

## Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina 2009/2010

# Efeitos do Bypass Gástrico com Ansa Biliopancreática Longa no Tratamento de Doentes Obesos com Diabetes Mellitus Tipo 2

**DISCENTE:**

Maria José Vidal de Albuquerque Freire

**ORIENTADOR:**

Prof. Doutora Mariana Pereira Monteiro

# Efeitos do Bypass Gástrico com Ansa Biliopancreática Longa no Tratamento de Doentes Obesos com Diabetes Mellitus Tipo 2

Maria José Freire<sup>1</sup>, Marta Guimarães<sup>2</sup>, Cláudia Freitas<sup>3</sup>, Mário Nora<sup>4</sup>, Mariana P. Monteiro<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral, Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de São Sebastião, Santa Maria da Feira

<sup>3</sup>Assistente Hospital de Endocrinologia, Hospital de São Sebastião, Santa Maria da Feira

<sup>4</sup> Chefe de Serviço de Cirurgia Geral; Director de Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de São Sebastião, Santa Maria da Feira

<sup>5</sup>Assistente Hospitalar de Endocrinologia, Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de São Sebastião, Santa Maria da Feira; Professora Associada de Anatomia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

## **CORRESPONDÊNCIA**

Maria José Freire

E-mail: nucaad@hotmail.com

# Efeitos do Bypass Gástrico com Ansa Biliopancreática Longa no Tratamento de Doentes Obesos com Diabetes Mellitus Tipo 2

## RESUMO

*Introdução:* A cirurgia bariátrica constitui a terapêutica mais eficaz no tratamento de doentes obesos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), estando indicada quando o Índice de Massa Corporal (IMC) é superior a 35 kg/m<sup>2</sup>. O objectivo deste estudo foi avaliar a taxa de remissão e melhoria do controle metabólico da DM2 após bypass gástrico com ansa biliopancreática de 200 cm.

*Métodos:* Foi realizado um estudo prospectivo que incluiu 95 doentes obesos e diabéticos submetidos a bypass gástrico. Os parâmetros avaliados foram: tempo de diagnóstico de diabetes, tempo de seguimento, terapêutica médica em curso antes e após a cirurgia, peso, IMC, percentagem de excesso de IMC perdido (%EIMCP), glicemia em jejum, HbA1c e perfil lipídico aos 3, 6, 12, 24 e 36 meses após a cirurgia.

*Resultados:* Os doentes avaliados apresentavam no momento da cirurgia uma média de idades de 48,1±0,83 anos, IMC de 44,2±0,65 Kg/m<sup>2</sup>, tempo médio de diagnóstico de diabetes mellitus de 6,2±0,96 anos e HbA1c média inicial de 6,6±0,21%. Após um tempo médio de seguimento de 2,6±0,13 anos, a redução ponderal foi significativa desde os 3 meses de pós-operatório, atingindo o valor máximo aos 24 meses, com IMC de 32,1±0,94 Kg/m<sup>2</sup> correspondendo a um %EIMCP de 69,0±2,84%. As taxas de remissão da diabetes foram de 86,96% aos 6 meses de seguimento, de 91,57% aos 12 meses, de 92,98% aos 24 meses, não se verificando nenhum doente com critérios de diabetes aos 36 meses.

*Conclusões:* O bypass gástrico com ansa biliopancreática de 200 cm está associado a uma elevada taxa de remissão e melhoria do controle metabólico da diabetes em doentes obesos, superior ao descrito para o bypass clássico. Estes resultados sugerem que este tipo de intervenção poderá estar particularmente indicada em doentes obesos e diabéticos.

#### **PALAVRAS-CHAVE**

Cirurgia bariátrica, bypass gástrico, diabetes mellitus tipo 2, obesidade

#### **ABSTRACT**

*Background:* Bariatric surgery is the most effective therapeutic option for the treatment of obese patients with type 2 diabetes mellitus (DM2), being recommended for Body Mass Index (BMI) above 35 Kg/m<sup>2</sup>. The purpose of our study was to assess the remission rate and the improvement in the metabolic control of DM2 after gastric bypass with 200 cm long biliopancreatic limb.

*Methods:* A prospective study was carried out on 95 obese diabetic patients, who underwent gastric bypass. Characteristics evaluated included: duration of diabetes, duration of follow-up, medical treatment of the disease before and after surgery, weight, BMI, percent of BMI excess lost (% EBMIL), fasting glucose, HbA1c and lipid profile at 0, 3, 6, 12, 24 and 36 months after surgery.

*Results:* The evaluated patients had a mean age of 48,1±83 years at the time of surgery, BMI of 42,2±0,65 kg/m<sup>2</sup>, mean length of DM2 diagnosis of 6,2±0,96 years and initial HbA1c of 6,6±0,21%. After a mean time of follow-up of 2,6±0,13 years, the weight loss was significant from 3 months onwards after surgery, reaching its peak at 24 months, with BMI of 32,1±0,9 Kg/m<sup>2</sup> which corresponds to a %EIMIL of 69,0±2,84%.

Remission rates of diabetes were 86,96% at 6 months of follow-up, 91,57% at 12 months, 92,98% at 24 months, and none of the patients had diagnostic criteria of diabetes at 36 months.

*Conclusion:* The gastric bypass with a 200 cm biliopancreatic limb is associated with a high remission rate and improvement of the metabolic control of diabetes in obese patients, superior to what is described for the classic gastric bypass. These results suggest that this type of intervention might be particularly indicated for obese and diabetic patients.

**KEYWORDS**

Bariatric surgery, gastric bypass, type 2 diabetes mellitus, obesity

## INTRODUÇÃO

A obesidade é actualmente considerada um importante problema de saúde pública a nível mundial <sup>1</sup>. Estima-se que cerca de 1,7 biliões de pessoas em todo o mundo <sup>1</sup> e mais de metade da população portuguesa tenham excesso de peso ou sejam obesas <sup>2</sup>. A obesidade está muitas vezes associada à resistência à insulina que, juntamente com a secreção inadequada de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas contribui para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) <sup>3</sup>.

Assim, paralelamente à prevalência crescente da obesidade em todo o mundo, verifica-se um aumento da prevalência da DM2, sendo 60 a 70% destes doentes obesos <sup>4</sup>. A desregulação metabólica associada à diabetes leva ao aparecimento de co-morbilidades como a dislipidemia, hipertensão arterial e a um estado pró-inflamatório que são responsáveis por um aumento do risco cardiovascular, impondo uma enorme sobrecarga aos indivíduos com DM2 e custos acrescidos para os sistemas de saúde <sup>5</sup>.

Alteração dos hábitos alimentares, exercício físico e terapêutica farmacológica constituem peças fundamentais para a prevenção e tratamento da DM2. No entanto, o sucesso a longo prazo destas medidas mostra-se muitas vezes insuficiente para a optimização do perfil metabólico e diminuição das co-morbilidades associadas <sup>6,7</sup>. Para além disso, muitos fármacos anti-diabéticos promovem aumento de peso, e o aumento da sua dosagem, de modo a obter um melhor controlo da glicemia, aumenta proporcionalmente o risco de efeitos laterais, nomeadamente de hipoglicemias <sup>7</sup>.

O recurso à cirurgia bariátrica para o tratamento da obesidade em doentes diabéticos, tem demonstrado ser a opção terapêutica com maior benefício em termos não só de perda de peso sustentada, mas especialmente na melhoria e mesmo

resolução da DM2, assim como na redução da mortalidade a longo prazo, quando comparada com a terapêutica médica convencional<sup>8,9,10,11</sup>. Uma metanálise recente que envolveu 136 estudos, incluindo 22,094 doentes, mostrou que a taxa de remissão da DM2 associada à cirurgia bariátrica é elevada, embora varie de acordo com o tipo de procedimento utilizado, nomeadamente foram encontradas taxas médias de remissão da doença na ordem de 48% associadas à banda gástrica ajustável, 84% após o bypass gástrico e 98% após a derivação biliopancreática<sup>12</sup>. Sendo de salientar que com a cirurgia bariátrica, em particular para os procedimentos do tipo misto como o bypass gástrico ou a derivação biliopancreática, se verifica também que a percentagem de excesso de peso perdido, na ordem dos 62% e 70%, respectivamente, é inferior à taxa de resolução da diabetes<sup>7</sup>.

Estes novos achados levaram a que a cirurgia bariátrica seja actualmente considerada a opção terapêutica mais eficaz para o tratamento de doentes diabéticos com obesidade de grau II ou superior ( $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ ), uma vez que já foi demonstrado que os benefícios a longo prazo superam os riscos cirúrgicos, com diminuição da morbi-mortalidade associada e redução dos custos com terapêuticas médicas, para além dos claros benefícios a nível da qualidade de vida destes doentes, motivos pelos quais já foi incluída nas recomendações terapêuticas para a DM2 da Associação Americana de Diabetes (ADA)<sup>13</sup>.

Mais recentemente, pequenos ensaios clínicos também têm demonstrado benefícios no controlo glicémico após cirurgia bariátrica em doentes diabéticos com  $IMC 30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ . Lee et al. obtiveram uma normalização da hiperglicemia após bypass gástrico em 90% dos 44 doentes com  $IMC 30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ , com uma média de HbA1c de 5,6% ao primeiro ano<sup>14</sup>. Do mesmo modo, o estudo de Cohen et al., envolvendo 37

doentes diabéticos com  $IMC < 35 \text{ kg/m}^2$  submetidos a bypass gástrico, observou reduções significativas da glicemia em jejum <sup>15</sup>. Assim, tem vindo a ser ponderado o potencial benefício da cirurgia bariátrica em doentes diabéticos com IMC inferior a  $35 \text{ kg/m}^2$ , no entanto, uma vez que actualmente ainda não há evidência suficiente dos benefícios da cirurgia neste grupo de doentes, esta só possa ser recomendada se incluída num protocolo de investigação, nomeadamente em ensaios clínicos controlados e randomizados, tendo como comparação a alteração do estilo de vida e terapêutica médica óptimas de modo a permitir avaliar os benefícios a longo prazo, o custo/benefício e os riscos da cirurgia bariátrica em pessoas com DM2 com IMC inferior a  $35 \text{ kg/m}^2$  <sup>13</sup>.

Inicialmente, foi colocada a hipótese da melhoria do perfil metabólico da diabetes associada à cirurgia bariátrica ser devida à restrição calórica e à perda ponderal sustentada, dado o procedimento cirúrgico limitar mecanicamente a ingestão de alimentos (técnicas restritivas) ou conduzir à malabsorção de nutrientes (técnicas malabsorptivas). No entanto, evidências mais recentes vieram a revelar que não parece existir uma relação linear entre a perda de peso e a melhoria metabólica da DM2, uma vez que a melhoria e mesmo remissão da DM2 pode ocorrer precocemente e poucos dias após alguns tipos de cirurgia bariátrica, nomeadamente do bypass gástrico e da derivação biliopancreática, mesmo antes de ter ocorrido uma redução ponderal significativa, sugerindo a possibilidade de existir um mecanismo endócrino adicional para justificar a melhoria da diabetes <sup>16,17,18,19</sup>.

Actualmente existem duas hipóteses para tentar explicar a franca melhoria da DM2 observada em indivíduos submetidos a bypass gástrico e a derivação biliopancreática: a “hipótese do intestino proximal”, para a qual seria a exclusão



duodeno-jejunal do trânsito alimentar associada a estas cirurgias que preveniria a libertação de um sinal metabólico ainda não identificado, com acção anti-incretina, que permitiria a normalização da sensibilidade e dos níveis do Peptídeo Insulínico Dependente da Glicose (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide) (GIP), melhorando assim o metabolismo da glicose; e a “hipótese do intestino distal”, para a qual seria a chegada precoce de nutrientes mal digeridos ao intestino distal, associada ao aumento da libertação de incretinas e hormonas anorexigénicas, tais como o Peptídeo Semelhante ao Glucagon (Glucagon-Like Peptide-1) (GLP-1), a responsável pelos efeitos metabólicos destas cirurgias <sup>7,8</sup>.

A técnica cirúrgica do bypass gástrico em Y-de-Roux clássico, consiste em reduzir o volume do estômago ao criar uma bolsa gástrica, com cerca de 30 cm<sup>3</sup>, que é anastomosada a uma ansa de jejuno localizada entre 30-75 cm do ângulo de Treitz (anastomose gastro-jejunal), enquanto o fluxo bilio-pancreático é restaurado através de uma anastomose entero-entérica, realizada 75 a 100cm distalmente à gastrojejunostomia, excluindo deste modo aproximadamente 95% do estômago, todo o duodeno e parte do jejuno do trânsito alimentar <sup>7</sup>.

No entanto, foram posteriormente introduzidas algumas variações à técnica cirúrgica clássica no sentido de otimizar os resultados da cirurgia tendo em consideração as características dos doentes <sup>7</sup>, sendo uma dessas variantes o bypass gástrico com ansa biliopancreática longa no qual a anastomose entero-entérica é efectuada a 200 cm distalmente à gastrojejunostomia <sup>20</sup>.

A cirurgia bariátrica, nomeadamente o bypass gástrico e a derivação biliopancreática devido ao componente malabsortivo, está comumente associada a algumas complicações médicas e cirúrgicas <sup>6,7</sup>. As complicações médicas mais

frequentes são a deficiência de proteínas, normalmente corrigível com modificações dietéticas, e a deficiência de oligoelementos e vitaminas, nomeadamente o défice de ferro (6% a 33%), de vitamina B<sub>12</sub> (33%), de folato (63%), assim como de cálcio de vitamina D (10%-51%), sendo normalmente evitadas com suplementação multivitamínica apropriada <sup>7</sup>. Os défices de outras vitaminas lipossolúveis, tais como A, E e K, são menos frequentes <sup>6</sup>. As complicações cirúrgicas mais frequentes incluem deiscência de anastomose (3,1%), infecções de ferida operatória (2,3%), tromboembolismo pulmonar (2,2%) e hemorragia (1,7%) <sup>7</sup>. No entanto, apesar da idade e co-morbilidades dos doentes submetidos a cirurgia estar a aumentar, a taxa de complicações decresceu de 24% em 2002 para 15% em 2006, e diversos estudos efectuados referem taxas de mortalidade após cirurgia bariátrica de apenas 0,25% a 0,5% <sup>7</sup>.

O objectivo deste projecto de investigação foi avaliar a taxa de remissão e melhoria do controle metabólico em doentes obesos com diabetes mellitus tipo 2 após bypass gástrico com ansa biliopancreática de 200cm.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo, no qual foi avaliado prospectivamente um grupo de 95 doentes obesos e diabéticos tipo 2 submetidos a bypass gástrico com ansa biliopancreática de 200 cm entre Março de 2005 e Outubro de 2009, no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de São Sebastião. Os parâmetros avaliados foram: idade no momento da cirurgia, tempo de diagnóstico de diabetes, co-morbilidades associadas, tratamento da doença em curso previamente à cirurgia, assim como tempo de seguimento, terapêutica médica, complicações cirúrgicas precoces e tardias, défices vitamínicos, evolução do peso, IMC, percentagem de excesso de IMC perdido [%EIMCP =  $(\text{IMC inicial} - \text{IMC follow-up}) \div (\text{IMC inicial} - 25) \times 100$ ]<sup>21</sup>, que corresponde à percentagem de IMC perdido acima de 25 Kg/m<sup>2</sup> ( limite superior do IMC normal), glicemia, HbA1c e perfil lipídico aos 0, 3, 6, 12, 24 e 36 meses após a cirurgia.

Os dados foram analisados recorrendo ao programa Microsoft Office Excel 2007 do Windows. Os resultados estão apresentados como média  $\pm$  erro-padrão da média, tendo sido utilizado o teste-T para comparação das médias e considerado um valor de  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo.

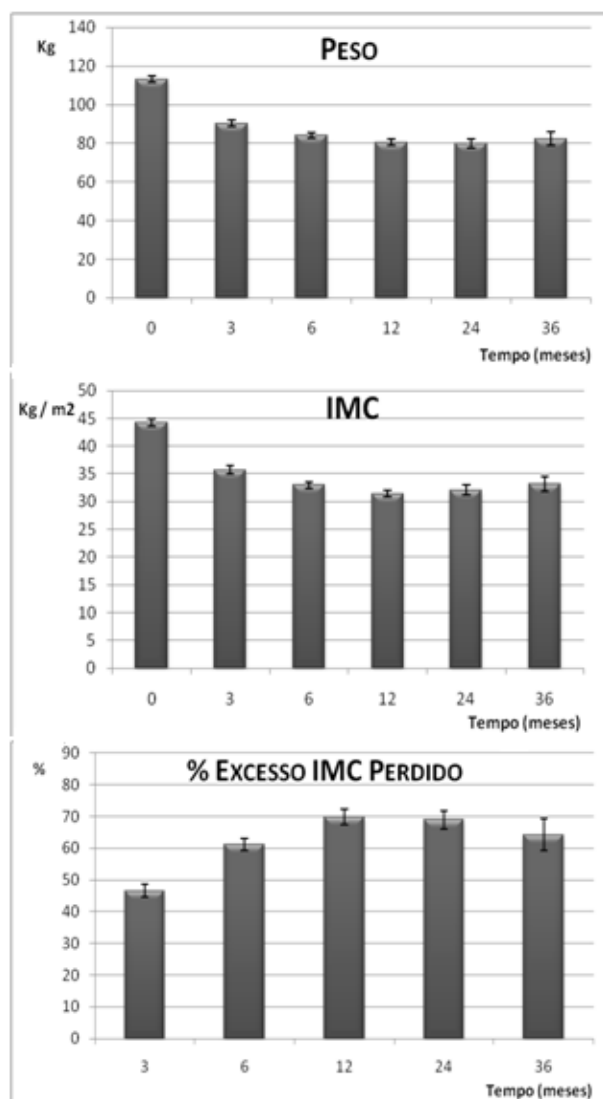
## RESULTADOS

Durante o período referido (2005-2009), foram submetidos a bypass gástrico 95 doentes (n=95), dos quais 83 (87,4%) eram do sexo feminino e 12 (12,6%) do sexo masculino, com uma média de idades de  $48,1 \pm 0,83$  anos, compreendidas entre os 25 e os 67 anos. O peso e IMC no momento na cirurgia eram de  $113,2 \pm 1,57$  Kg, variando de 80,0 a 150,0 kg, e de  $44,2 \pm 0,65$  Kg/m<sup>2</sup>, variando de 34,0 a 61,7, respectivamente, e o tempo médio de diagnóstico de diabetes mellitus previamente à cirurgia era de  $6,2 \pm 0,96$  anos, compreendido entre 0 a 33 anos. Anteriormente à cirurgia, os doentes estavam medicados com insulino terapia (n=1; 1,1%), anti-diabéticos orais (ADO) (n=66; 69,5%), terapêutica combinada com ADO e insulina (n=9; 9,5%) ou apenas medidas gerais sem terapêutica farmacológica (n=13; 13,7%). Apresentavam como comorbilidades associadas, hipertensão arterial (HTA) (n=82; 86,3%), dislipidemia (n=57; 60%), síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) (n=15; 15,8%), insuficiência venosa periférica (n=25, 26,3%), doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (n=5; 5,3%) e patologia osteoarticular (n=18; 18,9%).

O tempo médio de seguimento dos doentes após a cirurgia foi de  $2,6 \pm 0,13$  anos, sendo no mínimo 0,41 e no máximo 4,98 anos.

## EVOLUÇÃO DO PESO, IMC E % EXCESSO IMC PERDIDO

GRÁFICO 1: Evolução do peso, IMC e %EIMCP após cirurgia bariátrica

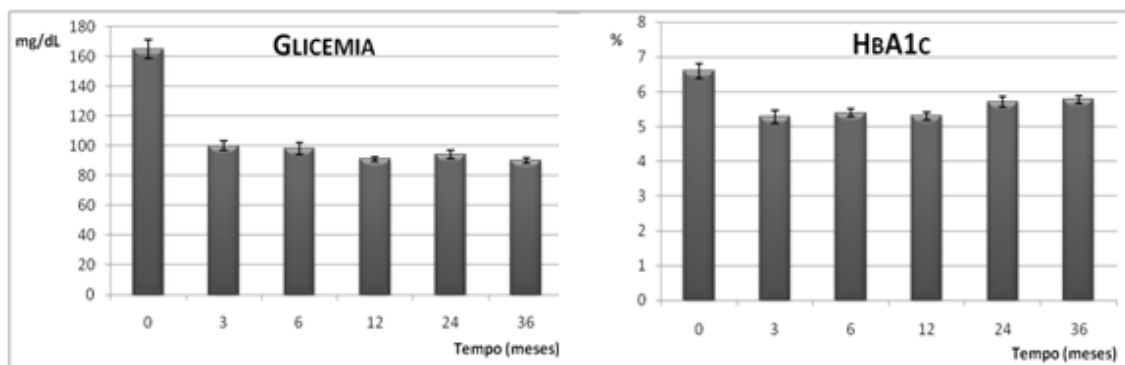


Após a cirurgia, observou-se uma redução estatisticamente significativa do peso e do IMC desde os primeiros 3 meses, com uma média de peso de 90,4±1,6 Kg ( $p<0,001$ ) e de IMC de 35,4±0,7 Kg/m<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ), respectivamente, com um contínuo decréscimo até aos 24 meses com uma média de peso de 79,9±2,37 Kg ( $p<0,001$ ) e IMC de 32,1±0,94 Kg/m<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ) registando-se um discreto aumento sem significado estatístico dos mesmos parâmetros aos 36 meses, com uma média de peso de

82,5±3,45 Kg e IMC de 33,3±1,30 Kg/m<sup>2</sup> (Gráfico 1). Em relação à percentagem de excesso de IMC perdido (%EIMCP), observou-se uma perda média de excesso de IMC, estatisticamente significativa desde os 3 meses, de 46,6±2,04 %, atingindo o seu valor máximo aos 12 meses com uma média de 69,8±2,49 % (p=0,0052), seguida de um ligeiro decréscimo não significativo da %EIMCP aos 24 e 36 meses, com médias de 69,0±2,84 % (p=0,828) e 64,3±5,06 % (p=0,4), respectivamente (Gráfico 1).

### EVOLUÇÃO DA GLICEMIA E HbA1c

GRÁFICO 2: Evolução da glicemia em jejum e HbA1c



Previamente à cirurgia, a média dos valores da glicemia em jejum e da HbA1c eram de 164,7±6,28 mg/dL e de 6,6±0,21 %, respectivamente. Diminuindo significativamente desde os primeiros 3 meses de pós-operatório, com médias de glicemia em jejum de 100,1±3,38 mg/dL (p<0,001) e de HbA1c de 5,3±0,19 % (p<0,001) com tendência para a estabilização apesar da perda de peso continuar, sendo que aos 36 meses os doentes apresentavam glicemias em jejum de 90,2±1,65 mg/dL (p<0,001) e HbA1c de 5,8±0,11 % (p=0,0086) (Gráfico 2).

## EVOLUÇÃO DA TERAPÊUTICA E TAXA DE REMISSÃO DA DIABETES

Dos 95 doentes operados, aos 6 meses de seguimento (n=92; 96,84%), 13,04% (n=12) mantinham critérios diagnósticos de diabetes mellitus, correspondendo assim a uma taxa de remissão da diabetes aos 6 meses de pós-operatório de 86,96% (n=80). Os doentes que mantinham critérios de diabetes apresentavam no entanto franca melhoria dos níveis de glicemia em jejum e HbA1c quando comparados aos valores pré-cirúrgicos, sendo a média destes parâmetros antes da cirurgia de  $221 \pm 25,2$  mg/dL e  $7,9 \pm 0,77$  %, respectivamente, enquanto 6 meses após a cirurgia a glicemia em jejum média era de  $144,9 \pm 20,1$  mg/dL e a HbA1c média de  $6,5 \pm 0,36$  %. Destes doentes, 7,61% (n=7) estavam sob anti-diabéticos orais, 1,09% (n=1) sob insulino-terapia, e 4,35% (n=4) sob terapêutica combinada de ADO com insulina. Aos 12 meses de pós-operatório dos doentes em seguimento (n=83; 87,37%), apenas 8,43% (n=7) mantinham critérios diagnósticos de diabetes mellitus, correspondendo a uma taxa de remissão da diabetes um ano após a cirurgia de 91,57%. A melhora da glicemia em jejum nestes doentes foi estatisticamente significativa, com valores iniciais de  $230,6 \pm 33,66$  mg/dL e de  $110 \pm 9,53$  mg/dL após 12 meses, enquanto a HbA1c diminuiu de  $7,2 \pm 1,13$  % inicialmente para  $6,4 \pm 0,48$  % aos 12 meses, sendo que 7,23% (n=6) doentes estavam medicados com ADO e apenas 1,20% (n=1) com insulina. Dos doentes com um tempo de seguimento até aos 24 meses (n=57, 60%), apenas 7,01% (n=4) mantinham critérios de diabetes, estando todos medicados com ADO, ou seja observou-se uma taxa de remissão da diabetes de 92,98%. A glicemia em jejum e a HbA1c inicial destes doentes era de  $191 \pm 38,8$  mg/dL e de  $6,7 \pm 2,65$  %, respectivamente, e 24 meses após a cirurgia diminuiu para  $113,3 \pm 10,66$  mg/dL e  $6,4 \pm 0,48$  %, respectivamente. Aos 36 meses após

a cirurgia, dos 40 doentes (42,1%) em seguimento, nenhum apresentou critérios de diabetes.

TABELA I: Terapêutica anti-diabética e taxa de remissão de diabetes

<b>Tempo seguimento</b>	<b>6 Meses</b>	<b>12 Meses</b>	<b>24 Meses</b>	<b>36 Meses</b>
<b>Nº doentes seguidos</b>	92	83	57	40
<b>Nº doentes com critérios diabetes</b>	12	7	4	0
<b>Nº doentes sem critérios diabetes</b>	80	76	53	40
<b>Taxa de remissão da diabetes (%)</b>	86,96	91,57	92,98	100
<b>Terapêutica</b>	ADO (7,61%;n=7) Insulina (1,09%;n=1) ADO+insulina (4,35%;n=4)	ADO (7,23%;n=6) Insulina (1,2%;n=1)	ADO (7,01%;n=4)	-
<b>Tempo médio evolução diabetes (anos)</b>	9,3	10,7	5,3	5,2
<b>Glicemia jejum inicial (mg/dL)</b>	221,0	230,6	191,0	163,7
<b>Glicemia jejum no seguimento (mg/dL)</b>	144,9	110,0	113,3	90,9
<b>HbA1c inicial (%)</b>	7,9	7,2	6,7	6,7
<b>HbA1c no seguimento (%)</b>	6,5	6,4	6,4	5,8

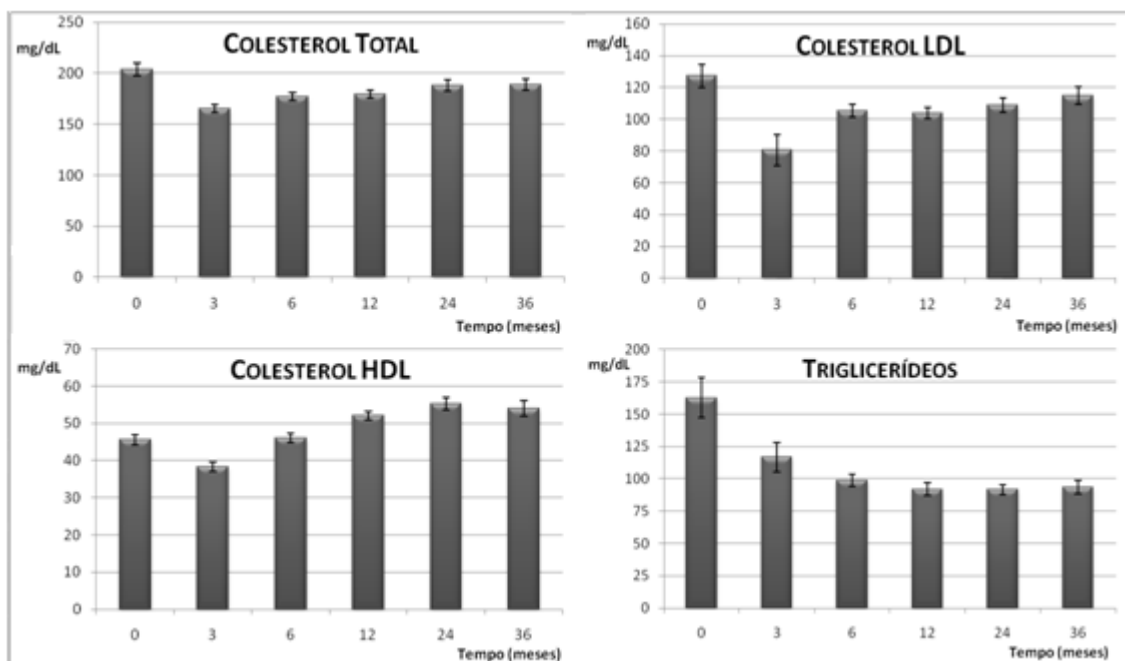
#### **EVOLUÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO**

Antes da cirurgia, estes doentes apresentavam valores médios de colesterol total (CT) de  $203,9 \pm 1,61$  mg/dL, colesterol LDL (C-LDL) de  $127,4 \pm 7,20$  mg/dL, colesterol HDL (C-HDL) de  $45,6 \pm 1,33$  mg/dL e triglicéridios (TG) de  $162,7 \pm 15,61$  mg/dL. Durante o período de seguimento verificamos uma melhoria estatisticamente significativa do CT e C-LDL desde os 3 meses de pós-operatório, com valores médios de  $165,5 \pm 3,99$  mg/dL ( $p < 0,001$ ) e de  $80,7 \pm 9,75$  mg/dL ( $p < 0,001$ ), respectivamente; dos TG a partir dos 6 meses, com valores de  $99,0 \pm 4,77$  mg/dl ( $p < 0,001$ ), e um aumento gradual e



estatisticamente significativo desde o primeiro ano de pós-operatório do C-HDL  $52,1 \pm 1,17$  mg/dL ( $p < 0,001$ ), assim como uma melhoria continuada até aos 24 meses de seguimento. Aos 36 meses de pós-operatório observou-se um discreto aumento não significativo dos níveis de CT, C-LDL e TG que aumentaram progressivamente para valores de  $189,3 \pm 5,41$  mg/dL,  $114,9 \pm 5,43$  mg/dL e  $93,3 \pm 5,28$  mg/dL, respectivamente, enquanto os níveis de C-HDL diminuíram para  $54,0 \pm 2,01$  mg/dL (Gráfico 3).

GRÁFICO 3: Evolução do perfil lipídico CT, C-LDL, C-HDL e TG



### COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS PÓS-OPERATÓRIAS

As complicações major, definidas pela necessidade de re-intervenção cirúrgica ou internamento, ocorreram em 11,58% (n=11) dos doentes, sendo que 10,53% (n=10) foram complicações precoces e apenas 1,05% (n=1) teve uma complicação tardia, nomeadamente uma estenose anastomótica. Das complicações precoces, 8,42% (n=8) dos doentes tiveram deiscência de anastomose, 1,05% (n=1) fístula de

gastrojejunostomia e 1,05% (n=1) hemoperitoneu. As complicações minor, que apenas requereram tratamento médico, ocorreram em 10,53% (n=10) dos doentes, nomeadamente, complicação minor precoce em 1,05% (n=1) com infecção da ferida operatória, e complicações minor tardias em 9,47% (n=9) dos doentes que apresentaram anemia. A taxa de mortalidade neste grupo de doentes foi de 0%.

TABELA II: Complicações cirúrgicas pós-operatórias major e minor

	<b>Complicações Major</b>	<b>Complicações Minor</b>
<b>Preoces</b>	Deiscência anastomose (8,42%) Fístula Gastrojejunostomia (1,05%) Hemoperitoneu (1,05%)	Infecção ferida operatória (1,05%)
<b>Tardias</b>	Estenose anastomótica (1,05%)	Anemia (9,47%)
<b>Total</b>	11,58%	10,53%

#### **DÉFICES VITAMÍNICOS**

A deficiência de vitamina B<sub>12</sub> foi o défice vitamínico mais frequente, registando-se em 38,95% (n=37) dos doentes, que ocorreu em média aos 15,1±1,62 meses, com valores de 144,2±4,95 pg/mL (valores referência do laboratório: 189 a 883 pg/mL), seguido da redução dos níveis de ferro que ocorreu em 11,58% (n=11) dos doentes, com valores de 17,8±1,33 mcg/dL (valores referência do laboratório: 25 a 156 mcg/dL), embora tendo sido um défice verificado mais tardiamente, pelos 17,2±2,9 meses. Por outro lado, os défices encontrados mais precocemente foram a deficiência de ácido fólico com valores médios de 2,6±0,16 ng/mL (valores referência do laboratório: 3 a 20 ng/mL) aos 9,0±1,73 meses, que ocorreu em 4,21% (n=4) dos doentes, seguido da deficiência de magnésio que ocorreu em 12,63% (n=12) dos doentes, com valores médios de 0,8±0,01 mmol/L, aos 13±2,07 meses (valores referência do laboratório: 0,85 a 1,15 mmol/L).

## DISCUSSÃO

Apesar da DM2 ser habitualmente encarada como uma doença crónica, inexoravelmente progressiva, onde o objectivo do tratamento é atrasar a deterioração de múltiplos órgãos e sistemas, a cirurgia bariátrica oferece um novo objectivo, a remissão completa da doença <sup>7,8</sup>.

No presente estudo, os doentes submetidos a bypass gástrico apresentaram, tal como esperado e de acordo com o referido na literatura <sup>8,9,22,23</sup>, uma redução ponderal progressiva e estatisticamente significativa até aos 24 meses após a cirurgia, assim como um aumento da percentagem de excesso de IMC perdido, até um valor máximo médio de  $69,8 \pm 2,49\%$ . Aos 36 meses após o bypass verifica-se um discreto aumento ponderal, embora não significativo, igualmente já descrito na literatura <sup>9,22,23</sup> e que tem sido atribuído mais frequentemente a erros alimentares e falhas da terapêutica educacional, e ocasionalmente ao desenvolvimento de uma fístula entre a bolsa gástrica e o estômago remanescente, distensão da bolsa gástrica e dilatação da gastrojejunostomia <sup>24</sup> embora estas alterações anatomopatológicas tardias não tenham sido documentadas em nenhum dos doentes em estudo. De referir que na avaliação inicial dos doentes propostos para cirurgia bariátrica, todos eles apresentavam  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ , no entanto, na amostra em estudo, dois doentes tinham um IMC à data da intervenção cirúrgica inferior a  $35 \text{ kg/m}^2$ , nomeadamente 34 e  $34,3 \text{ kg/m}^2$ , o que se deve ao facto dos doentes terem perdido peso enquanto aguardavam pela cirurgia em resultado do cumprimento rigoroso da prescrição médica e nutricional.

Após a cirurgia, observou-se uma redução estatisticamente significativa dos níveis de glicemia em jejum e HbA1c, nomeadamente para valores de glicemia em

jejum euglicémicos com HbA1c média inferior a 6%, indicador indirecto de bom controlo metabólico. Salienta-se que, na presente amostra de doentes obesos e diabético, os valores médios de glicemia em jejum e HbA1c antes da cirurgia não eram muito elevados, o que pode ser explicado pelo facto de muitos doentes terem um tempo de diagnóstico de diabetes prévio à cirurgia relativamente curto, com uma média de  $6,2 \pm 0,96$  anos, uma vez que muitos destes doentes só foram diagnosticados quando avaliados com o intuito de serem submetidos a cirurgia bariátrica para o tratamento da obesidade ou terem acompanhamento regular e terapêutica médica anti-diabética otimizada em consulta de diabetes ou endocrinologia.

Apesar do ligeiro aumento de peso observado aos 36 meses, os doentes mantiveram-se euglicémicos e com valores de HgA1c de  $5,8 \pm 0,11$  % ( $p=0,0086$ ), confirmando a normalização do perfil metabólico.

A taxa de remissão da diabetes mellitus nos doentes submetidos a bypass gástrico foi de 86,96% aos 6 meses, de 91,57% após 1 ano, 92,98% aos 24 meses e de 100% aos 36 meses, sendo os resultados obtidos no estudo presente superiores aos descritos na literatura internacional <sup>10,12,18,22,23,25</sup>. Nos estudos de Pories et al., envolvendo 330 doentes, e de Schauer et al., que incluiu 191 doentes, os valores de glicemia em jejum e de HbA1c atingiram a normalidade sendo que, em ambos os estudos, a taxa de remissão da DM2 5 anos após bypass gástrico foi de 83% <sup>17,26</sup>. Outro estudo realizado por Gan e colaboradores envolvendo 72 doentes, revelou taxas de remissão da DM2 de 17% com banda gástrica ajustável, 33% com gastrectomia em manga e de 69% com bypass gástrico, após 13 meses de seguimento <sup>27</sup>. Numa metanálise envolvendo 621 estudos, com 135.246 doentes, a resolução da DM2

ocorreu em 95,1% dos doentes submetidos a derivação biliopancreática, em 80,3% após bypass gástrico, e em 56,7% nos que realizaram banda gástrica ajustável<sup>23</sup>.

Existem várias explicações possíveis para se ter observado uma remissão clínica da doença superior ao esperado, nomeadamente factores relacionados com a própria característica da amostra estudada, ao ser constituída por doentes com um tempo de diabetes previamente à data da cirurgia relativamente curto, uma vez que está descrito na literatura que uma intervenção cirúrgica precoce na evolução da doença está associada a uma maior probabilidade de remissão<sup>19,22</sup>, e terem um controlo metabólico prévio razoável (HbA1c inicial de  $6,6 \pm 0,21$  %), traduzindo não só uma optimização da terapêutica médica pré-cirúrgica mas essencialmente a existência de uma boa reserva pancreática inicial. É sabido que a probabilidade de remissão da DM2 é maior quando ainda não foi atingida uma redução substancial ou a falência completa das células  $\beta$  pancreáticas, o que cursa também com uma maior facilidade de obter um controlo metabólico adequado com ADO ou com necessidades de insulina reduzidas<sup>26</sup>.

Embora aos 36 meses tenha sido observada uma taxa de remissão da DM2 de 100%, que pode ser devida ao tamanho reduzido da amostra de doentes que tem um seguimento pós-operatório até aos 3 anos ( $n=40$ ; 42,1%), é provável que com o aumento do número de doentes com este tempo de seguimento, a taxa de remissão possa vir a diminuir.

Outra explicação possível para a taxa de remissão da doença e melhoria dos parâmetros metabólicos dos doentes que permaneceram diabéticos encontrada no presente estudo ser superior ao esperado para o descrito na literatura, pode estar relacionada com a técnica cirúrgica utilizada. O bypass gástrico a que os doentes do presente estudo foram submetidos corresponde a uma modificação da técnica

clássica, uma vez que a anastomose entero-entérica é efectuada a 200 cm distalmente à gastrojejunostomia ao contrário da técnica clássica em que esta anastomose é realizada a 75 a 100 cm da gastrojejunostomia. Tendo em consideração as duas hipóteses explicativas da melhoria da diabetes após a cirurgia bariátrica, nomeadamente a hipótese do intestino proximal pela exclusão duodeno-jejunal do trânsito intestinal e a hipótese do intestino distal pela chegada precoce de nutrientes não digeridos ao intestino distal, esta modificação da técnica cirúrgica permitiria a conjugação das duas hipóteses etiológicas e daí explicar a melhoria metabólica superior ao esperado para o bypass gástrico para valores semelhantes aos descritos para as técnicas malabsorptivas, como a derivação biliopancreática, sem um acréscimo de complicações operatórias e défices vitamínicos observada após este tipo de cirurgias<sup>23</sup>.

Quanto à incidência de complicações médicas observada nestes doentes, o défice de vitamina B<sub>12</sub>, que é das alterações mais frequentes após o bypass gástrico, ocorreu em 38,95% (n=37) dos doentes, valor semelhante ao descrito na literatura (37%)<sup>6</sup>, com necessidade de suplementação, como seria de prever uma vez que no bypass gástrico aproximadamente 95% do estômago é excluído e, embora 98-99% da absorção de vitamina B<sub>12</sub> ocorra no íleo terminal, esta depende da secreção do factor intrínseco (FI) pelo estômago, enquanto apenas 1-2% da absorção de vitamina B<sub>12</sub> é FI-independente, não sendo alteradas com a cirurgia bariátrica<sup>28</sup>. A deficiência de ferro é também uma alteração esperada, uma vez que este micronutriente é principalmente absorvido no duodeno e jejuno proximal, locais excluídos no bypass gástrico, para além da diminuição de ácido clorídrico produzido pela bolsa gástrica necessário para reduzir o ferro ao estado ferroso, a forma em que é absorvido, e intolerância a alguns

alimentos ricos em ferro poderem ser factores contribuintes adicionais <sup>28</sup>, estando descrito que pode ocorrer em 6% a 33% dos doentes <sup>7</sup>, tendo-se verificado uma incidência de 11,58% no presente estudo. Em relação à deficiência de ácido fólico, esta teve presente em apenas 4,21% dos doentes, valor bastante inferior aos 35% descritos na literatura <sup>6</sup>.

A deiscência de anastomose foi a complicação pós-operatória major precoce mais frequente, ocorrendo em 8,42% dos doentes, valor este ligeiramente superior ao descrito na literatura (3,1%), enquanto a incidência de hemorragia neste estudo foi semelhante ao descrito em estudos internacionais, com valores de 1,05% e 1,7%, respectivamente <sup>7</sup>. Os resultados das complicações pós-operatórias minor, nomeadamente da incidência de infecções da ferida operatória (1,05%) e de anemia (9,47%), foram inferiores àqueles descritos na literatura, que apresentam valores de 2,3% e 50%, respectivamente <sup>7,29</sup>.

Em conclusão, a cirurgia bariátrica, em particular o bypass gástrico com ansa bilio-pancreática de 200cm em doentes diabéticos obesos, está associada a uma perda de EIMC significativa e sustentada, assim como a uma taxa de remissão e melhoria do controle metabólico da diabetes superior ao esperado para a perda ponderal, sem acréscimo na incidência de complicações pós-operatórias. Estes resultados sugerem que este tipo de cirurgia parece ter vantagens acrescidas quando comparada com o bypass clássico nos doentes obesos e diabéticos, comportando-se como um “bypass metabólico”, especialmente se a intervenção for efectuada precocemente em doentes com boa reserva pancreática. Esta franca melhoria do perfil metabólico, que é superior à redução ponderal, poderá contribuir para a diminuição da morbi-mortalidade associada à diabetes mellitus <sup>10</sup> em doentes com IMC superior a 35 Kg/m<sup>2</sup> como já

demonstrado para o bypass clássico. Antes de sugerir a aplicação desta técnica cirúrgica em doentes diabéticos com IMC inferior a 35 Kg/m<sup>2</sup> são necessários mais estudos, controlados e randomizados, para que se possa definir o papel da cirurgia bariátrica neste grupo de doentes.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deitel M. Overweight and Obesity Worldwide now Estimated to Involve 1,7 Billion People. *Obesity Surgery* 2003; 13:329-330.
2. Carmo I, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obesity Reviews* 2008; 9:11-19.
3. Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Rev Mol Cell Biol.* 2008 Mar; 9(3):193-205.
4. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000; 160:898-904.
5. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008; 31:596-615.
6. Frchetti K, Goldfine A. Bariatric surgery for diabetes management. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2009. 16:119-124.
7. Rubino F, et al. Metabolic Surgery to Treat Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes and Mechanisms of Action. *Annual Review of Medicine* 2010; 61:393-411.
8. Dixon JB. Obesity and Diabetes: The Impact of Bariatric Surgery on Type-2 Diabetes. *World J Surg* 2009; 33(10):2014-2021.
9. Sjostrom L. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med.* 2004 Dec 23; 351(26):2683-93.
10. Adams TD, et al. Long-Term Mortality after Gastric Bypass Surgery. *N Engl J Med.* 2007 Aug 23; 357(8):753-761.

11. MacDonald KG, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Gastrointest. Surg.* 1997; 1:213:20; discussion 220.
12. Buchwald H, et al. Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2004; 292(14):1724-1737.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2010. *Diabetes Care*; 33(Suppl 1):S11-S61.
14. Lee WJ, Wang W, et al. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI > 35 and < 35 kg/m<sup>2</sup>. *J. Gastrointest. Surg.* 2008; 12:945-52.
15. Cohen R, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI < 35 kg/m<sup>2</sup> : a tailored approach. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2006; 2:401-4.
16. Rubino F, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann. Surg.* 2004; 240:236-242.
17. Thaler JP, Cummings DE. Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009; 150:2518-25.
18. Pories WJ et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann. Surg.* 1995; 222:339-50.
19. Pories WJ, Albrecht RJ. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg* 2001; 25:527-531.

20. Leifsson BG, et al. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass with 2-metre Long Biliopancreatic Limb for Morbid Obesity: Technique and Experience with the First 150 Patients. *Obesity Surgery* 2005; 15:35-42.
21. Deitel M, et al. Reporting Weight Loss 2007. *Obesity Surgery* 2007; 17:565-568
22. Parikh M, et al. Comparison of Rates of Resolution of Diabetes Mellitus after Gastric Banding, Gastric Bypass, and Biliopancreatic Diversion. *Journal of the American College of Surgeons* 2007; 205:631-635.
23. Buchwald H, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2009; 122:248-256.
24. Cohen R, et al. Laparoscopic revisional bariatric surgery: myths and facts. *Surg. Endosc* 2005; 19:822-825.
25. Sjostrom L, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357:741-52.
26. Schauer PR, et al. Effect of Laparoscopic Roux-En Y Gastric Bypass on Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg.* 2003; 238(4):467:485.
27. Gan SS, et al. Efficacy of surgery in the management of obesity-related type 2 diabetes mellitus. *ANZ J. Surg.* 2007; 77:958-962
28. Schweitzer D H, Posthuma E F. Prevention of Vitamin and Mineral Deficiencies After Bariatric Surgery: Evidence and Algorithms. *Obesity Surgery* 2008; 18: 1485-1488.
29. Gasteyger C, et al. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87:1128-1133.

## **AGRADECIMENTOS**

Os meus sinceros agradecimentos à Senhora Prof. Doutora Mariana Pereira Monteiro pela sua enorme ajuda, dedicação e disponibilidade na excelente orientação deste trabalho.

Gostaria também de agradecer à Dra. Marta Guimarães e Dr. Mário Nora por todo o apoio prestado.

Não posso deixar de referir a preciosa ajuda do Eng. Luís André Oliveira na área de informática.

Maria José Freire

---

Porto, 18 de Junho de 2010