories *et al.* já haviam defendido o tratamento cirúrgico para o diabetes tipo 2⁸.

A literatura em cirurgia bariátrica mostrou de modo consistente que os procedimentos que envolvem a derivação intestinal têm impacto dramático sobre o metabolismo glicêmico dos pacientes diabéticos⁹⁻¹¹.

Sabe-se que obesos diabéticos operados tendem a atingir metas de controle glicêmico num espaço de tempo relativamente curto, sendo possível a manutenção desse efeito durante períodos de tempo significativo, com redução importante do número e da dose das medicações antidiabéticas e/ou insulina, sendo possível até a suspensão completa do tratamento farmacológico^{12,13}.

Estimativas mostram que houve um crescente aumento no número de cirurgias bariátricas realizadas no Estado Unidos de 13.650 em 1998 para 150.000 em 2005, e para 200.000 em 2007¹⁴. As cirurgias são indicadas para indivíduos com índice de massa corporal (IMC) acima de 40 kg/m² ou acima de 35 kg/m² na presença de comorbidades¹⁵. Atualmente, as técnicas mais utilizadas são as restritivas com componentes desabsortivos, denominadas de cirurgia mista¹⁶.

Crescentes interesses nos mecanismos responsáveis por essa rápida melhora do diabetes tipo 2 após o procedimento cirúrgico são atualmente motivo de inúmeras

pesquisas. Embora a derivação gástrica em Y-de-Roux seja considerada como o tratamento mais eficiente para a obtenção e manutenção da perda de peso, hoje alguns estudos vêm mostrando que, além da alteração no peso, outros mecanismos estão envolvidos na remissão do diabetes tipo 2¹⁷.

A despeito da abundante literatura sobre boas respostas dos diabéticos ao emagrecimento cirúrgico, informações adicionais sobre parâmetros de metabolismo glicídico e lipídico, assim como análise das características clínicas, bioquímicas, nutricionais e antropométricas, que se correlacionam com a evolução do DM2, se fazem necessárias para uma melhor compreensão do comportamento deste procedimento a longo prazo.

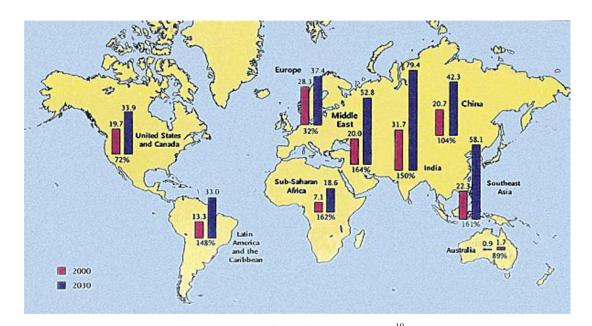
Com base nos resultados destas investigações, novos achados serão obtidos sobre a história natural contemporânea de diabetes em obesos mórbidos, possibilitando um diagnóstico, acompanhamento e prognóstico mais eficientes.



2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A importância do diabetes

O diabetes mellitus é atualmente uma das doenças mais comum no mundo, afetando mais de 170 milhões de pessoas. Estima-se que, em 2030, o diabetes pode afetar 375 milhões de pessoas no mundo todo¹⁸. A Figura 1 ilustra a distribuição estimada para a doença entre os anos de 2000 e 2030, evidenciando o maior aumento no número de casos para países em desenvolvimento. Assim, segundo o estudo, países da América Latina teriam um aumento estimado da prevalência de 148% entre estes anos.



FONTE: Hossain *et al.*, 2007, p. 2014. Figura 1 - Prevalência da população mundial com diabetes mellitus tipo 2.

Nos Estados Unidos, existem mais de 16 milhões de diabéticos, e é esperado que este número aumente para 50 milhões em 2050²⁰. No Brasil, hoje esta prevalência se aproxima da estimativa de 12 milhões de brasileiros, em torno de 5,6% da população^{21,22}.

Considerado um importante problema de saúde pública, em especial nos países em desenvolvimento, sua etiopatogenia é decorrente da falta de insulina e/ou diminuição da ação desta²³⁻²⁵.

Os principais mecanismos fisiopatológicos que levam à hiperglicemia no DM do tipo 2 são caracterizados pela resistência periférica à ação insulínica principalmente no músculo esquelético, deficiente secreção de insulina pelo pâncreas, e aumento da produção hepática de glicose, resultante da resistência insulínica no fígado^{26,27}.

Pode ser classificado em tipo 1, tipo 2, DM gestacional e outros tipos específicos, como, por exemplo, defeitos genéticos na função das células beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, infecções e induzida por medicamentos ou agentes químicos (como em tratamento de AIDS ou após transplante de órgão)²⁸. O DM tipo 2 (DM2) é responsável por 80-90% dos casos. Dentre os fatores que são considerados de risco para o desenvolvimento do DM2, encontram-se a idade, o excesso de peso, o sedentarismo, a hipertensão arterial, as alterações nas taxas de colesterol e triglicérides, e a história familiar de DM²⁹.

As consequências do DM em longo prazo decorrem de alterações micro e macrovasculares que levam à disfunção, ao dano ou à falência de múltiplos órgãos²⁹. Essas complicações crônicas incluem: nefropatia com possível evolução para insuficiência renal, retinopatia com possibilidade de cegueira, neuropatias com risco de úlceras nos pés, amputações, artropatia de Charcot e manifestação de disfunção autonômica, incluindo disfunção sexual²⁹. Nos portadores da doença, há aumento do risco de doença vascular aterosclerótica, como doença coronariana, doença arterial periférica e doença vascular cerebral. Em 80-90% dos casos, é também associada à Síndrome Metabólica, que é caracterizada por obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e glicemia alterada ou DM²⁹.

Segundo a Associação Americana de Diabetes ADA- 2013, os critérios de diagnóstico da doença são: possuir valores de Hemoglobina glicada \geq 6,5%, ou possuir uma glicemia de jejum \geq 126mg/dl, ou possuir valores de teste de tolerância à glicose \geq 200mg/dl, ou em pacientes com sintomas claros e crises de hiperglicemia ter uma glicemia coletada aleatoriamente \geq 200mg/dl. 30 .

O tratamento clínico do diabetes tipo 2, baseado no uso escalonado de dieta, medicamentos e alterações do estilo de vida de acordo com a resposta clínico-laboratorial (glicemia de jejum e HbA1c), há anos tem sido amplamente empregado com índices de sucesso variáveis²⁸. Entretanto, estudos recentes sugerem que o uso de medicamentos combinado com dieta e atividade física não resultam em uma perda de peso durável em pacientes diabéticos com obesidade grave³¹.

Embora se reconheça que a terapia medicamentosa consiga alcançar um bom controle glicêmico no diabético, quando acontece a cessação desta terapia, ocorre um rápido retorno à hiperglicemia. Além disto, estudos mostram que mais de 38% de indivíduos com diabetes mantêm um nível de hemoglobina glicada > 7% ³¹.

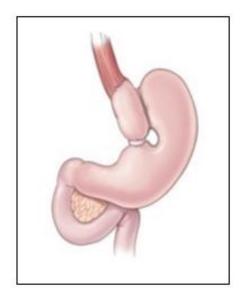
Por promover tanto a perda de peso quanto o controle glicêmico sustentado após a cirurgia de perda de peso, um interesse substancial sucede com os procedimentos bariátricos para o tratamento do diabetes tipo 2³¹.

2.2 Cirurgia metabólica

O conceito de cirurgia metabólica foi definido por Buchwald, 1978, no seu livro *Metabolic Surgery*, como "o manuseio cirúrgico de um órgão ou sistema normal para conseguir um resultado biológico de melhora na saúde". As operações sobre o estômago e os nervos vagos abdominais (vagotomia) para o tratamento das úlceras pépticas gastroduodenais têm sido associadas à perda de peso e melhora no controle da glicemia em pacientes diabéticos³².

Embora alguns relatos tivessem citado melhora do DM2 após cirurgia bariátrica, foram Pories *et al.* os primeiros a demonstrar e a enfatizar a remissão do diabetes e da intolerância à glicose na maior parte dos pacientes após cirurgia bariátrica em seguimento de longo prazo por 14 anos³³.

Os resultados de meta-análise realizada por Buchwald *et al.* reforçam esses achados, com alta resolução do DM2 e variações dependentes do tipo de procedimento cirúrgico empregado³².



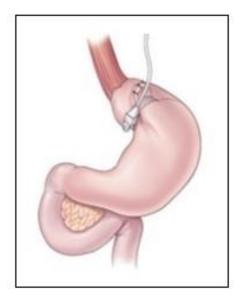
FONTE: (Rubino F. et al., 2010)34.

Figura 2 - Gastroplastia vertical com bandagem

Desenvolvida por Edward E. Mason, a gastroplastia vertical com bandagem é uma técnica de operação restritiva, simples, rápida, com baixos índices de complicações e mortalidade³⁵. Em 1982, esse método foi introduzido e, inicialmente, se baseou no fato de a musculatura da pequena curvatura do estômago ser mais resistente à dilatação. Isso tornou possível a redução gástrica pura e, posteriormente, passou a usar um anel de silicone, prevenindo alargamentos³⁶.

O procedimento consiste na realização de uma sutura na região da cárdia, via laparoscopia, originando um pequeno reservatório gástrico, com capacidade de, aproximadamente, 20 ml, cujo fluxo é regulado por um anel de polipropileno^{35,36}. O anel é colocado no orifício de saída, tornando o esvaziamento desta pequena câmara mais lento. Ocorre, portanto, restrição mecânica à ingestão de alimentos e retardo do esvaziamento gástrico, provocando a sensação de saciedade com pequena ingestão alimentar³⁷.

Este procedimento apresenta alta incidência de recidiva da obesidade após 10 anos de seguimento, motivo pelo qual vem sendo abandonado mundialmente³³. Uma das razões propostas para este fato é o aprendizado realizado pelos pacientes. Eles passam a selecionar e ingerir alimentos líquidos hipercalóricos com uma passagem rápida pelo "estômago estreitado".



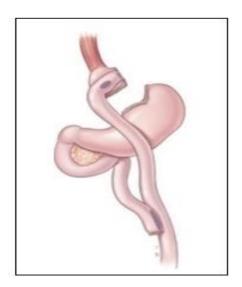
FONTE: (Rubino F. et al., 2010)34.

Figura 3 - Banda gástrica ajustável

A banda gástrica ajustável é um dispositivo de silicone constituído de uma "cinta", um cateter e um portal de ajuste. A face interna da cinta é formada por uma câmara que pode ser insuflada ou desinsuflada por meio de injeção de soro fisiológico no portal de ajuste, transferida a ela por cateter. A medida que é feito o ajuste, a banda comprime a parede gástrica e diminui o diâmetro interno para a passagem de alimentos, obrigando o paciente a mastigar mais o alimento e comer devagar³⁸.

O ajuste da banda gástrica pode causar maior ou menor dificuldade na ingestão de alimentos pelo paciente, reconhecidamente uma das grandes vantagens desse método³⁹.

A média de perda de peso é de, aproximadamente, 35,8% do peso inicial, em dois anos, sendo que a perda é maior no início e diminui gradualmente. No entanto, pode ocorrer o acomodamento dos pacientes para com a restrição gástrica. Estes passam a se alimentar com maior frequência, bem como, com alimentos líquidos e calóricos, o que gera altos índices de falha na perda de peso após dez anos, como apontam alguns estudos³⁹.



FONTE: (Rubino F. et al., 2010)34.

Figura 4 - Derivação gástrica em Y de Roux (Rubino F. et al., 2010)³⁴.

A derivação gástrica em Y de Roux, tem destaque devido a sua elevada eficiência e baixa morbimortalidade. É a técnica mais realizada atualmente no mundo^{40} .

Fobi, em 1989, e Capella, em 1991, foram os primeiros cirurgiões a descreverem essa técnica que, consequentemente, ficou conhecida como Técnica Fobi - Capella⁴¹.

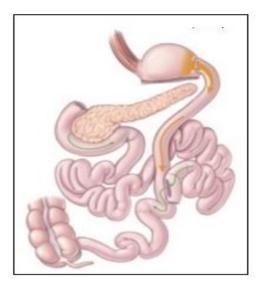
O método consiste na redução da capacidade gástrica para um volume de, aproximadamente, 20-50 ml. O estômago remanescente, assim como o duodeno e os primeiros 50 cm de jejuno, ficam permanentemente excluídos do trânsito alimentar. O pequeno reservatório gástrico é, então, anastomosado a uma alça jejunal isolada em Y. As secreções provenientes do estômago e do duodeno exclusos desembocam no jejuno por uma anastomose de 100 cm a 159 cm abaixo do reservatório 42.

Com este procedimento, a ingestão de carboidratos simples pode ocasionar a chamada síndrome de *dumping*, caracterizada por náuseas, vômitos, rubor, dor epigástrica e sintomas de hipoglicemia. Esta síndrome desempenha importante papel na manutenção da perda de peso, porém tende a ser tempo-limitada⁴³.

Nota-se a diminuição, no pós-operatório, dos níveis de grelina, uma sinalização precoce do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), hormônio capaz de reduzir a velocidade de esvaziamento gástrico, aumentar a secreção de insulina e promover

saciedade central. Tudo isso pela chegada rápida de alimentos em uma porção mais distal do intestino delgado⁴⁴.

Como efeitos principais, tem-se, portanto, a estimulação precoce do centro da saciedade e a melhora do ciclo da síndrome metabólica. A eficácia da técnica é de 75% de diminuição do excesso do peso inicial⁴⁵. Suas complicações mais comuns são fístulas, estenoses, úlceras anastomóticas, hérnias internas e embolia pulmonar, que também estão presente nas técnicas predominantemente mal absortivas^{40,45}.



FONTE: (Rubino F. et al., 2010)34.

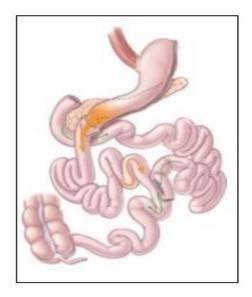
Figura 5 - Derivação biliopancreática.

As derivações biliopancreáticas (DBP) são operações combinadas restritivas e disabsortivas com preponderância do componente disabsortivo. Sob a visão moderna da cirurgia metabólica, é uma operação combinada incretínico-sacietógena de maior efetividade e que mais resiste ao tempo⁴⁶.

Descrita em 1976 por Nicola Scopinaro, e por isso é denominada Técnica Scopinaro⁴⁷, consiste na redução da capacidade gástrica, eliminação do controle pilórico do esvaziamento gástrico e em má absorção proporcionada pela derivação da maior parte do intestino delgado, em que são excluídos cerca de dois metros e meio de intestino (que, em média, apresenta 4-6 metros)⁴⁷.

Com isso, as enzimas que permitem a absorção dos nutrientes passam a ter ação restrita. A remoção do estômago distal reduz o risco de úlcera gástrica.

O paciente passa a necessitar de controle na ingesta de proteínas e cálcio com o intuito de se prevenir doenças ósseas, assim como na ingesta de gorduras, que pioram o odor de seus gases e fezes⁴⁸.



FONTE: (Rubino F. et al., 2010)³⁴.

Figura 6 - Derivação biliopancreática com duodenal switch.

Na década de 1990, Marceau *et al.* e Hess *et al.* modificaram a técnica de Scopinaro e desenvolveram a Derivação Biliopancreática com "duodenal switch" (transposição duodenal). Ambas as técnicas se diferenciam pouco, com resultados mais ou menos equivalentes^{49,50}.

Essa técnica se configura, portanto, em um procedimento de derivação da secreção biliopancreática, que passa a ter contato com os alimentos somente no intestino delgado distal (50 a 70 cm distante da válvula ileocecal), bem próximo ao intestino grosso. A alça alimentar tem seu tamanho reduzido, passando a medir somente 2,0 a 2,5 metros entre o estômago e o intestino grosso^{49,50}.

Trata-se de uma técnica pouco restritiva, pois mantêm metade do estômago verticalizado além do piloro, porém é extremamente disabsortiva, o que pode promover casos de diarreia crônica, flatulências e desnutrição⁵⁰.

2.3 Mecanismos de melhora do diabetes após a cirurgia

Após as cirurgias bariátricas, a perda de peso desempenha um papel importante na remissão do diabetes³³.

Tabela 1 - Eficácias das diferentes técnicas cirúrgicas na resolução do DM2

Técnica cirúrgica	Perda de peso	Resolução do DM2
Banda gástrica	47,5%	47,9%
Gastroplastia Vertical	61,6%	71,6%
DGYR	68,2%	83,7%
DBP	70,1%	98,9%

FONTE: Adaptado da meta-análise de Buchwald et al., 2004³².

Em uma meta-análise incluindo 135.246 pacientes, com valores médios de idade de 40,2 anos e IMC de 47,9 kg/m2, mostrou que a perda de excesso de peso média após diferentes tipos de cirurgia bariátrica foi de 55,9%, sendo 63,6% após DBP, 59,7% após DGYR e 46,2% após BGA; paralelamente, a resolução do DM2 foi de 91,1% após DBP, de 80,3% após DGYR e de 56,7% após BGA, com média global de 78.1%, neste estudo, os autores concluíram que houve uma correlação positiva entre perda de peso pela cirurgia e remissão do DM2⁵¹.

Melhoras na sensibilidade à insulina, aumento nos níveis da adiponectina, melhora na sinalização dos receptores de insulina, diminuição dos lipídeos intramuscular e intra-hepático são fatos descritos após as cirurgias, e são esperados como consequência da perda de peso⁵².

No entanto, crescentes evidências têm revelado que, nas cirurgias bariátricas que envolvem a exclusão de um seguimento do intestino, a melhora do DM2 após a cirurgia está além da perda de peso e ingestão calórica reduzida⁵³⁻⁵⁵.

Em um estudo com 1.160 pacientes submetidos à DGYR, 30% daqueles com DM2 tiveram alta hospitalar 3 dias após o procedimento, sem uso de hipoglicemiantes, concluindo-se que, após a DGYR, o DM2 se resolve dentro de poucos dias antes de uma perda de peso significativa⁵⁶.

Outro estudo mostrou que, em uma similar perda de 9,5kg, o grupo submetido à DGYR teve melhor controle da glicemia demonstrado por meio de teste de tolerância oral à glicose, que o grupo controle com dieta hipocalórica, além de ter sido demonstrado aumento de GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon-1)⁵⁷.

Estas observações sugerem que a perda de peso não é o único determinante para a melhora no controle glicêmico em alguns procedimentos.

Quando os procedimentos considerados restritivos, como a gastroplastia vertical e a banda gástrica são realizados, a melhoria do metabolismo da glicose está diretamente proporcional ao valor final de perda de peso e pela restrição calórica³³. No entanto, outros procedimentos cirúrgicos denominados disabsortivos, como a derivação biliopancreática, e procedimentos denominados mistos com caráter disabsortivo e restritivo, como a derivação gástrica em Y de Roux, têm a capacidade em restaurar a homeostase glicêmica independente de uma excessiva perda de peso⁵⁸.

Dados a respeito dos mecanismos de remissão do diabetes independentes do peso vieram a partir do estudo de exclusão duodenal realizado com ratos diabéticos submetidos à exclusão duodenal, mostrando uma melhora na glicemia e na intolerância à glicose. Em tais animais, a resolução do DM2 foi independente dos mecanismos relacionados com a obesidade ou com a ingestão alimentar, já que os ratos não eram obesos. Neste estudo, concluiu-se que a exclusão do duodeno e do jejuno proximal do trânsito alimentar poderia inibir a secreção de um possível sinal que promove a resistência a insulina, levando ao controle do DM2⁵⁹.

Uma segunda hipótese sobre o mecanismo de remissão do DM2 é fundamentada em uma rápida exposição de nutrientes na região do intestino delgado distal⁶⁰. Em um estudo com ratos Goto-Kakisaki não obesos diabéticos, mostrou-se que a tolerância à glicose melhorou após a transposição ileal. Esta cirurgia recoloca o segmento do íleo no intestino proximal e permite avaliar o efeito da rápida exposição ao íleo, sem qualquer restrição gástrica ou reorientação do trânsito alimentar⁶⁰. Dessa maneira, a transposição ileal (TI) é capaz de promover um aumento pós-prandial significante nos peptídeos gastrointestinais como GLP-1 e PYY, favorecendo a saciedade, e levando ao aumento da secreção de insulina e melhora no metabolismo da glicose⁶¹.

A melhora do DM2 nos primeiros dias que se seguem à DGYR, quando ainda não há perda de peso significante, tem sido atribuída a alterações hormonais, relacionadas, principalmente, ao aumento das incretinas, supostamente dependentes da exclusão do duodeno e/ou da chegada rápida dos nutrientes no intestino distal^{60,61}. Um aumento pós-prandial do GLP-1 foi bem demonstrado após DGYR⁵⁵.

O peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) é produzido pelas células neuroendócrinas L da mucosa intestinal e sua secreção é estimulada após a alimentação proporcionalmente à ingestão calórica. Tem efeito sacietógeno e é responsável pelo aumento na secreção de insulina. Evidências sugerem que a resposta ao estímulo alimentar de GLP-1 está reduzida em obesos, e que a perda de peso normaliza esses níveis^{55,59,60}.

Em um estudo, foi demonstrado que, após a cirurgia bariátrica, há um aumento da secreção de GLP-1, o que seria explicado pela chegada precoce de alimentos não digeridos na porção distal do intestino delgado. Esse mecanismo ocorre tanto na DGYR quanto na DBP⁶².

O peptídeo YY (PYY) é secretado no período pós-prandial pelas células L no íleo distal, e tem função de inibir o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal. PYY induz saciedade tanto em indivíduos magros quanto em obesos⁶³.

Um estudo demonstrou uma acentuação da resposta do PYY durante um teste de refeição de 420 kcal 12 meses após a DGYR em relação aos controles magros e a obesos em pré-operatório. Possivelmente, a chegada precoce e excessiva de alimentos à porção distal do intestino delgado é responsável pela maior secreção de PYY⁶³.

Um outro hormônio intestinal, que também é estimulado após a cirurgia bariátrica, é o polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP)⁶⁴. Ele é sintetizado e secretado no duodeno e jejuno proximal pelas células K, principalmente em resposta à glicose e gordura. Vilsboll *et al.*⁶⁴ sugerem que o GIP aumente a captação de nutrientes e acúmulo de triglicérides no tecido adiposo, e que este possa predispor o desenvolvimento da obesidade. Especula-se, também, que haja um estado de "resistência ao GIP" em pacientes diabéticos, devido à diminuição na expressão do receptor de GIP⁶⁴.

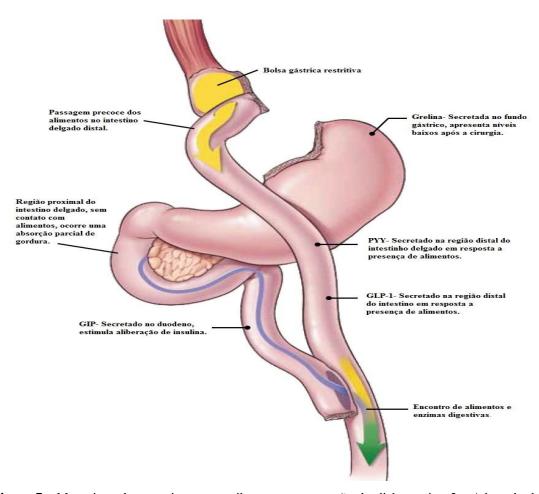


Figura 7 - Mecanismo hormonais que contribuem para regressão do diabetes tipo - Adaptada de Kashyap SR $et\ al.$ ⁶⁵

Além das incretinas, existem outros hormônios responsáveis pela regulação do metabolismo energético. Podemos citar a leptina, adiponectina e a grelina. Um estudo de May Farage, publicado em 2003, mostrou_um aumento na concentração de adiponectina e diminuição da grelina após a DGYR. Esse aumento da adiponectina, segundo o autor, estaria relacionado com uma redução da resistência à insulina em paciente que foram submetidos à cirurgia⁶⁶. Já os níveis de grelina encontram-se reduzidos em pacientes submetidos ao procedimento, visto que o fundo gástrico (local em que o hormônio é produzido) encontra-se desviado do "novo" estômago criado no procedimento. Acredita-se que essa redução nos níveis de grelina após a realização da DGYR contribua para perda de peso já que esse hormônio estimula a fome⁶⁶.

Um outro estudo demonstrou que a perda de peso induzida por dieta leva ao aumento do perfil circadiano da grelina, enquanto pacientes submetidos à DGYR apresentaram uma importante supressão de seus níveis⁶⁷. Essa diminuição é importante na prevenção do reganho de peso, caracterizando o efeito sacietógeno da cirurgia. Entretanto, há uma heterogeneidade dos achados dos estudos com relação à grelina, com relatos de redução, não alteração ou mesmo aumento de seus níveis após a DGYR⁶⁷.

O controle glicêmico, embora previsível, ocorre de forma muito precoce, precedendo a perda de peso, sugerindo que o controle do diabetes possa ser mais um efeito direto da cirurgia do que secundário à melhora da resistência à insulina. Desta forma, o tratamento cirúrgico surge como uma forma alternativa de controle do diabetes com resultados promissores⁶⁵.

2.4 Evolução do diabetes após a cirurgia bariátrica

Os dados acerca do controle glicêmico pós-cirurgia bariátrica são bastante satisfatórios, a maioria dos os trabalhos sobre o tema mostraram normalização da glicemia pouco tempo após a execução dos procedimentos e manutenção desse controle em médio prazo sem necessidade de medicamentos^{51,52}.

Duas meta-análises a respeito dos resultados do tratamento cirúrgico da obesidade, publicadas por Buchwald *et al.*^{32,51}, mostraram grande eficiência das cirurgias que envolvem DGYR no controle do diabetes mellitus até 5 anos após a realização dos procedimentos.

No entanto, dados sobre o acompanhamento pós-cirúrgico a longo prazo acima de dez anos ou mais ainda são escassos⁶⁸.

Sjonstrom *et al.*⁶⁹ demonstraram, em estudo sueco multicêntrico, que, nos dois primeiros anos de observação pós DGYR, houve resolução completa do DM2 em 72% de 342 pacientes obesos tratados cirurgicamente e em apenas 21% dos pacientes do grupo controle. Com 10 anos de seguimento, a remissão do DM2 foi também maior nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (36%) que no grupo controle

(13%). Os autores concluíram que alguns dos benefícios observados após a cirurgia podem desaparecer com o passar do tempo, o que pode ser explicado pelo ganho discreto de peso e pelo aumento da idade dos pacientes⁶⁹.

Pories *et al.*³³ observaram uma taxa de 83% de controle na glicemia em pacientes submetidos à DGYR acompanhados por 14 anos. Da mesma forma, White *et al.*⁷⁰ encontraram uma remissão de diabetes em 65% dos pacientes submetidos à cirurgia em um seguimento de 14 anos.

Em um estudo retrospectivo, Chikunguwo *et al.*⁷¹ avaliaram 177 pacientes diabéticos e obesos submetidos à derivação gastrica em Y-de-Roux, com tempo de seguimento superior a 5 anos. Embora tenha sido observada uma resolução do diabetes de 89% nos primeiros 5 anos de pós-operatório, após esse período, o descontrole glicêmico manifestou recorrência em 43,1% dos operados. Os fatores que estiveram mais relacionados à recorrência, considerando a significância estatística, foram o tempo de diagnóstico do diabetes, tipo de medicamento utilizado no controle da doença antes da cirurgia, a idade em que foram submetidos aos procedimentos e o reganho de peso⁵⁷.

Outro estudo retrospectivo, publicado por DiGiorgi *et al.*⁷², avaliou 42 pacientes submetidos à derivação gástrica em y-de-Roux após 3 anos ou mais de pósoperatório. Foi observado que 26% dos pacientes experimentaram evidências de retorno do diabetes, sendo, nesse trabalho, os fatores associados a esta não remissão, foram pacientes que tinham baixo IMC pré-operatório.

As taxas de remissão do diabetes e a melhora nos níveis glicêmicos dependem, inicialmente, da técnica cirúrgica realizada⁷³. Em uma análise multivariada, os mecanismos fisiológicos após a derivação gástrica em Y de Roux, como a rápida perda de perda de peso inicial e a perda no excesso de peso, foram fatores associados à remissão de diabetes⁷³. Além desses mecanismos, a insulina no período préoperatório foi outro marcador, sugerindo que a gravidade do diabetes também desempenha um papel crucial. Isto pode ser atribuído à doença, ao tempo de duração, a HbA1c, à intensidade do tratamento e à presença de complicações⁷⁴.

Em uma declaração consensual da ADA⁶¹, definiram-se critérios de cura do DM2 com as seguintes definições: Remissão é definida como a obtenção de glicemia abaixo da faixa para diabetes, na ausência de terapia farmacológica adequada, grande

esforço na mudança do estilo de vida, ou história de operação bariátrica/metabólica e outros procedimentos em desenvolvimento. Esta pode ser caracterizada como parcial ou completa. A remissão parcial significa hiperglicemia subdiabética (HbA1c não diagnóstica para diabetes (<6,5%) e glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL por, pelo menos, um ano de duração, na ausência de terapia farmacológica ativa ou procedimentos em desenvolvimento. A remissão completa seria o retorno às medidas normais do metabolismo da glicose e HbA1c na faixa normal, glicemia de jejum <100mg/dL, por, pelo menos, um ano de duração, na ausência de terapia farmacológica ativa ou procedimentos em desenvolvimento⁷⁵.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o desfecho da homeostase glicídica a longo prazo após a derivação gástrica em Y de Roux, tanto em pacientes com diabetes quanto em pacientes sem diabetes antes da cirurgia.

3.2 Objetivos específicos

Documentar parâmetros clínicos e nutricionais que diferenciem os grupos.

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Entre janeiro de 2010 e agosto de 2011, foram estudados 100 pacientes portadores de obesidade mórbida e submetidos à cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os critérios de inclusão foram homens e mulheres com idade entre 18 e 75 anos, com derivação gástrica em Y de Roux (DGYR), portadores ou não do diabetes mellitus e com consentimento informado (Anexo 1).

Foram excluídos os pacientes com reoperação bariátrica, modificação do procedimento, enfermidade crítica (câncer, acidente vascular cerebral, cirrose hepática e HIV), uso de corticosteroides, radioterapia ou quimioterapia, incapacidade de entender ou cooperar com a pesquisa e recusa de participação no protocolo. Desta casuística foram excluídos quatro pacientes que recusaram-se em participar do protocolo.

4.2 Desenho experimental

A pesquisa realizada se tratou de um estudo clínico observacional retrospectivo e prospectivo, em que foram registradas informações do prontuário hospitalar dos pacientes e do sistema de informações da Internet (INTRANET) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A coleta de dados foi realizada em três ocasiões:

Tempo 1: Foi realizado o recrutamento dos pacientes, verificação do histórico preliminar e coleta do consentimento informado. Após o consentimento, coletaram-

se informações retrospectivas referentes aos exames laboratoriais, dados antropométricos, dietéticos, tipo de procedimento cirúrgico, evolução da cirurgia, transcritos do prontuário hospitalar e do sistema INTRANET do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo.

Tempo 2: Nesta fase, foi aplicado aos pacientes um questionário clínico e metabólico (Anexo 2), com perguntas referentes ao desenvolvimento da doença no período atual, uso de medicamentos, dados antropométricos, bioquímicos e dietéticos atuais.

Tempo 3: Durante este tempo, foi aplicado um terceiro recordatório dietético, coleta de exames da Intranet e unificação de todas as observações clínicas, antropométricas, dietéticas e bioquímicas para análise.

4.3 Estratificação

Os pacientes foram, inicialmente, divididos em dois grupos conforme a história de diabetes tipo 2. O primeiro grupo foi caracterizado por pacientes que eram diabéticos antes de se submeterem à DGYR, o segundo grupo foi composto por pacientes que não tinham diabetes antes da DGYR. Após essa divisão, os grupos foram subdivididos em 2 subgrupos de acordo com o desfecho da doença após a cirurgia, denominados grupos responsivo, refratários, estáveis e não estáveis.

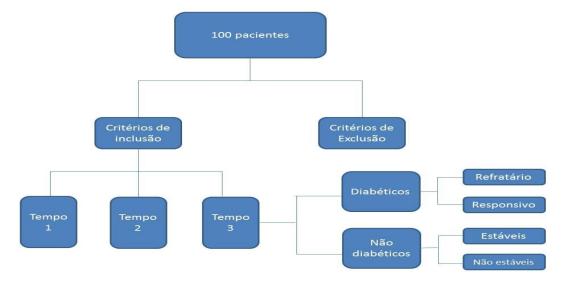


Figura 8 - Fluxograma de etapas do estudo.

4.4 Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico do diabetes e outras comorbidades foi fundamentado a partir do histórico clínico e tratamento realizado e/ou continuados, prescritos no prontuário do paciente.

Para o diagnóstico atual do diabetes nos pacientes estudados, foram utilizadas como referência as revisões de recomendações sobre os padrões de cuidados médicos em diabetes da *American Diabetes Association* — ADA. Segundo a ADA, o diagnóstico do diabetes pode ser feito quando o nível de HbA1c for superior a 6,5%. Valores entre 5,7% e 6,4% são, agora, indicativos de diagnósticos para pré-diabetes.

Os valores de glicemia de jejum na faixa de 100-126mg/dl indicam diagnóstico de pré-diabetes, enquanto os valores iguais ou superiores a 126mg/dl confirmam o diabetes. Na hipótese do diabetes recorrente, ainda não confirmado e tratado, provas bioquímicas adicionais e avaliação do serviço de diabetes foram requisitadas, conforme a necessidade⁷⁵.

4.5 Aprovação do protocolo

Todos os procedimentos realizados nos pacientes foram aprovados pela Comissão Científica e Ética do Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo e pela Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), da diretoria clínica dos Hospital das Clínicas e da FMUSP, sob o protocolo de pesquisa número 1279/09 (Anexo 3).

4.6 Tamanho da amostra

O cálculo amostral foi definido pelo tempo de coleta de dados, por este ter sido um estudo exploratório (não se tinha uma hipótese numérica clara para ser definir o cálculo amostral), o estudo observou apenas a proporção numérica dos resultados, não se tinha uma estimativa.

4.7 Intervenções no protocolo

Nenhum medicamento, alteração alimentar ou outros procedimentos foram introduzidos durante a coleta de dados do estudo, o foco da pesquisa era o estado atual da população submetida à derivação gástrica em Y de Roux.

4.8 Coleta de dados

4.8.1 Métodos dietéticos

O recordatório de 24 horas foi realizado em três diferentes ocasiões, incluindo um final de semana, foram coletados dados referentes às calorias totais consumidas e à composição de macronutrientes.

Uma nutricionista experiente realizou entrevista com os doentes, que informaram que, provavelmente, por algum quadro agudo ou por qualquer outra razão, fugiram do padrão alimentar nas últimas 48 horas. Esses pacientes foram remarcados para outra data.

Todos os alimentos e todas as bebidas consumidos foram documentados com detalhes quanto aos ingredientes, cozimento e/ou nome comercial no caso de produtos industrializados. O processamento das informações foi realizado com o auxílio da tabela de composição centesimal de alimentos da Universidade de Campinas TACO/UNICAMP⁷⁶.

4.8.2 Análise antropométrica

As medições obedeceram aos procedimentos balizados por Gibson⁷⁷, Chumlea⁷⁸ e Chilima⁷⁹. O instrumento da anotação dos dados foi um formulário contendo variáveis antropométricas, como peso, altura, circunferência da cintura e circunferência do quadril. Os instrumentos utilizados na coleta das medidas foram peso, balança eletrônica, marca Filizola, modelo E-150/3P, com capacidade para 150kg e precisão de 0,1kg para altura, estadiômetro marca Wis com aferição de até dois metros.

4.8.3 Prescrições medicamentosas

O uso de agentes farmacológicos antes e após a cirurgia foram registrados com ênfase em antidiabéticos, uso de insulina, hipolipemiantes e drogas de esfera cardiovascular.

4.8.4 Exames laboratoriais

O estudo coletou informações referentes aos dados bioquímicos por meio da análise laboratorial realizada pelo Laboratório Central do Hospital das Clínicas. As dosagens bioquímicas analisadas foram: glicose de jejum, hemoglobina glicada Hba1c, colesterol total e frações, triglicérides, hemoglobina, leucócitos, albumina,

hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), ácido úrico, bilirrubina total, bilirrubina direta e indireta, transaminase glutâmico oxalacética – TGO, transaminase glutâmico pirúvica – TGP, amilase, fosfatase alcalina (FA), creatinina, complementos C3 e C4, dímero d, estradiol, fibrinogênio, hormônio luteinizante LH, gama glutil transferase (GGT), plaquetas, hematócritos, fator de crescimento símile à insulina tipo 1 (IGF-1), potássio, leptina, proteína C reativa PCR, sódio, hormônio folículo estimulante (FSH), peptídeo c, prolactina, globulina, proteína sérica amiloide, amilase, lipase, insulina, hormônio estimulante da tireoide (TSH), testosterona total, testosterona livre, T3 e T4, ureia.

4.9 Análise estatística

Para análise das medidas descritivas, foram utilizadas percentual e mediana com valores mínimo e máximo. Para análise das variáveis quantitativas, utilizaramse testes teste t de student e *mann-Whitney*, para as variáveis qualitativas, usou-se teste de Fisher. Para todas as análises, adotou-se um nível de significância de 5%.

O software utilizado foi R Version 2.15.2 (The R for fundation for statistical computing).



5 RESULTADOS

Tabela 2 - Caracterização dos grupos de pacientes com diabetes no período pré-operatório.

	Refratário	Responsivo	p
N (%)	33,3	66,7	
Idade (anos)	56,63 (± 8,29)	50,39 (± 10,98)	0,022
Sexo (M/F)	6/11	6/28	0,054
Seguimento (meses)	122 (± 28,9)	97 (± 41,9)	

Na tabela 2, observou-se que a idade média dos pacientes do grupo refratário foi de 56,6± 8,29 anos e esteve significativamente maior em relação ao grupo responsivo 50,39± 10,98. Em relação ao sexo, a grande maioria dos pacientes estudados com diabetes antes da cirurgia foram do sexo feminino. O seguimento destes dois grupos foi superior a oito anos. Os pacientes refratários tiveram um acompanhamento mais longo quando comparados ao grupo responsivo, entretanto sem significância estatística.

Tabela 3 - Caracterização dos grupos de pacientes sem diabetes no período pré-operatório.

	Estáveis	Não estáveis	p
N (%)	82,2	17,7	
Idade (anos)	$48,17 \ (\pm \ 10,45)$	$47,62 \ (\pm \ 10,72)$	
Sexo (M/F)	9/28	1/7	
Seguimento (meses)	89 (± 28,2)	82 (± 23,2)	

Na tabela 3, a partir da análise das características dos pacientes sem diabetes prévio, observou-se que os pacientes do grupo estável tinham idade 48,17 (± 10,45) superior ao grupo não estável 47,62 (± 10,72), porém esta diferença foi pequena. O sexo feminino esteve em maior quantidade no grupo estável e no grupo não estável. O seguimento expresso em meses do grupo estável foi discretamente maior que o grupo responsivo, não havendo significância estatística.

Tabela 4 - Análise dos parâmetros bioquímicos pré-operatório, nos grupos refratário e responsivo.

Pré-operatório	Refratário	Responsivo	p valor
Tempo de Diagnóstico (anos)	9,8 (4 - 15)	4 (2 - 12)	0,04
IMC (kg/m²)	51,27 (39,9 - 89,22)	58 (38,06 - 103,6)	0,107
Glicemia (mg/dL)	155,5 (69 - 350)	119 (76 - 358)	0,098
HbA1c (%)	6,5 (6,4 - 9,7)	7,3 (5,3 - 12,1)	0,529
Colesterol (mg/dL)	199 (138 - 325)	200 (120 - 291)	0,846
HDL (mg/dL)	52 (41 - 58)	44 (27 - 70)	0,071
LDL (mg/dL)	124 (64 - 229)	125 (46 - 213)	0,846
VLDL (mg/dL)	20 (10 - 38)	26,5 (15 - 57)	0,157
Triglicérides (mg/dL)	102 (52 - 188)	132,5 (73 - 287)	0,181
Hemoglobina (g/dL)	14,05 (12,8 - 16,3)	13,35 (10,5 - 18,7)	0,039
Leucócitos (mil/mm³)	9 (4,5 - 21)	8,3 (4,4 - 15,9)	0,354
Albumina (g/dL)	4,2 (3,36 - 9,7)	4,05 (2,6 - 4,7)	0,688

A tabela 4 mostrou as características clínicas dos grupos com diabetes no período pré-operatório. O grupo refratário teve um tempo de diagnóstico da doença superior, quando comparado ao grupo responsivo, mostrando ter uma influência no desfecho do diabetes após a cirurgia, estes valores tiveram significância estatística. Os valores de IMC, Hba1c, triglicérides e VLDL dos pacientes do grupo responsivo antes da cirurgia foram maiores que o grupo refratário, porém sem significância estatística. As dosagens bioquímicas, como glicemia de jejum, HDL, hemoglobina e leucócitos, foram mais altas no grupo refratário, destas apenas a hemoglobina teve significância. Outros perfis metabólicos, como colesterol total, o LDL e a albumina, foram similares entre os dois grupos.

PÓS-OPERATÓRIO	Refratário	Responsivo	p valor
IMC (kg/m²)	36,88 (30,1 - 70,94)	31,94 (0,82 - 46,2)	0,005
RCQ (cm)	0,91 (0,79 - 1,13)	0,92 (0,79 - 1,23)	0,775
Glicemia (mg/dL)	106,5 (80 - 172)	84 (7,1 - 102)	0
HbA1c (%)	6,65 (5,8 - 9,9)	5,5 (4,7 - 6)	0
Colesterol (mg/dL)	189 (142 - 265)	190,5 (50 - 280)	0,381
HDL (mg/dL)	52,5 (17 - 99)	67 (41 - 120)	0,006
LDL (mg/dL)	109,5 (43 - 189)	105 (36 - 173)	0,212
VLDL (mg/dL)	23 (9 - 85)	17 (9 - 204)	0,013
Triglicérides (mg/dL)	107 (47 - 154)	82 (11,6 - 179)	0,017
Hemoglobina (g/dL)	13,05 (10,2 - 15,3)	12,7 (7,9 - 17)	0,448
Leucócitos (mil/mm³)	6,58 (4,79 - 10,34)	5,96 (4,01 - 11,44)	0,192
Albumina (g/dL)	4,25 (3,3 - 4,9)	4,5 (2,8 - 4,8)	0,091
ACTH (pg/ml)	15 (9 - 23)	17 (3,1 - 45)	0,706
Acido Úrico (mg/dL)	5,6 (3,7 - 6,5)	4,6 (2,8 - 7,7)	0,196
ΓGP (U/L)	17,5 (11 - 35)	18 (7 - 78)	0,991
Amilase (U/L)	58 (22 - 100)	77,5 (37 - 147)	0,008
FA (U/L)	88 (54 - 139)	78 (50 - 236)	0,346
ΓGO (U/L)	20 (13 - 29)	22,5 (0,78 - 44)	0,11
Bili Total (mg/dL)	0,48 (0,22 - 0,96)	0,58 (0,26 - 2,38)	0,317
Bili Direta (mg/dL)	0,16 (0,09 - 0,45)	0,16 (0,06 - 0,63)	0,732
Bili Indireta (mg/dL)	0,32 (0,11 - 18)	0,41 (0,16 - 1,75)	0,443
Creatinina (mg/dL)	0,78 (0,49 - 1,63)	0,79 (0,54 - 115)	0,664
C3 (mg/dL)	143,5 (80 - 261)	114 (18 - 160)	0,009
C4(mg/dL)	24 (13 - 58)	21 (14 - 33)	0,233
Dímero D (ng/dL)	582,5 (514 - 1028)	573,5 (21 - 3846)	0,629
Estradiol (pg/ml)	30 (13 - 59)	23 (14 - 496)	0,858
Fibrinogênio (mg/dL)	436 (258 - 896)	418,5 (211 - 522)	0,239
LH (mUI/L)	15,8 (2,9 - 34,3)	18,8 (0,1 - 60,3)	0,403
GGT (U/L)	19 (10 - 42)	16 (7 - 200)	0,399
Plaquetas (mil/mm³)	263 (186 - 398)	222 (2,55 - 404)	0,044
Hematócrito (%)	39,1 (33,9 - 45,5)	39,8 (26,3 - 68)	0,753
GF 1 (ng/dL)	109 (49 - 132)	97 (5,3 - 201)	1
nsulina (µU/mL)	8,4 (2,8 - 27,7)	4,5 (2,5 - 13,2)	0,007
Potássio (mEq/L)	4,3 (3,6 - 244)	4,5 (3,7 - 5,3)	0,211
Leptina (ng/dL)	30,6 (12,5 - 79,4)	33,65 (2,3 - 140)	0,779
FSH (mUI/L)	16,7 (2,4 - 81,4)	34 (1 - 106,8)	0,707
Lipase (U/L)	24,5 (18 - 39)	31,5 (15 - 144)	0,127
Sódio (mEq/L)	141 (134 - 150)	142 (137 - 151)	0,282
PCR (mg/L)	3,6 (0,35 - 9,3)	3,15 (0,2 - 47,7)	0,069
Peptídeo C (ng/dL)	2,4 (0,5 - 5,3)	1,7 (0,8 - 33,9)	0,107
Prolactina (ng/dL)	4,9 (1,1 - 39,4)	4 (1 - 33,9)	0,959
Globulina (g/dL)	3 (2,2 - 4,3)	2,6 (2,2 - 3,7)	0,08
Proteína Sérica Amiloide A	6,9 (2,5 - 83,2)	5,4 (3,3 - 14)	0,61
Testosterona Total (ng/dL)	33 (11 - 503)	13 (11 - 789)	0,336
FL (ng/dL)	17 (3 - 293)	5 (2 - 640)	0,631
ΓSH (mUI/L)	1,72 (0,65 - 11,73)	2,33 (0,28 - 11,5)	0,089
Γ3 (ng/dL)	112 (57 - 157)	126 (73 - 159)	0,718
Γ4 (μg/dL)	9,2 (1,08 - 10,8)	8,5 (0,78 - 11,2)	0,718
Ureia (mg/dL)	31 (18 - 54)	30 (15 - 55)	0,424

Na tabela 5, observou-se que o IMC teve influência significativa no grupo refratário, sendo maior no pós-operatório a longo prazo quando comparado ao grupo responsivo, o mesmo ocorreu com as dosagens de glicemia de jejum e HbA1c, que também tiveram uma diferença estatística significante. O perfil lipídico entre os dois grupos apresentaram diferenças na dosagem de HDL, e o grupo responsivo foi significativamente maior que o grupo refratário, já as dosagens de VLDL e triglicérides foram maiores nos grupo refratário após a cirurgia, o colesterol e LDL, apesar de maiores no grupo refratário, não apresentaram diferenças estatísticas. A amilase, apesar de estar dentro da normalidade, apresentou uma diferença estatística significante maior no grupo responsivo. As dosagens de plaquetas, complemento C3 e insulina estiveram significativamente maiores no grupo refratário, no entanto, seus valores também estavam dentro dos valores de referência.

Tabela 6 - Características clínicas dos pacientes dos grupos estáveis e não estáveis no período préoperatório.

PRÉ-OPERATÓRIO	Estáveis	Não estáveis	p valor
IMC (kg/m²)	54,05 (41,5 - 73,8)	56,75 (44,2 - 78,4)	0,495
Glicemia (mg/dL)	91,5 (69 - 98)	98,5 (74 - 105)	0,712
HbA1c (%)	5,4 (5 - 6,2)	5,4 (5,4 - 5,4)	1
Colesterol (mg/dL)	170 (101 - 237)	180 (156 - 260)	0,136
HDL (mg/dL)	45 (25 - 73)	43 (34 - 88)	0,86
LDL (mg/dL)	95,5 (44 - 168)	114,5 (58 - 180)	0,256
VLDL (mg/dL)	22 (9 - 66)	22 (10 - 37)	0,498
Triglicérides (mg/dL)	121 (47 - 332)	110 (50 - 184)	0,427
Hemoglobina (g/dL)	13 (6,7 - 16,3)	13,4 (12,4 - 14,8)	0,098
Leucócitos (mil/mm³)	6,9 (3,1 - 12,9)	8,2 (4,4 - 12,4)	0,3
Albumina (g/dL)	4,3 (3,5 - 4,8)	4,1 (3,1 - 4,7)	0,291

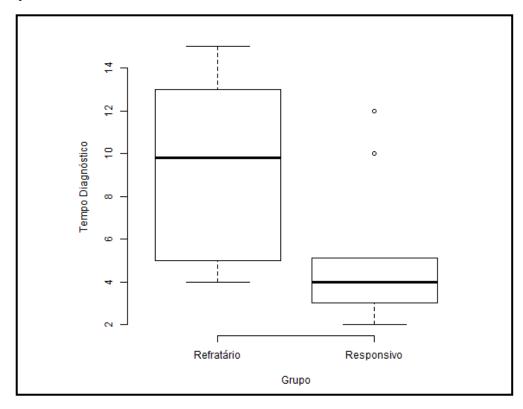
Na tabela 6, as variáveis pré-operatórias não apresentaram diferenças estatísticas significantes entre os grupos analisados, porém o IMC do grupo não estável foi maior que o grupo estável.

Tabela 7 - Características clínicas dos pacientes dos grupos estáveis e não estáveis no período pósoperatório.

PÓS-OPERATÓRIO	Estáveis	Não estáveis	p valor
IMC (kg/m²)	32,4 (22,68 - 54)	34,6 (23,3 - 40,9)	0,887
Glicemia (mg/dL)	84,5 (67 - 101)	86 (75 - 97)	0,514
HbA1c (%)	5,4 (5,1 - 5,6)	5,8 (5,7 - 6,6)	0
Colesterol (mg/dL)	178,5 (138 - 253)	194,5 (154 - 252)	0,577
HDL (mg/dL)	63,5 (45 - 110)	78,5 (58 - 108)	0,094
LDL (mg/dL)	90,5 (56 - 176)	95,5 (61 - 157)	0,973
VLDL (mg/dL)	17,5 (8 - 39)	14,5 (10 - 20)	0,198
Triglicérides (mg/dL)	86,5 (41 - 197)	68 (52 - 101)	0,182
Hemoglobina (g/dL)	12,6 (8,6 - 15,8)	11,05 (9,4 - 13,8)	0,003
Leucócitos (mil/mm³)	5,44 (3,26 - 13,3)	4,2 (3,16 - 7,76)	0,03
Albumina (g/dL)	4,3 (3,8 - 7,3)	4,3 (4 - 4,5)	0,505

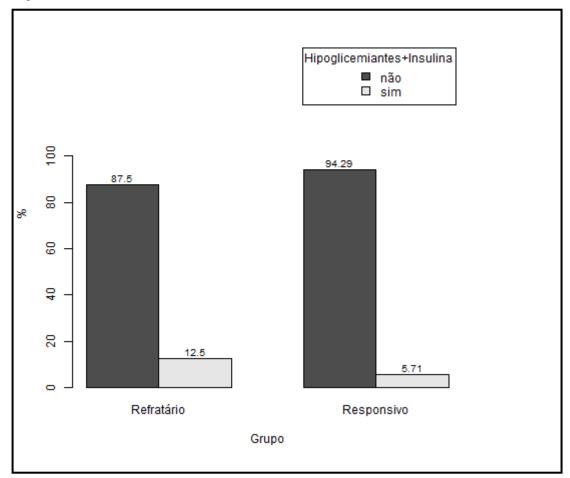
Na tabela 7, as variáveis pós-operatórias dos grupos estudados mostraram diferenças estatísticas. Podemos observar que os valores de HbA1c foram significativamente maiores no grupo não estável em relação ao grupo estável após a cirurgia. A hemoglobina e os leucócitos também se mostraram significativamente maiores no grupo estável, porém estavam dentro da normalidade.

Gráfico 1 - Tempo de diagnóstico pré-operatório *versus* pós-operatório nos grupos refratário e responsivo.



Pode-se observar, a partir do gráfico 1, que o tempo de diagnóstico no período pré-operatório teve uma diferença estatística significante entre os grupos responsivo e refratário, ter um tempo de diagnóstico maior de diabetes no período pré-cirúrgico teve uma associação ao grupo refratário (p <0,05).

Gráfico 2 - Uso de hipoglicemiantes e insulina no período pré-operatório nos grupos refratário e responsivo.



No gráfico 2, observou-se que nos pacientes que eram diabéticos no período pré- cirúrgico o consumo de hipoglicemiantes associado à insulina foi maior no grupo refratário, porém esta diferença não foi estatisticamente significante (P>0.05).

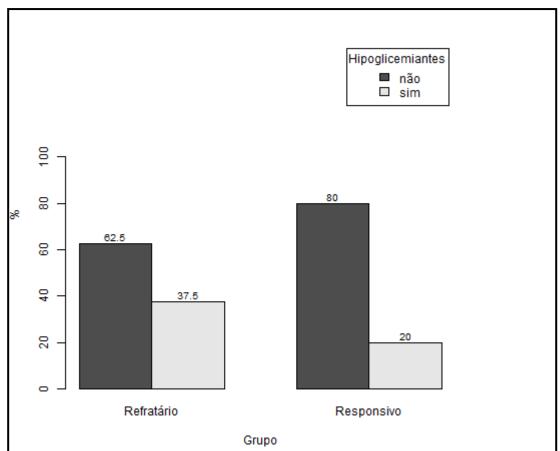


Gráfico 3 - Uso de apenas hipoglicemiantes no período pré-operatório dos grupos refratário e responsivo.

No gráfico 3, pode-se observar que, ao analisamos apenas o uso de hipoglicemiantes no período prévio à cirurgia, o grupo refratário está em maior quantidade em relação ao grupo responsivo, porém esses valores não tiveram uma diferença estatisticamente significante (P>0.05).

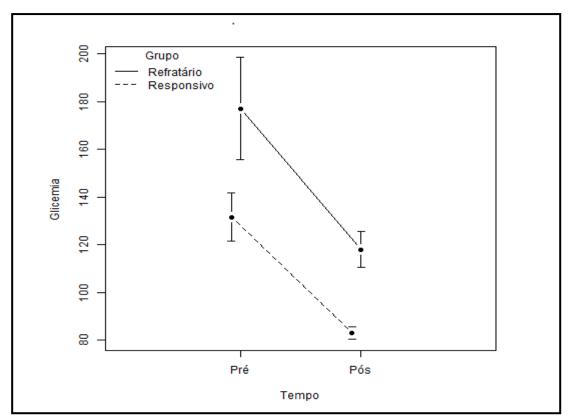


Gráfico 4 - Evolução da Glicemia de jejum no período pré-operatório *versus* pós-operatório nos grupos refratário e responsivo.

O gráfico 4 apresenta a evolução da glicemia de jejum nos períodos pré e pósoperatório dos grupos com diabetes antes da cirurgia. Pode-se observar que os dois grupos tiveram um declínio dos valores de glicemia, porém o grupo refratário, apesar da redução, ainda se manteve em níveis acima da normalidade (P>0.05).

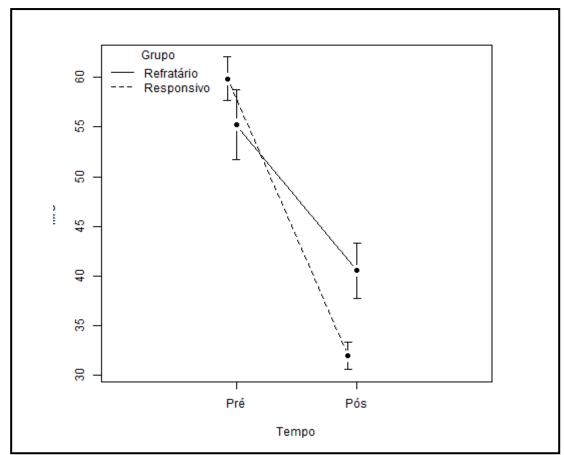


Gráfico 5 - Evolução do IMC dos grupos refratário e responsivo nos períodos pré-operatório e pós-operatório.

No gráfico 5, a partir da análise da evolução do IMC no dois períodos, pode-se observar que, dos dois grupos que tinham diabetes antes da cirurgia, o grupo responsivo tinha um IMC superior ao refratário antes da cirurgia, porém este grupo teve uma redução maior no IMC em relação ao grupo refratário (P>0.05).

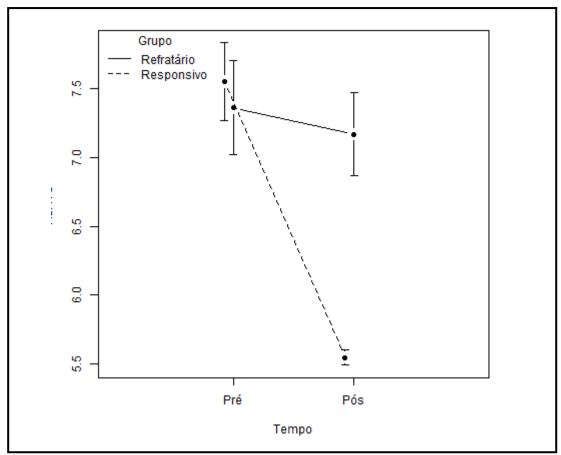


Gráfico 6 - Evolução da HbA1c nos grupos refratário e responsivo nos períodos pré-operatório *versus* pós-operatório.

O gráfico 6 apresenta a evolução da HbA1c antes e após a cirurgia nos grupos responsivo e refratário. Nesta figura, observou-se uma redução bem maior de HbA1c no grupo responsivo, ficando em níveis normais quando comparado ao grupo refratário (P>0.05).

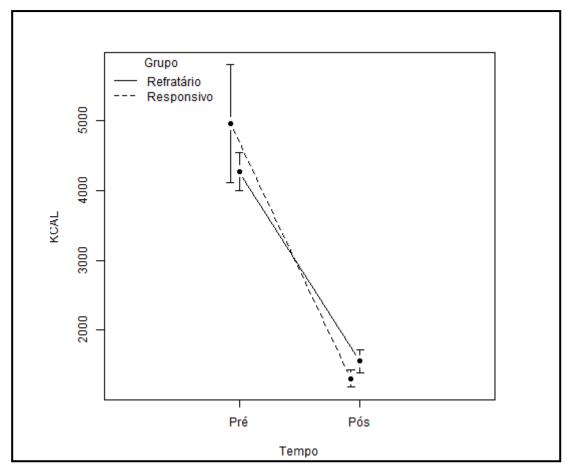


Gráfico 7 - Evolução da ingesta calórica (Kcal), dos grupos refratário e responsivo nos períodos pré e pós-operatório.

A partir do gráfico 7, podemos observar a evolução do consumo calórico antes e após a cirurgia nos grupos com diabetes prévio. O grupo responsivo ingeria mais calorias que o grupo refratário, porém, após a intervenção cirúrgica, este grupo teve uma redução de ingesta calórica menor que o refratário. Estes valores não tiveram diferenças estatísticas significantes (P>0.05).

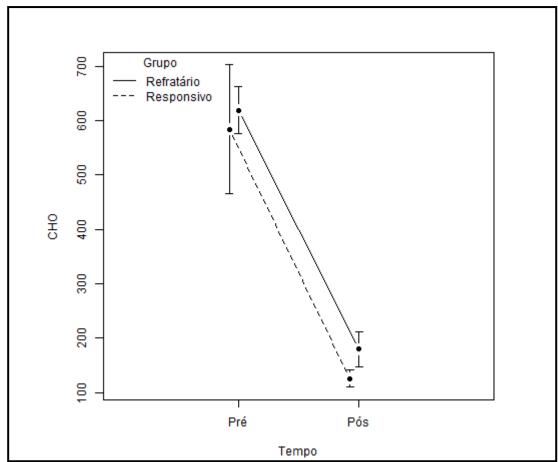


Gráfico 8 - Evolução da ingestão de carboidratos nos grupos refratário e responsivo, nos períodos pré e pós-operatório.

No gráfico 8, observou-se que a quantidade de carboidrato ingerido antes da cirurgia pelo grupo refratário foi discretamente maior que o grupo responsivo. Após a cirurgia, houve um declínio no consumo deste macronutriente, apesar disso, o grupo refratário ainda manteve-se com um consumo maior que o grupo refratário. Não houve diferença estatística significante nesta análise (P>0.05).

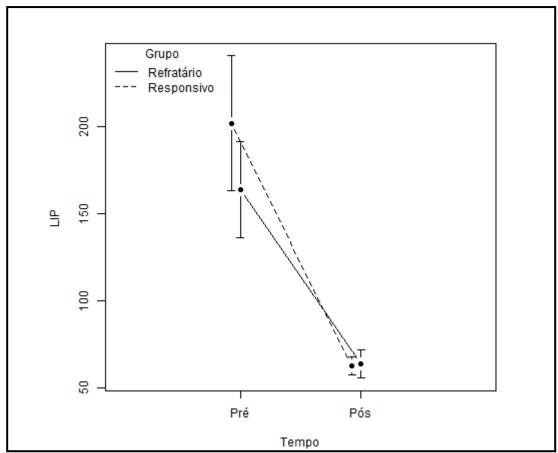


Gráfico 9 - Evolução da ingestão de lipídeo nos grupos refratário e responsivo, nos períodos pré e pós- operatório.

No gráfico 9, os pacientes do grupo responsivo apresentaram uma ingestão lipídica pré-operatória maior que o grupo refratário, entretanto, após o procedimento cirúrgico, os valores se inverteram, ficando o grupo refratário com uma ingesta lipídica discretamente maior que o grupo responsivo. Não houve diferença estatística significante entre os grupos (P>0.05).

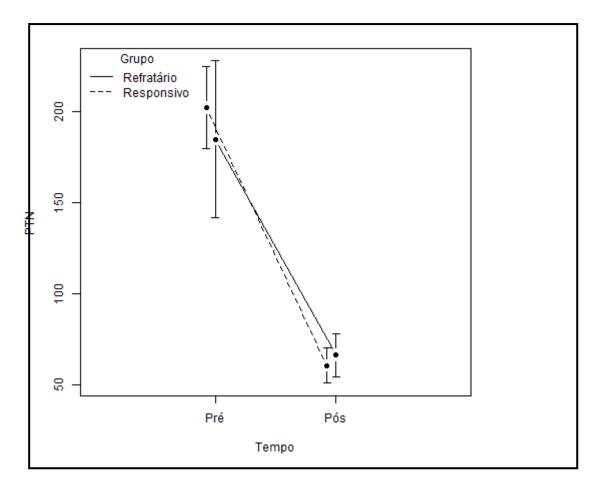


Gráfico 10 - Evolução da ingestão de proteína nos grupos refratário e responsivo, nos períodos pré e pós-operatório.

O gráfico 10 nos permite observar que a ingestão de proteínas no período préoperatório foi maior no grupo responsivo, após a intervenção cirúrgica, estes valores se mantiveram em menores proporções no mesmo grupo, ficando o grupo refratário com uma maior consumo deste macronutriente. Apesar desta diferença, estes achados não tiveram diferença estatística significante (P>0.05).

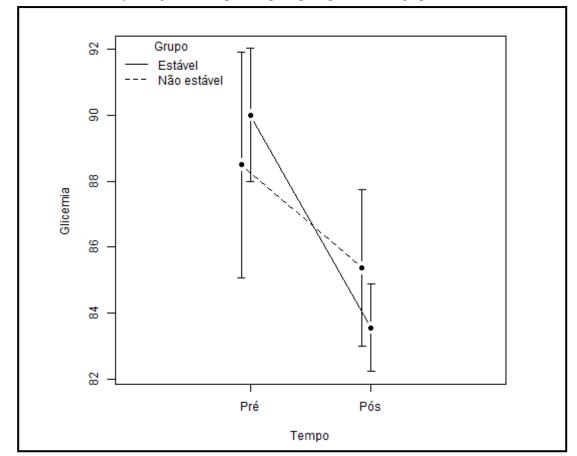


Gráfico 11 - Evolução da glicemia no período pré e pós-operatório nos grupos estáveis e não estáveis.

O gráfico 11 evidencia a evolução da glicemia de jejum antes e após a cirurgia nos grupos sem diabetes prévio. Pode-se observar que tanto o grupo estável quanto o grupo não estável tinham valores de glicemia dentro da normalidade no período préoperatório, após a cirurgia, nota-se que os valores desta dosagem se encontram menores no grupo estável, porém os dois grupos ainda permaneceram dentro dos valores de referência. Esta diferença não foi estatisticamente significante (P>0.05).

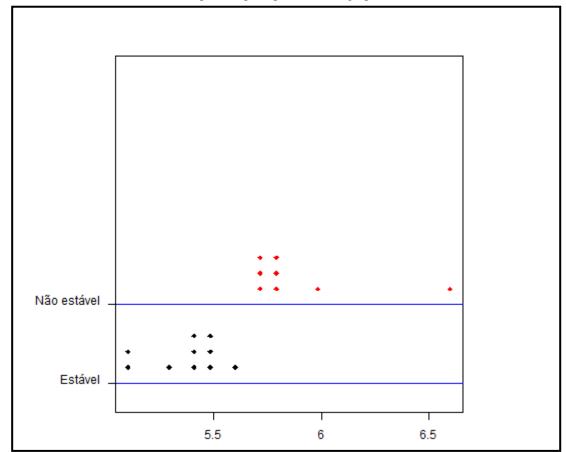


Gráfico 12 - Valores de HbA1c no período pós-operatório dos grupos estáveis e não estáveis.

No gráfico 12, podemos observar que HbA1c no pós-operatório esteve acima dos parâmetros de referência no grupo não estável. Neste grupo, consideramos como ponto de corte os valores de HbA1c \geq 5,7%, para o diagnóstico para pré-diabetes definido pela ADA (2010).

6 DISCUSSÃO

A derivação gástrica em Y de Roux tem sido eficaz no tratamento do DM2 em pacientes com índice de massa corporal acima de 35 kg/m². 32

Numerosos estudos sobre controle glicêmico pós-cirurgia bariátrica são bastante satisfatórios, comprovando a eficácia desse procedimento atuando na normalização da glicemia pouco tempo após a execução do procedimento, mantendo esse controle em médio prazo sem a necessidade de medicamentos^{33,55,80}. Entretanto, investigações com seguimento a longo prazo ainda são poucos nesta população.

Neste presente estudo, avaliamos a evolução do diabetes tipo 2 em pacientes submetidos à derivação gástrica em Y de Roux com e sem a doença no período préoperatório, e os acompanhamos a longo prazo.

No nosso estudo, foi possível observar, a partir das dosagens de hemoglobina glicada (HbA1c) e glicemia de jejum, uma taxa de remissão da doença em 66,7% dos pacientes com diabetes após a DGYR com acompanhamento médio de oito anos. Estes nossos achados concordam com os resultados de um estudo realizado por Buchwald *et al.*³², que avaliaram novecentos e oitenta e nove pacientes diabéticos com obesidade mórbida submetidos à DGYR, e relataram uma taxa de remissão de diabetes em 83,7% nos pacientes acompanhados a longo prazo.

Utilizando critérios semelhantes ao nosso estudo, DiGiorgi *et al.*⁷² analisaram quarenta e dois pacientes com diabetes no pré-operatório, por um período médio de cinco anos, e observaram uma remissão de 64% após a DGYR. Concordando com os achados da nossa presente pesquisa e com os resultados dos estudos citados anteriormente, Jimenez *et al.*⁸¹ encontraram em seu estudo uma taxa de remissão de diabetes em 66% dos pacientes acompanhados por um período médio de cinco anos após a intervenção cirúrgica.

Atualmente, existem várias hipóteses sobre os mecanismos de ação para que ocorra essa remissão do DM2 após a DGYR. Segundo Digiorgi *et al.*⁷², a remissão do DM2 acontece por três mecanismos. O primeiro é pela capacidade gástrica restrita que leva à saciedade precoce e consequente diminuição do volume das refeições.

Com essa ingesta calórica reduzida, ocorre a diminuição do *stress* da relação glicoseinsulina, requerendo uma menor produção de insulina para o controle do diabetes.

O segundo mecanismo acontece pela perda de peso, que promove o aumento da sensibilidade à insulina acompanhada por uma elevação nos níveis de adiponectina, que atua nos receptores de insulina nos tecidos periféricos, contribuindo para a melhora no controle glicêmico⁷².

O terceiro mecanismo acontece por um estímulo hormonal causado pelas células betas do pâncreas devido a uma redistribuição anatômica dos nutrientes ao longo do trato gastrointestinal, que parece ter um papel mais significativo e com maior contribuição para a melhoria do controle glicêmico dos diabetes tipo 2, melhorando a produção de insulina^{53,72}.

Baseado neste terceiro mecanismo, Rubino *et al.*⁵⁴ evidenciaram em seu estudo sobre controle glicêmico após DGYR, duas diferentes hipóteses que podem explicar estes efeitos hormonais, chamadas de hipótese do intestino proximal e hipótese do intestino distal.

A hipótese do intestino proximal refere que, quando o alimento chega no duodeno, ocorre a produção de um hormônio cuja função é inibir o efeito das incretinas, ou seja, inibir o estímulo hormonal à produção insulínica com efeito anti-incretina. Esta hipótese menciona que após a cirurgia, este efeito torna-se inativo^{82,83}.

Um estudo conduzido por Rubino *et al.*⁵⁹, para análise desta hipótese, utilizou ratos Goto-Kakizaki (GK), não obesos e com DM 2. Foram comparados ratos diabéticos com o mesmo peso sendo que alguns foram submetidos à derivação duodeno-jejunal e outros não. Verificou-se que apenas os ratos sujeitos ao procedimento apresentaram melhorias significativas na tolerância à glicose. Estes resultados sugerem que o desvio do duodeno e jejuno apresentou efeito no controle glicêmico^{59,72}.

Outro estudo semelhante analisou o efeito da derivação duodeno-jejunal em ratos diabéticos tipo 2, porém, neste estudo, todos os ratos foram sujeitos à cirurgia⁵⁴. Após a derivação, observou-se uma melhoria do controle glicêmico destes animais. No entanto, quando se restaurou a passagem dos nutrientes no duodeno, observou-se um retorno desse ao estado diabético inicial⁵⁴.

A exclusão da região proximal do intestino delgado é um ponto crítico no DM 2, sendo proposto que, nesta porção, os indivíduos susceptíveis e exageradamente estimulados por nutrientes liberam um sinal diabetogênico induzido por um fator ainda não totalmente descrito^{54,72}.

Dessa forma, os autores da hipótese do intestino proximal sugerem que a derivação gástrica em Y de Roux evita a passagem de alimentos nesta porção proximal do intestino, prevenindo o sinal diabetogênico, levando a um melhor controle metabólico e glicêmico do DM2^{82,84}.

A hipótese do intestino distal propõe que, após a DGYR, a presença precoce de nutrientes na região distal do intestino induz uma estimulação nesta porção do intestino fazendo com que ocorra uma excitação nas células L intestinais responsáveis pela produção do hormônio intestinal GLP-1 que atua no aumento da secreção de insulina, como supressor de apetite, e na proliferação das células beta pancreáticas. Assim, este hormônio pode ser responsável pela melhoria do controle glicêmico dos diabéticos tipo 2, após a intervenção cirúrgica 31,62,85,86.

Estudos que envolvem a transposição ileal apoiam esta hipótese. A presença desses nutrientes no íleo diminui a motilidade gastrointestinal, o esvaziamento gástrico, a velocidade do trânsito desde a boca até o ceco e, consequentemente, a ingestão alimentar, mecanismo conhecido como freio ileal⁸⁵. Este mecanismo neural seria mediado por hormônios produzidos no íleo como o PYY e o GLP-1⁸⁵. Segundo essa linha de raciocínio, a melhora do diabetes após a cirurgia bariátrica estaria relacionada ao intestino distal. Para confirmar essa hipótese, alguns autores propuseram a interposição de um seguimento ileal no início do jejuno e obtiveram aumento na produção de PYY e GLP-1, reforçando a teoria do freio ileal^{45,76,77}.

Essa hipótese é sustentada por outro estudo realizado com animais conduzido por Strader *et al.*⁴⁶, que realizaram uma transposição ileal em ratos, deslocando um seguimento distal do intestino delgado para uma região proximal do trato gastrointestinal. Os ratos que foram submetidos à transposição ileal foram, então, comparados com ratos que foram submetidos à transecção intestinal e reanastomose sem transposição. Os ratos que realizaram a transposição tiveram um aumento na sensibilidade à insulina quando comparados ao grupo controle.

Não é possível determinar qual dessas duas hipóteses possui maior eficácia no tratamento do DM2. Alguns autores afirmam que elas são complementares^{60,87,88}, entretanto, vários trabalhos ainda estão em andamento.

A hipótese da neoglicogênese intestinal também vem sendo alvo de pesquisas sobre os possíveis mecanismos de remissão do DM2 após a DGYR. Um estudo publicado por um grupo francês comparou os efeitos de dois tipos de cirurgia sobre o controle do DM 2, a banda gástrica e exclusão duodenal. O grupo exclusão duodenal reduziu a ingestão alimentar e aumentou a sensibilidade à insulina, avaliada pela produção endógena de glicose⁸⁹. A neoglicogênese intestinal aumentou após o procedimento de exclusão duodenal, mas não após a banda gástrica. Estes resultados nos concedem uma evidência mecânica que o rearranjo da anatomia do intestino proximal leva a um efeito benéfico na ingestão alimentar e na homeostase da glicose envolvendo a neoglicogênese intestinal, independente dos níveis de GLP-1 ou de alteração do peso. Os autores deste trabalho sugeriram a possibilidade de uma importante via aferente metabólica nos sensores hepato-portais^{89,90}.

Em um estudo experimental conduzido por Stearns *et al.*, 2009, acredita-se, ainda, que alterações nos mecanismos transportadores de glicose podem ser consideradas como um mecanismo de remissão de DM 2. Este estudo demonstrou que a exclusão duodenal provoca alterações na estrutura morfológica intestinal reduzindo significativamente o transporte de glicose com diminuição da capacidade absortiva após a DGYR. Esta pode ser a explicação na ação diabética após a exclusão da passagem de alimentos pelo intestino proximal⁹¹.

Assim sendo, a partir dos estudos citados anteriormente, sugere-se que exista uma influência anatômica do trato gastrointestinal atuando de diversas formas na remissão do DM2 após DGYR, e não apenas pela perda de peso ocasionada por uma ingesta calórica extremamente reduzida.

Por outro lado, as variáveis clínicas também possuem interesse diagnóstico e na remissão do DM2 após a DGYR.

Em nosso estudo, observou-se que a ausência de tratamento com insulina, histórico de diagnóstico de DM2 inferior a 4 anos e níveis menores de HbA1c foram variáveis características de uma melhor resposta da doença após a DGYR. Estes dados são consistentes com os resultados de um estudo realizado por Ramos-Levi *et*

al.⁹². Estes relataram que uma curta duração de diagnóstico de diabetes e ausência de insulinoterapia foram fatores preditores independentes para a remissão do DM2 em 67% dos pacientes submetidos à DGYR. Similar a esta pesquisa, Blackstone *et al.*⁹³, em seu estudo que analisou fatores pré-operatórios associados à remissão do diabetes independentes da perda de peso, mostraram, em seus resultados, que a duração do diabetes e uso de insulina foram significantes preditores usados como modelo para definir a remissão.

Concordando ainda com os nossos achados, um estudo conduzido por Hall *et al.*⁹⁴ analisaram fatores pré-operatórios preditores de remissão do DM2 após a DGYR, observaram que um curto período de duração e um melhor controle do diabetes podem predizer uma melhor taxa de remissão. Em outro estudo, realizado por Schauer *et al.*⁵⁶, estes avaliaram o efeito da DGYR no DM2 e concluíram que os pacientes com até 5 anos de diagnóstico de diabetes, dieta controlada e uma excelente perda de peso após a cirurgia também atingiram uma completa remissão do DM2.

Outros autores sugerem que a perda no excesso de peso em 31% em seis meses, e uma curta duração do diabetes no pré-operatório podem ser preditores da remissão do diabetes após a DGYR^{95,96}.

O restante dos pacientes desta presente pesquisa que não atingiram a remissão do DM2 após a cirurgia, foram chamados de refratários. Compostos por 33,3% da casuística, tiveram características diferentes ao grupo responsivo. Observou-se neste grupo, uma duração maior de diagnóstico de diabetes antes da cirurgia, em média 10 anos. Esses pacientes faziam uso de terapia medicamentosa com insulina, e tiveram uma perda de peso menor que os responsivos.

Após submeter estes achados a testes estatísticos, apenas a duração do diabetes no período pré-operatório mostrou estar associada com a não resposta à cirurgia, podendo esta ser interpretada como um fator prognóstico de não remissão da doença após a cirurgia.

Outros autores, como Jimenez *et al.*⁸¹, também encontraram, em seu estudo sobre os efeitos a longo prazo da DGYR em diabéticos, um pequeno grupo de recorrentes com uma longa duração de diabetes, altos valores nos níveis de HbA1c, uso de insulina no período pré-operatório e uma baixa perda no excesso de peso após

a DGYR a longo prazo. Assim, eles concluíram em seu estudo que estas variáveis foram fatores preditivos para a não remissão do DM2.

Em outro estudo similar realizado por Digiorgi *et al.*⁷² foram analisados 42 pacientes com DM2 submetidos à DGYR acompanhados a longo prazo e concluíram que, nos pacientes que não alcançaram a remissão da doença denominados de recorrentes, também tiveram um tempo maior de diagnóstico de DM2 prévio, faziam insulinoterapia e o IMC menor no pré-operatório foi associado ao DM2 grave no pós-operatório tardio.

Em um estudo conduzido por Hall *et al.*⁹⁴, estudaram-se fatores preditores préoperatório de diabetes após a DGYR, e sugerem que a duração pre-operatória de DM2 maior que 10 anos e pior controle glicêmico conferem uma inferior remissão em obesos diabéticos.

Neste presente estudo, a partir da análise da composição da dieta dos pacientes com diabetes no pré-operatório, observamos valores na ingestão de lipídeos acima da normalidade no momento atual, porém este achado não se associou com nenhuma outra variável que possa ser relacionada ao desfecho do DM2. Concordando com os achados deste presente estudo, Krusemam *et al.*⁹⁷ também encontraram níveis de lipídeos elevados ao analisar a dieta de pacientes pós-bariátricos em seguimento por oito anos. Em outro estudo realizado por de Torres Rossi *et al.*⁹⁸, estes avaliaram 44 mulheres submetidas à DGYR por três anos e encontraram valores de lipídeos acima valores de referência da população.

Como corolário, estes resultados estiveram diretamente ligados ao tempo de diagnóstico do DM2. Pode-se sugerir que a intervenção cirúrgica quando realizada em um período precoce da doença no organismo onde ainda existe uma maior conservação, e menor destruição de células betas promovem maiores chances de reverter o diabetes tipo 2. Por outro lado, quando a doença está em seu estágio mais avançado, ou seja, ser portador de DM2 por um período maior leva a uma progressão e piora da doença, por uma maior destruição de células beta.

Apesar disso, a não remissão do diabetes em pacientes submetidos à DGYR ainda está sendo alvo de pesquisas, pois até o momento não pode ser explicado por um mecanismo único, uma vez que há complexa interação entre mecanismos no metabolismo de patologias decorrentes do tecido adiposo, inflamação subclínica

persistente, alterações genéticas e hormonais, aqui não enfocados como grelina, GLP-1, GIP, PYY, talvez se mostrem dotados de maior valor preditivo no desfecho do diabetes.

Na população de pacientes não diabéticos no período pré-operatório deste presente estudo, encontramos de forma pioneira um pequeno número de pacientes euglicêmicos, que desenvolveram o diabetes no decorrer dos anos após a intervenção cirúrgica.

A partir das dosagens do período atual de hemoglobina glicada, verificamos que parte do grupo de pacientes considerados controles estáveis, que não possuíam alteração na glicemia, mudaram de categoria após a cirurgia, tornando-se prédiabéticos.

Atualmente, são escassos os estudos que analisaram especificamente esta população. Hoje, o que se encontrou na literatura foi um estudo de um grupo sueco Swedish Obesity Study – SOS, que avaliou a eficácia da DGYR em mais de mil pacientes acompanhados por 15 anos¹⁰⁰. Neste estudo, os autores concluíram que a DGYR atuou de forma corretiva para o DM2, pois a maioria dos pacientes com DM2 atingiu a remissão da doença após a cirurgia, e sugeriram que a DGYR poderia ser utilizada como um método de medida preventiva contra um possível aparecimento do DM2 a longo prazo, pois o grupo controle não operado teve uma piora da doença em relação ao grupo operado.

Quando se compara a progressão da doença em diabéticos não operados a longo prazo, é esperado que a doença irá progredir desfavoravelmente, e resultará em um número alto de diabéticos a longo dos anos, fornecendo, assim, uma vantagem da cirurgia ao grupo operado. Com isso, este estudo não foi apropriado para sugerir que a DGYR tem efeito preventivo para ocorrência do DM2 a longo prazo.

Este achado da nossa pesquisa representa um achado inédito, pois ele traz novos subsídios sobre a história natural com relação ao não progresso do grupo controle, apesar da adequada perda de peso.

No período pré-operatório, os novos casos não mostraram alteração glicêmica, sugerindo que uma herança genética favorável e uma conservada massa de células beta do pâncreas levaram cerca de sete anos para manifestar esta disfunção endócrina.

Essa diminuição nos benefícios da DGYR pode estar relacionada com alterações inflamatórias, imunológicas ou hormonais para esta população com diabetes que se deterioraram ou, talvez, uma maior atenuação dos benefícios cirúrgicos a longo prazo^{102,103}.

Entretanto, por não se ter dados de HbA1c, no período pré-operatório, a possibilidade de que alguns desses pacientes tivessem os níveis de HbA1c anormais não foi descartada.

Neste sentido, os resultados atuais precisam ser confirmados por investigações com um propósito mais amplo. A evolução pós-operatória, as correlações clínicas de novos casos de diabetes e os pacientes refratários para além dos cinco anos representam uma lacuna no conhecimento bariátrico atual e são essenciais para a seleção de pacientes, podendo ser marcadores de prognóstico e monitoramento de resultados desta cirurgia.

A DGYR foi um procedimento eficaz para os candidatos bariátricos que sofrem de alterações da homeostase glicídica, ocorrendo remissão do diabetes préexistente em 67,7% da nossa casuística. Grandes estudos sugerem a estabilidade desta resposta, uma década depois, no entanto, evidências conflitantes sobre os resultados a prazo mais longo ainda existem.

Atualmente, pouco se conhece sobre a ação profilática da DGYR contra o diabetes de início recente, entretanto, a normalização quase completa de tolerância à glicose tem sido relatada por até nove anos.



7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As contribuições fundamentais do presente protocolo foram duas. De um lado, por haver sido o primeiro estudo sistemático de nosso conhecimento a revelar uma população expressiva de novos casos de diabetes em enfermos euglicêmicos no préoperatório. De outro, por assinalar valores de remissão naqueles com diabetes préexistente, em proporções menores que as admitidas por outros autores. Tais achados reforçam a conveniência do acompanhamento a longo prazo, pois este seguimento tardio pode ser a variável-chave na busca de uma melhor compreensão sobre os mecanismos que envolvem a evolução do diabetes tipo 2 após a derivação gástrica em Y de Roux.

Estudos que analisem produção, depuração e resistência à insulina, reserva pancreática, hormônios gastrointestinais, como GLP-1, PYY, GIP, bem como absorção intestinal de glicose e neoglicogênese, como já apontado, poderiam aprofundar os conhecimentos e conduzir seja a seleção mais objetiva dos pacientes, seja, ainda, para um desfecho mais benéfico das operações.

8 CONCLUSÃO

- A derivação gástrica em Y de Roux induziu remissão parcial ou total em 66,7% dos pacientes com diabetes prévio;
- 2) O índice documentado, inferior ao de diversas publicações, provavelmente se deveu ao período de seguimento mais longo;
- 3) O mais longo tempo de diagnóstico de diabetes tipo 2 pré-operatória esteve associado com ausência da resposta cirúrgica;
- 4) Pacientes euglicêmicos desenvolveram diabetes após a intervenção, na proporção de 17,7%, comprovando que a proteção do procedimento bariátrico contra a instalação do diabetes tipo 2 se atenua com o passar dos anos;
- 5) Como corolário, pode-se afirmar que tanto os pacientes com a glicemia alterada quanto os euglicêmicos submetidos a uma DGYR necessitam de um seguimento a longo prazo do homeostase glicídica.

9 ANEXOS

ANEXO 1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: :		
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :		.M □ F □
DATA NASCIMENTO://		
ENDEREÇO	Nº APT	O:
BAIRRO: CIDADE .		
CEP: TELEFONE: DDD ()		
2.RESPONSÁVEL LEGAL	O: M 🗆 F 🗆	Nº
APTO: BAIRRO:		
CEP:	TELEFONE:	DDD
()		

DADOS SOBRE A PESQUISA

- 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Diabetes pós-bariatrico versus pacientes não diabéticos. Alterações fisiopatológicas e marcadores de risco cardiovascular

 2. PESQUISADOR : Joel Faintuch CARGO/FUNÇÃO : Professor Associado MS-5 INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 14477 UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Cirúrgica II -
- 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO □X RISCO MÉDIO □
RISCO BAIXO □ RISCO MAIOR □

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 18 meses

- 1 Desenho do estudo e objetivo(s) "essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo. O objetivo é verificar o seu estado geral e nutricional com ênfase na presença de diabetes e sua resolução. Serão comparadas informações sobre sua dieta, seu peso, suas doenças e seus exames laboratoriais com o risco de adquirir, manter ou curar-se do diabetes, bem como de manifestar complicações cardiovasculares que podem surgir nestas circunstâncias.
- 2 Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros; Serão utilizados questionários sobre seu estado de saúde, exame físico, perguntas sobre a dieta e exames de sangue realizados em laboratório.
- 3 Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; Os exames de sangue serão feitos mediante retirada de amostra em veia do braço, e o exame fisico e questionários serão conduzidos por profissionais capacitados. Não será realizada nenhuma administração de medicamento, operação cirúrgica, endoscopia ou qualquer outra intervenção ou procedimento invasivo.
- 4 Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3; A coleta de sangue pode ocasionar pequena dor local ou acúmulo de sangue (hematoma); Os questionários e exame físico devem durar em torno de 15-20 minutos.
- 5 Beneficios para o participante: O estudo não visa beneficios diretos para o paciente, e sim para o futuro, mostrando qual a melhor orientação a longo prazo em pacientes obesos submetidos a operação de Capella, principalmente aqueles diabéticos. No entanto todos os achados do estudo estarão ao seu alcance e poderão ajudar a orientar seu acompanhamento clínico e nutricional

- 6 Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar; Existe a alternativa de não participar do estudo, se não desejar
- 7 Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Joel Faintuch que pode ser encontrado na Avenida Enéias C. Aguiar 255, 9º andar Telefone 30697561 Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramai 26 E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.
- 8 É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- 09 Direito de confidencialidade As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
- 10 Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores; Todos os achados deste estudo poderão ser informados ao paciente caso solicitados
- 11 Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.
- 12 Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
- 13 Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Esta pesquisa será direcionada unicamente aos fins científicos a que se destina.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para

mim, descrevendo o estudo"...

Eu discuti com o Dr. Joel Faintuch sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer beneficio que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.		
Assinatura do paciente/representante legal Data/		
Assinatura da testemunha Data/		
para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.		
(Somente para o responsável do projeto)		
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.		
Assinatura do responsável pelo estudo Data/_/_		

ANEXO 2

QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS

1. IDENTIFICAÇÃO	
DATA:	
NOME:	
RGHC:	SEXO:
IDADE:	ESTADO CIVIL:
TELEFONE:	EMPREGO ATUAL:
2. DADOS CLÍNICOS	
DATA DA CIRURGIA:	
TIPO DE CIRURGIA :	
REALIZOU ALGUMA CIR. PLÁSTICA:	REGIÃO:
OUTRAS HOSPITALIZAÇÕES:	
OUTAS CIRURGIAS:	
REOPERAÇÃO BARIÁTRICA:	
3. DADOS PRÉ-CIRURGICOS	
COMORBIDADES	
HIPERTENSÃO:	DISLIPIDEMIA:
APNÉIA DO SONO:	ANGINA, INFARTO OU AVC:
ANGIOPLASTIA:	CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE:
REVASCULARIZAÇÃO CORONARIANA:	
USO DE MEDICAMENTOS:	
4. DIABETES PRÉ-OPERATÓRIO	
ERA DIABÉTICO ANTES DA CIRURGIA BARIÁTRICA?	
POR QUANTO TEMPO FOI DIAGNÓSTICADO?	
QUAIS MEDICAMENTOS USAVA?	
USAVA INSULINA?	
TEVE ALGUMA COMPLICAÇÃO DO DIABETES ?	
(Retinopatia, Insuficiência Renal, AVC, Má circulação nas perna	as)
5. DIABETES PÓS-OPERATÓRIO	
ATUALMENTE É DIABÉTICO?	
ATUALMENTE USA MEDICAMENTOS?	
ATUALMENTE USA INSULINA?	

6. DADOS ANTROPOMÉTRICOS	
ESTATURA (m²):	
PESO PRÉ-OPERATÓRIO (kg):	PESO MÍNIMO (kg):
PESO ATUAL (kg):	
IMC PRÉ-OPERATÓRIO (kg/m²):	IMC MÍNIMO (kg/m²):
IMC ATUAL (kg/m²):	
CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA ATUAL (cm):	CIRCUNFERÊNCIA DO QUADRIL ATUAL (cm):
7. DADOS DIETÉTICOS RECORDATÓRIO 24HRS DESJEJUM:	
LANCHE:	
ALMOÇO:	
LANCHE:	
JANTAR:	
CEIA:	
FREQUENCIA ALIMENTAR	
(Diário, semanal, quinzenal, nunca)	
DOCES:	FRUTAS:
LEGUMES:	VERDURAS:
LEITE/DERIVADOS:	MASSAS:
FRITURAS:	SALGADOS:
FRANGO:	CARNE:
PEIXE:	OVO:
FRIOS:	EMBUTIDOS:
REFRIGERANTE:	BEBIDA ALCOOLICA:
TEMPERO INDUSTRIALIZADO:	ÁGUA:

ANEXO 3



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa CAPPesa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16/12/2009, APROVOU o
Protocolo de Pesquisa nº 1279/09, intitulado: "DIABETES PÓS-BARIÁTRICO VERSUS
PACIENTES NÃO DIABETICOS. ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS E MARCADORES DE
RISCO CARDIOVASCULAR" apresentado pelo Departamento de
GASTROENTEROLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Prof. Dr. Joel Faintuch
Pesquisador (a) Executante: Camila Michiko Yamaguchi

CAPPesq, 21 de Dezembro de 2009

65.00

Prof. Dr. Eduardo Massad Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone; 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail:



10 REFERÊNCIAS

- 1. Winer N, Sowers JR. Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:397-405.
- 2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes- 2010. *Diabetes Care*. 2010;33(1):S11–61.
- 3. Albert KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med.* 2007;24:451-63.
- 4. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Am J Med. 2009;122:248-56.
- 5. Powell MS, Fernandez AZ, Jr. Surgical treatment for morbid obesity: the laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Clin North Am.* 2011;91:1203-122.
- 6. Tessier EJ, Eagon, JC. Surgical management of morbid obesity. *Curr Probl Surg*. 2008;45(2):68-137.
- 7. O'Leary JP. Jejunoileal bypass in the treatment of morbid obesity. *Int J Obes*. 1978;(2):191-6.
- 8. Pories WJ, MacDonald KG Jr, Flickinger EG, Dohm GL, Sinha MK, Barakat HA *et al.* Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann Surg.* 1992;215:633-42.
- 9. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KG *et al.* A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann Surg.* 1998;227:637-43; discussion 643-4.
- 10. De Paula AL, Macedo ALV, Rassi N, Vencio S, Machado CA, Mota BR *et al*. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. Surg Endosc. 2008;22(3):706-16.
- 11. Long SD, O'Brien K, MacDonald KG Jr, Leggett-Frazier N, Swanson MS, Pories WJ *et al.* Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care*. 1994;17:372-5.

- 12. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K *et al.* Bariatric surgery *versus* intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1567-76.
- 13. Sugerman HJ, Wolfe LG, Sica DA, Clore JN. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg*. 2003;237:11.751-6.
- 14. Santry HP, Gillen DL, Lauderdale DS. Trends in bariatric surgical procedures. *JAMA*. 2005;294:1909-17.
- 15. Balsiger BM, Kennedy FP, Abu-Lebdeh HS *et al.* Prospective evaluation of Roux-en-Y gastric bypass as primary operation for medically complicated obesity. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(7):673-80.
- 16. Woodward H. Bariatric surgery options. Crit Care Nurs Q. 2003;26(2):89-100.
- 17. Magro D, Geloneze B *et al.* Long-term weight regain after gastric bypass: a 5-year prospective study. *Obes Surg.* 2008;18(6):648-51.
- 18. Wild S, Roglic G, Green A *et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
- 19. Hossain P, Kawar B, and Nahas M. Obesity and diabetes in the developin world a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007;356:213-5.
- 20. Narayan KM, Boyle JP, Geiss LS *et al*. Impact of recente increase in incidence on future diabetes burden: U.S. 2005–2050. *Diabetes Care*. 2006;29:2114-6.
- 21. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/sala-de-noticias/2116-sao-12-milhoes-de-diabeticos-no-brasil, [Acesso em 08 de junho de 2012].
- 22. Disponível em http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/4957/162/pesquisa-aponta-que-diabetes-emaior-em-mulheres.html. [Acesso em: 10 de Maio de 2012].
- 23. Disponível em: http://dab.saude.gov.br/docs/publicações/cadernos_a_b/ abcad16.pdf. [Acesso em: 4 Maio de 2012].
- 24. Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted? *J Intern Med.* 2000;247(3):301-10.
- 25. Duran RB, Soler ZG, Santos BO, Morraye MA. Caracterização das condições de vida e saúde dos indivíduos diabéticos tipo II em uma Unidade de Saúde da Família Votuporanga, SP. *Investigação*. 10(2):S23-30.

- 26. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: The International Diabetes Federation Consensus Workshop. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1798.
- 27. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 90(1):10-4.
- 28. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes*. A. Araújo Silva Farmacêutica. 3. ed. São Paulo: Itapevi; 2009.
- 29. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. Rio de Janeiro: Diagrafic Editora; 2003.
- 30. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes.* diabetes care. 2013 supplement 1, January;36.
- 31. Arroyo K, Kini SU, Harvey JE, Herron DM. Surgical therapy for diabesity. Mt Sinai, *J Med.* 2010;77:418-30.
- 32. Buchwald H, Avidor Y, Braunwold E, Jensen M, Pories WJ, Fahrbach K *et al.* Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724-37.
- 33. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM *et al.* Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995;222:339-50.
- 34. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings D. Metabolic surgery to treat type 2 Diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med*. 2010;61:393-411.
- 35. Doherty C. Vertical banded gastroplasty. *Surg Clin North Am.* 2001;81(5):1097-112.
- 36. De Maria EJ. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding. *Surg Clin North Am.* 2001;81(5):1129-44.
- 37. Faintuch J, Matsuda M, Cruz ME *et al.* Severe proteincalorie malnutrition after bariatric procedures. *Obes Surg.* 2004;14(2):175-81.
- 38. O'Brien PE, Dixon, JB. Lap-band: Outcomes and results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2003;13:265-70.
- 39. Chapman A, Kiroff G, Game P. Laparascopic adjustable gastric banding in the treatment of obesity: a systematic literature review. *Surgery*. 2004;135(3):326-51.

- 40. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):547-9.
- 41. Mancini MC. Noções fundamentais diagnóstico e classificação da obesidade. In: Garrido Júnior AB, Ferraz EM, Barroso FL, *et al. Cirurgia da obesidade*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2006
- 42. Westling A, Gustavsson S. Laparoscopic vs open Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized trial. *Obes Surg.* 2001;11(3):284-92.
- 43. Balsiger BM, Kennedy FP, Abu-Lebdeh HS *et al.* Prospective evaluation of Roux-en-Y gastric bypass as primary operation for medically complicated obesity. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(7):673-80.
- 44. Korner J *et al.* Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2005;90(1):359-65.
- 45. Santry HP, Gillen DL, Lauderdale DS. Trends in bariatric surgical procedures. *JAMA*. 2005;294(15):1909-17.
- 46. Mancini M, Geloneze B, Salles JE, de Lima Gomes J, Carra M. *Tratado de obesidade*. Itapevi, SP: AC Farmacêutica; 2010.
- 47. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM *et al.* Biliopancreatic diversion: two decades of experience. In: Deitel M, Cowan SM, *et al. Update: surgery for the morbidly obese patient.* Toronto, Canada: FD-Communications Inc; 2000:227-58.
- 48. Fruhbeck G, Diez-Caballero A, Gil MJ *et al*. The decrease in plasma ghrelin concentrations following bariatric surgery depends on the functional integrity of the fundus. *Obes Surg*. 2004:14(5):606-2.
- 49. Marceau P, Biron S, Hould FS *et al.* Duodenal switch: Long-term results. *Obes Surg.* 2007;17:1421-30.
- 50. Hess DS, Hess DW, Oakley RS. The biliopancreatic diversion with the duodenal switch: results beyond 10 years. *Obes Surg.* 2005;15(3):408-16.
- 51. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Poories WJ, *et al.* Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122:248-56.
- 52. Wickremesekera K, Miller G, Naotunne TD *et al*. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study. *Obes Surg*. 2005;15:474-81.

- 53. Thaler, J. P. e Cummings, D. E. Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology*. 2009;150(6):2518-25.
- 54. Rubino F, Forgione A, Cummings DE *et al.* 2006. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg.* 2006;244:741-49.
- 55. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P *et al.* The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg.* 2004;240:236-42.
- 56. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G *et al.* Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003;(238):467-84.
- 57. Laferrére B, Teixeira J, McGinty J *et al*. Effect of weight loss by gastric bypass surgery *versus* hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2479-85.
- 58. Cummings DE, Overduin J, Shannon MH *et al.* Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1:358-68.
- 59. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg.* 2004;239:1-11.
- 60. Patriti A, Aisa MC, Annetti C *et al*. How the hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and beta-cell function in Goto-Kakizaki rats through an enhanced proglucagon gene expression and L-cell number. *Surgery*. 2007;142:74-85.
- 61. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ *et al.* Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. Am *J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:E447-53.
- 62. Rubino F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Bariatr Surg*. 2006;9:497-507.
- 63. Le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V *et al.* Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg.* 2006;243(1):108-14.

- 64. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T *et al.* Liraglutide significantly improves glycemic control, and lowers body weight without risk of either major or minor 100 hypoglycemic episodes in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55:A27-8.
- 65. Kashyap SR, Gatmaitan P, Brethauer S, Shauer P. Bariatric surgery for type 2 diabetes: Weighing the impact for obese patients Cleveland Clinic. *J Med.* 2010;77(7):468-76.
- 66. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1594-602.
- 67. Cummings DE, Shannon MH. Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2999-300.
- 68. O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB, Dixon JB. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. Obes Surg. 2006;16:1032-1040.
- 69. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M *et al.* Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351:2683-93.
- 70. White S, Brooks E, Jurikova L, Stubbs RS. Long-term outcomes after gastric bypass. *Obes Surg.* 2005;15:155-63.
- 71. Chikunguo SM, Wolfe LG *et al.* Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2010 June;6(3):254-59.
- 72. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, Milone L, Schrope B, Olivero- Rivera L *et al.* Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6:249-253.
- 73. Kadera BE, Lum K, Grant J, Pryor AD, Portenier DD, DeMaria EJ. Remission of type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass is associated with greater weight loss. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5:305-9.
- 74. Purnell JQ, Flum DR. Bariatric surgery and diabetes: who should be offered the option of remission? *JAMA*. 2009;301:1593-5.
- 75. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010;33(1):S11-S61.
- 76. *Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA UNICAMP*. 4. ed. rev. e ampl. Campinas: NEPA- UNICAMP; 2011. 161 p.

- 77. Gibson RS. *Principles of nutritional assessment*. New York: Oxford University Press; 1990.
- 78. Chumlea WC, Guo S, Vellas B, Guigoz Y. Techniques of assessing muscle mass and function for epidemiological studies of the elderly. *J Gerontol*. 1990;50-A:45-52.
- 79. Chilima DM, Ismail SJ. Anthropometric characteristics of older people in rural Malawi. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:643-9.
- 80. Torquati A, Lufti R, Abumrad N *et al.* Is Roux en Y gastric bypass surgery the most effective treatment for type 2 diabetes mellitus in morbidly obese patients? *J Gastrointest Surg.* 2005;9 (8):1112-6.
- 81. Jiménez A, Casamitjana R, Flores L *et al.* Long-term effects of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus in morbidly obese subjects. *Ann Surg.* 2012;256:1023-9.
- 82. Bose M, Oliván B, Teixeira J, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Do incretins play a role in the remisson of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: what are the evidences? *Obes Surg.* 2009;19:217-29.
- Knop FK. Resolution of type 2 diabetes following gastric by-pass surgery: involvement of gut-derived glucagon and glucagonotropic signalling. *Diabetol.* 2009;52:2270-6.
- 84. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J *et al*. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;229:316-23.
- 85. Le Roux CW, Bloom SR. Why do patients lose weight after Roux-en-Y gastric bypass? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):591-2.
- 86. Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, Iqbal N. Narrative review: effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2009;150:94-103.
- 87. Cummings DE. Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33 Suppl 1:S33-40.
- 88. Robinson MK. Surgical treatment of obesity weighing the facts. *N Engl J Med.* 2009;361(5):520-1.
- 89. Mithieux G, Andreelli F, Magnan C. Intestinal gluconeogenesis: key signal of central control of energy and glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12:419-23.

- 90. Troy S, Soty M, Ribeiro L, Laval L, Migrenne S, Fioramonti X *et al.* Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass by not after gastric lap-band in mice. *Cell Metabolism.* 2008,8:201-11.
- 91. Stearns AT, Balakrishnan A, Tavakkolizadeh A. Impact of Roux-en-Y gastric bypass surgery on rat intestinal glucose transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009; 297(5):G950-7.
- 92. Ramos-Levi A, Sanchez-Pernaute A, Matia P, Cabrerizo L, Barabash A, Hernandez C *et al.* Diagnosis of diabetes remission after bariatic surgery may be jeopardized by remission criteria and previous hypoglycemic treatment. *Obes Surg.* 2013;23(10):1520-6.
- 93. Blackstone R, Bunt JC, Cortés MC, Sugerman HJ: Type 2 diabetes after gastric bypass: remission in five models using HbA1c, fasting blood glucose, and medication status. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8:548-55.
- 94. Hall TC, Pellen MG, Sedman PC *et al.* Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity. *Obes Surg.* 2010;20:1245-50.
- 95. Parikh M, Ayoung-Chee P, Romanos E *et al.* Comparison of rates of resolution of diabetes mellitus after gastric banding, gastric by-pass and biliopancreatic diversion. *J Am Coll Surg.* 2007;205(5):631-5.
- 96. Dolan K, Bryant R, Fielding GA. Treating diabetes in the morbidly obese by laparoscopic gastric banding. *Obes Surg.* 2003;13(3):439-43.
- 97. Kruseman M, Leimgruber A, Zumbach F, *et al.* Dietary, weight, and psychological changes among patients with obesity, 8 years after gastric bypass. *J Am Diet Assoc.* 2010;110:527-34.
- 98. De Torres Rossi RG, Dos Santos MT, De Souza FI, De Cássia, de Aquino R, Sarni RO. Nutrient intake of women 3 years after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2012;22(10):1548-53.
- 99. Sarwer DB, Wadden TA, Moore RH *et al.* Preoperative eating behavior postoperative dietary adherence and weight loss following gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4:640-6.
- 100. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden A, Bouchard C, Carlsson B *et al.* Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2012;367(8):695-704.
- 101. Petrie JR, Pearson ER, Sutherland C. Implications of genome wide association studies for the understanding of type 2 diabetes pathophysiology. *Bioche Pharmacol.* 2011;81:471-7.

- 102. Hussain A, Mahmood H, El-Hasani S. Can Roux-en-Y gastric bypass provide a lifelong solution for diabetes mellitus? *Can J Surg.* 2009;52:E269–75.
- 103. Lee HC *et al*. Early changes in incretin secretion after laparoscopic duodenal-jejunal bypass surgery in type 2 diabetic patients. *Obes Surg*. 2010;20(11):1530-5.