

GUILHERME HENRIQUE PEIXOTO DE OLIVEIRA

**Efeitos metabólicos da reepitelização mucosa duodenal
endoscópica em pacientes diabéticos não
insulinodependentes: revisão sistemática e metanálise**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães
Hourneaux de Moura

**São Paulo
2023**

GUILHERME HENRIQUE PEIXOTO DE OLIVEIRA

**Efeitos metabólicos da reepitelização mucosa duodenal
endoscópica em pacientes diabéticos não
insulinodependentes: revisão sistemática e metanálise**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães
Hourneaux de Moura

**São Paulo
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Guilherme Henrique Peixoto
Efeitos metabólicos da reepitelização mucosa
duodenal endoscópica em pacientes diabéticos não
insulinodependentes : revisão sistemática e
metanálise / Guilherme Henrique Peixoto Oliveira. --
São Paulo, 2023.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Duodeno 2.Diabetes mellitus
3.Esteatose hepática 4.Metanálise

USP/FM/DBD-182/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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 Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Reepitelização Mucosa Duodenal Endoscópica.....	4
2 OBJETIVO.....	6
3 MÉTODOS	8
3.1 Desenho de Estudo	9
3.2 Protocolo de Registro	9
3.3 Critérios de Elegibilidade.....	10
3.3.1 Critérios de inclusão.....	10
3.3.2 Critérios de exclusão.....	10
3.4 Desfechos	11
3.5 Métodos de Pesquisa para Identificação dos Estudos	11
3.5.1 Fonte de informações/bases de dados	11
3.5.2 Estratégias de busca.....	12
3.6 Seleção dos Estudos e Coleta de Dados	12
3.6.1 Seleção dos estudos.....	12
3.6.2 Coleta de dados	13
3.7 Avaliação da Qualidade da Evidência e Risco de Viés dos Estudos Incluídos	13
3.7.1 Análise do Risco de Viés.....	13
3.7.2 Análise da Qualidade da Evidência.....	14
3.8 Análise de Dados	15
3.8.1 Síntese dos dados.....	15
3.8.2 Análise de heterogeneidade.....	15
4 RESULTADOS.....	16
4.1 Seleção de Estudos.....	17
4.2 Avaliação do Risco de Viés	20
4.3 Resultados	20
4.3.1 Impacto na Hemoglobina Glicada	20
4.3.1.1 HbA1C após 3 meses	20
4.3.1.2 HbA1C após 6 meses	21
4.3.2 Glicemia em Jejum.....	21
4.3.3 Perda de Peso	22
4.3.3.1 Perda de peso após 3 meses	22
4.3.3.2 Perda de peso após 6 meses	22
4.3.4 Alanina Aminotransferase	23
4.3.4.1 ALT após 3 meses	23

4.3.4.2	ALT após 6 meses	23
4.3.5	Esteatose hepática.....	24
5	DISCUSSÃO	25
6	CONCLUSÃO	32
7	ANEXOS	34
8	REFERÊNCIAS.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	- Alanina aminotransferase
BVS	- Biblioteca Virtual em Saúde
COCHRANE	- <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
DM2	- Diabetes mellitus tipo 2
DMR	- Reepitelização mucosa duodenal
EMBASE	- <i>Excerpta Medical dataBASE</i>
GIP	- Peptídeo inibidor gástrico
GRADE	- <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HbA1C	- Hemoglobina glicada elevada
I ²	- Inconsistência
IMC	- índice de massa corporal
LILACS	- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	- <i>Medical Literature and Retrieval System Online</i>
NAFLD	- Doença hepática gordurosa não alcoólica
NASH	- Esteatohepatite não alcoólica
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalysis</i>
PROSPERO	- <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RM-PDF	- Ressonância magnética com fração de gordura por densidade de prótons
TEMB	- Terapias endoscópicas metabólicas e bariátricas
χ ²	- Qui-quadrado de Person

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - HbA1C após 3 e 6 meses da DMR.....	21
Gráfico 2 - Glicemia de jejum após 6 meses da DMR.....	22
Gráfico 3 - Peso após 3 e 6 meses da DMR	23
Gráfico 4 - Alanino aminotransferase após 3 e 6 meses da DMR	24
Gráfico 5 - Gordura hepática após 3 meses da DMR	24

RESUMO

Oliveira GHP. *Efeitos metabólicos da reepitelização mucosa duodenal endoscópica em pacientes diabéticos não insulino dependentes: revisão sistemática com metanálise* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução e objetivo: a reepitelização mucosa duodenal (DMR) é uma nova terapia endoscópica metabólica e bariátrica (TEMB) que emergiu nos últimos anos. Ela se utiliza do duodeno para obter melhor controle glicêmico e perda de peso. Esse estudo tem por objetivo avaliar de maneira crítica e sistemática o impacto metabólico dessa nova intervenção endoscópica.

Métodos: foram realizadas buscas nas bases Medline (Pubmed); Cochrane library; EMBASE e LILACS utilizando MeSH terms, sem limites de ano e/ou língua, de acordo com o PRISMA. Alterações nos desfechos pré-estabelecidos foram avaliados por meio de modelos de efeitos aleatórios, computando as diferenças médias ponderadas (MD) e intervalos de confiança (IC) de 95% correspondentes entre as características metabólicas pré e pós-procedimento. **Resultados:** quatro estudos foram selecionados para análise qualitativa e quantitativa. DMR demonstrou alterações metabólicas glicêmicas e hepáticas benéficas em pacientes com diabetes tipo 2 não insulino dependente (DM2) após 3 e 6 meses o procedimento. **Conclusão:** DMR pode ser usada como um tratamento alternativo no controle glicêmico de curto prazo e para reduzir a esteatose hepática em pacientes não insulino dependentes. Registro PROSPERO: CDR42020191800.

Descritores: Duodeno; Diabetes mellitus; Esteatose hepática; Metanálise.

ABSTRACT

Oliveira GHP. *Metabolic effects of endoscopic duodenal mucosal resurfacing in non-insulin dependent diabetic patients: a systematic review and meta-analysis* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Introduction and aims: duodenal mucosal resurfacing (DMR) is an innovative endoscopic bariatric and metabolic therapy (EBMT) emerging in recent years. It uses the duodenum to achieve better glycemic and weight control. This study aimed to evaluate in a critical and systematic way the metabolic effects of this procedure. **Methods:** electronic searches were performed evaluating the DMR procedure based on predefined inclusion and exclusion criteria. Changes in measured outcomes were evaluated using random-effects models by computing weighted mean differences (MD) and corresponding 95% CIs between pre-and post-procedure metabolic characteristics. **Results:** four studies were selected for qualitative and quantitative analysis. DMR demonstrated beneficial glycemic and hepatic metabolic effects among patients with non-insulin dependent type 2 diabetes (T2D) at 3- and 6-months post-procedure. **Conclusion:** DMR may be used as an alternative treatment for short-term glycemic control and to reduce hepatic steatosis in non-insulin-dependent. PROSPERO Registry: CDR42020191800.

Descriptors: Duodenum; Diabetes mellitus; Fatty liver; Meta-analysis.

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de obesidade e disfunção metabólica está aumentando rapidamente nas últimas décadas. Aproximadamente 650 milhões de adultos são considerados obesos, sendo que mais da metade desses indivíduos vive com alguma comorbidade associada à obesidade, como resistência insulínica e diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹⁻⁴. É importante ressaltar que tanto a obesidade quanto a resistência à insulina, embora possam ocorrer de maneira distinta, compartilham uma patogênese em comum⁵. Mais da metade dos indivíduos com DM2 têm índice de massa corporal (IMC) acima de 30 kg/m² com a literatura demonstrando que o risco de desenvolver DM2 aumenta em 7,5% para cada quilograma de peso em excesso ganho^{6,7}.

Dada a fisiopatologia compartilhada, estratégias como cirurgias bariátricas, desenvolvidas com o objetivo de proporcionar perda ponderal, também demonstraram grandes benefícios no metabolismo da insulina e no tratamento de doenças metabólicas⁸⁻¹¹. Duas teorias (*Foregut* e *Hindgut*) envolvendo o efeito incretina e anti-incretina ajudam na compreensão da resposta metabólica e neuro-hormonal relacionada à obesidade e suas comorbidades associadas.

Incretinas são hormônios produzidos por células enteroendócrinas em resposta ao aumento da concentração de carboidratos no lúmen intestinal. Esses hormônios estimulam a secreção de insulina pelas células beta

pancreáticas (efeito incretina). As duas principais incretinas são o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o peptídeo inibidor gástrico (GIP). Enquanto o GLP-1 é produzido pelas células L da mucosa intestinal, principalmente no íleo e cólon, o GIP é produzido pelas células K da mucosa duodenal e porção proximal do jejuno¹². Devido ao efeito incretina, pessoas saudáveis são capazes de manter uma concentração plasmática de glicose estável¹³. Se teoriza que existam um ou mais fatores anti-incretina que previnem a ocorrência de hipoglicemia, por contrabalançar o efeito das incretinas.

A teoria do intestino anterior (*Foregut*) presume que o intestino delgado desempenha um papel central na homeostase energética e o DM2 seria consequência de um estímulo anti-incretina exacerbado¹⁴. O entendimento disso é fundamental, pois essa teoria pressupõe que a exclusão ou ablação do duodeno da absorção de nutrientes reduz a sinalização anti-incretina melhorando a regulação glicêmica^{10,11}. Já a teoria do intestino posterior (*Hindgut*), parte do racional que a transferência direta de nutrientes para o intestino delgado distal estimula a secreção de incretinas, aumentando a produção de insulina. Com base nesses mecanismos, as cirurgias que manipulam o intestino delgado, desempenha um papel central na homeostase metabólica, principalmente no que concerne à modulação dos níveis glicêmicos¹⁵⁻¹⁸.

Apesar da eficácia do *bypass* gástrico em Y-de-Roux e outras intervenções cirúrgicas bariátricas, a natureza invasiva e a baixa aceitação entre pacientes, limitam sua aplicabilidade como opção de tratamento universal. Assim como no campo cardiovascular, que desenvolveu

alternativas menos invasivas para a cirurgia cardíaca aberta, como a manipulação valvar e o implante de *stents* coronarianos por via percutânea, recentemente, os procedimentos endoscópicos minimamente invasivos surgiram como opções às intervenções cirúrgicas bariátricas. Esses procedimentos são conhecidos como terapias endoscópicas metabólicas e bariátricas (TEMBs).

1.1 Reepitelização Mucosa Duodenal Endoscópica

A reepitelização mucosa duodenal (DMR) endoscópica é uma modalidade de TEMBs ainda em fase de estudos que utiliza um cateter para realizar ablação da mucosa duodenal na região pós-papilar.

A técnica parte do posicionamento de um cateter balão desinsuflado no duodeno entre a papila e o ligamento de Treitz. Após a insuflação desse balão é realizada injeção de salina 0,9% na submucosa e em seguida é efetuada a ablação hidrotérmica, por utilizar uma bomba que circula água quente e fria. Este processo de injeção e ablação pode ser repetido diversas vezes em uma única sessão de tratamento até que a área duodenal desejada de reepitelização seja alcançada. Ao contrário das demais TEMBs que objetivam a perda de peso a DMR tem o efeito primário no metabolismo glicêmico. O dispositivo disponível se chama *Revita* (Fractyl Laboratories, Lexington, MA, United States).

O primeiro caso de DMR utilizando o sistema *Revita* ocorreu em 2013 em um estudo fase 1 sendo publicado posteriormente em 2016¹⁹. O racional foi baseado em evidências experimentais que demonstram os efeitos no

metabolismo glicêmico que a cirurgia de *bypass* possui destacando a importância do intestino delgado, particularmente o duodeno, na fisiologia e fisiopatologia da homeostase glicêmica^{10,20}. Anatomicamente, o duodeno é o primeiro local de reconhecimento e absorção de nutrientes no momento da ingestão alimentar. Observações em modelos animais e humanos revelam que a mucosa duodenal exibe hipertrofia anormal e hiperplasia endócrina na presença de diabetes²¹. As observações descritas anteriormente embasaram uma técnica que atua na superfície da mucosa duodenal para o tratamento de doenças metabólicas sem a necessidade de uma alteração anatômica permanente, como no caso da cirurgia bariátrica.

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar qual o impacto metabólico exercido pela reepitelização mucosa duodenal endoscópica em pacientes diabéticos não insulíndependentes.

3 MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo A).

3.1 Desenho de Estudo

Esta é uma revisão sistemática com metanálise baseada na metodologia da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e também baseado no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalysis* (PRISMA)²², avaliando os efeitos metabólicos da realização da DMR em pacientes com índices glicêmicos inadequados.

3.2 Protocolo de Registro

O protocolo de estudo foi registrado na base de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob o número de registro CRD42020191800, do Centro de Revisões e Disseminação (*Center for Reviews and Dissemination*), da Universidade de York (Inglaterra), onde o mesmo pode ser acessado e visitado no site a seguir: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020191800.

3.3 Critérios de Elegibilidade

Estudos avaliando o procedimento de reepitelização mucosa duodenal endoscópica com o dispositivo *Revita* (Fractyl Laboratories, Lexington, MA, Estados Unidos) em pacientes diabéticos não dependentes de insulina.

3.3.1 Critérios de inclusão

Estudos em pacientes adultos, com hemoglobina glicada (HbA1C) elevada ($\geq 7,5\%$) não dependentes de insulina.

3.3.2 Critérios de exclusão

Estudos avaliando o procedimento (DMR) em pacientes:

- Menores de 18 anos ou maiores que 75 anos.
- Com diabetes mellitus tipo 1.
- Com história prévia de cetoacidose diabética.
- Em uso de insulina ou qualquer medicação hipoglicemiante injetável.
- Gestantes.

Estudos com duplicação na população, técnica de ablação duodenal diferente da hidrotermal. Por fim, estudos com dados insuficientes, como artigos de revisão, editoriais e cartas de correspondência que não relataram dados independentes.

3.4 Desfechos

Desfecho primário: Impacto glicêmico da DMR, definido como, alterações na glicemia em jejum e HbA1C após o procedimento.

Desfechos secundários: Alterações no peso corpóreo total e em parâmetros hepáticos, como enzimas e esteatose hepática mensurada por ressonância magnética com fração de gordura por densidade de prótons (MRI-PDFF), após o procedimento.

3.5 Métodos de Pesquisa para Identificação dos Estudos

Foi realizada uma extensa busca na literatura, incluindo bases de dados eletrônicas e literatura cinzenta, como também referências de artigos, livros e *abstracts*. Não foi imposto nenhum tipo de restrição nas buscas quanto à data de publicação e ao idioma em que o estudo foi publicado.

3.5.1 Fonte de informações/bases de dados

Buscas eletrônicas na literatura foram realizadas utilizando as bases de dados *Medical Literature and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Excerpta Medical dataBASE* (EMBASE), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (COCHRANE), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) (via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]) e literatura cinzenta (literatura não controlada pelos principais meios de publicação, como teses de mestrado e doutorado, além de capítulos de livros).

Além de artigos originais, foram pesquisados resumos e apresentações relacionados a DMR apresentadas nos principais encontros científicos.

3.5.2 Estratégias de busca

A estratégia de busca aplicada nas plataformas foi: endoscopic mucosal resection OR resurfacing OR DMR OR hydrothermal AND diabetes.

3.6 Seleção dos Estudos e Coleta de Dados

3.6.1 Seleção dos estudos

Dois pesquisadores independentes (GHPO e DTHM) revisaram todos os títulos e resumos de cada artigo de forma individual após a remoção dos trabalhos duplicados. Os artigos considerados relevantes foram selecionados para a leitura completa de cada trabalho. A decisão final da seleção dos estudos foi definida por critérios de inclusão e exclusão pré-determinados. Qualquer desacordo na seleção dos trabalhos entre os pesquisadores, foi resolvido por um terceiro pesquisador (EGHM).

3.6.2 Coleta de dados

A extração de dados dos trabalhos selecionados ocorreu após discussão e comum acordo entre os pesquisadores sobre quais artigos incluir na revisão sistemática. A coleta dos dados foi feita de forma independente pelos dois autores principais previamente citados, e computada em formulários e tabelas padronizados.

Foram coletados dados sobre as características dos estudos, número de pacientes incluídos, desenho dos estudos, ano de publicação, características da população estudada, bem como tempo de seguimento (*follow-up*) pós-DMR. Adicionalmente, quando a casuística de uma mesma instituição foi utilizada em mais de uma publicação, somente o estudo mais recente foi incluído.

3.7 Avaliação da Qualidade da Evidência e Risco de Viés dos Estudos Incluídos

3.7.1 Análise do Risco de Viés

A análise do risco de viés para estudos observacionais não randomizados foi obtida pela utilização da ferramenta de avaliação crítica *non-randomized intervention studies* (ROBINS-I)²³. Este questionário abordar as características pré-intervenção, na intervenção e pós-intervenção do estudo. Com base nas respostas às perguntas, os julgamentos para cada domínio de viés e para o risco geral de viés podem ser classificados em viés 'Baixo', 'Moderado', 'Sério' ou 'Crítico'.

A análise do risco de viés para estudos observacionais randomizados foi obtida através da aplicação do escore JADAD²⁴. Este questionário é composto por itens que avaliam a randomização, cegamento dos participantes e pesquisadores.

3.7.2 Análise da Qualidade da Evidência

A qualidade da evidência de cada estudo elegível foi avaliada pelos revisores através da utilização dos padrões determinados pelo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), utilizando o software GRADEpro de ferramentas de desenvolvimento de diretrizes (McMaster University, 2015; Evidence Prime, Inc., Ontario, Canada)²⁵. Sendo avaliada por meio de cinco critérios que remetem as possíveis limitações de cada estudo, dentre eles: limitações metodológicas (risco de viés), inconsistência, avaliação indireta (*indirectness*), imprecisão e viés de publicação. A análise dos cinco critérios descritos foi feita para cada desfecho. A qualidade de evidência para cada desfecho (nível de certeza) pode ser graduada como muito baixa, baixa, moderada e alta²⁵.

3.8 Análise de Dados

3.8.1 Síntese dos dados

Quando os estudos eram homogêneos e seus dados estavam disponíveis, os resultados foram agrupados e sumarizados na forma de gráficos (*forest plot*) (síntese quantitativa). A análise estatística foi realizada com a utilização do programa *Review Manager Version 5.4* (The Cochrane Collaboration).

3.8.2 Análise de heterogeneidade

A heterogeneidade estatística entre os estudos foi calculada por meio do teste de qui-quadrado de Person (χ^2). Foi considerado estatisticamente significativos os resultados com intervalo de confiança (IC) de 95% e valor de $p < 0,05$.

O impacto da heterogeneidade foi avaliado utilizando a variável estatística denominada inconsistência (I^2)²⁶. Valores de I^2 superiores a 50%, foram considerados evidência de heterogeneidade significativa entre os estudos. Modelos de efeito randômicos foram utilizados nesta metanálise em virtude dos valores de heterogeneidade obtidos a partir das análises entre os trabalhos individuais, com o objetivo de diminuir o impacto da heterogeneidade no resultado final.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção de Estudos

Foram recuperados um total de 619 artigos das buscas realizadas até janeiro de 2022 na literatura eletrônica. Depois de excluir 35 artigos duplicados, 584 trabalhos foram selecionados e avaliados para leitura de seus títulos e resumos (*abstracts*).

Após análise inicial 572 artigos não foram considerados elegíveis para inclusão por não terem relação com escopo do estudo. Sendo 12 considerados relevantes e potencialmente elegíveis. Após leitura completa dos textos e avaliação específica de desfechos 4 artigos foram selecionados para análise qualitativa e quantitativa (metanálise)^{19,27-29} (Tabela 1) e 8 foram considerados não elegíveis para inclusão, 6 estudos por sobreposição de dados dos pacientes³²⁻³⁵. Um estudo pela utilização de intervenção farmacológica (análogos GLP-1) em conjunto com o procedimento endoscópico³⁶ e outro pelo uso de técnica ablativa diferente da hidrotérmica³⁷. O processo detalhado de seleção encontra-se disponível no diagrama de fluxo na Figura 1.

Tabela 1 - Dados-base dos estudos incluídos

	Rajagopalan <i>et al.</i> ¹⁹	Aithal <i>et al.</i> ²⁷	van Baar <i>et al.</i> ²⁸	Mingrone <i>et al.</i> ²⁹
N	28	24	36	39
Meses	6	3	12	6
Idade	53,4 ± 7,5	52 ± 8,4	55 ± 11	59,0 ± 9,2
IMC	30,8 ± 3,5	32 ± 4,5	31,6 ± 4,4	31,4 ± 4,7
Peso (Kg)	86 ± 11	89,7 ± 1,9	92,1 ± 13,7	93,1 ± 26
DM (anos)	5,7 ± 2,2	NA	6 ± 3,4	10,3 ± 4,4
HBA1C (%)	9,6 ± 1,4	8,4 ± 0,2	8,6 ± 0,8	8,1 ± 0,7
GPJ (mg/dL)	187 ± 58	NA	193 ± 49	191 ± 55
ALT (U/L)	40 ± 23	35,75 ± 4,08	40 ± 4	31 ± 18
RNM - PDFF (%)	NA	19 ± 2,0	NA	16,5 ± 7,9

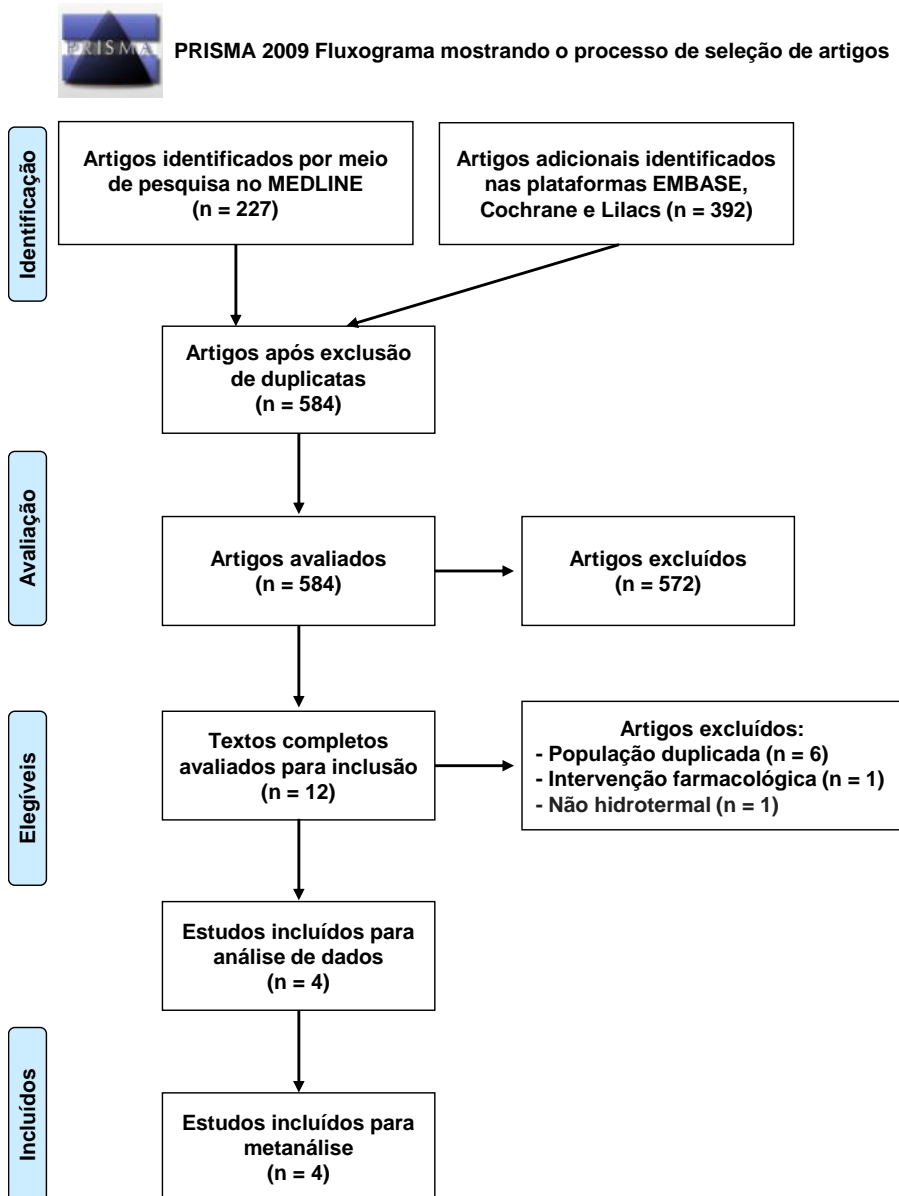


Figura 2 - Processo de seleção dos estudos

O trabalho de Rajagopalan *et al.*¹⁹ foi o primeiro na literatura avaliando DMR em humanos, foi um estudo prospectivo, não randomizado, centro único, envolvendo 39 pacientes, comparando ablação segmentar longa do duodeno (9,3 cm) *versus* ablação curta (3,4 cm). Foi observada em toda coorte de pacientes uma redução na HbA1C de 1,2% ($p < 0,001$) em 6 meses. Analisando os subgrupos foi evidenciada uma redução de $1,4 \pm 0,3\%$ no grupo com 28 indivíduos onde foi realizada ablação longa e $0,7 \pm 0,5\%$ no grupo com ablação curta. Foi observada perda de 1 kg de peso corpóreo total no período de 6 meses e redução de $40 \text{ U/L} \pm 23 \text{ U/L}$ para $27 \text{ U/L} \pm 12 \text{ U/L}$ na ALT no grupo de ablação longa.

O trabalho de Aithal *et al.*²⁷ em uma coorte prospectiva de centro único, os 24 pacientes foram acompanhados por um período de 3 meses após DMR. Observou-se redução na HbA1C de $1 \pm 0,2\%$ ($p = 0,001$), perda de peso de $1,1 \text{ kg} \pm 1,9 \text{ kg}$, ($p < 0,001$), redução na ALT $35,75 \text{ U/L} \pm 4,08 \text{ U/L}$ vs. $25,35 \text{ U/L} \pm 1,67 \text{ U/L}$, ($p < 0,001$). Em 17 pacientes com fração de gordura hepática acima de 5 % no início do estudo, foi observada redução de $7 \pm 2,0\%$, ($p < 0,001$).

No trabalho de van Baar *et al.*²⁸ uma coorte prospectiva multicêntrica com 36 pacientes incluídos, foi observada redução na HbA1C após 6 meses da DMR de $1,2\% \pm 0,2\%$ ($p = 0,001$), glicose em jejum foi reduzida em $30,63 \text{ mg/dL} \pm 9 \text{ mg/dL}$, perda de peso foi de $2,5 \text{ kg} \pm 0,6 \text{ kg}$ e ALT reduziu de $40 \text{ U/L} \pm 4 \text{ U/L}$ para $31 \text{ U/L} \pm 2 \text{ U/L}$ ($p = 0,016$).

Trabalho de Mingrone *et al.*²⁹ um estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado com 75 pacientes sendo 39 participantes alocados para o grupo intervenção evidenciou, perda de peso de 2,4 kg \pm 2,8 kg ($p = 0,012$) no grupo intervenção, redução na glicemia de jejum de 191 mg/dL \pm 77,5 mg/dL para 164 mg/dL \pm 82 mg/dL, HbA1C de 8,1 \pm 0,7 para 7,3 \pm 2,3. Redução na fração de gordura hepática em 30 pacientes após 3 meses da DMR foi de 16,5 \pm 10,2 para 11,4 \pm 6,1.

4.2 Avaliação do Risco de Viés

As ferramentas ROBINS-I e JADAD foram usados para avaliar o risco de viés para estudos observacionais e randomizados, respectivamente^{23,24}. Foi identificado um baixo risco de viés nos três estudos não randomizados (Anexo B) e forte qualidade metodológica no estudo randomizado (Anexo C). Os critérios objetivos da análise GRADE para avaliar a qualidade da evidência identificaram alta certeza para a maioria dos desfechos (Anexo D).

4.3 Resultados

4.3.1 Impacto na Hemoglobina Glicada

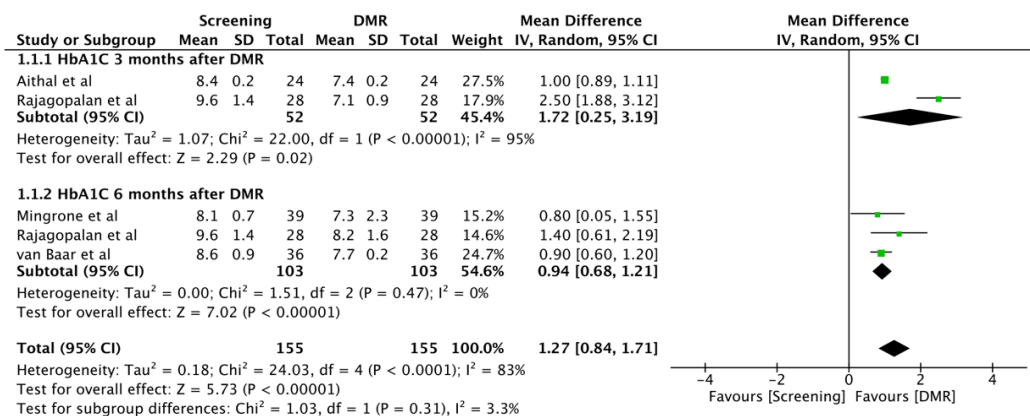
4.3.1.1 HbA1C após 3 meses

Dois estudos^{19,27} relataram dados sobre alterações na HbA1C após 3 meses de realização de DMR. Com base nesses dois estudos, um total de 52 pacientes foram avaliados, demonstrando queda significativa de 1,72% ($p = 0,020$) nos valores de HbA1C (Gráfico 1). A análise GRADE revelou uma evidência de baixa certeza com preocupação com viés de publicação.

4.3.1.2 HbA1C após 6 meses

Três estudos^{19,28,29} relataram alterações na HbA1C 6 meses após a ablação hidrotérmica. Dos 103 pacientes analisados, houve queda de 0,94 % ($p < 0,001$) no valor desse parâmetro após a intervenção (Gráfico 1). A análise GRADE revelou alta certeza de evidência com baixa preocupação com viés de publicação.

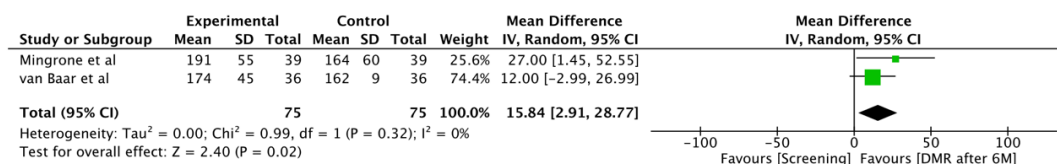
Gráfico 1 - HbA1C após 3 e 6 meses da DMR



4.3.2 Glicemia em Jejum

Dois estudos^{28,29} apresentam dados referentes à glicemia em jejum após 6 meses do procedimento, incluindo um total de 75 pacientes. Houve redução significativa de 15,84 mg/dL ($p = 0,020$) durante o período analisado. (Gráfico 2). A análise GRADE revelou alta certeza da evidência.

Gráfico 2 - Glicemia de jejum após 6 meses da DMR



4.3.3 Perda de Peso

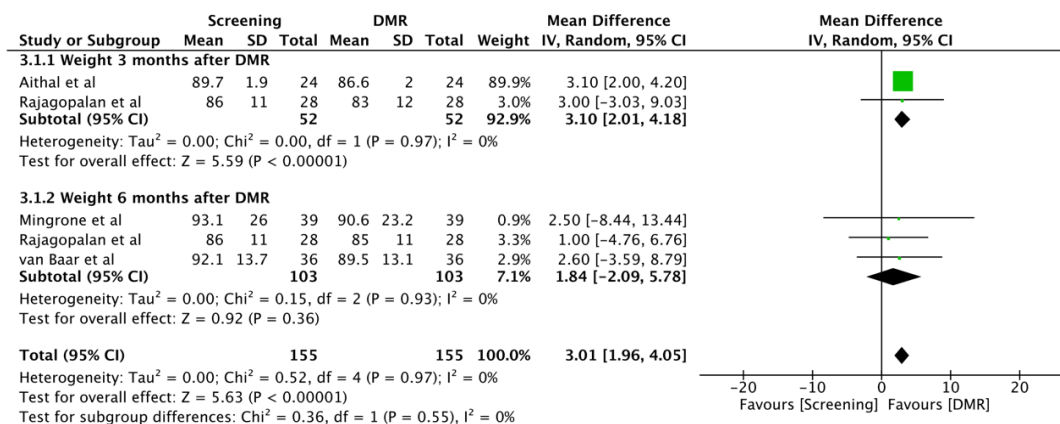
4.3.3.1 Perda de peso após 3 meses

Dois dos quatro estudos^{19,27} relataram informações sobre o impacto no peso após 3 meses da intervenção. Com 52 pacientes analisados, houve redução média de 3,1 kg ($p < 0,001$) de peso corporal total nesse período (Gráfico 3). A análise GRADE revelou alta certeza da evidência.

4.3.3.2 Perda de peso após 6 meses

Três estudos^{19,28,29} relataram alterações no peso 6 meses após o procedimento com um total de 103 pacientes. No entanto, sem significância estatística, com uma redução média de 1,84 Kg ($p = 0,360$) de peso corporal total (Gráfico 3). A análise GRADE revelou uma certeza moderada da evidência.

Gráfico 3 - Peso após 3 e 6 meses da DMR



4.3.4 Alanina Aminotransferase

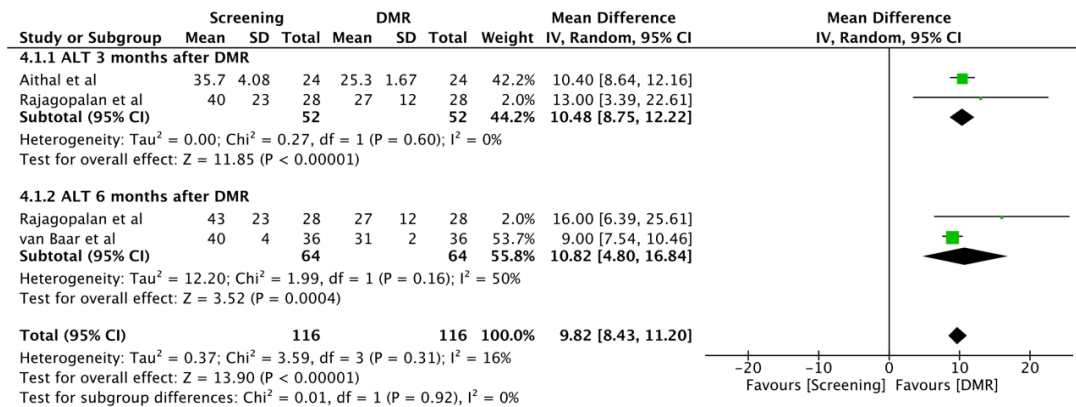
4.3.4.1 ALT após 3 meses

Dois estudos^{19,27} documentaram dados sobre alterações nos níveis de ALT (U/L) após 3 meses, constatando uma redução significativa de 10,48 U/L ($p < 0,001$) (Gráfico 4). A análise GRADE revelou alta certeza da evidência.

4.3.4.2 ALT após 6 meses

Dois dos quatro estudos^{19,28}, com 64 pacientes, relataram dados sobre alterações de ALT após 6 meses. A melhora aos 6 meses pós-procedimento também foi significativa com redução de 10,82 U/L ($p < 0,001$) (Gráfico 4). A análise GRADE revelou certeza moderada da evidência.

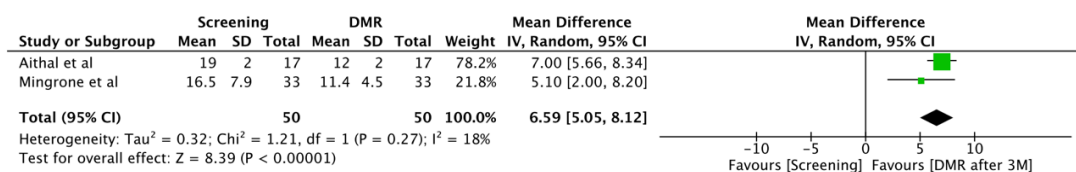
Gráfico 4 - Alanina aminotransferase após 3 e 6 meses da DMR



4.3.5 Esteatose hepática

Dois trabalhos^{27,29} avaliaram os efeitos sobre a gordura hepática, utilizando RM-PDF, após 3 meses da DMR. Com base em 50 pacientes analisados, houve diminuição significativa de 6,59% (p < 0,001) na gordura hepática total (Gráfico 5). Análise GRADE revelou alta certeza da evidência.

Gráfico 5 - Gordura hepática após 3 meses da DMR



5 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática e metanálise é a primeira na literatura a analisar e comparar a eficácia da DMR. Com base nos resultados deste estudo, que incluiu 127 pacientes provenientes de quatro estudos^{19,27-29}, a DMR parece ser um procedimento eficaz no controle glicêmico e redução da esteatose hepática. Apesar de poucos estudos incluídos e período de seguimento relativamente curto, descobriu-se que essa inovadora modalidade terapêutica tem efeitos vantajosos em parâmetros hepáticos e glicêmicos.

Nesta metanálise, houve mudanças significativas nos índices glicêmico aos 3 e 6 meses pós-DMR, com redução na HbA1C de 1,72% e 0,94%, respectivamente. A glicose plasmática em jejum, não surpreendentemente também apresentou melhora. Apesar dos pacientes terem sido submetidos a uma única sessão de ablação hidrotermal, esses resultados sugerem que a resposta é estável, com efeitos apresentando duração de ao menos 6 meses. Além disso, o estudo de van Baar *et al.*²⁸ que teve um período de seguimento de 12 meses, reportou resultados semelhantes. É importante ressaltar que esses resultados se tornam ainda mais interessantes, considerando que a maioria dos medicamentos hipoglicemiantes orais gera uma diminuição entre 0,5% e 1,25% na HbA1C³⁸. Ou seja, uma sessão de ablação se mostrou equivalente a muitos tratamentos farmacológicos durante o período de 6 meses, sem a

necessidade de garantir adesão à medicação. Além disso, é possível prever que haja um efeito ainda mais significativo em pacientes que combinarem a DMR com medicamentos.

Com relação às TEMBs, terapias focadas no intestino delgado são projetadas para ter um efeito primário na saúde metabólica, ao contrário das intervenções que visam principalmente perda de peso como as focadas no estômago. Em termos de perda de peso, apesar de ter sido evidenciada uma redução relevante aos 3 meses, isso não se manteve na análise de 6 meses. As mudanças dietéticas antes e depois do procedimento podem explicar esses resultados, corroborando que terapias focadas no intestino proximal podem não ser suficientes para o controle de peso a longo prazo. No entanto, dada a melhora significativa na HbA1C, demonstrada neste trabalho, estudos futuros devem avaliar esta terapia como um tratamento metabólico adjuvante as outras modalidades endoscópicas para perda de peso, especialmente em pacientes com DM2 mal controlados que podem se beneficiar da redução de peso e melhor controle glicêmico.

Observou-se impacto em um marcador necroinflamatório (ALT) e na esteatose hepática que foi evidenciado com uma única sessão de ablação. Os níveis de ALT melhoraram significativamente, 3 e 6 meses após o procedimento. Dada a fisiopatologia compartilhada da resistência insulínica, níveis elevados desta enzima podem refletir a existência de alguma agressão hepatocelular e podem ser considerados, juntamente com outros parâmetros laboratoriais, um marcador indireto de doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) e esteatohepatite não alcoólica (NASH)³⁹. Houve redução de 10,48 U/L após 3 meses, que persistiu na análise de 6 meses.

Além disso, avaliação da esteatose hepática por RM-PDFF revelou redução de 6,59% na gordura hepática. Entre os métodos para quantificar a gordura hepática, RM-PDFF é cada vez mais reconhecida como a modalidade de escolha. RM-PDFF permite uma avaliação quantitativa precisa e reprodutível. Devido sua eficácia e precisão, este exame tornou-se o método de imagem de escolha para diagnóstico e acompanhamento da NAFLD e NASH em estudos clínicos³⁹. No entanto, embora uma perda de peso corporal total de 10% tenha demonstrado redução na fibrose hepática, ainda não existe consenso sobre qual porcentagem de redução de gordura hepática é necessária para ser considerada clinicamente significativa⁴⁰.

Esta revisão sistemática e metanálise não é isenta de limitações. Sendo importante ressaltar o número de estudos incluídos neste trabalho. No entanto, dado o recente desenvolvimento desse dispositivo resultados precoces são fundamentais para garantir investimentos em projetos futuros. Neste momento, existem dois ensaios clínicos registrados realizando extração de dados^{41,42}. Esses estudos, assim como os futuros, fornecerão mais informações para corroborar as indicações terapêuticas da DMR. Além disso, é importante notar que todos os estudos incluídos nesta análise foram financiados pelos Laboratórios Fractyl, o desenvolvedor do dispositivo *Revita*. Embora não haja conflitos de interesses a relatar, é possível que esses achados sejam propensos a viés de seleção ou publicação como resultado. Por fim, uma limitação adicional a ser considerada é a falta de segurança avaliada nesta metanálise. Embora isso seja criticamente importante para dispositivos e técnicas novas, um estudo prévio de de Moura *et al.*⁴³ confirmou que a DMR promove ablação da mucosa superficial

sem proporcionar lesões teciduais mais profundas. No entanto, é importante ressaltar alguns casos. Apesar das populações incluídas nesta metanálise terem apresentado em sua grande maioria eventos adversos leves e transitórios como dor abdominal, diarreia e cefaleia, após o procedimento, que cessaram de forma espontânea. No primeiro trabalho sobre o tema de Rajagopalan *et al.*¹⁹ três pacientes desenvolveram estenose duodenal, tratadas de forma satisfatória com dilatações balonadas. A análise isolada desses casos identificou falhas técnicas do dispositivo, que foram importantes no seu aperfeiçoamento. No estudo de Aithal *et al.*²⁷ não foram observados eventos adversos graves ou falhas no dispositivo. No trabalho de van Baar *et al.*²⁸ um paciente apresentou febre (38°C), calafrios e aumento de marcadores inflamatórios, requerendo internação. O quadro clínico teve resolução completa após 3 dias. Mingrone *et al.*²⁹ não relatou nenhum evento adverso grave na população incluída nesta metanálise.

No entanto, apesar dessas limitações, este estudo possui vários pontos fortes. Além de ser a primeira revisão sistemática e metanálise a avaliar dados da DMR, o estudo foi associado a pouca heterogeneidade, sugerindo achados semelhantes, apesar de haver poucos estudos incluídos. Além disso, foram incluídas apenas medidas de eficácia para simular a prática clínica diária, incluindo alterações na FPG, HbA1C, ALT, bem como esteatose hepática, todas relevantes e destinadas a tratar os mecanismos subjacentes da resistência à insulina.

Os próximos protocolos e estudos devem avaliar o impacto desta técnica na permeabilidade intestinal⁴⁴, microbiota intestinal¹⁴ e na composição dos ácidos biliares⁴⁵. A endotoxemia ocorre em vários distúrbios metabólicos e pode estar associada a inflamação sistêmica. A endotoxina é um componente importante da parede celular de bactérias gram-negativas e é derivada do intestino refletindo uma maior permeabilidade intestinal⁴⁵. Uma revisão sistemática anterior relatou um aumento significativo na diversidade microbiana e na riqueza gênica da microbiota intestinal após gastrectomia vertical e *bypass* gástrico em Y de Roux⁴⁶. Acredita-se que essas mudanças resultem na melhoria da saúde metabólica por meio de alterações na biossíntese de ácidos graxos e no metabolismo de carboidratos. Um aumento nas concentrações de ácidos biliares após cirurgia metabólica foi positivamente correlacionado com a melhora do controle glicêmico em pacientes com DM2⁴⁵. Até o momento, não existem dados disponíveis sobre alterações em nenhuma dessas variáveis após procedimentos bariátricos endoscópicos. Além disso, a avaliação de outros resultados metabólicos, como alterações no perfil lipídico, tireoidiano e níveis de hormônios do eixo hipo-hipófise-gonadal, poderia ajudar a entender melhor os mecanismos das TEMBs. Avaliar alterações na pressão arterial, percentual de gordura corporal, circunferência abdominal e marcadores inflamatórios também seriam de interesse clínico.

Em resumo, o presente estudo é o único na literatura que avaliou o tema de forma ampla, crítica e sistemática. Com base nesta revisão sistemática e metanálise, DMR tem efeitos benéficos glicêmicos e hepáticos em pacientes com DM2 após 3 e 6 meses do procedimento. Perda de peso mínima foi observada apenas nos primeiros 3 meses após o procedimento. No entanto, essa redução não se manteve nas análises de 6 meses. Portanto, os dados atualmente disponíveis sugerem que a DMR pode ser usada como tratamento alternativo para o controle glicêmico de curto prazo e para redução da esteatose hepática em pacientes não insulino dependentes com DM2.

6 CONCLUSÃO

Os dados atualmente disponíveis sugerem que a DMR pode ser utilizada como tratamento alternativo no controle glicêmico e redução de esteatose hepática em pacientes com DM2 não insulino dependentes.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação Comissão de Ética em Pesquisa.**COMISSÃO ÉTICO-CIENTÍFICA****Departamento de Gastroenterologia da FMUSP****APROVAÇÃO**

A Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no dia 31/07/2020, APROVOU o Protocolo de Pesquisa intitulado: METABOLIC EFFECTS OF ENDOSCOPIC DUODENAL MUCOSAL RESURFACING: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à C.E.C., os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

Pesquisador (a) Executante: Dr. Guilherme Henrique Peixoto de Oliveira

São Paulo, 31 de julho de 2020.



**Dr. Andre Luis Montagnini
Presidente da Comissão Ético-Científica
Departamento de Gastroenterologia da FMUSP**

Anexo B - Ferramenta ROBINS-I para avaliação do risco de viés em estudos não randomizados

Avaliação do risco de viés D1: Viés por confusão; D2: Viés por seleção de participantes; D3: Viés na classificação das intervenções; D4: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D5: Viés por falta de dados; D6: Viés na mensuração dos resultados; D7: Viés na seleção do resultado reportado Julgamento - Verde: Baixo, Amarelo: Moderado, Vermelho: Alto.

Study	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	OVERALL
Rajagopalan <i>et al.</i> (2016)	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green
Aithal <i>et al.</i> 2019	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green
van Baar <i>et al</i> (2020)	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green

Anexo C - Escala Jadad para avaliação do risco de viés em estudos randomizados

Escala de Jadad Item 1: O estudo foi descrito como randomizado; Item 2: O Método Utilizado para Gerar a Sequência de Randomização Descrito e Adequado; Item 3: O estudo foi descrito como duplo-cego; Item 4: O Método de Double Blind foi Descrito e Adequado; Item 5: Houve Descrição de Desistências e Desistências?; Item 6: Deduzir 1 ponto se o método utilizado para gerar a sequência de randomização foi descrito e se foi inadequado (os pacientes foram alocados alternadamente, ou de acordo com a data de nascimento ou número do hospital, por exemplo); Item 7: Deduzir 1 ponto se o estudo foi descrito como duplo-cego, mas o método de cegamento foi inadequado; Pontuação na escala de Jadad: 5

Study	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7	SCORE
Mingrone <i>et al.</i> (2020)	+ 1	+1	+1	+ 1	+1	0	0	5

Anexo D - Ferramenta GRADE para avaliação global da qualidade de evidência

Qualidade da evidência Hemoglobina glicada (HbA1C), Glicose plasmática em jejum (FPG), Alanina aminotransferase (ALT), Ressonância magnética derivada da densidade de prótons-fração de gordura (RM-PDFF), Diferença média (MD), Intervalo de confiança (CI).

Outcomes	Nº of patients (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)
HbA1C 3 months after DMR	52 (2 studies)	⊕⊕○○ LOW	MD 1.72 higher (0.25 higher to 3.19 higher)
HbA1C 6 months after DMR	103 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	MD 0.94 higher (0.68 higher to 1.2 higher)
FPG 6 months after DMR	75 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	MD 15.84 higher (2.91 higher to 28.77 higher)
Weight 3 months after DMR	52 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	MD 3.10 higher (2.01 higher to 4.18 higher)
Weight 6 months after DMR	99 (3 studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE	MD 1.84 higher (2.09 lower to 5.78 higher)
ALT 3 months after DMR	52 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	MD 9.09 higher (7.65 higher to 10.53 higher)
ALT 6 months after DMR	64 (2 studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE	MD 10.82 higher (4.8 higher to 16.84 higher)
LIVER FAT (MRI-PDFF) 3 months after DMR	50 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	MD 6.59 higher (5.05 higher to 8.12 higher)

8 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Obesity and overweight [internet]. jun. 2021 [acesso em: 7 set. 2021]. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.
2. World Health Organization Diabetes [internet]. [acesso em: 19 set. 2021]. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>>.
3. Kotinda APST, de Moura DTH, Ribeiro IB, Singh S, da Ponte Neto AM, Proença IM, Flor MM, de Souza KL, Bernardo WM, de Moura EGH. Efficacy of intragastric balloons for weight loss in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Surg.* 2020;30(7):2743-53.
4. de Miranda Neto AA, de Moura DTH, Ribeiro IB, Khan A, Singh S, da Ponte Neto AM, Madruga Neto AC, do Monte Junior ES, Tustumi F, Bernardo WM, de Moura EGH. Efficacy and safety of endoscopic sleeve gastropasty at mid term in the management of overweight and obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2020;30(5):1971-87.

5. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, Smith RJ, Smith SR. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1654-63.
6. Hartemink N, Boshuizen HC, Nagelkerke NJ, Jacobs MA, van Houwelingen HC. Combining risk estimates from observational studies with different exposure cutpoints: a meta-analysis on body mass index and diabetes type 2. *Am J Epidemiol.* 2006;163(11):1042-52.
7. Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):427-33.
8. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, Eid GM, Mattar S, Ramanathan R, Barinas-Mitchel E, Rao RH, Kuller L, Kelley D. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003;238(4):467-84.
9. Aldoheyhan T, Hassanain M, Al-Mulhim A, Al-Sabhan A, Al-Amro S, Bamehriz F, Al-Khalidi H. The effects of bariatric surgeries on nonalcoholic fatty liver disease. *Surg Endosc.* 2017;31(3):1142-7.

10. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg.* 2006;244(5):741-9.
11. McCarty TR, Thompson CC. Bariatric and metabolic therapies targeting the small intestine. *Tech Innov Gastrointest Endosc.* 2020 Jul;22(3):145-53.
12. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(Suppl 1):5-21.
13. van Olst N, Meiring S, de Brauw M, Bergman JJGHM, Nieuwdorp M, van der Peet DL, Gerdes VEA. Small intestinal physiology relevant to bariatric and metabolic endoscopic therapies: Incretins, bile acid signaling, and gut microbiome. *Tech Innov Gastrointest Endosc.* 2020 Jul;22(3):109-19.
14. Buhmann H, le Roux CW, Bueter M. The gut–brain axis in obesity. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014 Aug;28(4):559-71.
15. van Baar ACG, Nieuwdorp M, Holleman F, Soeters MR, Groen AK, Bergman JJGHM. The Duodenum harbors a Broad Untapped Therapeutic Potential. *Gastroenterology.* 2018;154(4):773-7.
16. Mudaliar S, Henry RR. The incretin hormones: from scientific discovery to practical therapeutics. *Diabetologia.* 2012;55(7):1865-8.

17. Verdam FJ, Greve JW, Roosta S, van Eijk H, Bouvy N, Buurman WA, Rensen SS. Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):E379-83.
18. Cherrington AD, Rajagopalan H, Maggs D, Devière J. Hydrothermal Duodenal Mucosal Resurfacing: Role in the Treatment of Metabolic Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2017;27(2):299-311.
19. Rajagopalan H, Cherrington AD, Thompson CC, Kaplan LM, Rubino F, Mingrone G, Becerra P, Rodriguez P, Vignolo P, Caplan J, Rodriguez L, Galvao Neto MP. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing for the treatment of type 2 diabetes: 6-month interim analysis from the first-in-human proof-of-concept study. *Diabetes Care.* 2016;39(12):2254-61.
20. 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):1-11.
21. Gniuli D, Calcagno A, Dalla Libera L, Calvani R, Leccesi L, Caristo ME, Vettor R, Castagneto M, Ghirlanda G, Mingrone G. High-fat feeding stimulates endocrine, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)-expressing cell hyperplasia in the duodenum of Wistar rats. *Diabetologia.* 2010;53(10):2233-40.
22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.

23. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
24. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
25. Brozek JL, Canelo-Aybar C, Akl EA, Bowen JM, Bucher J, Chiu WA, Cronin M, Djulbegovic B, Falavigna M, Guyatt GH, Gordon AA, Hilton Boon M, Hutubessy RCW, Joore MA, Katikireddi V, LaKind J, Langendam M, Manja V, Magnuson K, Mathioudakis AG, Meerpohl J, Mertz D, Mezencev R, Morgan R, Morgano GP, Mustafa R, O'Flaherty M, Patlewicz G, Riva JJ, Posso M, Rooney A, Schlosser PM, Schwartz L, Shemilt I, Tarride JE, Thayer KA, Tsaioun K, Vale L, Wambaugh J, Wignall J, Williams A, Xie F, Zhang Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Guidelines 30: the GRADE approach to assessing the certainty of modeled evidence-An overview in the context of health decision-making. *J Clin Epidemiol*. 2021;129:138-50.

26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
27. Aithal G, Sakai N, Chouhan M, Hopkins D, Batterham R, Haidry R, Hayee B, Deviere J, Galvão NEto M, Mingrone G. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing improves hepatic fat fraction, glycemic and lipid profiles in type 2 diabetes. *J Hepatol*. 2019 Apr;70(1):e70-1.
28. van Baar ACG, Holleman F, Crenier L, Haidry R, Magee C, Hopkins D, Rodriguez Grunert L, Galvao Neto M, Vignolo P, Hayee B, Mertens A, Bisschops R, Tijssen J, Nieuwdorp M, Guidone C, Costamagna G, Devière J, Bergman JJGHM. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing for the treatment of type 2 diabetes mellitus: one year results from the first international, open-label, prospective, multicentre study. *Gut*. 2020;69(2):295-303.
29. Mingrone G, Hopkins D, Aithal G, Costamagna G, Crenier L, Deviere J, Drummond R, Magge C, Nieuwdorp M, Bhambhani V, Huang J, White K, Talavera J, Rajagopalan H, Bergman J. 121-LB: durable glycemic improvements after duodenal mucosal resurfacing (DMR) in patients with type 2 diabetes (T2D): 48-week results from the REVITA-2 European cohort. *Diabetes*. 2020;121-LB.
30. Magee C, Everson M, Mok J, Makaronidis J, Argentesi G, Thorpe S, Vythelingum P, Pucci A, Batterham R, Haidry R. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing in type 2 diabetes – a single centre experience. *Endoscopy*. 2018;67(Suppl 1):A32.

31. van Baar ACG, Beuers U, Wong K, Haidry R, Costamagna G, Hafedi A, Deviere J, Ghosh SS, Lopez-Talavera JC, Rodriguez L, Galvao Neto MP, Sanyal A, Bergman JJGHM. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing improves glycaemic and hepatic indices in type 2 diabetes: 6-month multicentre results. *JHEP Rep.* 2019;1(6):429-37.
32. van Baar ACG, Nieuwdorp M, Holleman F, Deviere J, Crenier L, Haidry RJ, Batterham R, Hopkins D, Grunert LR, GALvão Neto M, Vignolo P, COstamagna G, Bergman JJ. Single duodenal mucosal resurfacing elicits improvements in glycaemic and hepatic parameters in type 2 diabetes mellitus: Complete 1 year results from the first prospective multicenter study. *United Eur Gastroenterol J.* 2018;6(8 suppl):A135–747.
33. Neto MG, Rajagopalan H, Becerra P, Rodriguez P, Vignolo P, Caplan J, et al. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing (DMR) improves metabolic measures including hepatic transaminase levels in patients with type 2 diabetes (T2D): Data from a first-in-human study. *J Hepatol.* 2016;64(2 Suppl 1):S483.
34. Maggs D, Vedala A, Burka M, Sakai NS, A Bainbridge, Taylor AS, Chouhan M. Reduction in liver fat in patients with type 2 diabetes following treatment with duodenal mucosal resurfacing. *Hepatology.* 2018;68(S1):184–1353.

35. van Baar ACG, Nieuwdorp M, Batterham R, Holleman F, Vignolo P, Costamagna G, et al. Improvement in hepatic transaminases over 12 months after single procedure duodenal mucosal resurfacing in type 2 diabetes patients. *United Eur Gastroenterol J.* 2017;5(5 suppl):A161–836.
36. van Baar A, Smeele P, Vriend TM, Holleman F, Tijssen J, Nieuwdorp M, Bergman J. Duodenal mucosal resurfacing (DMR) combined with glp-1 receptor agonism may eliminate insulin treatment while maintaining glycaemic control and improving overall metabolic health in type 2 diabetes. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(6):AB260.
37. Mraz M, Marcovitch I, Lankova I, Kratochvilova H, Cinkajzlova A, Benes M, Krner J, Vlasakova Z, Spicak J, Pelikanova T, Haluzik M. Endoscopic duodenal submucosal laser ablation for the treatment of type 2 diabetes mellitus: results of first-in-human pilot study. *Diabetes.* 2019;68(Supplement 1):1131-P.
38. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on a1c levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1859-64.
39. Starekova J, Reeder SB. Liver fat quantification: where do we stand? *Abdom Radiol.* 2020;45(11):3386-99.
40. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials. *Hepatology.* 2018;68(2):763–72.

41. Evaluation of the efficacy and safety of duodenal mucosal resurfacing using the Revita® system in subjects with type 2 diabetes on insulin therapy (REVITALIZE 1). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04419779>.
42. Effect of DMR in the Treatment of NASH (DMR_NASH_001). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03536650>.
43. de Moura E, Ponte-Neto A, Tsakmaki A, Aiello V, Bewick G, Brunaldi V. Histologic assessment of the intestinal wall following duodenal mucosal resurfacing (DMR): a new procedure for the treatment of insulin-resistant metabolic disease. *Endosc Int Open*. 2019;7(5):E685–90.
44. Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1100-1101.e2.
45. Gerhard GS, Styer AM, Wood GC, Roesch SL, Petrick AT, Gabrielsen J, Strodel WE, Still CD, Argyropoulos G. A role for fibroblast growth factor 19 and bile acids in diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1859-64.
46. Davies NK, O'Sullivan JM, Plank LD, Murphy R. Altered gut microbiome after bariatric surgery and its association with metabolic benefits: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(4):656–65.