



EMESCAM

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
Av. Nossa Senhora da Penha 2190 - Bairro Santa Luiza - Cx. Postal 5135 - CEP 29045-402 - Vitória-ES - Tel 0(xx)27 3334-3500 - Fax 0(xx)27 3334-3510



HENRIQUE SEIICHI HIRATA
LUCIANA PINHEIRO DOS SANTOS VAZ
MARCIA AMORIM PINHO

**ABORDAGEM CIRÚRGICA NO TRATAMENTO DO DIABETES
MELLITUS TIPO 2: REVISÃO BASEADA EM EVIDÊNCIAS ATUAIS
DO BYPASS GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX**

Vitória
2009

HENRIQUE SEIICHI HIRATA
LUCIANA PINHEIRO DOS SANTOS VAZ
MARCIA AMORIM PINHO

**ABORDAGEM CIRÚRGICA NO TRATAMENTO DO DIABETES
MELLITUS TIPO 2: REVISÃO BASEADA EM EVIDÊNCIAS ATUAIS
DO BYPASS GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como
requisito parcial para obtenção de grau em
Medicina nesta instituição.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Takemi Kataoka

Vitória
2009

HENRIQUE SEIICHI HIRATA
LUCIANA PINHEIRO DOS SANTOS VAZ
MARCIA AMORIM PINHO

**ABORDAGEM CIRÚRGICA NO TRATAMENTO DO DIABETES
MELLITUS TIPO 2: REVISÃO BASEADA EM EVIDÊNCIAS ATUAIS
DO BYPASS GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção de grau em Medicina nesta instituição.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Takemi Kataoka

Aprovada em 18 de Junho de 2009

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Flávio Takemi Kataoka
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador

Prof. Dr. Cláudio Medina da Fonseca
Diretor da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Prof. Dr. Albermar Roberts Harrigan
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Resumo:

HIRATA, H. S.; VAZ, L. P.; PINHO, M. A.; KATAOKA, F. T. **Abordagem cirúrgica no tratamento do diabetes mellitus tipo 2: revisão baseada em evidências atuais do bypass gástrico em Y-de-Roux.** Vitória-ES, Junho de 2009.

Objetivo: Pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 e obesos que passaram por cirurgia bariátrica de bypass gástrico em Y-de-Roux obtiveram melhora dos índices glicêmicos e da resistência periférica à insulina, levando à diminuição da necessidade ou mesmo à suspensão de hipoglicemiantes orais e de insulina. Partindo deste pressuposto, e do difícil controle do diabetes e da obesidade com drogas e mudança de estilo de vida, criou-se a perspectiva da manipulação cirúrgica do trânsito gastrointestinal tornar-se uma alternativa terapêutica para controle do diabetes. Não obstante, é necessária cautela para avaliar essa proposta devido ao reconhecimento científico ainda limitado de seus mecanismos de ação, segurança e eficácia a longo prazo. **Metodologia:** Nesta revisão de literatura foram coletados dados pertinentes dos últimos cinco anos, reunindo-se o embasamento científico das atuais propostas de abordagem cirúrgica no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. **Resultados:** Levantados cento e cinquenta e três fontes bibliográficas para embasamento teórico e avaliação do nível de evidência e grau de recomendação das propostas. **Discussão:** Concluímos que há evidências suficientes que apontam para a eficiência do bypass gástrico em Y-de-Roux no controle do diabetes, assim como a sua segurança, durabilidade, e extrapolação de seus benefícios para outras comorbidades. Dados revelaram a menor morbimortalidade da cirurgia em relação à da história natural do diabético obeso. Houve consenso na precocidade dos efeitos anti-diabéticos da cirurgia ser devido à manipulação do intestino delgado que eleva o nível das incretinas. Porém, não houve concordância das funções hormonais que cada segmento deste órgão desempenha perante o eixo êntero pancreático. Ainda carece-se de dados concretos que definam a aplicabilidade da cirurgia para o tratamento do diabetes em pacientes não obesos, assim como a eficácia e segurança das novas técnicas de manipulação de delgado, principalmente a transposição ileal. **Conclusão:** Em suma, estudos controlados com maior tempo de seguimento são de mister importância para preencher as lacunas desta nova proposta.

Unitermos: 1.Diabetes mellitus tipo 2. 2.Obesidade. 3.Cirurgia Bariátrica. 4.Incretinas. 5.Peptídeo I Semelhante ao Glucagon. 6.Polipeptídeo Inibidor Gástrico. 7.Derivação Gástrica. 8.Desvio Biliopancreático. 9.Literatura de Revisão como Assunto.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO	7
1.2	CIRURGIA BARIÁTRICA E INCRETINAS	9
1.3	INCRETINAS E O CONTROLE FISIOLÓGICO DO METABOLISMO GLICÊMICO	9
1.4	INCRETINAS E EIXO ÊNTEROPANCREÁTICO NO DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	11
2	OBJETIVOS	12
2.1	GERAL.....	12
2.2	ESPECIFICOS	12
3	METODOLOGIA	13
3.1	REVISÃO DA LITERATURA	13
3.2	NÍVEIS DE EVIDÊNCIA E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO	13
4	RESULTADOS	14
4.1	GRAUS DE RECOMENDAÇÃO DAS HIPÓTESES	16
5	DISCUSSÃO	19
5.1	SOBRE OS DADOS COLETADOS.....	19
5.2	DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS	20
5.2.1	<i>Abordagem cirúrgica no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 versus índice de massa corpórea</i>	20
5.2.2	<i>Mecanismos de ação da cirurgia bariátrica no controle do diabetes</i>	21
5.2.3	<i>Extrapolação dos benefícios da cirurgia bariátrica a outras comorbidades</i>	25
5.2.4	<i>Cirurgia metabólica</i>	26
5.3	EFEITOS COLATERAIS DO BYPASS GÁSTRICO COM Y-DE-ROUX NO METABOLISMO GLICIDICO.....	26
5.3.1	<i>Hipoglicemia hiperinsulinêmica</i>	26
5.3.2	<i>Nesidioblastose</i>	27
6	CONCLUSÃO	28
7	REFERÊNCIAS	30
	APÊNDICE A	41
	ANEXO A	45
	ANEXO B	48
	ANEXO C	49
	ANEXO D	51
	ANEXO E	52

ANEXO F	53
ANEXO G.....	54
ANEXO H.....	55
ANEXO I.....	56
ANEXO J.....	57
ANEXO K.....	58

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

Atualmente a obesidade acomete 13% da população brasileira (*Ministério da Saúde, 2009*) podendo ser considerada uma verdadeira pandemia, com prevalência e incidência crescentes. Segundo a Organização Mundial de Saúde em sua última projeção de 2005, aproximadamente 1.6 bilhões de adultos (>15 anos) são classificados como sobrepeso e pelo menos 400 milhões são obesos, e prevê que em 2015 esses valores aumentarão para 2.3 bilhões de adultos sobrepesos e 700 milhões de obesos. Grande parte destes indivíduos possui o principal fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (que é a principal causa de mortes no mundo, matando 17 milhões de pessoas por ano), de diabetes (que se tornou rapidamente uma epidemia global, com perspectiva de aumentar a mortalidade em 50% nos próximos 10 anos), de doenças osteoarticulares, e de câncer, principalmente de cólon, ovário, endométrio e mama (*Organização Mundial de Saúde, 2009*). O diabetes mellitus tipo 2 tem íntima relação com o sobrepeso e a obesidade, e a sua incidência vem aumentando de forma semelhantemente preocupante, acompanhando a obesidade em até 30% dos casos (*Townsend, 2008*), acometendo cerca de 1.9 milhões de brasileiros (*Ministério da Saúde, 2009*) e cerca de 90% da população mundial, contribuindo com a morte de mais de 2.9 milhões de pessoas todos os anos. Há perspectivas de aumento da mortalidade pelo diabetes em 50% nos próximos 10 anos, com valores impressionantes nos países em desenvolvimento mais avançados: espera-se que entre 2006 e 2015, a mortalidade pelo diabetes cresça 80% nestes países (*Organização Mundial da Saúde, 2009*). Para a ilustração desta importância, vide anexos D a H.

O tratamento cirúrgico da obesidade tem sido utilizado com crescente frequência frente à epidemia de obesidade, à incidência progressiva dos níveis mais graves de obesidade e os resultados insatisfatórios dos métodos comportamentais, dietéticos e farmacológicos atuais.

Só nos EUA, até 2007, mais de 100.000 cirurgias bariátricas foram realizadas por ano. De 1998 até o ano 2003, o número de operações aumentou por volta de 740%, de 13.365 para 102.794, e estima-se que em 2010, 218.000 operações serão realizadas por ano. (*POWERS 2007*). No SUS, em 2003, foram realizadas 1.000 cirurgias e, em 2005, mais de 3.000 cirurgias (*CAVALCANTI, 2009*). O anexo C demonstra os principais tipos de cirurgia bariátrica disponíveis atualmente.

Suspeita-se que mecanismos da homeostase energética contribuem para esta baixa eficácia dos tratamentos não cirúrgicos; como Cummings et al. (2004) se referiu: o organismo humano possui um sistema “adipostático” influenciado pela carga genética, através do qual, alterações dos estoques de gordura corporal desencadeiam mudanças compensatórias no apetite e na mobilização energética. Levantaram a hipótese de que nos obesos, esse mecanismo compensatório à perda do estoque aparenta ser muito mais robusto do que a resposta ao ganho de peso.

O excesso de peso em si além de provocar prejuízos econômicos, sociais e psicológicos, desencadeia ou intensifica outras doenças. De acordo com Cummings et al (2004), comorbidades associadas à obesidade, como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia (constituindo a síndrome metabólica), osteoartropatia de membros inferiores, esteato-hepatite não alcoólica, apnéia do sono, disfunção cardíaca, esofagite de refluxo, pseudotumor cerebri, infertilidade, úlcera venosa de estase (*McTigue et al. 2003; Poires et al, 1995; Mun et al, 2001, apud Cummings et al, 2004*) possuem grande importância ao alterar a sobrevida e qualidade de vida do obeso, e podem ser amenizadas ou mesmo curadas (*CUMMINGS et al, 2004*) através da cirurgia bariátrica. A abordagem clínica e higiênico-comportamental não consegue lidar com todas essas comorbidades de maneira única, o que se reflete na comum necessidade do uso de inúmeras medicações, para as várias comorbidades – importante lembrar como exemplo o tratamento hiperglicêmico no paciente portador da síndrome metabólica. Considerando a baixa eficácia destas abordagens, (*CUMMINGS et al, 2004*), consideramos a cirurgia bariátrica como o passo inicial para desenvolver-se uma forma mais eficaz de se intervir na história natural da síndrome metabólica, do diabetes e das suas comorbidades.

Embora opiniões e resultados de alguns trabalhos clínicos e experimentais sejam favoráveis à abordagem cirúrgica no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (e que a conseqüente melhora ou mesmo cura deixe de ser um efeito colateral bem vindo), faltam estudos específicos e bem controlados para averiguar sua eficácia, segurança e viabilidade. Desta forma, dúvidas ainda persistem sobre o tema:

“Cirurgiões bariátricos desenvolveram uma miríade de operações, das quais poucas se provaram efetivas em longo prazo para prover segurança e perda ponderal duradoura. Esse processo determinou claramente dois aspectos muito singulares no campo da cirurgia bariátrica. O primeiro é que a cirurgia envolve a alteração de processos metabólicos, não apenas a simples perda de peso. Os efeitos de qualquer

cirurgia bariátrica no processo metabólico necessitam ser completamente entendidos antes que a eficácia e a segurança da operação possam ser determinadas. O segundo é que o seguimento em longo prazo é necessário para avaliar adequadamente a relevância de uma operação. A durabilidade da perda de peso é importante no final de contas, assim como a quantidade de perda de peso alcançada. Semelhantemente, algumas conseqüências de uma operação podem ser completamente estimadas somente após um longo período de seguimento.” (TOWNSEND, 2008, p. 399).

1.2 CIRURGIA BARIÁTRICA E INCRETINAS

A cirurgia bariátrica mobiliza o trato gastrintestinal e o tecido adiposo, dois órgãos que anteriormente eram considerados inertes no que tange a secreção endócrina. Atualmente existem indícios que o metabolismo da glicose é remanejado pela cirurgia de bypass gástrico em Y-de-Roux (através da qual se manipula o trato gastrintestinal, principalmente o segmento jejunoileal e o estômago), e quando existe perda ponderal. Nestas duas situações, foi observada a variação na secreção e ação de hormônios específicos, principalmente as incretinas e grelina pela manipulação do trato gastrintestinal, e a leptina e a adiponectina, pela perda de tecido adiposo. A partir do reconhecimento destes hormônios, iniciou-se a melhor compreensão do mecanismo da homeostase glicídica no eixo êntero pancreático perante a obesidade e diabetes. Os hormônios mais estudados atualmente são as incretinas, nas quais se deposita grande importância para o controle da glicemia pós-cirurgia, as quais serão abordadas mais adiante neste trabalho.

1.3 INCRETINAS E O CONTROLE FISIOLÓGICO DO METABOLISMO GLICÊMICO

Recentemente as incretinas, em especial o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (do termo em inglês glucagon-like peptide-1 ou GLP-1) e o polipeptídeo insulínico glicose-dependente (do termo em inglês glucose-dependent insulinotropic polypeptide ou GIP), foram apontadas como responsáveis pelo controle glicêmico, em especial no período pós prandial (Tambascia et al, 2006).

As diversas teorias indicam que essas incretinas possuem papel primordial na regulação do balanço glicídico, ao realizarem uma comunicação entre o intestino distal e o pâncreas favorável à ação insulínica – eixo êntero pancreático. Pesquisas apontam para a importância deste eixo como mecanismo para o melhor entendimento da fisiopatologia do diabetes

mellitus tipo 2, assim como alvo de estratégias terapêuticas clínicas (inibidores de dipeptilpeptidase-IV, análogos de GLP-1, agonistas de GLP-1)

A incretina GLP-1 é liberada pelas células L enteroendócrinas (localizadas no íleo e no cólon), sob o estímulo da presença de alimentos no trato gastrointestinal (em especial carboidratos e gorduras). Além disso, acredita-se que a incretina GIP também é responsável pelo aumento da secreção de GLP-1 pelas células L. (*Lim e Brubaker, 2006*).

Vários efeitos antidiabéticos estão sendo atribuídos ao GLP-1. Entre as principais hipóteses podemos citar: facilitam a captação da glicose pelo tecido muscular e pelo fígado; suprimem a secreção de glucagon pelas células das ilhotas ; aumentam a quantidade de insulina liberada pelas células β das ilhotas pancreáticas de maneira dependente dos níveis de hiperglicemia pós-prandial; reduzem da liberação hepática de glicose por meio da inibição da secreção de glucagon; aumentam a proliferação e sobrevivência das células β das ilhotas de Langerhans pancreáticas, assim como melhoram a sua responsividade à hiperglicemia (*Tambascia et al, 2006*), reduzem a ingestão alimentar, através do aumento da saciedade, atraso do esvaziamento gástrico e redução da motilidade intestinal (*Wettergren et al, 1997*). Todos esses efeitos contribuem, portanto, para a diminuição da resistência periférica à insulina, marco fisiopatológico do diabetes mellitus tipo 2 e da síndrome metabólica. Os anexos J e K explanam as ações das incretinas no organismo.

Outro efeito importante atribuído ao GLP-1 é a proteção miocárdica a eventos isquêmicos e de reperfusão, por meio de ação de cinases no miócito (como PI3kinase e o mitogen-activated protein kinase). Este efeito ainda está sendo estudado (*Bose et al, 2005*).

A outra incretina intestinal também muito evidenciada por atuar no controle glicêmico é a glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). Trata-se de um hormônio intestinal secretado pelas células K endócrinas localizadas na porção mais proximal do intestino delgado (duodeno e jejuno) (*Tambascia, M. et al, 2006*). Dentre as ações podem-se citar a liberação de insulina dependente de glicose e o aumento da proliferação e sobrevivência das células β das ilhotas de Langherans (*Tambascia, M. et al, 2006*),

Estudos indicam que, na presença de glicemia elevada, ambas incretinas citadas (GIP e GLP-1) são capazes de estimular a liberação de insulina, mas acredita-se que apenas o GLP-1 é capaz de inibir a secreção de glucagon, apresentando assim, a capacidade de diminuir a liberação hepática de glicose em períodos de hiperglicemia (*Tambascia, M. et al, 2006*).

Outra questão em estudo é a interferência de hormônios de origem intestinal na regulação do apetite. Os que estão sendo mais bem estudados são colecistocinina (CCK), polipeptídeo pancreático, peptídeo YY, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), oxintomodulina e grelina. Com exceção da grelina, os estudos têm demonstrado que todos esses hormônios têm ação anorexigênica (*Chaudhri; Small; Bloom, 2006*).

Em contrapartida acredita-se que a grelina é responsável pelo aumento da ingestão alimentar (*Chaudhri; Small; Bloom, 2006*). Além disso, estuda-se a hipótese de que o seu efeito orexigênico deve-se em parte à atenuação dos efeitos inibitórios do GLP-1 e PYY (3-36), sobre o esvaziamento gástrico e ingestão alimentar (*Chelikani; Haver; Reidelberger, 2006*).

Em suma, estes hormônios intestinais têm grande importância terapêutica no diabetes mellitus tipo 2, como podemos perceber no surgimento de vários análogos e agonistas de GLP-1 e de inibidores de DPP-IV no mercado, assim como as drogas em processo final de desenvolvimento que visam a manipulação do eixo ênteropancreático.

1.4 INCRETINAS E EIXO ÊNTEROPANCREÁTICO NO DIABETES MELLITUS TIPO 2

O diabetes mellitus tipo 2 é uma doença crônica, progressiva e com predisposição genética que, sob determinantes ambientais como obesidade, sedentarismo, e alimentação, se manifesta por meio da resistência à ação da insulina nos tecidos periféricos – o marco fisiopatológico do diabetes. Sob constante estímulo pela hiperglicemia, as ilhotas pancreáticas sintetizam e liberam uma quantidade progressiva e compensatória de insulina até certo ponto, quando entram em apoptose e evoluem do estado de insuficiência insulínica relativa para o de insuficiência absoluta.

Nas últimas décadas, novos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no diabetes mellitus tipo 2 têm sido pesquisados e comprovados com sucesso em diversos estudos científicos. Afirma-se hoje que, no diabetes mellitus tipo 2, o GLP-1 tem seus níveis reduzidos (*KJEMS et al, 2003*), enquanto o GIP continua a ser secretado em níveis normais, porém com menor ação sobre o pâncreas endócrino (*NAUCK et al, 2004*). Outra hipótese estudada é a redução da expressão gênica a qual determina o *down-regulation* de receptores pancreáticos às incretinas, devido ao estado hiperglicêmico crônico, ou glicotoxicidade. (*XU et al, 2007*)

Atualmente o mecanismo de ação das incretinas e a forma de abordá-lo como estratégia terapêutica, seja clínica ou cirúrgica, consolidam-se como uma grande proposta de para a abordagem terapêutica dos distúrbios metabólicos sofridos pelos pacientes com diabetes mellitus tipo 2. (*TAMBASCIA et al, 2007; LAFERRÈRE et al, 2007*)

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Através da revisão da literatura disponível dos últimos cinco anos, procuramos determinar se o diabetes mellitus tipo 2 pode ser tratado de maneira cirúrgica pelo bypass gástrico em Y-de-Roux em pacientes obesos e em não obesos, bem como determinar qual a relação do seu o mecanismos de ação com o eixo êntero pancreático

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Com os dados coletados, determinar o grau de recomendação e o nível de evidência de hipóteses desenvolvidas para a avaliação deste tema:

- Se as cirurgias bariátricas com bypass gástrico em Y-de-Roux são procedimentos eficazes para o controle do diabetes mellitus tipo 2 e da síndrome metabólica em pacientes não obesos e os com obesidade grau I, II e III (vide anexo B);
- Se as cirurgias bariátricas com bypass gástrico em Y-de-Roux possuem menor morbimortalidade do que a história natural de pacientes portadores de obesidade mórbida e diabetes;
- Se as cirurgias bariátricas com bypass gástrico em Y-de-Roux podem alterar outras comorbidades comuns à síndrome metabólica, como o sobrepeso, dislipidemia e hipertensão, que não são alteradas com o tratamento clínico único para o diabetes;
- Se o mecanismo na cirurgia bariátrica com bypass gástrico em Y-de-Roux é o restabelecimento do equilíbrio do eixo êntero pancreático com aumento de incretinas e diminuição da grelina, ou se é a restrição alimentar que determina a melhora do diabetes;

- Se a grelina têm algum tipo de interação com as incretinas no controle da glicemia em pacientes que passaram por essa cirurgia.

3 METODOLOGIA

3.1 REVISÃO DA LITERATURA

Coletamos dados a partir de artigos publicados nos últimos cinco anos nas revistas indexadas nos mecanismos de busca Cochrane, Scielo e Medline. Além desses bancos de dados, foram feitas buscas específicas nos periódicos: New England Journal of Medicine, American Diabetes Association, Sociedade Brasileira de Diabetes. Foram considerados os descritores: “*type 2 diabetes mellitus, bariatric surgery, glucagon-like peptide-1*”.

Para a análise das hipóteses e seus níveis de evidência, selecionamos artigos completos e gratuitos, e **foram excluídas as publicações pagas**, as com claras influências e vieses, as que se encaixam como relatos de caso únicos, opinião de especialista sem revisão bibliográfica, carta ao editor e publicações contendo apenas o resumo do estudo.

Os artigos coletados foram divididos em três vertentes diferentes: terapêutica farmacológica atual, cirurgia bariátrica e cirurgia metabólica. Em cada classificação, os artigos foram analisados e utilizados de forma individualizada: para embasamento teórico na primeira, e para análise de evidências nas duas últimas. Consideramos também artigos com mais de cinco anos de publicação, para obtermos enriquecimento teórico, já que existem poucos dados disponíveis em livros texto publicados até este ano.

3.2 NÍVEIS DE EVIDÊNCIA E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO:

Foram propostas quinze hipóteses-chave (quadro 1) para avaliar o tema proposto. Suas análises foram rotuladas de acordo com as normas de medicina baseada em evidências da Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (anexo A), em quatro graus de recomendação fundamentados no nível de evidência de cada publicação científica pertinente.

Quadro1: Hipóteses-chave

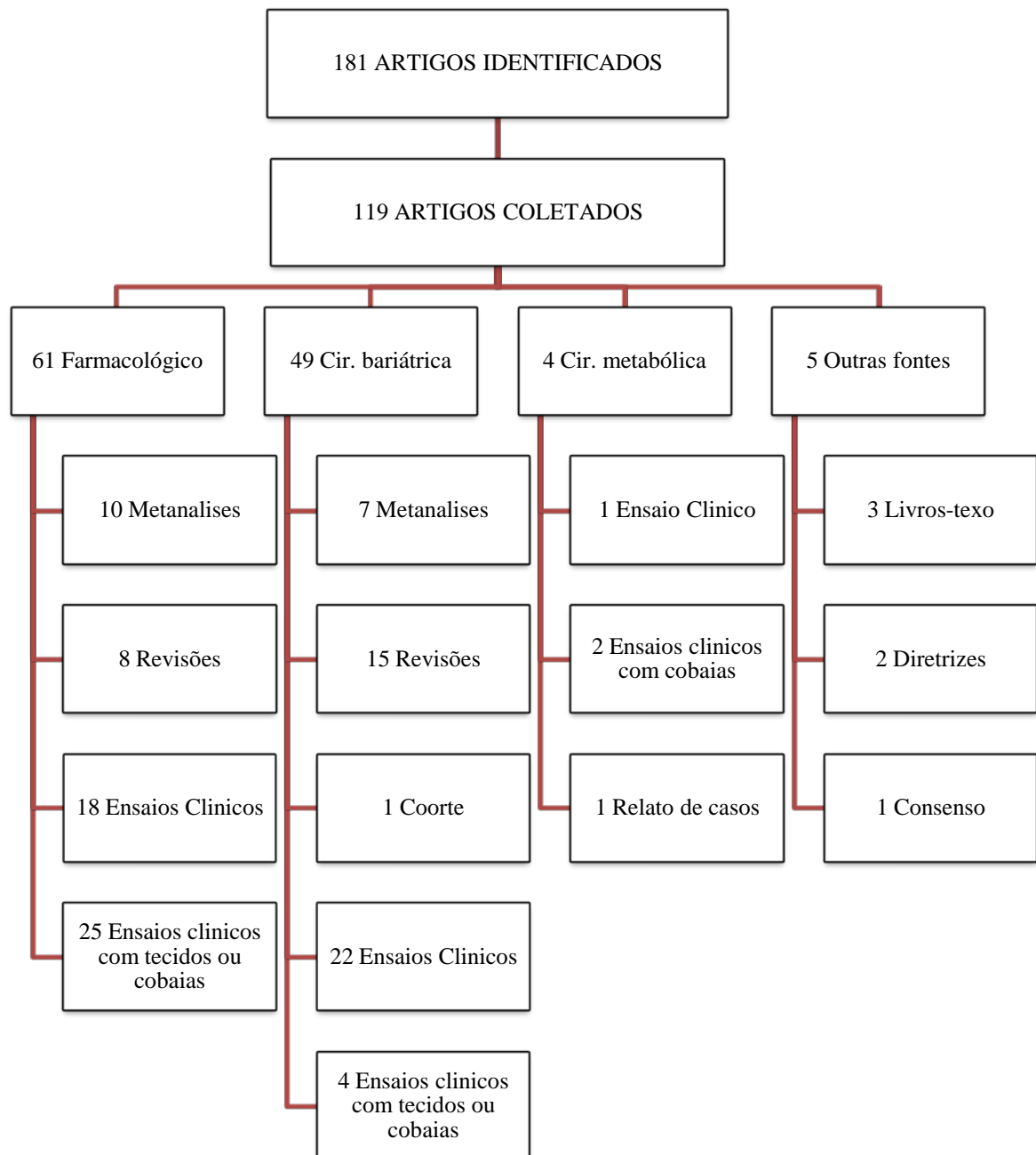
- | |
|---|
| <p>1) As cirurgias bariátricas com bypass gástrico em Y-de-Roux são procedimentos eficazes para o controle do diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com obesidade graus II e III.</p> |
|---|

2) As cirurgias bariátricas com bypass gástrico em Y-de-Roux têm menor morbimortalidade associada, do que a história natural dos pacientes portadores de obesidade mórbida e diabetes.
3) As cirurgias bariátricas com bypass gástrico em Y-de-Roux são procedimentos eficazes para o controle do diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com obesidade grau I.
4) As cirurgias bariátricas com bypass gástrico em Y-de-Roux são procedimentos eficazes para o controle do diabetes mellitus tipo 2 em pacientes não obesos.
5) Na cirurgia bariátrica com bypass gástrico em Y-de-Roux mecanismos hormonais são responsáveis pela melhora do diabetes mellitus tipo 2.
6) A manipulação do trânsito intestinal através das cirurgias bariátricas com bypass gástrico em Y-de-Roux eleva os níveis de incretinas.
7) O aumento do nível de incretinas é o mecanismo da melhora ou da cura do diabetes pela cirurgia bariátrica com bypass gástrico em Y-de-Roux.
8) A melhoria na secreção e na ação periférica da insulina pouco tempo após bypass gástrico em Y-de-Roux se deve a elevação da secreção intestinal de incretinas.
9) A grelina age como hormônio anti-incretínico.
10) Dentre as cirurgias bariátricas, as que envolvem a manipulação do trânsito intestinal em Y-de-Roux são mais eficientes na remissão do diabetes mellitus tipo 2 do que as cirurgias bariátricas que não envolvem este procedimento (bandagem gástrica, balão intragástrico).
11) Nas cirurgias de bypass gástrico em Y-de-Roux a melhora ou resolução do diabetes mellitus tipo 2 ocorrem precocemente, muito anterior a qualquer perda ponderal, demonstrando a independência deste mecanismo de resolução com a perda de peso.
12) O diabetes mellitus tipo 2 possivelmente têm o intestino delgado proximal como fator fisiopatológico contribuidor para a sua manutenção.
13) A cirurgia bariátrica altera outras comorbidades comuns à síndrome metabólica, como o sobrepeso, dislipidemia e hipertensão, que não são alteradas com o tratamento clínico único para o diabetes.
14) A cirurgia metabólica com breque ileal, ou transposição ileal, é eficaz para o controle do diabetes mellitus tipo 2.

4 RESULTADOS

Ao final da triagem de seleção de artigos, pudemos considerar como fonte de dados cento e dezenove publicações, que foram separadas de acordo com as sua natureza na figura 1. O apêndice A demonstra resumidamente os tipos de estudos e seus níveis de evidência.

Figura 1: Diagrama de seleção de dados



4.1 GRAUS DE RECOMENDAÇÃO DAS HIPÓTESES

Quadro 2: Hipóteses com seus graus de recomendação e níveis de evidência das fontes

HIPÓTESES	FONTES
<p>1) As cirurgias bariátricas com bypass gástrico em Y-de-Roux são procedimentos eficazes para o controle do diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com obesidade graus II e III. (GRAU DE RECOMENDAÇÃO A)</p>	<p>A. Anvari, M., 2007. B. Buchwald et al, 2004 C. Buchwald, H., 2002 D. Cummings, D. E.; Overduin, J.; Foster-Schubert, K. E., 2004 E. Cummings, S.; Apovian, C. M.; Khaodhlar, F. L., 2008 F. De Paula et al, 2005 G. Eckhauser, A. W.; Richards, O. W.; Fowler, M. J., 2007 H. Ferrannini, E.; Mingrone, G., 2009 I. Folli, F. F.; Pontiroli, A. E.; Schwesinger, W. H., 2007 J. Guidone et al, 2006 K. Hutter et al, 2006. L. Kini et al, 2007 M. Korner et al, 2005 N. Korner et al. 2006 O. Korner et al. 2007 P. LAFERRÈRE et al, 2007 Q. Le Roux et al, 2006 R. Leichman et al, 2006. S. Martins E Souza, 2007 T. Mathier, M. A.; Ramanathan, R. C., 2007 U. Mattar et al, 2005. V. Meier et al, 2006 W. Morínigo et al, 2006 X. Näslund, E.; Kral, J. G., 2006 Y. Needleman, B. J.; Happel, L. C., 2008 Z. Pignone, 2008 AA. Poirés, W. J., 2004. BB. Poirés, W. J., 2008 CC. Rassi, N. e Vencio, S, 2008 DD. Richards, O. W.; Schirmer, B. D., 2008 EE. Rubino et al, 2004</p>

	<p>FF. Rubino et al, 2006</p> <p>GG. Rubino, F., 2008</p> <p>HH. Scherthaner, G.; Morton, J., 2008</p> <p>II. Sjöström et al, 2004</p> <p>JJ. Sjöström et al, 2007</p> <p>KK. Smith, B. R.; Schauer, P.; Nguyen, N. T., 2008</p> <p>LL. Sociedade Brasileira de Endocrinologia E Metabologia, Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, 2009</p> <p>MM. Strader et al, 2005</p> <p>NN. Wang et al, 2008</p>
<p>2) As cirurgias bariátricas com bypass gástrico em Y-de-Roux têm menor morbimortalidade associada, do que a historia natural dos pacientes portadores de obesidade mórbida e diabetes. (GRAU DE RECOMENDAÇÃO A)</p>	<p>A. Buchwal et al, 2004</p> <p>B. Cummings et al, 2004</p> <p>C. Fernandez et al, 2004.</p> <p>D. Flancbaum e Belsey, 2007.</p> <p>E. Hutter et al, 2006.</p> <p>F. Korner et al, 2006</p> <p>G. Laferrère et al, 2007</p> <p>H. Näslund e Kral, 2006</p> <p>I. Richards e Schirmer, 2008</p> <p>J. Rubino et al, 2004</p> <p>K. Rubino et al, 2006</p> <p>L. Scherthaner e Morton, 2008</p>
<p>3) As cirurgias bariátricas com bypass gástrico em Y-de-Roux são procedimentos eficazes para o controle do diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com obesidade grau I. (GRAU DE RECOMENDAÇÃO INDETERMINADO)</p>	<p>Faltam dados que satisfizeram os critérios de inclusão para este trabalho.</p>
<p>4) As cirurgias bariátricas com bypass gástrico em Y-de-Roux são procedimentos eficazes para o controle do diabetes mellitus tipo 2 em pacientes não obesos. (GRAU DE RECOMENDAÇÃO C)</p>	<p>A. Wang et al, 2008</p> <p>B. Rubino, F. e Marescaux, J., 2004</p>
<p>5) Na cirurgia bariátrica com bypass gástrico em Y-de-Roux mecanismos hormonais são responsáveis pela melhora do diabetes mellitus tipo 2. (GRAU DE RECOMENDAÇÃO B)</p>	<p>A. Buchwald et al, 2004</p> <p>B. Cummings et al, 2004</p> <p>C. Ferrannini e Mingrone, 2006</p> <p>D. Guidone et al, 2006</p> <p>E. Korner et al, 2007</p> <p>F. Laferrère et al, 2007</p>

	<p>G. Martins e Souza, 2006</p> <p>H. Näslund e Kral, 2006</p> <p>I. Rubino et al, 2006</p> <p>J. Strader et al, 2005</p> <p>K. Vetter et al, 2009</p>
<p>6) A manipulação do trânsito intestinal através das cirurgias bariátricas com bypass gástrico em Y-de-Roux eleva os níveis de incretinas. (GRAU DE RECOMENDAÇÃO A)</p>	<p>A. Cummings et al, 2004</p> <p>B. Cummings et al, 2004</p> <p>C. Guidone et al, 2006</p> <p>D. Korner et al, 2007</p> <p>E. Laferrère et al, 2007</p> <p>F. Morinigo et al, 2006</p> <p>G. Näslund e Kral, 2006</p> <p>H. Rubino et al, 2006</p>
<p>7) O aumento do nível de incretinas é o mecanismo da melhora ou da cura do diabetes pela cirurgia bariátrica com bypass gástrico em Y-de-Roux. (GRAU DE RECOMENDAÇÃO A)</p>	<p>A. Cummings et al, 2004</p> <p>B. Guidone et al, 2006</p> <p>C. Laferrère et al, 2007</p> <p>D. Martins e Souza, 2007</p> <p>E. Näslund et al, 2006</p> <p>F. Rubino et al, 2006</p>
<p>8) A melhoria na secreção e na ação periférica da insulina pouco tempo após bypass gástrico em Y-de-Roux se deve a elevação da secreção intestinal de incretinas. (GRAU DE RECOMENDAÇÃO B)</p>	<p>A. Cummings et al, 2004</p> <p>B. Guidone et al, 2006</p> <p>C. Laferrère et al, 2007</p> <p>D. Martins e Souza, 2007</p> <p>E. Näslund e Kral, 2006</p> <p>F. Rubino et al, 2006</p>
<p>9) A grelina age como hormônio anti-incretínico. (GRAU DE RECOMENDAÇÃO C)</p>	<p>A. Cummings et al, 2004</p> <p>B. Guidone et al, 2006</p> <p>C. Näslund e Kral, 2006</p> <p>D. Prasanth et al, 2006</p>
<p>10) Dentre as cirurgias bariátricas, as que envolvem a manipulação do trânsito intestinal em Y-de-Roux são mais eficientes na remissão do diabetes mellitus tipo 2 do que as cirurgias bariátricas que não envolvem este procedimento (bandagem gástrica, balão intragástrico). (GRAU DE RECOMENDAÇÃO A)</p>	<p>A. Buchwald et al, 2004</p> <p>B. Cummings et al, 2004</p> <p>C. Ferrannini e Mingrone, 2009</p> <p>D. Guidone et al, 2006</p> <p>E. Martins e Souza, 2007</p> <p>F. Näslund e Kral, 2006</p> <p>G. Rubino et al, 2006</p>
<p>11) Nas cirurgias de bypass gástrico em Y-de-Roux a</p>	<p>A. Buchwald et al, 2004</p>

<p>melhora ou resolução do diabetes mellitus tipo 2 ocorrem precocemente, muito anterior a qualquer perda ponderal, demonstrando a independência deste mecanismo de resolução com a perda de peso. (GRAU DE RECOMENDAÇÃO A)</p>	<p>B. Cummings et al, 2004 C. Guidone et al, 2006 D. Laferrère et al, 2007 E. Martins e Souza, 2007 F. Näslund e Kral, 2006 G. Rubino et al, 2006</p>
<p>12) O diabetes mellitus tipo 2 possivelmente têm o intestino delgado proximal como fator fisiopatológico contribuidor para a sua manutenção. (GRAU DE RECOMENDAÇÃO C)</p>	<p>A. Cummings et al, 2004 B. Guidone et al, 2006 C. Martins e Souza, 2007 D. Näslund e Kral, 2006 E. Rubino et al, 2006</p>
<p>13) A cirurgia bariátrica altera outras comorbidades comuns à síndrome metabólica, como o sobrepeso, dislipidemia e hipertensão, que não são alteradas com o tratamento clínico único para o diabetes. (GRAU DE RECOMENDAÇÃO A)</p>	<p>A. Bose et al, 2005. B. Buchwald et al, 2004 C. Carvalho et al, 2007 D. Cummings et al, 2004 E. Geloneze e Pareja, 2006 F. Scherthaner e Morton, 2008</p>
<p>14) A cirurgia metabólica com breque ileal, ou transposição ileal, é eficaz para o controle do diabetes mellitus tipo 2. (GRAU DE RECOMENDAÇÃO C)</p>	<p>A. Guidone et al, 2006 B. Martins e Souza, 2007 C. Näslund e Kral, 2006 D. Rubino et al, 2006</p>

5 DISCUSSÃO

5.1 SOBRE OS DADOS COLETADOS

De fato, é rica a literatura que defende que efeitos da cirurgia bariátrica em Y-de-Roux possam motivar a elaboração de uma cirurgia “metabólica”, que tem como objetivo o tratamento do diabetes. Devemos lembrar que, apesar da grande euforia causada pelos bons resultados de estudos experimentais, estes não procuraram a cura ou melhora do diabetes como objetivo principal, ou não houve tempo suficiente para avaliar a sua segurança e eficácia.

Apesar do grande volume de títulos pertinentes, diversos artigos que serviriam de substrato para enriquecimento da nossa análise não puderam ser acessados, pois havia o empecilho de serem restritos e condicionados a desembolso. Tais obstáculos devem ser revistos pelos

gestores dos periódicos científicos, visto que a função social de difusão de conhecimento fica limitada. Tal dificuldade constituiria um viés, por isso, a conclusão em seguida baseia-se em publicações não pagas, respeitando os critérios de seleção deste estudo. Apesar desta limitação, foi possível desenvolver nossa discussão com sucesso a partir de uma rica fonte de dados.

5.2 DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS

Até então o arsenal terapêutico do diabetes mellitus tipo 2 se consistia numa essência higiênico-comportamental e farmacológica, com alternativas cirúrgicas como medidas finais. A proposta de um método terapêutico que aborda os mecanismos fisiopatológicos da doença nos fornece a possibilidade de controlá-la mais intimamente.

5.2.1 *Abordagem cirúrgica no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 versus índice de massa corpórea*

Consideramos que a cirurgia bariátrica de bypass gástrico em Y-de-Roux é eficaz no controle e na remissão do diabetes em pacientes obesos graus II e III segundo as evidências coletadas (Hipótese 1: GRAU DE RECOMENDAÇÃO A). *Argumento:* A literatura foi consistente nos relatos de melhora dos índices glicêmico, da resistência periférica à insulina, assim como a secreção deste hormônio. Os dados mais consistentes que confirmam a eficácia da cirurgia bariátrica de bypass gástrico em Y-de-Roux provêm da meta-análise e revisão sistemática de Buchwald, Avidor e Braunwald: com o total de 22094 pacientes em 136 estudos, em média houve cura do diabetes em 76,8% e melhora em 86,0% dos pacientes que passaram pela cirurgia bariátrica. Os melhores resultados foram pelo bypass gástrico em Y-de-Roux com 84% de cura total e 95% de cura pela derivação biliopancreática. Essa remissão do diabetes atingida por meio dessas técnicas foi comprovadamente duradoura, sem recorrências do diabetes dez anos após a cirurgia. NASLUND e KRAL, em seu artigo de revisão sobre o tema, afirmaram que a cirurgia de bypass gástrico “cura o diabetes tipo 2 em mais de 80% dos casos”, e que está claro o seu efeito positivo tanto na remissão da doença quanto na prevenção de novos casos.

“As cirurgias bariátricas são extremamente eficientes no controle de doenças associadas à obesidade, especialmente o diabetes mellitus tipo 2. Em um estudo com

pacientes obesos com intolerância à glicose operados e seguidos por aproximadamente cinco anos e meio, a cirurgia bariátrica foi capaz de diminuir o índice de progressão para o diabetes em mais de trinta vezes. O controle da glicemia a longo prazo, bem como dos níveis de hemoglobina glicosilada também estão bem documentados em estudos que avaliaram resultados tardios, com tempo de acompanhamento superior a 14 anos. O bypass gástrico em Y de Roux é então um método extremamente eficiente de controle do diabetes tipo 2, doença tradicionalmente considerada progressiva.”(MARTINS e SOUZA, 2006).

Corroboramos com as evidências que atribuem a segurança da cirurgia, no que diz respeito à inferioridade da mortalidade e a morbidade inferiores comparativamente à história natural da doente diabético e obeso mórbido (Hipótese 2: GRAU DE RECOMENDAÇÃO A). *Argumento:* Dados consistentes da meta-análise e revisão sistemática de Buchwald et al, demonstraram índice de mortalidade operatória de 0,5% em 5644 cirurgias de bypass gástrico em Y-de-Roux, e de 1,1% em 3030 procedimentos de derivação biliopancreática. Não podemos deixar de citar o estudo prospectivo controlado de Sjöström et al ao longo de quase 11 anos de seguimento de 2010 pacientes que passaram por cirurgia, apenas 101 (5,0%) morreram, enquanto houve 129 mortes (6,3%) no grupo controle (n=2037), demonstrando um risco relativo de 0,76 (IC=95%, p=0.04). Este estudo concluiu, de fato, a notável redução da mortalidade geral determinada pela cirurgia bariátrica. As causas mais comuns foram as cardiovasculares, especialmente infarto agudo do miocárdio e câncer.

Por outro lado, a literatura não se pronunciou favorável à proposta de tratamento cirúrgico do diabetes com o bypass gástrico em Y-de-Roux em pacientes obesos grau I (Hipótese 3: GRAU DE RECOMENDAÇÃO INDETERMINADO) e em indivíduos não obesos (Hipótese 4: GRAU DE RECOMENDAÇÃO C), devido à falta de estudos nesta população especificamente. Não obstante, o papel das incretinas nestas situações ainda permanece incerto.

5.2.2 Mecanismos de ação da cirurgia bariátrica no controle do diabetes

Já com relação aos mecanismos induzidos pelo bypass gástrico em Y-de-Roux que influenciam na reestabilização da homeostase glicídica, constatamos que, de fato, são de natureza hormonal, mais especificamente pelas incretinas. (Hipótese 5: GRAU DE RECOMENDAÇÃO B)

“Os mecanismos responsáveis pela perda de peso e pelo controle das doenças associadas incluem não só o grande efeito restritivo e algum grau de má-absorção que essa operação produz, mas também efeitos hormonais responsáveis pelo controle do apetite e velocidade do trânsito intestinal do alimento.”(...) “Devemos considerar então que os mecanismos hormonais estão envolvidos na perda de peso e no controle de doenças associadas, em especial o diabetes, após cirurgia bariátrica.” (MARTINS e SOUZA, 2006).

Os estudos nos forneceram dados que comprovam a influência da manipulação do intestino delgado na dinâmica das incretinas (Hipótese 6: GRAU DE RECOMENDAÇÃO A), e que levantaram a hipótese da melhoria da secreção de insulina pouco tempo após bypass gástrico em Y-de-Roux se deva à elevação dos efeitos das incretinas, já que não podem ser totalmente explicados pela perda de peso isolada. Segundo LAFERRÈRE et al, 2007, um mês após bypass gástrico em Y-de-Roux, os níveis de GLP-1 e GIP pós prandial aumentam marcadamente. Tal elevação de GIP e GLP-1 após o bypass gástrico em Y-de-Roux pode ser um potente mediador do aumento da secreção de insulina e melhora do diabetes mellitus tipo 2, por meio da diminuição da resistência periférica à insulina.

Há evidências de boa qualidade que indicam que as incretinas têm um papel crucial no metabolismo glicídico e que seus níveis e mecanismos de ação estejam alterados no diabetes mellitus tipo 2 (Hipótese 7: GRAU DE RECOMENDAÇÃO A). Estudos nos mostram que há secreção exagerada de GLP-1 e embotamento da secreção de GIP somente nas cirurgias bariátricas que envolvem manipulação do intestino delgado em Y-de-Roux.

A melhoria na secreção e na ação periférica da insulina pouco tempo após bypass gástrico em Y-de-Roux se deve a elevação da secreção intestinal de incretinas. (Hipótese 8: GRAU DE RECOMENDAÇÃO B). *Argumentação*: SCHERNTHANER e MORTON, 2008, relatam que o GLP-1 surgiu como um potencial mediador para a melhora da tolerância à glicose após a cirurgia bariátrica, uma vez que aumentaram os níveis plasmáticos pós-prandiais do peptídeo YY e do GLP-1, aumentando a saciedade desses pacientes após o bypass gástrico com Y-de-Roux. LAFERRÈRE et al, 2007, através de um estudo prospectivo controlado, afirmaram que, precocemente após o bypass gástrico com Y-de-Roux, o aumento da secreção de GLP-1 e GIP podem ser o mediador da melhora da secreção e da ação periférica da insulina. Nos pacientes com obesidade mórbida e diabetes mellitus tipo 2, constataram que um mês após o bypass em Y-de-Roux a secreção de incretinas após dose de glicose oral teve sua magnitude consideravelmente aumentada, bem como o efeito incretina na secreção de insulina.

A diminuição da liberação da grelina tem um papel importante, associado às incretinas. NASLUND e KRAL afirmam que a grelina possui diversos efeitos no metabolismo da glicose, incluindo o prejuízo na secreção e ação da insulina, agindo dessa forma como um hormônio anti-incretínico (Hipótese 9: GRAU DE RECOMENDAÇÃO C). Ao relatar evidências de que o bypass gástrico acarreta uma supressão na secreção de grelina, sugerem que o restabelecimento da homeostase glicídica no diabetes tipo 2 desencadeado pelas incretinas, é auxiliado pela diminuição do estímulo orexígeno. Estudo experimental realizado por Chelikani et al (2006) com a infusão separada de grelina, GLP-1 e PYY, seguidas da confusão de grelina em doses efetivas com GLP-1 ou peptídeo YY, demonstraram que na presença de grelina, tanto o GLP-1 quanto o PYY tiveram suas ações anorexígenas e de retardamento do esvaziamento gástrico prejudicadas.

Há concordância de que a manipulação do trânsito intestinal em Y-de-Roux determina a eficiência das cirurgias bariátrica na melhora da homeostase glicêmica (Hipótese 10: GRAU DE RECOMENDAÇÃO A). *Argumentação:* É bem consolidado o fato do mecanismo de melhora do diabete ser determinado pelos mecanismos hormonais desencadeados pela manipulação do intestino delgado, e não por mecanismos puramente restritivos como a bandagem gástrica. Baseando-se nos relatos de MARTINS e SOUZA, “ambos (bypass gástrico em Y-de-Roux e Derivação biliopancreática) excluem o intestino proximal de o trânsito alimentar, o que pode significar que essa região ativa do ponto de vista hormonal, pode ser importante no resultado final desses procedimentos.” (MARTINS e SOUZA, 2006). Isso se deveria a elevação dos níveis de GLP-1 e o conseqüente aumento de secreção de insulina que é significativamente maior nos pacientes submetidos ao bypass quando comparados aos que passaram por uma bandagem gástrica (Korner et al, 2007).

Concordamos com a literatura sobre a melhora do diabetes mellitus tipo 2 após a cirurgia ser independente da redução de peso (Hipótese 11: GRAU DE RECOMENDAÇÃO A), a qual é devido aos estímulos anoréticos, e não à disabsorção ou à diminuição da capacidade gástrica. *Argumentação:* Com base na literatura coletada, vários autores comprovaram que a melhora do diabetes mellitus tipo 2 ocorre antes de qualquer perda ponderal significativa, devido ao restabelecimento precoce do eixo êntero pancreático, quando provavelmente haver-se-á maior secreção de incretinas. Desta forma, o eixo êntero pancreático sofre alterações que culminam na modificação do marco fisiopatológico do diabetes mellitus tipo 2, a partir da manipulação

do trato gastrointestinal em Y-de-Roux. Este procedimento desencadeia cascatas de hormônios incretínicos que reduzem a apoptose das células das ilhotas pancreáticas e aumentam a eficácia da secreção de insulina dependente da hiperglicemia. Os tecidos periféricos por sua vez, deixam de ser superestimulados pelo glucagon, devido ao efeito inibidor de glucagon, resultando no aumento da sensibilidade periférica à glicose, na diminuição da glicogenólise e na neoglicogênese hepáticas, fazendo com que o clearance da glicose provinda da digestão alimentar no sistema seja mais eficaz e rápido.

Em longo prazo, a redução do peso incorpora os preceitos atuais, ratificando a sua importância pelo fato do excesso de tecido adiposo ser o marco da resistência periférica a insulina. As técnicas de cirurgia bariátrica que envolvem a gastroplastia com antrectomia baseiam-se não somente do componente mecânico ou restritivo da ingesta alimentar

Dessa forma, sustentam a hipótese de que as incretinas podem desempenhar um papel na melhora imediata do controle do diabetes observada após a cirurgia bariátrica:

“Alguns dados sugerem que o aumento da secreção de insulina após a cirurgia bariátrica ocorre rapidamente. Logo, esse fato não deve ser atribuído totalmente à perda de peso, mas pode ser uma consequência das mudanças no eixo enteroapancreático, particularmente nas incretinas.” (LAFERRÈRE *et al*, 2007)

A manipulação do intestino delgado em Y-de-Roux levando à melhora ou mesmo à cura do diabetes levantou a hipótese que este segmento do trato intestinal tem papel fundamental da fisiopatologia do diabetes – questionamento que não foi ainda bem explorado (Hipótese 12; GRAU DE RECOMENDAÇÃO C), como pudemos perceber em todos os artigos coletados. Um estudo experimental realizado por Rubino e Marescaux (2004) levantou a hipótese do valor do intestino proximal no controle do diabetes, a qual foi compartilhada por diversos autores, inclusive Martins e Souza;

“(…) o efeito das cirurgias bariátricas seletivas no diabetes depende da exclusão do duodeno e do jejuno proximal do trânsito de nutrientes, possivelmente prevenindo a secreção do sinal que promove a resistência à insulina no diabetes tipo 2 (“Foregut hypothesis”)). (RUBINO *et al*, 2006)

“Outros autores com Pories, acreditam no valor do intestino proximal na gênese do diabetes tipo 2, e que a exclusão desse segmento modificaria os sinais para o pâncreas das incretinas produzidas nessa região”. (MARTINS e SOUZA, 2006).

Dentre as varias suposições sobre o mecanismo de interação entre as incretinas e os diferentes segmentos intestinais, e as especulações sobre quais desses segmentos de fato favorece a manutenção e desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2, as teorias criadas por Rubino e seus colaboradores de “*Hindgut*” (ou intestino primitivo proximal) e “*Foregut*” (ou intestino primitivo distal) são as mais expressivas. Elas foram idealizadas pela observação das cirurgias de bypass gástrico em Y-de-Roux e da derivação biliopancreática, nas quais a melhora do diabetes poderia ser causada pela exclusão de sinais hormonais provenientes do intestino delgado proximal que influenciariam negativamente a sensibilidade periférica à insulina. Concluiu-se então, que o intestino proximal possui algum fator hormonal ainda obscuro que contribui com a fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2, hormônio o qual, provavelmente, é inexistente em pacientes magros. (Rubino, F. 2008). Outros autores compartilham esta hipótese em seus estudos – De Paula pesquisa atualmente a transposição ileal com o efeito de breque ileal, técnica com ótimos resultados preliminares, mas necessita de tempo para concluir seu estudo. Apesar dos importantes estudos atuais, ainda não existe evidência consistente que descreve as reais atribuições do intestino proximal, visto que a hipótese sugerida por Poires (2008) apenas supõe a ação um hormônio ainda desconhecido provindo deste segmento.

5.2.3 Extrapolação dos benefícios da cirurgia bariátrica a outras comorbidades

Constatou-se de forma consistente que, além da melhora ou da cura do diabetes mellitus tipo 2, as cirurgias bariátricas causam, a longo prazo, melhora dos níveis pressóricos, do perfil lipídico, e de outras comorbidades secundárias ao excesso de peso como apnéia obstrutiva do sono e artropatias de sobrecarga (Hipótese 13: GRAU DE RECOMENDAÇÃO A).

Buchwald et al concluíram também que, além da cura do diabetes e da obesidade, houve regressão, melhora importante ou cura de hipertensão (pelo menos 61.7% dos pacientes), de dislipidemia (pelo menos 70% dos pacientes) e de apnéia obstrutiva do sono (pelo menos 83,6% dos pacientes). SJÖSTRÖM et al (2004) e MATHIER & RAMANATHAN (2007) relataram que o risco cardiovascular é importantemente diminuído pela cirurgia. Carvalho et al (2007) chegou à conclusão que a perda de peso do obeso mórbido associada à melhora precoce do diabetes é o marco para a melhora da resistência periférica à insulina, portanto, diminuindo o risco cardiovascular. Geloneze e Pareja (2006) compartilham dessa suposição, e

mais: consideram que a síndrome metabólica associada à obesidade mórbida é uma condição cirúrgica.

5.2.4 Cirurgia metabólica

Na esfera das cirurgias batizadas de “metabólicas”, existem resultados promissores, mas provenientes de estudos de baixo impacto. (Hipótese 14: GRAU DE RECOMENDAÇÃO C). Destacam-se De Paula e colaboradores, que desenvolveram a técnica de interposição ileal com efeito de breque ileal, a qual enaltece a hipótese de Foregut de Rubino (vide adiante) – seus resultados preliminares são otimistas, e já atribuem eficácia no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com IMC entre 20 a 34 (peso normal a obesidade grau I), 21 e 29 (peso normal a sobrepeso), e IMC menor que 35, Em seu estudo, já consideraram esta técnica promissora para o tratamento específico para a síndrome metabólica.

5.3 EFEITOS COLATERAIS DO BYPASS GÁSTRICO COM Y-DE-ROUX NO METABOLISMO GLICIDICO

5.3.1 Hipoglicemia hiperinsulinêmica

Segundo um estudo realizado por Patti et al, 2005, a hipoglicemia severa após bypass gástrico em Y-de-Roux se deve a secreção inapropriada de insulina por hiperplasia das ilhotas pancreáticas e aumento de massa de células β . Segundo esse autor os possíveis mecanismos que explicariam a hipoglicemia após bypass gástrico em Y-de-Roux seriam: síndrome de dumping; hiperfunção de células β ; melhora da sensibilidade insulínica após perda de peso, desmascarando uma síndrome hiperinsulinêmica subjacente; falta de regressão do aumento de massa das células β desenvolvida durante a fase de obesidade e, por fim, expansão da massa de células β mediada pelo GLP-1.

Já segundo Meier et al, 2006 a hipoglicemia severa após bypass com Y-de-Roux não tem entre seus motivos o aumento de massa de células β mediado pelo GLP-1. Segundo esse estudo os pacientes com hipoglicemia pós-bypass gástrico em Y-de-Roux não apresentaram evidência de aumento da área de células β , na neogênese de células β e nem diminuição da apoptose das mesmas. Isso porque os níveis de GLP-1 são insuficientes para causar hiperplasia de ilhotas.

Portanto, segundo esse raciocínio, a hipoglicemia pós-bypass gástrico em Y-de-Roux não é devido ao aumento da massa de células β e que, pelo contrário, é devido a uma combinação gástrica de dumping e secreção de insulina aumentada inapropriadamente (pois esses pacientes, após a perda de peso, ainda apresentavam uma massa de células β comparável a pacientes obesos). O artigo supracitado ainda sugere que poderia haver um fenômeno adquiridos, como elevação dos níveis de GLP-1, mas que este seria improvável uma vez que o efeito insulínico do GLP-1 está ausente na baixa de glicose, não costumando causar hipoglicemia.

5.3.2 *Nesidioblastose*

A Nesidioblastose é uma hiperinsulinemia funcional rara por hiperplasia das células β do pâncreas.

Carpenter et al, 2005 cita que a relação de bypass gástrico em Y-de-Roux e nesidioblastose é 400 vezes maior que na população em geral. No entanto, tal relação entre bypass gástrico em Y-de-Roux e nesidioblastose não é clara. Carpenter et al, 2005 não acredita que essa relação seja devida somente à elevação dos níveis de GLP-1, já que estudos em animais com doses de exedina (análogo de GLP-1) de 100 a 400 vezes maior que as usadas no tratamento em humanos não revelou mudanças patológicas em ilhotas. Outro estudo com mais de 2670 humanos tratados com exedin não revelou elevação do risco de desenvolvimento de nesidioblastose. Portanto o risco de hiperestimulação de células β apenas com tratamento farmacológico com GLP-1 é substancialmente menor que o da cirurgia bypass gástrico em Y-de-Roux e seus efeitos multifatoriais.

Sugere-se, então, que a relação entre bypass gástrico em Y-de-Roux e nesidioblastose é multifatorial e não dependa apenas do incremento de incretinas; não depende também apenas da perda de peso já que as demais cirurgias (restritivas) não estão associadas com o maior risco de nesidioblastose e nem curam o diabetes mellitus tipo 2 tão rapidamente como o bypass gástrico em Y-de-Roux. Tem-se a hipótese de que existem outros fatores além do GLP-1 que estimulam a célula β após o bypass gástrico em Y-de-Roux (como por exemplo, a redução de grelina ou outros hormônios ainda desconhecidos).

Segundo David E. e Cummings, M. D., 2005 nos últimos cinco anos, 40% dos casos de nesidioblastose ocorreram em indivíduos que passaram por Bypass, mas isso correspondeu a

apenas 0,1% das operações. Logo, a nesidioblastose é uma complicação rara e extrema da bypass gástrico em Y-de-Roux e não deve ser vista como um empecilho na realização desse procedimento, que é na verdade um tratamento promissor para diabetes mellitus tipo 2.

6 CONCLUSÃO

Por fim, apesar da importância do desenvolvimento de uma cirurgia para o diabetes estar sendo mais reconhecida, e das novas descobertas ante o entendimento do eixo êntero pancreático que dão respaldo a um tratamento cirúrgico para o diabetes mellitus tipo 2, existem ressalvas a ser consideradas:

“De acordo com as evidências científicas disponíveis, considera-se aceita a indicação de cirurgia para o tratamento de portadores de diabetes do tipo 2 com IMC superior a 35 kg/m², respeitada a resolução do CFM N° 1.766 de 2005.

Abaixo deste IMC, entretanto, são ainda necessários estudos clínicos com metodologia adequada à avaliação do impacto destes tratamentos cirúrgicos sobre a evolução da doença e a qualidade de vida dos pacientes tratados. Estes procedimentos cirúrgicos, no estágio atual de conhecimento, devem seguir todos os trâmites das boas práticas de pesquisa clínica, como a assinatura pelos pacientes de um termo de consentimento livre e esclarecido e a aprovação por Comitês de Ética em Pesquisa.

Não há ainda definição sobre o melhor momento de indicação do tratamento operatório, nem sobre a melhor técnica a ser escolhida, nem sobre os melhores parâmetros a serem considerados como indicadores de boa resposta terapêutica. “Somente após os resultados destes estudos e a comprovação da sua reprodutibilidade, tais procedimentos poderão ser recomendados como opção terapêutica válida para o manejo do diabetes tipo 2.” (*Proposta de Posicionamento Oficial sobre o Tratamento Cirúrgico do Diabetes Tipo 2. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM, Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica – SBCBM. 08/04/2009.*)

Necessitamos de validação científica para determinar a eficácia e segurança em longo prazo das novas técnicas de transposição ileal, e das cirurgias para o diabetes em pacientes com IMC menor que 35, e em não-obesos, e esclarecer de forma definitiva os mecanismos pelos quais as incretinas determinam a predisposição e a cura do diabetes mellitus tipo 2. Segundo a nossa pesquisa, a cirurgia de bypass gástrico em Y-de-Roux se mostrou eficaz para o

tratamento do diabetes mellitus tipo 2 quando associada à obesidade grau III, mas ainda não há dados consolidados com relação aos outros graus de obesidade e a não obesidade. Demais técnicas como transposição ileal associada ao Sleeve gástrico, apesar de serem promissoras, necessitam de validação científica para determinar a segurança e eficácia a longo prazo.

Apesar da grande quantidade de estudos experimentais em cobaias e ensaios clínicos de baixa representatividade, necessitamos de evidências a partir de ensaios clínicos prospectivos maiores e mais bem controlados que demonstre com clareza o mecanismo de ação do bypass gástrico na modificação da fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2, e conseqüentemente da síndrome metabólica. Ainda há muito que se pesquisar para atingirmos a completa compreensão da homeostase glicídica, do eixo êntero pancreático, e das incretinas, em meio a tantas cirurgias que estão sendo propostas para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2.

7 REFERÊNCIAS

- 1) ACCORD Study: Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. **New England Journal of Medicine**, 358;24, June 12, 2008.
- 2) AHRÉN et al. Twelve- and 52-Week Efficacy of the Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor LAF237 in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care** 27:2874–2880, 2004.
- 3) ANINI, Y.; BRUBAKER, P. L. Role of Leptin in the Regulation of Glucagon-Like Peptide-1 Secretion. **Diabetes** 52:252–259, 2003.
- 4) ANVARI, M. Is type 2 diabetes a surgical disease? **Canadian Medical Association**, Vol. 50, No. 4, August 2007.
- 5) ATUALIZAÇÃO BRASILEIRA SOBRE DIABETES. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora. **Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2006. ISBN 85-89718-15-8.
- 6) BAGGIO et al. A Recombinant Human Glucagon-Like Peptide (GLP)-1–Albumin Protein (Albugon) Mimics Peptidergic Activation of GLP-1 Receptor–Dependent Pathways Coupled With Satiety, Gastrointestinal Motility, and Glucose Homeostasis. **Diabetes**, vol. 53, September 2004.
- 7) BAGGIO, L. L.; KIM, J.; DRUCKER, D. J.; Chronic Exposure to GLP-1R Agonists Promotes Homologous GLP-1 Receptor Desensitization In Vitro but Does Not Attenuate GLP-1R–Dependent Glucose Homeostasis In Vivo. **Diabetes**, 53 (Suppl. 3):S205–S214, 2004.
- 8) BLOOMGARDEN, Z. American College of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: Part Two. **Diabetes Care**, Volume 31, Number 11, November 2008.
- 9) BLOOMGARDEN, Z. T. Gut Hormones, Obesity, Polycystic Ovarian Syndrome, Malignancy, and Lipodystrophy Syndromes. **Diabetes Care**, Volume 30, Number 7, July 2007.
- 10) BOLLI et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, 10, 82–90, 2008.
- 11) BOSE et al, Glucagon-like Peptide 1 Can Directly Protect the Heart Against Ischemia/Reperfusion Injury. **Diabetes** 54:146–151, 2005.
- 12) BOSI et al. Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin. **Diabetes Care** 30:890–895, 2007.
- 13) BUCELIN et al. Glucose Competence of the Hepatoportal Vein Sensor Requires the Presence of an Activated Glucagon-Like Peptide-1 Receptor. **Diabetes** 50:1720–1728, 2001.

- 14) BUCHWALD et al. Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, 2004—Vol 292, No. 14, October 13.
- 15) BUCHWALD, H. Overview of Bariatric Surgery. **Journal of American College of Surgeons**, Vol. 194, No. 3, March 2002.
- 16) BUSE, J. B.; POLONSKY, K. S.; BURANT, C. F. Type 2 diabetes mellitus. In: Kronenberg: **Williams Textbook of Endocrinology**, 11th ed, 2008: Saunders, section VIII, Chapter 30, p1329-1358.
- 17) BUTEAU et al. Glucagon-Like Peptide 1 Induces Pancreatic β -Cell Proliferation Via Transactivation of the Epidermal Growth Factor Receptor. **Diabetes** 52:124–132, 2003.
- 18) BYRNE et al. Glucagon-Like Peptide 1 Improves the Ability of the β -Cell to Sense and Respond to Glucose in Subjects With Impaired Glucose Tolerance. **Diabetes**, 47:1259–1265, 1998.
- 19) CANI et al. Improvement of Glucose Tolerance and Hepatic Insulin Sensitivity by Oligofructose Requires a Functional Glucagon-Like Peptide 1 Receptor. **Diabetes** 55:1484–1490, 2006.
- 20) CARVALHO et al. Cirurgia Bariátrica Cura Síndrome Metabólica? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.50, n.1, p.79-85, 2007.
- 21) CAVALCANTI, N. O papel dos hormônios intestinais no controle glicêmico. In: ALBUQUERQUE, R.; NETTO, A. P. **Diabetes na Prática Clínica: Uma Publicação On-Line da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Publicado em 21 ago. 2008. Cap. 5. Disponível em: < <http://www.diabetesebook.org.br/capitulo/o-papel-dos-hormonios-intestinais-no-controle-glicemico/>>. Acessado em 27 mai. 2009
- 22) CHANG et al. The GLP-1 Derivative NN2211 Restores β -Cell Sensitivity to Glucose in Type 2 Diabetic Patients After a Single Dose. **Diabetes** 52:1786–1791, 2003.
- 23) CHAUDHRI, O.; WYNNE, K.; BLOOM, S. R. Can Gut Hormones Control Appetite and Prevent Obesity? **Diabetes Care** 31 (Suppl. 2):S284–S289, 2008.
- 24) CHAUDHRI, O.; SMALL, C.; BLOOM, S.; Gastrointestinal hormones regulating appetite. **Phil. Trans. R. Soc. B**, 361, 1187–1209, 2006.
- 25) CHELIKANI, P. K.; HAVER, A. C.; REIDELBERGER, R. D. Ghrelin Attenuates the Inhibitory Effects of Glucagon-Like Peptide-1 and Peptide YY(3-36) on Food Intake and Gastric Emptying in Rats. **Diabetes** 55:3038–3046, 2006.
- 26) CHRISTOU, N. V.; EFTHIMIOU, E. Bariatric surgery waiting times in Canada. **Canadian Journal of Surgery**, Vol. 52, No. 3, June 2009.
- 27) COLAGIURI et al. The Answer to Diabetes Prevention: Science, Surgery, Service Delivery, or Social Policy? **American Journal of Public Health**, vol 96, No. 9, September 2006.

- 28) CONE, R.D.; ELMQUIST, J. K. A. Hormonal regulators of the brain-gut-adipose axis. In: Kronenberg: **Williams Textbook of Endocrinology**, 11th ed. chapter 34, p1543, 2008.
- 29) Consenso brasileiro multissocietário em cirurgia da obesidade – 2006. Disponível em: < <http://www.sbc.org.br/materias.php?cod=19>>
- 30) COSTA E FORTI, A. Estratégias terapêuticas baseadas nas vias do GLP-1. **Adv Stud Med.**;6(7B):S618-S626, 2006.
- 31) CUMMINGS, D. E. Gastric Bypass and Nesidioblastosis — Too Much of a Good Thing for Islets? **The New England Journal of Medicine**, 353;21, 2005.
- 32) CUMMINGS, D. E.; OVERDUI, J.; FOSTER-SCHUBERT, K. E. Gastric Bypass for Obesity: Mechanisms of Weight Loss and Diabetes Resolution. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 89(6):2608–2615, jun 2004.
- 33) CUMMINGS, D. E.; OVERDUIN, J.; Gastrointestinal regulation of food intake. **J. Clin. Invest.** 117:13–23. doi:10.1172/JCI30227, 2007.
- 34) CUMMINGS, S.; APOVIAN, C. M.; KHAODHIAR, F. L. Obesity Surgery: Evidence for Diabetes Prevention/Management. **Journal of the American Dietetic Association** - Volume 108, Issue 4 Suppl 1, April 2008.
- 35) DE LEÓN et al. Role of Endogenous Glucagon-Like Peptide-1 in Islet Regeneration After Partial Pancreatectomy. **Diabetes** 52:365–371, 2003.
- 36) DE PAULA et al. Neuroendocrine brake for the treatment of morbid obesity. Preliminary report. **Einstein**, 3(2):110-114, 2005.
- 37) _____. Hormonal evaluation following laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 20–34. **Surgical Endoscopy**, resumo disponível em: < <http://www.springerlink.com/content/a14272253450gu75>>. Acesso em 09 dez 2008.
- 38) _____. Laparoscopic ileal interposition associated to a diverted sleeve gastrectomy is an effective operation for the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 21–29. **Surgical Endoscopy**, v.23, n.6, p.1313-1320, 02 out 2008. Resumo disponível em: < <http://www.springerlink.com/content/9p5vr82x52802632>>. Acesso em 09 dez 2008.
- 39) _____. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. **Surgical Endoscopy**, v.22, n.12, p.2670-2678, 18 mar 2008. Resumo disponível em: < <http://www.springerlink.com/content/j88661436x15483h>>. Acesso em 09 dez 2008.
- 40) _____. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. **Surgical Endoscopy**, v.22, n.3, p.706-716, mar 2008. Resumo disponível em: < <http://www.springerlink.com/content/11831r148296g010>>. Acesso em 09 dez 2008.
- 41) DEACON, C. F. Therapeutic Strategies Based on Glucagon-Like Peptide 1. **Diabetes** 53:2181–2189, 2004.

- 42) DLUHY, R. G.; MCMAHON, G. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. **The New England Journal of Medicine**, 358;24, June, 2008.
- 43) DOYLE, M. E.; EGAN, J. M. Mechanisms of Action of GLP-1 in the Pancreas. *Pharmacol Ther.*; 113(3): 546–593, March 2007.
- 44) DRUCKER, D. J. Minireview: The Glucagon-Like Peptides. **Endocrinology** 142: 521–527, 2001.
- 45) DRUCKER, D. J.; RIDDLE, M. C. Emerging Therapies Mimicking the Effects of Amylin and Glucagon-Like Peptide 1. **Diabetes Care**, Volume 29, Number 2, February 2006.
- 46) ECKHAUSER, A. W.; RICHARDS, O. W.; FOWLER, M. J.; Bariatric Surgery for Patients With Diabetes. **Clinical Diabetes**, Volume 25, Number 3, 2007.
- 47) EDWARDS et al. Glucagon-Like Peptide 1 Has a Physiological Role in the Control of Postprandial Glucose in Humans Studies With the Antagonist Exendin 9-39. **Diabetes**, 48:86–93, 1999.
- 48) ERDMANN et al. Differential Association of Basal and Postprandial Plasma Ghrelin With Leptin, Insulin, and Type 2 Diabetes. **Diabetes**, 54:1371–1378, 2005.
- 49) FERNANDEZ et al. Multivariate Analysis of Risk Factors for Death Following Gastric Bypass for Treatment of Morbid Obesity. **Annals of Surgery**, 239(5):698 – 703, 2004.
- 50) FERRANNINI, E.; MINGRONE, G. Impact of Different Bariatric Surgical Procedures on Insulin Action and β -Cell Function in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, volume 32, number 3, March 2009.
- 51) FERRAZ, E. M.; MARTINS FILHO, E. D.; Cirurgia bariátrica: indicação e importância do trabalho multidisciplinar. **Einstein**, Supl 1: S71-S72, 2006.
- 52) FLANCAUM, L.; BELSEY, S. Factors Affecting Morbidity and Mortality of Roux-en-Y Gastric Bypass for Clinically Severe Obesity: An Analysis of 1,000 Consecutive Open Cases by a Single Surgeon. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, 11:500–507, 2007.
- 53) FOLLI, F. F.; PONTIROLI, A. E.; SCHWESINGER, W. H. Metabolic Aspects of Bariatric Surgery. **The Medical Clinics of North America**, volume 91, p.393–413, 2007.
- 54) FOWLER, M. J. Diabetes Treatment, Part 3: Insulin and Incretins. **Clinical Diabetes**, Volume 26, Number 1, 2008.
- 55) GÆDE et al. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. **N Engl J Med**;358:580-91, 2008.
- 56) GELONEZE, B. e PAREJA, J. C. Cirurgia Bariátrica Cura a Síndrome Metabólica? **Arquivo Bras Endocrinol Metab**, vol 50 nº. 2 Abril 2006.

- 57) GREENWAY, S. E.; GREENWAY III, F. L.; KLEIN, S. Effects of obesity surgery on non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Arch Surg**, 137:1109-1117. 2002.
- 58) GREGOR et al. Effect of monoclonal antibodies to enteroglucagon on ileal adaptation after proximal small bowel resection. **Gut**, 28, SI, 9-14, 1987.
- 59) GUIDONE et al. Mechanisms of Recovery From Type 2 Diabetes After Malabsorptive Bariatric Surgery. **Diabetes** 55:2025–2031, 2006.
- 60) GUIMARAES, C. B. Normas para manuscritos submetidos às revistas biomédicas: escrita e edição da publicação biomédica (tradução integral do texto: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication). **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, vol. 33 - nº. 5: 318-335, set. / out. 2006.
- 61) GUTZWILLER et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2 . **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, 276:1541-1544, 1999.
- 62) HALPERN et al. Síndrome Metabólica: Aspectos Etiopatogênicos, Clínicos e Terapêuticos. **Sociedade Brasileira de Diabetes**, Posicionamento Oficial SBD Nº. 2, Janeiro de 2009.
- 63) HANSOTIA et al. Double Incretin Receptor Knockout (DIRKO) Mice Reveal an Essential Role for the Enteroinsular Axis in Transducing the Glucoregulatory Actions of DPP-IV Inhibitors. **Diabetes** 53:1326–1335, 2004.
- 64) HARDT et al. Is Pancreatic Diabetes (Type 3c Diabetes) Underdiagnosed and Misdiagnosed? **Diabetes Care** 31 (Suppl. 2):S165–S169, 2008.
- 65) HERMAN et al. Effect of Single Oral Doses of Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, on Incretin and Plasma Glucose Levels after an Oral Glucose Tolerance Test in Patients with Type 2 Diabetes. **J Clin Endocrinol Metab** 91:4612–4619, 2006.
- 66) HICKEY et al. A New Paradigm for Type 2 Diabetes Mellitus: Could It Be a Disease of the Foregut? **Annals Of Surgery**, Vol. 227, No. 5, 637-644, 1998.
- 67) HOLLANDER, P. Anti-Diabetes and Anti-Obesity Medications: Effects on Weight in People With Diabetes. **Diabetes Spectrum** Volume 20, Number 3, 2007.
- 68) HOLST, J. J.; DEACON, C. F.; Inhibition of the Activity of Dipeptidyl-Peptidase IV as a Treatment for Type 2 Diabetes. **Diabetes** 47:1663–1670, 1998.
- 69) HOLST, J. J.; ØRSKOV C. The Incretin Approach for Diabetes Treatment Modulation of Islet Hormone Release by GLP-1 Agonism. **Diabetes** 53 (Suppl.3):S197–S204, 2004.
- 70) HUI, H.; WRIGHT, C.; PERFETTI, R. Glucagon-Like Peptide 1 Induces Differentiation of Islet Duodenal Homeobox-1–Positive Pancreatic Ductal Cells Into Insulin-Secreting Cells. **Diabetes** 50:785–796, 2001.
- 71) HUTTER et al. Laparoscopic Versus Open Gastric Bypass for Morbid Obesity: A Multicenter, Prospective, Risk-Adjusted Analysis From the National Surgical Quality

- Improvement Program. **Annals of Surgery**, Volume 243, Number 5, 243: 657–666, May 2006.
- 72) INZUCCHI, S. E.; SHERWIN, R. S. Type 2 Diabetes Mellitus. In: Goldman: **Cecil Medicine**, 23rd ed. 2007 Saunders, An Imprint of Elsevier. Chapter 248.
 - 73) JUHL et al. Bedtime Administration of NN2211, a Long-Acting GLP-1 Derivative, Substantially Reduces Fasting and Postprandial Glycemia in Type 2 Diabetes. **Diabetes**, Vol. 51, February 2002.
 - 74) KELLER, J.; LAYER, P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. **Gut**, 54(Suppl VI):vi1–vi28. doi: 10.1136/gut.2005.065946, 2005.
 - 75) KIM et al. Development and Characterization of a Glucagon-Like Peptide 1-Albumin Conjugate The Ability to Activate the Glucagon-Like Peptide 1 Receptor In Vivo. **Diabetes**, 52:751–759, 2003.
 - 76) KINI et al. Bariatric Surgery for Morbid Obesity – A Cure for Metabolic Syndrome? **The Medical Clinics of North America**, volume 91, p.1255–1271, 2007.
 - 77) KJEMS et al. The Influence of GLP-1 on Glucose-Stimulated Insulin Secretion: Effects on β -Cell Sensitivity in Type 2 and Nondiabetic Subjects. **Diabetes** 52:380–386, 2003.
 - 78) KLEIN, S.; ROMIJN, J. A. Obesity. In: Kronenberg: **Williams Textbook of Endocrinology**, 11th ed. p1563 – 1580. 2008.
 - 79) KORNER et al. Differential Effects of Gastric Bypass and Banding on Circulating Gut Hormone and Leptin Levels. **Obesity** Vol. 14 No. 9 September 2006.
 - 80) KORNER et al. Effects of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Fasting and Postprandial Concentrations of Plasma Ghrelin, Peptide YY, and Insulin. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** 90(1):359–365, 2005.
 - 81) KORNER et al. Exaggerated GLP-1 and Blunted GIP Secretion are Associated with Roux-en-Y Gastric Bypass but not Adjustable Gastric Banding. **Surg Obes Relat Dis.** 2007 ; 3(6): 597–601
 - 82) LAFERRÈRE et al. Incretin Levels and Effect Are Markedly Enhanced 1 Month After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care** 30:1709–1716, 2007.
 - 83) LARSEN et al. Systemic Administration of the Long-Acting GLP-1 Derivative NN2211 Induces Lasting and Reversible Weight Loss in Both Normal and Obese Rats. **Diabetes** 50:2530–2539, 2001.
 - 84) LE ROUX et al. Gut Hormone Profiles Following Bariatric Surgery Favor an Anorectic State, Facilitate Weight Loss, and Improve Metabolic Parameters. **Annals of Surgery**, Volume 243, Number 1, January 2006.
 - 85) LEICHMAN et al. Improvements in Systemic Metabolism, Anthropometrics, and Left Ventricular Geometry Three Months after Bariatric Surgery. **Surg Obes Relat Dis.** 2(6):592–599, 2006.

- 86) LIM, G. E.; BRUBAKER, P. L. Glucagon-Like Peptide 1 Secretion by the L-Cell - The View from Within. **Diabetes** 55 (Suppl. 2):S70–S77, 2006.
- 87) LIST J. F. e HABENER, J. F.; Glucagon-like peptide 1 agonists and the development and growth of pancreatic β -cells. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 286: E875–E881, 2004.
- 88) LIST, J. F.; HABENER, J. F. Glucagon-like peptide 1 agonists and the development and growth of pancreatic β -cells. The American Physiological Society - Endocrinology and Metabolism, vol 286, june 2004.
- 89) MACDONALD, et al. The Multiple Actions of GLP-1 on the Process of Glucose-Stimulated Insulin Secretion. **Diabetes** 51 (Suppl. 3):S434–S442, 2002.
- 90) MARTINS MVD, SOUZA AAP. Mecanismos cirúrgicos de controle do diabetes mellitus tipo 2 após cirurgia bariátrica. **Rev Col Bras Cir.**, 34(5), Set-Out 2007.
- 91) MATHIER, M. A.; RAMANATHAN, R. C.; Impact of Obesity and Bariatric Surgery on Cardiovascular Disease. **The Medical Clinics of North America**, volume 91, p.415–431, 2007.
- 92) MATTAR et al. Surgically-Induced Weight Loss Significantly Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome. **Annals of Surgery**, Volume 242, Number 4, 242:610–620, October 2005.
- 93) MECHANICK et al. American association of clinical endocrinologists, the obesity society, and american society for metabolic & bariatric surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. **Endocrine Practice** Vol 14 (Suppl 1) July/August 2008.
- 94) MEIER et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery Is Not Accompanied by Islet Hyperplasia or Increased β -Cell Turnover. **Diabetes Care** 29:1554–1559, 2006.
- 95) MEIER et al. Secretion, Degradation, and Elimination of Glucagon-Like Peptide 1 and Gastric Inhibitory Polypeptide in Patients with Chronic Renal Insufficiency and Healthy Control Subjects. **Diabetes** 53:654–662, 2004.
- 96) MEJIA, I. C. Manual para Elaboração de Trabalhos Científicos dos Cursos da Emescam. Vitória, ES : **EMESCAM**, 2008
- 97) MIKI et al. Distinct Effects of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and Glucagon-Like Peptide-1 on Insulin Secretion and Gut Motility. **Diabetes** 54:1056–1063, 2005.
- 98) MINISTÉRIO DA SAÚDE. 13% dos brasileiros adultos são obesos. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/reportagensEspeciais/default.cfm?pg=dspDetalhes&id_area=124&CO_NOTICIA=10078>. Acesso em 27 mai. 2009.
- 99) MINISTÉRIO DA SAÚDE. Política de atenção ao diabetes no SUS. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=29794>. Acesso em 27 mai. 2009.

- 100) MIYAWAKI et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. **Nature Medicine**, Volume 8, Number 7, July 2002.
- 101) MORÍNIGO et al. Glucagon-Like Peptide-1, Peptide YY, Hunger, and Satiety after Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Subjects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 91(5):1735–1740, 2006.
- 102) NÄSLUND, E.; KRAL, J. G.; Impact of Gastric Bypass Surgery on Gut Hormones and Glucose Homeostasis in Type 2 Diabetes. **Diabetes** 55 (Suppl. 2):S92–S97, 2006.
- 103) NATHAN et al. Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy Update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**, Volume 31, Number 1, January 2008.
- 104) NATHAN et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy - A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**, volume 32, number 1, January 2009.
- 105) NAUCK, M. A.; BALLER, B.; MEIER J. J.; Gastric Inhibitory Polypeptide and Glucagon-Like Peptide-1 in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes **Diabetes** 53 (Suppl. 3):S190–S196, 2004.
- 106) NEEDLEMAN, B. J.; HAPPEL, L. C.; Bariatric Surgery: Choosing de Optimal Procedure. **Surgical Clinics of North America**, volume 88, p991–1007, 2008.
- 107) ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Obesity and overweight. Fact sheet N°31. September 2006. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>>. Acesso em 27 mai. 2009.
- 108) PATTI et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. **Diabetologia** 48: 2236–2240, 2005.
- 109) PÉREZ-TILVE et al. Exendin-4 Potently Decreases Ghrelin Levels in Fasting Rats. **Diabetes** 56:143–151, 2007.
- 110) PHILLIPS, B. et al. **Oxford Centre for Evidence-Based Medicine**. Atualizado por Jeremy Howick em Março de 2009. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- 111) PIGNONE, M. Bariatric Surgery Improves Glycemic Control. **Clinical Diabetes**, Volume 26, Number 3, 2008.
- 112) POIRES et al. Who Would Have Thought It? An Operation Proves to Be the Most Effective Therapy for Adult-Onset Diabetes Mellitus. **Annals of Surgery**, Vol. 222, No. 3, 339-352, 1995.
- 113) POIRES, W. J. Diabetes: The Evolution of a New Paradigm. **Annals of Surgery**, Volume 239, Number 1, January 2004.

- 114) POIRES, W. J.; Bariatric Surgery: Risks and Rewards. **J Clin Endocrinol Metab**, 93(11):S89–S96, November 2008.
- 115) POLYZOGOPOULOU et al. Restoration of Euglycemia and Normal Acute Insulin Response to Glucose in Obese Subjects With Type 2 Diabetes Following Bariatric Surgery. **Diabetes** 52:1098–1103, 2003.
- 116) POSPISILIK et al. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor Treatment Stimulates β -Cell Survival and Islet Neogenesis in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Diabetes** 52:741–750, 2003.
- 117) POSPISILIK et al. Long-Term Treatment With Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor Improves Hepatic and Peripheral Insulin Sensitivity in the VDF Zucker Rat - A Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp Study. **Diabetes** 51:2677–2683, 2002.
- 118) POWERS, K. A.; REHRIG, S. T.; JONES, D. B. Financial Impact of Obesity and Bariatric Surgery. **Medical Clinics of North America**, Volume 91, Issue 3, May 2007
- 119) Projeto Diretrizes, Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, 50 (1): 65-106, jan.-mar. 2006.
- 120) Proposta de Posicionamento Oficial sobre o Tratamento Cirúrgico do Diabetes Tipo 2. **Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM, Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica – SBCBM**. 08/04/2009.
- 121) REIMANN, F.; GRIBBLE, F. M. Glucose-Sensing in Glucagon-Like Peptide-1–Secreting Cells. **Diabetes**, 51:2757–2763, 2002.
- 122) REIMANN, F.; WARD, P. S.; GRIBBLE, F. M. Signaling Mechanisms Underlying the Release of Glucagon-Like Peptide 1. **Diabetes** 55 (Suppl. 2):S78–S85, 2006.
- 123) RICHARDS, O. W.; SCHIRMER, B. D. Morbid Obesity. In: Townsed et al. **Sabiston Textbook of Surgery**. 18. ed. Philadelphia, EUA: Elsevier, 2008. p. 399-428.
- 124) RITZEL et al. Glucagon-Like Peptide 1 Increases Secretory Burst Mass of Pulsatile Insulin Secretion in Patients With Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. **Diabetes** 50:776–784, 2001.
- 125) ROSENSTOCK et al. Comparison of Vildagliptin and Rosiglitazone Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes. A 24-week, double-blind, randomized trial. **Diabetes Care** 30:217–223, 2007.
- 126) RUBINO et al. The Early Effect of the Roux-en-Y Gastric Bypass on Hormones Involved in Body Weight Regulation and Glucose Metabolism. **Ann Surg**, 240: 236–242, 2004.
- 127) RUBINO 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. **Annals of Surgery**, Volume 244, Number 5, November 2006.

- 128) RUBINO, F. Is Type 2 Diabetes an Operable Intestinal Disease? A provocative yet reasonable hypothesis. **Diabetes Care** 31 (Suppl. 2):S290–S296, 2008.
- 129) RUBINO, F.; GAGNER, M. Potential of Surgery for Curing Type 2 Diabetes Mellitus. **Annals of Surgery**, Vol. 236, No. 5, 554–559, 2002.
- 130) 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. **Annals of Surgery**, 239(1):1-11, 2004.
- 131) SAMUEL et al. Bariatric surgery trends: an 18-year report from the International Bariatric Surgery Registry. **The American Journal of Surgery**, 192, 657–662, 2006.
- 132) SCHAUER et al. Effect of Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass on Type 2 Diabetes Mellitus. **Annals of Surgery**, Volume 238, Number 4, October 2003.
- 133) SCHERNTHANER, G.; MORTON, J. M. Bariatric Surgery in Patients With Morbid Obesity and Type 2 Diabetes 2. **Diabetes Care**, Volume 31, Supplement 2, February 2008.
- 134) SCROCCHI et al. Elimination of Glucagon-Like Peptide 1R Signaling Does Not Modify Weight Gain and Islet Adaptation in Mice With Combined Disruption of Leptin and GLP-1 Action. **Diabetes** 49:1552–1560, 2000.
- 135) SCROCCHI, et al. Identification of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Actions Essential for Glucose Homeostasis in Mice With Disruption of GLP-1 Receptor Signaling. **Diabetes**, 47:632–639, 1998.
- 136) SJÖSTRÖM et al. Differentiated Long-Term Effects of Intentional Weight Loss on Diabetes and Hypertension. **Hypertension**, 36:20-25, 2000.
- 137) SJÖSTRÖM et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. **The New England Journal of Medicine**, august 23vol. 357 no.8, 2007.
- 138) SJÖSTRÖM et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. **N Engl J Med**, 351:2683-93, 2004.
- 139) SMITH, B. R.; SCHAUER, P.; NGUYEN, N. T. Surgical Approaches to the Treatment of Obesity: Bariatric Surgery. **Endocrinol Metab Clin N Am** 37:943–964, 2008.
- 140) RASSI, N. e VENCIO, S. Cirurgia para Diabetes In:**Sociedade Brasileira de Diabetes: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes – 2008**, p.72-77.
- 141) STRADER et al. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 288: E447–E453, 2005.
- 142) SUDRE et al. Chronic Inhibition of Circulating Dipeptidyl Peptidase IV by FE 999011 Delays the Occurrence of Diabetes in Male Zucker Diabetic Fatty Rats. **Diabetes** 51:1461–1469, 2002.

- 143) TAMBASCIA et al. Novas perspectivas para o tratamento do diabetes tipo 2: incretinomiméticos e inibidores da DPP-IV. **Revista Brasileira de Medicina**. Suplemento nº3, Posicionamento Oficial SBD Nº. 3, 2007.
- 144) THE LOOK AHEAD RESEARCH GROUP. Look AHEAD: Action for Health in Diabetes Design and Methods for a Clinical Trial of Weight Loss for the Prevention of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. **Control Clin Trials.**; 24(5): 610–628, October 2003.
- 145) TOURREL et al. Glucagon-Like Peptide-1 and Exendin-4 Stimulate β -Cell Neogenesis in Streptozotocin-Treated Newborn Rats Resulting in Persistently Improved Glucose Homeostasis at Adult Age. **Diabetes** 50:1562–1570, 2001.
- 146) VELLA et al. Effect of Glucagon-Like Peptide 1(7-36) Amide on Glucose Effectiveness and Insulin Action in People With Type 2 Diabetes. **Diabetes** 49:611–617, 2000.
- 147) VELLA et al. Effect of Glucagon-Like Peptide-1(7-36)-Amide on Initial Splanchnic Glucose Uptake and Insulin Action in Humans With Type 1 Diabetes. **Diabetes** 50:565–572, 2001.
- 148) VILSBØLL et al. Reduced Postprandial Concentrations of Intact Biologically Active Glucagon-Like Peptide 1 in Type 2 Diabetic Patients. **Diabetes** 50:609–613, 2001.
- 149) WAJCHENBERG, B. L. β -Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment. **Endocrine Reviews**, 28: 187–218, 2007.
- 150) WANG et al. Ileal Transposition Controls Diabetes as Well as Modified Duodenal Jejunal Bypass With Better Lipid Lowering in a Nonobese Rat Model of Type II Diabetes by Increasing GLP-1. **Annals of Surgery**, Volume 247, Number 6, June 2008.
- 151) WETTERGREN et al. The inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 (GLP- 1) 7-36 amide on gastric acid secretion in humans depends on an intact vagal innervations. **Gut**, 40: 597-601, 1997.
- 152) WILLIAMS et al. Leptin Regulation of the Anorexic Response to Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Stimulation. **Diabetes** 55:3387–3393, 2006.
- 153) XU et al. Downregulation of GLP-1 and GIP Receptor Expression by Hyperglycemia Possible Contribution to Impaired Incretin Effects in Diabetes. **Diabetes** 56:1551–1558, 2007.

APÊNDICE A – Tabela das fontes de dados utilizadas

ESTUDOS FARMACOLÓGICOS		
<i>Ensaio Clínico em humanos</i>		
Autores	Tipo de estudo	Nível de evidência
Rosenstock et al	Ensaio clínico controlado duplo cego randomizado multicêntrico	1b
Bolli et al	Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	1b
Gutzwiller et al	Ensaio clínico controlado duplo-cego randomizado	1b
Juhl et al	Ensaio clínico controlado randomizado duplo cego	1b
Herman et al	Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego, controle-placebo	1b
Bosi et al	Ensaio clínico randomizado controlado-placebo duplo cego	1b
Chang et al	Ensaio clínico randomizado controlado-placebo duplo cego	1b
Pospisilik et al	Ensaio clínico controlado randomizado	1b
Pospisilik et al	Ensaio clínico controlado randomizado	1b
Byrne et al	Ensaio clínico controlado	1b
Erdmann et al	Ensaio clínico controlado	1b
Kjems et al	Ensaio clínico controlado	1b
Meier et al	Ensaio clínico controlado	1b
Vella et al	Ensaio clínico controlado	1b
Vilsbøll et al	Ensaio clínico controlado	1b
Wettergren et al	Ensaio clínico controlado	1b
Ahrén et al	Ensaio clínico controlado	1b
Vella et al	Ensaio clínico não controlado	2b
Ritzel et al	Ensaio clínico randomizado não controlado	2b
<i>Ensaio clínico em cobaias</i>		
Buercelin et al	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Larsen et al	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Bose et al	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Canj et al	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Chelikani, P. K.; Haver, A. C.; Reidelberger, R. D.	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
De León et al	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Hansotia et al	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Miki et al	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Miyawaki et al	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Pérez-Tilve et al	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Scrocchi et al	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Scrocchi et al	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Sudre et al	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Williams, D. L.; Baskin, D. G.; Schwartz, M. W.	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Xu et al	Ensaio clínico controlado com cobaias	5

<i>Estudos em tecidos</i>		
Kim et al	Estudo Experimental em tecidos e em cobaias	5
Baggio et al	Estudo experimental com tecidos	5
Anini, Y.; Brubaker, P. L.	Estudo experimental com tecidos	5
Burcelin et al	Estudo experimental com tecidos não controlado	5
Buteau et al	Estudo experimental com tecidos não controlado	5
Edwards et al	Estudo experimental com tecidos não controlado	5
Hui, H.; Wright, C.; Perfetti, R.	Estudo experimental com tecidos não controlado	5
Reimann, F.; Gribble, F. M.	Estudo experimental com tecidos não controlado	5
Baggio, L. L.; Kim, J.; Drucker, D. J.	Estudo in vitro e em cobaias	5
<i>Revisão de literatura</i>		
Nauck, M. A.; Baller, B. B.; Meier, J. J.	Metanálise	2a
Chaudri O. B.; Wynne K.; Bloom S. R.	Metanálise	2a
Wajchenberg, B. L.	Metanálise	2a
Riddle, M. C.; Drucker, D. J.	Metanálise	2a
Deacon, C. F.	Metanálise	2a
Costa; Forti, A.	Metanálise	2a
Chaudri O. B.; Small, C.; Bloom S. R.	Metanálise	2a
Cummings, D. E.; Overduin, J.	Metanálise	2a
MacDonald et al	Metanálise	2a
List, J. F.; Habener, J. F.	Revisão sistematizada	2a
Lim, G. E.; Brubaker, P. L	Revisão sistematizada	2a
Keller, J.; Layer, P.	Revisão sistematizada	2a
Bloomgarden, Z. T.	Revisão sistematizada	2a
Holst, J. J.; Ørskov, C.	Revisão sistematizada	2a
Holst, J.J; Deacon, C. F.	Revisão sistematizada	2a
Drucker, J. J.	Revisão sistematizada	2a
Reimann, F.; Ward, P. S.; Gribble, F. M.	Revisão sistematizada	2a
Doyle, M. E.; Egan, J. M.	Revisão sistematizada	2a
Estudos cirúrgicos		
Bariátrica		
<i>Ensaio clínico em humanos</i>		
Perseu et al	Ensaio clínico controlado randomizado	1b
Pignone, M.	Ensaio clínico controlado randomizado	1b
Hickey et al	Ensaio clínico controlado	1b
Laferrère et al	Ensaio clínico controlado	1b

Sjöström et al	Ensaio clínico controlado	1b
Korner et al	Ensaio clínico controlado	1b
Sjöström et al	Ensaio clínico controlado	1b
Gregor et al	Ensaio clínico controlado	1b
Sjöström et al	Ensaio clínico controlado	1b
Korner et al	Ensaio clínico controlado	1b
Rubino et al	Ensaio clínico Controlado	1b
Korner et al	Ensaio clínico controlado	1b
Le Roux et al	Ensaio clínico controlado	1b
Polyzogopoulou et al	Ensaio clínico não controlado	2b
Poires et al	Ensaio clínico não controlado	2b
Schauer et al	Ensaio clínico não controlado	2b
Leichman et al	Ensaio clínico não controlado	2b
Morínigo et al	Ensaio clínico não controlado	2b
Guidone et al	Ensaio clínico não controlado	2b
Fernandez et al	Coorte	2b
Mattar et al	Coorte	2b
Huuter et al	Coorte	2b
Flancbaum, L.; Besley, S.	Coorte retrospectivo	2b
Samuel et al	Coorte retrospectivo	2b
<i>Estudos em cobaias</i>		
Rubino, F.; Marescaux, j.	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Rubino et al	Ensaio clínico controlado com cobaias	5
Meier et al	Ensaio clínico controlado com tecidos	5
Metabólica		
<i>Estudos em humanos</i>		
Strader et al	Ensaio clínico controlado	1b
De Paula et al	Ensaio clínico não controlado	1b
Patti et al	Relato de casos	4
Wang et al	Ensaio clínico controlado	1b
Revisão de Literatura		
Geloneze, B.; Pareka, J.C.	Revisão de literatura	3a
Poires, W. J.	Revisão de literatura	3a
Colagiuri, R.	Revisão de literatura	3a
Rubino, F.	Metanálise	2a
Cummings, D. E.	Metanálise	2a
Kini et al	Metanálise	2a
Ferrannini, E.; Mingrone, G.	Metanálise	2a
Eckhauser, A. W.; Richards,	Metanálise	2a

W. O.; Fowler, M. J.		
Vetter et al	Metanálise	2a
Needleman, B. J.; Happel, L. C.	Metanálise	2a
Ferraz, E. M.; Martins Filho, E. D.	Revisão de literatura	3a
Näslund, E.; Kral, J. G.	Revisão de literatura	3a
Cummings, S.	Revisão de literatura	3a
Schernthaler, G.; Morton, J. M.	Revisão de literatura	3a
Martins, M. V. D.; Souza, A. A. P.	Revisão de literatura	3a
Greenway, S. E.; Greenway F. L.; Klein, S.	Revisão de literatura	3a
Cummings, D. E.; Overduin, J.; Foster-Schubert, K. E.	Revisão sistemática e metanálise	1a
Buchwald et al	Revisão sistemática e metanálise	1a
Mathier, M. A.; Ramanathan, R. C.	Revisão sistemática e metanálise	1a
Folli et al	Revisão sistemática e metanálise	1a
Rubino, F.; Gagner, M.	Revisão sistemática e metanálise	1a
Cummings, S.; Apovian, C. M.; Khaodhiar, L.	Revisão sistemática e metanálise	1a
Buchwald, H.	Revisão sistemática e metanálise	1a
Smith, B. R.; Schauer, P.; Nguyen, N. T.	Revisão sistemática e metanálise	1a

ANEXO A - Graus de recomendação e níveis de evidência: *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*

Grau de recomendação	Nível de evidência	Terapia / Prevenção, Etiologia / Injúria	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial / estudo prevalência sintoma	Econômico e decisão análises
A	1a	Revisão sistematizada (com homogeneidade *) de Ensaio clínico controlados	Revisão sistematizada (com homogeneidade *) de coortes de início os estudos; Critério prognóstico † validado em diferentes populações	Revisão sistematizada (com homogeneidade *) de estudos diagnósticos Nível 1; Critério diagnóstico † com estudos 1b de diferentes centros clínicos	Revisão sistematizada (com homogeneidade *) de coortes prospectivos	Revisão sistematizada (com homogeneidade *) de estudos econômicos Nível 1
	1b	Ensaio clínico controlado individual (com intervalo de confiança estreito ‡)	início estudo de coorte individual com seguimento de > 80% dos casos; Critério prognóstico † validado em uma única população	Coortes de validação ** com bons padrões de referência † † †; ou Critério diagnóstico † testado dentro de um centro clínico	Coorte prospectiva com bom seguimento dos casos****	Análise com base em custos ou alternativas clinicamente sensíveis ; revisão (ões) sistemática(s) das evidências, e incluindo análises de sensibilidade multi-modo
	1c	Estudos do tipo "tudo ou nada" §	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Testes de valor preditivo positivo e negativo altos † †	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Análises de valor absoluto melhor ou pior valor de † † †
B	2a	Revisão sistematizada (* com homogeneidade) de estudos de coorte	Revisão sistematizada (com homogeneidade *) de coorte retrospectivo ou grupos controle não tratado de ensaio clínico randomizados	Revisão sistematizada (com homogeneidade *) de estudos diagnóstico Nível > 2	Revisão sistematizada (com homogeneidade *) de estudos 2b e melhores	Revisão sistematizada (com homogeneidade *) de estudos econômicos Nível > 2
	2b	Coorte individual (incluindo ensaio clínico randomizado de baixa qualidade; por exemplo, seguimento de <80% dos casos)	Coorte retrospectiva ou seguimento de pacientes controle não tratados em um ensaio clínico randomizado; Derivação do Critério prognóstico † ou validados apenas em sub-amostra § § §	Coorte exploratório** com bons padrões de referência † † †; Critério diagnóstico † após derivação, ou validados apenas em sub-amostras § § § ou bases de dados	Coorte retrospectiva, ou seguimento pobre	Análise com base em custos ou alternativas clinicamente sensíveis ; revisão (ões) limitada(s) das evidências, e incluindo análises de sensibilidade multi-modo
	2c	Investigação de "Resultados"; Estudos ecológicos	Investigação de "Resultados"		Estudos ecológicos	Perícia contábil ou investigação de resultados
	3a	Revisão sistematizada (com homogeneidade *) de estudos caso-controle		Revisão sistematizada (com homogeneidade *) de estudos 3B e melhores	Revisão sistematizada (com homogeneidade *) de estudos 3B e melhores	Revisão sistematizada (com homogeneidade *) de estudos 3B e melhores
	3b	Estudo de caso-controle individual		Estudo não-consecutivos; ou sem aplicação consistente das	Coorte não-consecutivos, ou população muito limitada da	Análise com base em alternativas limitadas ou custos, estimativas

				padrões de referência		dos dados de má qualidade, mas incluindo análises de sensibilidade incorporando variações clinicamente sensíveis.
C	4	Série de casos (e estudos de coorte e caso-controle de má qualidade § §)	Série de casos (e coortes prognósticos de má qualidade ***)	Estudo caso-controle, padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos ou padrões de referência substituídos	Análise sem a análise da sensibilidade
D	5	Parecer de especialista sem apreciação crítica explícita, ou com base em fisiologia, banco de investigação ou de "princípios básicos"				

Nota: pode-se usar o símbolo de negativo “-“ para demonstrar que o nível de evidência assinalado falha ao prover uma resposta concreta por haver:

Resultado único com um intervalo de confiança amplo, OU revisão sistemática com heterogeneidades inoportunas.

Tal evidência é inconclusiva, e portanto deve gerar apenas uma recomendação grau D.

*	Homogeneidade entende-se como uma revisão sistemática que está livre de variações preocupantes (heterogeneidade) nas direções e graus de resultados entre os estudos individuais. Nem todas as revisões sistemáticas com estatisticamente significativa precisam ser preocupantes, e nem todas as heterogeneidades preocupantes precisam ser estatisticamente significativas. Tal como referido anteriormente, os estudos mostrando heterogeneidades preocupantes devem ser marcados com um "-" no final dos seus níveis designados.
†	Regra de decisão clínica. (Estes são algoritmos ou escalas que levam a uma estimativa de prognóstico ou a uma categoria diagnóstica.)
‡	Ver nota de aconselhamento sobre a forma de compreender, e taxa de utilização ensaios ou outros estudos, com grande intervalo de confiança.
§	Satisfeitas quando todos os pacientes morreram antes do tratamento tornar-se disponível, mas alguns já sobrevivem com ela, ou quando alguns pacientes morreram antes do tratamento tornar-se disponível, mas nenhum deles morre agora por ela.
§ §	Estudo de coorte é de má qualidade quando falhou ao definir claramente grupos comparativos e/ou falhou em avaliar riscos e resultados na mesma (de preferência cego) caminho objetivo em ambos os indivíduos não-expostos e expostos e/ou falhou em identificar ou controlar adequadamente fatores de confusão conhecidos e/ou falhou em realizar um seguimento suficientemente longo e completo dos pacientes. Por má qualidade estudo de caso-controle queremos dizer que houve uma falha em definir claramente grupos comparativos e/ou falhou em avaliar riscos e resultados na mesma (de preferência cego) caminho objetivo em ambos indivíduos não-expostos e expostos e/ou falhou em identificar ou controlar adequadamente fatores de confusão conhecidos
§ § §	Sub-amostra é quando, recolhendo todas as informações em uma única parcela, em seguida dividindo artificialmente esta em amostras de “derivação” e “validação”.
† †	Um alto valor preditivo positivo é um achado diagnóstico cuja especificidade é tão elevada que um resultado positivo determina diagnóstico. Um alto valor preditivo negativo é um achado diagnóstico cuja sensibilidade é tão elevada que um resultado negativo determina a exclusão do diagnóstico.
‡ ‡	Bom, melhor, ruim e pior referem-se às comparações entre os tratamentos em termos de seus riscos e benefícios clínicos.
† † †	Bons padrões de referência são independentes do teste, e aplicados cegamente ou objetivamente a todos os pacientes. Padrões de referência ruins são atropeladamente aplicados, mas ainda independentemente do teste. Utilização de um padrão de referência não-independente (onde o "ensaio" está incluído na "referência", ou quando o "ensaio" afeta a "referência") implica um nível 4 estudo.
† † †	Melhor valor de tratamentos é claramente como boas, mas mais barato, ou melhor, no mesmo ou a custo reduzido. Pior valor de

†	tratamentos são tão bons e mais caros, ou pior, o mesmo ou mais caro.
**	Estudos de validação testam a qualidade de um teste diagnóstico específico, com base em evidências anteriores. Um estudo exploratório recolhe informação e apanha os dados (por exemplo, utilizando uma análise de regressão) para descobrir quais fatores são "significativos".
***	Estudo de coorte prognóstico é de má qualidade quando a amostragem foi enviesada a favor dos pacientes que já alcançaram o resultado alvo, ou a medição de resultados foi realizado em <80% dos pacientes, ou os resultados foram determinados em uma maneira não-cega, não objetiva, ou não houve correção dos fatores de confusão.
****	Bom estudo de diagnóstico diferencial é aquele com seguimento de > 80% dos casos, com tempo suficiente para diagnósticos alternativos a surgir (por exemplo, 1 - 6 meses aguda, 1 - 5 anos crônica)

Fonte: Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes desde Novembro de 1998. Atualizado por Jeremy Howick em Março de 2009. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

Graus de recomendação do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* segundo o nível de evidência

A	estudos de nível 1 consistentes
B	estudos de nível 2 ou 3 consistentes ou extrapolações a partir de estudos de nível 1
C	estudos de nível 4 ou extrapolações a partir de estudos nível 2 ou 3
D	estudos de nível 5 ou estudos preocupantemente inconsistentes ou inconclusivos de qualquer nível

Legenda: "Extrapolações" - quando os dados são utilizados em uma situação que tem diferenças importantes, potencialmente clínicas, em relação à situação dos mesmos no estudo original.

Fonte: Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes desde Novembro de 1998. Atualizado por Jeremy Howick em Março de 2009. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

ANEXO B - Classificação internacional de baixo peso, sobrepeso e obesidade em adultos, de acordo com o IMC

Classificação	IMC(kg/m²)
Baixo peso	<18,50
Grave	<16,00
Moderado	16,00 – 16,99
Leve	17,00 – 18,49
Peso normal	18,50 – 24,99
Sobrepeso	≥25,00
Pré-obeso	25,00 – 29,99
Obeso	≥30,00
Obeso classe I	30,00 – 34,99
Obeso classe II	35,00 – 39,99
Obeso classe III	≥40,00

Fonte: Adaptado de Organização Mundial de Saúde, 2009.

IMC (kg/m²)	Classificação	Obesidade grau	Risco de doença
<18,5	Magreza	0	Elevado
18,5-24,9	Normal	0	Normal
25-29,9	Sobrepeso	I	Elevado
30-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Fonte: MANCINI, M. Métodos de avaliação de obesidade e alguns dados epidemiológicos. **Revista ABESO**, Ano III, n.11, Dez. 2002.

ANEXO C- Classificações das cirurgias bariátricas

FIGURA 1 - Tipos de cirurgia – gastroplastia tubular *sleeve*



FIGURA 3 - Tipos de cirurgia – *bypass* gástrico com Y em Roux



FIGURA 5 - Tipos de cirurgia – derivação bilio-pancreática com duodenal *switch*



FIGURA 2 - Tipos de cirurgia – *bypass* duodeno-jejunal



FIGURA 4 - Tipos de cirurgia – derivação bilio-pancreática Scopinaro



FIGURA 6 - Tipos de cirurgia – interposição ileal – freio neuroendócrino



Fonte: RASSI, N. e VENCIO, S. Cirurgia para Diabetes In: **Sociedade Brasileira de Diabetes: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes – 2008**, p.72-77.

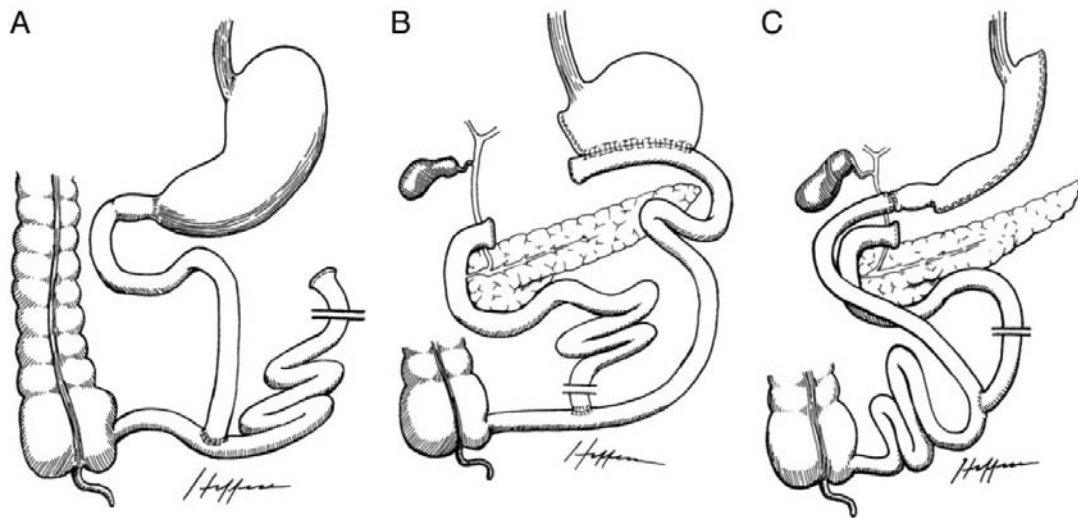


FIG. 1. Malabsorptive bariatric operations. A, Jejunioileal bypass; B, biliopancreatic diversion; C, duodenal switch. Drawings rendered by Dr. Alejandro Heffess and generously provided by Edward C. Mun.

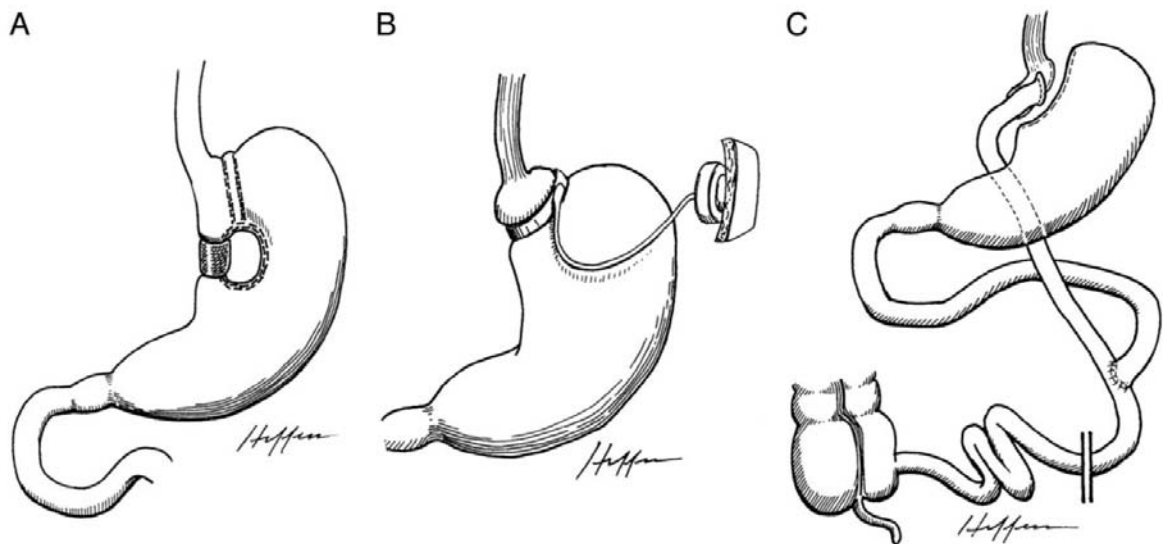
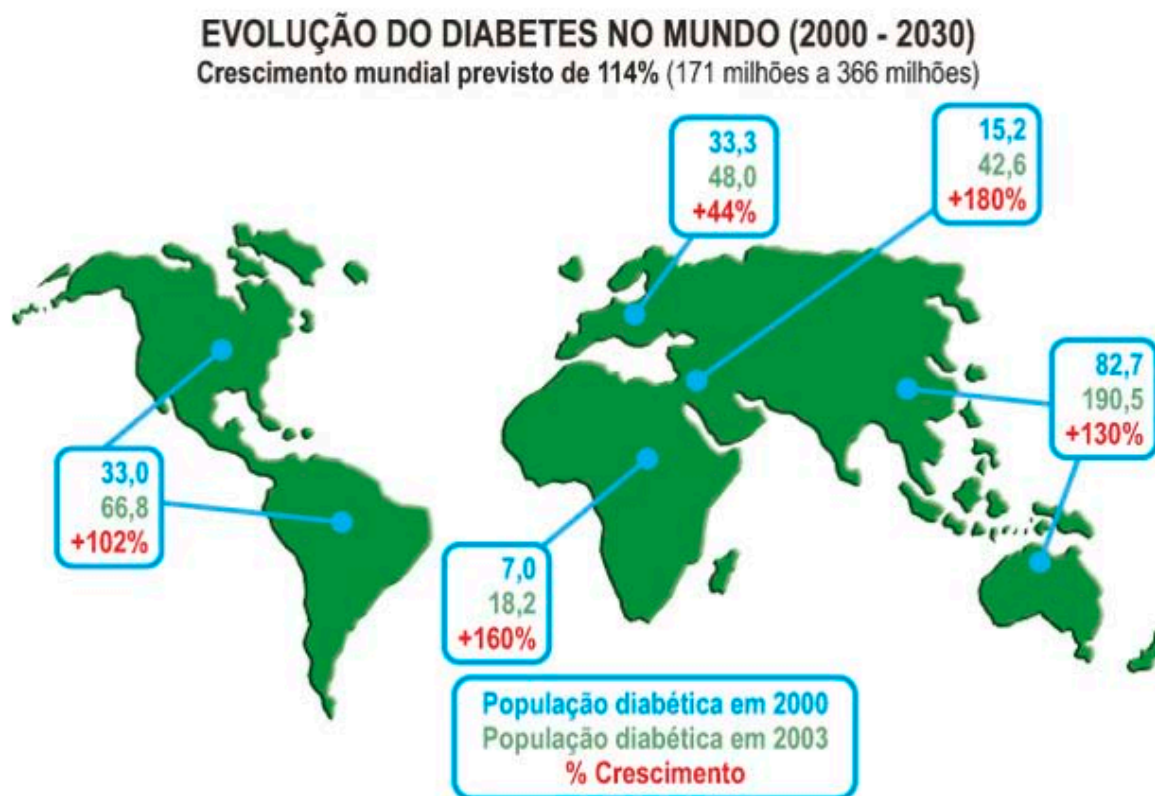


FIG. 2. Restrictive bariatric operations. A, Vertical banded gastroplasty; B, adjustable gastric banding; C, Roux-en-Y gastric bypass. Drawings were rendered by Dr. Alejandro Heffess and generously provided by Edward C. Mun.

Fonte: CUMMINGS, D. E.; OVERDUI, J.; FOSTER-SCHUBERT, K. E. Gastric Bypass for Obesity: Mechanisms of Weight Loss and Diabetes Resolution. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 89(6):2608–2615, jun 2004.

ANEXO D - Estimativa da evolução do número de portadores de diabetes no período de 2000 a 2030, em nível mundial e regional. O crescimento mundial previsto é de 114% em 2030, em relação à população diabética existente no ano 2000 (OMS).

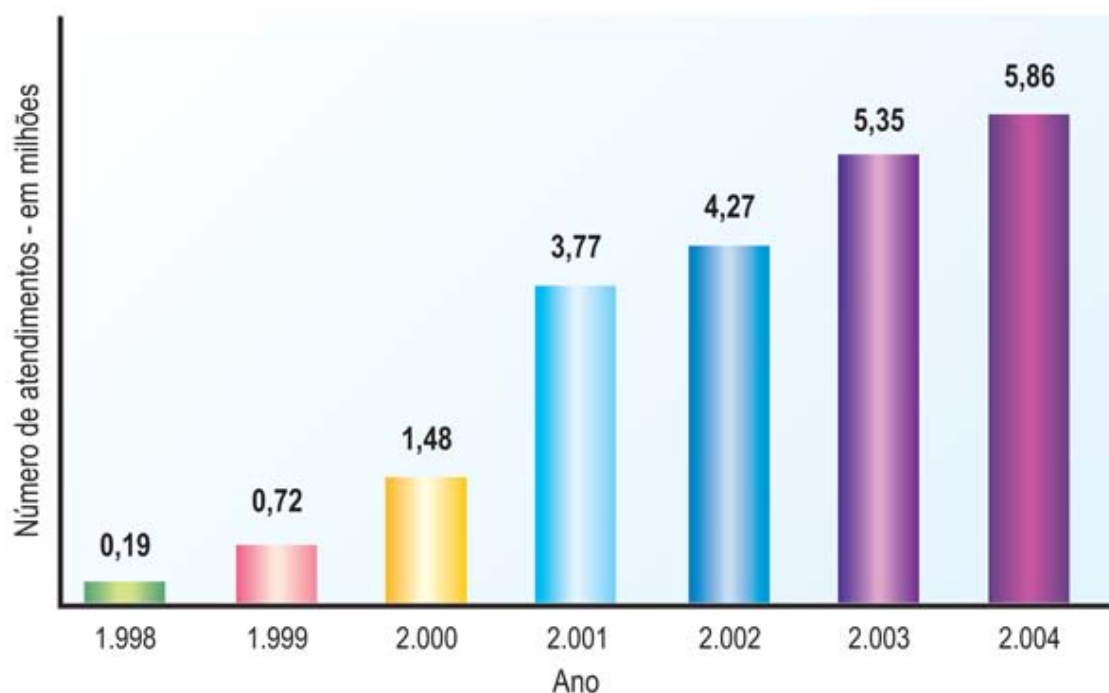


World Health Organization. Diabetes programme. Facts and figures. Prevalence data.
http://www.int/diabetes/facts/world_figures/en/.

Fonte: FERREIRA, S. Aspectos epidemiológicos do diabetes mellitus e seu impacto no indivíduo e na sociedade. In: ALBUQUERQUE, R.; NETTO, A. P. **Diabetes na Prática Clínica: Uma Publicação On-Line da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Publicado em 15 abr. 2009. Cap. 1. Disponível em: <<http://www.diabetesebook.org.br/capitulo/aspectos-epidemiologicos-do-diabetes-mellitus-e-seu-impacto-no-individuo-e-na-sociedade/>>.

Acessado em 27 mai. 2009.

ANEXO E - Evolução do número de atendimentos a portadores de diabetes pela atenção básica no período de 1998 a 2004. (SIAB – Ministério da Saúde).

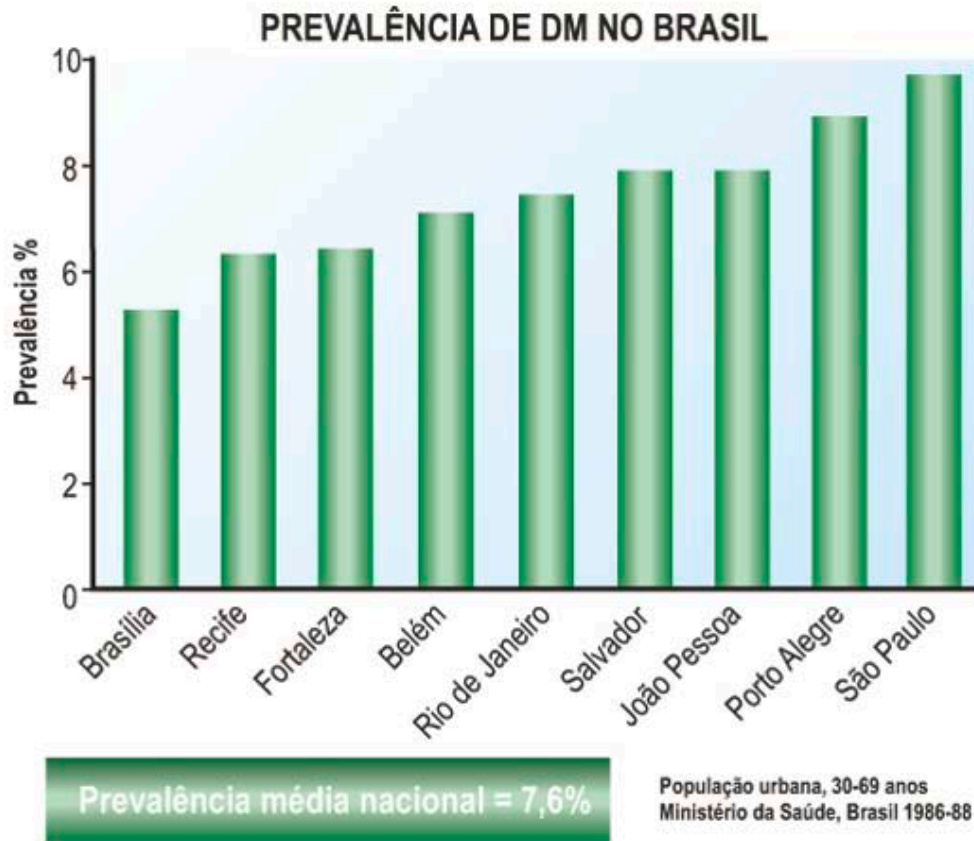


SIAB – Ministério da Saúde

Fonte: FERREIRA, S. Aspectos epidemiológicos do diabetes mellitus e seu impacto no indivíduo e na sociedade. In: ALBUQUERQUE, R.; NETTO, A. P. **Diabetes na Prática Clínica: Uma Publicação On-Line da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Publicado em 15 abr. 2009. Cap. 1. Disponível em: <<http://www.diabetesebook.org.br/capitulo/aspectos-epidemiologicos-do-diabetes-mellitus-e-seu-impacto-no-individuo-e-na-sociedade/>>.

Acessado em 27 mai. 2009.

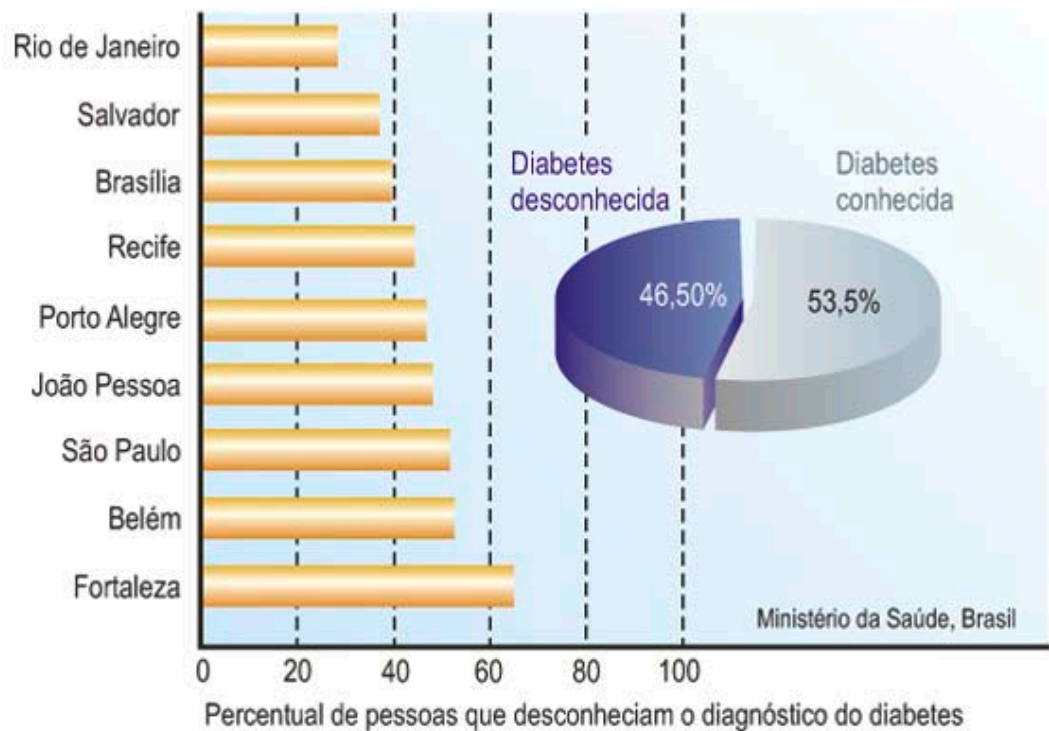
ANEXO F - Prevalência de DM em nove capitais brasileiras, segundo o Censo Nacional de Diabetes de 1988 (Ministério da Saúde). A prevalência média nacional foi de 7,6%.



Fonte: FERREIRA, S. Aspectos epidemiológicos do diabetes mellitus e seu impacto no indivíduo e na sociedade. In: ALBUQUERQUE, R.; NETTO, A. P. **Diabetes na Prática Clínica: Uma Publicação On-Line da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Publicado em 15 abr. 2009. Cap. 1. Disponível em: <<http://www.diabetesebook.org.br/capitulo/aspectos-epidemiologicos-do-diabetes-mellitus-e-seu-impacto-no-individuo-e-na-sociedade/>>.

Acessado em 27 mai. 2009.

ANEXO G - Percentual de pessoas que desconheciam o diagnóstico do diabetes em nove capitais brasileiras, segundo o Censo Nacional de Diabetes de 1988 (Ministério da Saúde). Praticamente, metade das pessoas desconhecia a existência da doença, comprovando que o diabetes é subdiagnosticado no Brasil.



Fonte: FERREIRA, S. Aspectos epidemiológicos do diabetes mellitus e seu impacto no indivíduo e na sociedade. In: ALBUQUERQUE, R.; NETTO, A. P. **Diabetes na Prática Clínica: Uma Publicação On-Line da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Publicado em 15 abr. 2009. Cap. 1. Disponível em: <<http://www.diabetesebook.org.br/capitulo/aspectos-epidemiologicos-do-diabetes-mellitus-e-seu-impacto-no-individuo-e-na-sociedade/>>.

Acessado em 27 mai. 2009.

ANEXO H - Estimativa da população de portadores de DM no Brasil, em 2006, segundo os dados do Estudo de Ribeirão Preto (Torquato MT et al, 2003), considerando a prevalência de 12% na faixa etária de maior impacto (entre 30 e 69 anos), ao invés da prevalência original de 7,6% do Censo de Diabetes do Ministério da Saúde (1988).

ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO DIABÉTICA EM 2006 - PREVALÊNCIA DE 12%

Estimativa total de habitantes: 190.000.000 em 2006				
Distribuição por faixa etária ⁽¹⁾			Prevalência do diabetes ⁽²⁾	
Faixa etária	I) Multiplicar (N) por:	II) População na faixa etária:	III) Multiplicar (II) por:	IV) Número de diabéticos
< 30 anos	0,58	110.200.000	0,001	110.200
30-69 anos	0,38	72.200.000	0,12	8.664.000
> 69 anos	0,04	7.600.000	0,20	1.520.200
Número total de diabéticos no Brasil^(*)				10.294.200

(*) = Números baseados nas prevalências do Estudo de Ribeirão Preto 2002

Fontes:

(1) Censo Demográfico Brasileiro 2000 - IBGE

(2) Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the Urban Population Aged 30-69 Years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil - Torquato, MT et al. São Paulo Med J. 2003. Nov. 6;121(6): 224 -30

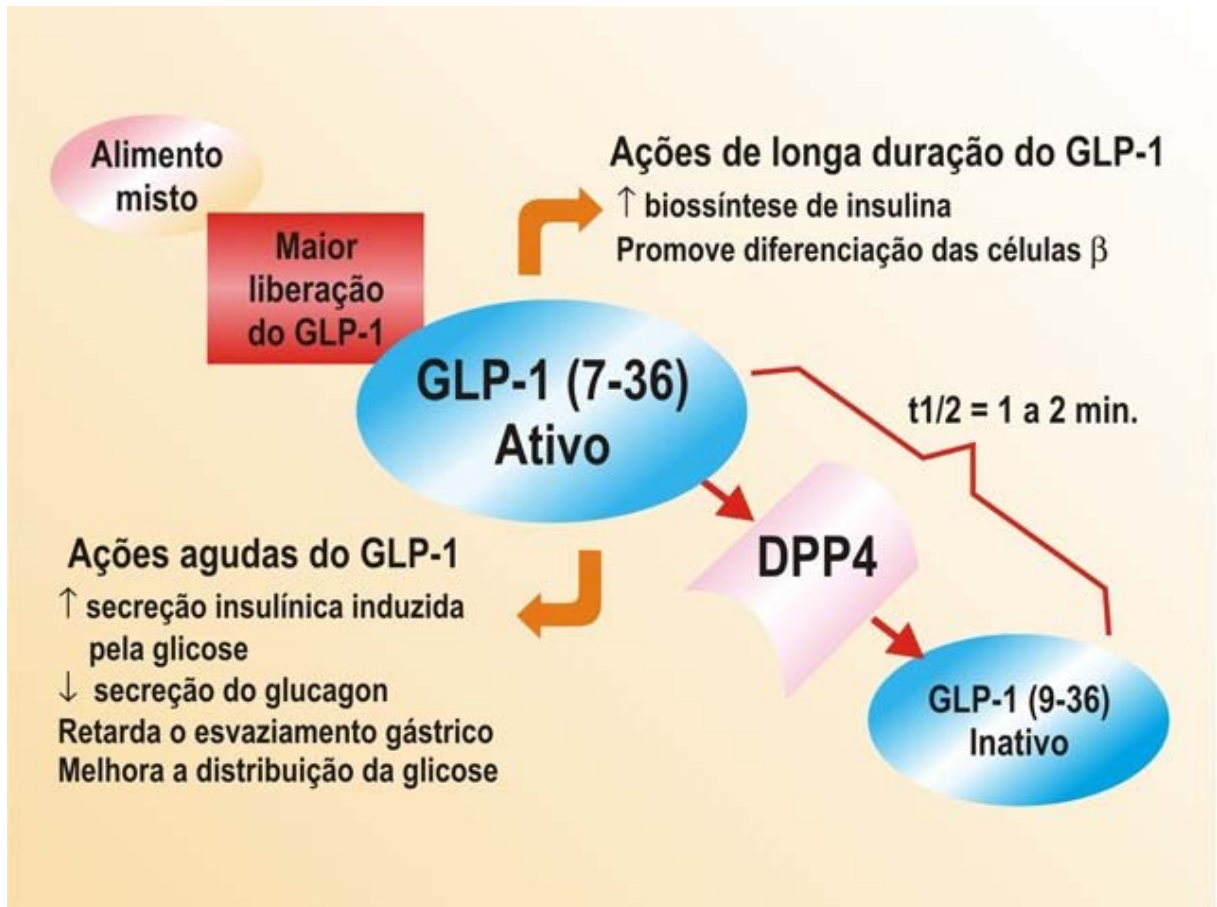
Fonte: FERREIRA, S. Aspectos epidemiológicos do diabetes mellitus e seu impacto no indivíduo e na sociedade. In: ALBUQUERQUE, R.; NETTO, A. P. **Diabetes na Prática Clínica: Uma Publicação On-Line da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Publicado em 15 abr. 2009. Cap. 1. Disponível em: <<http://www.diabetesebook.org.br/capitulo/aspectos-epidemiologicos-do-diabetes-mellitus-e-seu-impacto-no-individuo-e-na-sociedade/>>.

Acessado em 27 mai. 2009.

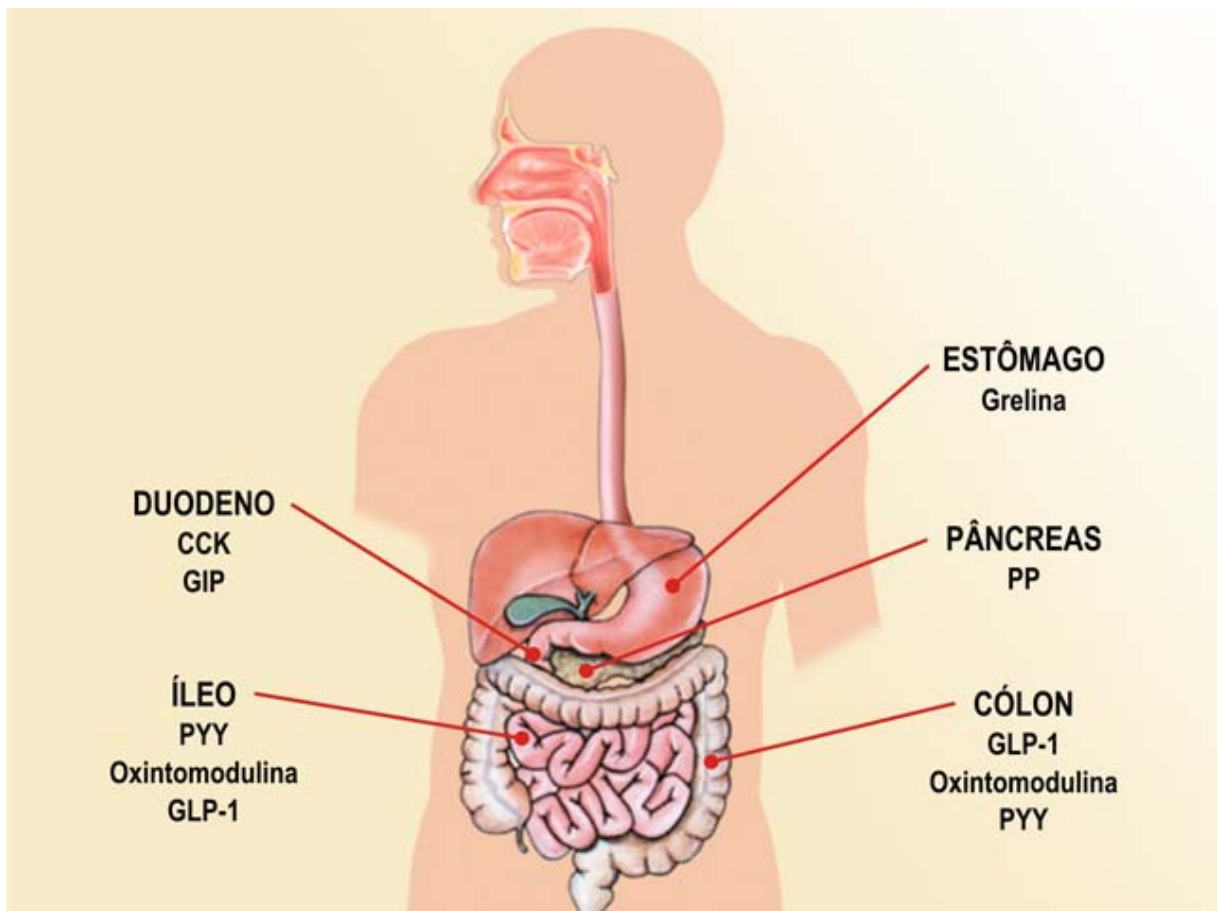
ANEXO I - GLP-1 ações em múltiplos órgãos e sistemas

Fonte: CAVALCANTI, N. O papel dos hormônios intestinais no controle glicêmico. In: ALBUQUERQUE, R.; NETTO, A. P. Diabetes na Prática Clínica: Uma Publicação On-Line da Sociedade Brasileira de Diabetes. Publicado em 21 ago. 2008. Cap. 5. Disponível em: <<http://www.diabetesebook.org.br/capitulo/o-papel-dos-hormonios-intestinais-no-controle-glicemico/>>. Acessado em 27 mai. 2009.

ANEXO J - secreção e inativação do GLP-1



Fonte: CAVALCANTI, N. O papel dos hormônios intestinais no controle glicêmico. In: ALBUQUERQUE, R.; NETTO, A. P. Diabetes na Prática Clínica: Uma Publicação On-Line da Sociedade Brasileira de Diabetes. Publicado em 21 ago. 2008. Cap. 5. Disponível em: <<http://www.diabetesebook.org.br/capitulo/o-papel-dos-hormonios-intestinais-no-controle-glicemico/>>. Acessado em 27 mai. 2009.

ANEXO K - principais locais de síntese dos peptídeos intestinais

Fonte: CAVALCANTI, N. O papel dos hormônios intestinais no controle glicêmico. In: ALBUQUERQUE, R.; NETTO, A. P. Diabetes na Prática Clínica: Uma Publicação On-Line da Sociedade Brasileira de Diabetes. Publicado em 21 ago. 2008. Cap. 5. Disponível em: <<http://www.diabetesebook.org.br/capitulo/o-papel-dos-hormonios-intestinais-no-controle-glicemico/>>. Acessado em 27 mai. 2009.