



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Cirurgia Metabólica na Diabetes Mellitus Tipo 2:
Eficácia de diferentes procedimentos cirúrgicos e
Comparação de pacientes com IMC \geq e $<$ a 35 Kg/m²**

Teresa Gabriela Azevedo Bessa Teixeira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Lemos
Co-orientador: Dr. Jorge Limão

Covilhã, Maio de 2012

“Quando uma criatura humana desperta para um grande sonho e sobre ele
lança toda a força de sua alma, todo o universo conspira a seu favor”

Johann Goethe

Por decisão da autora, a dissertação não foi escrita de acordo com o novo acordo ortográfico.

Dedicatória

À minha família,

Aos meus Pais,

Porque de todos, foram quem sempre esteve presente.

Ao Diogo,

Pelo amor desmedido e eterna paciência.

Às minhas Irmãs,

Pelo exemplo e pelos conselhos.

Aos meus Sobrinhos,

Por serem fonte da verdadeira felicidade.

Às minhas “manas” e ao “maninho”,

Por ocuparem um lugar tão especial no meu coração.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Manuel Lemos, pelo entusiasmo e empenho que depositou neste trabalho e por nele se ter envolvido com a sua sabedoria.

Ao Dr. Jorge Limão, por me ter aberto todas as portas.

Ao Dr. Miguel Freitas, pelo tempo disponibilizado para tão cruciais ensinamentos.

À Dr.^a Maria Melícias, pelo carinho e constante disponibilidade.

À Tânia, à Família Páscoa e ao Oma e Opa, por me terem acolhido tão intimamente nas minhas idas a Lisboa.

Resumo

Estudos mostram que cirurgias bariátricas convencionais para o tratamento da obesidade mórbida, além de promoverem uma significativa e sustentada perda de peso, têm um impacto benéfico na remissão da diabetes mellitus tipo 2. Assim, este tipo de intervenções recebe actualmente a denominação de cirurgia metabólica.

Este trabalho propôs-se a acompanhar durante 2 anos a evolução dos doentes diabéticos sujeitos a cirurgia metabólica através da evolução do Índice de Massa Corporal (IMC), glicémia em jejum, Hemoglobina Glicosilada (HbA1c), taxas de remissão de diabetes e registo de complicações.

Foi analisada a base de dados de um centro clínico especializado - BaroClínica, Lisboa e foram identificados 119 doentes diabéticos submetidos a cirurgia metabólica pelo mesmo cirurgião. Da amostra, 106 pacientes tinham $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$ e foram submetidos a: Gastrobandoplastia - GBP (n=67), mini-bypass gástrico (n=13), Bypass em Y de Roux - BPYR (n=21) e Sleeve Gástrico - SLG (n=5). Os 13 pacientes com $IMC < 35 \text{ Kg/m}^2$ foram submetidos a SLG (n=2) e a BPYR (n=11). A remissão de diabetes foi definida como interrupção ou ausência de medicação antidiabética com uma glicémia em jejum $< 110 \text{ mg/dL}$ e/ou HbA1c $< 6,5 \%$.

No final do *follow-up*, os pacientes com IMC ≥ 35 Kg/m² submetidos a GBP, mini-bypass, BPYR e SLG apresentaram, respectivamente, diminuições do valor médio da glicémia em jejum (mg/dL) de 43,0 \pm 7,3; 60,3 \pm 19,9; 66,3 \pm 21,1 e 30,3 \pm 23,8 e taxas de remissão de 25,4%, 46,2%, 57,1% e 60%. Houve uma redução estatisticamente significativa da HbA1c nos três primeiros procedimentos. Ocorreu uma diminuição de peso sustentada em todos os subgrupos. A GBP teve uma taxa de complicações de 28,3% (19/67), maioritariamente por complicações pós-operatórias a longo prazo com necessidade de reoperação. Os pacientes com IMC < 35 Kg/m² sujeitos a BPYR tiveram uma diminuição média do valor de glicémia em jejum de 51,3 \pm 21,8 mg/dL, da HbA1c de 1,2% \pm 1,0 ($p < 0,05$) e uma taxa de remissão de 63,6%.

Concluiu-se neste estudo que a cirurgia metabólica é uma abordagem eficaz e segura no controlo da diabetes mellitus tipo 2, que o melhor resultado é apresentado pelas cirurgias de *bypass* e pelo SLG e que não há diferença na evolução clínica entre doentes com IMC \geq e < 35 Kg/m².

Palavras-Chave: Cirurgia Metabólica, Cirurgia Bariátrica, Diabetes Mellitus Tipo 2, Bypass em Y de Roux, Sleeve Gástrico.

Abstract

Several studies showed that conventional bariatric operations for the treatment of morbid obesity promote a significant and sustained weight loss and have a beneficial impact on the remission of type 2 diabetes mellitus. These procedures are now called as metabolic surgery.

The aim of this study was to assess two-year evolution of diabetic patients who underwent metabolic surgery, through values of Body Mass Index (BMI), fasting glucose, Glycated Hemoglobin (HbA1c), diabetes remission and complication rates.

Based on data from a specialized clinical center - BaroClínica, Lisbon, we identified 119 patients with type 2 diabetes mellitus who underwent metabolic surgery performed by the same surgeon. Among the patients, 106 had $BMI \geq 35 \text{ Kg/m}^2$ and were submitted to: gastric banding (n=67), mini-gastric bypass (n=13), Roux-en-Y Bypass - RYBP (n=21) and Sleeve Gastrectomy - SG (n=5). The 13 patients with $BMI < 35 \text{ Kg/m}^2$ underwent SG (n=2) and RYBP (n=11). Remission of diabetes was defined as patients not requiring hypoglycemic medication with values of fasting glucose below 110mg/dL and/or HbA1c < 6,5%.

Among patients with BMI ≥ 35 Kg/m² who underwent gastric banding, mini-gastric bypass, RYBP and SG, fasting glucose (mg/dL) decreased $43,0\pm 7,3$; $60,3\pm 19,9$; $66,3\pm 21,1$; $30,3\pm 23,8$, respectively, and 25,4%, 46,2%, 57,1%, 60% fulfilled the definition of remission at the latest follow-up. There was a statistically significant reduction in HbA1c in the first three procedures. Sustained weight loss occurred in all surgical procedures. Gastric banding had a complication rate of 28,3% (19/67), mainly postoperative complications requiring reoperation. Patients with BMI < 35 Kg/m² undergoing RYBP had a fasting glucose mean decrease of $51,3\pm 21,8$ and HbA1c mean decrease of $1,2\%\pm 1,0$ ($p<0,05$). Remission was achieved in 63,6% of patients.

In summary, metabolic surgery is a safe and effective approach in type 2 diabetes mellitus control. The best results were shown with bypass surgery and sleeve gastrectomy. There was no clinical difference between patients with BMI \geq and < 35 Kg/m².

Keywords: Metabolic Surgery, Bariatric Surgery, Type 2 Diabetes Mellitus, Roux-en-Y Gastric Bypass, Sleeve Gastrectomy.

Índice

Dedicatória	IV
Agradecimentos	V
Resumo	VI
Abstract	VIII
Lista de Figuras	XII
Lista de Tabelas.....	XIII
Lista de Abreviaturas.....	XIV
Introdução	1
População e Métodos.....	4
População estudada.....	4
Parâmetros clínicos	5
Procedimentos cirúrgicos	5
Análise estatística.....	7

Resultados	8
Características pré-operatórias	8
Comparação da evolução do IMC, glicémia em jejum, HbA1c e taxas de remissão dos doentes com $IMC \geq 35Kg/m^2$	10
Comparação da evolução do IMC, da glicémia em jejum, do HbA1c e taxas de remissão dos doentes sujeitos a BPYR com $IMC \geq e < 35 Kg/m^2$	18
Complicações	25
Discussão	27
Bibliografia	37

Lista de Figuras

Figura 1. Ilustração dos procedimentos cirúrgicos.	6
Figura 2. Evolução do IMC nos doentes com $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$	12
Figura 3. Evolução da glicémia em jejum nos doentes com $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$...	13
Figura 4. Evolução da HbA1c dos doentes com $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$	14
Figura 5. Evolução da diabetes nos doentes com $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$	16
Figura 6. Evolução do IMC dos doentes sujeitos a BPYR com $IMC \geq e < 35 \text{ Kg/m}^2$	20
Figura 7. Evolução da glicémia em jejum dos doentes sujeitos a BPYR com $IMC \geq e < 35 \text{ Kg/m}^2$	20
Figura 8. Evolução da HbA1c dos doentes sujeitos a BPYR com $IMC \geq e < 35 \text{ Kg/m}^2$	21
Figura 9. Evolução da diabetes nos doentes sujeitos a BPYR com $IMC \geq e < 35 \text{ Kg/m}^2$	23

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características pré-operatórias da amostra.....	9
Tabela 2. Evolução clínica dos doentes com IMC \geq 35 Kg/m ²	11
Tabela 3. Médias das diferenças entre o valor pré-operatório e o valor final de IMC, glicémia em jejum e HbA1c dos doentes com IMC \geq 35 Kg/m ²	15
Tabela 4. Tempo pós-operatório até remissão da diabetes.....	17
Tabela 5. Evolução clínica dos doentes sujeitos a BPYR com IMC \geq e < 35 Kg/m ²	19
Tabela 6. Médias das diferenças entre o valor pré-operatório e o valor final de IMC, glicémia em jejum e HbA1c dos doentes sujeitos a BPYR com IMC \geq e < 35 Kg/m ²	22
Tabela 7. Complicações registadas.	25

Lista de Abreviaturas

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
BPYR	<i>Bypass em Y de Roux</i>
Cc	Centímetros cúbicos
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
GBP	Gastrobandoplastia (Banda Gástrica)
GLP-1	<i>Glucagon-like Peptide 1</i>
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HTA	Hipertensão Arterial
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg/m ²	Quilograma por Metro Quadrado
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
PYY	Péptido YY
SLG	<i>Sleeve Gástrico</i>

Introdução

A diabetes é um grupo de doenças metabólicas caracterizada por hiperglicémia, resultante de defeitos na secreção e/ou acção da insulina [1]. A hiperglicémia crónica está associada a grandes níveis de morbilidade e mortalidade: duplica o risco de acidente vascular cerebral, é a principal causa de insuficiência renal, eleva dez vezes o risco de amputações dos membros inferiores e é uma das principais causas de cegueira e perturbações na visão [2]. Mundialmente, a diabetes é responsável por 1,3 milhões de mortes por ano [2].

Existem vários tipos de diabetes e diferentes processos patogénicos que levam ao seu desenvolvimento. A Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) representa 90 a 95% de todos os casos e está relacionada com a resistência à insulina e com a sua deficiência relativa (por vezes, absoluta) [1]. As suas causas são complexas, no entanto há uma relação de causalidade com o excesso de peso, a obesidade de distribuição abdominal e a inactividade física. Estudos recentes questionam o papel das hormonas do intestino delgado [3] e do estômago [4] na sua fisiopatologia.

Os números da prevalência de diabetes são alarmantes: o número de pessoas diabéticas subiu de 153 milhões em 1980 para 347 milhões em 2008 [5]. Sobre a realidade em Portugal, um estudo recente relata uma prevalência de 11,7% nos cidadãos entre os 20 e os 79 anos [6].

As abordagens actuais de acompanhamento da diabetes ficam bastante aquém do esperado e, até com as mais recentes farmacoterapias, os pacientes continuam a desenvolver as complicações associadas à diabetes [7].

A cirurgia bariátrica, concebida para tratamento da obesidade, é actualmente reconhecida também como uma opção terapêutica no controlo e remissão da DM2 [8]. Na verdade, devido aos seus efeitos na diabetes, e também no síndrome metabólico e no sistema cardiovascular, a sua designação foi recentemente actualizada para cirurgia metabólica [9].

Os procedimentos cirúrgicos podem ser divididos em três grupos: cirurgia restritiva, malabsortiva ou mista [9]. A cirurgia restritiva inclui a gastrobandoplastia e o sleeve gástrico e consiste na diminuição do tamanho do estômago, levando a uma saciedade precoce com pequenos volumes de alimentos. Na cirurgia malabsortiva há uma manipulação no sistema digestivo, levando a uma diminuição da absorção de nutrientes pela exclusão de segmentos do tracto alimentar, através do *bypass* jejuno-ileal e duodenojejunal. A cirurgia mista tem por objectivo aliar os benefícios da restrição alimentar aos da menor absorção, com a criação de uma pequena bolsa gástrica e posterior anastomose com o intestino delgado. Esta inclui o *mini-bypass* gástrico e o *bypass em Y de Roux*.

A legitimidade da cirurgia metabólica na remissão da DM2 baseia-se na premissa de que o controlo da glicémia surge independentemente da perda de peso, o que por seu lado é suportado por, pelo menos, três linhas de evidência [10]: primeiro, o controlo glicémico ocorre frequentemente dentro de poucos dias após as cirurgias de *bypass*, muito antes de uma perda de peso significativa ser alcançada; segundo, o grau de controlo glicémico é superior após cirurgias de *bypass* do que com perdas de peso equivalentes obtidas pela dieta ou por procedimentos puramente restritivos; terceiro, apenas as cirurgias de *bypass* provocam estados de hipoglicémia hiperinsulinémica pós-operatórios, relacionados com hiperplasia pancreática.

Estes mecanismos não estão totalmente esclarecidos e muitas teorias englobando mudanças metabólicas e hormonais foram elaboradas [3].

As *guidelines* actuais reservam a indicação para a cirurgia a doentes diabéticos com IMC > 35 Kg/m² [8]. No entanto, torna-se legítima a presunção de que esta cirurgia também será eficaz em doentes com IMC < 35 Kg/m², pelo que muita investigação tem sido feita neste sentido, com resultados claramente positivos [11].

Este trabalho teve como objectivo acompanhar durante 2 anos a evolução dos doentes diabéticos sujeitos a cirurgia metabólica através da evolução do IMC, glicémia em jejum, HbA1c e taxas de remissão e: 1) comparar a eficácia dos diferentes procedimentos cirúrgicos; 2) verificar se os resultados dos pacientes com IMC inferior a 35Kg/m² eram sobreponíveis aos pacientes com IMC superior; 3) registar as complicações associadas a cada procedimento.

População e Métodos

População estudada

Foi analisada uma base de dados com um total de 1195 doentes sujeitos a cirurgia metabólica numa unidade de saúde especializada (BaroClínica, Lisboa). Destes doentes, 171 foram identificados como diabéticos, tendo em conta a presença de, pelo menos, um dos seguintes critérios na avaliação pré-operatória: registo no processo clínico de antecedentes pessoais de DM2, terapêutica hipoglicemiante, glicémia em jejum $\geq 126\text{mg/dL}$ ou HbA1c $\geq 6,5\%$.

Tratou-se de um estudo não randomizado: os dados foram colhidos de forma retrospectiva, de pacientes operados pelo mesmo cirurgião e cujo processo clínico se encontrava na base de dados da instituição de saúde supracitada.

Dos 171 diabéticos, 52 não tinham informações sobre o *follow-up* de glicémia, pelo que tiveram de ser excluídos. Foram então analisados 119 doentes através dos seus processos clínicos e da base de dados informatizada.

Todos os pacientes sujeitos a cirurgia foram acompanhados por uma equipa de apoio, abrangente e multidisciplinar, pré e pós-operatoriamente.

Foi estipulado um período de seguimento máximo de dois anos, uma vez que um número consistente de pacientes foi seguido durante este período e por se considerar um tempo razoável de acompanhamento, embora haja doentes que não atingiram esta meta.

Parâmetros clínicos

As variáveis quantitativas: idade, IMC, glicémia em jejum, HbA1c e número de fármacos hipoglicemiantes, foram registadas pré-operatoriamente e para uma maior homogeneidade na análise dos dados, foi definido um *follow-up* aos 1, 3, 8, 12, 18 e 24 meses, tendo em alguns casos de se fazer uma aproximação temporal para estas datas.

Foram também registadas as seguintes variáveis qualitativas: género, complicações intra-operatórias, complicações peri-operatórias, complicações pós-operatórias e mortalidade. Foram definidas como complicações todas as ocorrências directamente relacionadas com o procedimento cirúrgico e que obrigaram a algum tipo de intervenção.

A remissão de diabetes foi definida como interrupção ou ausência de medicação antidiabética com uma glicémia em jejum < 110 mg/dL e/ou HbA1c < 6,5 % nas análises laboratoriais ou indicação de “valores normais de glicémia” no processo clínico.

Procedimentos cirúrgicos

Todas as cirurgias foram realizadas por via laparoscópica e uma descrição mais detalhada de cada uma foi feita por Mervyn Deitel [12].

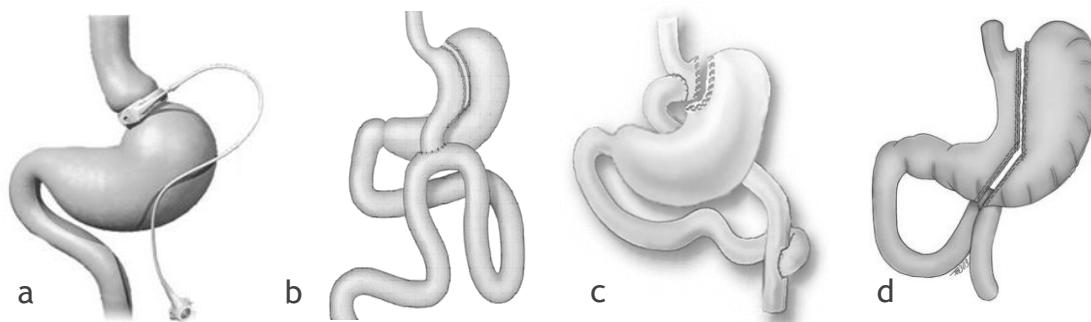


Figura 1. Ilustração dos procedimentos cirúrgicos. (a) Gastrobandoplastia. (b) Mini-bypass Gástrico. (c) Bypass em Y de Roux. (d) Sleeve Gástrico.

Gastrobandoplastia (Fig.1a): Foi colocada uma banda gástrica ajustável (Lap-band®) a 2cm do cárdia (diafragma), deixando uma bolsa gástrica de, aproximadamente, 30 a 50 cc. Após a colocação da banda, os pacientes foram observados periodicamente para fazer ajustes no grau de restrição, de modo a otimizar a redução de fome e o controlo do peso.

Mini-bypass gástrico (Fig.1b): Foi criada uma bolsa gástrica paralela à pequena curvatura com 70 a 80 cc. A anastomose gastrojejunal em laço foi feita a 150 cm do ligamento de Treitz (sem dissecção do jejuno).

Bypass em Y de Roux (Fig.1c): Nos pacientes com IMC > 35 Kg/m² foi deixada uma bolsa gástrica de 80 a 90 cc e feita uma anastomose gastrojejunal de 1 a 2 cm de diâmetro a 150-200 cm do ligamento de Treitz. Nos pacientes com IMC < 35 Kg/m² a bolsa gástrica tinha uma capacidade de 100 a 200 cc e a anastomose gastrojejunal ficou a 120 cm, com aproximadamente 2 cm de diâmetro.

Sleeve gástrico (Fig.1d): A dissecção da grande curvatura do estômago foi iniciada a 6-8 cm do piloro, prosseguindo verticalmente em direcção ao Ângulo de His. Foi deixada uma bolsa gástrica com aproximadamente 100 cc.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio padrão. Para comparar as diferenças entre as médias, primeiro foi testada a Normalidade da sua distribuição com o Teste *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis contínuas emparelhadas foram testadas com *ANOVA*, *Post-hoc Bonferroni* e Teste t de *Student* (para variáveis paramétricas) e com o Teste de *Wilcoxon* (para variáveis não paramétricas). Para quantificar a evolução de cada variável foi calculada a diferença dos valores registados na avaliação pré-operatória e a média do último valor registado de cada paciente (aos 12, 18 e 24 meses). As variáveis independentes foram comparadas através do Teste t de *Student* para amostras não emparelhadas (variáveis paramétricas) e do Teste *Mann-Whitney* (variáveis não paramétricas). Para a análise das variáveis contínuas e das variáveis independentes cuja amostra era de dimensão insuficiente para serem comparadas com os testes paramétricos e não paramétricos, foi calculado o Teste de Diferença entre Médias [13]. Para testar a correlação entre as variáveis foi usado o Coeficiente de Correlação de *Pearson*. Por último, as diferenças entre proporções foram analisadas pelo Teste Exacto de *Fischer* e pelo cálculo da *Odds Ratio*. Em cada teste, considerou-se um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

A análise estatística foi feita através do *software* SPSS 19 para *Windows*, e os gráficos elaborados no *Graphpad Prism* 5 para *Windows* e no *Microsoft Excel* 2007.

Resultados

Características pré-operatórias

A **Tabela 1** apresenta as características pré-operatórias da amostra estudada, dividida por IMC e por procedimento cirúrgico. Dos 119 doentes com DM2 que preencheram os critérios de inclusão no estudo, 106 (89%) tinham IMC \geq 35 Kg/m². Destes, 67 (63,2%) foram submetidos a Gastrobandoplastia - GBP, 13 (12,3%) a mini-bypass gástrico, 21 (19,8%) a Bypass em Y de Roux - BPYR e 5 (4,7%) a Sleeve Gástrico - SLG. Dos doentes com IMC < 35 Kg/m², 13 no total (11%), 11 (84,6%) foram sujeitos BPYR e 2 (15,4%) a SLG.

Relativamente às médias dos valores de glicémia em jejum e HbA1c, nenhum dos doentes a fazer terapêutica hipoglicemiante interrompeu a sua administração no pré-operatório, pelo que as médias pré-operatórias apresentadas tenderão a subvalorizar o verdadeiro estado glicémico dos doentes antes de se submeterem à cirurgia.

A terapêutica hipoglicemiante dos pacientes antes de se submeterem à cirurgia é igualmente apresentada na **Tabela 1**. A média de antidiabéticos orais é bastante semelhante entre procedimentos e varia entre um a dois fármacos por doente. Apenas 7 doentes eram insulino-tratados. De acordo com os critérios de inclusão no estudo, havia doentes não medicados no pré-operatório.

Tabela 1. Características pré-operatórias da amostra.

	IMC \geq 35Kg/m ²				IMC < 35Kg/m ²	
	GBP	Mini-bypass	BPYR	SLG	BPYR	SLG
<i>n</i>	67	13	21	5	11	2
Idade	48,5 \pm 10,4	49,2 \pm 12,8	51,3 \pm 10,7	45,4 \pm 8,6	51,6 \pm 8,7	51,5 \pm 3,5
Género (Feminino/ Masculino)	55/12	10/3	16/5	2/3	9/2	2/0
IMC	47,7 \pm 8,4	46,2 \pm 8,4	42,3 \pm 5,0	47,8 \pm 11,0	32,8 \pm 2,0	33,0 \pm 1,9
Glicémia	151,0 \pm 52	146,6 \pm 47,7	154,1 \pm 44,8	149,8 \pm 75,7	153,1 \pm 53,8	80,5 \pm 2,1
HbA1c	6,4 \pm 0,6	6,4	7,7 \pm 1,5	6,7 \pm 1,6	7,3 \pm 1,9	5,7 \pm 0,4
ADOs	1,3	1,3	1,6	1,0	2,0	1,5
Insulina	1	0	4	0	2	0

Valores apresentados como médias (\pm desvio padrão).

ADOs: representa o número médio de Antidiabéticos Orais que os doentes tomavam.

Insulina: representa o número absoluto de doentes a fazer Insulina.

n, Dimensão da Amostra; **IMC,** Índice de Massa Corporal em Kg/m²; **Glicémia,** Glicémia em Jejum em mg/dL; **HbA1c,** Hemoglobina Glicosilada em %; **GBP,** Gastrobandoplastia; **BPYR,** Bypass em Y de Roux; **SLG,** Sleeve Gástrico.

Comparação da evolução do IMC, glicémia em jejum, HbA1c e taxas de remissão dos doentes com $IMC \geq 35Kg/m^2$

Após análise e comparação das características pré-operatórias (**Tabela 1**) entre a Gastrobandoplastia (GBP), o mini-bypass gástrico, o Bypass em Y de Roux (BPYR) e o Sleeve Gástrico (SLG) não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as amostras relativamente à idade, género, IMC, glicémia em jejum e HbA1c. Assim, podemos inferir que os doentes com $IMC \geq 35Kg/m^2$ sujeitos a cirurgia metabólica tinham características pré-operatórias semelhantes, sendo apenas distinguíveis pelo procedimento cirúrgico a que foram submetidos.

Na **Tabela 2** podemos ver resumida a evolução clínica dos pacientes ao longo das consultas de *follow-up*, assim como a dimensão da amostra que integrou cada uma. Com excepção das médias apresentadas pelo SLG, cujas consultas por vezes contaram apenas com um paciente, da consulta anterior para a subsequente, todas as variáveis apresentaram diminuições dos seus valores médios. As reduções estatisticamente significativas ($p < 0,05$) foram igualmente assinaladas.

Os valores de HbA1c não foram consistentemente pedidos durante o período de *follow-up* e, conseqüentemente, as médias por consulta dizem respeito a um número muito reduzido de pacientes, resultando em oscilações pouco esclarecedoras. Assim, para cada procedimento, é apenas apresentada a média dos valores pré-operatórios e a média do último valor registado de cada paciente aos 12, 18 ou 24 meses.

Tabela 2. Evolução clínica dos doentes com IMC ≥ 35 Kg/m².

		<i>Follow-Up</i>					
		Pré-Operatório	3 meses	8 meses	12 meses	18 meses	24 meses
GBP	<i>n</i>	67	62	55	57	49	47
	IMC	47,7±8,4	42,2±7,9* p<0,001	39,9±8,2* p<0,001	39,8±8,3* p<0,05	38,0±6,7 p=ns	36,5±6,6* p<0,05
	Glic	151,0±52,0	115,3±17,1 p=ns	117,3±44,0 p=ns	109,1±22,4 p=ns	102,5±31 p=ns	99,5±20,4 p=ns
	HbA1c	6,4±0,6					5,7±0,9* p<0,05
Mini-bypass	<i>n</i>	13	11	10	10	6	5
	IMC	46,2±8,4	37,8±8,0* p<0,05	34,8±8,2 p=ns	29,7±3,6 p=ns	32,7±9,1 p=ns	31,9±12,1 p=ns
	Glic	146,6±47,7	109,0±9,9* p<0,05	94,6±16,0* p<0,05	90,8±14,2 p=ns	90,7±11,6 p=ns	91,6±12,2 p=ns
	HbA1c	6,4					5,6±0,6* p<0,5
BPYR	<i>n</i>	21	17	11	9	5	2
	IMC	42,3±5,0	35,5±5,1* p<0,001	33,9±7,1* p<0,001	31,6±6,4 p=ns	30,4±6,9* p<0,01	29,7±4,1 p=ns
	Glic	154,1±44,8	111,5±41,9* p<0,05	106,6±38,6 p=ns	106,9±35,9 p=ns	93,6±33,4 p=ns	82,5±3,5 p=ns
	HbA1c	7,7±1,5					6,0±1,1* p<0,05
SLG	<i>n</i>	5	3	2	3	1	1
	IMC	47,8±11,0	43,7±11,2 p=ns	36,9±7,6 p=ns	34,1±6,4 p=ns	41,9	30,0
	Glic	149,8±75,7	85,5±3,5* p<0,05	87,0	85,0	101,0	89,0
	HbA1c	6,7±1,6					5,4 p=ns

(Continua)

(Continuação)

Valores apresentados como médias (\pm desvio padrão).

O *follow-up* da HbA1c refere-se à média dos valores pré-operatórios e à média do último valor registado de cada paciente aos 12, 18 ou 24 meses.

* $p < 0,05$ Diferenças de médias com distribuição normal foram comparadas pelo Teste *t de Student* para amostras emparelhadas. Diferenças de médias com distribuição não normal foram comparadas com Teste de *Wilcoxon*. Nas amostras de dimensão insuficiente para serem comparadas com os testes paramétricos e não paramétricos foi aplicada a fórmula do Teste de Diferença entre Médias.

$p = ns$: Diferença entre médias não é estatisticamente significativa.

n, Dimensão da Amostra; **IMC**, Índice de Massa Corporal em Kg/m^2 ; **Glicémia**, Glicémia em Jejum em mg/dL ; **HbA1c**, Hemoglobina Glicosilada em %; **GBP**, Gastrobandoplastia; **BPYR**, Bypass em Y de Roux; **SLG**, Sleeve Gástrico.

Para uma interpretação mais visual, apresenta-se na **Figura 2** as curvas de redução de peso, que são bastante semelhantes entre procedimentos, descrevendo aproximadamente a mesma inclinação.

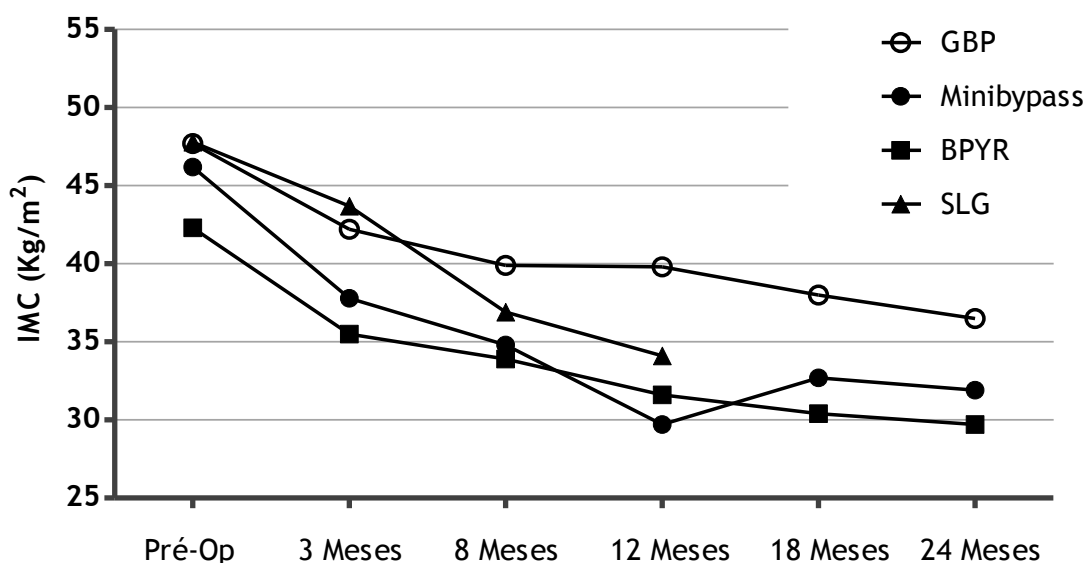


Figura 2. Evolução do IMC nos doentes com $\text{IMC} \geq 35 \text{ Kg}/\text{m}^2$.

IMC, Índice de Massa Corporal em Kg/m^2 ; Pré-Op, Consulta Pré-Operatória; GBP, Gastrobandoplastia; BPYR, Bypass em Y de Roux; SLG, Sleeve Gástrico.

Todos os procedimentos apresentaram uma diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,05$) do valor pré-operatório para o valor dos 3 meses. O procedimento que alcançou melhores resultados no final do *follow-up* foi o BPYR (Figura 3).

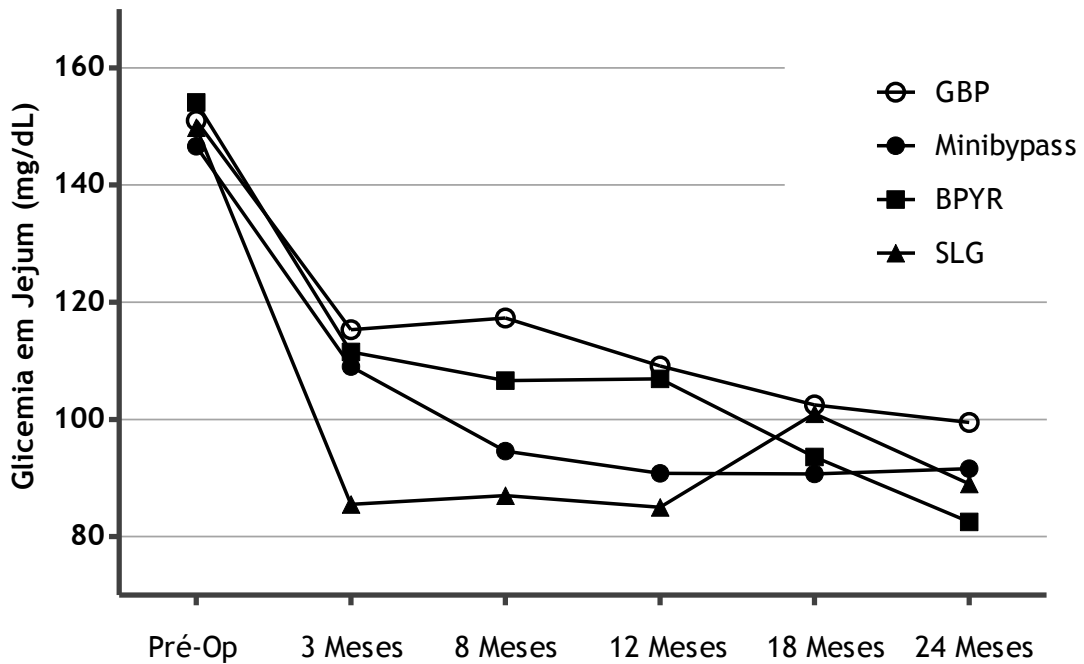


Figura 3. Evolução da glicémia em jejum nos doentes com $IMC \geq 35Kg/m^2$.

Pré-Op, Consulta Pré-Operatória; GBP, Gastrobandoplastia; BPYR, Bypass em Y de Roux; SLG, Sleeve Gástrico.

A média de HbA1c diminuiu em todos os procedimentos e esta redução foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na GBP, mini-bypass e BPYR (Figura 4). Além disso, chama-se a atenção para o facto de todos os procedimentos apresentarem uma média final de HbA1c $\leq 6,0\%$.

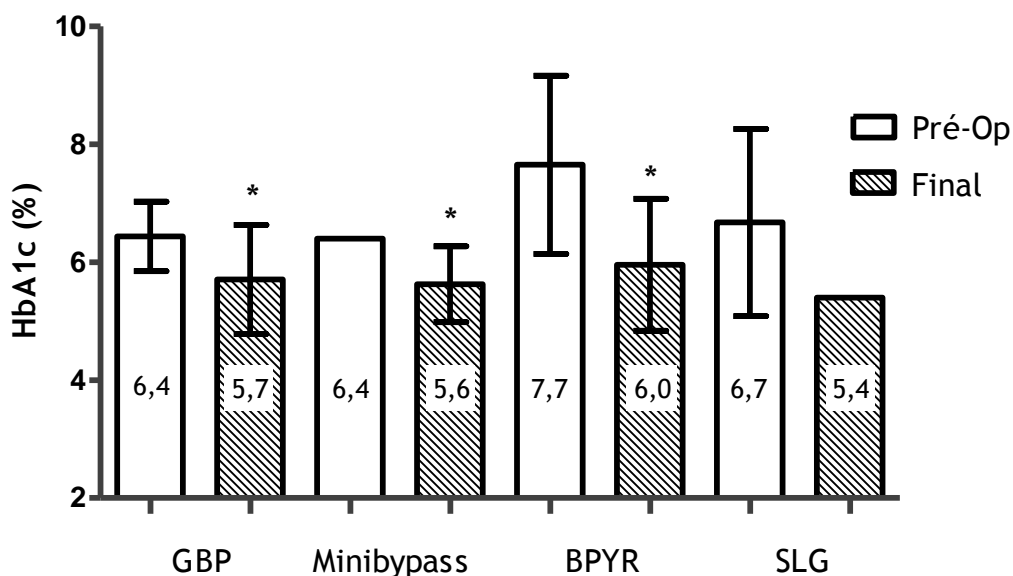


Figura 4. Evolução da HbA1c dos doentes com IMC ≥ 35 Kg/m².

Para cada procedimento é apresentada a média dos valores de HbA1c registados na avaliação pré-operatória \pm desvio padrão e a média do último valor registado de cada paciente (aos 12, 18 e 24 meses) \pm desvio padrão.

* $p < 0,05$ Teste de Diferença entre Médias

Pré-Op: Média dos valores registados na consulta pré-operatória

Final: Média do último valor registado de cada paciente (12, 18 ou 24 meses)

HbA1c, Hemoglobina Glicosilada em %; **GBP,** Gastrobandoplastia; **BPYR,** Bypass em Y de Roux; **SLG,** Sleeve Gástrico.

Posteriormente foi feita a análise estatística para comparar os resultados dos quatro procedimentos cirúrgicos. Para isso, foi calculada a média das diferenças do valor pré-operatório e final de cada variável (Tabela 3). Os procedimentos de *bypass* apresentaram a maior diminuição de IMC e glicémia em jejum após a cirurgia. O mini-bypass foi o procedimento que apresentou uma maior redução no peso e o BPYR o que apresentou maior redução dos valores da glicémia em jejum e da HbA1c. No entanto, nenhuma das diferenças foi estatisticamente significativa.

Tabela 3. Médias das diferenças entre o valor pré-operatório e o valor final de IMC, glicémia em jejum e HbA1c dos doentes com IMC ≥ 35 Kg/m².

	GBP	Mini-bypass	BPYR	SLG
IMC	9,4±0,8	15,5±1,5	11,6±1,6	8,3±1,7
Glicémia	43,0±7,3	60,3±19,9	66,3±21,1	30,3±23,8
HbA1c	†	†	2,2±0,7	†

Para cada uma das variáveis, é apresentada a média das diferenças entre o valor pré-operatório e o último valor registado de cada paciente aos 12, 18 ou 24 meses (\pm erro padrão).

† O número de casos pareados de HbA1c é insuficiente para o cálculo da Média das Diferenças.

IMC, Índice de Massa Corporal em Kg/m²; **Glicémia**, Glicémia em Jejum em mg/dL; **HbA1c**, Hemoglobina Glicosilada em %; **GBP**, Gastrobandoplastia; **BPYR**, Bypass em Y de Roux; **SLG**, Sleeve Gástrico.

Para cada um dos procedimentos cirúrgicos questionou-se se haveria alguma relação na evolução das variáveis. Após a aplicação do Coeficiente de Correlação de *Pearson*, para além da correlação esperada entre as variáveis glicémia em jejum e HbA1c no procedimento BPYR ($p=0,001$), nenhuma correlação foi encontrada entre o IMC e as outras variáveis em nenhum procedimento.

Podemos observar na **Figura 5** as taxas de remissão de acordo com os diferentes procedimentos cirúrgicos. As diferenças entre proporções de remissão de DM2 foram analisadas pelo Teste Exacto de *Fisher* e pelo cálculo da *Odds Ratio*.

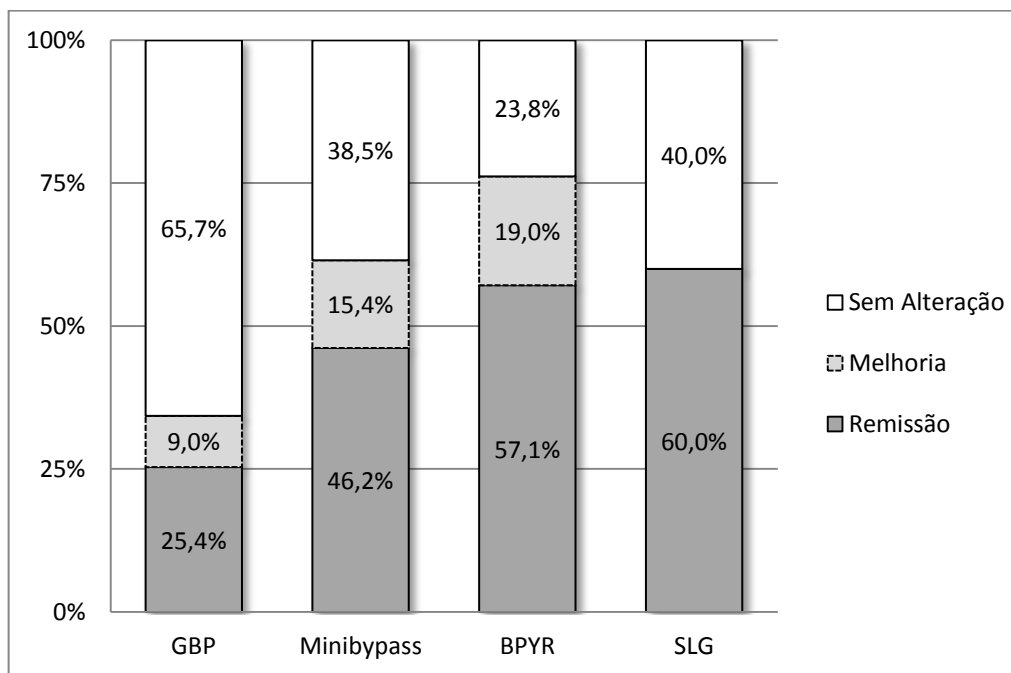


Figura 5. Evolução da diabetes nos doentes com IMC $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$.

Por procedimento cirúrgico, são apresentadas as percentagens dos doentes que atingiram os critérios de **Remissão**, os que apresentaram **Melhoria** e aqueles cuja terapêutica hipoglicemiante **Não Sofreu Alteração** durante o período de seguimento.

Remissão é definida como interrupção ou ausência de medicação antidiabética, com uma glicémia em jejum $< 110 \text{ mg/dL}$ e/ou $\text{HbA1c} < 6,5 \%$ nas análises laboratoriais ou indicação de “valores normais de glicémia” no processo clínico.

Melhoria representa os doentes cuja dose e/ou número de antidiabéticos foi diminuído durante o follow-up.

Sem alteração diz respeito aos doentes cuja terapêutica hipoglicemiante não sofreu alterações até à data de submissão dos resultados.

GBP, Gastrobandoplastia; **BPYR**, Bypass em Y de Roux; **SLG**, Sleeve Gástrico.

O número de doentes a atingir remissão é significativamente maior no BPYR quando comparada com a GBP ($p < 0,01$) e a *Odds Ratio* é estatisticamente significativa: *Odds Ratio* (BPYR/GBP) = 4,25 (95% IC: 1,5-11,9). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os restantes procedimentos, nem mesmo no SLG (procedimento com a maior taxa de remissão) - o que se justifica devido à pequena dimensão da sua amostra (n=5).

Pela análise da distribuição temporal das remissões (**Tabela 4**) podemos observar que a maior percentagem de doentes a atingir os critérios de remissão concentrou-se na consulta dos 3 e dos 8 meses. A ausência de remissões na consulta dos 18 e 24 meses de três procedimentos cirúrgicos pode, eventualmente, ser interpretada como uma diminuição da probabilidade de remissão ao longo do tempo, no entanto, como muitos doentes se foram perdendo durante o período de *follow-up*, tal conclusão não poderá ser assertivamente tirada.

Tabela 4. Tempo pós-operatório até remissão da diabetes.

	GBP	Mini-bypass	BPYR	SLG
1 Mês	17,6 % (3/17)	16,7 % (1/6)	33,3 % (4/12)	33,3 % (1/3)
3 Meses	17,6 % (5/17)	50,0 % (3/6)	50,0 % (6/12)	33,3 % (1/3)
8 Meses	29,4 % (5/17)	16,7 % (1/6)	-	33,3 % (1/3)
12 Meses	5,9 % (1/17)	16,7 % (1/6)	16,7 % (2/12)	-
18 Meses	5,9 % (1/17)	-	-	-
24 Meses	11,8 (2/17)	-	-	-

GBP, Gastrobandoplastia; BPYR, Bypass em Y de Roux; SLG, Sleeve Gástrico.

Todos os doentes que estavam a fazer insulina no pré-operatório (1 GBP + 4 BPYR) interromperam a sua administração no decurso do *follow-up*. Destes, 60% (1 GBP + 2 BPYR) deixaram também de fazer antidiabéticos orais, com valores normais de glicémia em jejum, fazendo parte do grupo de remissão.

Comparação da evolução do IMC, glicémia em jejum, HbA1c e taxas de remissão dos doentes sujeitos a BPYR com IMC \geq e $<$ 35 Kg/m²

Os doentes que foram sujeitos a Bypass em Y de Roux (BPYR) foram divididos em dois grupos segundo o IMC pré-operatório: doentes com IMC \geq 35 Kg/m² e doentes com IMC $<$ 35 Kg/m².

Na análise estatística das características pré-operatórias das duas sub-amostras (**Tabela 1**) não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas relativamente à idade, género, glicémia em jejum e HbA1c. Assim, a única variável que realmente distingue os dois grupos é o valor pré-operatório de IMC.

Podemos comparar a evolução dos pacientes na **Tabela 5**. De consulta para consulta, há quase sempre uma diminuição da média das variáveis mensuradas, com excepção do valor da glicémia em jejum nos pacientes com IMC $<$ 35 Kg/m² entre a consulta dos 8 e 12 meses e que se deve à subida do valor isolado de um único paciente, que não tolerou a interrupção da medicação.

Tabela 5. Evolução clínica dos doentes sujeitos a BPYR com IMC \geq e $<$ 35 Kg/m².

		<i>Follow-Up</i>					
		Pré-Operatório	3 meses	8 meses	12 meses	18 meses	24 meses
	<i>n</i>	21	17	11	9	5	2
$\geq 35\text{Kg/m}^2$	IMC	42,3 \pm 5,0	35,5 \pm 5,1* p<0,001	33,9 \pm 7,1* p<0,001	31,6 \pm 6,4 p=ns	30,4 \pm 6,9* p<0,01	29,7 \pm 4,1 p=ns
	Glic	154,1 \pm 44,8	111,5 \pm 41,9* p<0,05	106,6 \pm 38,6 p<0,05	106,9 \pm 35,9 p=ns	93,6 \pm 33,4 p=ns	82,5 \pm 3,5 p=ns
	HbA1c	7,7 \pm 1,5					6,0 \pm 1,1* p=0,011
	<i>n</i>	11	11	10	7	4	1
$< 35\text{Kg/m}^2$	IMC	32,8 \pm 2,0	27,2 \pm 1,7* p<0,005	24,6 \pm 2,6* p<0,05	23,4 \pm 2,5 p=ns	23,3 \pm 2,3 p=ns	-
	Glic	153,1 \pm 53,8	111,0 \pm 42,6* p<0,001	97,8 \pm 34,2 p=ns	119,8 \pm 89,2 p=ns	100,3 \pm 29,9 p=ns	77,0 p=ns
	HbA1c	7,3 \pm 1,9					5,5 \pm 0,5* P<0,05

Valores apresentados como médias (\pm desvio padrão).

O *follow-up* da HbA1c refere-se à média dos valores pré-operatórios e à média do último valor registado de cada paciente aos 12, 18 ou 24 meses.

*p<0,05 Diferenças de médias com distribuição normal foram comparadas pelo Teste *t de Student*. Diferenças de médias com distribuição não normal foram comparadas com o Teste de *Wilcoxon*. Nas amostras de dimensão insuficiente para serem comparadas com os testes paramétricos e não paramétricos foi aplicada a fórmula do Teste de Diferença entre Médias.

p=ns: diferença não é estatisticamente significativa.

n, dimensão da amostra; **IMC**, Índice de Massa Corporal em Kg/m²; **Glic**, Glicémia em Jejum em mg/dL; **HbA1c**, Hemoglobina Glicosilada em %; **GBP**, Gastrobandoplastia; **BPYR**, Bypass em Y de Roux; **SLG**, Sleeve Gástrico.

Podemos visualizar as curvas de evolução de IMC e glicemia em jejum nas Figuras 6 e 7, respectivamente.

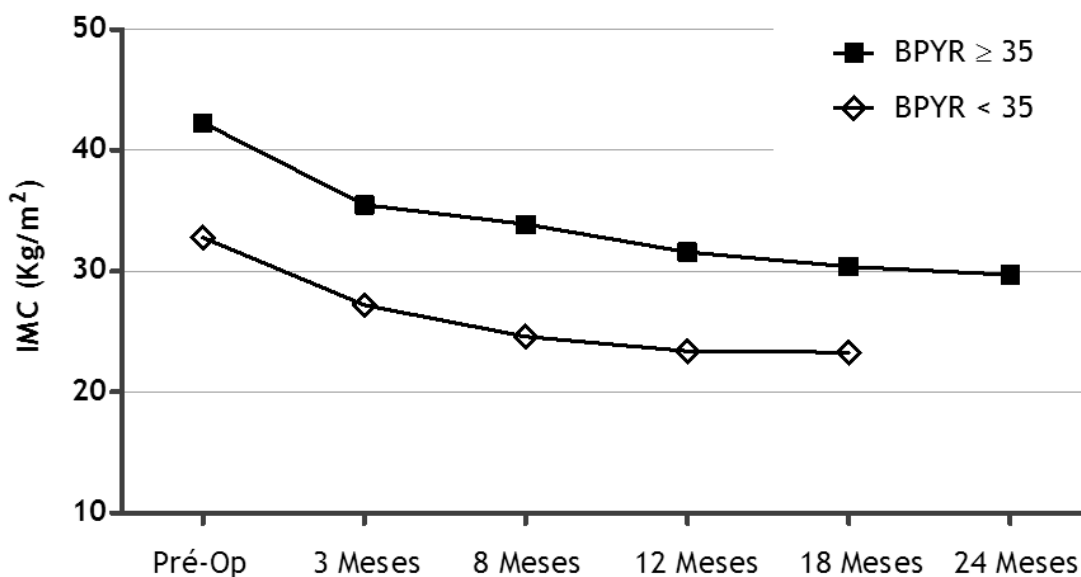


Figura 6. Evolução do IMC dos doentes sujeitos a BPYR com IMC \geq e $<$ 35 Kg/m².

IMC, Índice de Massa Corporal em Kg/m²; Pré-Op, Consulta Pré-Operatória; BPYR \geq 35, Bypass em Y de Roux em pacientes com IMC \geq 35 Kg/m²; BPYR $<$ 35, Bypass em Y de Roux em pacientes com IMC $<$ 35 Kg/m².

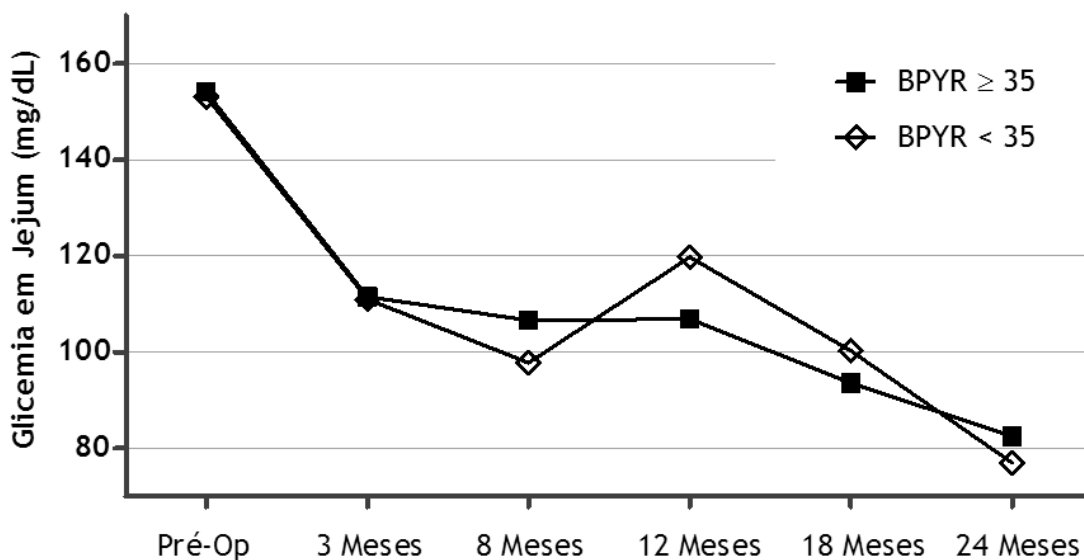


Figura 7. Evolução da glicemia em jejum dos doentes sujeitos a BPYR com IMC \geq e $<$ 35 Kg/m².

Pré-Op, Consulta Pré-Operatória; BPYR \geq 35, Bypass em Y de Roux em pacientes com IMC \geq 35 Kg/m²; BPYR $<$ 35, Bypass em Y de Roux em pacientes com IMC $<$ 35 Kg/m².

Relativamente ao IMC, podemos confirmar a diferença das médias pré-operatórias, seguida de uma evolução bastante semelhante. Quanto à evolução da glicémia em jejum, tirando a elevação pontual entre os 8 e 12 meses, as curvas descrevem sensivelmente o mesmo declive.

Uma diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,05$) da HbA1c foi observada em ambos os grupos (**Figura 8**).

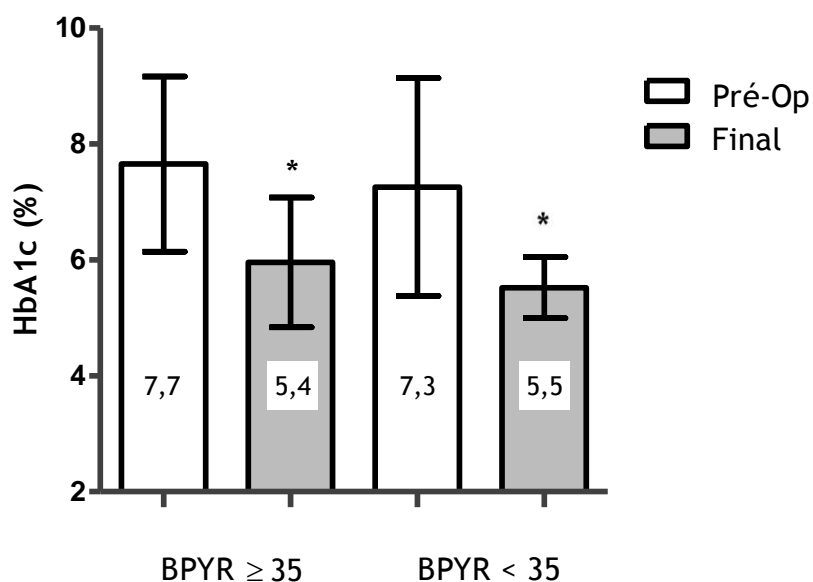


Figura 8. Evolução da HbA1c dos doentes sujeitos a BPYR com IMC \geq e < 35 Kg/m².

Para cada procedimento é apresentada a média dos valores de HbA1c registados na avaliação pré-operatória \pm desvio padrão e a média do último valor registado de cada paciente (aos 12, 18 e 24 meses) \pm desvio padrão.

* $p < 0,05$ Teste de Diferença entre Médias.

Pré-Op: Média dos valores registados na avaliação pré-operatória.

Final: Média do último valor registado de cada paciente (12, 18 ou 24 meses).

HbA1c, Hemoglobina Glicosilada em %; **BPYR \geq 35,** Bypass em Y de Roux em pacientes com IMC \geq 35 Kg/m²; **BPYR < 35,** Bypass em Y de Roux em pacientes com IMC < 35 Kg/m².

Através do cálculo da média das diferenças do valor pré-operatório e do valor final de cada variável (**Tabela 6**) foi feita a comparação entre os dois subgrupos. A diferença de médias foi semelhante para as 3 variáveis e nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada.

Tabela 6. Médias das diferenças entre o valor pré-operatório e o valor final de IMC, glicémia em jejum e HbA1c dos doentes sujeitos a BPYR com IMC \geq e $<$ 35 Kg/m².

	BPYR \geq 35	BPYR $<$ 35
IMC	11,6 \pm 1,6	10,1 \pm 1,1
Glicémia	66,3 \pm 21,1	51,3 \pm 21,8
HbA1c	2,2 \pm 0,7	1,2 \pm 1,0

Para cada uma das variáveis, é apresentada a média das diferenças entre o valor pré-operatório e o último valor registado de cada paciente nos 12, 18 ou 24 meses (\pm erro padrão).

IMC, Índice de Massa Corporal em Kg/m²; Glicémia, Glicémia em Jejum em mg/dL; HbA1c, Hemoglobina Glicosilada em %; BPYR \geq 35, Bypass em Y de Roux em pacientes com IMC \geq 35 Kg/m²; BPYR $<$ 35, Bypass em Y de Roux em pacientes com IMC $<$ 35 Kg/m².

Foi aplicado o Coeficiente de Correlação de *Pearson*, em cada uma das sub-amostras, para verificar uma possível relação na evolução das variáveis. Para além da espectável correlação estatisticamente significativa entre as variáveis glicémia em jejum e HbA1c nos doentes com IMC \geq 35 Kg/m² e nos doentes com IMC $<$ 35 Kg/m², não foi encontrada nenhuma correlação entre IMC e as outras variáveis.

Em relação à taxa de remissões, ambos os grupos apresentaram bons resultados, não havendo entre eles diferença estatisticamente significativa (Figura 9). A Odds Ratio chega, embora sem significado estatístico, a favorecer ligeiramente os pacientes com IMC < 35 Kg/m² (Odds Ratio=1,3, 95% IC: 0,3-5,9). No total, 76,1% dos pacientes com IMC > 35 Kg/m² e 81,8% dos pacientes com IMC inferior, atingiram níveis de remissão/ melhoria da DM2.

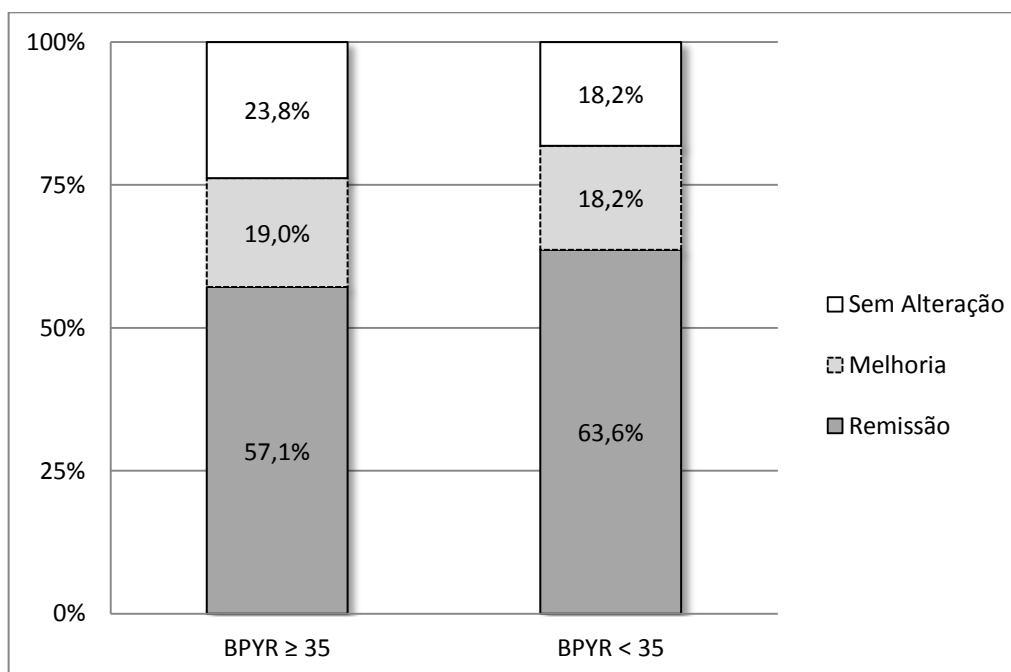


Figura 9. Evolução da diabetes nos doentes sujeitos a BPYR com IMC ≥ e < 35 Kg/m².

Por procedimento cirúrgico, são apresentadas as percentagens dos doentes que atingiram os critérios de **Remissão**, os que apresentaram **Melhoria** e aqueles cuja terapêutica hipoglicemiante **Não Sofreu Alteração** durante o período de seguimento.

Remissão é definida como interrupção ou ausência de medicação antidiabética, com uma glicémia em jejum < 110 mg/dL e/ou HbA1c < 6,5 % nas análises laboratoriais ou indicação de “valores normais de glicémia” no processo clínico.

Melhoria representa os doentes cuja dose e/ou número de antidiabéticos foi diminuído durante o follow-up.

Sem alteração diz respeito aos doentes cuja terapêutica hipoglicemiante não sofreu alterações até à data de submissão dos resultados.

BPYR ≥ 35, Bypass em Y de Roux em pacientes com IMC ≥35 Kg/m²; **BPYR < 35**, Bypass em Y de Roux em pacientes com IMC <35 Kg/m².

Uma análise mais pormenorizada foi feita dos doentes com IMC < 35 Kg/m² sujeitos a BPYR: 63,6% (7/11) atingiram os critérios de remissão e 18,2 % (2/11), à última consulta de *follow-up*, tinham uma dose de medicação antidiabética inferior à pré-operatória (redução de 3 e de 2 antidiabéticos orais para monoterapia em ambos). Dois doentes (18,2%) não atingiram remissão: um abandonou a consulta aos três meses; o outro doente tratava-se, na verdade, de uma conversão de uma gastrobandoplastia e, quando se tentou fazer a descontinuação da insulina e dos antidiabéticos orais, os níveis de glicémia em jejum e HbA1c aumentaram substancialmente, pelo que este doente se encontrava em estudo, na altura de submissão dos resultados, sobre uma possível diabetes mellitus tipo 1 (como esta ainda não tinha sido confirmada, optou-se por não se retirar este doente do estudo).

Relativamente ao tempo de interrupção dos antidiabéticos orais: 57,1% (4/7), 28,6% (2/7) e 14,3% (1/7) pararam a medicação no 1º, 3º e 12º mês, respectivamente. O último doente a atingir remissão era insulinotratado pré-operatoriamente, tendo interrompido a insulina ao 3º mês.

Complicações

As complicações (Tabela 7) foram divididas em intra-operatórias: decorreram durante a cirurgia; peri-operatórias: nos 30 dias após a cirurgia; e pós-operatórias: complicações a longo prazo, registadas desde a alta hospitalar até ao final do período de *follow-up*.

Nenhuma morte foi registada no período intra ou peri-operatório.

Tabela 7. Complicações registadas.

		Complicações	N	
≥35Kg/m ²	GBP	Intra-operatória	Episódio de bradicardia	1
		Peri-operatória	Infecção da parede abdominal	1
	Intolerância total para líquidos		1	
	Rotação do depósito		1	
	Pós-operatória	Dilatação da bolsa gástrica	6	
		Ineficácia da banda	5	
		Deslocamento da banda	1	
		Refluxo gastroesofágico intratável	1	
		Desconhecido	1	
	Mini-bypass	-	-	-
BPYR	-	-	-	
SLG	Peri-operatória	Hemorragia interna	1	
<35Kg/m ²	BPYR	Intra-operatória	Hemorragia	1
	SLG	Peri-operatória	Hemorragia interna	1

≥35 Kg/m², Pacientes com IMC ≥35 Kg/m²; <35 Kg/m² Pacientes com IMC <35 Kg/m²; GBP, Gastrobandoplastia; BPYR, Bypass em Y de Roux; SLG, Sleeve Gástrico.

Neste estudo, em questões de segurança, os procedimentos ordenaram-se percentualmente por: mini-bypass gástrico e BPYR em doentes com IMC ≥ 35 Kg/m², ambos sem intercorrências registadas; BPYR em doentes com IMC < 35 Kg/m² com uma taxa de complicações de 9,1% (1/11); SLG em pacientes com IMC ≥ 35 Kg/m² com 20% (1/5); GBP com 26,9% (18/67) e, por último, SLG em doentes com IMC < 35 Kg/m² com 50% dos doentes (1/2) a apresentarem complicações.

Podemos ainda dividir as complicações como *minor*, que não colocaram a vida dos pacientes em risco e que foram corrigidas com pequenos gestos cirúrgicos ou terapêutica médica susceptível de se realizar em ambulatório, e como complicações *major*, que exigiram um prolongamento do tempo de internamento e/ou medicação parentérica. Assim, temos 11,8% de complicações *minor* (14/119) que dizem respeito às complicações pós-operatórias da GBP e que estiveram directamente relacionadas com o material utilizado, tendo sido resolvidas com a retirada ou substituição da banda ou, por opção, conversão para cirurgia de bypass; e 5,9% de complicações *major* (7/119) registadas nos tempos intra e peri-operatórios e divididas por diferentes procedimentos cirúrgicos.

Discussão

À luz do conhecimento actual, são conhecidas características dos procedimentos cirúrgicos que os tornam mais ou menos aptos na remissão da Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).

A Gastrobandoplastia (GBP) é uma técnica restritiva e, de todos os procedimentos, é a menos invasiva e a única de carácter totalmente reversível. No entanto, a longo prazo, está associada a piores resultados: menor controlo da obesidade, taxas inferiores de remissão de diabetes e elevado número de reoperações [14].

A GBP foi a técnica que apresentou a menor diminuição de IMC, com uma redução média de 11,2 Kg/m². Este resultado vai de encontro ao descrito por Buchwald et al numa meta-análise [15], onde a GBP estava associada a uma diminuição de 10,4 Kg/m² e era, igualmente, a técnica com diminuição de IMC menos pronunciada.

No que diz respeito ao impacto no controlo da diabetes, as taxas de remissão são as mais baixas: apenas 25,4% dos pacientes (17/67) atingiram o estatuto de remissão e 9,0% (6/67) reduziram a sua medicação antidiabética. Contudo, estes resultados são semelhantes aos de outros estudos realizados, em que a GBP é o procedimento que apresenta piores resultados [14, 15].

Relativamente a complicações e reoperações, 4 em 67 (6%) dos doentes sujeitos a GBP apresentaram complicações intra ou peri-operatórias. Quanto ao elevado número de complicações pós-operatórias (14 em 67, 21% da amostra) vai de encontro ao encontrado num trabalho de investigação [16], em que 41 dos 172 doentes (24%) tiveram que ser submetidos a uma ou mais reoperações relacionadas com a GBP.

Pelo papel mais limitado no controlo da obesidade e da DM2, e pela elevada taxa de reoperações, esta técnica cirúrgica tem sido amplamente substituída pelas cirurgias de *bypass* [14].

O mini-bypass gástrico é um procedimento ligeiramente mais conservador que o bypass em Y de Roux e igualmente eficaz no tratamento da obesidade [17].

Neste trabalho demonstrou-se uma redução média de IMC de 14,3 Kg/m², 46,2% de remissões (6/13) e 15,4% pacientes (2/13) reduziram a sua medicação antidiabética. Nenhuma complicação foi registada.

Num estudo com população diabética sujeita a mini-bypass [18], os pacientes foram estratificados de acordo com o seu IMC: um ano após a cirurgia o grupo com IMC entre 35-45 e o grupo IMC > 45 Kg/m² obtiveram uma redução média de IMC de 12,4 e 17,9 Kg/m², respectivamente. Os critérios de sucesso de tratamento da DM2 foram definidos como HbA1c < 7,0%, LDL < 100 mg/dL e triglicéridos < 150 mg/dL e foram atingidos por 98,5% dos pacientes com IMC > 35 Kg/m². Nesse mesmo estudo foram registadas 5 complicações *major* e uma morte num total de 157 pacientes.

O Bypass em Y de Roux (BPYR) é considerado actualmente a cirurgia *gold standard* para o tratamento da obesidade e é a mais frequentemente realizada a nível mundial [19, 20].

Na nossa amostra, os doentes com IMC ≥ 35 Kg/m² sujeitos a BPYR sofreram uma redução média de IMC de 12,5 Kg/m², 57,1% dos pacientes (12/21) atingiram os critérios de remissão e 19,0% (4/21) reduziram a sua medicação antidiabética.

Analisando conjuntamente as técnicas de bypass, estas são as que apresentam uma maior taxa de remissão que, embora inferior, vai de encontro à literatura actual e impõe uma componente extra, hormonal/metabólica, que altera a fisiopatologia da diabetes, para além da perda de peso [21].

Comparando o BPYR com técnicas restritivas, um trabalho de investigação [22] com 34 pacientes no total, definiu a remissão como ausência de medicamentos hipoglicemiantes, glicémia em jejum inferior a 126 mg/dL e HbA1c < 6%. Após um *follow-up* de 2 anos, 76% (16/22) do BPYR e 17% (2/12) das GBP atingiram os critérios da remissão. Na altura do último *follow-up*, a HbA1c tinha descido 2,9% após o BPYR e 1,9% após GBP. A perda de peso foi semelhante entre os dois grupos.

Uma revisão [14] que comparou a GBP e o BPYR relata uma diminuição do peso excessivo maior no BPYR e que esta se mantém por, pelo menos, 5 anos. A resolução de co-morbilidades (DM2, HTA, dislipidemia, apneia do sono) é superior no BPYR, assim como o grau de satisfação. As complicações a longo prazo/ reoperações são mais frequentes na GBP. Uma taxa de mortalidade baixa é comum aos dois grupos.

O Sleeve Gástrico (SLG), apesar de ser uma técnica restritiva, está associado a altas taxas de remissão de DM2 devido às suas implicações na fisiologia hormonal - com reduções estatisticamente significativas na grelina, e aumentos nas concentrações de Péptido YY (PYY) e o Glucagon-like peptide (GLP-1) [4].

Neste trabalho demonstrou-se uma redução média de IMC de 13,8 Kg/m² um ano após a cirurgia, com 60,0% dos pacientes (3/5) a atingirem remissão à data do último *follow-up*, e os restantes com medicação antidiabética diminuída. Num estudo [23] com um período de seguimento de 3 anos atingiram-se taxas de remissão de 80,9%.

As técnicas exclusivamente malabsortivas (não abordadas nesta dissertação), embora com bons resultados na perda de peso e na remissão da diabetes, estão relacionadas com maior número de complicações e taxas de mortalidade mais elevadas. Normalmente reservadas a doentes severamente obesos [24].

Buchwalt et al [15], numa das mais reconhecidas e credíveis meta-análises feitas sobre este tema, reportou taxas de remissão de 83.7% (95% CI, 77.3%-90.1%) no BPYR, 71.6% (95% CI, 55.1%-88.2%) no SLG e de 47.9% (95% CI, 29.1%- 66.7%) na GBP.

Já muitas teorias foram elaboradas para tentar explicar a fisiopatologia quer da DM2, quer da sua remissão. Embora opostas, as que reúnem maior consenso na comunidade científica são a Teoria das Incretinas ou do Intestino Distal e a Teoria das Anti-Incretinas ou do Intestino Proximal [3].

A primeira defende que a chegada precoce de nutrientes ao intestino distal estimula a produção de hormonas insulínótropicas (incretinas) que estão na

base da remissão da diabetes. O PYY e GLP-1 são fortes possibilidades para este papel, uma vez que o seu nível plasmático está consistentemente aumentado após cirurgias de carácter malabsortivo ou misto [25].

A segunda teoria atribui ao intestino proximal um papel patológico na DM2, através da libertação de sinais diabetogénicos (anti-incretinas) - quando esta parte do intestino é afastada do tracto alimentar, a resistência à insulina é reduzida e a tolerância à glicose restaurada [25]. Esta hipótese foi especialmente corroborada por *Rubino et al* [26] e a sua experiência em ratos, quando concluiu que um pequeno *bypass* do intestino proximal melhora a tolerância à glicose oral, independentemente da ingestão alimentar, do peso corporal, da má-absorção e da chegada dos nutrientes ao intestino proximal. Um facto interessante nesta investigação é que foi tentada a reintegração da secção do intestino delgado previamente excluída e, embora com altas taxas de mortalidade, os dois ratinhos que sobreviveram mostraram deterioração na tolerância à glicose oral imediatamente após esta cirurgia.

Surgiu recentemente uma nova teoria, a Hipótese Gástrica, para justificar os resultados do SLG e a sua supremacia na remissão da diabetes quando comparado com a outra cirurgia igualmente restritiva: a GBP. Esta hipótese defende que a pronta restauração da secreção de insulina e o aumento da sensibilidade à insulina advém de alterações na secreção de factores gástricos, como consequência directa da manipulação do estômago, independentes da perda de peso e da passagem dos alimentos no intestino delgado. A grelina, GLP-1 e o PYY poderão ter um papel nestas alterações fisiopatológicas [4].

As *guidelines* actuais reservam o tratamento cirúrgico da diabetes para pacientes com IMC > 35 Kg/m² com níveis de glicémia de difícil controlo com alterações no estilo de vida e com terapia farmacológica, e afirmam que a evidência actual é insuficiente para alargar esta recomendação a doentes com DM2 e IMC entre 30-35 Kg/m² [27].

No entanto, nem toda a comunidade científica está em consenso: a Federação Internacional da Diabetes afirma que pacientes com IMC entre 30-35kg/m² e DM2 podem ser condicionalmente elegíveis para cirurgia se tiverem uma HbA1c > 7.5% apesar de uma terapia convencional totalmente optimizada, especialmente se o peso está a aumentar e se outras co-morbilidades relacionadas com o peso estiverem presentes [28].

Esta dissertação sugere que o BPYR em pacientes diabéticos não severamente obesos é eficaz na remissão de diabetes, que pode ser realizado com segurança e que induz significativas perdas de peso.

Dos doentes com IMC < 35 Kg/m² sujeitos a BPYR, 63,6% (7/11) atingiram os critérios de remissão e 18,2 % (2/11), à última consulta de *follow-up*, tinham uma dose de medicação antidiabética inferior à pré-operatória. Quanto à redução média de IMC, aos 18 meses, era de 9,5 Kg/m².

Os resultados da cirurgia metabólica nos doentes com DM2 e IMC < 35Kg/m² foram recentemente revistos: uma meta-análise [11] incluiu 16 estudos e 343 pacientes tratados com procedimentos restritivos (3 estudos), mistos (5 estudos) e malabsortivos (8 estudos). No total, 85,3% dos pacientes alcançaram remissão da diabetes, definida como o número de doentes que não estavam a tomar antidiabéticos orais, num tempo pós-operatório médio

23 meses (6 a 216 meses). A taxa de remissão foi estratificada de acordo com o tipo de procedimentos: 72,2% nos restritivos, 97,7% nos mistos e 72,9% nos malabsortivos. Apenas uma morte foi registada, o que revela a segurança deste procedimento também em pacientes com IMC < 35 Kg/m².

Algo semelhante foi descrito num trabalho de investigação [20] sobre as complicações directamente relacionadas com o BPYR em pacientes com IMC < 35 Kg/m². A amostra era constituída por 30 doentes e foram registadas 5 complicações precoces (16,6%) e 5 complicações tardias (16,6%). Nenhuma mortalidade foi observada e nenhuma conversão/ reoperação foi necessária.

Foi notória a segurança das cirurgias metabólicas, com nenhuma mortalidade e escassas complicações intra, peri e pós-operatórias. Mas a questão vai mais além: além de não causarem mortalidade adicional, estas cirurgias previnem-na. Uma meta-análise [29] demonstrou que a mortalidade pode ser diminuída até 80% no coorte tratado cirurgicamente. Isto corresponde a 9% de mortalidade nos doentes obesos diabéticos submetidos a cirurgia comparado com a taxa de mortalidade de 28% no grupo controlo em 9 anos.

Já comparamos, e já foram mostradas comparações, entre os procedimentos cirúrgicos que compõem a cirurgia metabólica. Faremos agora uma pequeníssima revisão de estudos que comparam a cirurgia às outras terapêuticas conservadoras existentes.

Um estudo sobre o impacto das modificações no estilo de vida [30] afirma que para haver alterações na história natural do síndrome metabólico e da DM2 as mudanças têm de ser consistentes e que a adesão a longo termo é crucial. No entanto, apesar dos doentes diabéticos serem rotineiramente aconselhados a

adoptar um estilo de vida saudável, uma proporção significativa (20%-50%) permanece mal controlada e, além disso, são menos capazes de atingir uma perda de peso sustentada a longo prazo quando comparados com obesos sem diabetes. Este estudo faz referência a um ensaio clínico randomizado [31] em que 43% dos doentes diabéticos tratados cirurgicamente atingiram remissão da diabetes e apenas 13% dos pacientes que se submeteram a alterações no seu estilo de vida alcançaram esse objectivo.

Um trabalho de investigação recente comparou os resultados da terapêutica cirúrgica com a não cirúrgica na evolução da DM2 [32]: no grupo sujeito a BPYR, o IMC diminuiu de $34,6 \pm 0,8 \text{ Kg/m}^2$ para $25,8 \pm 2,5 \text{ Kg/m}^2$, a HbA1c desceu de $8,2 \pm 2,0\%$ para $6,1 \pm 2,7\%$ e houve uma diminuição significativa no número de fármacos antidiabéticos. O grupo controlo não cirúrgico não sofreu alterações significativas em nenhuma das variáveis.

A cirurgia metabólica demonstrou ser mais eficaz que as outras terapêuticas até agora existentes, independentemente do IMC dos doentes. Há agora que agir com cautela. Os índices de remissão e de melhoria não são de 100%, pelo que há pacientes a submeterem-se à cirurgia sem que o curso da sua doença seja alterado. Estamos a falar de uma intervenção invasiva, não isenta de complicações *major* e de complicações *minor*, que acompanharão a evolução do doente, e poderão ter algum impacto na sua qualidade de vida.

Por outro lado, há condicionantes que podem predispor a maiores taxas de remissão que devem ser cuidadosamente investigadas e esclarecidas. Actualmente assume-se que uma menor duração e um melhor controlo da DM2

prévio à cirurgia levem a maiores taxas de remissão [33]. Mas haverá outros factores?

Por último, ainda nenhum estudo suficientemente longo foi levado a cabo para garantir que a remissão da diabetes de que falamos impede o reaparecimento da DM2 e/ou o desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares a ela associadas. Assim sendo, este estudo não é um ponto final no tema, mas apenas mais um depoimento a favor da cirurgia no leque de tratamentos da DM2.

Este estudo apresentou três limitações fundamentais na sua elaboração que não permitiram estabelecer, com certeza estatística, algumas conclusões que, nos dias de hoje, iriam não só corroborar a evidência científica, como acrescentar conhecimento nesta área específica, principalmente na população portuguesa. A primeira limitação prende-se com o facto de ser um estudo retrospectivo, sem controlo sobre as variáveis recolhidas e a periodicidade das mesmas, pelo que foi feita uma aproximação temporal. A segunda limitação prende-se com o espaço temporal no qual foi realizado o estudo - dois anos de evolução poderão ser escassos para definir com certeza alterações no curso de doenças crónicas como a obesidade e a DM2. Por último, a pequena dimensão de alguns dos grupos estudados levaram a diminuições menos consistentes, que poderão explicar a ausência de diferenças estatisticamente significativas na comparação da evolução dos diferentes procedimentos.

Apesar dos condicionalismos descritos, este trabalho de investigação, pioneiro em Portugal, conseguiu confirmar o sucesso da cirurgia metabólica de *bypass* e do sleeve gástrico na remissão da DM2 em pacientes com IMC \geq e $<$ 35 Kg/m².

Em conclusão, é compreensível que, para já, se reserve a cirurgia metabólica para quando as outras abordagens terapêuticas, menos invasivas, falham. No entanto, compreender as diferenças anatómicas entre cada procedimento cirúrgico e como cada um destes regula a libertação hormonal do tracto gastrointestinal poderá levar a novas terapêuticas e novos alvos no tratamento da obesidade, da DM2 e das restantes co-morbilidades metabólicas.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S64-71.
2. Alwan A, Armstrong T, Bettcher D, Branca F, Chisholm D, Ezzati M, et al. Burden: mortality, morbidity and risk factors. In: Alwan A (ed). *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva: World Health Organization, 2011, p.9-32.
3. Sala PC, Torrinhas RS, Heymsfield SB, Waitzberg DL. Type 2 diabetes mellitus: a possible surgically reversible intestinal dysfunction. *Obes Surg*. 2011 Nov;22(1):167-76.
4. Basso N, Capoccia D, Rizzello M, Abbatini F, Mariani P, Maglio C, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surg Endosc*. 2011 Nov;25(11):3540-50.
5. Danaei G, Finucane M, Lu Y, Singh G, Cowan M, Paciorek C, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2,7 million participants. *Lancet*. 2011 Jun;378:31-40.

6. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med*. 2010 Aug;27(8):879-81.
7. Rubino F, Moo TA, Rosen DJ, Dakin GF, Pomp A. Diabetes surgery: a new approach to an old disease. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32 Suppl 2:S368-72.
8. Americas Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63.
9. Ashrafian H, Roux CW. Metabolic surgery and gut hormones - a review of bariatric entero-humoral modulation. *Physiol Behav*. 2009 Jul 14;97(5):620-31.
10. Busetto L, Sbraccia P, Frittitta L, Pontiroli AE. The growing role of bariatric surgery in the management of type 2 diabetes: evidences and open questions. *Obes Surg*. 2011 Sep;21(9):1451-7.
11. Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, Svacina S, Dolezalova K, Scopinaro N. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI < 35 Kg/m²: an integrative review of early studies. *Obes Surg*. 2010 Jun;20(6):776-90.
12. Deitel M. History of bariatric surgery. In: Korenkov M (ed). *Bariatric surgery - technical variations and complications*. Berlin: Springer-Verlag, 2012, p.1-9.
13. Martin B. Estimation. In: *An introduction to medical statistics*. 3rd ed. New York: Oxford Medical Publications, 2000, p.123-36.

14. Tice JA, Karliner L, Walsh J, Petersen AJ, Feldman MD. Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures. *Am J Med.* 2008 Oct;121(10):885-93.
15. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen M, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004 Oct;292(14):1724-37.
16. Bueter M, Thalheimer A, Wierlemann A, Fein M. Reoperations after gastric banding: replacement or alternative procedures? *Surg Endosc.* 2009 Feb;23(2):334-40.
17. Lee WJ, Yu PJ, Wang W, Chen TC, Wei PL, Huang MT. Laparoscopic Roux-en-Y Versus Mini-Gastric Bypass for the Treatment of Morbid Obesity. *Ann Surg.* 2005;242(1):20-8.
18. Lee WJ, Wang W, Lee YC, Huang MT, Ser KH, Chen JC. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI > 35 and < 35 Kg/m². *J Gastrointest Surg.* 2008 May;12(5):945-52.
19. Rubino F, Castagneto M. Surgery for severe obesity: indications, techniques, mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *Immun, Endoc & Metab Agents in Med Chem.* 2006 Feb;6:127-36.
20. Boza C, Munoz R, Salinas J, Gamboa C, Klaassen J, Escalona A, et al. Safety and efficacy of Roux-en-Y gastric bypass to treat type 2 diabetes mellitus in non-severely obese patients. *Obes Surg.* 2011 Sep;21(9):1330-6.

21. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med.* 2010;61:393-411.
22. Pournaras D, Osborne A, Hawkins S, Vincent R, Mahon D, Ewings P, et al. Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes. *Ann Surg.* 2010 Dec;252(6):966-71.
23. Abbatini F, Rizzello M, Casella G, Alessandri G, Capoccia D, Leonetti F, et al. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass and adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Surg Endosc.* 2010 May;24(5):1005-10.
24. Ahn SM, Pomp A, Rubino F. Metabolic surgery for type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Nov;1212:E37-45.
25. Gass M, Beglinger C, Peterli R. Metabolic surgery - principles and current concepts. *Langenbecks Arch Surg.* 2011 Oct;396(7):949-72.
26. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg.* 2006 Nov;244(5):741-9.
27. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Jan;35 Suppl 1:S4-10.
28. Zimmet P, Alberti KG, Rubino F, Dixon JB. IDF's view of bariatric surgery in type 2 diabetes. *The Lancet.* 2011;378(9786):108-10.

29. Sjöström L, Narbro K, Sjostrom C, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Eng J Med*. 2007 Aug;357(8):741-52.
30. Magkos F, Yannakoulia M, Chan JL, Mantzoros CS. Management of the metabolic syndrome and type 2 diabetes through lifestyle modification. *Annu Rev Nutr*. 2009 Apr;29:223-56.
31. Dixon J, O'Brien P, Playfar J, Chapman L, Schatner L, Skinner S. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(3):316-23.
32. Serrot FJ, Dorman RB, Miller CJ, Slusarek B, Sampson B, Sick BT, et al. Comparative effectiveness of bariatric surgery and nonsurgical therapy in adults with type 2 diabetes mellitus and body mass index < 35 Kg/m². *Surgery*. 2011 Oct;150(4):684-91.
33. Hall TC, Pellen MG, Sedman PC, Jain PK. Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity. *Obes Surg*. 2010 Sep;20(9):1245-50.

