

RAQUEL DO AMARAL PRADO QUEVEDO

**Avaliação da variabilidade glicêmica em pacientes submetidos à
derivação gástrica em Y de Roux com ou sem diabetes melito tipo 2**

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

Programa de Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Marcio Corrêa Mancini

São Paulo

2023

RAQUEL DO AMARAL PRADO QUEVEDO

**Avaliação da variabilidade glicêmica em pacientes submetidos à
derivação gástrica em Y de Roux com ou sem diabetes melito tipo 2**

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

Programa de Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Marcio Corrêa Mancini

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Quevedo, Raquel do Amaral Prado
Avaliação da variabilidade glicêmica em pacientes
submetidos à derivação gástrica em Y de Roux com ou
sem diabetes melito tipo 2 / Raquel do Amaral Prado
Quevedo. -- São Paulo, 2023.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Endocrinologia.

Orientador: Marcio Corrêa Mancini.

Descritores: 1.Cirurgia bariátrica 2.Diabetes
mellitus tipo 2 3.Índice glicêmico 4.Derivação em Y
de Roux 5.Monitor contínuo de glicose 6.Hipoglicemia

USP/FM/DBD-520/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus amados filhos, Enrico e Beatriz e querido esposo, Ivan.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Marcio Corrêa Mancini, meu orientador, que me inspirou a iniciar este projeto, por toda assistência prestada e, principalmente, por dividir seu conhecimento no tema. Sou grata por ter me aceitado como sua aluna de pós-graduação.

À Dra. Maria Edna de Melo pelo prazer da convivência pessoal durante o acompanhamento do ambulatório de obesidade e outros bons momentos. Com certeza os seus ensinamentos científicos e humanos me engrandeceram como profissional.

À Dra. Cintia Cercato que sempre esteve disponível para ajudar nas dúvidas que surgiam e ao estímulo em pesquisa em endocrinologia.

Ao Prof. Dr. Marco Aurélio Santo pela gentileza em me permitir acompanhar o setor de cirurgia bariátrica e pela contribuição no aprendizado neste tipo de cirurgia que muito me interessa.

Ao Dr. Denis Pajecki por toda ajuda prestada e conhecimento compartilhado em reuniões e discussões.

À Anna Carolina Batista pelo incentivo em continuar o projeto, compartilhando as dificuldades ao misturar maternidade e ciência. Agradeço os ensinamentos na área de cirurgia bariátrica.

Ao Dr. Daniel Riccioppo, Dr. Fernando Flexa e Dra. Sylka Rodovalho pelas excelentes sugestões feitas durante o exame de qualificação.

Aos meus pais, Stella e Reinaldo, pois sem eles nada disso seria possível. O apoio e incentivo na atualização em medicina foi essencial para me fazer chegar até aqui.

Às minhas irmãs, Ana Lia e Silva, que mesmo à distância me incentivam a crescer sempre.

Aos meus sogros, Celina e Nélio e cunhados, Gisele e Renan, que são minha família em São Paulo, por todo apoio e compreensão nos momentos mais difíceis durante a elaboração desta dissertação.

Aos meus colegas de pós-graduação, Fabio, Andrea, Claudia, Paula, Renata e Ariana por todo acolhimento e ajuda prestada.

À Roseli e todos os funcionários da endocrinologia, pela paciência, apoio e orientação.

Aos pacientes e familiares que colaboraram e dedicaram um tempo na participação desta pesquisa.

Em especial, ao meu marido, Ivan Corso Teixeira, que foi fundamental para minha permanência na pós-graduação, me ajudando em diversos momentos tanto cientificamente, quanto emocionalmente. Além do cuidado com nossos filhos com muito zelo na minha ausência. Serei eternamente grata.

Normatização adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	X
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE QUADROS	XIII
LISTA DE TABELAS	XIV
RESUMO	XV
ABSTRACT	XVI
INTRODUÇÃO	1
OBESIDADE.....	1
TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	1
REMISSÃO DE DM2	4
VARIABILIDADE GLICÊMICA	7
ACHADOS EM PACIENTES OPERADOS: SÍNDROME DE <i>DUMPING</i> , HIPOGLICEMIA HIPERINSULINÊMICA PÓS-PRANDIAL NÃO INSULINOMA E VARIABILIDADE GLICÊMICA	10
JUSTIFICATIVA.....	13
HIPÓTESE.....	14
OBJETIVOS	15
OBJETIVO PRIMÁRIO	15
OBJETIVO SECUNDÁRIO	15
MATERIAIS E MÉTODOS	16
POPULAÇÃO ESTUDADA.....	16
CÁLCULO AMOSTRAL	21
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	21
DEFINIÇÃO DE DM2	21
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	22
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	22
CIRURGIA	23
PÓS-OPERATÓRIO	23
ANÁLISE DOS DADOS E ESTATÍSTICA	24
RESULTADOS	25
DISCUSSÃO	36
LIMITAÇÕES	39
CONSIDERAÇÕES	39
CONCLUSÃO	40

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	45
ANEXO A.....	46
ANEXO B.....	51
ANEXO C.....	52
ANEXO D.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,5-AG	1,5-Anidroglucitol
8-isoPGF2 α	8-isoprostaglandina F2 α
ADA	Associação Americana de Diabetes (<i>American Diabetes Association</i>)
AGEs	Produtos de Glicação Avançada (<i>Advanced Glycation End products</i>)
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CB	Cirurgia Bariátrica
CEP	Comitê de Ética de Pesquisa
CV	Coefficiente de Variação
DCCT	Estudo de Controle e Complicações do Diabetes (<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>)
DGYR	Derivação Gástrica em Y de Roux
DM2	Diabete Melito tipo 2
DP	Desvio Padrão
DSRS	Escala de Avaliação da Síndrome de Dumping (<i>Dumping Syndrome Rating Scale</i>)
FSL	<i>FreeStyle Libre</i>
GIP	Peptídeo Insulinotrópico Dependente de Glicose (<i>Glucose dependent Insulinotropic Polypeptide</i>)
GLP-1	Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1 (<i>Glucagon-Like Peptide-1</i>)
GV	Gastrectomia Vertical
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada

IC-HCFMUSP	Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IFSO	Federação Internacional de Cirurgia da Obesidade e Metabólica (<i>International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders</i>)
IMC	Índice de Massa Corpórea
MAGE	<i>Mean Amplitude of Glucose Excursion</i>
MARD	Diferença Relativa Absoluta Média (<i>Mean Absolute Relative Difference</i>)
MCG	Monitor Contínuo de Glicose
MIEV	Mudança Intensiva do Estilo de Vida
NGSP	Programa Nacional de Padronização da Hemoglobina Glicada (<i>National glycohemoglobin Standardization Program</i>)
PBH	<i>Post-Bariatric Hypoglycemia</i>
PGSAS-45	Escala de Avaliação da Síndrome Pós-Gastrectomia (<i>Post Gastrectomy Syndrome Assessment Scale</i>)
PO	Pós-operatório
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIR	Tempo no Alvo (<i>Time in Range</i>)
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
TRM	Teste de Reafeição Mista
VG	Variabilidade Glicêmica
VIP	Peptídeo Vasoativo Intestinal (<i>Vasoactive Intestinal Peptide</i>)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração da técnica Derivação Gástrica em Y de Roux	3
Figura 2 - Desenho do estudo	16
Figura 3 - Recrutamento e alocação dos pacientes nos devidos grupos.....	25
Figura 4 - Comparação dos dados obtidos pelo aparelho FSL nos tempos antes e após a cirurgia no grupo sem e com DM2	32
Figura 5 - Comparação dos tempos em intervalos obtidos pelo FSL dos pacientes operados nos tempos pré-operatório, 30 dias e 180 dias após.....	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de diagnóstico de DM2 baseados nos <i>Standards of Medical Care in Diabetes</i> de 2018 da ADA	22
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Intervenções e fatores temporais na determinação da remissão de diabetes melito tipo 2 segundo a ADA.....	6
Tabela 2 - Quadro clínico da síndrome de dumping precoce e tardia.....	11
Tabela 3 - Exames realizados com métodos específicos, valores de referências e local de processamento.....	17
Tabela 4 - Dados gerais dos pacientes.....	26
Tabela 5 – Dados dos pacientes antes da cirurgia.....	27
Tabela 6 - Tempo de diagnóstico de diabetes melito do tipo 2 e as medicações hipoglicemiantes utilizadas por cada paciente do grupo com a doença antes da cirurgia.....	28
Tabela 7 - Dados dos pacientes após 30 dias da cirurgia.....	29
Tabela 8 - Comparação dos resultados 180 dias após a cirurgia com o grupo controle.....	30
Tabela 9 - Comparação dos dados obtidos pelo aparelho FSL e exames coletados nos tempos antes e após a cirurgia no grupo sem e com DM2.....	31
Tabela 10 - Tempo em intervalos de glicose obtidos pelo FSL antes da cirurgia.....	33
Tabela 11 - Tempo em intervalos de glicose obtidos pelo FSL após 30 dias da cirurgia.....	33
Tabela 12 - Comparação dos dados obtidos pelo FSL dos pacientes operados após 180 dias da cirurgia com o grupo controle.....	34
Tabela 13 - Diagnósticos de doenças associadas e as respectivas medicações de uso rotineiro dos participantes do grupo submetido à DGYR com DM2.....	55
Tabela 14 - Diagnósticos de doenças associadas e as respectivas medicações de uso rotineiro dos participantes do grupo submetido à DGYR sem DM2.....	56
Tabela 15 - Diagnósticos de doenças associadas e as respectivas medicações de uso rotineiro dos participantes do grupo controle.....	57

RESUMO

Quevedo RAP. Avaliação da variabilidade glicêmica em pacientes submetidos à derivação gástrica em Y de Roux com ou sem diabetes melito tipo 2 [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A avaliação da variabilidade glicêmica (VG) em pacientes submetidos à derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR) pode agregar mais informações além da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada (HbA1c). Nosso objetivo foi avaliar a VG em indivíduos submetidos à DGYR com e sem diabetes tipo 2 (DM2) e compará-los com um grupo controle (GC) utilizando um monitor contínuo de glicose (MCG). **Métodos:** Quatorze pacientes com indicação para realizar a CB foram divididos de acordo com a presença ou ausência de diagnóstico de DM2 previamente à cirurgia com metade dos integrantes em cada grupo. O GC foi criado com sete indivíduos sem antecedente de DM2, pareados pelo sexo, idade e IMC alcançados após seis meses de cirurgia do grupo com DM2. Os pacientes operados utilizaram o MCG antes, um e seis meses após a cirurgia e o GC apenas uma vez. **Resultados:** A média de glicose intersticial e o indicador de gerenciamento de glicose (GMI) obtidos pelo MCG foram significativamente mais baixos no grupo sem DM2 aos seis meses de pós-operatório quando comparados ao GC e ao grupo com DM2. Houve diferença estatística na comparação do coeficiente de variação (CV) entre os três grupos aos seis meses de pós-operatório e aumento ao longo do tempo nesta métrica apenas para o grupo com DM2. O tempo no alvo (glicemia entre 70 e 180 mg/dL) diminuiu apenas no grupo sem DM2. O tempo em intervalo baixo (entre 54 e 69 mg/dL) aumentou significativamente nos grupos operados quando comparamos o período pré-operatório com o pós-operatório de seis meses. Porém, ao comparar o tempo em intervalo baixo entre todos os grupos aos seis meses de pós-operatório foi observada diferença significativa apenas no grupo sem DM2. Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de glicemia de jejum, HbA1c e frutossamina entre os três grupos aos seis meses. **Conclusão:** O MCG identificou aumento no tempo em intervalo baixo (glicose entre 54 e 69 mg/dl) nos dois grupos submetidos à DGYR após seis meses quando comparado com o período pré-operatório. Ao comparar os três grupos, apenas o grupo sem DM2 apresentou elevação no intervalo de tempo baixo aos seis meses. Neste mesmo grupo houve uma diminuição significativa no tempo no alvo (entre 70 e 180 mg/dl) devido ao aumento do tempo em hipoglicemia. O CV foi estatisticamente diferente nos três grupos avaliados aos seis meses, sendo maior no grupo com DM2 e menor no GC. Tais achados sugerem uma maior VG em pacientes com DM2 submetidos a este tipo de cirurgia e até em paciente sem diagnóstico de DM2 previamente à cirurgia.

Palavras-chave: Cirurgia bariátrica. Diabetes mellitus tipo 2. Índice glicêmico. Derivação em Y de Roux. Monitor contínuo de glicose. Hipoglicemia.

ABSTRACT

Quevedo RAP. Evaluation of glycemic variability in patients who underwent Roux-en-Y gastric bypass with or without type 2 diabetes mellitus [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Background: The assessment of glycemic variability (GV) in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) may add more information beyond fasting blood glucose and glycated hemoglobin (HbA1c). We aimed to evaluate the GV in individuals undergoing RYGB with and without type 2 diabetes (T2DM) and to compare them with a control group (CG) using a continuous glucose monitor (CGM). **Methods:** Fourteen patients indicated for RYGB were divided according to the presence or absence of T2DM before surgery with half of the members in each group. The CG was created with seven patients without T2DM, matched by sex, age, and BMI achieved after six months of surgery in the group with T2DM. Operated patients used the CGM before, one and six months after surgery, and the CG only once. **Results:** The mean interstitial glucose and glucose management indicator (GMI) obtained by the CGM were significantly lower in the group without T2DM at 6 months postoperatively when compared to the CG and the T2DM group. There was a statistical difference in the comparison of the coefficient of variation (CV) between the three groups six months postoperatively and an increase over time in this metric only for the group with T2DM. The time in range (TIR, glucose between 70 and 180 mg/dL) decreased only in the group without T2DM. The time below range with low glucose (between 54 and 69 mg/dL) increased significantly in the operated groups when comparing the preoperative period with the six-month period postoperatively. However, when comparing the low interval between all the groups at six months after surgery a significant difference was observed only in the group without T2DM. There was no statistically significant difference in fasting blood glucose, HbA1c, and fructosamine levels between all three groups at six months. **Conclusion:** The CGM identified an increase in time below range in both groups undergoing RYGB after six months when compared to the preoperative period. When comparing the three groups, only the group without T2DM showed an increase in the low interval at six months. In this same group, there was a significant decrease in TIR due to the increase in time in hypoglycemia. The CV was statistically different in the three groups evaluated at six months, higher in the group with T2DM and lower in the CG. Such findings suggest a higher GV in patients with T2DM undergoing RYGB and even in patients without a diagnosis of T2DM before surgery.

Keywords: Bariatric surgery. Type 2 diabetes mellitus. Glycemic index. Anastomosis, Roux-en-Y. Continuous glucose monitor. Hypoglycemia.

INTRODUÇÃO

Obesidade

A humanidade sofre atualmente de uma pandemia de obesidade. Nas últimas três décadas, a prevalência mundial de obesidade aumentou 27,5% em adultos e 47,1% em crianças no mundo todo(1). Em 2013, no mundo, 36,9% dos homens e 38% das mulheres preencheram diagnóstico de excesso de peso(2). A definição mais utilizada emprega o índice de massa corpórea (IMC), calculado pela divisão do peso (em quilogramas) pelo quadrado da altura (em metros)(3). O sobrepeso é caracterizado quando o IMC fica entre 25 e 29,9 kg/m² e a obesidade quando o IMC é igual ou supera 30 kg/m²(4). A obesidade é classificada como classe 1 (IMC entre 30 e 34,99 kg/m²), classe 2 (entre 35 e 39,99 kg/m²), classe 3 (entre 40 e 49,99 kg/m²)(5) e super obesidade (IMC maior ou igual 50 kg/m²)(6).

Mesmo apresentando aumento na prevalência mundial, as opções de tratamento são escassas e os índices de falha são elevados. Além disso, os pacientes que apresentam bons resultados iniciais com os tratamentos disponíveis apresentam muitas vezes recuperação do peso perdido. Mudanças de estilo de vida com dieta e atividade física, psicoterapia, medicamentos e cirurgia bariátrica são as principais formas de tratamento. A intervenção no estilo de vida leva a uma perda de peso de 3% a 5% do peso total e a associação da farmacoterapia, de cerca de 5% a 10%(7). Recentemente, novas medicações têm demonstrado reduções de aproximadamente 20% do peso inicial em 72 semanas (8). Nos casos mais graves o tratamento cirúrgico mostra-se mais eficaz e portanto, tem se tornado o tratamento de escolha dos pacientes com obesidade classes 2 e 3(9).

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da obesidade teve seu início há mais de meio século, com estudos experimentais em cães submetidos a diferentes tipos de desvios intestinais. Essas alterações provocavam perda de peso intensa pela diminuição da absorção de nutrientes, sem comprometer

a vida do animal. Em 1954, Kremen *et al.*(10) publicaram os resultados em animais, além da observação de que, pacientes com várias derivações de parte do intestino delgado perderam peso, mesmo com ingestão calórica preservada ou aumentada(10). Assim, foi nominada a cirurgia bariátrica (CB), a partir das raízes gregas *baros* (peso) e *iatrein* (tratamento).

Em 1963, Payne *et al.*(11) realizaram o primeiro procedimento cirúrgico em pacientes com obesidade, a derivação jejunocólica, um procedimento que promove unicamente uma má-absorção, que foi rapidamente modificado em derivação jejunoileal para diminuir a intensidade da diarreia, mas ainda assim sujeito a numerosas complicações, por vezes fatais(11).

A experiência com cirurgias que promovem puramente uma má-absorção levou os investigadores a considerarem a associação de um procedimento que levasse a restrição, a fim de obter a máxima perda de peso sustentável. A restrição resultaria em limitação alimentar e saciedade precoce, enquanto a má-absorção resultaria em diminuição da absorção de nutrientes(12).

Em 1967, Mason observou perda e manutenção do peso perdido em pacientes com gastrectomia parcial pela técnica de Billroth II. Então, ele desenvolveu um procedimento simples de derivação gástrica isolando cirurgicamente uma porção do estômago juntamente com uma gastrojejunostomia em alça retrocólica. Foi a primeira CB do tipo mista (com restrição e má-absorção) a ser relatada, que posteriormente foi modificada por outros cirurgiões(13, 14).

Abordagens laparoscópicas foram iniciadas na metade dos anos 1990, incluindo as cirurgias mais realizadas na atualidade, tais como a derivação gastrojejunal em Y de Roux (DGYR) e, alguns anos depois, a gastrectomia vertical (GV, também chamada de *sleeve* devido à conformação do estômago operado semelhante a uma manga de camisa), com vantagens em relação às cirurgias abertas, como menor desconforto pós-operatório (PO), recuperação mais rápida para as atividades habituais e redução da ocorrência de hérnias incisionais(15, 16).

Em 2014, um formulário de pesquisa realizado pela *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders* (IFSO) avaliando o número e o tipo de procedimentos bariátricos cirúrgicos e endoluminais (como por exemplo, o balão intragástrico), foi enviado para o endereço eletrônico dos associados de todas as sociedades federadas. O número total de procedimentos obtido foi de 579.517 (97,6%) operações e 14.725 (2,4%) procedimentos endoluminais. O procedimento mais comum no mundo foi a GV que atingiu 45,9%, seguida da DGYR com 39,6% e da banda gástrica ajustável com 7,4%(17).

Esses números são crescentes devido à eficácia na redução de peso, além de um melhor controle das comorbidades, tais como diabetes melito tipo 2 (DM2) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Os pacientes com obesidade classe 2 e 3 submetidos à CB têm menores taxas de mortalidade a longo prazo em comparação com controles pareados não submetidos à cirurgia(18).

A DGYR compreende a construção de uma pequena bolsa gástrica que é então conectada a um segmento distal do intestino delgado (alça alimentar com comprimento de cerca de 100 cm e alça biliopancreática de aproximadamente 70 cm). O remanescente do estômago é deixado *in situ*, mas é desconectado do fluxo alimentar. Reconecta-se a alça alimentar (ou de Roux) na anastomose jejunojejunal com o final da alça digestiva ou biliopancreática. O componente restritivo baseia-se na pequena bolsa, bem como na anastomose estreita que liga a bolsa gástrica ao jejuno, conforme ilustrado na Figura 1(19).

Figura 1 - Ilustração da técnica Derivação Gástrica em Y de Roux



Fonte: modificada de Mancini et al. (16)

As modificações anatômicas e fisiológicas causadas pela DGYR estão relacionadas com um esvaziamento gástrico acelerado, que sabidamente interfere na resposta glicêmica pós-prandial, muitas vezes com picos de hiperglicemias mais precoces e hipoglicemias mais tardias em pacientes com e sem DM2(20).

Remissão de DM2

A prevalência de DM2 tem crescido no mundo todo, tanto nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento, acompanhando a diminuição da atividade física e o aumento da obesidade(21). Cerca de 90% de todas as pessoas com DM2 apresentam sobrepeso ou obesidade. O ganho de peso aumenta o risco de ter a doença, especialmente em idade precoce, em pessoas com histórico familiar de DM2, com obesidade abdominal ou que tiveram mães com antecedente de diabetes gestacional(22).

Embora as modificações intensivas do estilo de vida, com perda de peso induzida pela dieta, atividade física e tratamento farmacológico, possam resultar em bom controle e até mesmo remissão de DM2, a maioria dos pacientes tem dificuldade em manter um controle sustentado da glicemia(23). Além disso, em alguns casos, a intensificação da terapia medicamentosa pode levar a algumas complicações, como hipoglicemia e ganho de peso(24).

Portanto, o tratamento cirúrgico tem sido altamente recomendado para pacientes com obesidade classe 2 ou 3 e DM2. A CB pode estar associada à remissão da doença. O número de pacientes estudado por longo prazo com sobrepeso e obesidade classe 1 são escassos(25).

Segundo dados do estudo *The Swedish Obese Subjects (SOS)*, 260 de 2037 pacientes do grupo controle e 343 de 2010 pacientes submetidos a cirurgias bariátricas (gastroplastia vertical [cirurgia de Mason], banda gástrica e DGYR) tinham DM2 no início do estudo. Foi considerado como remissão a medida de glicemia de jejum (GJ) <110 mg/dl. Em dois anos, uma maior proporção de pessoas no grupo cirúrgico estava em remissão comparado ao grupo controle (72,3% versus 16,4%). Após 15 anos de seguimento, a proporção de pacientes no grupo cirúrgico em remissão diminuiu para 30,4%, uma taxa de remissão que ainda foi superior em relação aos pacientes do grupo controle(26).

O estudo *Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently* (STAMPEDE) com 150 pacientes, teve como desfecho primário o nível de hemoglobina glicada (HbA1c) $\leq 6,0\%$, com ou sem o uso de medicamentos hipoglicemiantes. Em cinco anos, esse desfecho foi alcançado por 5% dos 38 pacientes que receberam terapia medicamentosa em comparação com 29% de 49 submetidos a DGYR e 23% de 47 submetidos a GV(27).

O estudo CROSSROADS comparou 15 pacientes submetido a DGYR com um grupo intensivo de 17 que sofreu intervenção medicamentosa e mudanças intensivas do estilo de vida (MIEV), ambos com DM2. A remissão considerada foi um nível de HbA1c $< 6,0\%$ sem medicação por pelo menos um ano, que foi observada em 60% no grupo DGYR contra 5,9% no grupo MIEV. No entanto, ao final do estudo o nível de HbA1c não foi estatisticamente diferente entre os grupos(28).

Os estudos descritos acima não consideram os critérios atuais de remissão recomendados pela *American Diabetes Association* (ADA), já que estes estão em constante evolução. Em 2009, Buse *et al.*(29) emitiram uma declaração considerando dois tipos de remissão para o DM2, a parcial e a completa, baseados em valores de HbA1c e glicemia de jejum com um intervalo mínimo de um ano na ausência de terapia farmacológica ou procedimento em andamento. A remissão parcial foi estabelecida com valores de HbA1c entre 5,7% e 6,5% e GJ entre 100 e 125 mg/dl, enquanto a completa, com valores de HbA1c $< 5,7\%$ e GJ < 100 mg/dl com as mesmas condições de tempo e tratamento(29).

Devido às novas formas de tratamento, a melhora sustentada dos níveis de glicose na faixa normal levou a uma reavaliação da terminologia e definições que podem orientar as discussões atuais e pesquisas futuras no gerenciamento de tais transições na glicemia. Para atualização do assunto, um grupo internacional de especialistas foi convocado pela ADA para propor e definir uma nomenclatura e especificar os métodos a serem utilizados, a fim de apoiar futuras orientações clínicas. A partir deste encontro, em 2021, um novo consenso foi publicado por Riddle *et al.*(30).

Para se atingir a remissão de acordo com o relatório, é necessária uma HbA1c $< 6,5\%$ após 3 meses da suspensão da terapia hipoglicemiante, com algumas peculiaridades relacionadas ao tipo de intervenção e fatores temporais, conforme demonstrado na Tabela 1(30).

Tabela 1 - Intervenções e fatores temporais na determinação da remissão de diabetes melito tipo 2 segundo a ADA

Tipo de Intervenção*	Intervalo para a medição da HbA1c que determinam com segurança a resposta	Revisão da manutenção da remissão com HbA1c
Farmacoterapia	Pelo menos 3 meses após a cessação desta intervenção	Não mais frequentemente do que a cada 3 meses nem menos frequente do que anualmente
Cirurgia	Pelo menos 3 meses após o procedimento e 3 meses após a interrupção de qualquer farmacoterapia	
Estilo de vida	Pelo menos 6 meses após o início desta intervenção e 3 meses após a interrupção de qualquer farmacoterapia	

Fonte: Riddle *et al.*(30) *Nota: a documentação da remissão deve incluir uma medição de HbA1c imediatamente antes da intervenção. ADA: *American Diabetes Association*; HbA1c: hemoglobina glicada.

De acordo com os autores, valores de GJ ou 2 horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75 g são critérios secundários. O primeiro tem como desvantagens a necessidade de jejum noturno e a variação significativa entre as medições repetidas. O segundo tem a dificuldade para a realização do teste e especificamente para as intervenções cirúrgicas metabólicas, ainda pode haver confusão na interpretação do teste, devido a alteração no padrão usual de resposta glicêmica à glicose oral. Além disso, a ocorrência da síndrome de *dumping* é comum após o TOTG em pacientes operados pela técnica de DGYR(30).

É importante destacar que vários fatores podem afetar as medições de HbA1c, incluindo uma variante da hemoglobina, diferentes taxas de glicação ou alterações na sobrevivência dos eritrócitos que podem ocorrer em vários estados de doença. Informações sobre quais métodos são afetados por hemoglobinas variantes podem ser encontradas no sítio da Internet <http://ngsp.org/interf.asp>, da *National Glycohemoglobin Standardization Program*(31, 32). Portanto, pode haver discrepância quando são comparados os valores de HbA1c e glicemia média em alguns indivíduos. Nestes casos, a medição das concentrações médias de glicose em 24 horas por MCG foi proposta como uma alternativa(30).

A variabilidade glicêmica (VG) pode ser útil como um preditor de longo prazo da remissão do DM2, principalmente em indivíduos submetidos a CB. Além de reconfirmar o diagnóstico de remissão, pode predizer o resultado em longo prazo nestes pacientes. Pacientes

mais jovens, com menor tempo de diagnóstico de DM2 e ausência do uso de insulina previamente à CB são fatores favoráveis para a remissão, mas a baixa VG encontrada após 18 a 24 meses de PO nos pacientes do estudo de Ramos-Leví *et al.*(33) foi um preditor ainda melhor em pacientes acompanhados por pelo menos cinco anos após a realização da DGYR ou derivação biliopancreática pela técnica de Scopinaro(33).

Variabilidade glicêmica

O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) mostrou que o tratamento intensivo do DM pode aumentar o risco de hipoglicemia grave, que não é completamente explicado por diferenças nos valores de HbA1c. A hipoglicemia foi a principal complicação quando o alvo de glicose desejado foi atingido no grupo intensivo(34). Em um estudo de Kilpatrick *et al.*(35) usando dados do DCCT, a VG foi preditora independente de hipoglicemia, assim como a média da glicemia obtida, mostrando superioridade em relação à HbA1c em prever episódios futuros de hipoglicemia(35). Tanto a amplitude quanto o momento das flutuações da glicose no sangue contribuem para os riscos de hipoglicemia e de hiperglicemia associados ao DM(36).

O desvio padrão (DP), o coeficiente de variação percentual (CV) e a amplitude média de excursões de glicose (MAGE, do inglês *mean amplitude of glucose excursion*) obtidos pelo uso do MCG são amplamente utilizados a fim de quantificar a VG. O DP, apesar do uso frequente, tem a limitação de depender de uma distribuição normal de medidas de glicose, o que geralmente não acontece. O CV, que é o cálculo do DP dividido pela média, é mais vantajoso, pois torna as excursões hipoglicêmicas mais descritivas em relação ao DP isolado, por ser uma métrica em relação à média. Por exemplo, uma população com uma glicose média de 150 mg/dL e um DP de 60 teria um CV de 40%, ou seja, 40% de variação da média. Níveis estáveis de glicose são definidos como $CV \leq 36\%$ e níveis instáveis, como $CV > 36\%$ (37). Já a MAGE ilustra o conceito de uma medição de VG "desprovida de um componente de tempo", ou seja, concentrando-se apenas no intervalo de glicose no sangue mínimo a máximo, não considerando o tempo necessário para a glicose do sangue passar de um extremo a outro(38). Ela foi projetada para capturar as excursões glicêmicas relacionadas às refeições(36).

Outra métrica utilizada na avaliação da VG é o "tempo no alvo" ((TA), que se refere ao tempo gasto em minutos ou em porcentagem de um total de 24 horas na faixa, geralmente entre

70 e 180 mg/dl, de glicose intersticial de um indivíduo. Porém a avaliação isolada do TA não é suficiente. É necessário quantificar os tempos abaixo e acima do TA com intervalos interquartis(39).

A prática clínica e os tratamentos propostos para a remissão de DM2 precisam provar sua eficácia com resultados que refletem os dois parâmetros fundamentais do controle: HbA1c e risco de hipoglicemia. Para isso, outras formas para a avaliação glicêmica vêm sendo pesquisadas nos últimos anos(40).

Poucos estudos foram publicados com foco na detecção de hipoglicemia clinicamente relevante após DGYR(41, 42). Essa avaliação pode ser feita por meio de medições de glicemia capilar pontuais ou testes provocativos, como o TOTG ou o teste de refeição mista (TRM)(42).

Pesquisas mostraram que hipoglicemias acontecem mais frequentemente no TOTG em pacientes operados mesmo na ausência de sintomas sugestivos, tornando a precisão diagnóstica deste teste muito baixa(40, 42). Além disso, o TOTG apresenta alta incidência de efeitos adversos em pacientes submetidos à CB(43).

Por outro lado, o TRM foi desenvolvido como uma alternativa ao TOTG, entendendo-se que simularia uma situação mais real com a adição de outros macronutrientes, como proteína e gordura, além de carboidrato. Não existe uma padronização na composição de macronutrientes no TRM entre os estudos. Alguns pesquisadores usaram suco de laranja, torradas com geleia e outros usaram *muffins* ou outros alimentos sólidos, o que torna sua validação para pesquisa mais difícil. Porém, parece ser um teste de estimulação mais promissor e fisiológico para a detecção de hipoglicemia no PO de DGYR quando comparado ao TOTG, principalmente se normatizado(44-46).

Em uma revisão narrativa sobre os efeitos metabólicos do TOTG em comparação com o TRM publicada recentemente apenas um estudo mais recente utilizou um suplemento alimentar pronto com composição específica de macronutrientes com o intuito de padronizar o teste(47).

Mais recentemente, o uso do MCG foi introduzido nas pesquisas com esses pacientes. Em um estudo com pacientes submetidos à DGYR, foram vistos episódios de hipoglicemia (glicose <55 mg/dL) em 75% dos pacientes, além de episódios de hipoglicemia noturna em 38% dos pacientes, enquanto o TRM indicou hipoglicemia em apenas 29% dos pacientes(48). Portanto, o MCG pode ser considerado uma opção no diagnóstico de hipoglicemia após DGYR e ter um papel na avaliação padrão do tratamento de DM2, já que é a forma mais adequada em

avaliar a hipoglicemia pós-DGYR em circunstâncias da vida real. A não adesão do paciente às recomendações dietéticas pode ser uma causa importante de hipoglicemia(48).

Atualmente novos aparelhos de monitoramento da glicemia foram introduzidos na prática clínica, como o monitor contínuo de glicose escaneado intermitentemente *FreeStyle Libre* (FSL) (*Abbott Diabetes Care*, California, Estados Unidos da América). É uma alternativa útil e menos onerosa em relação à monitorização padrão. Este sistema é uma forma não cega de avaliação da glicose intersticial, composto por dois componentes: um sensor de glicose, que é inserido na região superior e posterior do braço do usuário, e um dispositivo de leitura ou, simplesmente, leitor. O sensor apresenta um filamento imerso no fluido intersticial, que incorpora a enzima glicose oxidase. Esta enzima catalisa uma reação com a glicose, produzindo peróxido de hidrogênio. Os eletrodos localizados no sensor detectam o peróxido de hidrogênio gerado e seu nível se correlaciona com a concentração de glicose intersticial. A reação eletroquímica produz uma corrente elétrica mensurável, diretamente proporcional à concentração de glicose(49). Quando o leitor é aproximado ao sensor, este transmite o nível de glicose atual e um gráfico de tendência de até 8 horas para o leitor. Ele também funciona como um glicosímetro com tiras para glicose e cetona. Sua calibração é realizada na fábrica. O sensor tem duração de até 14 dias(37). Possui algumas limitações, como a incapacidade de configurar alarmes para níveis altos ou baixos da glicose intersticial, assim como com a ponta de dedo e as medições são visualizadas apenas quando o usuário do dispositivo escolhe fazer uma leitura(37, 50).

Diferentes marcadores bioquímicos são capazes de avaliar a VG em função do tempo decorrido. Alguns dependem de um tempo longo, a partir de mudanças em meses, como a HbA1c; outros de um curto intervalo, de dias, como o 1,5-anidroglicitol (1,5-AG), a frutossamina e a albumina glicada(38).

A glicação não enzimática de proteínas é um processo conhecido por ocorrer na fisiologia normal com duas etapas: uma reação química inicial reversível e uma segunda irreversível. A maioria dos organismos desenvolveu mecanismos de reconhecimento e descarte destes últimos, conhecidos como produtos de glicação avançada (AGEs, *Advanced Glycation End products*(51). Os AGEs estão presentes em diversos mecanismos patogênicos, incluindo envelhecimento, doenças renais crônicas, diabete e suas complicações. Foi demonstrado que eles desempenham papel importante nas doenças cardiovasculares. Eles agem diretamente ou indiretamente através dos seus receptores. A redução dos AGEs ou o bloqueio do seu receptor pode prevenir a calcificação vascular diabética e atenuar a formação de placas(52).

Entre as proteínas glicadas de interesse no estudo das alterações glicêmicas, há mais de 40 anos, a HbA1c foi identificada em pessoas com diabete(51). A concentração de HbA1c, formada pela ligação não enzimática da glicose à hemoglobina, reflete o nível médio de glicose nas 8 a 12 semanas anteriores. Este é o período da vida total de um eritrócito. A relação entre a glicemia média e a HbA1c foi sugerida por estudos antigos que usaram uma variedade de medidas de concentrações plasmáticas e capilares de pacientes ambulatoriais e internados(53).

O 1,5-AG é um monossacarídeo presente nos alimentos que é filtrado nos glomérulos e absorvido pelo túbulo proximal. A afinidade da glicose dos túbulos proximais é maior que a afinidade para 1,5-AG. Por essa razão, no estado hiperglicêmico, quando a glicosúria ocorre, a reabsorção de 1,5-AG diminui e ele é excretado na urina. Assim, o nível plasmático de 1,5-AG é inversamente proporcional ao nível de glicose no sangue dos últimos dez a 14 dias(54).

A frutossamina sérica é uma glicoproteína que resulta da ligação covalente entre um açúcar (como glicose ou frutose) e proteínas séricas totais, principalmente albumina, formando assim as cetoaminas. O termo frutossamina inclui todas as proteínas glicadas. Os valores séricos de frutossamina refletem as concentrações médias de glicemia nas duas a três semanas anteriores e podem ser usados clinicamente como um marcador de mudanças recentes no controle glicêmico. A albumina glicada também é um marcador de curto prazo. Tanto a frutossamina quanto a albumina glicada não são afetadas pelas características dos eritrócitos ou da hemoglobina como a HbA1c(54).

Achados em pacientes operados: síndrome de *dumping*, hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial não insulinoma e variabilidade glicêmica

Em pacientes submetidos à DGYR, a prevalência da síndrome de *dumping* pode chegar até 80 a 90% dos casos(55). Existem dois tipos de síndrome de *dumping*, a precoce e a tardia. A tardia é também conhecida como hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial e mais recentemente, como *post-bariatric hypoglycemia* (PBH), ou em português, hipoglicemia após CB, sendo citada em diversos artigos(56). A maioria dos pacientes apresenta *dumping* precoce, cerca de 30% têm a forma tardia e apenas uma minoria reporta sintomas de ambos(55, 56).

A síndrome de *dumping* precoce ocorre dentro da primeira hora após uma refeição como resultado do rápido esvaziamento dos nutrientes para o intestino delgado, causando assim um

movimento de fluido impulsionado osmoticamente dos componentes intravasculares para o lúmen intestinal. A distensão intestinal induzida e a diminuição do volume sanguíneo circulante resultam em sintomas gastrointestinais, incluindo dor abdominal, borborigmos e náuseas, e em sintomas vasomotores, incluindo fadiga, rubor facial e palpitações(57).

A síndrome de *dumping* tardia ocorre dentro de uma a três horas após uma refeição como resultado de uma resposta hipoglicêmica induzida por hiperinsulinemia. O trânsito rápido de glicose no intestino delgado provoca uma liberação importante dos hormônios peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) que estimulam uma secreção de insulina exagerada causando hipoglicemia reativa, agravada pela inibição do glucagon pelo GLP-1(57, 58). Essa hipoglicemia reativa é caracterizada por sintomas autonômicos, como tremor, sudorese e palpitação, e sintomas neuroglicopênicos, incluindo confusão, incapacidade de concentração e níveis alterados de consciência(59).

Os sintomas no *dumping* precoce e tardio estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 - Quadro clínico da síndrome de dumping precoce e tardia

	Síndrome de <i>dumping</i> Precoce	Síndrome de <i>dumping</i> Tardia
Início após refeição	10 a 30 minutos	1 a 3 horas
Sintomas	Sintomas vasomotores: Taquicardia, hipotensão, síncope, sudorese, palidez. Sintomas abdominais: Plenitude, diarreia, náusea, vômito, cólicas abdominais, borborigmos, edema.	Sintomas de hipoglicemia: Tontura, sudorese, tremor, fadiga, fome, confusão, irritabilidade, comportamento anormal, distúrbios visuais, dificuldades de fala, convulsões, perda de consciência, coma.
Tratamento	Evitar carboidratos simples. Preferir alimentos ricos em fibra, carboidratos complexos, ricos em proteínas. Refeições pequenas e fracionadas. Não ingerir líquidos durante refeições.	As mesmas orientações alimentares da síndrome de <i>dumping</i> precoce. Medicamentos: nifedipina, acarbose, diazóxido ou octreotide. Revisar cirurgia.

Fonte: Adaptado de Nielsen *et al*(57).

Questionários de autoavaliação foram validados, entre eles o *Dumping Syndrome Rating Scale* (DSRS), a Escala de Avaliação da Síndrome de Dumping, uma escala de avaliação para indivíduos submetidos à DGYR especificamente e o *Post Gastrectomy Syndrome Assessment Scale* (PGSAS-45), a Escala de Avaliação da Síndrome Pós-Gastrectomia, uma escala de avaliação da síndrome pós-gastrectomia em geral, não somente relacionados à CB(60, 61).

No DSRS, mais específico para DGYR, uma alta proporção dos entrevistados não relatou nenhum sintoma que os afetasse negativamente. No entanto, 12% afirmaram problemas muito graves em relação à fadiga após a refeição e cerca de 50% deles ficaram tão cansados que precisavam deitar-se. Quase 7% relataram problemas graves por causa de náusea e 6% por síncope(60).

Em relação à VG, na literatura, alguns autores a descreveram em pacientes operados e obtiveram diferenças em relação a pacientes sem ou com DM2 ou com DM2 que não foram submetidos à CB. Nosso *et al.*(20) avaliou a VG e o estresse oxidativo em pacientes que obtiveram remissão parcial ou completa do DM2 após CB (DGYR e GV). Vinte e dois pacientes em remissão após cirurgia foram comparados com 22 controles saudáveis, pareados com idade, sexo e IMC. Foram realizados TOTG, MCG e coleta de urina de 24 horas para dosagem de 8-isoprostaglandina F_{2α} (8-isoPGF_{2α}), um marcador de estresse oxidativo. A resposta de glicemia e insulina durante o TOTG foi significativamente diferente em indivíduos com DM2 em relação ao grupo controle, além de todas as medidas do MCG avaliadas, tais como DP, CV e MAGE, que foram maiores nos pacientes em remissão do DM2 do que nos controles. A excreção do 8-isoPGF_{2α} também foi significativamente maior nos pacientes em remissão do DM2 do que nos controles(20).

Outros pesquisadores também estudaram a VG em pacientes operados. Nielsen *et al.*(62) avaliou a interação entre VG e tipos de dietas. A dieta baixa em carboidratos reduziu a média da glicose intersticial determinada pelo MCG em comparação com a dieta convencional. A análise dos resultados obtidos confirmou que o nível baixo de glicose no sangue (por exemplo, a frequência e amplitude dos eventos hipoglicêmicos) é o parâmetro mais confiável relacionado ao desenvolvimento de hipoglicemia sintomática nestes pacientes, com sensibilidade de 91% e especificidade de 77%(62).

Outro estudo usou o MCG por quatro dias em três grupos de dez indivíduos cada: um grupo de pacientes submetido à DGYR que apresentava sintomas pós-prandiais compatíveis com hipoglicemia leve, outro grupo com pacientes diabéticos não operados e outro com indivíduos saudáveis. O valor máximo de glicemia intersticial, DP e MAGE foi

significativamente maior nos operados e nos pacientes com DM2 sem cirurgia em relação ao grupo controle. O tempo para atingir o pico pós-prandial foi significativamente menor em pacientes operados quando comparados com pacientes com DM2 não submetidos à CB (42 *versus* 82 minutos, respectivamente), assim como as taxas de aumento de glicose até o pico (2,4 *versus* 1,2 mg/mL/min). A hipoglicemia verdadeira (considerada na pesquisa como glicose <60 mg/dL) foi rara; os sintomas provavelmente estavam mais relacionados à velocidade de redução da glicose intersticial do que ao nível de glicose obtido. Metade dos pacientes operados, principalmente aqueles que tinham DM2 antes da cirurgia, tinham concentrações de glicose pós-prandial acima de 200 mg/dL (máximo de 306 mg/dL), em contraste com as concentrações normais de glicose no estado de jejum e duas horas pós-refeição(63).

Justificativa

Esse estudo foi desenhado para caracterizar o perfil de comportamento da glicose em pacientes com DM2 submetidos à DGYR e comparar as técnicas de detecção do MCG com os exames de GJ e HbA1c.

Com o maior número de procedimentos cirúrgicos para o tratamento de obesidade moderada a grave e do DM2, nos deparamos com pacientes apresentando comportamentos glicêmicos diferentes do habitual. O retorno de medicações antidiabéticas se torna um desafio diante de um paciente com grande VG, apresentando níveis altíssimos de glicose pós-prandial com evolução rápida para valores abaixo do normal, ou seja, com um decaimento rápido, muitas vezes apresentando sintomas.

Hipótese

A hipótese primária do estudo é que a VG de pacientes submetidos à DGYR é maior do que a observada em pacientes sem tratamento cirúrgico, independente de ter DM2 previamente à cirurgia.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Avaliar a VG usando o MCG antes e após a DGYR.

Objetivo secundário

Correlacionar VG com a remissão de DM2 após DGYR segundo os critérios diagnósticos de DM2 da ADA.

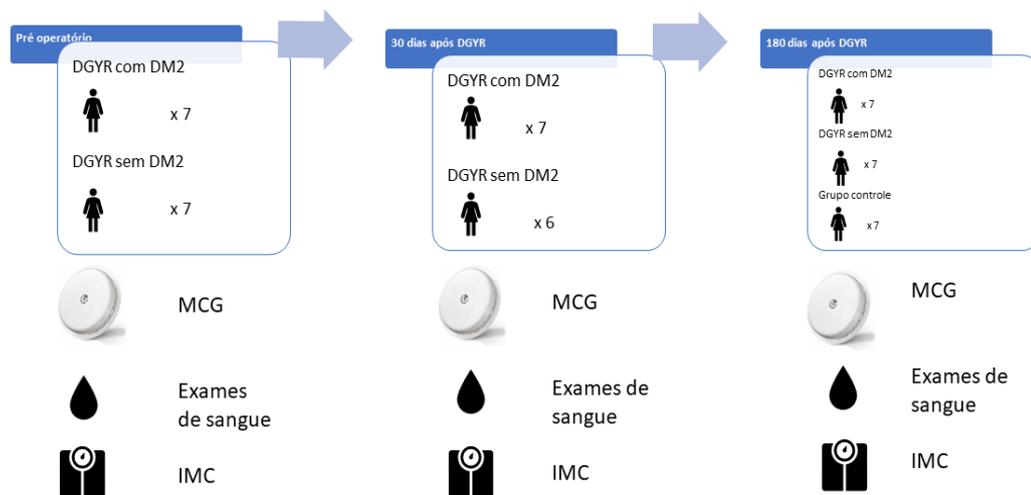
MATERIAIS E MÉTODOS

População estudada

Trata-se de um estudo experimental prospectivo, de centro único, realizado no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IC-HCFMUSP). Quatorze pacientes com indicação para a CB com obesidade classe 2 ou 3 (IMC ≥ 35 kg/m²) foram divididos de acordo com a presença ou ausência de diagnóstico de DM2 antes da cirurgia com metade dos integrantes em cada grupo. Um grupo controle (GC) foi criado com 7 pacientes composto por indivíduos sem DM2, pareados por sexo, idade e IMC alcançado após seis meses de cirurgia do grupo com DM2.

A história clínica, a idade, o peso, a estatura e as medicações antidiabéticas de uso rotineiro foram documentadas antes e após a cirurgia, nos tempos 1 e 6 meses para os 14 pacientes submetidos à DGYR e em um único momento no GC (Figura 2).

Figura 2 - Desenho do estudo



DGYR: derivação gástrica em Y de Roux, DM2: diabetes melito tipo 2, IMC: índice de massa corpórea, MCG: monitor contínuo de glicose. Grupo controle: indivíduos pareados com sexo, IMC e idade dos pacientes do grupo com DM2 alcançado na avaliação após seis meses da DGYR.

Além dos dados clínicos, foram colhidas amostras de sangue após jejum de 12 horas, incluindo: glicemia, insulina, peptídeo C, nível de HbA1c, perfil lipídico, enzimas hepáticas, proteína C reativa, ácido úrico, hemoglobina, ferritina, creatinina e hormônio tireostimulante (TSH) medidos por diferentes métodos nos mesmos tempos, pré-operatório, um e seis meses de PO, conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3 - Exames realizados com métodos específicos, valores de referências e local de processamento

Exame	Método	Referência	Laboratório
Colesterol total	Enzimático colorimétrico	Maior de 20 anos, com ou sem jejum de 12 horas: Abaixo de 190 mg/dl	Divisão de Laboratório Geral – HC FMUSP
LDL-colesterol	Fórmula de Martin e colaboradores	Acima de 20 anos, com ou sem jejum de 12 horas: Entre 100 a 129 mg/dl	Divisão de Laboratório Geral – HC FMUSP
HDL-colesterol	Enzimático colorimétrico	Fator de risco importante para doenças cardíacas: <40 mg/dl	Divisão de Laboratório Geral – HC FMUSP
Triglicerídeos	Enzimático colorimétrico	Maior de 20 anos: Com jejum de 12 horas: Abaixo de 150 mg/dl	Divisão de Laboratório Geral – HC FMUSP
Glicemia	Enzimático - Hexoquinase	< 126 mg/dl	Divisão de Laboratório Geral – HC FMUSP
Insulina	Quimioluminométrico AL	Homens: 3,6 a 36,8 µU/ml Mulheres: 2,3 a 20,9 µU/ml	Laboratório de Hormônios e Genética Molecular da Disciplina de Endocrinologia
Hemoglobina glicada (HbA1c)	HPLC (CLAE) – Certificado por NGSP-EUA	4,1 a 6,0%	Divisão de Laboratório Geral – HC FMUSP
Peptídeo C	Quimioluminométrico AL	0,8 a 5,2 ng/ml	Laboratório de Hormônios e Genética Molecular da Disciplina de Endocrinologia

Exame	Método	Referência	Laboratório
Ácido úrico	Enzimático colorimétrico	Homens: 3,7 a 7,7 mg/dl Mulheres: 2,5 a 6,2 mg/dl	Divisão de Laboratório Geral – HC FMUSP
Hemoglobina	Automatizado/ Microscopia	11,5 a 15,5 g/dl	Divisão de Laboratório Geral – HC FMUSP
Ferritina	Imunoensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA)	Homens: 21,81 a 274,66 ng/ml Mulheres: 4,63 a 204 ng/mL	Divisão de Laboratório Geral – HC FMUSP
Aspartato Aminotransferase (AST/TGO)	Enzimático	5 a 34 U/l	Divisão de Laboratório Geral – HC FMUSP
Alanina Aminotransferase (ALT/TGP)	Enzimático	Até 55 U/l	Divisão de Laboratório Geral – HC FMUSP
Creatinina	Cinético Colorimétrico	Homens: 0,72 a 1,25 mg/dl Mulheres: 0,57 a 1,11 mg/dl	Divisão de Laboratório Geral – HC FMUSP
Hormônio Tireoestimulante (TSH)	Quimioluminométrico AL	0,35 a 4,94 μ UI/ml	Divisão de Laboratório Geral – HC FMUSP
Frutosamina	Colorimétrico	205 a 285 μ mol/l	Divisão de Laboratório Geral – HC FMUSP

AL: ensaios Abbott – Alinity, EUA: Estados Unidos da América, HC FMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HPLC ou CLAE: *High Performance Liquid Chromathography* ou Cromatografia de Alta Eficiência, NGSP: Programa Nacional de Padronização da Hemoglobina Glicada.

Um questionário validado para avaliar a ocorrência de síndrome de *dumping* precoce na última semana da avaliação, o DSRS, traduzido para o português, foi realizado durante as visitas nos pacientes operados e apenas uma vez com o grupo controle(60).

Para a comparação dos resultados obtidos pelo questionário entre os grupos, 15 perguntas foram feitas em relação aos sintomas gastrointestinais comuns ocorridos nos primeiros 30 minutos após uma refeição, tais como cansaço, palpitação, sudorese com sensação de calor, suores frios, vontade de deitar, diarreia, náusea ou vômitos, cólica abdominal, sensação de desmaio ou fraqueza; empachamento ou vômitos após beber líquidos, sendo 11

delas referindo-se à magnitude destes, classificada em uma escala Likert de sete pontos. A pontuação mais alta, com valor de sete pontos, denota os sintomas mais pronunciados e descritos como problemas muito graves pelo paciente e apenas um ponto para nenhum problema. Uma pontuação entre 1 e 7 pontos para cada uma das 11 perguntas foi calculada. As outras nove perguntas, incluídas no item 12, são relativas à frequência semanal dos mesmos sintomas, com nenhum problema somando um ponto e várias vezes ao dia, somando seis pontos. Uma última questão era relacionada aos alimentos evitados para aliviar sintomas gastrintestinais. Se positivo, o paciente recebia mais um ponto. Se esta questão era positiva, o paciente descrevia quais alimentos costumava evitar e quais os inconvenientes que ocorriam ao ingerir tal alimento. Portanto, era possível obter uma pontuação mínima de 20 e máxima de 132 pontos. O questionário DSRS completo está disponível no anexo A.

A fim de avaliar a VG, entre duas semanas antes ou duas semanas após completar o sexto mês, os pacientes submetidos à CB realizaram o TRM. Este teste foi feito com um suplemento nutricional oral, o *Ensure Plus*, Abbott, contendo 150 kcal em 100 ml, sendo 20 g de carboidratos, 6,3 g de proteínas e 4,9 g de gorduras totais (0,5 g de saturadas). Utilizamos a dosagem de 6 ml/kg até o máximo de 360 ml para cada teste. Os 360 ml, portanto, possuem 540 kcal no total com 72 g de carboidratos, 22,7 g de proteínas e 17,6 g de gorduras. Para pacientes a partir de 60 kg, a quantidade total de carboidrato se assemelha aos 75 g de glicose anidra no TOTG. Pacientes dos três grupos realizaram o teste. Eles iniciavam com um jejum de 12 horas. Durante o jejum outros exames foram colhidos além da insulina e da glicemia para a comparação com os exames realizados previamente à cirurgia e com os colhidos 30 dias de PO.

A monitorização contínua de glicose escaneada intermitentemente foi realizada com o monitor FSL nos 14 pacientes do grupo DGYR por até 14 dias nos mesmos tempos. O GC utilizou o FSL somente uma vez.

O projeto de estudo foi avaliado pelo vice-presidente da divisional de operações técnicas da *Abbott Diabetes Care*, situada em Alameda, Califórnia, nos Estados Unidos da América que aprovou a doação de 63 sensores e 21 leitores *FreeStyle Libre 14-day* em junho de 2018. A carta de aprovação está disponível no anexo B.

Em agosto de 2022 as amostras foram recebidas e a partir de então, os pacientes foram selecionados durante a internação na enfermaria de cirurgia bariátrica do IC-HCFMUSP. Após discussão sobre o tipo de CB seria realizada, o paciente era convidado pela pesquisadora para participar do estudo. Neste momento eles assinavam o termo de consentimento livre esclarecido

(anexo C). Todos os pacientes indicados para a DGYR tiveram a inserção do sensor do FSL durante a internação alguns dias antes do procedimento cirúrgico.

Durante toda a internação os pacientes recebiam uma dieta de muito baixa caloria padronizada pelo Departamento de Nutrição do HCFMUSP com 600 kcal por dia, para promover perda de peso antes da cirurgia a fim de minimizar o risco operatório.

As medicações orais hipoglicemiantes foram suspensas neste período e não mais reintroduzidas após a alta do paciente. As prescrições no hospital para os pacientes com DM2 continham apenas insulina. Caso o paciente já fizesse uso de regime basal/*bolus*, este esquema era mantido na prescrição, sendo ajustadas as doses de insulinas conforme as glicoses capilares realizadas a cada 6 horas. Pacientes que não faziam uso de insulina antes da internação ficaram com esquema de correção apenas com a insulina prandial (insulina regular 100 UI/ml) quando os valores superavam 180 mg/dl de glicose. A dieta restrita em calorias e com menor quantidade de carboidratos levou à possibilidade de suspensão dos medicamentos hipoglicemiantes nos indivíduos com DM2 durante a internação.

Durante os 14 dias de duração do sensor, os pacientes foram orientados a realizar medições frequentes e não ultrapassar 8 horas sem medição (tempo máximo de memória do sensor).

O sensor foi retirado na ocasião do encaminhamento do paciente para o centro cirúrgico ou após 14 dias de uso. É uma recomendação do fabricante remover o sensor antes de realizar ressonância magnética, tomografia computadorizada ou tratamento termoeletrico de alta frequência (diatermia), uma vez que o efeito dessas intervenções no desempenho do sistema FSL não foi avaliado(64), o que motivou a remoção do sensor antes do término da vida útil do sensor em alguns pacientes.

Todos os dados obtidos pelo FSL foram baixados pela pesquisadora usando o software *LibreView* (Newyu Inc., Orlando, FL, EUA) e transformados em arquivos de dados do programa Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA, EUA) para análise.

A VG foi analisada em relação aos componentes principais obtidos com o FSL: média de glicose intersticial, CV, indicador de gerenciamento de glicose (GMI), tempo no alvo (glicose entre 70 e 180 mg/dl) e tempo em intervalos acima e abaixo do alvo, todos em porcentagem durante 24 horas. Tempo abaixo do alvo definido como baixo (entre 70 e 54 mg/dl) e muito baixo (abaixo de 54 mg/dl), tempo acima definido como alto (entre 181 e 250 mg/dl) e muito alto (acima de 250 mg/dl).

Cálculo amostral

O cálculo amostral para a escolha de sete participantes em cada grupo foi feito através do site <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>(65) e baseado em dados obtidos do estudo de Hanaire *et al.*(63) com média de glicose intersticial de 112 mg/dl e DP de 17 para o grupo que foi submetido à CB e 139 mg/dl para o grupo controle com DM2 não submetidos à cirurgia. O resultado obtido foi 12 indivíduos, com seis para cada grupo, considerando dois grupos independentes com desfecho primário composto por dados contínuos, nível de significância de 5% e poder do teste de 80%.

Considerações éticas

O estudo foi realizado em conformidade com as diretrizes estabelecidas na Declaração de Helsinki e obedeceu, em todas as fases, aos preceitos da Resolução n.º 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde(66). A inclusão foi feita mediante assinatura antes de qualquer procedimento do estudo do TCLE aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), parecer n.º 3.520.765, após explicação sobre o conteúdo do protocolo diretamente ao paciente (anexo C). O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética n.º 17127119.0.0000.0068).

Definição de DM2

O critério de diagnóstico de DM2 foi baseado nos *Standards of Medical Care in Diabetes* de 2018 da ADA, como descrito no Quadro 1(67).

Quadro 1 - Critérios de diagnóstico de DM2 baseados nos *Standards of Medical Care in Diabetes* de 2018 da ADA

<p>Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl com jejum de 8 horas</p> <p>ou</p> <p>Glicemia pós-prandial de 2 horas ≥ 200 mg/dl durante o TOTG usando uma solução com 75 g de glicose anidra dissolvida em água, realizado conforme orientação da OMS</p> <p>ou</p> <p>HbA1c $\geq 6,5\%$, realizado em laboratório que utilize o certificado de padronização para confiabilidade no valor do exame do NGSP</p> <p>ou</p> <p>Em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, uma dosagem em qualquer momento do dia, com glicose ≥ 200 mg/dl.</p>
--

Fonte: ADA(67). ADA: *American Diabetes Association*, DM2: diabete melito tipo 2, HbA1c: hemoglobina glicada, NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*, OMS: Organização Mundial da Saúde, TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes que seriam submetidos à DGYR com ou sem DM2 com mais de 18 anos e IMC maior ou igual a 35 kg/m².

No grupo de pacientes com DM2, o diagnóstico era obtido por dados constando no prontuário de antecedente pessoal de DM2 ou exames realizados na Divisão do Laboratório Geral – HCFMUSP compatível com os critérios diagnósticos de DM2 baseados nos *Standards of Medical Care in Diabetes* de 2018 da ADA ou história de uso de antidiabético oral ou injetável.

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão eram compostos por: gestação, distúrbios psiquiátricos, tais como demência, psicose, depressão severa, abuso de álcool e drogas nos últimos 12 meses, diagnóstico de neoplasia maligna nos últimos cinco anos, anemia definida como hemoglobina

<9 g/dl em mulheres e <11 g/dl em homens, insuficiência renal aguda ou crônica grave, insuficiência cardíaca ou hepática. A presença de doenças que alteram o volume intersticial, causando edema foi critério de exclusão, porque pode alterar a acurácia da glicose intersticial.

Foi critério de exclusão nos grupos cirúrgicos a presença de qualquer contraindicação para a realização da CB.

Pacientes com incapacidade de compreender os riscos e benefícios do estudo.

Pacientes com peptídeo C coletado antes da CB menor 0,6 ng/ml.

Pacientes em uso de qualquer medicamento que interfira no nível de glicose durante o uso do MCG.

Paciente com histórico de cirurgia gastrointestinal no grupo GC.

Cirurgia

Todos os 14 pacientes do grupo DGYR foram submetidos ao procedimento por via laparoscópica pelo grupo de Cirurgia da Obesidade da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) com técnica padronizada.

Na DGYR, cirurgia do tipo mista, o cirurgião cria uma bolsa gástrica de 15 a 50 mL, excluindo do trânsito de nutrientes todo o restante do estômago, o duodeno e o jejuno proximal. Uma alça jejunal isolada “em Y” é anastomosada na pequena bolsa. O tamanho desta alça, do jejuno proximal excluído e da bolsa gástrica foi padronizado em 100 cm.

O grupo controle não foi submetido à cirurgia.

Pós-operatório

Todos os sete pacientes do grupo DGYR com DM2 foram reavaliados idealmente no 30º dia de PO, sendo aceito entre o 20º e 40º dias na ausência de medicações hipoglicemiantes,

as quais foram suspensas logo após a cirurgia. Na terceira avaliação, os pacientes que mantinham sem o uso de medicações para o DM2, eram avaliados idealmente no 180º dia de PO, sendo aceito entre 160º e 200º dias.

Análise dos dados e estatística

A análise dos dados considera todas as informações obtidas com o sistema FSL, os testes laboratoriais e exame físico realizado nas avaliações.

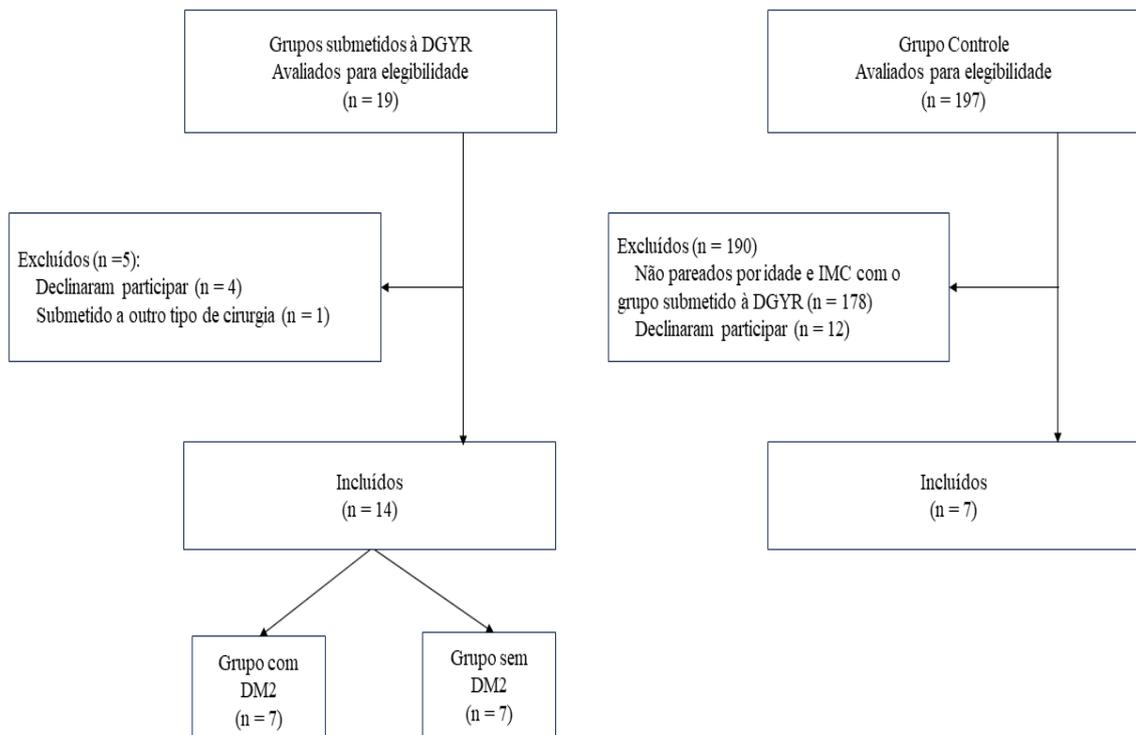
Dados contínuos foram expressos como média e desvio padrão ou como mediana e intervalo interquartil de acordo com a normalidade dos dados; variáveis categóricas foram expressas como porcentagens. Para as análises estatísticas, utilizamos os testes de Shapiro-Wilk e Levene para testar os pressupostos de normalidade e homogeneidade, respectivamente. Para as análises onde apenas dois grupos experimentais eram testados, foram realizados os testes t de Student e o de Wilcoxon. Para as análises onde três grupos estatísticos eram comparados, foram realizados o teste ANOVA ou o teste de Kruskal-Wallis.

Todos os resultados são apresentados como valores bicaudais com significância estatística para valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo os pacientes internados na enfermaria de Cirurgia Bariátrica do IC-HCFMUSP para serem submetidos a DGYR no período de setembro de 2022 a janeiro de 2023, contemplando os critérios de inclusão e de exclusão. Os pacientes foram divididos em dois grupos: sem DM2 ou com DM2. Foram recrutados ao todo 19 pacientes; quatro pacientes declinaram a participação no estudo e uma foi excluída por ter sido submetida a outro tipo de cirurgia, totalizando 14 pacientes (sete em cada grupo). Os sete pacientes do GC foram selecionados no Ambulatório de Obesidade da Endocrinologia do IC-HCFMUSP pareados por sexo, idade e IMC alcançado pelos pacientes do grupo com DM2 após seis meses de cirurgia, conforme ilustrado na Figura 3.

Figura 3 - Recrutamento e alocação dos pacientes nos devidos grupos



DGYR: derivação gástrica em Y de Roux, DM2: diabetes melito tipo 2. Grupo controle: indivíduos pareados com sexo, IMC e idade dos pacientes do grupo com DM2 alcançado na avaliação após seis meses a DGYR.

As características basais de todos os pacientes selecionados quanto ao sexo, idade, dados antropométricos, como peso e IMC máximos atingidos na vida estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Dados gerais dos pacientes

	Grupo Controle	Pacientes Operados		p
		Sem DM2	Com DM2	
Sexo	5F:2M	7F	5F:2M	
Idade	48 ± 10.7	46.3 ± 2.0	49.4 ± 10.7	0.929
Altura	165.6 ± 7.9	160.3 ± 9.6	165.6 ± 5.9	0.430
Peso Máximo (kg)	113.9 ± 24.7	136.7 ± 18.4	143 ± 23.6	0.087
IMC máximo (kg/m ²)	41.3 ± 7.7 ^a	53.7 ± 9.5 ^b	51.9 ± 6.2 ^{ab}	0.030

Feminino: F, Masculino: M, DM2: diabete melito tipo 2. A relevância estatística entre os grupos foi indicada por letras idênticas para nenhuma diferença significativa ou letras distintas para diferenças significativas.

No grupo sem DM2 não havia indivíduo do sexo masculino. No grupo com DM2 e no GC o sexo masculino era a minoria.

O peso e IMC máximo foram obtidos através de dados em prontuário ou relato do paciente. A maioria dos pacientes estavam acompanhando o serviço de Cirurgia Bariátrica do ICHC-FMUSP há mais de cinco anos. Como alguns pacientes tinham super obesidade, foram orientados a perder peso para a realização da CB. O GC, que era constituído por pacientes que acompanhavam o Ambulatório de Obesidade do hospital, também em sua maioria apresentavam IMC na primeira avaliação diferente do IMC máximo relatado. Alguns deles faziam uso de medicamentos antiobesidade, como relatado na tabela C disponível no anexo D.

Os dados obtidos na avaliação durante internação para a realização da CB, tais como peso no pré-operatório e o respectivo IMC, no momento da colocação do sensor, os resultados obtidos no questionário DSRS, os resultados dos exames de sangue colhidos e alguns dados do CGM antes da cirurgia estão descritos na Tabela 5 para os grupos de pacientes com e sem DM2.

Tabela 5 – Dados dos pacientes antes da cirurgia

	Pacientes Operados		p
	Sem DM2	Com DM2	
Peso (kg)	115.4 ± 12.8	134.6 ± 21.2	0.088
IMC (kg/m ²)	45 ± 4.3	48.8 ± 5.6	0.210
DSRS	22 (20.5 – 28.5)	26 (21 – 28.5)	0.797
Dia de uso	5.3 ± 3.0	7.9 ± 3.6	0.076
Uso do sensor (%)	27 (23.5 – 28.5)	32 (29.5 – 60)	0.063
Glicose média (mg/dL)	92 (88 – 97.5)	132 (115.5 – 159)	0.002
CV (%)	14.3 ± 3.5	18.1 ± 4.5	0.130
Colesterol total (mg/dL)	188.9 ± 34.9	187.9 ± 24.8	0.955
LDL - Colesterol (mg/dL)	122.9 ± 29	114.1 ± 16.1	0.535
HDL - Colesterol (mg/dL)	42.4 ± 7.9	43.9 ± 9.6	0.784
Triglicerídeos (mg/dL)	105 (96.5 – 159)	147 (114 – 219.5)	0.318
Glicemia em jejum (mg/dL)	92.1 ± 14.8	141.1 ± 37.2	0.017
Insulina em jejum (μU/mL)	27.7 ± 17.9	28.8 ± 9.3	0.895
HOMA-IR	6.8 ± 5.4	10.1 ± 4.4	0.278
Hemoglobina glicada (%)	5.6 ± 0.4	7.1 ± 1.3	0.028
Peptídeo C (ng/mL)	4.3 ± 1.7	4.6 ± 0.6	0.753
Proteína C reativa (ng/L)	9.5 ± 7.3	18.8 ± 3.8	0.021
Ácido úrico (ng/dL)	5.5 ± 0.7	6.3 ± 1.9	0.395
Hemoglobina (g/dL)	13.7 ± 0.9	13.8 ± 1.3	0.862
Ferritina (ng/mL)	97 (73 – 211)	179 (112.5 – 263)	0.535
TGO (U/L)	20.6 ± 4.4	19.9 ± 4.8	0.793
TGP (U/L)	18 (15.5 – 22.5)	21 (17.5 – 34.5)	0.337
Creatinina (mg/dL)	0.74 (0.68 – 0.75)	0.74 (0.69 – 0.80)	0.607
TSH (μUI/mL)	1.18 (1.0 – 1.86)	1.65 (1.38 – 2.35)	0.383

CV: coeficiente de variação da glicose, DM2: diabetes melito tipo 2, DSRS: *Dumping Syndrome Rating Scale* ou Escala de Avaliação da Síndrome de Dumping, IMC: índice de massa corpórea. Dados demonstrados em média e desvio padrão (paramétricos) ou mediana e intervalo interquartil (não paramétricos) de acordo com o teste de normalidade de Shapiro-Wilkis.

O tempo de diagnóstico de DM2 e as medicações hipoglicemiantes com as dosagens utilizadas previamente ao procedimento de cada um dos sete pacientes incluídos no grupo com DM2 estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6 - Tempo de diagnóstico de diabetes melito do tipo 2 e as medicações hipoglicemiantes utilizadas por cada paciente do grupo com a doença antes da cirurgia

Paciente	Tempo de diagnóstico de DM2	Medicações hipoglicemiantes antes da cirurgia
1C	Mais de 10 anos	Cloridrato de metformina 2550 mg por dia Gliclazida 60 mg por dia
2C	Entre 5 e 10 anos	Cloridrato de metformina 2550 mg por dia Gliclazida 120 mg ao dia
3C	Entre 5 e 10 anos	Metformina 2550 mg por dia
4C	Menos de 5 anos	Metformina 1700 mg por dia
5C	Mais de 10 anos	Cloridrato de metformina 2550 mg por dia Gliclazida 120 mg por dia
6C	Menos de 5 anos	-
7C	Entre 5 e 10 anos	Insulina 0,5 unidade por kg de peso Metformina 2550 mg por dia Gliclazida 120 mg por dia

1C – 7C: pacientes de números 1 ao 7 do grupo com DM2, DM2: diabetes melito do tipo 2

O histórico de doenças além da obesidade para todos os grupos e as medicações em uso contínuo estão disponíveis no Anexo D.

Dos 14 pacientes, apenas um paciente se recusou a colocar o sensor na avaliação de seguimento de um mês de PO por motivos pessoais (indivíduo 4S). Na avaliação do sexto mês todos os 14 pacientes usaram o sensor. Ao retornarem ao hospital após o uso de novo sensor, os dados do leitor foram baixados no programa *LibreView* para análise dos resultados.

Os resultados dos exames de sangue colhidos e outros dados, tais como peso atingido com 30 dias de PO, IMC e pontuação no questionário DSRS estão demonstrados na Tabela 7.

Tabela 7 - Dados dos pacientes após 30 dias da cirurgia

	Pacientes Operados		p
	Sem DM2	Com DM2	
Peso (kg)	104.3 ± 11.9	117.1 ± 21.5	0.243
IMC (kg/m ²)	40.4 ± 4.8	42.5 ± 6.3	0.554
DSRS	35 (27.8 – 45.3)	23 (21 – 39)	0.472
Dia de uso	13.8 ± 0.4	13 ± 1.4	0.294
Uso do sensor (%)	78.2 ± 17.6	75 ± 21.1	0.791
Glicose média (mg/dL)	86.3 ± 6.5	98.1 ± 8.1	0.021
CV (%)	14.9 ± 3.6	18.6 ± 4.6	0.166
GMI (%)	5.4 ± 0.2	5.7 ± 0.2	0.042
Colesterol total (mg/dL)	164.2 ± 26.8	185.8 ± 18.9	0.174
LDL - Colesterol (mg/dL)	101.5 ± 24.6	120.5 ± 12.7	0.165
HDL - Colesterol (mg/dL)	41.2 ± 6.0	41.7 ± 6.3	0.901
Triglicerídeos (mg/dL)	117.7 ± 36	126.8 ± 35.6	0.694
Glicemia em jejum (mg/dL)	83.8 ± 10.0	99 ± 20.7	0.182
Insulina em jejum (μU/mL)	7.5 (5 – 13)	8.5 (6.5 – 14.1)	0.683
HOMA-IR	2.0 ± 1.1	2.6 ± 1.5	0.467
Hemoglobina glicada (%)
Peptídeo C (ng/mL)	3.0 ± 1.2	2.9 ± 0.9	0.899
Proteína C reativa (ng/L)	4.2 (3.3 – 4.8)	23.6 (13.7 – 29.1)	0.009
Ácido úrico (ng/dL)	4.7 ± 1.0	7.1 ± 1.9	0.074
Hemoglobina (g/dL)	13.2 ± 1.2	12.8 ± 0.7	0.582
Ferritina (ng/mL)	191.8 ± 127.3	197 ± 119.8	0.950
TGO (U/L)	21.7 ± 4.7	25.2 ± 7.5	0.400
TGP (U/L)	20 ± 8.1	31.6 ± 16.6	0.251
Creatinina (mg/dL)	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.021
TSH (μUI/mL)	1.9 ± 0.7	1.6 ± 0.5	0.392

CV: coeficiente de variação da glicose, DM2: diabetes melito tipo 2, DSRS: *Dumping Syndrome Rating Scale* ou Escala de Avaliação da Síndrome de Dumping, GMI: indicador de gerenciamento de glicose, IMC: índice de massa corpórea. Dados demonstrados em média e desvio padrão (paramétricos) e mediana e intervalo interquartil (não paramétricos) de acordo com o teste de normalidade de Shapiro-Wilkis.

Os resultados dos exames de sangue colhidos e outros dados, tais como peso atingido com 180 dias de PO, IMC e pontuação no questionário DSRS estão demonstrados na Tabela 8 nos mesmos grupos da tabela anterior e nos indivíduos do GC.

Tabela 8 - Comparação dos resultados 180 dias após a cirurgia com o grupo controle

	Grupo Controle	Pacientes Operados		p
		Sem DM2	Com DM2	
Peso (kg)	98.0 ± 24.0	83.9 ± 13.6	99.4 ± 21.1	0.353
IMC (kg/m ²)	35.4 (30.2 – 39.2)	32.6 (30.8 – 34.8)	33.2 (31.3 – 42.4)	0.600
DSRS	27.9 ± 5.1	29.3 ± 4.5	29.4 ± 9.2	0.922
Dia de uso	11.1 ± 4.5	10.7 ± 4.1	12.7 ± 3.2	0.548
Uso do sensor (%)	73 (48.3 – 89)	79 (43 – 98)	93 (77 – 94.5)	0.472
Glicose média (mg/dL)	94 (88.5 – 96) ^a	81 (72.5 – 85) ^b	98 (95 – 100) ^a	<0.001
CV (%)	14 (13.1 – 14.2) ^c	21.1 (15.2 – 22.6) ^b	26.7 (23.3 – 27.8) ^a	0.001
GMI (%)	5.6 (5.4 – 5.7) ^a	5.2 (5.2 – 5.3) ^b	5.65 (5.6 – 5.7) ^a	0.015
Colesterol total (mg/dL)	186.5 ± 36.7	177.3 ± 28.0	185.7 ± 21.0	0.836
LDL - Colesterol (mg/dL)	116.0 ± 30.5	109.4 ± 25.1	117.9 ± 17.7	0.680
HDL - Colesterol (mg/dL)	45.3 ± 14.3	47.6 ± 5.5	49 ± 11.1	0.852
Triglicerídeos (mg/dL)	138 ± 73.2	102.6 ± 36.8	94.4 ± 51.2	0.312
Glicemia em jejum (mg/dL)	80.4 ± 10.8	73.9 ± 6.9	86.6 ± 12.9	0.147
Insulina em jejum (μU/mL)	17 (9 – 18) ^a	4 (2.3 – 5) ^b	5 (4 – 8.5) ^b	0.014
HOMA-IR	2.7 ± 0.9	0.8 ± 0.5	1.4 ± 0.9	0.052
Hemoglobina glicada (%)	5.1 ± 0.4	5.2 ± 0.2	5.2 ± 0.6	0.927
Peptídeo C (ng/mL)	2.2 (1.7 – 2.4)	2.3 (1.4 – 2.5)	3.3 (2.5 – 4.3)	0.095
Proteína C reativa (ng/L)	3.6 ± 2.2 ^b	3.0 ± 1.7 ^b	27.6 ± 45.6 ^a	0.039
Ácido úrico (ng/dL)	5.5 ± 1.2	4.6 ± 1.3	4.9 ± 0.9	0.483
Hemoglobina (g/dL)	13.8 ± 1.0	12.8 ± 0.8	12.7 ± 0.8	0.132
Ferritina (ng/mL)	144.7 ± 106.3	285.8 ± 346.5	182.1 ± 183.9	0.839
TGO (U/L)	18.2 ± 5.5	27.6 ± 12.5	20.3 ± 4.7	0.298
TGP (U/L)	21.0 ± 11.9	22.9 ± 7.9	16.9 ± 4.7	0.416
Creatinina (mg/dL)	0.9 ± 0.1 ^a	0.7 ± 0.2 ^a	0.7 ± 0.1 ^a	0.045
TSH (μUI/mL)	2.3 ± 0.7	1.9 ± 0.8	1.3 ± 0.7	0.080
Frutosamina (μmol/L)	227.8 ± 7.6	242.2 ± 25.6	238.7 ± 30.9	0.680

CV: coeficiente de variação da glicose, DM2: diabetes melito tipo 2, DSRS: *Dumping Syndrome Rating Scale* ou Escala de Avaliação da Síndrome de Dumping, GMI: indicador de gerenciamento de glicose, IMC: índice de massa corpórea. Dados demonstrados em média e desvio padrão (paramétricos) e mediana e intervalo interquartil (não paramétricos) de acordo com o teste de normalidade de Shapiro-Wilkis. A relevância estatística entre os grupos foi indicada por letras idênticas para nenhuma diferença significativa ou letras distintas para diferenças significativas.

Os dados temporais obtidos através do aparelho FSL nos períodos durante internação antes da cirurgia e os dados após 30 e 180 dias de PO no grupo sem e com DM2 e os exames de sangue, tais como GJ, insulina em jejum, HbA1c e Peptídeo C estão demonstrados na Tabela 9.

Tabela 9 - Comparação dos dados obtidos pelo aparelho FSL e exames coletados nos tempos antes e após a cirurgia no grupo sem e com DM2

Pacientes sem DM2	Pré-operatório	30 dias de PO	180 dias de PO	p
IMC	45 ± 4.3 ^a	40.4 ± 4.8 ^a	32.7 ± 4.9 ^b	0.005
Glicemia em jejum	92.1 ± 14.8 ^a	84.2 ± 10.9 ^{ab}	73.9 ± 6.9 ^b	0.044
Insulina em jejum	27.7 ± 17.9 ^a	10.2 ± 4.8 ^{ab}	4.3 ± 2.5 ^b	0.006
HbA1c	5.6 ± 0.4 ^a	5.2 ± 0.2 ^{ab}	5.2 ± 0.2 ^b	0.028
Peptídeo C	4.3 ± 1.7 ^a	3.3 ± 1.1 ^{ab}	1.9 ± 0.7 ^b	0.014
FSL				
Média de glicose	92 (88 - 97.5) ^a	88.5 (82.5 - 90.8) ^{ab}	81 (72.5 - 85) ^b	0.016
Uso do sensor	27 (23.5 - 28.5) ^b	84 (66.8 - 93) ^a	79 (43 - 98) ^a	0.017
GMI	...	5.5 (5.2 - 5.5)	5.2 (5.2 - 5.3)	0.277
CV	14.2 (13.5 - 14.3)	16.5 (12.6 - 18.9)	21 (15.2 - 22.6)	0.090
Tempo em intervalos				
Muito baixo	0 (0 - 1)	0	0 (0 - 1)	0.684
Baixo	3 (1 - 7) ^b	5 (1.75 - 9) ^b	22 (8.5 - 45) ^a	0.029
Alvo	97 (92 - 99) ^a	94 (91 - 97) ^a	78 (51.5 - 91.5) ^b	0.036
Alto	0	0	0	0.311
Muito alto	0	0	0	NA
Pacientes com DM2	Pré-operatório	30 dias de PO	180 dias de PO	p
IMC	48.8 ± 5.6	42.5 ± 6.3	36 ± 6.6	0.007
Glicemia em jejum	141.1 ± 37.2 ^a	96.6 ± 20 ^b	86.6 ± 12.9 ^b	0.018
Insulina em jejum	28.8 ± 9.3 ^a	9.4 ± 4.6 ^b	6.5 ± 3.2 ^b	<0.001
HbA1c	7.1 ± 1.3 ^a	5.8 ± 1.4 ^{ab}	5.2 ± 0.6 ^b	0.037
Peptídeo C	4.6 ± 0.6 ^a	2.8 ± 0.9 ^b	2.1 ± 0.5 ^b	0.003
FSL				
Média de glicose	132 (115.5 - 159) ^a	96 (92 - 101) ^b	98 (95 - 100) ^b	0.006
Uso do sensor	32 (29.5 - 60)	84 (69.5 - 88.5)	93 (77 - 94.5)	0.174
GMI	...	5.65 (5.5 - 5.8)	5.65 (5.6 - 5.7)	0.869
CV	17 (14.8 - 19.6) ^a	16.3 (15 - 21.8) ^a	26.7 (23.3 - 27.8) ^b	0.009
Tempo em intervalos				
Muito baixo	0	0	0	NA
Baixo	0 (0 - 0.5) ^b	1 (0 - 3) ^{ab}	2 (1.5 - 4.5) ^a	0.027
Alvo	91 (82.5 - 98.5)	99 (96.5 - 100)	97 (95 - 7.5)	0.199
Alto	8 (0 - 17.5)	0	0 (0 - 1)	0.115
Muito alto	0 (0 - 0.5)	0	0	0.122

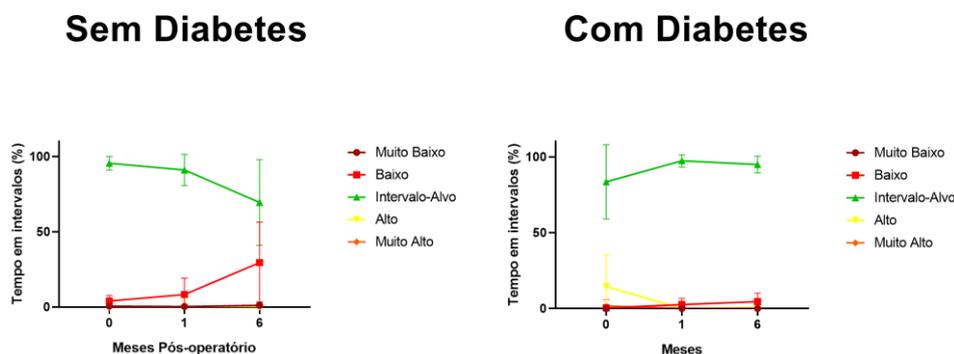
CV: coeficiente de variação da glicose, DM2: diabetes melito tipo 2, FSL: FreeStyle Libre, GMI: indicador de gerenciamento de glicose, HbA1c: hemoglobina glicada, IMC: índice de massa corpórea, PO: pós-operatório. Dados demonstrados em média e desvio padrão (paramétricos) ou mediana e intervalo interquartil (não paramétricos) de acordo com o teste de normalidade de Shapiro-Wilkis. A relevância estatística entre os grupos foi indicada por letras idênticas para nenhuma diferença significativa ou letras distintas para diferenças significativas. Medidas: IMC (kg/m²), glicemia em jejum (mg/dl), insulina em jejum (μU/ml), HbA1c (%), Peptídeo C (ng/ml), média de glicose intersticial (mg/dl), uso do sensor (%), GMI (%), CV (%), tempo em intervalos (%): muito baixo (glicose < 54 mg/dl), baixo (entre 54 e 69 mg/dl), alvo (entre 70 e 180 mg/dl), alto (entre 181 e 250 mg/dl), muito alto (> 250 mg/dl).

Na análise temporal do grupo DGYR sem DM2, foram observadas alterações significativas em vários parâmetros após seis meses em comparação ao pré-operatório. Notavelmente, a glicemia em jejum, a insulina em jejum, os níveis de HbA1c, os níveis de peptídeo C e a glicose intersticial média mostraram uma diminuição. A porcentagem de utilização do sensor foi baixa no perioperatório, com diferença significativa entre o tempo de pós-operatório devido à eventual retirada precoce antes da cirurgia, de modo que alguns pacientes não completaram os 14 dias de uso do sensor. O tempo no alvo diminuiu significativamente assim como o tempo no intervalo baixo aumentou aos seis meses.

Para o grupo com DM2, a análise temporal mostrou diminuição significativa da glicemia de jejum com um mês de pós-operatório em comparação ao pré-operatório. A HbA1c apresentou diminuição significativa aos seis meses, e os níveis de insulina em jejum, níveis de peptídeo C e glicose intersticial média apresentaram variações entre o pré-operatório e um e seis meses. O CV apresentou aumento nos seis meses. Não houve diferença estatística na análise do uso do sensor, porém ao se analisar os dias de uso do sensor ao comparar pré-operatório e um mês houve diferença significativa ($5,3 \pm 3,0$ vs. $13,8 \pm 0,7$, $p = 0.019$, respectivamente) e pré-operatório e seis meses ($5,3 \pm 3,0$ vs. $10,7 \pm 4,1$, $p = 0.005$). O tempo em intervalo baixo aumentou aos seis meses.

A Figura 4 mostra os intervalos de tempo ao longo do tempo em pacientes submetidos a DGYR.

Figura 4 - Comparação dos dados obtidos pelo aparelho FSL nos tempos antes e após a cirurgia no grupo sem e com DM2



Tempo em intervalos: muito baixo (glicose <54 mg/dl); baixo (entre 54 – 69 mg/dl); intervalo ou tempo no alvo (entre 70 – 180 mg/dl); alto (entre 181 – 250 mg/dl); muito alto (>250 mg/dl).

Os dados do tempo em intervalos obtidos pelo FSL em todos os grupos, quando comparados, estão descritos na Tabela 10 antes da cirurgia, Tabela 11 aos 30 dias após DGYR e na Tabela 12 aos 180 dias da DGYR.

Tabela 10 - Tempo em intervalos de glicose obtidos pelo FSL antes da cirurgia

Tempo em Intervalos (%)	Pacientes Operados		p
	Sem DM2	Com DM2	
Muito baixo	0 (0 - 1)	0	0.172
Baixo	3 (1 - 7)	0 (0 - 0.5)	0.048
Alvo	97 (92 - 99)	91 (82.5 - 98.5)	0.404
Alto	0	8 (0 - 17.5)	0.031
Muito alto	0	0 (0 - 0.5)	0.173

DM2: diabetes melito tipo 2. Tempo em intervalos (%): muito baixo (glicose < 54 mg/dl), Baixo (entre 54 e 69 mg/dl), alvo (entre 70 e 180 mg/dl), alto (entre 181 e 250 mg/dl), muito alto (> 250 mg/dl).

Tabela 11 - Tempo em intervalos de glicose obtidos pelo FSL após 30 dias da cirurgia

Tempo em Intervalos (%)	Pacientes Operados		p
	Sem DM2	Com DM2	
Muito baixo	0 (0 - 1)	0	0.355
Baixo	5 (1.8 - 9)	1 (0 - 3)	0.244
Alvo	94 (91 - 97)	99 (96.5 - 100)	0.097
Alto	0	0	0.910
Muito alto	0	0	NA

DM2: diabetes melito tipo 2. Tempo em intervalos (%): muito baixo (glicose < 54 mg/dl), Baixo (entre 54 e 69 mg/dl), alvo (entre 70 e 180 mg/dl), alto (entre 181 e 250 mg/dl), muito alto (> 250 mg/dl).

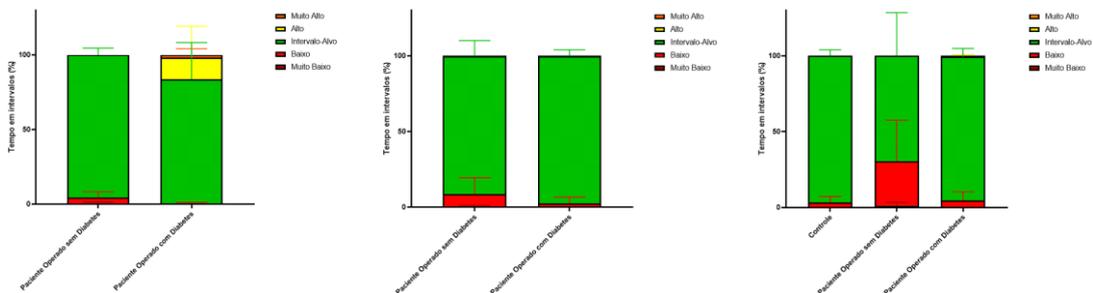
Tabela 12 - Comparação dos dados obtidos pelo FSL dos pacientes operados após 180 dias da cirurgia com o grupo controle

	Grupo Controle	Pacientes Operados		p
		Sem DM2	Com DM2	
IMC (kg/m ²)	35.4 (30.2 – 39.2)	32.6 (30.8 – 34.8)	33.2 (31.3 – 42.4)	0.600
Média de glicose (mg/dl)	94 (88.5 – 96) ^a	81 (72.5 – 85) ^b	98 (95 – 100) ^a	<0.001
Uso do sensor (%)	73 (48.3 – 89)	79 (43 – 98)	93 (77 – 94.5)	0.472
GMI (%)	5.6 (5.4 – 5.7) ^a	5.2 (5.2 – 5.3) ^b	5.65 (5.6 – 5.7) ^a	0.015
CV (%)	14 (13.1 – 14.2) ^c	21.1 (15.2 – 22.6) ^b	26.7 (23.3 – 27.8) ^a	0.001
Tempo em Intervalos (%)				
Muito baixo	0	0 (0 – 1)	0	0.119
Baixo	3 (0 – 4) ^b	22 (8.5 – 45) ^a	2 (1.5 – 4.5) ^b	0.004
Alvo	97 (95.5 – 100) ^a	78 (51.5 – 91.5) ^b	97 (95 – 97.5) ^a	0.004
Alto	0 ^b	0 ^b	0 (0 – 1) ^a	0.036
Muito alto	0	0	0	NA

CV: coeficiente de variação da glicose, DM2: diabetes melito tipo 2, GMI: indicador de gerenciamento de glicose, IMC: índice de massa corpórea, PO: pós-operatório, Tempo em intervalos (%): muito baixo (glicose < 54 mg/dl), baixo (entre 54 e 69 mg/dl), alvo (entre 70 e 180 mg/dl), alto (entre 181 e 250 mg/dl), muito alto (> 250 mg/dl). A relevância estatística entre os grupos foi indicada por letras idênticas para nenhuma diferença significativa ou letras distintas para diferenças significativas.

Os dados obtidos pelo FSL nos grupos dos pacientes operados ao longo do tempo, quando comparados, estão demonstrados na Figura 5.

Figura 5 - Comparação dos tempos em intervalos obtidos pelo FSL dos pacientes operados nos tempos pré-operatório, 30 dias e 180 dias após



Tempo em intervalos (%): muito baixo (glicose < 54 mg/dl), baixo (entre 54 e 69 mg/dl), alvo (entre 70 e 180 mg/dl), alto (entre 181 e 250 mg/dl), muito alto (> 250 mg/dl).

Na comparação entre os grupos operados antes da cirurgia houve diferença entre os tempos em intervalos baixo e alto, maior e menor no grupo sem DM2, respectivamente. Neste período, não houve diferença significativa no CV e no questionário DSRS.

Após 30 dias de cirurgia, não houve diferença estatística entre os tempos em intervalos entre os dois grupos submetidos à DGYR. Houve diferença entre a glicose intersticial média e GMI, menor no grupo sem DM2. Não houve diferença entre o CV de ambos os grupos e nos questionários DSRS.

Por fim, após seis meses da DGYR, a comparação entre os três grupos analisados no estudo, as diferenças significativas entre os tempos em intervalos foram significativas apenas para o grupo sem DM2, com mais tempo no intervalo baixo e menos tempo no intervalo no alvo ao ser comparado com os outros dois grupos. O GMI foi diferente apenas para o grupo sem DM2. O CV foi diferente para os três grupos. O questionário DRSR não apresentou diferença significativa.

Não foi possível fazer a análise estatística do TRM. Os pacientes submetidos à DGYR realizaram o teste após seis meses da cirurgia. No grupo com DM2, apenas 4 dos 7 pacientes compareceram ao teste e apenas 3 deles conseguiram ingerir na sua totalidade os 360 ml de Ensure Plus necessários para a avaliação. Entre os pacientes que realizaram o teste, os seguintes sintomas foram referidos: náuseas (2), diarreia (1), palpitação (1) e sudorese (1). Para os pacientes do grupo sem DM2, 5 dos 7 compareceram ao teste. Dois realizaram o teste completo. Os sintomas relatados foram: náusea (4), diarreia (3) e vômitos (1). Do grupo controle, cinco dos sete participantes compareceram ao teste e todos conseguiram tomar 360 ml de Ensure. Nenhum relatou sintomas ou efeitos colaterais.

Os pacientes que não compareceram ao teste relataram receio de apresentar efeitos colaterais ou não ter tempo disponível para o teste.

Além do alto índice de faltas, dos exames realizados, parte dos resultados de glicemia, insulina ou peptídeo C não foram obtidos pela impossibilidade da coleta devido atendimento dos efeitos colaterais apresentados pelo paciente, e eventualmente por perda de acesso venoso ou por hemólise da amostra.

DISCUSSÃO

O projeto de estudo foi idealizado em 2018, quando existiam poucas publicações sobre o assunto. Nesta época a Abbott Internacional aprovou a doação dos aparelhos e sensores FSL. Devido à pandemia e à suspensão das cirurgias no IC-HCFMUSP, o projeto foi adiado até o retorno das cirurgias com início da seleção de pacientes em setembro de 2022.

O estudo tem como objetivo analisar a VG até o sexto mês dos pacientes submetidos à DGYR com ou sem o diagnóstico de DM2.

Já foi demonstrado que o MCG é uma valiosa ferramenta diagnóstica para avaliação da VG em pacientes submetidos à DGYR com ou sem sintomas de hipoglicemia. Foram avaliados pacientes com histórico de sintomas neuroglicopênicos em tratamento médico. Nove em cada dez indivíduos sintomáticos desenvolveram hipoglicemia definida por glicose abaixo de 70 mg/dL usando o MCG e três em nove durante o TRM. Pacientes assintomáticos também foram avaliados, sendo que três dos seis pacientes apresentaram hipoglicemia assintomática durante o uso do MCG e três dos cinco pacientes durante o TRM. Tanto a sensibilidade quanto a especificidade para detectar hipoglicemia clínica foram significativamente maiores com MCG do que com TRM(68).

Em nosso estudo, notamos que seis meses após a DGYR, os pacientes aumentaram significativamente o tempo em intervalo baixo, principalmente em pacientes sem DM2, na maioria das vezes assintomáticos. O grupo de pacientes com DM2 também aumentou significativamente o tempo em intervalo baixo após seis meses.

Um estudo recente avaliou 32 pacientes submetidos a dois tipos de CB: 18 participantes foram submetidos à GV e 14 ao DGYR. Em ambos os grupos havia pacientes com e sem DM2. No pré-operatório, a média de HbA1c dos pacientes com DM2 estava dentro da normalidade, não diferindo do controle (sem DM2). A média diária da glicose intersticial pré-operatória obtida no CGM também foi semelhante entre os dois grupos. Em pacientes com DM2, o DGYR foi associado a um estado hipoglicêmico mais frequente e duradouro do que a GV, enquanto não foram relatadas diferenças nas concentrações médias diárias de glicose intersticial nem na incidência ou duração da hipoglicemia entre os dois tipos de cirurgia em pacientes sem DM2, durante os dez dias avaliados(69).

Nosso estudo avaliou pacientes após um mês de pós-operatório. O tipo de cirurgia foi apenas DGYR. Nesse período, não encontramos diferença estatisticamente significativa entre

os tempos em intervalos (alvo, baixo ou alto) nos pacientes avaliados. A média de HbA1c no pré-operatório foi diferente nos dois grupos operados, portanto os pacientes tiveram pior controle do DM2 em comparação ao estudo mencionado acima. Não avaliamos a HbA1c um mês após a cirurgia, pois a HbA1c depende da meia-vida da hemácia, que é mais longa, sendo, portanto, um mau indicador de disglucemia aguda(70). Damos preferência à estimativa de HbA1c avaliada pelo GMI neste período.

Como o sensor foi retirado antes da cirurgia e alguns pacientes não completaram os 14 dias de uso do sensor no pré-operatório, o GMI não foi obtido nesses pacientes e, portanto, optamos por não utilizar essa métrica neste período.

Em um estudo com o sistema FreeStyle Libre Pro, a taxa de falha do sensor foi de 7% (quando o sensor não consegue fazer a leitura na ausência do descolamento) e a taxa de descolamento (quando o sensor é deslocado inadvertidamente) foi de 16% em 73 pacientes avaliados com diabetes melito tipo 1 e 2(71). Em nosso estudo, as taxas de falha e descolamento foram de 4,2% e 12,5%, respectivamente, no total de 48 vezes que um novo sensor foi utilizado nos 21 pacientes do estudo. Como os pacientes avaliados apresentam obesidade ou super obesidade uma das questões levantadas é se o sensor poderia apresentar mais falhas quando comparado a indivíduos com IMC menor.

Os valores médios de glicose intersticial pré-operatória para pacientes com DM2 e sem DM2 estão muito próximos dos valores de glicemia de jejum coletados no mesmo período antes da cirurgia. Essa semelhança entre os valores pode ter ocorrido porque durante a internação os pacientes estavam em dieta de muito baixa caloria, com pouco carboidrato disponível, afetando os valores médios de glicose, mesmo na ausência dos hipoglicemiantes.

Em um outro estudo, a VG também foi avaliada prospectivamente com o aparelho *FreeStyle Libre* no perioperatório de CB com 20 pacientes. O MCG foi utilizado por duas semanas antes da cirurgia e após o procedimento. Foram comparados os dados obtidos pelo programa *LibreView* três dias antes da cirurgia e três dias após. A média da glicose intersticial diminuiu significativamente após a cirurgia com valores comparáveis aos do nosso estudo, um mês de pós-operatório. O tempo no alvo aumentou significativamente em um subgrupo de indivíduos com HbA1c maior que 8,0% antes da cirurgia. O tempo em intervalo baixo e muito baixo aumentou significativamente em geral, especialmente em um subgrupo de indivíduos com HbA1c abaixo de 8,0% antes da cirurgia. O CV diminuiu significativamente após a cirurgia(72).

Em nosso estudo, o CV avaliado após 6 meses da DGYR foi estatisticamente diferente em pacientes com e sem DM2, e no GC. O primeiro grupo com valores maiores de CV e o GC, menores. Durante este período, todos os grupos tiveram uma utilização média do sensor superior a 70%.

Segundo o consenso para utilização do CGM em ensaios clínicos, quando se espera que os participantes incluídos no estudo apresentem mais hipoglicemia ou maior amplitude de glicose, períodos mais longos de uso do sensor podem ser indicados. Uma alternativa à recomendação de obtenção de pelo menos 70% dos dados em 14 dias consecutivos é 10 dias consecutivos com 80-100% de aquisição de dados, aceitando qualquer perda de precisão que possa estar associada a um curto período de revisão(73).

Em nosso estudo, aos seis meses de pós-operatório e na única avaliação do GC, o critério acima em relação ao uso do sensor foi alcançado, apesar da falha do sensor, descolamento ou uso inadequado pelo paciente por não medir a glicose intersticial conforme solicitado. O baixo percentual de dados do sensor obtido poderia interferir no resultado do aumento do tempo em intervalo baixo e no CV.

A análise do desempenho do sistema *FreeStyle Libre 2* foi estudada em vinte e nove mulheres saudáveis em um estudo. O resultado foi uma precisão abaixo do ideal para medir concentrações de glicose em comparação com valores obtidos de amostras de plasma venoso, especialmente durante hipoglicemia e oscilações glicêmicas(74). Embora estes autores documentaram estas alterações na precisão, nossa população não é constituída de pacientes saudáveis e a maioria deles são pacientes com obesidade.

No entanto, outro estudo com pacientes submetidos à DGYR revelou que o MCG tem alta acurácia em distinguir indivíduos que apresentam aumento da frequência e da amplitude dos eventos hipoglicêmicos e que o baixo índice de glicose no sangue (LBGI) calculado, métrica obtida pelo MCG, foi significativamente maior em indivíduos sintomáticos em comparação com indivíduos assintomáticos, implicando que esta ferramenta serve como um método eficaz para o diagnóstico de hipoglicemia nestes indivíduos(62).

Um estudo chinês avaliou retrospectivamente 175 pacientes que realizaram a DGYR. Houve remissão completa do DM2 em 88 pacientes após um ano da cirurgia. No grupo de remissão, foram encontradas correlações significativas entre CV pós-operatório e tempo em intervalos baixo e muito baixo. Hipoglicemia foi mais frequente em indivíduos com CV >32,2%

ou em quintis mais elevados desta métrica. Comparado com a HbA1c, o tempo no alvo apresentou correlação mais forte com o CV e o risco de hipoglicemia(75).

Limitações

É importante ressaltar que a maior parte das recomendações feitas para o uso do CGM foram obtidas a partir de estudos com pacientes com diabetes melito tipo 1 ou 2. Uma minoria de estudos com o FSL avaliou pacientes submetidos à CB com ou sem diagnóstico de DM2 e em indivíduos com super obesidade.

Em nosso estudo, houve heterogeneidade no controle do DM2 no pré-operatório, o que pode influenciar nos resultados.

O grupo sem DM2 era formado apenas por mulheres e os demais grupos tinham uma minoria de pacientes do sexo masculino.

Além disso, um percentual menor de utilização do sensor no pré-operatório foi uma limitação.

Considerações

A participação de pacientes com super obesidade é um diferencial em nosso estudo, já que em outros estudos o IMC foi limitado até 50 kg/m² nos critérios de inclusão. Porém, não está estabelecida a eficácia do MCG nesta população.

Devido comparecimento reduzido dos pacientes para realização do TRM e alta incidência de síndrome de *dumping* durante o TRM, não foi possível fazer a análise deste teste. Seis meses após a DGYR a ingestão da quantidade adequada de carboidratos para a avaliação da VG não foi possível em boa parte dos pacientes.

CONCLUSÃO

O MCG identificou aumento no tempo em intervalo baixo (glicose entre 54 e 69 mg/dl) nos dois grupos submetidos à DGYR após seis meses de cirurgia quando comparado com o período pré-operatório e que foi significativamente diferente na comparação do grupo sem DM2 com o GC. Neste mesmo grupo houve uma diminuição significativa no tempo no alvo (entre 70 e 180 mg/dl) devido ao aumento do tempo em intervalo baixo. O CV mostrou-se diferente nos três grupos avaliados aos seis meses após a DGYR, sendo maior no grupo com DM2 e menor no GC. Tais achados sugerem uma maior VG em pacientes com DM2 submetidos à DGYR e mesmo em pacientes sem DM2 antes da cirurgia.

O MCG foi mais acurado para avaliação da remissão do DM2 após um mês da DGYR em comparação à HbA1c, porém aos seis meses de PO não acrescentou informações em relação a ela na remissão desta doença em pacientes com diagnóstico prévio à cirurgia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016;22(7 Suppl):s176-85.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
3. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *International journal of obesity*. 1985;9(2):147-53.
4. Bray GA. *The battle of the bulge: a history of obesity research*. Dorrance Publishing Company. 2007.
5. Aronne LJ. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes Res*. 2002;10 Suppl 2:105S-15S.
6. Peterson K, Anderson J, Boundy E, Ferguson L, Erickson K. Rapid Evidence Review of Bariatric Surgery in Super Obesity (BMI \geq 50 kg/m²). *J Gen Intern Med*. 2017;32(Suppl 1):56-64.
7. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2985-3023.
8. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-16.
9. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *Bmj*. 2014;349:3961.
10. Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Annals of surgery*. 1954;140(3):439-48.
11. Payne JH, DeWind LT, Commons RR. Metabolic observations in patients with jejunoileal shunts. 1963. *Obes Research*. 1996;4(3):304-15.
12. Elder KA, Wolfe BM. Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2253-71.
13. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: 1. An experimental study in dogs. *British J Surg*. 1979;66(9):613-7.
14. Dietel M. Overview of Operations for Morbid Obesity. *World J Surg*. 1998;22:913-18.
15. Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Experience of 27 Cases, with 3-18 Months Follow-up. *Obesity surgery*. 1996;6(1):54-7.
16. Wittgrove AC, Clark GW, Schubert KR. Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Technique and Results in 75 Patients With 3-30 Months Follow-up. *Obes Surg*. 1996;6(6):500-4.
17. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Zundel N, Buchwald H, et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg*. 2017.
18. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, Livingston EH, Van Scoyoc L, Yancy WS, Jr., et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *Jama*. 2015;313(1):62-70.
19. Mancini MC. Bariatric surgery--an update for the endocrinologist. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(9):875-88.

20. Nosso G, Lupoli R, Saldalamacchia G, Griffo E, Cotugno M, Costabile G, et al. Diabetes remission after bariatric surgery is characterized by high glycemic variability and high oxidative stress. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. NMCD.* 2017;27(11):949-55.
21. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *J A M A.* 2001;286(10):1195-200.
22. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet.* 2005;366(9492):1197-209.
23. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1567-76.
24. American Diabetes A. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S55-S64.
25. Halpern B, Cercato C, Mancini MC. Diabetes remission off medications is not a suitable endpoint for comparing bariatric/metabolic surgery with pharmacotherapy. *Diabetologia.* 2016;59(9):2040-1.
26. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden A, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *J A M A.* 2014;311(22):2297-304.
27. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376(7):641-51.
28. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, Kuzma JN, Stewart SD, Chan CP, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2016;59(5):945-53.
29. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care.* 2009;32(11):2133-5.
30. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(10):2438-44.
31. Little RR, Rohlfing CL, Hanson SE, Schmidt RL, Lin CN, Madsen RW, et al. The effect of increased fetal hemoglobin on 7 common Hb A1c assay methods. *Clin Chem.* 2012;58(5):945-7.
32. Rohlfing CL, Connolly SM, England JD, Hanson SE, Moellering CM, Bachelder JR, et al. The effect of elevated fetal hemoglobin on hemoglobin A1c results: five common hemoglobin A1c methods compared with the IFCC reference method. *Am J Clin Pathol.* 2008;129(5):811-4.
33. Ramos-Levi AM, Sanchez-Pernaute A, Marcuello C, Galindo M, Calle-Pascual AL, Torres AJ, et al. Glucose Variability After Bariatric Surgery: Is Prediction of Diabetes Remission Possible? *Obes Surg.* 2017.27(12):3341-43.
34. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes.* 1997;46(2):271-86.
35. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2007;50(12):2553-61.
36. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes & Metab J.* 2015;39(4):273-82.
37. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1631-40.
38. Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control - from HbA1c to continuous glucose monitoring. *Nature Rev Endocrinol.* 2017;13(7):425-36.

39. Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control. *Diabetes Tech Ther.* 2009;11 Suppl 1:S55-67.
40. Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti ME. Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2815-26.
41. Kim SH, Liu TC, Abbasi F, Lamendola C, Morton JM, Reaven GM, et al. Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia. *Obes Surg.* 2009;19(11):1550-6.
42. Emous M, Ubels FL, van Beek AP. Diagnostic tools for post-gastric bypass hypoglycaemia. *Obes Rev.* 2015;16(10):843-56.
43. Andrade HF, Pedrosa W, Diniz MeF, Passos VM. Adverse effects during the oral glucose tolerance test in post-bariatric surgery patients. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(4):307-13.
44. Hogan MJ, Service FJ, Sharbrough FW, Gerich JE. Oral glucose tolerance test compared with a mixed meal in the diagnosis of reactive hypoglycemia. A caveat on stimulation. *Mayo Clin Proceed.* 1983;58(8):491-6.
45. Buss RW, Kansal PC, Roddam RF, Pino J, Boshell BR. Mixed meal tolerance test and reactive hypoglycemia. *Horm Metab.* 1982;14(6):281-3.
46. Marena S, Montegrosso G, De Michieli F, Pisu E, Pagano G. Comparison of the metabolic effects of mixed meal and standard oral glucose tolerance test on glucose, insulin and C-peptide response in healthy, impaired glucose tolerance, mild and severe non-insulin-dependent diabetic subjects. *Acta Diabetologica.* 1992;29(1):29-33.
47. Lages M, Barros R, Moreira P, Guarino MP. Metabolic Effects of an Oral Glucose Tolerance Test Compared to the Mixed Meal Tolerance Tests: A Narrative Review. *Nutrients.* 2022;14(10).
48. Kefurt R, Langer FB, Schindler K, Shakeri-Leidenmuhler S, Ludvik B, Prager G. Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(3):564-9.
49. Blum A. Freestyle Libre Glucose Monitoring System. *Clin Diabetes.* 2018;36(2):203-4.
50. Fokkert MJ, van Dijk PR, Edens MA, Abbes S, de Jong D, Slingerland RJ, et al. Performance of the FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):e000320.
51. Ribeiro RT, Macedo MP, Raposo JF. HbA1c, Fructosamine, and Glycated Albumin in the Detection of Dysglycaemic Conditions. *Curr Diabetes Rev.* 2016;12(1):14-9.
52. Pan J, Bao X, Gonçalves I, Jujić A, Engström G. Skin autofluorescence, a measure of tissue accumulation of advanced glycation end products, is associated with subclinical atherosclerosis in coronary and carotid arteries. *Atherosclerosis.* 2022;345:26-32.
53. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia.* 2007;50(11):2239-44.
54. Lee JE. Alternative biomarkers for assessing glycemic control in diabetes: fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20(2):74-8.
55. Ahmad A, Kornrich DB, Krasner H, Eckardt S, Ahmad Z, Braslow A, et al. Prevalence of Dumping Syndrome After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Comparison with Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2019;29(5):1506-13.
56. Ukleja A. Dumping syndrome: pathophysiology and treatment. *Nutr Clin Practice.* 2005;20(5):517-25.
57. Nielsen JB, Pedersen AM, Gribsholt SB, Svensson E, Richelsen B. Prevalence, severity, and predictors of symptoms of dumping and hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(8):1562-8.
58. Mancini MC. Dealing with diabetes and pregnancy following bariatric surgery: a double-edged sword? *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(4):299-302.

59. Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM, Patrick AW, Quinn JD, Fisher BM. Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM. Factor-analysis approach. *Diabetes Care*. 1991;14(11):949-57.
60. Laurenus A, Olbers T, Naslund I, Karlsson J. Dumping syndrome following gastric bypass: validation of the dumping symptom rating scale. *Obes Surg*. 2013;23(6):740-55.
61. Tanizawa Y, Tanabe K, Kawahira H, Fujita J, Takiguchi N, Takahashi M, et al. Specific Features of Dumping Syndrome after Various Types of Gastrectomy as Assessed by a Newly Developed Integrated Questionnaire, the PGSAS-45. *Digest Surg*. 2016;33(2):94-103.
62. Nielsen JB, Abild CB, Pedersen AM, Pedersen SB, Richelsen B. Continuous Glucose Monitoring After Gastric Bypass to Evaluate the Glucose Variability After a Low-Carbohydrate Diet and to Determine Hypoglycemia. *Obes Surg*. 2016;26(9):2111-8.
63. Hanaire H, Bertrand M, Guerci B, Anduze Y, Guillaume E, Ritz P. High glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring after surgical treatment of obesity by gastric bypass. *Diabetes Techn Ther*. 2011;13(6):625-30.
64. FreeStyle Libre Pro flash glucose monitoring system: operator's manual Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150021C.pdf; Alameda (CA): Abbott Diabetes Care Inc.; 2016 [Internet]. Acessado em 13/11/2023.
65. Kane S. Sample size calculator Internet: ClinCalc LLC; 2018 [Available from: <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>. Acessado em 24/05/2018.
66. Novoa PC. What changes in research ethics in Brazil: resolution no. 466/12 of the National Health Council. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014;12(1):vii-x.
67. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
68. Halperin F, Patti ME, Skow M, Bajwa M, Goldfine AB. Continuous glucose monitoring for evaluation of glycemic excursions after gastric bypass. *J Obes*. 2011;2011:869536.
69. Wysocki M, Szopa M, Stefura T, Dudek A, Torbicz G, Gajewska N, et al. Continuous Glucose Monitoring in Bariatric Patients Undergoing Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2019;29(4):1317-26.
70. Zhu NA, Reichert S, Harris SB. Limitations of hemoglobin A. *Can Fam Physician*. 2020;66(2):112-4.
71. Distiller LA, Cranston I, Mazze R. First Clinical Experience with Retrospective Flash Glucose Monitoring (FGM) Analysis in South Africa: Characterizing Glycemic Control with Ambulatory Glucose Profile. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(6):1294-302.
72. Kim K, Choi SH, Jang HC, Park YS, Oh TJ. Glucose Profiles Assessed by Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring System during the Perioperative Period of Metabolic Surgery. *Diabetes Metab J*. 2022;46(5):713-21.
73. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(1):42-57.
74. Jin Z, Thackray AE, King JA, Deighton K, Davies MJ, Stensel DJ. Analytical Performance of the Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System FreeStyle Libre2. *Sensors (Basel)*. 2023;23(17).
75. Lu J, Pan Y, Tu Y, Zhang P, Zhou J, Yu H. Contribution of glycemic variability to hypoglycemia, and a new marker for diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(5):666-73.

ANEXOS

ANEXO A.

Escala de avaliação de sintomas de dumping (DSRS)

A seção a seguir é sobre alguns sintomas ou problemas que você pode ter com as refeições. Leia cada pergunta e marque um X para a opção que melhor se adapta a você.

1. Na semana passada sentiu cansaço (cerca de 10-30 minutos) depois das refeições?

- Nenhum problema
- Pouco incômodo
- Alterações leves
- Alterações moderadas
- Muitas alterações
- Problemas graves
- Problemas muito graves

2. Na semana passada sentiu palpitação/batedeira logo (cerca de 10-30 minutos) depois das refeições?

- Nenhum problema
- Pouco incômodo
- Alterações leves
- Alterações moderadas
- Muitas alterações
- Problemas graves
- Problemas muito graves

3. Na semana passada sentiu suor ou calor e face vermelha (cerca de 10-30 minutos) depois das refeições?

- Nenhum problema
- Pouco incômodo
- Alterações leves
- Alterações moderadas
- Muitas alterações
- Problemas graves
- Problemas muito graves

4. Na semana passada sentiu suor frio ou palidez (cerca de 10-30 minutos) depois das refeições?
- Nenhum problema
 - Pouco incômodo
 - Alterações leves
 - Alterações moderadas
 - Muitas alterações
 - Problemas graves
 - Problemas muito graves
5. Na semana passada sentiu vontade de deitar um pouco logo (cerca de 10-30 minutos) depois das refeições?
- Nenhum problema
 - Pouco incômodo
 - Alterações leves
 - Alterações moderadas
 - Muitas alterações
 - Problemas graves
 - Problemas muito graves
6. Na semana passada teve diarreia logo (cerca de 10-30 minutos) depois das refeições?
- Nenhum problema
 - Pouco incômodo
 - Alterações leves
 - Alterações moderadas
 - Muitas alterações
 - Problemas graves
 - Problemas muito graves
7. Na semana passada teve enjôo e/ou vômito (cerca de 10-30 minutos) depois das refeições?
- Nenhum problema
 - Pouco incômodo
 - Alterações leves
 - Alterações moderadas
 - Muitas alterações
 - Problemas graves
 - Problemas muito graves
8. Na semana passada sentiu cólica na barriga (cerca de 10-30 minutos) depois das refeições?

- Nenhum problema
- Pouco incômodo
- Alterações leves
- Alterações moderadas
- Muitas alterações
- Problemas graves
- Problemas muito graves

9. Na semana passada teve sensação de desmaio e/ou fraqueza (cerca de 10-30 minutos) depois das refeições?

- Nenhum problema
- Pouco incômodo
- Alterações leves
- Alterações moderadas
- Muitas alterações
- Problemas graves
- Problemas muito graves

10. Na semana passada sentiu dor, vômito ou “empachamento” se bebeu líquido em quantidade moderada durante as refeições?

- Nenhum problema
- Pouco incômodo
- Alterações leves
- Alterações moderadas
- Muitas alterações
- Problemas graves
- Problemas muito graves

11. Na semana passada se você bebeu rápido uma bebida bem adoçada, você sentiu problemas na barriga ou sensação de desmaio ou fadiga?

- Nenhum problema
- Pouco incômodo
- Alterações leves
- Alterações moderadas
- Muitas alterações
- Problemas graves

- Problemas muito graves
- Eu não tenho tomado bebidas muito adoçadas

12. Nas duas últimas semanas quantas vezes você sentiu os problemas abaixo logo (cerca de 10-30 minutos) depois das refeições?

Alterações	Nenhuma vez	Menos de 1 vez por semana	Uma vez por semana	Algumas vezes por semana	Uma vez por dia	Várias vezes ao dia
a) Cansaço						
b) Palpitação						
c) Suor, calor com face vermelha						
d) Suor frio ou palidez						
e) Vontade de deitar						
f) Diarreia						
g) Náusea ou vômitos						
h) Cólica na barriga						
i) Sensação de desmaio e/ou fraqueza						

13. Você não come certos alimentos para evitar ou aliviar problemas associado com comida?

- Não, eu como de tudo
- Sim, eu evito certos alimentos

14. Se você respondeu sim para a pergunta 13, marque um x nos alimentos que você evita (por favor, marque um ou mais):

- comidas gordurosas
- carne não moída
- alimentos ricos em fibras (por exemplo, pão integral)
- frutas
- produtos ricos em açúcar (como doces, bolos, frutas cozidas)
- vegetais crus
- bebidas doces

leite e derivados do leite

Se houver algum alimento que você evita e que não está citado acima, você pode especificá-lo aqui:

15. Se você preencheu algum alimento na questão 14, quais inconveniências ou problemas que você deseja evitar?

Referência: Laurenius(60)

ANEXO B.



Tim Dunn, PhD
Chair, Scientific Research
Review Committee
Global Clinical Affairs

1360 South Loop Road
Alameda CA 95402

+1 510 864 4471 (office)
Tim.dunn@abbott.com

June 25, 2018

Raquel Quevedo
R. Antonio De Macedo Soares, 1449
Sao Paulo SP 04, 607-002

Dear Raquel Quevedo,

Thank you for your recent submission of a research proposal entitled "Evaluation of glycemic variability in patients underwent Roux-en-Y Gastric Bypass with or without type 2 diabetes mellitus type 2", which has been filed in our records as ADC-OUS-IIS-18-05.

After careful review at our July 18, 2018 meeting, the Abbott Diabetes Care (ADC) Scientific Research Review Committee (SRRRC) has approved your proposal.

ADC will support the research per your request

1. 63 FreeStyle Libre Sensors
2. 21 FreeStyle Libre Readers

Should you have any questions and/or require any further information, Please do not hesitate to contact us.

Sincerely,

A handwritten signature in blue ink that reads "Steven Scott".

Divisional Vice President
Technical Operations
Abbott Diabetes Care
Alameda, California

ANEXO C.

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: Avaliação da variabilidade glicêmica em pacientes submetidos a derivação gástrica em Y de Roux com ou sem diabetes melito tipo 2.

PESQUISADOR PRINCIPAL: Marcio Corrêa Mancini

DEPARTAMENTO/INSTITUTO: Endocrinologia / Instituto Central do HCFMUSP

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **Avaliação da variabilidade glicêmica em pacientes submetidos a derivação gástrica em Y de Roux com ou sem diabetes melito tipo 2.**

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS: O motivo desse estudo é analisar a variação do açúcar no sangue em pacientes que farão a cirurgia bariátrica. Alguns pacientes passam a apresentar modificações da glicose após a operação de Derivação Gástrica em Y de Roux (popularmente conhecida como Bypass), que podem estar acompanhadas de queda do açúcar no sangue, que se manifesta por tremor, palpitação, fraqueza, dificuldade de concentração e até mesmo desmaio. Isso pode acontecer mesmo com pessoas normais, sem diabetes.

A justificativa para essa pesquisa é entender a evolução do açúcar no sangue antes e após a realização da cirurgia, em tempos diferentes (no primeiro mês, seis e doze meses depois) e comparar o resultado com o de pessoas que não fizeram a cirurgia.

O projeto vai avaliar a variação da glicose com a monitorização contínua de glicose (um sensor que mede em tempo real a glicose ao se aproximar um leitor por 14 dias e em alguns momentos a medida pela ponta de dedo), com um teste de refeição mista (um teste parecido com a curva glicêmica com coleta de sangue nos tempos 0, 30, 60, 120 e 180 minutos) e com coleta de sangue com dosagem de outros exames.

Haverá consultas médicas com questionários de avaliação da saúde antes da instalação do sensor, quando será coletado sangue para análises. No teste de refeição mista o paciente ingere um suplemento alimentar líquido que pode em alguns casos seguir-se de queda do açúcar no sangue. A avaliação será feita pelo menos quatro vezes, uma antes da cirurgia e três após, sendo no primeiro mês de pós-operatório, seis meses e um ano e será realizado o teste de refeição mista em jejum nesses tempos também. Os pacientes do grupo controle, não operado, passarão em consulta e o restante da avaliação somente uma vez.

DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS: Existe um desconforto muito leve na colocação do sensor de glicose. Caso o valor do açúcar mostrado pelo leitor esteja muito baixo ou muito alto, deverá ser feita a confirmação do valor com o exame de ponta de dedo. Durante o teste de refeição mista pode acontecer um mal-estar se o açúcar no sangue baixar, além de desconforto da coleta de sangue.

O benefício de participar do estudo é ter um acompanhamento com endocrinologista por um ano após a cirurgia e o conhecimento da variação do seu açúcar no sangue.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. A conclusão da pesquisa e os resultados de todos os exames realizados serão enviados para você. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS: A participação no estudo não acarretará custos para você.

Todos os participantes da pesquisa receberão uma via do termo de consentimento assinado pelo pesquisador principal.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr. Marcio Corrêa Mancini e a pesquisadora executante é a pós-graduanda Raquel do Amaral Prado Quevedo.

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE: Eu, _____ fui informada(o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. O pesquisador responsável Prof. Dr. Marcio Corrêa Mancini ou a pessoa a ele delegada, Raquel do Amaral Prado Quevedo, certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Em caso de dúvidas poderei encontrar ou chamar os pesquisadores Marcio ou Raquel pelo endereço Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 455 – 4º andar, Bloco 4B - Sala 11A ou através do telefone (11) 2661-7516 ou (11) 96605-9730 ou por meio do e-mail marcio.mancini@hc.fm.usp.br ou raquelquevedoendocrino@gmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq na Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Prédio da Administração - tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Participante	Data
Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
Nome	Assinatura da Testemunha	Data

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA

PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO SUJEITO DA PESQUISA:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M F

DATA DE NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

ANEXO D.

Tabela 13 - Diagnósticos de doenças associadas e as respectivas medicações de uso rotineiro dos participantes do grupo submetido à DGYR com DM2

Pacientes operados com DM2		
	Comorbidades	Medicações utilizadas
1C	Hipertensão arterial sistêmica Doença pulmonar obstrutiva crônica Depressão	Hidroclorotiazida Nifedipino Losartana potássica Cloridrato de fluoxetina
2C	Hipertensão arterial sistêmica Dislipidemia SAOS Espondilite anquilosante Carcinoma papilífero de tireoide em remissão (tireoidectomia total em 2017)	Losartana potássica Atorvastatina cálcica Sulfassalazina Cloridrato de ciclobenzaprina Levotiroxina sódica
3C	Hipertensão arterial sistêmica Leucemia em remissão (aos 13 anos)	Losartana potássica Hidroclorotiazida
4C	Hipertensão arterial sistêmica Dislipidemia	Maleato de enalapril Furosemida Sinvastatina Orlistate Topiramato
5C	Hipertensão arterial sistêmica SAOS	Maleato de enalapril
6C	Anemia ferropriva Miomatose uterina	Sulfato ferroso
7C	Hipertensão arterial sistêmica Tromboembolismo pulmonar	Losartana potássica Hidroclorotiazida Varfarina sódica Cloridrato de sertralina

1C – 7C: pacientes de números 1 ao 7 do grupo com DM2, DGYR: derivação gástrica em Y de Roux, DM2: diabetes melito do tipo 2, SAOS: Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono.

Tabela 14 - Diagnósticos de doenças associadas e as respectivas medicações de uso rotineiro dos participantes do grupo submetido à DGYR sem DM2

Pacientes operados sem DM2		
	Comorbidades	Medicações utilizadas
1S	Sem comorbidades	
2S	Sem comorbidades	
3S	Hipertensão arterial sistêmica Transtorno de ansiedade generalizada	Losartana potássica
4S	Hipertensão arterial sistêmica Soropositivo para o vírus da imunodeficiência humana (HIV)	Besilato de anlodipino Losartana potássica Hidroclorotiazida Fumarato de tenofovir desopoxila Lamivudina Dolutegravir sódico
5S	Hipertensão arterial sistêmica Doença do refluxo gastroesofágico Paralisia Infantil Dislipidemia	Losartana potássica Sinvastatina Omeprazol
6S	Hipertensão arterial sistêmica Depressão Osteoartrose de coluna lombar Doença pulmonar obstrutiva crônica Dislipidemia	Hidroclorotiazida Captopril Clonazepan Cloridrato de fluoxetina Fumarato de formoterol + Budesonida inalatórios Sinvastatina
7S	Hipertensão arterial sistêmica Hipotireoidismo	Losartana potássica Hidroclorotiazida Atenolol Cloridrato de amitriptilina Levotiroxina

1S – 7S: pacientes de números 1 ao 7 do grupo sem DM2, DGYR: derivação gástrica em Y de Roux, DM2: diabetes melito do tipo 2, SAOS: Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono.

Tabela 15 - Diagnósticos de doenças associadas e as respectivas medicações de uso rotineiro dos participantes do grupo controle

Grupo Controle		
	Comorbidades	Medicações utilizadas
1G	Hipertensão arterial sistêmica Dislipidemia Tabagismo	Losartana potássica Atorvastatina cálcica
2G	Esteatose hepática Litíase biliar	Cloridrato de sibutramina Topiramato
3G	Depressão	Gabapentina Cloridrato de venlafaxina Cloridrato de buspirona
4G	Hipertensão arterial sistêmica Doença do refluxo gastroesofágico	Cloridrato de sibutramina Topiramato Losartana potássica Hidroclorotiazida Omeprazol Bromoprida Etinilestradiol + Drospirenona
5G	Síndrome mielodisplásica com transplante de medula óssea Hipertensão arterial sistêmica Esteatose hepática Osteoporose Tabagismo	Cloridrato de sibutramina Carbonato de cálcio Colecalciferol Losartana potássica Gabapentina Omeprazol Budesonida suspensão spray nasal Alendronato de sódio tri-hidratado
6G	Trombose venosa cerebral de seio sagital superior e transverso Hipertensão arterial sistêmica Litíase biliar	Topiramato Acetazolamida Bicarbonato de sódio Maleato de Enalapril Omeprazol
7G	Doença do refluxo gastroesofágico	Pantoprazol Bromoprida

1G – 7G: pacientes de números 1 ao 7 do grupo controle.