Silvia Yoko Hayashi

Estado nutricional e metabólico de pacientes gastrectomizados e colectomizados por câncer clinicamente curados com e sem diabetes mellitus: impacto da homeostase glicídica sobre variáveis clínicas e bioquímicas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de: Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof˚. Dr. Joel Faintuch

São Paulo

2013

Silvia Yoko Hayashi

Estado nutricional e metabólico de pacientes gastrectomizados e colectomizados por câncer clinicamente curados com e sem diabetes mellitus: impacto da homeostase glicídica sobre variáveis clínicas e bioquímicas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de: Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof°. Dr. Joel Faintuch

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Hayashi, Silvia Yoko
Estado nutricional e metabólico de pacientes gastrectomizados e colectomizados por câncer clinicamente curados com e sem diabetes mellitus : impacto da homeostase glicídica sobre variáveis clínicas e bioquímicas / Silvia Yoko Hayashi. -- São Paulo, 2013.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Joel Faintuch.

Descritores: 1.Diabetes Mellitus 2.Gastrectomia 3.Colectomia 4.Neoplasias gástricas 5.Neoplasias colorrectais

USP/FM/DBD-389/13

AGRADECIMENTOS

A Deus, que iluminou meu caminho, me deu força e condições para que eu chegasse até aqui.

Ao meu orientador, Dr. Joel Faintuch, pela paciência e disponibilidade durante toda a execução do projeto, além das valiosas contribuições.

Ao Dr. Osmar Yagi, pelos ensinamentos e pela prestatividade na coleta dos dados.

Ao Dr. Sérgio Nahas, pela cedência de seus pacientes para este estudo.

Aos colegas do Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo, em especial aos da secretaria, que sempre estiveram dispostos a me ajudar.

À nutricionista e amiga Camila Yamaguchi, pela troca de experiências e companheirismo durante todas as etapas deste processo.

Ao Laboratório de Epidemiologia e Estatística do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À minha família, que sempre me apoiou na minha vida profissional.

Aos nutricionistas que me guiaram como exemplo de profissionais nesta carreira.

À banca examinadora, que colaborou com sugestões para melhoria do trabalho.

A todos, que diretamente e indiretamente, colaboraram com esta nova fase da minha vida acadêmica.

Silvia Yoko Hayashi

Esta tese 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.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de Tabelas
Lista de Gráficos
Lista de Figuras
Resumo
Summary
1INTRODUÇÃO……..……... 1
2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO..... 10
3 OBJETIVOS..... 11
3.1 Objetivo geral..... 11
3.2 Objetivos específicos..... 11
4 MÉTODOS..... 12
4.1 Casuística..... 12
4.2 Desenho experimental..... 12
4.3 Estratificação..... 13
4.4 Diagnóstico clínico..... 15
4.5 Intervenções do protocolo..... 15
4.6 Métodos dietéticos..... 16
4.7 Prescrições medicamentosas..... 16
4.8 Exames laboratoriais..... 16
4.9 Variáveis antropométricas..... 17
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... 18
6 RESULTADOS..... 19
7 DISCUSSÃO..... 30
8 CONCLUSÕES..... 36
9 ANEXOS..... 37
Anexo 1: Aprovação da Comissão de Ética do Hospital das Clínicas (CaPPesq)..... 37
Anexo 2: Questionário..... 38
Anexo 3: Termo de consentimento..... 40
10 REFERÊNCIAS..... 43
Apêndice: Exames bioquímicos gerais

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ÁC	Ácido
ADA	*American Diabetes Association* (Associação Americana de Diabetes)
CD	Colectomia Direita
CHO	Carboidrato
COLT	Colesterol Total
DD	Dímero D
DM	Diabetes Mellitus
DV	Desvio Padrão
F	Feminino
GIP	*Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide* (Polipeptídeo Insulinotrópico Dependente de Glicose)
GIST	*Gastrointestinal Stromal Tumors* (Tumores Estromais Gastrointestinais)
GLI	Glicemia de Jejum
GLP-1	*Glucagon-Like Peptide-1* (Peptídeo Semelhante ao Glucagon)
GST	Gastrectomia Subtotal
GT	Gastrectomia Total
HBA1C	Hemoglobina Glicada
HDL	*High-Density Lipoprotein* (Lipoproteína de Alta Densidade)
HIV/AIDS	*Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immunodeficiency Syndrome* (Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
IGF-1	*Insulin-Like Growth Factor* 1(Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1)
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	*Low-Density Lipoprotein* (Lipoproteína de Baixa Densidade)
LEU	Leucócitos
LIP	Lipídeos
M	Masculino
PA/PQ	Razão entre Perímetro Abdominal/Quadril
PCR	Proteína C reativa
PEP C	Peptídeo C

PO	Pós-Operatório
PRE	Pré-Operatório
PTN	Proteína
RS	Retossigmoidectomia
T	Tempo
TRANSF	Transferrina
TG	Triglicerídeos
VLDL	*Very-Low-Density Lipoprotein* (Lipoproteína de Muito Baixa Densidade)
ΔIMC	Diferença do IMC ao Longo do Tempo
ΔGlicemia	Diferença da Glicemia ao Longo do Tempo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estudos sobre gastrectomia e diabetes..... 8
Tabela 2- Características demográficas e clínicas dos pacientes gastrectomizados e colectomizados..... 19
Tabela 3- Características demográficas e clínicas dos pacientes gastrectomizados e colectomizados segundo a presença de diabetes..... 20
Tabela 4- Resposta do diabetes..... 20
Tabela 5- IMC e variáveis ligadas ao diabetes..... 21
Tabela 6- Glicemia e IMC de acordo com o tipo de gastrectomia..... 25
Tabela 7- Glicemia e IMC de acordo com o tipo de colectomia..... 26
Tabela 8- Consumo de macronutrientes segundo a resposta ao diabetes..... 29
Tabela 9- Consumo de hipoglicemiantes e uso de insulina..... 29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Valores de glicemia entre os grupos..... 21
Gráfico 2- Valores de IMC entre os grupos..... 22
Gráfico 3- Glicemia e IMC do grupo responsivo..... 23
Gráfico 4- Glicemia e IMC dos pacientes refratários..... 23
Gráfico 5- Glicemia e IMC dos casos de neodiabetes..... 24
Gráfico 6- Glicemia e IMC dos pacientes que permaneceram estáveis..... 25
Gráfico 7- Valores de Hb A1C do grupo de diabéticos gastrectomizados..... 27
Gráfico 8- Valores de insulina do grupo de diabéticos gastrectomizados..... 27
Gráfico 9- Valores de peptídeo C do grupo de diabéticos gastrectomizados..... 28
Gráfico 10- Valores de IGF-1 do grupo de diabéticos gastrectomizados..... 28

LISTA DAS FIGURAS

Figura 1- Tipos de gastrectomia estudados (gastrectomia total e subtotal)..... 15
Figura 2- Tipos de colectomia estudados (colectomia direita e retossigmoidectomia)..... 15

RESUMO

Hayashi, SY. *Estado nutricional e metabólico de pacientes gastrectomizados e colectomizados por câncer clinicamente curados com e sem diabetes mellitus: Impacto da homeostase glicídica sobre variáveis clínicas e bioquímicas* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

O rearranjo da anatomia gastrointestinal é atualmente o foco de estudos para a remissão e cura do diabetes mellitus tipo 2. Há evidências a favor da melhora desta comorbidade após a gastrectomia em pacientes não obesos, entretanto sem análise de longo prazo. O intestino grosso, como integrante do aparelho digestório e potencialmente produtor de incretinas, ainda não foi estudado em relação à influência de sua retirada (colectomia) no desfecho do diabetes. Nestas circunstâncias, faz-se necessário um estudo em longo prazo destas duas cirurgias na homeostase glicídica. **Objetivos:** Analisar a resposta em longo prazo do diabetes e pré-diabetes pré-existentes após gastrectomia, bem como, colectomia por câncer. **Métodos:** Foram analisados pacientes adultos submetidos à gastrectomia subtotal e total (Y de Roux) por câncer gástrico e colectomia (direita ou retossigmoidectomia) por câncer de colo e reto há mais de 3 anos e sem sinais de doença em atividade. Incluíram-se controles nas duas situações de pós-operatório tardio com homeostase glicídica normal, a fim de averiguar também sua evolução em longo prazo. Agregou-se ainda um grupo controle pré-operatório atual constituído de doentes diabéticos com câncer gástrico, candidatos à gastrectomia curativa, pois alguns exames analisados no pós-operatório não haviam sido coletados no período pré-operatório. Os pacientes foram divididos de acordo com a presença e curso clínico do diabetes. O

grupo diabético foi subdividido em Refratários (permaneceram diabéticos) e Responsivos (remissão parcial ou completa). O grupo controle foi dividido em Estáveis (permaneceram sem diabetes) e Neodiabetes (ficaram diabéticos ou pré-diabéticos). Também foram avaliados de acordo com o tipo de cirurgia. Foram coletados exames de albumina, transferrina, ferritina, ferro sérico, hemoglobina, leucócitos, colesterol total, LDL, VLDL e HDL, triglicérides, insulina, hemoglobina A1C, Peptídeo C, IGF-1, Leptina, proteína C reativa, fibrinogênio, tempo de protrombina, dímero D, complemento C3 e C4, ácido fólico e vitamina B12. Peso, altura e perímetro abdominal e do quadril também foram analisados. **Resultados:** Os seguimentos atingiram 86,8 ± 25,1 meses nos gastrectomizados e 79,2 ±27,4 nos colectomizados. Os pacientes gastrectomizados beneficiaram-se com remissão do diabetes em 41,2% dos casos e os colectomizados em 32,4%. No grupo controle de gastrectomizados surgiram em longo prazo 63,2% de neodiabéticos e no de colectomizados 30,8%. Nos pacientes diabéticos responsivos com câncer gástrico houve paralelismo entre queda da glicemia e do IMC, algo que não se sucedeu nos acometidos de câncer colorretal. Em nenhuma das duas populações refratárias pode-se atribuir um papel para a variação do IMC no desfecho do diabetes. Nos pacientes neodiabéticos nenhuma contribuição do IMC foi despistada em quaisquer dos grupos estudados. Os pacientes diabéticos gastrectomizados e colectomizados não revelaram diferenças significativas nos valores de glicemia e prevalência de diabetes quando separados por tipo de cirurgia. **Conclusão:** Nos pacientes gastrectomizados, comprovou-se remissão do diabetes a longo prazo ainda que em proporções menores que as documentadas usualmente, com obesos tratados por cirurgia bariátrica. A perda de peso demonstrou influência positiva na resposta do diabetes. A exclusão duodenal pode ser outro fator envolvido na melhora do diabetes ao lado deste moderado emagrecimento. Já a remoção do fundo gástrico não demonstrou

influência na evolução destes pacientes. Não há indícios de que a gastrectomia protegeu contra o aparecimento de novos casos de diabetes e pré-diabetes, pois estes se manifestaram em elevadas proporções. Os pacientes colectomizados diabéticos apresentaram taxa ligeiramente menor de responsivos quando comparados com o grupo bariátrico, sem diferenças significativas. A variação do peso e o local de ressecção não se relacionaram com o desfecho do diabetes. As conversões de pacientes normoglicêmicos para diabetes, ao final do tempo de seguimento, foram mais baixas que nos gastrectomizados. São necessários mais estudos para elucidar os mecanismos envolvidos na história natural da homeostase glicídica, tanto após gastrectomia quanto cirurgia colorretal.

Descritores: Diabetes Mellitus; Gastrectomia; Colectomia; Neoplasias gástricas; Neoplasias colorrectais.

SUMMARY

Hayashi, SY. *Nutritional and metabolic status of clinically cured patients submitted to gastrectomy and to colorectal surgery for cancer with or without diabetes mellitus: impact of glucose homeostasis on clinical and biochemical variables* [Thesis]. São Paulo : "Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo "; 2013.

The rearrangement of gastrointestinal anatomy is currently the focus of research for the cure and remission of type 2 diabetes mellitus. There is evidence suggesting that this comorbidity improves after cancer gastrectomy in non-obese patients, however no long-term analysis is available. The large intestine, as part of the digestive system and potentially producing incretins, has not been studied with regard to the influence of surgical removal (colectomy) on the outcome of diabetes. In these circumstances, a study focusing the long-term outcome of glucose homeostasis after these two surgeries was deemed appropriate. **Objectives:** Analysis of the long-term response of preexisting diabetes and pre-diabetes after gastrectomy and colectomy for cancer. **Population:** Adult patients who underwent subtotal and total (Roux-en Y) gastrectomy for gastric cancer, as well as colorectal operation (right hemicolectomy or anterior resection) for colon and rectum cancer, with at least 3 years of follow up and no signs of active disease. Controls with normal glucose homeostasis were included in both contexts, in order to investigate long term evolution also in euglycemic subjects. A current preoperative control group was added consisting of diabetic patients with gastric cancer, aiming to provide information not available in the retrospective analysis of the preoperative period. Patients were divided according to the presence and clinical course

of diabetes. The diabetes group was divided into Refractory (remained diabetic) and Responsive cases (partial or complete remission). The control group was similarly divided into Stable (remained without diabetes) and New onset diabetes/NOD (became diabetic or pre-diabetic). Surgical modality was also considered in the stratification (subtotal versus total gastrectomy and right colectomy versus anterior resection). Biochemical tests included albumin, transferrin, ferritin, serum iron, hemoglobin, white blood cell count, total cholesterol, LDL, VLDL, and HDL, triglycerides, insulin, hemoglobin A1C, C-peptide, IGF-1, leptin, C-reactive protein, fibrinogen, prothrombin time, D-dimer, complement C3 and C4, folic acid and vitamin B12. Weight, height and waist/hip ratio were also documented. **Results:** The follow-up reached 86.8 ± 25.1 months in patients submitted to gastrectomy and 79.2 ± 27.4 in colorectal surgery. Gastrectomized patients benefited from diabetes remission in 41.2% of cases and 32.4% after large bowel operation. NOD was detected in 63.2% and 30.8% of nondiabetic subjects, respectively. Among responsive diabetic patients with gastric cancer direct relation between fall in blood glucose and BMI was demonstrated, but not with colorectal cancer. In both refractory populations BMI failed to correlated with outcome of diabetes. In NOD patients no contribution of BMI was shown in any group either. Prevalence of diabetes was not different when stratified according to type of surgery. **Conclusion:** In gastrectomized patients, long term remission of diabetes was confirmed, even though is smaller proportions than those reported after bariatric surgery. Weight loss showed a positive influence in the responsive diabetes population submitted to gastrectomy. There are reasons to believe that duodenal exclusion was involved as well in diabetes amelioration, besides moderate weight loss. The removal of the gastric fundus was not relevant for the evolution of these patients. No evidence in favor of gastrectomy protection against the onset of new diabetes and pre-diabetes was

detected. On the contrary, these were registered in high proportions. Colorectal diabetic patients had slightly lower rate of response when compared to the gastrectomy group, without significance. Weight shift and location of the resection were unrelated to the outcome of diabetes. NOD cases at the end of follow-up period were less frequent than after gastric surgery. Further studies are needed to elucidate the mechanisms involved in the natural history of glucose homeostasis, after both gastric and colorectal surgery.

Descriptors: Diabetes Mellitus; Gastrectomy; Colectomy; Gastric cancer; Colorectal câncer.

1 INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é conhecido desde a Antiguidade, porém somente após Billroth (1829-1894) sua operação e tratamento se tornaram factíveis, mais especificamente em 1881. Dentre as vítimas ilustres desta enfermidade se encontra Napoleão Bonaparte (1769-1821), que sucumbiu aos 51 anos de idade (Lugli et al., 2007), um pouco cedo para procurar os serviços do cirurgião de Viena. Em que pesem os mais de 130 anos de experiência com tal população, muitos pormenores nutricionais e metabólicos ainda se encontram incompletamente elucidados.

Desnutrição e homeostase glicídica no câncer gástrico e intestinal

A perda de peso é comum entre pacientes com câncer, e é causada pela redução na ingestão de alimentos e aumento do metabolismo por causa da resposta inflamatória sistêmica perante o tumor (Bosaeus, 2008).

No pré-operatório tais ocorrências elevarão o risco cirúrgico desta população. Um estudo analisou pacientes submetidos à cirurgia por câncer gastrointestinal e demonstrou papel significativo da hipoalbuminemia e da perda de peso no aumento de complicações no pós-operatório (Bozzetti et al., 2007), ainda que o peso excessivo também possa acarretar tais complicações (Kodera et al., 2005).

A perda de peso após a gastrectomia acomete em torno de 70% dos pacientes (Papini-Berto et al., 2002), podendo se estabilizar alguns meses depois da cirurgia e ficar, muitas vezes, abaixo do peso pré-operatório. Isto acontece em função do prejuízo na digestão de proteínas, plenitude gástrica precoce e anorexia decorrente dos sintomas pós-prandias, como por exemplo, a Síndrome de Dumping (Papini-Berto; Burini, 2001).

Nos sobreviventes de longo prazo, que como assinalados são a minoria, os estudos nutricionais são menos comuns ou inconclusivos. Destacam-se as preocupações com a gastrectomia, que tanto subtotal como total há quase um século é associada com danos à digestão e absorção.

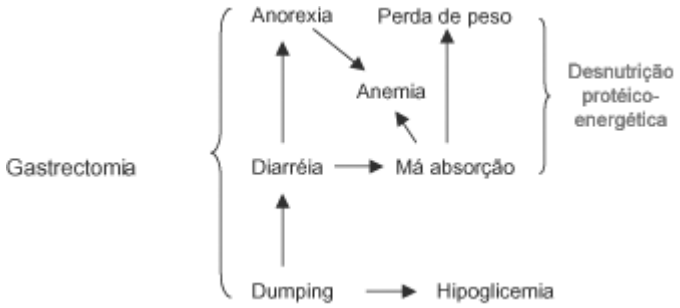


Figura 1- Implicações nutricionais da gastrectomia

Toda esta constelação de anormalidades se acentua na gastrectomia total, sabidamente mais mutilante (D'souza et al., 2009).

Delgado et al. (2002) acompanharam 45 pacientes com seguimento de três meses a mais de um ano de cirurgia. A diarreia estava presente em 31%, dor abdominal em 29% e dumping em 24%. Metade (49%) queixava-se de inapetência, sendo que disfagia, náuseas e vômitos eram reclamações usuais também. Não surpreende que neste contexto que 86% padeciam de desnutrição leve ou moderada, e outros 7% da modalidade grave. O perfil predominante era de marasmo, todavia o kwashiorkor e as formas mistas também foram identificados. Neste mesmo estudo, o perfil bioquímico denunciava carências de ferro, vitamina B12, zinco e proteína transportadora do retinol. A qualidade de vida era má, 43% não saía de casa, e apenas 13% trabalhavam.

As ferramentas de avaliação e monitorização nutricionais permitem um rastreamento preciso das anomalias em curso e os suplementos disponíveis, sejam eles vitamínico minerais, calórico protéicos completos ou modulares, ensejam uma compensação nutricional acessível e confiável (Faintuch, 2002).

A desnutrição é uma variável confusional na análise do diabetes, e poucos estudos têm se direcionado para populações oncológicas em parte por causa da frequência de tais transtornos. Tanto na fase de perda de peso como durante a terapia de reposição, alterações da oferta de carboidratos e da demanda de insulina são capazes de falsear a interpretação do quadro clínico do diabetes, tanto no sentido do controle temporário da enfermidade quanto de sua descompensação (Wall et al., 1973). Na desnutrição, a insulina se encontra reduzida. Pode haver aumento de catecolaminas e glicocorticoides, e por consequência, elevação da glicogenólise e da gliconeogênese respectivamente (Waitzberg, 2009). Neste sentido, é importante buscar pacientes livres de doença neoplásica ativa e com peso corporal monitorado.

Papel modulador do diabetes

O diabetes é um perigo global crescente. O número de adultos com diabetes mais que dobrou ao longo de quase três décadas. Isso faz com que seja uma das maiores ameaças à saúde pública nos dias de hoje (Danaei et al., 2011).

O diabetes tipo 2 ainda é a principal causa de desordens cardiovasculares, cegueira, nefropatia, amputações e hospitalizações. É também associado com aumento do risco de câncer, doenças psiquiátricas, declínio cognitivo, hepatopatia crônica, artrite e outras condições incapacitantes ou mortais (Inzucchi et al., 2012).

Apesar da melhora da farmacoterapia, menos que 50% dos pacientes com moderado a severo diabetes mellitus tipo 2 realmente atingem e mantêm os objetivos da terapêutica na limiar (controle de hemoglobina A1c, pressão arterial e níveis de colesterol total). Somente 7,3 % atingem o objetivo para estas três variáveis (Saydah et al., 2004).

Um estudo realizado em Cleveland, demonstrou que pacientes diabéticos submetidos à cirurgia bariátrica possuem melhora de glicemia e hemoglobina glicada após 1 ano de acompanhamento, quando comparados com pacientes diabéticos em terapia médica clínica. A melhora dos pacientes cirúrgicos foi acompanhada de redução do consumo de medicação para diabetes, ao contrário do grupo clínico em que houve aumento (Schauer et al., 2012). O mesmo demonstram Mingrone et al. (2012) que após dois anos de acompanhamento de pacientes obesos mórbidos nenhum apresentou remissão do diabetes no grupo submetido ao tratamento clínico ao contrário do grupo bariátrico que obteve acima de 75% de remissão em diferentes tipos de cirurgia.

Uma meta-análise realizada por Buchwald et al. (2009) composta por 621 estudos com diabéticos bariátricos concluiu que a 78,1% apresentaram resolução completa do diabetes e 86,6% apresentaram melhora ou resolução. Esta cirurgia é considerada um tratamento efetivo, seguro e de bom custo benefício para melhora desta comorbidade (Dixon et al., 2011).

Os procedimentos cirúrgicos para o tratamento da obesidade mórbida demonstraram melhora importante do diabetes mellitus tipo 2, muitas vezes em poucos dias ou semanas após a operação, sugerindo que o benefício não teve relação direta com a perda ponderal (Pories et al., 1995).

Uma hipótese que se tinha era que o jejum pós-operatório e a dieta muito restrita nas primeiras semanas melhoravam o diabetes. Entretanto, a banda gástrica ajustável apresentava remissão em porcentagens menores quando comparada ao bypass gástrico com reconstrução em Y de Roux, e estava fortemente associada com o tempo e o grau de perda de peso. Isto sugeriu que havia outros fatores envolvidos na melhora da glicemia no bypass gástrico (Thaler; Cummings, 2009).

Estudos experimentais ilustram que o rearranjo da anatomia gastrointestinal é o mediador primário do controle cirúrgico do diabetes (Patti et al., 2007).

Outra hipótese da melhora da glicemia é a retirada do fundo gástrico onde há secreção do hormônio grelina (Delko et al., 2012). A redução nos níveis de grelina faz com que haja melhora na secreção e ação da insulina (Delhanty; Van der Lely, 2011).

O trato gastrointestinal é cada vez mais visto como um órgão crítico no metabolismo da glicose em função de seu papel na secreção de vários hormônios glicorregulatórios (incretinas) que em conjunto com insulina e glucagon regulam a homeostase glicídica (Maggs et al., 2008; Drucker, 2007).

As incretinas, representadas pelo glucagon-like peptide-1 (peptídeo semelhante ao glucagon- GLP-1) e glucose-dependent insulinotropic polypeptide (polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose- GIP), são hormônios gastrointestinais insulinotrópicos secretados pelo intestino através das células L e K respectivamente e são responsáveis pela secreção de 50-70% de insulina em resposta à ingestão oral de nutrientes. As incretinas inibem a secreção de glucagon (GLP-1), retardam o esvaziamento gástrico, promovem a perda de peso e melhoram a sensibilidade à insulina. No diabetes tipo 2, estas funções das incretinas estão

prejudicadas (Phillips; Prins, 2012; Laferrère, 2011). O GLP-1 é principalmente sintetizado e secretado pelas células L do íleo e cólon e o GIP pelas células K no duodeno e jejuno proximal (Holst, 2007).

A taxa de remissão do diabetes tende a ser menor em procedimentos que restringem somente o estômago e maior nos que desviam porções do intestino delgado (Buchwald et al., 2009). Fried et al. (2010) analisaram 16 estudos de diabéticos com IMC inferior a 35 kg/m² tratados cirurgicamente e concluíram que as técnicas mistas (disabsortivas e restritivas) tiveram melhores resultados no controle do diabetes.

Atualmente é discutida a existência de dois prováveis mecanismos para o controle glicêmico em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica: mecanismo do intestino proximal e distal (teoria do "foregut" e "hindgut"). O primeiro afirma que a exclusão duodenal e do jejuno proximal do trânsito alimentar poderia inibir a secreção de um possível sinal que promove a resistência insulínica (Rubino; Marescaux, 2004). O mecanismo do intestino distal defende a ideia de que o contato rápido do bolo alimentar com o intestino distal aumenta um sinal fisiológico que melhora o metabolismo glicídico, sendo o hormônio GLP-1 e/ou peptídeos do intestino distal os potenciais candidatos a mediadores deste efeito (Drucker, 2007).

A recomendação para realização da cirurgia bariátrica em diabéticos é ter um índice de massa corporal (IMC) de 35 kg/m² ou maior, especialmente se o diabetes é de difícil controle através de mudança no estilo de vida e medicação. Entretanto alguns estudos têm demonstrado resultados animadores em diabéticos com IMC de 30-35 kg/m² (ADA, 2013).

Desde a década de 1950 se suspeita que a gastrectomia possa se revelar benéfica sobre o curso clínico desta entidade. Friedman et al. (1955) relataram melhora do diabetes em três casos de gastrectomia subtotal por úlcera péptica. Logo depois em 1961, Angervall et al. observaram também melhora do diabetes em três casos de gastrectomia por câncer. Porém estudos sobre este assunto são poucos. Os artigos existentes na sua maioria demonstram resultados animadores e chamam atenção por sua população não ser obesa. Todavia, a grande parte possui uma casuística pequena e tempo de seguimento curto como demonstra a tabela a seguir.

Tabela 1- Estudos sobre gastrectomia e diabetes

Autor	N	Características da amostra	Período estudado	Variação de peso	Resultados
Cai et al., 2011	23	Diabéticos submetidos à gastrectomia com reconstrução Billroth I e II e Y de Roux por câncer gástrico	Pós-operatório de 3 meses- 5 anos	Não analisado	BI: Remissão: 3 (23%) Procedimentos Bypass (BII e Y de Roux): Remissão: 9 (90%)
Zervos et al., 2010	24	Diabéticos submetidos à gastrojejunostomia em Y de Roux ou Billroth II por câncer ou úlcera péptica	Pacientes com sobrevida de 2-111 meses	IMC inicial: 28±3,6 kg/m². Houve redução do peso em todos os pacientes. A variação do IMC não foi diferente entre os grupos.	Remissão: 7 (29,2%) Melhora: 10 (41,7%) Refratários:6 (25,0%) Piora: 1 (4,2%)
Lanzarini et al., 2010	23	Diabéticos submetidos à gastrectomia total ou subtotal com reconstrução em Y de Roux por câncer gástrico, GIST, úlcera péptica e esôfago de Barrett	Pós-operatório de 1 a 60 meses (média de 22 meses)	IMC inicial: 29,1±5,1 kg/m². IMC no final do estudo foi de 24,6Kg/m².	Remissão: 15 (65,2%) Melhora: 7 (30,4%) Refratários: 1 (4,3%)
Yang et al., 2010	21	Diabéticos submetidos à gastrectomia subtotal com reconstrução em Y de Roux por câncer gástrico e úlcera duodenal	Pós-operatório de 6 meses a 5 anos (média de 26,6 meses)	IMC inicial: 23,80±3,27 kg/m². Houve redução significativa do peso somente no grupo com pós-operatório de 1 a 2 anos.	Remissão: 12 (57,1%) Melhora: 5 (23,8%) Refratários: 4 (19,0%)
Herbella et al., 2009	6	Diabéticos submetidos à gastrectomia total e subtotal com reconstrução em Y de Roux por câncer	Pós-operatório de 1-77 meses (Média de 16 ± 15 meses)	Não foi avaliado.	Remissão: 1 (16,7%)
Kim et al., 2012	403	Diabéticos submetidos à gastrectomia subtotal (Billroth I e II) e total (Y de Roux) por câncer gástrico	Pós-operatório média de 33,7±20,6 meses	IMC inicial: 24,7±3,0 kg/m². IMC final: 22.2±2,9 kg/m². Inicialmente todos os grupos apresentavam IMC sem diferenças significativas. A % de redução do IMC influenciou no desfecho do diabetes.	Remissão: 15,1% Melhora: 30,4% Refratários: 44,7% Piora: 9,9%

Outro estudo realizado recentemente com indivíduos diabéticos submetidos à gastrectomia por câncer, entretanto com a reconstrução feita com alças mais longas, demonstrou resultados animadores com 78,6% apresentando hemoglobina glicada inferior a 6%, sem uso de medicamentos após aproximadamente 12,5 meses, além de melhorar a secreção de insulina (Kim et al., 2013).

Quando comparadas às técnicas de gastrectomia por câncer, as que desviam o duodeno têm maior impacto sobre o diabetes (Lee et al., 2012; Kang et al., 2012).

Neste sentido, seria oportuno investigar estes parâmetros também em gastrectomizados por câncer no pós-operatório tardio já que esta população ao contrário dos bariátricos, dificilmente inclui obesos graves, sendo relativamente comuns os desnutridos conforme se aludiu anteriormente. Outra proposta seria investigar o mesmo com população submetida à colectomia, pois não há estudos a este respeito, uma vez que a intervenção cirúrgica tipicamente se processa fora das regiões anatômicas enfocadas anteriormente, a saber, o duodeno (“foregut”) e o íleo (“hindgut” ou embriologicamente “midgut”).

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O rearranjo da anatomia gastrointestinal é atualmente o foco de estudos para a remissão e cura do diabetes mellitus tipo 2, em múltiplos contextos e apresentações clínicas. A perspectiva da eliminação de restrições dietéticas e medicamentosas incômodos, dispendiosos e vitalícios mediante uma única manobra cirúrgica constitui-se num dos capítulos mais discutidos na atualidade. Há evidências a favor da melhora desta comorbidade após a gastrectomia em pacientes não obesos, entretanto sem análise de longo prazo. O intestino grosso, como integrante do aparelho digestório e potencialmente produtor de incretinas, ainda não foi estudado em relação à influência de sua retirada (colectomia) no desfecho do diabetes. Nestas circunstâncias, faz-se necessário um estudo em longo prazo destas duas cirurgias na homeostase glicídica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a resposta em longo prazo do diabetes e pré-diabetes pós-gastrectomia bem como pós-colectomia por câncer.

3.2 Objetivos Específicos

- Estratificar os resultados conforme a modalidade operatória praticada: gastrectomia subtotal versus total (nos casos de câncer gástrico) e, colectomia direita versus retossigmoidectomia (nos casos de câncer colorretal);
- Analisar os dados conforme a resposta ao diabetes: diabetes responsivo e refratário;
- Verificar as mesmas variáveis e estratificações com uma população de controle inicialmente não diabética, com vistas à ocorrência subsequente de diabetes nestes enfermos;

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Foram analisados pacientes submetidos à gastrectomia subtotal ou total (Y de Roux) e colectomia (direita ou retossigmoidectomia) por câncer há mais de 3 anos, provenientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os critérios de inclusão foram homens e mulheres acima de 18 anos, sem sinais de doença em atividade, e com consentimento informado.

Os critérios de exclusão foram pacientes em tratamento atual de quimio, radio ou imunoterapia, portadores de enfermidade crítica, choque, coma, HIV/AIDS, outros tipos de câncer, portadores de estomias (jejunostomia, ileostomia, colostomia), recebendo nutrição artificial ou suplementos (por via oral, enteral ou parenteral), com incapacidade de entender ou cooperar com a pesquisa, ou recusa de participação no protocolo.

Foi analisado também um grupo controle pré-operatório constituído de doentes diabéticos com câncer gástrico candidatos à gastrectomia curativa. Este grupo foi incluído porque alguns exames analisados no pós-operatório não haviam sido coletados no período pré-operatório.

4.2 Desenho Experimental

Esta pesquisa consiste em um estudo observacional caso-controle prospectivo, que inclui informações retrospectivas pré-operatórias. Este protocolo foi aprovado pela Comissão Ética do Hospital das Clínicas (CaPPesq) sob o número 0385/10 (anexo 1). Os dados pré-operatórios foram coletados por meio dos prontuários médicos e da intranet desta instituição. Os pacientes foram convocados para a coleta de exames laboratoriais, avaliação antropométrica e aplicação de questionário (anexo 2), após adesão ao termo de consentimento (anexo 3).

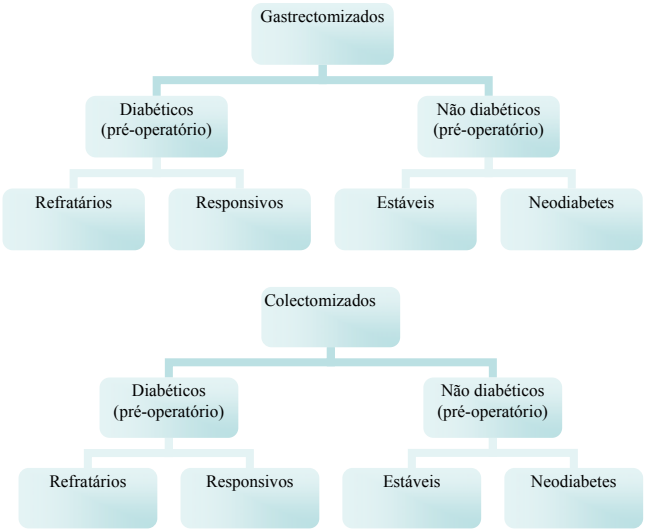
4.3 Estratificação

Os pacientes foram divididos de acordo com a presença ou não de diabetes conforme as recomendações da American Diabetes Association (ADA, 2011):

- diabéticos (incluídos neste grupo os pré-diabéticos): glicemia de jejum $\geq$ 100 mg/dL ou HbA1c $\geq$ 5,7%;
- controle não-diabéticos: glicemia de jejum < 100 mg/dL e HbA1c < 5,7%.

Posteriormente eles foram estratificados em função da resposta tardia da homeostase glicídica. O grupo diabético foi dividido em Refratários (permaneceram diabéticos) e Responsivos (remissão parcial ou completa). Já o grupo controle foi separado em Estáveis (permaneceram sem diabetes) e Neodiabetes (ficaram diabéticos ou pré-diabéticos). Para a classificação, foram utilizadas as recomendações da ADA (2009), sendo:

- remissão completa quando: glicemia de jejum <100mg/dL e HbA1c<5,7% na ausência de uso de terapia farmacológica ou procedimentos em desenvolvimento;
- remissão parcial quando glicemia de jejum: 100-125mg/dL ou HbA1c 5,7-6,4% na ausência de uso de terapia farmacológica ou procedimentos em desenvolvimento (para os casos de diabetes);
- refratário quando glicemia de jejum ≥126mg/dL ou HbA1c ≥ 6,5% (para o grupo diabético) e glicemia de jejum 100-125mg/dL ou HbA1c 5,7-6,4% (para os pré-diabéticos).



Adicionalmente cada grupo foi subdividido de acordo com o tipo de cirurgia. O grupo de pacientes gastrectomizados foi estratificado em: gastrectomia subtotal e gastrectomia total. O grupo de colectomizados em: colectomia direita e retossigmoidectomia.

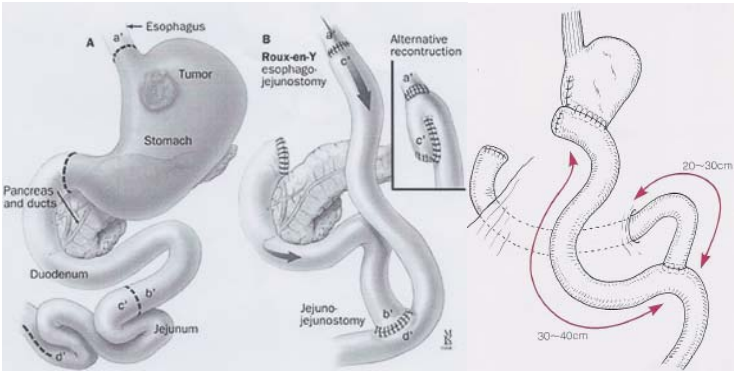


Figura 1- Tipos de gastrectomia estudados (gastrectomia total e subtotal com reconstrução em Y de Roux)

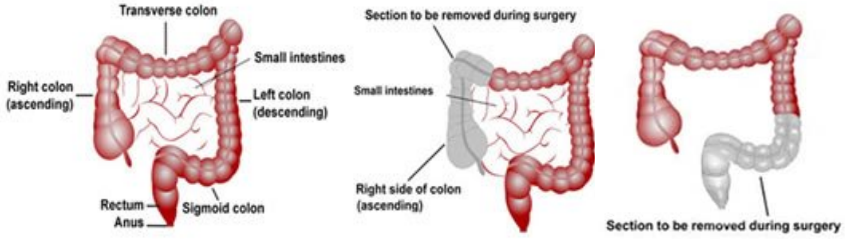


Figura 2- Tipos de colectomia estudados (colectomia direita e retossigmoidectomia)

4.4 Diagnóstico clínico

Os diagnósticos de câncer gástrico e colorretal, bem como das comorbidades, foram fundamentados na história clínica, nos exames subsidiários e nos achados cirúrgicos.

4.5 Intervenções do protocolo

Nenhum medicamento, alteração alimentar ou outro procedimento foi introduzido, sendo o foco unicamente o estado atual da população analisada. Todas

as operações foram originalmente definidas pela equipe cirúrgica segundo critérios do Serviço.

4.6 Métodos dietéticos

O recordatório de 24 horas foi executado em três diferentes ocasiões incluindo um fim de semana. Foram analisados o valor calórico, e macronutrientes (proteína, carboidrato e lipídeo).

As entrevistas foram realizadas por uma nutricionista experiente. Doentes que informaram algum quadro agudo ou que por qualquer razão fugiram do seu padrão alimentar nas últimas 48 horas foram remarcados para outra data. Todos os alimentos e bebidas consumidos foram documentados incluindo detalhes de ingredientes e cozimento, ou nome comercial no caso de produtos industrializados.

4.7 Prescrições medicamentosas

O consumo de hipoglicemiantes orais e insulina foi registrado.

4.8 Exames laboratoriais

Foram avaliados albumina, transferrina, ferritina, ferro sérico, hemoglobina, leucócitos, colesterol total, LDL, VLDL e HDL, triglicérides, insulina, hemoglobina A1C, Peptídeo C, IGF-1, Leptina, proteína C reativa, fibrinogênio, tempo de protrombina, dímero D, complemento C3 e C4, ácido fólico e vitamina B12. Aqueles disponíveis nos registros foram analisados tanto no pré como no pós-operatório.

Na população de gastrectomizados diabéticos, as informações não encontradas no pré-operatório foram colhidas em grupo atual equivalente de diabéticos aguardando cirurgia, para fins de comparação.

4.9 Variáveis Antropométricas

Foram avaliados os pesos (pré e pós-operatório) e a altura para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). Também foram coletados os perímetros abdominal e do quadril atuais para o cálculo da relação cintura/quadril.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os achados foram apresentados como média ± DP ou porcentagem conforme apropriado. Variáveis qualitativas (comorbidades) foram comparadas pelo teste do Qui-quadrado e as quantitativas por Análise de Variância (ANOVA), precedidas do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Correlação linear simples (Spearman) e também multivariada (regressão logística) foram destinadas a identificar os fatores de risco para o desfecho do diabetes. Foi utilizado o pacote SPSS for Windows, Chicago, Ill., USA, versão 14.0, e valores de P inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

6 RESULTADOS

Tabela 2- Características demográficas e clínicas dos pacientes gastrectomizados e colectomizados

Variável	Gastrectomia	Colectomia	P
N	72	60	
Idade	70,1 ± 10,4	72,5 ± 10,2	0,186
Gênero M/F	44/28	36/24	
IMC PRE	24,5±3,6	25,1 ± 4,0	0,442
Gli PRE	119,3± 61,7	110,5 ± 44,6	0,364
Follow up	86,8 ±25,1	79,2 ±27,4	0,096
Cirurgia	35GT/37GST	30CD/30RS	

Abreviações- Gli: Glicemia de jejum; GT: Gastrectomia total; GST: Gastrectomia subtotal; CD: Colectomia direita; RS: Retossigmoidectomia; M: Masculino; F: Feminino; PRE: Pré-operatório; IMC: Índice de Massa Corporal.

A população gastrectomizada inicialmente foi composta por 95 pacientes, entretanto foram excluídos 3 indivíduos por insuficiência renal crônica (n=1), cirrose (n=1) e dificuldade de locomoção (n=1). Como a idade e o tempo de seguimento apresentavam diferenças significativas com o grupo colectomizado, foram excluídos 20 pacientes para o pareamento. A população final deste grupo ficou com 72 indivíduos. Como demonstra a Tabela acima, 37 indivíduos foram submetidos à gastrectomia subtotal e 35 total. A idade média foi de 70,1 ± 10,4 anos, sendo 61,1% do sexo masculino (n=44). O IMC pré-operatório foi de 24,5 ± 3,6 kg/m² e tempo de seguimento de 86,8 ± 25,1 meses.

Inicialmente o grupo dos colectomizados era composto por 73 pacientes. Foram excluídos 13 por presença de metástase (7), cirurgia bariátrica (1), em tratamento de quimioterapia (2), em tratamento de radioterapia (1), dificuldade de locomoção (1), e leucemia (1). O grupo final ficou composto por 60 pacientes, destes 36 do sexo masculino e 50% de colectomia direita (n=30). A idade média foi de 72,5 ± 10,2 anos. O IMC pré-operatório foi de 25,1 ± 4,0 kg/m² e tempo de seguimento de 79,2 ± 27,4 meses.

Os pacientes de ambos os grupos estavam com valores de idade, IMC inicial, glicemia inicial e tempo de seguimento sem diferenças significativas (Tabela 2).

Tabela 3- Características demográficas e clínicas dos pacientes gastrectomizados e colectomizados segundo a presença de diabetes

	Gastrectomia		Colectomia	
Variáveis	**DM/pré-DM**	**Controle**	**DM/pré-DM**	**Controle**
Idade	72,2 ± 10,6	68,3 ± 9,9	72,0 ± 10,1	73,2 ± 10,6
Gênero M/F	22/12	22/16	22/12	14/12
IMC PRE (kg/m²)	24,9 ± 3,6	24,2 ± 3,6	25,2 ± 4,1	24,8 ± 3,8
Gli PRE (mg/dL)	154,0 ±71,6	84,6 ± 10,6	131,7 ± 49,2	82,8 ± 9,7
Follow-up (meses)	84,5 ± 27,1	88,9 ± 23,3	72,6 ± 25,7	87,7 ± 27,7
Cirurgia	19GT/15 GST	16GT/22GST	18CD/16RS	12CD/14RS
N	34	38	34	26

Abreviações- DM: Diabéticos Mellitus; M/F: Masculino/Feminino; PRE: Pré-operatório; PO: Pós-operatório; IMC: Índice de Massa Corporal; Gli: Glicemia de jejum; GT: Gastrectomia total; GST: Gastrectomia subtotal; CD: Colectomia direita; RS: Retossigmoidectomia.

Como demonstra a Tabela 3, a população inicial foi estratificada de acordo com a presença do diabetes. A quantidade de diabéticos apresentou-se igual em ambos os grupos (n=34). Os casos controles corresponderam a 38 e 26 pacientes no grupo dos gastrectomizados e colectomizados, respectivamente.

Comparando os diabéticos dos dois grupos entre si e os controles, não houve diferenças significativas para os valores de idade, IMC inicial, glicemia inicial e tempo de seguimento ($p \geq 0,050$).

Tabela 4- Resposta do diabetes

Grupo	Subgrupo	Desfecho	N	%	Δ IMC
Gastrectomia	DM e pré-DM	Remissão	14	41,2	-4,1±3,0
	N=34	Refratário	20	58,8	-1,3±3,8
	Controle	Neodiabetes	24	63,2	-1,9±2,5
	N=38	Estável	14	36,8	-3,3±2,6
Colectomia	DM e pré-DM	Remissão	11	32,4	1,06±1,5
	N=34	Refratário	23	67,6	1,4±2,2
	Controle	Neodiabetes	8	30,8	2,7±2,5
	N=26	Estável	18	69,2	1,2±2,4

Abreviações- DM: Diabéticos Mellitus.

Os pacientes gastrectomizados tiveram remissão do diabetes em 41,2% dos casos (n=14) e os colectomizados de 32,4% (n=11). No grupo controle gastrectomizado houve mais que o dobro de pacientes que ficaram diabéticos ou pré-

diabéticos (63,2%, n=24) quando comparados com o grupo colectomizado (30,8%, n=8), sendo que este por sua vez teve moderado aumento de peso ao contrário do grupo gastrectomizado, onde tal não ocorreu (Tabela 4).

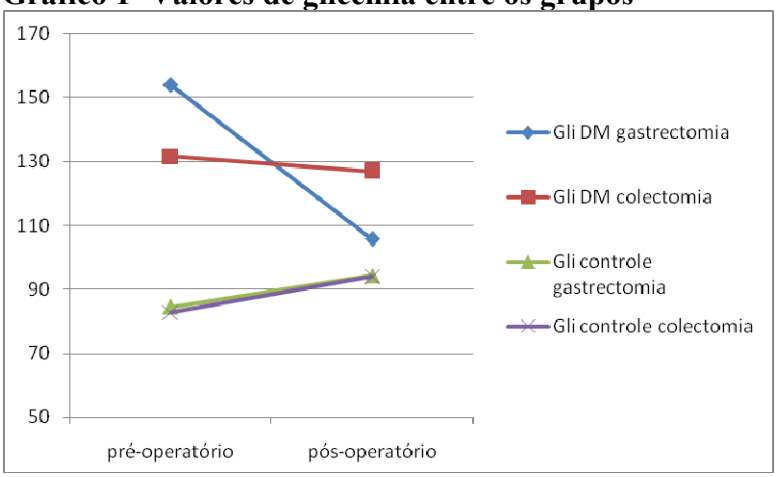
Tabela 5- IMC e variáveis ligadas ao diabetes

	Gastrectomia		Colectomia	
Variáveis	**DM/pré-DM**	**Controle**	**DM/pré-DM**	**Controle**
IMC PRE (kg/m²)	24,9 ± 3,6	24,2 ± 3,6	25,2 ± 4,1	24,8 ± 3,8
IMC PO (kg/m²)	22,5 ± 3,9	21,8 ± 3,0	26,5 ± 4,0	26,1 ± 3,7
Gli PRE (mg/dL)	154,0 ±71,6	84,6 ± 10,6	131,7 ± 49,2	82,8 ± 9,7
Gli PO (mg/dL)	105,7 ± 33,0	94,4 ± 13,9	127,0 ± 60,8	94,1 ± 26,3
HbA1C PRE(%)	6,7±1,5*			
HbA1C PO(%)	6,3±1,0	5,8±0,6	6,7±1,4	5,7±1,0
Pep C PRE (ng/mL)	3,1±1,1*			
Pep C PO (ng/mL)	1,9±1,1	1,4±0,5	3,0±1,6	2,5±1,0
Insulina PRE (µU/mL)	13,4±12,4*			
Insulina PO (µU/mL)	5±6,7	4,3±2,8	8,6±5,1	7,0±4,3
IgF1 PRE (ng/mL)	116,6±44,6*			
IgF1 PO (ng/mL)	87,1±32,9	89,9±38,4	124,4±47,3	116,6±33,5

*dados do grupo controle pré-operatório diabético

Abreviações- DM: Diabéticos Mellitus; IMC: Índice de massa corporal; Gli: Glicemia de jejum; HbA1C: Hemoglobina glicosilada; Pep C: Peptídeo C, PRE: Pré-operatório; PO: Pós-operatório; IgF1: Fator de crescimento semelhante à insulina-1.

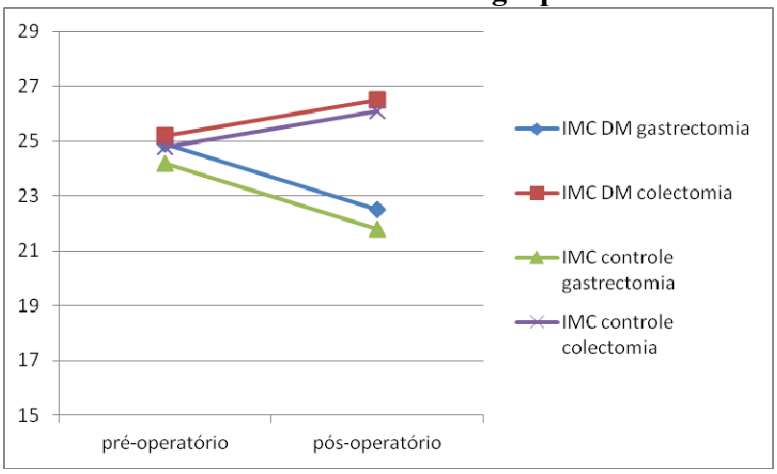
Gráfico 1- Valores de glicemia entre os grupos



O gráfico 1 demonstra que somente o grupo diabético de gastrectomia apresentou redução significativa de seus valores de glicemia (p=0,001), exibindo a variação de glicemia maior que o grupo colectomizado (p=0,023). Apesar da redução da glicemia no grupo de diabéticos gastrectomizados, a média dos seus valores ainda se encontra acima do recomendado (105,7mg/dl).

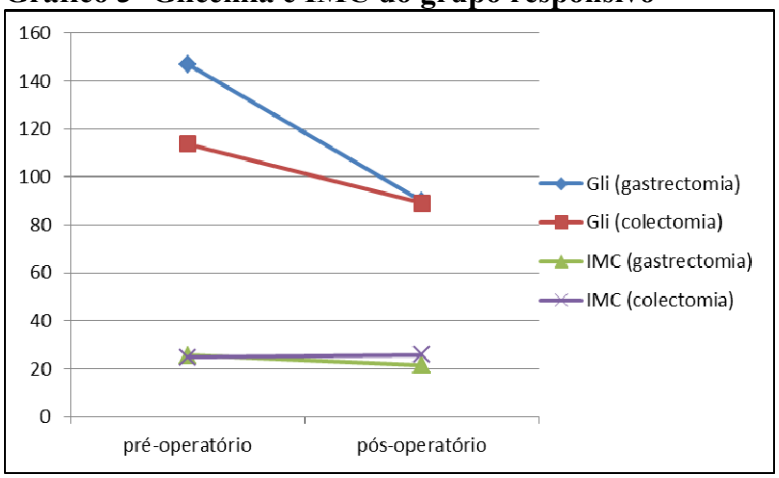
Os grupos controles tiveram valores de glicemia pré e pós-operatório sem diferenças significativas (p>0,005) e ambos apresentaram aumento desta variável ao longo do tempo (p≤0,044), entretando permanecem dentro dos limites de normalidade (<100mg/dL).

Gráfico 2- Valores de IMC entre os grupos



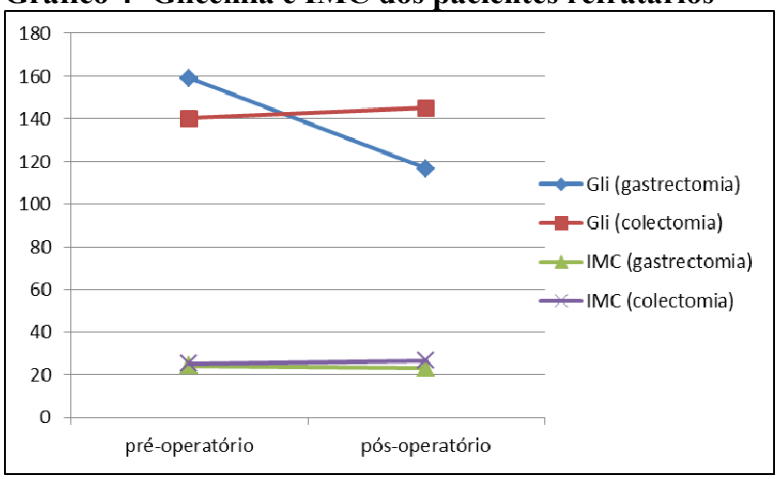
Os grupos de gastrectomia (controle e diabético) tiveram redução significativa do IMC (p≤0,009) e apresentaram no pós-operatório, diferenças significativas de valores quando comparados aos grupos colectomizados (p≤0,001), como demonstra o gráfico acima. Os casos de gastrectomia por sua vez, sofreram um leve aumento nesta variável, porém sem significância estatística (p≥0,196). A variação do IMC do grupo gastrectomizado esteve dentro dos limites de eutrofia (18,5 -24,9 kg/m²). Considerando o grupo colectomizado, apesar de não apresentar diferença entre os valores pré e pós-operatório significativos, no pré-operatório o grupo diabético se encontrava com sobrepeso e assim como ambos no pós-operatório também.

Gráfico 3- Glicemia e IMC do grupo responsivo



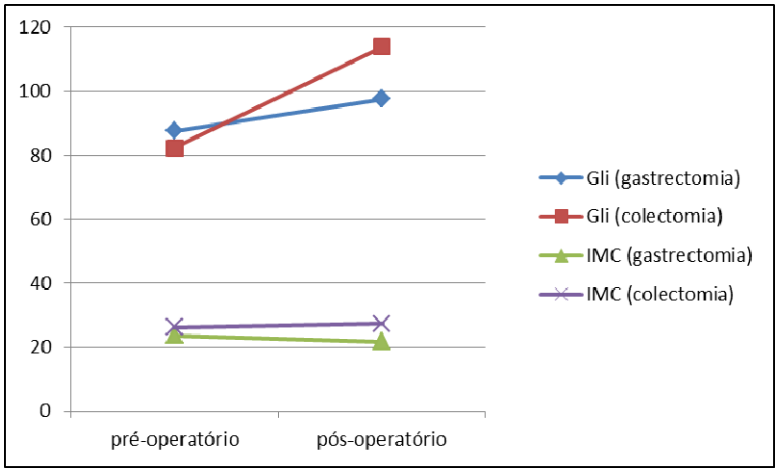
Inicialmente, o grupo gastrectomizado responsivo apresentava glicemia com valores significativamente mais elevados que o grupo colectomizado (p=0,054), entretanto no pós-operatório não apresentou diferenças (p=0,843). O IMC sofreu alteração significativa somente no grupo gastrectomizado (p=0,005), onde seus valores diminuíram, estando significativamente inferiores ao grupo colectomizado (0,005). Pode se afirmar, portanto, que apenas nos pacientes diabéticos responsivos com câncer gástrico houve paralelismo entre queda da glicemia e do IMC, algo que não sucedeu nos acometidos de câncer colorretal.

Gráfico 4- Glicemia e IMC dos pacientes refratários



As glicemias não apresentaram diferenças entre os grupos nos períodos pré e pós-operatórios. Somente o grupo gastrectomizado que apresentou alteração significativa nos valores de glicemia, tendo seus valores diminuídos (p=0,048). Os valores de IMC em ambos os grupos não sofreram alterações significativas ao longo do tempo (p>0,050). Somente o IMC pós-operatório apresentou diferenças significativas, sendo o grupo colectomizado com valores maiores (p=0,006). O gráfico assinala pois que nos refratários gastrectomizados a glicemia respondeu, porém não o suficiente para caracterizar remissão parcial ou total. Em nenhuma das duas populações pode-se atribuir um papel para a variação do IMC no tocante ao desfecho do diabetes.

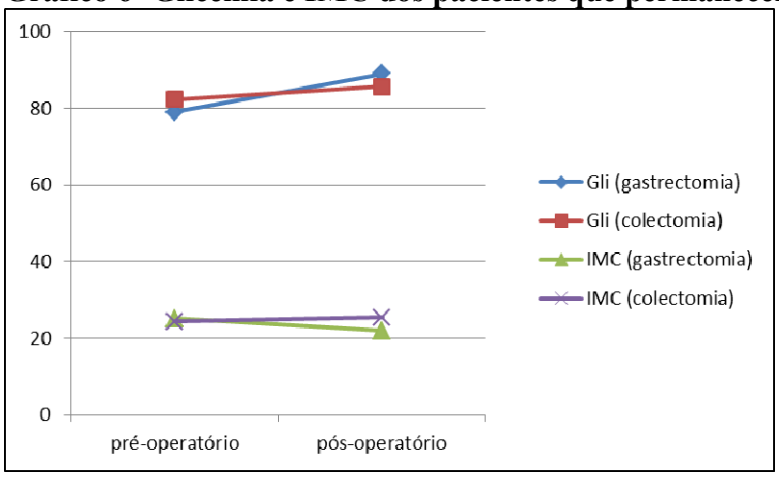
Gráfico 5- Glicemia e IMC dos casos de neodiabetes



Os valores de glicemia de ambos os grupos demonstraram aumento significativo (p≤0,05), entretanto não tiveram diferença entre os grupos nos períodos pré e pós-operatórios. Os valores de IMC pós-operatórios foram maiores significativamente no grupo colectomizado (p≤0,001). Não houve diferenças entre valores de IMC ao longo do tempo em ambos os grupos (p≥0,050). Em síntese, percebe-se nos pacientes, cuja homeostase glicídica se deteriorou no sentido do

neodiabetes, a glicemia previsivelmente se elevou, porém nenhuma contribuição do IMC foi despistada em qualquer dos grupos estudados.

Gráfico 6- Glicemia e IMC dos pacientes que permaneceram estáveis



Dos pacientes que permaneceram sem diabetes no final do estudo, somente a glicemia do grupo gastrectomizado apresentou aumento significativo (p=0,003), todavia sem exceder a faixa de normalidade. O IMC dos pacientes gastrectomizados apresentou redução significativa de seus valores (p=0,008), ficando com valores inferiores ao grupo colectomizado (p=0,006). A despeito da evolução favorável em ambos os grupos, há razões para se suspeitar de um potencial diabetogênico maior na população gastrectomizada, uma vez que mesmo com moderada redução do IMC, sua glicemia tendeu a se elevar.

Tabela 6- Glicemia e IMC de acordo com o tipo de gastrectomia

	Variáveis	Gastrectomia Total	Gastrectomia Subtotal	P
Diabéticos	Glicemia PRE	167,1±85,9	137,5±45,6	0,307
	Glicemia PO	105,6±36,1	106,3±29,8	0,981
	ΔGlicemia	-61,9±57,9	-31,1±52,8	0,179
	IMC PRE	25,1±3,6	24,6±3,7	0,744
	IMC PO	21,3±2,9	23,9±4,5	0,071
	ΔIMC	-3,8±2,7	-0,7±4,2	0,023*
Controle	Glicemia PRE	86,6±7,6	83,2±12,2	0,362
	Glicemia PO	89,3±9,7	98,1±15,5	0,050*
	ΔGlicemia	0,9±8,3	16,1±16,9	0,004*
	IMC PRE	24,3±4,3	24,2±3,2	0,898
	IMC PO	21,5±3,0	22,0±3,1	0,612
	ΔIMC	-2,8±3,4	-2,2±1,9	0,426

*dados do grupo controle pré-operatório diabético

Abreviações- ΔIMC: Diferença do IMC ao longo do tempo; ΔGlicemia: Diferença da glicemia ao longo do tempo; PRE: Pré-operatório; PO: Pós-operatório.

Os pacientes diabéticos não revelaram diferenças significativas nos valores de glicemia e variação de glicemia quando separados por gastrectomia total e subtotal (p>0,050). O grupo de gastrectomia total ressentiu-se de uma maior perda de peso (p=0,023). Já no grupo controle, a glicemia mostrou um aumento mais acentuado no grupo submetido à gastrectomia subtotal (Δglicemia p=0,004), mesmo com a variação de peso sem diferenças significativas (p=0,426). Todavia, esta diferença não permite afirmar claramente a vantagem de uma sobre outra modalidade.

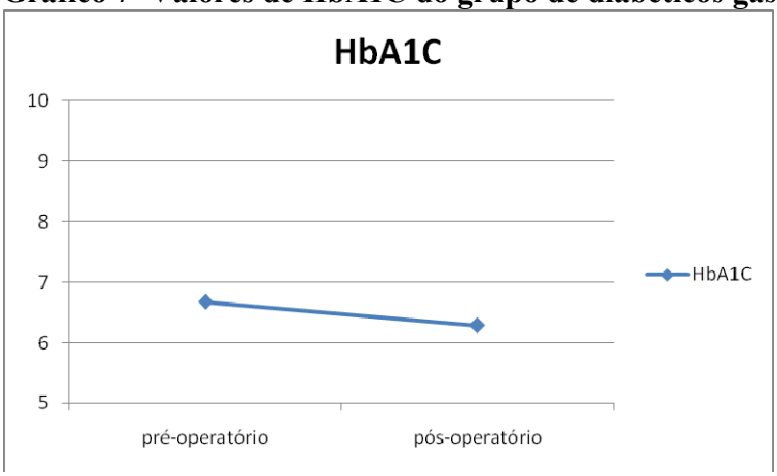
Tabela 7- Glicemia e IMC de acordo com o tipo de colectomia

	Variáveis	Colectomia direita	Retossigmoidectomia	P
Diabéticos	Glicemia PRE	137,8±55,5	124,9±41,7	0,452
	Glicemia PO	132,3±67,0	121,1±54,6	0,597
	ΔGlicemia	-5,5±82,1	-3,8±37,8	0,940
	IMC PRE	25,2±4,0	25,3±4,4	0,940
	IMC PO	26,5±4,2	26,5±3,8	0,993
	ΔIMC	1,3±2,1	1,2±1,9	0,889
Controle	Glicemia PRE	83,3±10,1	82,3±9,7	0,790
	Glicemia PO	88,7±11,5	98,8±34,1	0,337
	ΔGlicemia	5,3±16,5	16,5±32,8	0,296
	IMC PRE	24,5±5,2	25,1±2,2	0,699
	IMC PO	25,7±4,2	26,4±3,3	0,657
	ΔIMC	2,4±2,5	1,3±2,7	0,314

Abreviações- ΔIMC: Diferença do IMC ao longo do tempo; ΔGlicemia: Diferença da glicemia ao longo do tempo; PRE: Pré-operatório; PO: Pós-operatório.

As glicemias (pré e pós-operatórias) e os valores de IMC nos pacientes submetidos à colectomia direita não apresentaram diferenças significativas quando comparados com os pacientes submetidos à retossigmoidectomia, tanto no grupo diabético quanto no grupo controle (p>0,050).

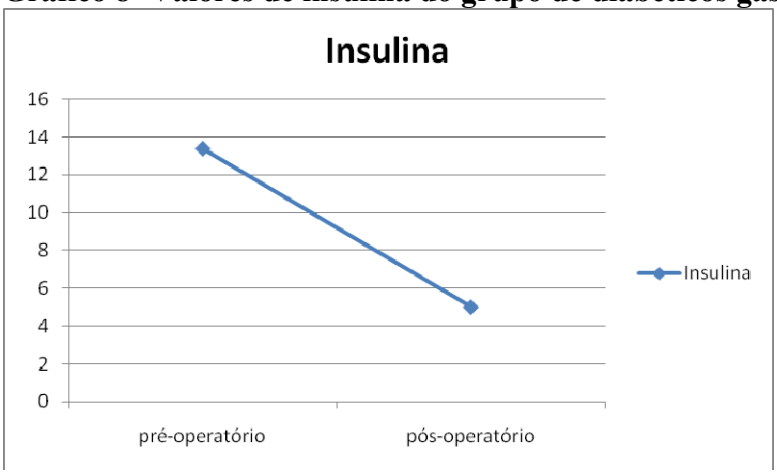
Gráfico 7- Valores de HbA1C do grupo de diabéticos gastrectomizados



*O valor pós-operatório foi comparado com o grupo diabético pré-operatório controle

Os níveis de hemoglobina A1C não apresentaram alterações significativas (p=0,316) no grupo diabético gastrectomizado (incluindo-se responsivos e refratários). Vale assinalar que, em média, as duas populações encontravam-se numa faixa clínica aceitável, com HbA1C inferior a 7%.

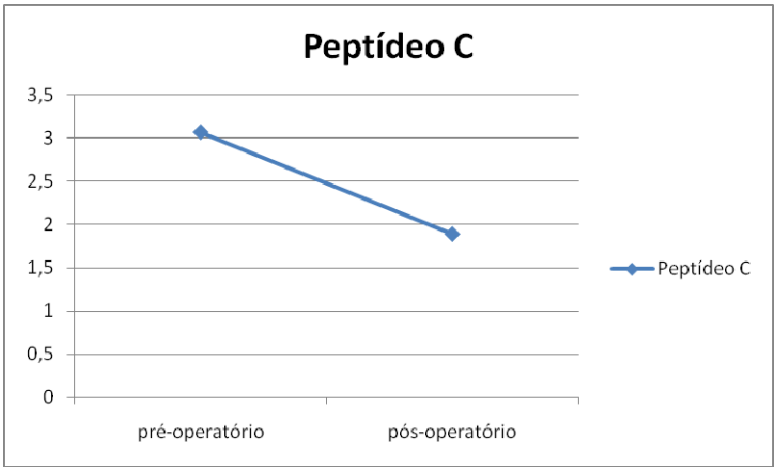
Gráfico 8- Valores de insulina do grupo de diabéticos gastrectomizados



*O valor pós-operatório foi comparado com o grupo diabético pré-operatório controle

O grupo diabético gastrectomizado apresentou decréscimo significativo nos valores de insulina (p=0,005). Ambos os períodos se encontram dentro dos valores de normalidade para esta variável.

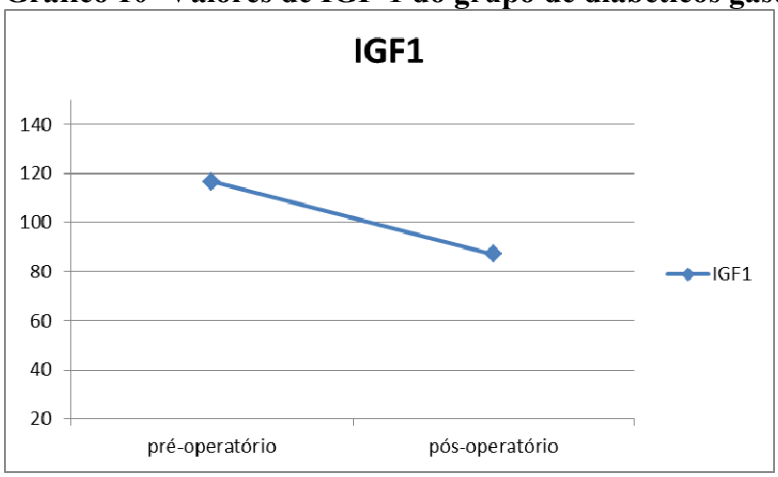
Gráfico 9- Valores de peptídeo C do grupo de diabéticos gastrectomizados



*O valor pós-operatório foi comparado com o grupo diabético pré-operatório controle

Houve redução significativa dos valores de Peptídeo C nos pacientes diabéticos submetidos à gastrectomia (p=0,014). Ambos os períodos se encontram dentro dos valores de normalidade para esta variável.

Gráfico 10- Valores de IGF-1 do grupo de diabéticos gastrectomizados



Houve redução significativa dos valores de IGF-1 no grupo de diabéticos gastrectomizados (p=0,053), também dentro da faixa usual deste parâmetro. Tal marcador sugere piora da função das células beta pancreáticas, concordando com o perfil decrescente de peptídeo C e insulina já apontados. Mesmo considerando-se a presença de numerosos pacientes responsivos, a homeostase glicídica como um todo

tendeu a se agravar, consubstanciando o diabetes tipo 2 como uma doença degenerativa e progressiva.

Tabela 8- Consumo de macronutrientes segundo a resposta ao diabetes

Desfecho	Grupo	Kcal	CHO (g)	PTN (g)	LIP (g)
Responsivo	Gastrectomia	1672,6±589,9	195,4±73,2	83,0±38,7	59,7±27,6
	Colectomia	1586,0±603,0	213,7±112,3	66,7±28,8	53,3±38,0
Refratário	Gastrectomia	1499,1±562,1	165,7±64,5	82,4±36,5	56,3±28,5
	Colectomia	1770,5±642,3	221,9±64,1	69,0±32,4	67,3±65,2
Estáveis	Gastrectomia	1517,8±561,6	189,6±65,2	68,5±29,3	56,9±31,9
	Colectomia	1611,6±382,8	208,2±53,8	75,3±21,6	52,9±21,7
Neodiabetes	Gastrectomia	1147,6±275,4	160,6±49,4	45,5±20,9	34,9±9,3
	Colectomia	1479,0±184,2	196,7±49,1	71,0±19,8	45,8±17,9

Abreviações- CHO: carboidrato; PTN: proteína; LIP: lipídeos.

Em relação ao consumo calórico total, houve somente diferença estatística entre os grupos neodiabéticos (p=0,021), e o grupo gastrectomizado apresentou menor valor. A quantidade de carboidrato ingerida foi diferente estatisticamente somente entre os grupos refratários (p=0,044), neste caso o grupo gastrectomizado também foi o com valor menor. Em relação às proteínas, os grupos que tiveram diferença foram os controles com novo diagnóstico de diabetes (p=0,030).

O achado mais marcante desta análise diz respeito aos pacientes com neodiabetes. Tanto os submetidos à gastrectomia como à cirurgia do intestino grosso consumiam menos calorias que os demais grupos, o que permite excluir uma dieta abusiva ou mal balanceada como responsável pela piora da homeostase glicídica. Deve-se cogitar de outros mecanismos para tal desfecho, como redução da quantidade de células beta pancreáticas e outros transtornos humorais.

Tabela 9- Consumo de hipoglicemiantes e uso de insulina

Grupo	Uso de hipoglicemiantes	Uso de hipoglicemiantes+insulina
Refratário gastrectomia	3 (15%)	3 (15%)
Refratário colectomia	7 (30,4%)	2 (8,7%)
Neodiabetes gastrectomia	1 (4,2%)	-
Neodiabetes colectomia	1 (12,5%)	-

A tabela acima demonstra o consumo de hipoglicemiantes e insulina pelos pacientes refratários e neodiabetes.

7 DISCUSSÃO

A incidência de câncer gástrico está em queda, em decorrência de alimentação mais saudável, campanhas antitabagistas e outras medidas preventivas. Todavia, ainda é o segundo mais frequente e mortal em todas as partes do mundo, mesmo com o relevante progresso nas técnicas e na padronização cirúrgica. (D´souza et al., 2009; Kodera et al., 2005). Mesmo para casos ressecáveis, a sobrevida típica de cinco anos não excede a 20-30% (D'souza et al., 2009). A baixa sobrevida dificultou o recrutamento de pacientes, ao lado da idade avançada e de comorbidades ou dificuldade de locomoção que comprometiam sua adesão ao protocolo. Inicialmente, o objetivo era estudar pacientes classificados como curados, ou seja, com mais de 5 anos de pós-operatório, sem sinais da doença, pois o câncer pode interferir no metabolismo da glicose (Cai et al., 2010). Considerando-se que 3 anos de seguimento sem sinais de enfermidade ativa era um período aceitável para uma avaliação da homeostase glicídica de longo prazo, foi este o ponto de corte adotado. A média de seguimento acabou sendo a mais longa já publicada, de 7,2 anos para o grupo gastrectomizado e, 6,6 anos para os colectomizados. Este é o primeiro estudo realizado com pacientes gastrectomizados exclusivamente com seguimento longo, pois outros estudos incluíram pacientes com poucos meses de pós-operatório na casuística. Este estudo também incluiu grupo controle não diabético e grupo de diabéticos pré-operatório de gastrectomia, e é o primeiro na literatura com tais características. Foi pioneiro ainda na avaliação de enfermos colectomizados. Estes pacientes foram selecionados segundo o modelo caso-controle para se alcançar idade,

tempo de seguimento e IMC e glicemia pré-operatórios semelhantes ao grupo gastrectomizado.

Utilizou-se a glicemia juntamente com a hemoglobina glicada para a classificação de remissão (parcial ou total), entretanto há estudo que demontra que somente a hemoglobina glicada traz os mesmos resultados sem diferença significativa (Ramos-Levi et al., 2013). Para os pacientes com melhora do diabetes o desenho experimental não permitiu definir ainda como remissão prolongada, pois, segundo a ADA (2009) esta é considerada somente após período de cinco anos com glicemia e hemoglobina AIC normais.

A combinação de diabetes e pré-diabetes realizada no estudo como uma única modalidade diverge da maioria dos protocolos. Entretanto, há um consenso que ambos, pré-diabetes e diabetes dividem não somente a mesma progressão como também o aumento do risco cardiovascular (Ferrannini et al., 2011).

Os resultados desta pesquisa em pacientes gastrectomizados foram menos animadores em relação aos encontrados na literatura (Zervos et al., 2010; Lanzarini et al., 2010; Yang et al., 2010; Cai et al., 2011), entretanto o tempo de seguimento foi mais prolongado. Isso demonstra que os benefícios antidiabéticos da cirurgia são tempo-dependentes. A taxa de responsivos foi de 41,2%. A taxa de responsivos nos casos de colectomia foi ainda menor com somente 32,4%, contudo, estatisticamente não houve diferença. A comparação deste estudo com os demais presentes na literatura foi dificultada pois os critérios de remissão do diabetes foram diferentes.

Nos bariátricos também se observam tempo-dependência. Na fase inicial há melhora/remissão do diabetes em todos os pacientes, no entanto, ao passar do tempo, uma pequena parte volta a apresentar aumento da glicemia (DiGiorgi et al., 2010).

A melhora do diabetes no grupo colectomizado pode estar associada à remoção de parte da flora bacteriana juntamente com o segmento retirado. Vários estudos demonstram que a composição da microflora intestinal é diferente em indivíduos com e sem diabetes (Le et al., 2012). Porém, não houve condições de se proceder ao mapeamento do microbioma intestinal nas condições desta pesquisa, o que demandará investigações adicionais.

A taxa de pacientes responsivos, tanto nos gastrectomizados como nos colectomizados que naturalmente não sofriam de obesidade grave, também é menor quando comparada com pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica em pós-operatório com tempo de seguimento semelhante (Laurino et al., 2012; Adams et al., 2012; Yamaguchi, 2012; Diniz et al., 2013).

A hipótese inicial do estudo previa um papel da modalidade de intervenção cirúrgica sobre a homeostase glicídica. Na gastrectomia total o fundo gástrico, grande fonte de grelina, é removido esperando-se um impacto mais favorável sobre a normalização da glicemia. Em contrapartida, na colectomia direita os benefícios poderiam ser menores.

Conjuntamente com parte da flora microbiana que também é suprimida na retossigmoidectomia, é plausível uma maior redução da resposta incretínica. Tal não seria necessariamente por ablação de maior quantidade de receptores de GLP-1 e outros hormônios, pois inexistem estudos sobre sua distribuição regional ao longo do colo e reto. A razão poderia ser a composição do bolo fecal, possivelmente ainda contendo resíduo de proteínas, carboidratos e gorduras no hemicolo direito, que são os mais potentes estimuladores de tais receptores (Karhunen et al., 2008).

Tais premissas não se confirmaram, contudo estudos futuros serão necessários para aprofundar os conhecimentos sobre o papel de hormônios gastrointestinais nas várias intervenções operatórias aqui abordadas.

Na cirurgia bariátrica, onde não se resseca nenhum segmento do cólon e apenas se alteram os fluxos de secreções, principalmente da bile, já se chama a atenção para eventuais modificações do microbioma (Aron-Wisnewsky et al., 2012). Após cirurgia colorretal são esperadas mudanças muito mais acentuadas, tanto qualitativas como, sobretudo, quantitativas, com prováveis repercussões para a homeostase glicídica.

Como visto pois, além da variação do peso, os mecanismos incretínicos são discutidos como causa da melhora do diabetes.

Neste estudo, o fundo gástrico só foi removido na gastrectomia total, no entanto, como foi informado não houve diferença dos tipos de gastrectomia no desfecho do diabetes. Entretanto no grupo controle, o grupo que não retirou o fundo gástrico apresentou maior aumento da glicemia.

Neste estudo, todos os pacientes gastrectomizados tiveram exclusão da passagem do alimento pelo duodeno, o que faz com que o alimento chegue mais rapidamente no íleo, principal secretor de GLP-1 (Holst, 2007), estimulando sua produção. Apesar da exclusão duodenal em todos os pacientes gastrectomizados e da retirada do fundo gástrico nos casos de gastrectomia total, a cirurgia não protegeu contra o aparecimento do diabetes/pré-diabetes nos pacientes controles, com 63,2% de novos casos.

O aumento da glicemia nos pacientes controles, tanto de gastrectomia quanto de colectomia, pode ser explicado pelo envelhecimento da população, na qual aumenta a incidência de diabetes por causa do aumento da resistência periférica à insulina e à secreção diminuída de insulina pelas células beta (Gong; Muzumdar, 2012).

O envelhecimento da população poderia também ter influenciado a queda da insulina, peptídeo C e IGF-1 nos pacientes diabéticos gastrectomizados, previamente enfatizados. Contudo, a variação destes valores ocorreu dentro dos limites de normalidade.

A variação de IMC no grupo gastrectomizado já era esperada em função da redução do volume gástrico e da exclusão duodenal, onde ocorre a absorção de vários nutrientes (macro e micronutrientes). Já na cirurgia do cólon e reto, onde ocorre principalmente a absorção de água, não se detectou diminuição no IMC, percebendo-se mesma tendência de aumento (Martins et al., 2003).

É sabido que o IMC elevado está associado ao aparecimento do diabetes e consequentemente sua redução com a melhora do controle desta doença (Sartorelli; Franco, 2003; Dixon et al., 2012). Neste estudo registrou-se alguma analogia exclusivamente na população gastrectomizada. Os pacientes gastrectomizados que apresentaram remissão do diabetes e os controles que permaneceram sem diabetes tiveram redução significativa do IMC. Os pacientes que permaneceram sem diabetes no final do estudo sofreram um aumento da glicemia, entretanto insuficiente para atingir valores acima da normalidade. Os pacientes refratários e o grupo controle que se tornou diabético ou pré-diabético não apresentaram alteração no IMC. O grupo

gastrectomizado refratário, mesmo apresentando queda significativa na glicemia, não atingiu valores para mudança de categoria.

Nos pacientes colectomizados por sua vez, independente do desfecho do diabetes, houve tendência ao aumento do IMC, entretanto sem significância estatística.

São necessários mais estudos para elucidar os mecanismos envolvidos na história natural da homeostase glicídica, tanto após gastrectomia como cirurgia colorretal, dada sua relevância como métodos potencialmente úteis para remissão do diabetes mellitus.

8 CONCLUSÕES

Nos pacientes gastrectomizados, comprovou-se remissão do diabetes a longo prazo de 41,2%, ainda que em proporções menores que as documentadas com obesos tratados por cirurgia bariátrica. A perda de peso nos gastrectomizados demonstrou influência positiva na resposta do diabetes, ao contrário dos colectomizados em que o peso tendeu a aumentar. A gastrectomia não protegeu contra o aparecimento de novos casos de diabetes e pré-diabetes, que foram expressivos neste estudo (63,2%). Os pacientes colectomizados diabéticos apresentaram menor taxa de responsivos quando comparados com o grupo gastrectomizado (32,4%), no entanto, sem diferenças significativas. Os locais de ressecção não tiveram relação com o desfecho do diabetes em ambas as cirurgias. As conversões de pacientes normoglicêmicos para diabetes ao final do tempo de seguimento foram mais baixas que nos gastrectomizados (30,8%).

9 ANEXOS

Anexo 1- Aprovação CaPPesq

HC

APROVAÇÃO

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 03/01/2011, **APROVOU *ad-referendum*** o Protocolo de Pesquisa nº **0385/10**, intitulado: "**ESTADO NUTRICIONAL E METABÓLICO DE PACIENTES GASTRECTOMIZADOS POR CÂNCER CLINICAMENTE CURADOS: ESTUDO COMPARATIVO COM PACIENTES PRÉ-OPERATÓRIOS.**" apresentado pelo Departamento de **GASTROENTEROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Joel Faintuch**
Pesquisador (a) Executante: **Silvia Yoko Hayashi**

CAPPesq, 04 de Janeiro de 2011

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492
e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Anexo 2- Questionário

Nome:_____Data:___/___/____
Registro:_____
Data de Nascimento:___/___/_____
Telefone:_____
Endereço:_____
_____

Data da cirurgia:___/___/_____
Gastrectomia Total ( ) Gastrectomia Subtotal ( )
Colectomia direita ( ) Retossigmoidectomia ( )

Diagnóstico de diabetes:
Pela história: Prescrição de dieta para diabetes, hipoglicemiante oral ou insulina feita por médico ( )
Pelo prontuário: Glicemia > 100 ( )

Data do diagnóstico do diabetes: ___/___/_____

Data da remissão do diabetes (quando for o caso): ___/___/_____

Grupo:
Responsivo ( ) Recidivante ( ) Refratário ( ) Novo ( ) Controle ( )

Modalidade	Preoperatório	Atualmente
Grupo I: Responsivo	Enfermidade +	Enfermidade -
Grupo II: Recidivante	Enfermidade + seguido de Enfermidade –	Enfermidade +
Grupo III: Refratário	Enfermidade +	Enfermidade +
Grupo IV: Novo	Enfermidade -	Enfermidade +
Grupo V: Controles	Enfermidade -	Enfermidade -

Possue alguma das seguintes entidades ou intervenções: Hipertensão Arterial, Angina, infarto, claudicação intermitente, acidente vascular cerebral, assim como angioplastia ou revascularização coronariana, carotídea, aorto-ilíaca ou fêmoro-poplítea. Não ( ) Sim ( )
Qual/Quando?_____
_____

Faz no momento quimioterapia ( ) radioterapia ( ) imunoterapia ( )
Algum outro problema de saúde? Não ( ) Sim ( )Qual?_____

Medicamentos utilizados:
_____
_____
Faz uso de insulina? Não ( ) Sim ( )
Início do uso:___/___/_____ Suspensão do uso:___/___/_____

Pratica atividade física? Não ( ) Sim ( ) Qual?_____
Frequência:_____

Avaliação Antropométrica

Peso atual:____kg/ Peso pré-operatório:____kg/ Peso habitual:____kg
Altura:____m
IMC atual:____kg/m² IMC pré:____kg/m² IMC habitual:____ kg/m²
CC:____cm/ CQ:____cm CC/CQ:____

Recordatório alimentar de 24 horas

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Exames laboratoriais

Exames	**Atual**	**Pré-operatório**	**Referência**
	Data: / /	Data: / /	
Glicemia (mg/dL)			70-99
Albumina (g/dL)			3,4-4,8
Hemoglobina (g/dL)			12-16
Leucócitos (mil/mm³)			4-11
Colesterol Total (mg/dL)			<200
HDL (mg/dL)			>65
LDL (mg/dL)			<130
VLDL (mg/dL)			<40
Triglicérides (mg/dL)			<150
Insulina (µU/mL)			Até 25
Hemoglobina A1c (%)			4,1-6
Leptina (ng/mL)			Para IMC entre 18 e 25 kg/m² : Mulheres: 3,7 a 11,1 ng/mL Homens: 2,0 a 5,6 ng/mL
Proteína C reativa (mg/L)			<5
Fibrinogênio (mg/dL)			150-400
Tempo de protrombina (%)			>70%
Dímero D (ng/mL FEU)			<200
Complemento C3 (mg/dL)			79-152
Complemento C4 (mg/dL)			16-38
Vitamina B12 (pg/mL)			Adultos: 240-900 60-90anos: 110-770
Ácido fólico (ng/mL)			3,1-17,5
Peptídeo C (ng/mL)			0,4 a 3,6
Transferrina (mg/dL)			Homens: 215-365 Mulheres : 250 a 380
Ferritina (ng/mL)			Homens: 30-400 Mulheres : 15 a 150
Ferro Sérico (µg/dL)			Homens: 59-158 Mulheres : 37 a 145
IGF-1 (ng/mL)			

Anexo 3- Termo de Consentimento

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

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .:..... .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estado nutricional e metabólico de pacientes gastrectomizados e colectomizados por câncer clinicamente curados com e sem diabetes mellitus: Impacto da homeostase glicídica sobre variáveis clínicas e bioquímicas
2. PESQUISADOR : Joel Faintuch CARGO/FUNÇÃO : Professor Associado MS-5 INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 14477 UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Cirúrgica II - ICHC

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO □X RISCO MÉDIO □

RISCO BAIXO □ RISCO MAIOR □

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 18 meses

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) “essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo. O objetivo é verificar o seu estado geral e nutricional com ênfase na presença de carências ou desvios nutricionais , assim como na ocorrência de diabetes e sua resolução. Serão comparadas informações sobre sua dieta, seu peso, suas doenças e seus exames laboratoriais com o risco de apresentar estado clínico e nutricional alterado, bem como de manifestar complicações cardiovasculares que podem surgir nestas circunstâncias.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros; Serão utilizados questionários sobre seu estado de saúde, exame físico , bioimpedância que consiste em fixar dois fios no braço e na perna e conectar a um aparelho, e exames de sangue realizados em laboratório.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; Os exames de sangue serão feitos mediante retirada de amostra em veia do braço, e o exame físico e questionários serão conduzidos por profissionais capacitados. A avaliação de bioimpedância demora uns 5 minutos e é indolor. Não será realizada nenhuma administração de medicamento, operação cirúrgica, endoscopia ou qualquer outra intervenção ou procedimento invasivo.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3; A coleta de sangue pode ocasionar pequena dor local ou acúmulo de sangue (hematoma); Os questionários e exame físico devem durar em torno de 15- 20 minutos.

5 – Benefícios para o participante: O estudo não visa benefícios diretos para o paciente, e sim para o futuro, mostrando qual a melhor orientação a longo prazo em pacientes gastrectomizados no pós-operatório tardio. No entanto todos os achados do estudo estarão ao seu alcance e poderão ajudar a orientar seu acompanhamento ambulatorial.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar; Existe a alternativa de não participar do estudo, se não desejar

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Joel Faintuch que pode ser encontrado na Avenida Enéias C. Aguiar 255, 9º andar Telefone 30697561 Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores; Todos os achados deste estudo poderão ser informados ao paciente caso solicitados

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Esta pesquisa será direcionada unicamente aos fins científicos a que se destina.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo”.....”
Eu discuti com o Dr. Joel Faintuch sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/___

Assinatura da testemunha Data ___/___/___

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

10 REFERÊNCIAS

Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, Strong MB, Vinik R, Wanner NA, Hopkins PN, Gress RE, Walker JM, Cloward TV, Nuttall RT, Hammoud A, Greenwood JL, Crosby RD, McKinlay R, Simper SC, Smith SC, Hunt SC. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. JAMA. 2012; 308(11):1122-31.

American Diabetes Association. Consensus Statement- How we define cure of Diabetes? Diabetes Care. 2009; 32 (11): 2133-5.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011; 34 Suppl 1:S62-S67.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care. 2013; 36 Suppl 1: S11-66.

Angervall L, Dotevall G, Tillander H. Amelioration of diabetes mellitus following gastric resection. Acta Med Scand. 1961; 169: 743-9.

Aron-Wisnewsky J, Doré J, Clement K. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012; 9 (10): 590-8.

Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. Support care cancer. 2008; 16 (5): 447-51.

Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: The joint role of the nutritional status and the nutritional support. Clin Nutr. 2007; 26: 698–709.

Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2009; 122: 248-56.

Cai JL, Li BQ, Zheng C, Lin XK, Yin K, Xu JR, Xu LB. Impact of techniques for gastrointestinal tract reconstruction following gastrectomy on pancreatic β-cell function in patients with type 2 diabetes mellitus. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2011; 14 (6): 415-8.

Cai Z, Zhao JS, Li JJ, et al. A combined proteomics and metabolomics profiling of gastric cardia cancer reveals characteristic dysregulations in glucose metabolism. Moll Cell Proteomics. 2010; 9: 2617- 28.

Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 contry-years and 2.7 million participants. Lancet. 2011; 378: 31-40.

Delhanty PJ, Van der Lely AJ. Ghrelin and glucose homeostasis. Peptides. 2011; 32 (11): 2309-18.

Delko T, Köstler T, Peev M, Oertli D, Zingg U. Influence of additional resection of the gastric fundus on excessive weight loss in laparoscopic very very long limb roux-en-y gastric bypass. Obes Surg. 2012.

Delgado del Rey M, Gómez Candela C, Cos Blanco AI, Iglesias Rosado C, Fernández Ibáñez MV, Castillo Rabaneda R, Mateo Lobo R, González Sánchez JA. Nutritional evaluation in patients with total gastrectomy. Nutr Hosp. 2002; 17 (5): 236-9.

DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid-to long-term follow-up. Surg Obes Relat Dis. 2010; 6: 249-53.

Diniz MFHS, Beleigoli AM, Coelho AL, Savassi-Rocha AL, Diniz MTC. Type 2 diabetes mellitus 5 to 10 years after Roux-en-Y gastric bypass: remission and relapses- a longitudinal prospective study. Surg Obes Relat Dis. 2013; 487-8.

Dixon JB, Hur KY, Lee WJ, Kim MJ, Chong K, Chen SC, E Straznicky N, Zimmet P. Gastric bypass in type 2 diabetes with BMI < 30: weight and weight loss have a major influence on outcomes. Diabet Med. 2012.

Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011; 55 (6): 367-82.

Drucker DJ. The hole of gut hormones in glucose homeostasis. J Clin Invest. 2007; 117 (1): 24-32.

D´souza MA, Singh K, Shrikhande SV. Surgery for gastric cancer: an evidence-based perspective. J Cancer Res Ther. 2009; 5 (4): 225-31.

Faintuch J. Desnutrição no paciente gastrectomizado. Arq Gastroenterol. 2002; 39 (1): 1-2.

Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. Med Clin North Am. 2011; 95 :327-39.

Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, Svacina S, Dolezalova K, Scopinaro N. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI < 35kg/m²: an integrative review of early studies. Obes Surg. 2010; 20: 776-90.

Friedman MN, Sancetta AJ, Magovern GJ. The amelioration of diabetes mellitus following subtotal gastrectomy. Surg Gynecol Obstet. 1955; 201-4.

Gong Z, Muzumdar RH. Pancreatic function, type 2 diabetes, and metabolism in aging. Int J Endocrinol. 2012; 2012.

Herbella FA, Tineli AC, Wilson Jr JL, Del Grande JC. Duodenal bypass does not decrease glucose levels of lean individuals with gastric cancer submitted to partial or total gastrectomy. Arq Gastroenterol. 2009; 46 (3).

Holst JJ. The Physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev. 2007; 87: 1409-39.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Managemet of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012; 55: 1577-96.

Kang KC, Shin SH, Lee YJ, Heo YS. Influence of gastrectomy for stomach cancer on type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 30 kg/m². J Korean Surg Soc. 2012; 82 (6): 347-55.

Karhunen LJ, Juvonen KR, Huotari A, Purhonen AK, Herzig KH. Effect of protein, fat, carbohydrate and fibre on gastrointestinal peptide release in humans. Regul Pept. 2008; 149 (1-3): 70-8.

Kim JW, Cheong J, Hyung WJ, Choi S, Noh SH. Outcome after gastrectomy in cancer patients with type 2 diabetes. World J Gastroenterol. 2012; 18 (1): 49-54.

Kim WS, Kim JW, Ahn CW, Choi SH. Resolution of type 2 diabetes after gastrectomy for gastric cancer with long limb Roux-en Y reconstruction: a prospective pilot study. J Korean Surg Soc. 2013; 84 (2): 88-93.

Kodera Y, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Nashimoto A, Kurita A. Identification of risk factors for the development of complications following extended and superextended lymphadenectomies for gastric cancer. Br J Surg. 2005; 92: 1103-9.

Laferrère B. Diabetes remission after bariatric surgery: is it just the incretins? Int J Obes. 2011; 35: S22-5.

Lanzarini E, Csendes A, Lembach H, et al. Evolution of type 2 diabetes mellitus in non morbid obese gastrectomized patients with roux en-y reconstruction: retrospective study. World J Surg. 2010; 34: 2098-102.

Laurino Neto RM, Herbella FA, Tauil RM, Silva FS, de Lima SE Jr. Comorbidities remission after Roux-en-Y Gastric Bypass for morbid obesity is sustained in a long-term follow-up and correlates with weight regain. Obes Surg. 2012; 22(10):1580-5.

Lee W, Ahn SH, Lee JH, Park DJ, Lee HJ, Kim HH, Yang HK. Comparative study of diabetes mellitus resolution according to reconstruction type after gastrectomy in gastric cancer patients with diabetes mellitus. Obes Surg. 2012; 22: 1238-43.

Le K, Li Y, Xu X, Yang W, Liu T, Zhao X, Tang YG, Cai D, Go VLW, Pandol S, Hui H. Alterations in fecal Lactobacillus and Bifidobacterium species in type 2 diabetic patients in Southern China population. Front Physio. 2013; 3: 496.

Lugli A, Zlobec I, Singer G, Kopp Lugli A, Terracciano LM, Genta RM. Napoleon Bonaparte´s gastric cancer: a clinicopathologic approach to staging, pathogenesis, and etiology. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007; 4: 52-7.

Maggs D, MacDonald I, Nauck MA. Glucose homeostasis and the gastrointestinal tract: insights into the treatment of diabetes. Diabetes Obes Metab. 2008; 10 (1): 18-33.

Martins C, Moreira SM, Pierosan SR. *Interação droga-nutriente*. 2a ed. Curitiba: Nutroclínica; 2003.

Mingrone G, Panunzi S, Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012; 366 (17): 1577-85.

Papini-Berto SJ, Maio R, Módolo AK, Santos MDB, Dichi I, Burini RC. Desnutrição protéico-energética no paciente gastrectomizado. Arq Gastroenterol. 2002; 39 (1): 3-10.

Papini-Berto SJ, Burini RC. Causas da desnutrição pós-gastrectomia. Arq Gastroenterol. 2001; 38 (4): 272-5.

Patti ME, Houten S, Bernier R, Bianco AC, Goldfine A. Gastric bypass surgery increases bile acid levels: Potential contribution to improved glucose tolerance. Poster, American Diabetes Association Meeting. 2007.

Phillips LK, Prins JB. Update on incretin hormones. Annals of the New York academy of sciences. 2012; 1-20.

Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Barakat HA, deRamon RA, Israel G, Dolezal JM, Dohm L. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. Ann Surg. 1995; 222:339-50.

Ramos-Levi AM, Cabrerizo L, Matía P, Sánchez-Pernaute A, Torres AJ, Rubio MA. Which criteria should be used to define type 2 diabetes remission after bariatric surgery? BMC Surgery. 2013; 13:8.

Rubino F; Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes. Ann Surg. 2004; 239 (1): 1-11.

Sartorelli DS, Franco LJ. Trends in diabetes mellitus in Brazil: the role of the nutritional transition. Cad. Saúde Pública. 2003; 19(Sup. 1): S29-S36.

Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA. 2004; 291 (3): 335-42.

Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N England J Med. 2012; 366 (17): 1567-76.

Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. Endocrinology. 2009; 150 (6): 2518-25.

Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 4a ed. São Paulo: Atheneu; 2009. 1v.

Wall JR, Pyke DA, Oakley WG. Effect of carbohydrate restriction in obese diabetics: relationship of control to weight loss. Br Med J. 1973; 1 (5853): 577-8.

Yamaguchi CM, Faintuch J, Hayashi SY, Faintuch JJ, Cecconello I. Refractory and new-onset diabetes more than 5 years after gastric bypass for morbid obesity. Surg Endosc. 2012; 26 (10): 2843-7.

Yang J, Li C, Liu H, et al. Effects of subtotal gastrectomy and roux-en-Y gastrojejunostomy on the clinical outcome of type 2 diabetes mellitus. J Surg Res. 2010; 164 (1): e67-71.

Zervos EE, Agle SC, Warren AJ, Lang CG, et al. Amelioration of insulin requirement in patients undergoing duodenal bypass for reasons other than obesity implicates foregut factors in the pathophysiology of type II diabetes. J Am Coll Surg. 2010; 210 (5): 564-72.

Apêndice: Exames bioquímicos gerais

Variáveis relacionadas com estado nutricional e metabólico geral

	Gastrectomia		Colectomia	
Variáveis	**DM/pré-DM**	**Controle**	**DM/pré-DM**	**Controle**
Hb PRE (g/dL)	12,6 ± 1,8	13,5 ± 1,6	12,0 ± 2,0	12,4 ± 2,3
Hb PO (g/dL)	13,0 ± 1,6	13,1 ± 1,4	14,2 ± 1,1	14,1 ± 1,3
Albumina PRE (g/dL)	3,8±0,5	4,0±0,4	4,0±0,5	4,0±0,5
Albumina PO (g/dL)	4,4±0,3	4,5±0,4	4,6±0,3	4,6±0,2
ColT PRE (mg/dL)	188,4 ± 48,7	158,9 ± 35,2	177,8 ± 41,0	189,1 ± 49,6
ColT PO (mg/dL)	171,3 ± 38,0	182,3 ± 26,1	206,1 ± 41,2	189,5 ± 49,1
HDL PRE (mg/dL)	46,2±9,1	51,3±11,8	46,6±13,0	45,8±11,4
HDL PO (mg/dL)	61,1±17,5	63,9±13,0	52,6±12,9	54,4±14,8
LDL PRE (mg/dL)	103,4±37,8	88,5±30,3	102,6±38,5	129,5±36,3
LDL PO (mg/dL)	86,1±33,2	101,3±22,9	120,0±31,6	112,5±43,9
VLDL PRE (mg/dL)	28,1±12,0	23,7±12,9	28,9±11,7	24,2±7,8
VLDL PO (mg/dL)	22,3±12,5	17,2±7,3	27,9±11,9	22,0±8,1
Tg PRE (mg/dL)	168,7±131,9	129,9±74,0	173,7±125,2	112,3±41,1
Tg PO (mg/dL)	127,5±112,9	85,8±36,3	167,3±119,0	118,9±58,2
B12 PRE (pg/mL)	475,6±263,4*			
B12 PO (pg/mL)	446,7±355,8	1873,3±6675,5	378,2±153,6	405,9±183,1
Ác. fólico PRE (ng/mL)	12,9±4,7*			
Ác. fólico PO (ng/mL)	20,0±10,2	23,8±16,1	17,2±5,6	14,7±4,0
Transf. PRE (mg/dL)	287,3±59,7*			
Transf. PO (mg/dL)	301,2±50,4	300,8±52,2	278,5±46,5	273,3±42,1
Ferritina PRE (ng/mL)	94,4±80,9*			
Ferritina PO (ng/mL)	147,0±196,9	125,5±174,6	186,7±147,3	133,0±87,6
Ferro Sérico PRE (µg/dL)	60,5±42,5*			
Ferro Sérico PO (µg/dL)	94,8±26,1	91,4±37,1	92,2±25,0	100,2±26,2
PA/PQ PRE (cm)	0,94±0,1*			
PA/PQ PO (cm)	0,87±0,1	0,85±0,1	0,94±0,1	0,92±0,1

*dados do grupo controle pré-operatório diabético

Abreviações- DM: Diabéticos Mellitus; PRE: Pré-operatório; PO: Pós-operatório; Hb: Hemoglobina; ColT: Colesterol total; Tg: Triglicerídeos; Ác. Fólico: Ácido fólico; Transf: Transferrina; PA/PQ: Razão entre perímetro abdominal/quadril

Marcadores inflamatórios

	Gastrectomia		Colectomia	
Variáveis	**DM/pré-DM**	**Controle**	**DM/pré-DM**	**Controle**
Leu PRE (X 1000 /mm3)	7,5 ± 3,0	7,1 ± 2,5	8,9 ± 2,7	8,3 ± 2,2
Leu PO (X 1000 /mm3)	6,5 ± 2,2	5,8 ± 1,8	7,2 ± 2,3	6,5 ± 1,7
PCR PRE (mg/L)	9,5±15,2*			
PCR PO (mg/L)	2,7±4,4	2,9±5,7	3,8±5,8	3,2±4,4
Fibrinog. PRE (mg/dL)	454,5±173,9*			
Fibrinog. PO (mg/dL)	372,8±79,9	390,2±110,5	385,9±88,2	353,8±76,3

*dados do grupo controle pré-operatório diabético

Abreviações- DM: Diabéticos Mellitus; PRE: Pré-operatório; PO: Pós-operatório Leu: Leucócitos; PCR: Proteína C reativa; Fibrinog.: Fibrinogênio

Outras variáveis analisadas

	Gastrectomia		Colectomia	
Variáveis	**DM/pré-DM**	**Controle**	**DM/pré-DM**	**Controle**
T. protrombina PRE (%)	96,2±9,7	94,5±10,4	95,5±10,2	94,0±8,6
T. protrombina PO (%)	96,1±16,4	101,1±8,5	104,6±5,3	99,3±9,5
Leptina PRE (ng/mL)	6,5±6,5*			
Leptina PO (ng/mL)	6,2±9,4	4,5±7,0	Não coletado	Não coletado
DD PRE (ng/mL FEU)	970,2±1011,5*			
DD PO (ng/mL FEU)	690,5±1034,3	349,5±524,6	334,8±272,6	329,5±192,4
C3 PRE (mg/dL)	143,7±42,5*			
C3 PO (mg/dL)	123,6±38,7	99,2±21,7	127,8±18,3	118,0±20,7
C4 PRE (mg/dL)	29,3±10,7*			
C4 PO (mg/dL)	23,7±8,2	20,3±6,4	24,1±6,1	21,8±5,2

*dados do grupo controle pré-operatório diabético

Abreviações- DM: Diabéticos Mellitus; PRE: Pré-operatório; PO: Pós-operatório T. protrombina: Tempo de protrombina; DD: Dímero D