



**PAULO HENRIQUE OLIVEIRA DE SOUZA**

Projeto de Pesquisa apresentada à  
Universidade Federal de São Paulo  
para obtenção do Título de Doutor  
em Ciências pelo Programa de  
Pós-Graduação em Medicina  
Translacional.

**INTERPOSIÇÃO ILEAL ISOLADA NO TRATAMENTO DO  
DIABETES MELLITUS DO TIPO 2 EM PACIENTES NÃO  
OBESOS**

**Orientador: Prof. Dr. João Luiz Moreira Coutinho Azevedo**

**Coorientadoras: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Tereza Zanella**

**Prof. Dr. Evandro de Souza Portes**

**Prof. Dr. Otávio Cansanção de Azevedo**

**SÃO PAULO**

**2013**

## 1. INTRODUÇÃO

O diabetes, uma das doenças crônicas mais comuns, apresenta-se atualmente como uma crescente epidemia mundial.<sup>1</sup> O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma preocupante doença metabólica caracterizada pela alta concentração de glicose sanguínea, cujas complicações geralmente resultam em baixa qualidade de vida, invalidez e morte prematura.<sup>2</sup> Apesar dos esforços que têm sido envidados no sentido do controle da glicemia em pacientes diabéticos, até o momento nenhuma das terapêuticas teve impacto significativo na progressão da doença (Tahrani *et al.*, 2010).<sup>3</sup> Entretanto, há determinado procedimento cirúrgico, simples e reversível, que pode tornar-se uma alternativa terapêutica válida para a doença nos pacientes não obesos, principalmente por propiciar acentuado aumento da produção do hormônio incretínico intestinal *Glucagon-like peptide 1* (GLP-1). Trata-se da Interposição Ileal Isolada (III).

### **Epidemiologia e etiopatogenia do diabetes**

#### **Diabetes *Mellitus* como problema de saúde pública**

O diabetes mellitus (DM) se tornou uma epidemia global. O número estimado de adultos acometidos pela doença em 2011

subiu para 366 milhões, representando 8,3% da população mundial adulta. Este número está projetado para acometer 9,9% da população global adulta em 2030.<sup>4</sup>

Nos países em desenvolvimento o aumento será de cerca de 70%, bem maior do que nos países desenvolvidos, que terão aumento de 20% no número de adultos com diabetes.<sup>1</sup> O DM2 é responsável por cerca de 90% a 95% dos casos de diabetes.<sup>5</sup>

Além da elevada prevalência, estima-se que metade destes pacientes, cerca de 183 milhões de pessoas, não sabem que são portadores de DM.<sup>4</sup>

No Brasil, o último estudo de base populacional foi publicado em 1992 o qual estimou uma prevalência de DM de 7,6% na população adulta brasileira.<sup>6</sup> Desde então, estudos em pequenas populações estimam a prevalência entre 13,5%<sup>7</sup> e 15%<sup>8</sup> da população adulta o que representa um aumento significativo na prevalência da doença.

O DM2 é uma doença heterogênea progressiva que envolve principalmente a resistência insulínica periférica, a disfunção gradual das células beta pancreáticas e produção aumentada de glicose pelo fígado.<sup>2,9,10</sup> A disfunção progressiva das células beta

leva a hiperglicemia de difícil controle o que culmina com as complicações do diabetes em muitos pacientes.<sup>9,11-13</sup>

O DM tem morbidade elevada com suas complicações macrovasculares e microvasculares. As complicações microvasculares incluem a retinopatia, nefropatia e neuropatia. As complicações macrovasculares incluem doença cardiovascular, cerebrovascular e doença arterial periférica. O DM é a principal causa de novos casos de cegueira em adultos<sup>5</sup> e a principal causa de falência renal.<sup>5</sup> Cerca de 60% a 70% dos pacientes diabéticos são acometidos pela neuropatia diabética que resulta em parestesia, dor e anestesia das extremidades, gastroparesia diabética, disfunção erétil e outros distúrbios nervosos. A neuropatia diabética associada à doença arterial periférica é a principal causa de amputação não traumática dos membros inferiores.<sup>5</sup>

No campo das complicações macrovasculares, o DM aumenta de duas a quatro vezes o risco de acidente vascular cerebral e morte por doença cardíaca.<sup>5</sup>

Além da elevada morbidade, a expectativa de vida das pessoas acometidas pelo DM é 7 a 10 anos menor que a das pessoas sem DM.<sup>14</sup> O DM é a sétima causa de morte nos Estados Unidos da América.<sup>5</sup>

Esta elevada morbidade e mortalidade do DM gera um impacto econômico significativo em todo o mundo. Estima-se que em 2010, 12% dos gastos mundiais com saúde foram destinados ao tratamento do DM e suas complicações.<sup>15</sup>

Apesar de 90% do DM2 poder ser atribuído ao excesso de peso,<sup>16</sup> sua incidência é cada vez maior entre indivíduos com índice de massa corporal (IMC) na faixa da eutrofia e do sobrepeso.<sup>17,18</sup>

### **Tratamento do diabetes**

O DM2 é uma afecção multifacetada, que necessita de uma abordagem integrada e individualizada nos cuidados de cada paciente, a qual pode ser desafiadora.<sup>19</sup>

Não obstante o fardo que o DM representa para os pacientes e para a sociedade, o tratamento padrão do DM2 que consiste em dietas, atividade física e o uso de medicamentos orais e/ou insulina<sup>20</sup> atinge baixos níveis de resolução do DM, reduz pouco a evolução das complicações microvasculares e tem pouco ou nenhum efeito sobre a evolução das complicações macrovasculares.<sup>21-24</sup> O tratamento medicamentoso intensivo também está associado a maior ganho de peso e maior risco de hipoglicemia severa.<sup>21-23,25</sup>

O tratamento deve inicialmente ser baseado em mudança substancial do estilo de vida com adequação dietética e implementação de atividade física regular.<sup>26</sup> Quando essas medidas não são suficientes para manter a glicemia nos padrões adequados (o que ocorre com a maioria dos pacientes), os agentes antidiabéticos orais devem ser então associados.<sup>27</sup> Atualmente, existem diferentes classes de fármacos com diversos mecanismos de ação, que podem ser utilizados isolados ou em combinações terapêuticas variadas.<sup>26</sup> Isso porque muitos pacientes requerem, em longo prazo, combinações entre dois ou mais agentes orais.<sup>27-29</sup> Não obstante, com o decorrer dos anos e a evolução da afecção, os níveis glicêmicos aumentam impondo o uso de insulina em esquema combinado com agentes orais e posterior insulinização plena. Entretanto, nenhuma dessas condutas são de fato efetivas para interromper a progressão da doença, embora possam diminuir os níveis glicêmicos no sangue periférico.<sup>13</sup> A intensificação da insulino terapia é a forma mais apropriada para se buscar atingir a normoglicemia e reduzir as complicações da afecção, com controle glicêmico precoce, rigoroso, persistente e efetivo.<sup>26,30,31</sup> Dessa forma, atualmente a insulina é a alternativa terapêutica conservadora mais efetiva para o controle metabólico.<sup>9,11,32</sup>

Entretanto, a ministração de insulina exógena é de difícil controle. Vale dizer: atingir níveis ótimos de controle glicêmico, isto é, valores de glicemia o mais próximo possível dos níveis de um indivíduo sem diabetes<sup>33</sup> com vistas à prevenção de suas complicações, continua sendo um dos maiores desafios na prática clínica.<sup>2,31</sup> Apenas uma pequena parcela da população com diabetes alcança as metas terapêuticas, estima-se que apenas 53% dos indivíduos atinjam as metas de hemoglobina glicada,<sup>34</sup> o que se deve às limitações da maioria das medidas disponíveis.<sup>33</sup> Entre estas limitações estão a baixa adesão às dietas, a resistência a regimes de exercícios físicos, a limitada eficácia e os importantes efeitos adversos dos agentes terapêuticos atuais, o atraso no início da insulinoterapia, a resistência que alguns pacientes manifestam em utilizar insulina e a precária aceitação do regime de múltiplas aplicações parenterais de insulina.<sup>31,35</sup> Além disso, a insulinoterapia é a terapia que mais aumenta o risco de hipoglicemia severa e está associada a ganho de peso.<sup>21</sup> Para o sucesso da insulinoterapia é necessário informação correta, motivação, melhores níveis socioeconômico e cultural do paciente, alto grau de adesão e capacidade de aprendizado, disponibilidade de recursos, além da participação e do apoio de uma equipe multiprofissional.

Algumas medicações antidiabéticas aceleram a apoptose das células beta,<sup>2</sup> outras reduzem a densidade mineral óssea e promovem ganho de peso por expansão do volume e edema, o que pode causar ou exacerbar a insuficiência cardíaca e desencadear eventos cardíacos isquêmicos.<sup>27,28</sup> Existem alguns análogos da insulina que permitem uma reposição mais fisiológica, com mais liberdade, flexibilidade e conveniência na ministração, permitindo inclusive maior liberalidade em relação ao conteúdo da alimentação e destarte propiciando melhor qualidade de vida.<sup>9,11,36</sup> Formulações que eliminam a necessidade de injeções subcutâneas podem suplantiar algumas das limitações da insulino-terapia usual, melhorando o controle glicêmico e aumentando a qualidade de vida dos indivíduos.<sup>31</sup>

Na escolha terapêutica deve-se considerar tolerabilidade, os efeitos não-glicêmicos dos agentes antidiabéticos, os efeitos sobre as comorbidades associadas e também o custo (Stolar *et al.*, 2008).<sup>27</sup>

As limitações dos tratamentos convencionais, incapazes de preservar a função das células beta pancreáticas no decorrer do tempo, tornam imperativa a obtenção de novos meios para atingir um controle glicêmico adequado e evitar ou retardar a necessidade



de medidas adicionais (Hansen *et al.*, 2010).<sup>2</sup> Dessa forma, há clara necessidade de novas opções terapêuticas antidiabéticas focadas na preservação da integridade e função das células beta e na parada da progressão do DM2.<sup>12</sup> Medidas mais efetivas, baseadas na etiopatogenia da afecção, são necessárias e devem incluir maior controle tanto da glicemia de jejum quanto da glicemia pós-prandial.<sup>32</sup>

Uma nova abordagem para o tratamento do DM2 são as terapias baseadas nas incretinas, tais como os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e os agonistas do receptor de GLP-1, que são análogos do GLP-1 que se ligam aos receptores de GLP-1 nas células beta pancreáticas, ativando-os.<sup>2,3</sup> Esses dois grupos demonstraram ser seguros e efetivos na diminuição dos níveis glicêmicos, promovendo também efeitos favoráveis em relação ao peso, perfil lipídico e pressão arterial.<sup>13,27,37,38</sup> Ambos levam à secreção de insulina e supressão de glucagon glicosedependente, com conseqüente baixo risco de hipoglicemia. Os estudos experimentais demonstraram que essas terapias prolongam a sobrevivência das células beta pancreáticas, atrasando sua disfunção e promovendo sua regeneração, dessa forma permitindo, pelo menos em teoria, a possibilidade de ser frenada a progressão do DM2.<sup>3,13</sup>

Entretanto, apesar de ter sido demonstrada promissora essa abordagem do DM2 mediante ministração de inibidores da DPP4 e análogos do GLP-1, devem ser levados em consideração o alto custo desses novos agentes e a inexistência de pesquisas em longo prazo quanto à sua segurança. Há relatos de náuseas, cefaleia, pancreatite aguda, infecção de vias aéreas superiores, depressão e reações alérgicas dermatológicas por seu uso. Alguns indivíduos apresentam, ainda, modesta redução dos níveis de hemoglobina glicada em comparação com a utilização de insulina e de agentes mais antigos. O desenvolvimento de carcinomas em cobaias, pela sua utilização, ainda não foi confirmado em humanos.<sup>28,29,39</sup> Além disso, os análogos do GLP-1 só estão disponíveis para aplicação parenteral (subcutânea).<sup>27</sup>

### **Resultados dos procedimentos cirúrgicos bariátricos em DM2 obeso mórbido**

Na abordagem terapêutica do DM2 e da resistência insulínica, além de uma ampla variedade de opções no tratamento clínico multidisciplinar, com o objetivo de perda de peso ponderal e controle da glicemia com opções farmacológicas, podem-se incluir técnicas operatórias bariátricas e metabólicas.<sup>40,41</sup>

Os procedimentos cirúrgicos bariátricos têm mostrado excelentes efeitos sobre o DM2 de pacientes obesos mórbidos.<sup>42-47</sup>

Desde a década de 1950 foi observado uma melhora do DM2 após gastrectomias para o tratamento da doença ulcerosa péptica,<sup>48</sup> mas só em 1995 Pories *et al.* mostraram os efeitos consistentes dos procedimentos cirúrgicos bariátricos sobre o DM2, relatando resolução de 88% do DM2 de obesos mórbidos submetidos ao *bypass* gástrico seguidos por 10 anos.<sup>42</sup> Recentemente ensaios clínicos randomizados forneceram melhor evidência científica ao provar os melhores resultados do tratamento cirúrgico associado ao tratamento clínico sobre o DM2 de obesos mórbidos quando comparados ao tratamento clínico isolado.<sup>44,45</sup>

Em função dos excelentes resultados dos procedimentos cirúrgicos bariátricos no controle do DM2 de obesos mórbidos passou-se a utilizar termos como controle completo do diabetes,<sup>42</sup> resolução completa,<sup>46,47</sup> normalização completa da glicemia<sup>49</sup> e cura do diabetes,<sup>41,50</sup> termos estes até então desconhecidos frente aos resultados do tratamento clínico.

O *bypass* gástrico em Y de Roux é a técnica mais utilizada no tratamento da obesidade mórbida e é considerada por muitos a técnica padrão ouro no tratamento da obesidade mórbida, apesar de não ser a técnica com os melhores resultados relacionados ao

controle do DM2. Ela está associada a uma resolução do DM2 em pacientes obesos mórbidos de 80,3% em média.<sup>47</sup>

A derivação biliopancreática proposta por Scopinaro *et al.*<sup>51</sup> e a derivação biliopancreática com *duodenal switch*<sup>52</sup> são as técnicas cirúrgicas mais efetivas no controle do DM2 em obesos mórbidos com taxas de até 100% de resolução.<sup>49,50</sup> Esta resolução se mantém por períodos tão longos quanto 20 anos. No entanto, a resolução do DM2 é extremamente custosa aos pacientes com a derivação biliopancreática tendo em vista a elevada morbidade e mortalidade não desprezível. São descritos casos graves de desnutrição proteica, diarreia, flatulência, anemia, úlcera de boca anastomótica, encefalopatia de Wernicke, desmineralização óssea dentre outras. Muitas destas complicações necessitam de reoperações para alongamento da alça comum,<sup>50</sup> pioram muito a qualidade de vida e estão associadas a reinternações frequentes.<sup>49</sup>

A gastrectomia vertical, um procedimento cirúrgico sem componente disabsortivo, também tem sido associada a elevados índices de resolução do DM2 em pacientes obesos mórbidos, com a vantagem teórica de ser menos mórbida, mas com uma incidência de fístula de até 8%, fístula esta de difícil resolução. Associado a este fato, há uma carência de avaliações a longo prazo dos efeitos

desta técnica sobre o DM2, os melhores estudos apresentam resultados com seguimento curto, poucos estudos com mais três anos de seguimento, e os estudos tem amostras pequenas e com pacientes com baixo IMC, curto tempo de duração do DM2 e poucos pacientes usando insulina.<sup>53-57</sup>

A banda gástrica ajustável também tem efeitos sobre o DM2, porém é a cirurgia com os piores resultados neste quesito. Ela melhora em torno de 56% do DM2 dos pacientes.<sup>47</sup>

Dentre as diversas técnicas cirúrgicas, a Gastrectomia vertical associada à interposição ileal, também conhecida como cirurgia de freio neuroendócrino, tem ganhado destaque pelos bons resultados no tratamento da obesidade mórbida e no controle do DM2 em obesos mórbidos e pacientes com obesidade classe I, sobrepeso e faixa normal de peso.<sup>58-69</sup>

Esta cirurgia por não realizar um desvio do intestino delgado, característica de todos os procedimentos mistos (restritivos e disabsortivos), evita o risco de malabsorção significativa e concomitante suplementação.<sup>58</sup>

Por outro lado, a realização da gastrectomia vertical como parte deste procedimento enseja o risco de fístula gástrica cuja incidência média é de 2,7%, mas em algumas séries de

gastrectomia vertical isolada tem uma incidência de até 8%, fístula esta de difícil resolução.<sup>70</sup>

### **Procedimentos cirúrgicos em diabéticos sem obesidade mórbida (IMC<35)**

#### **Resultado dos procedimentos cirúrgicos em DM2 não obeso mórbido**

Os resultados animadores dos procedimentos cirúrgicos bariátricos sobre o DM2 de pacientes obesos mórbidos estimulou a investigação dos efeitos destes procedimentos cirúrgicos em pacientes portadores de DM2 na faixa da obesidade grau I, indivíduos sobrepesados e indivíduos na faixa de peso normal.

Em indivíduos com IMC abaixo de 35 também há resultados animadores com diversas técnicas cirúrgicas sobre o DM2. Uma meta-análise recente estimou uma resolução de 85,3% dos pacientes com DM2 e IMC < 35.<sup>71</sup> Huang *et al.* obteve 63% de resolução do DM2 com o *bypass* gástrico em pacientes com IMC entre 25 e 35,<sup>72</sup> Boza *et al.* atingiram 64% de resolução do DM2 com o *bypass* gástrico em Y de Roux em pacientes com IMC menor que 35.<sup>73</sup> Scopinaro *et al.* resolveram 83% do DM2 de pacientes com IMC entre 25 e 35.<sup>74</sup> De Paula *et al.* atingiu resolução de 86% de resolução do DM2 em pacientes com IMC menor que 35.<sup>61</sup>

## Mecanismo de ação dos procedimentos cirúrgicos sobre o DM2

Um fato comum a maior parte destas cirurgias é a melhora rápida e permanente do DM2, habitualmente alguns dias após a cirurgia, antes e independente da perda de peso. Na maioria dos casos o procedimento cirúrgico elimina a necessidade de medicamentos para o controle da glicemia. Este fato foi observado desde as descrições iniciais de melhora do DM2 após gastrectomias para tratamento da doença ulcerosa péptica na década de 1950.<sup>42,48,49,75,76</sup>

Esta melhora do diabetes independente da perda de peso é imputada a alguns hormônios incretínicos, dentre os quais, o mais importante é o *Glucagon Like Peptide -1* (GLP-1).<sup>77</sup> Incretinas são hormônios secretados na circulação sanguínea pelo trato gastrointestinal em resposta a ingestão de certos nutrientes, resultando no aumento da produção de insulina e consequente captação de glicose.<sup>78,79</sup>

O GLP-1 é um hormônio produzido pelas células L localizadas na mucosa das partes mais distais do íleo.<sup>80</sup> O principal estímulo para sua liberação é a chegada de alimentos não digeridos ou parcialmente digeridos ao íleo distal.<sup>81</sup>

Os efeitos benéficos dos procedimentos cirúrgicos bariátricos no controle glicêmico dependem do tipo de intervenção cirúrgica. Os procedimentos cirúrgicos que envolvem desvio do trânsito alimentar tais como o *bypass* gástrico em Y de Roux, derivação biliopancreática (Scopinaro), derivação biliopancreática com *duodenal switch* fazem com que os alimentos não digeridos ou parcialmente digeridos cheguem mais rápido ao íleo terminal, estimulem as células L a produzir mais GLP-1 e, desta forma, melhoram o DM2 independente da perda de peso.<sup>82</sup> Aquelas baseadas somente na restrição do estômago, como a colocação de banda gástrica ajustável, demonstram ser menos efetivas na melhora do DM2 em comparação com aquelas que envolvem uma quantidade substancial de derivação intestinal.<sup>83-85</sup>

A gastrectomia vertical, apesar de não causar um desvio do trânsito intestinal, vem demonstrando bons resultados no controle glicêmico pós-operatório<sup>86</sup> o que pode ser devido à chegada de alimentos não totalmente digeridos ao íleo distal, em função da velocidade de esvaziamento aumentada após a operação. Como consequência ocorre o aumento da secreção de GLP-1 pelas células L.<sup>87,88 57,88-90</sup>



A gastrectomia vertical associada à interposição ileal controla o DM2 por mecanismos hormonais decorrentes da interposição ileal que são somados aos efeitos da gastrectomia vertical.<sup>68</sup> A interposição ileal permite um contato dos alimentos parcialmente digeridos com o íleo terminal e desta forma também melhora o DM2.

Os procedimentos cirúrgicos mistos e a interposição ileal têm em comum a entrega do quimo rico em nutrientes ao intestino distal antes do que ocorreria normalmente. A chegada desses nutrientes diretamente no íleo ativa um mecanismo de *feedback* negativo conhecido como “*ileal brake*”<sup>91</sup> que resulta em mecanismos neuronais e endócrinos que influenciam no esvaziamento gástrico, motilidade intestinal e saciedade.<sup>92</sup>

O principal efeito do GLP-1 é aumentar a secreção de insulina glicose-dependente. Além deste efeito, o GLP-1 também inibe a hiperglucagonemia inapropriada, diminui o esvaziamento gástrico, reduz o apetite, aumenta a saciedade, prolifera as células beta, diminui a apoptose de células beta, diferencia células pancreáticas primitivas em células beta, aumenta a sensibilidade periférica a insulina<sup>81</sup> e estimula a produção de somatostatina.<sup>78,79</sup>

Em 1998 já se questionava se o DM2 poderia ser uma doença do intestino anterior.<sup>93</sup> Atualmente as diversas evidências clínicas, fisiológicas, biológicas, antropológicas, epidemiológicas, anatômicas e evolutivas, juntamente com os resultados cirúrgicos confirmam que o intestino delgado proximal - de dimensões adequadas em nosso ambiente ancestral - pode ter se tornado excessivo face ao tipo de dieta industrializada do nosso tempo. Os consumidores de dieta moderna rica e modificada passaram a ter uma porção anterior do intestino (jejuno) muito maior do que seria desejável. Um jejuno mais curto iria propiciar que o alimento ingerido não fosse totalmente absorvido na porção intestinal proximal e pudesse chegar quase *in natura* ao intestino distal (íleo) a fim de excitar as suas células endócrinas do tipo L a produzir substância (*Glucagon-like peptide 1 – GLP-1*) excitatória da produção de insulina pelo pâncreas endócrino e facilitadora do metabolismo glicídico nos tecidos periféricos, além de ser indutora de saciedade alimentar mediante sedação eletiva do hipotálamo.<sup>94</sup>

### **A interposição ileal isolada**

Já no início dos anos 80 ficou demonstrado que o aumento da liberação de GLP-1 é suficiente para o controle do peso corporal de ratos obesos através da interposição de um fragmento de cinco ou

dez centímetros de íleo terminal.<sup>95</sup> Os efeitos dessa operação estão ilustrados na figura 1.

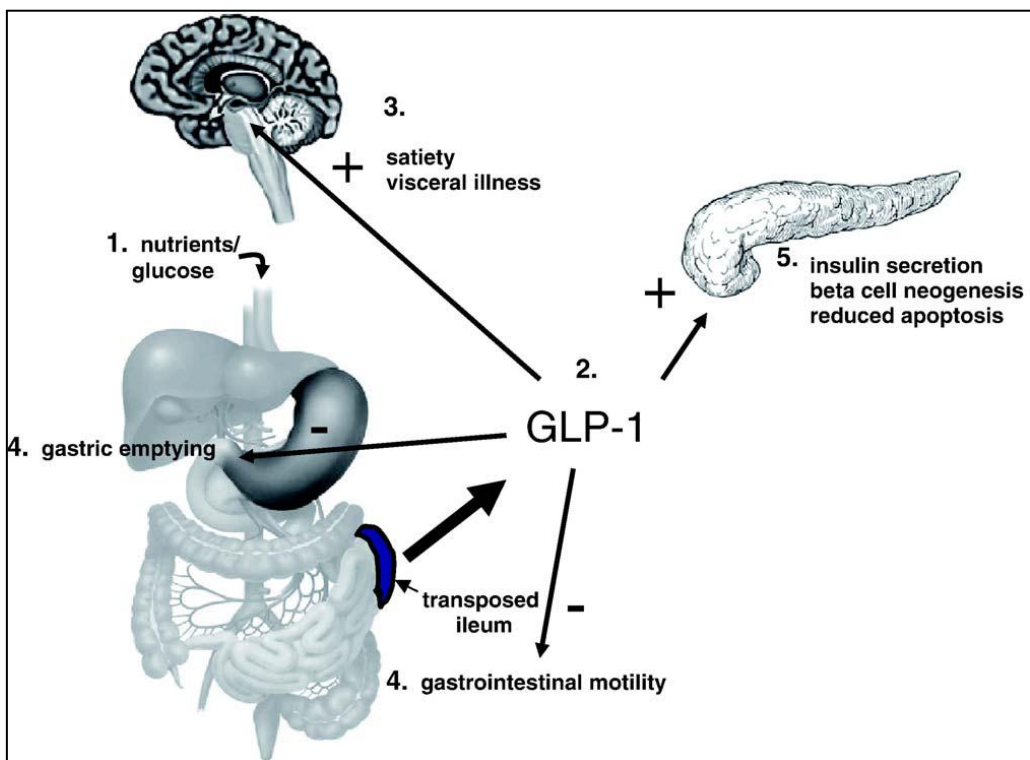


Figura 1. Efeitos da interposição ileal no controle da glicose. (1) Os nutrientes da dieta entram no lúmen intestinal e estimulam as células enteroendócrinas causando (2) liberação precoce e prolongada de GLP-1, (4) que irá afetar a motilidade gastrointestinal e o esvaziamento gástrico. (5) O GLP-1 é uma incretina e irá também mediar a secreção de insulina e proteger o pâncreas endócrino.<sup>96</sup>

Outro estudo com ratos demonstrou juntamente com o aumento do GLP-1 plasmático, uma hipertrofia do íleo transposto

após interposição ileal.<sup>97</sup> Já em seres humanos o GLP-1 aumentou após a derivação jejunoileal e biliopancreática em obesos mórbidos.<sup>98</sup> Outro estudo de 1998 demonstrou que, 20 anos após a derivação jejunoileal, os pacientes ainda apresentavam altos níveis de GLP-1.<sup>83</sup> Já em 1999 estes e outros estudos sugeriram que a interposição ileal poderia ser um tratamento do DM2.<sup>99</sup>

A interposição ileal foi bastante praticada em humanos obesos e não-obesos, entretanto nunca de forma isolada. Recentemente foram publicados resultados promissores sobre técnicas em humanos que associam a gastrectomia vertical à interposição de segmento de íleo distal no trajeto do jejuno proximal.<sup>58,60,62,63,68,100</sup> Esse procedimento pode induzir saciedade precoce associada a benefícios no metabolismo glicídico e causar perda ponderal, em curto e médio prazo. Em pacientes diabéticos não-obesos a gastrectomia vertical associada à interposição ileal demonstrou eficácia no controle do DM2.<sup>58,60,62,63,100</sup> Ao analisar os efeitos em humanos após 6 a 18 meses, percebeu-se que a gastrectomia vertical associada à interposição ileal foi capaz de promover a remissão do DM2 em 80% dos pacientes, que ficaram livres do tratamento com drogas hipoglicêmicas ou dieta. Os outros 20%

apresentaram melhora significativa, apesar da necessidade da permanência do tratamento oral (Tinoco *et al.*, 2011).<sup>68</sup>

Não obstante, a realização da gastrectomia vertical em pacientes diabéticos não obesos talvez seja desnecessária uma vez que, nas séries relatadas na Literatura<sup>58,60,62,63,68,100</sup> os benefícios metabólicos obtidos provavelmente deveram-se mais à interposição ileal associada e não propriamente ao procedimento de ressecção gástrica parcial.

As outras consequências da gastrectomia vertical, tais como o componente restritivo por resumir-se agora o reservatório gástrico a um tubo de pequeno calibre, e o efeito anorexígeno, conferido pela diminuição do hormônio orexígeno *grelina*<sup>57</sup> graças à remoção da grande curvatura e fundo gástricos onde predominantemente se encontram as suas células produtoras enteroendócrinas do tipo X/A. Entretanto a gastrectomia vertical é uma operação de grande porte e não isenta de importantes complicações, tais como fístulas de evolução tórpida e esofagite de refluxo. A adição desse procedimento em pacientes não obesos e diabéticos pode ser desnecessária, nos quais a interposição ileal isolada pode ser de grande valia.

A interposição ileal em ratos envolve o posicionamento de um segmento de 10 a 20 cm de íleo distal com suas enervações e vasos intactos para o jejuno proximal,<sup>101</sup> resultando em significativa hiperplasia, hipertrofia e até completa “jejunização” do íleo transposto.<sup>102-106</sup>

A interposição ileal isolada já se mostrou eficaz na correção do dismetabolismo em diversas pesquisas envolvendo animais de experimentação.<sup>82,95,107</sup> Em ratos mostrou melhora do metabolismo da glicose e até redução do risco de evolução para diabetes em ratos pré-diabéticos,<sup>108,109</sup> porém, no âmbito da cirurgia bariátrica e metabólica a avaliação desta modalidade operatória envolvendo apenas a interposição ileal ainda não foi realizada em humanos.

O aumento da síntese e liberação do GLP-1 pode ser atribuído a um maior estímulo das células L localizadas no segmento do íleo interposto, provocado por uma quantidade maior de alimentos parcialmente digeridos, com efeitos diretos no metabolismo glicídico (Patriti *et al*, 2007).<sup>110</sup> O GLP-1 se eleva no plasma em resposta ao estímulo alimentar e tem efeito sacietógeno no sistema nervoso central,<sup>111</sup> diminui a absorção de gorduras pelo trato gastrointestinal<sup>112</sup> e diminui a motilidade gástrica<sup>113</sup> e intestinal.<sup>114</sup> Os efeitos mais notórios do GLP-1 são os de promover

diminuição da resistência insulínica periférica, redução da apoptose das células beta pancreáticas, aumento da diferenciação das células primitivas dos canalículos pancreáticos para células beta adultas e incremento da proliferação destas células.<sup>115,116</sup> A interposição ileal diminui a absorção e transporte de colesterol ao promover uma absorção precoce e aumentada de sais biliares.<sup>117</sup>

O GLP-1 é o hormônio incretínico mais associado aos efeitos antidiabéticos da cirurgia bariátrica. Estimular as células L ileais a clivar o proglucagon e liberar o GLP-1 parece ser o meio mais eficaz de se obter o efeito incretínico nos pacientes diabéticos submetidos a um procedimento cirúrgico bariátrico. Várias são as técnicas que podem alcançar este efeito, todas elas baseadas na hipótese do intestino posterior, conhecida como teoria *hindgut*, que se baseia no fato de que o íleo, ao ser colocado em contato com alimentos ainda não totalmente digeridos, corrige os efeitos deletérios da “síndrome do íleo vazio” ocasionada pela falta de estimulação das células L.<sup>85,110,118</sup> A simples interposição de um segmento de íleo nos segmentos mais proximais do intestino delgado é o procedimento cujos resultados mais enfatizam essa hipótese. Estudo dessa interposição em animais de experimentação submetidos a um modelo de obesidade induzida por dieta

demonstrou aumento significativo dos níveis de GLP-1 (Strader, 2006).<sup>96</sup> Do mesmo modo, foi demonstrada melhora do quadro diabético em pacientes obesos em estudo clínico com essa técnica que interpõe um segmento de íleo de 50 cm distal ao ângulo de Treitz, associada à gastrectomia vertical.<sup>58</sup>

Em animais de experimentação, além do “freio ileal” (reação de redução da motilidade do trânsito gastrointestinal proximal relacionada à produção de enterohormônios<sup>119,120</sup> secundária à cirurgia de interposição ileal), observou-se também que, em ratos euglicêmicos, a interposição ileal melhorou a tolerância à glicose.<sup>96,121</sup>

Em pacientes, não obesos, nos quais não há necessidade de uma perda de peso significativa para o controle do DM2, os pacientes podem se beneficiar de uma interposição ileal isolada. É esperado que esta cirurgia aumente a secreção de insulina glicose-dependente e desta forma melhore o DM2, associado a este fato, esta cirurgia pode causar perda de peso uma vez que o GLP-1 reduz o apetite e aumenta a saciedade.

Caso haja perda de peso induzida por este mecanismo, esta perda de peso irá melhorar a resistência periférica à insulina contribuindo para a melhora do DM2 associado ao fato de que o



GLP-1 também melhora a resistência periférica a insulina independente da perda de peso. A proliferação das células beta, diminuição da apoptose das células beta e diferenciação das células pancreáticas primitivas em células beta induzidas pelo aumento do GLP-1 também podem contribuir para a melhora do DM2, evitar a disfunção progressiva das células beta típica do DM2 e prescindir o uso de insulina.

Aos benefícios acima, o paciente não correrá o risco da fístula gástrica e por não realizar desvio do intestino delgado terá menor risco de malabsorção e menor necessidade de suplementação.

Os achados anteriores sugerem que a interposição ileal isolada seja uma alternativa válida para o tratamento do diabetes, porém, conhecendo a grande capacidade de adaptação dos intestinos, é necessário investigar se as células L do íleo interposto continuarão a ser diferenciadas em densidade semelhante à do íleo intacto, exercendo suas funções como a produção de GLP-1 ao longo do tempo, contribuindo para o controle metabólico da glicose e justificando, então, a interposição ileal isolada como tratamento cirúrgico do diabetes.

**Complicações atribuíveis à interposição ileal quando ela é realizada em humanos associada a outras técnicas operatórias.**

As complicações decorrentes da interposição de segmento do íleo no jejuno proximal em seres humanos não podem ser diretamente avaliadas, pelo óbvio motivo desta operação nunca ter sido realizada isoladamente *in animal nobile*. O que pode ser feito, nesse sentido, é escrutinar os relatos de acidentes peroperatórios iatrogênicos ocorridos exclusivamente no decurso da interposição do íleo no contexto de operação mais complexa (gastrectomia vertical), na qual a interposição ileal foi associada. Também é viável a identificação, no período pós-operatório precoce e tardio, de sinais e sintomas que possam ser logicamente atribuídos à interposição ileal *de per se*.

Em algumas séries cirúrgicas de interposição ileal associada à gastrectomia vertical, nenhuma complicação ocorreu.<sup>58,59,69,122</sup> Em outras, os efeitos adversos foram de pequena monta, tais como diarreia transitória (um caso)<sup>68</sup> e íleo paralítico prolongado (três casos),<sup>64</sup> anorexia e náuseas no pós-operatório precoce.<sup>67</sup> Considerando-se globalmente a casuística dos autores que associam a interposição ileal à gastrectomia vertical,<sup>58-65,67-69,100,122,123</sup> apenas um óbito foi relatado,<sup>123</sup> tendo sido devido à deiscência da sutura intestinal que se seguiu à remoção de divertículo de Meckel. A maioria das complicações cirúrgicas

citadas pelos autores<sup>58,60,62,63,68,69,100,122</sup> são próprias de procedimentos abdominais videolaparoscópicos em geral. Dessa forma, numa série de 454 pacientes<sup>123</sup> foram descritas perfuração vesical iatrogênica por ocasião de lise de aderências peritoneais, sangramento intra-abdominal pós-operatório, abscesso intraperitoneal, deiscência de sutura intestinal no sítio de exérese de divertículo de Meckel (com óbito). Noutra<sup>62</sup> foi mencionado abscesso intraperitoneal que demandou reintervenção.

Numa avaliação com vistas especiais para complicações com possibilidade de serem atribuídas à interposição ileal *de per se*, constata-se que, no relato pioneiro de gastrectomia vertical com interposição ileal, interessando 19 pacientes,<sup>58,122</sup> nenhuma complicação ocorreu. Em séries subsequentes, a constatação de anormalidade em extremidades do segmento ileal transposto, rotulada de “isquemia” pelo cirurgião, foi reportada como complicação intraoperatória da interposição ileal propriamente dita. Houve necessidade de remoção tempestiva da parte do íleo tido como comprometida (um caso em 39 pacientes operados em uma série,<sup>61</sup> outra ocorrência em 60 pacientes,<sup>62</sup> mais 9 incidências em 454 operados,<sup>123</sup> e outro caso em 72 doentes<sup>64</sup>). Necessidade de ajustes do tipo de remoção adicional de tecido para a adequação de

cotos intestinais não se constitui realmente um problema. Houve um caso de perfuração intestinal na extremidade distal do íleo interposto diagnosticado no período pós-operatório precoce, que necessitou reintervenção<sup>60</sup>. Sangramento gastrointestinal ocorreu em várias séries.<sup>60,62-65,123</sup> Esta é uma complicação que pode ter sido ocasionada por hemorragia de linha de sutura de uma ou mais das três anastomoses realizadas na interposição ileal. Entretanto, a longa linha de grampeamento da gastrectomia vertical é a sede mais provável do sangramento. Obstrução intestinal ocorreu em dois casos numa série de 69 pacientes,<sup>60</sup> tendo um deles sido reoperado, com constatação e bridas angustando alças intestinais. Não se pode descartar a participação do íleo interposto no outro caso de obstrução dessa série<sup>60</sup> que entretanto cedeu com tratamento conservador. Noutra série de 120 pacientes<sup>65</sup> houve três casos de suboclusão intestinal com resolução espontânea, sem nenhuma reoperação. Diante desse quadro global, é pouco provável que a interposição ileal tenha estado envolvida nessas complicações.

Outra dúvida envolvendo efeitos adversos em potencial da interposição ileal, é se o GLP-1 endógeno, liberado maciçamente mediante o estímulo das células L ileais em contato com o quimo

ainda não digerido, atuaria acarretando náuseas, vômitos e dor abdominal, a exemplo do que ocorreu na pesquisa de Jain *et al.*<sup>124</sup>, na qual carboidratos foram instilados no lume do íleo de humanos, que apresentaram os sinais e sintomas aludidos. Adicionalmente, Glisson *et al.*<sup>125</sup> reportaram constipação intestinal grave, náuseas e vômitos em paciente portador de tumor de fígado produtor de GLP-1, que cederam com a remoção cirúrgica do tumor. Isso demonstra o efeito deletério de altas concentrações sanguíneas de GLP-1. Não obstante, outras pesquisas<sup>126,127</sup> não confirmaram essa suspeita, pois quando altas doses de GLP-1 foram infundidas na corrente sanguínea de diabéticos, nenhum efeito adverso comprometendo a sensação de bem-estar dos sujeitos da pesquisa foi observado. Dessa forma, no cômputo geral não é legítimo supor-se que os pacientes diabéticos que venham a ser submetidos a interposição ileal venham a ter a sua qualidade de vida comprometida pela ocorrência de náuseas e vômitos pós-prandiais. Pelo contrário, talvez a interposição ileal isolada possa ser benéfica para essas pacientes diabéticos e não-obesos.<sup>99</sup>

**Complicações da Interposição Ileal Isolada em animais de experimentação.**

Em pesquisa pioneira com a interposição ileal isolada em animais de experimentação (ratos), Koopmans *et al.*<sup>95</sup> (1982) não recomendaram a sua utilização em humanos porque apenas 60% dos 35 ratos sobreviveram ao período de observação programado, de 70 dias. Ademais, desnutrição pode ter influenciado a morte de dois desses animais, no julgamento dos autores. No estudo de Smithy *et al.*<sup>102</sup> (1986), um dos 14 cães que tiveram transposição ileal morreu em função da desvascularização do íleo transposto. Não obstante, Ohtani *et al.*<sup>128</sup> realizaram interposição ileal em cinco cães, sem óbitos nem complicações.

### **Objetivo geral**

Buscar uma alternativa cirúrgica para o tratamento do diabetes mellitus do tipo 2 em pacientes não obesos

### **Objetivo específico**

Avaliar a segurança da Interposição Ileal Isolada em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com sobrepeso.

## **6. Métodos:**

### **6.1 Tipo de estudo**

Este estudo é uma série de casos, prospectivo, descritivo, não controlado, e consiste na Fase I da Pesquisa Clínica adaptada à pesquisa em cirurgia.<sup>129</sup>

## **6.2 Aprovação ética**

Todos os pacientes da presente pesquisa serão estudados segundo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (CNS 196/96)<sup>130</sup> após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

## **6.3 Caracterização da amostra**

Serão submetidos à cirurgia de interposição ileal isolada por videolaparoscopia vinte voluntários portadores de diabetes mellitus tipo 2 segundo há pelo menos três anos segundo os critérios diagnósticos da Associação Americana de Diabetes,<sup>131</sup> do sexo masculino, com idade entre 18 e 65 anos, índice de massa corporal (IMC) entre 25 e 30, em uso de hipoglicemiantes orais, sem cirurgia abdominal prévia, classificados segundo a *American Society of Anesthesiology*<sup>132</sup> (ASA) I ou II.

Os pacientes serão operados no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Serviço de Gastroenterologia Cirúrgica.

### **6.3.1 Critérios de exclusão**

Serão excluídos da pesquisa os voluntários que apresentarem no sangue periférico os anticorpos antidecarboxilase do ácido glutâmico (Anti-GAD) presente, anticorpos anti-ilhota (Anti-ICA) e os

anticorpos antiantígeno 2 de insulinoma (anti-IA2), diabetes mellitus tipo 1, diabetes latente autoimune do adulto (LADA), alcoolismo ou adição a drogas ilícitas, coexistência de neoplasia maligna, doença renal crônica estádios 4 e 5 (*clearance* de creatinina menor que 30ml/min) conforme a classificação de doença renal crônica modificada e aprovada pelo *Kidney Diseases: Improving Global Outcomes* (KDIGO)<sup>133</sup>, pacientes no período gestacional, distúrbios alimentares e outras condições anômalas que possam comprometer o estudo.

### **6.3.2 Dados antropomórficos e demográficos**

Serão realizadas medidas antropométricas que incluem o peso, altura, IMC, circunferência abdominal, circunferência do quadril, índice cintura/quadril, pressão arterial sistêmica e composição corporal por meio da bioimpedanciometria elétrica.

Os dados demográficos a serem avaliados incluem a idade, sexo, duração do diabetes mellitus, tipo de tratamento do diabetes mellitus (insulina, hipoglicemiante oral ou ambos), presença de síndrome metabólica e outras doenças associadas.

## **6.4 Procedimentos experimentais**

### **6.4.1 Recrutamento dos voluntários**

O recrutamento dos voluntários será realizado no ambulatório de endocrinologia mediante esclarecimento aos potenciais participantes sobre a existência desta pesquisa e aqueles que concordarem em participar da pesquisa assinarão termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).



#### **6.4.2 Avaliação pré-operatória do estado geral**

Avaliação cardiológica – será avaliado o risco cardiológico segundo os critérios de Goldman.<sup>134</sup> Avaliação anestesiológica pré-operatória – classificará o pacientes segundo a classificação da *American Society of Anesthesiology* (ASA). Avaliação pulmonar por pneumologista quando necessária. Avaliação endocrinológica.

Exames pré-operatórios: Laboratoriais de rotina: hemograma, coagulograma, uréia, creatinina, sódio, potássio, sorologia para hepatites B, C e HIV. Exames cardiológicos: eletrocardiograma, ecodopplercardiografia. Exames de imagem: Eletrocardiograma, telerradiografia de tórax em duas incidências. Endoscopia digestiva alta.

#### **6.4.3 Avaliação pré-operatória do perfil metabólico**

Glicemia de jejum

Hemoglobina glicada (HbA1c)

Insulina de jejum

Peptídeo C

Lipidograma – colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol VLDL-colesterol e triglicerídeos.

TGO, TGP, Gama GT, fosfatase alcalina

*Glucagon like peptide 1* (GLP-1)

Glucagon

Interleucina seis (IL-6)

Fator de necrose tumoral (TNF)

Leptina

Resistina

Adiponectina

Modelo de Avaliação da Homeostase - Resistência Insulínica (HOMA1-IR) pela fórmula =  $\text{Insulina de Jejum (mU/L)} \times \text{Glicemia de Jejum (mmol/L)} / 22,5$

Modelo de Avaliação da Homeostase – Função das células Beta (HOMA1-%B) pela fórmula =  $(20 \times \text{Insulina de jejum}) / (\text{Glicemia de jejum} - 3,5)$

Proteínas total e frações

Ferro

Ferritina

Transferrina

Saturação de transferrina

Zinco

Magnésio

Vitamina B1

Vitamina B12

25-hidroxivitamina D

Densitometria óssea

Cálcio iônico

Calcitonina

Paratormônio

*Clearance* de creatinina estimado pela fórmula de Cocroft-Galt =  $(140 - \text{idade}) \times \text{Peso} / 72 \times \text{Creatinina plasmática}$ . Se mulher, multiplicar pela constante 0,85.

Microalbuminúria

Proteinúria de 24 horas.

#### **6.4.4 Técnica videolaparoscópica da Interposição Ileal Isolada.**

Os pacientes serão submetidos à anestesia geral e colocados em decúbito dorsal horizontal em cefalodeclive de 20°. O pneumoperitônio será estabelecido por punção com agulha de Veress no hipocôndrio esquerdo e a pressão intraperitoneal será mantida em 14 mmHg.

Serão utilizados pelo menos quatro trocateres: um de 10mm (trocáter da óptica) na cicatriz umbilical, um de 12mm à 8cm da linha mediana e quatro centímetros do rebordo costal à esquerda, um trocáter de 5mm na fossa ilíaca esquerda e um trocáter de 5mm no hipocôndrio direito.

O jejuno será seccionado à 20cm do Ângulo de Treitz com endogrampeador linear cortante carga branca da Covidien<sup>®</sup>, o mesentério será seccionado até sua raiz com bisturi ultrasônico Sonosurg Olympus<sup>®</sup>.

O íleo será seccionado à 30cm da válvula ileocecal com endogrampeador linear cortante carga branca Covidien<sup>®</sup> e o mesentério será seccionado até sua raiz. Um segmento de íleo de 100cm proximal à secção anterior será interposto no jejuno, a 20cm da flexura duodenojejunal (ângulo de Treitz). Nessa região será realizada anastomose isoperistáltica laterolateral do jejuno proximal com a extremidade proximal do segmento ileal a ser interposto, com sutura mecânica mediante endogrampeador linear cortante carga branca Covidien<sup>®</sup>. A brecha produzida pela entrada do endogrampeador nos segmentos intestinais anastomosados será fechada com sutura contínua em plano único total, à maneira de Gambee-Azevedo,<sup>135,136</sup> com fio de polipropileno 3-0, pré-montado em agulha de 2,5cm do tipo cardiovascular. Antes da realização desta jejunoíleoanastomose será realizada biópsia da espessura

total da mucosa do íleo interposto com tesoura, através da brecha feita para introdução do grampeador. De forma similar serão realizadas a ileojejunostomia na extremidade distal do segmento ileal interposto e a ileoileostomia para reconstrução do trânsito intestinal.

Todas as brechas cirúrgicas do mesentério serão fechadas com sutura contínua com fio de polipropileno 3-0.

#### **6.4.5 Avaliação pós-operatória**

Avaliações do perfil metabólico serão realizadas um mês, dois meses e três meses após a intervenção cirúrgica, exceto a determinação da HbA1c, a densitometria óssea, a ultrasonografia (USG) do abdome superior, o *clearance* de creatinina pela fórmula de Cockcroft-Gault  $(140 - \text{idade}) \times \text{peso} /$ , microalbuminúria e proteinúria de 24 horas, e o exame histológico das biópsias de mucosa intestinal, que serão feitas três meses após a intervenção.

Será estudado o impacto da interposição ileal isolada sobre o perfil metabólico mediante a repetição dos mesmos exames laboratoriais feitos no pré-operatório. Todas as medidas antropométricas já realizadas serão refeitas.

O impacto da interposição ileal isolada sobre a densidade de células L no segmento de íleo interposto e sobre a estrutura da membrana mucosa será avaliado no fragmento de mucosa colhido no momento da cirurgia e, três meses após, em amostra colhida por endoscopia. Será revisto o estado nutricional mediante testes laboratoriais específicos (dosagem de proteínas total e frações,

ferro, ferritina, transferrina, saturação de transferrina, zinco, magnésio, vitamina B1, B12, 25-hidroxivitamina D). O metabolismo ósseo será estudado mediante a realização de densitometria óssea, cálcio iônico, calcitonina, 25-hidroxivitamina D e paratormônio. As repercussões da intervenção sobre eventual esteatose hepática pré-existente será detectada mediante USG do abdome superior no terceiro mês pós-operatório, quando também será investigada possível alteração da função renal mediante a determinação do *clearance* de creatinina, microalbuminúria e proteinúria de 24 horas.

#### **6.4.6 Preparação para o exame histológico**

As amostras de mucosa ileal destinadas para avaliação com microscopia óptica serão fixadas por 12 a 24 horas em formaldeído tamponado a 10% com fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico e NaCl em um volume de vinte vezes o volume do tecido. Cada qual então será banhada durante uma hora por cinco vezes em álcool etílico a 100% para desidratação e dois banhos de uma hora cada, em xilol, para promover diafaneidade do tecido. As amostras serão então processadas para inclusão em parafina líquida a 58°C em dois banhos de uma hora cada, e a seguir irão para a central de inclusão para preparação do bloco. Na central de inclusão os cassetes serão abertos e o material colocado em uma forma de metal para formar o bloco histológico. Adicionar-se-á, então, mais parafina e gelo. Os blocos de parafina, em seguida, irão para o corte histológico de acordo com a técnica de coloração a realizar.

#### **6.4.6.1 Preparação da coloração com hematoxilina-eosina**

Os cortes histológicos serão feitos a partir dos blocos de parafina, com 3 mm de espessura, utilizando-se micrótomo rotativo. Estes cortes serão colocados em lâminas e em seguida irão para estufa por 20 minutos para adesão. As lâminas com os cortes histológicos seguirão o seguinte protocolo para coloração com hematoxilina e eosina: a) três lavagens com xilol de cinco minutos cada; b) quatro lavagens com álcool 100%; c) água para hidratação; d) hematoxilina por cinco minutos. Diferenciar com 0,5ml de HCl para 100ml de água; e) lavagem das lâminas em água; f) lavagem das lâminas em água amoniacal; g) lavagem das lâminas em água; h) eosina por três minutos; i) quatro passagens em álcool; e j) quatro passagens em xilol.

#### **6.4.6.2 Preparação para o exame histológico por imunohistoquímica**

Serão realizados cortes em micrótomo rotativo do tipo Minot regulado para 3 mm de espessura e colocados em lâminas silanizadas para imunohistoquímica, que irão para a estufa por 20 minutos para adesão do corte. A seguir serão tratadas para a) desparafinação: as lâminas serão deixadas em estufa a 60°C por 12 horas, para melhor adesão do tecido, e em seguida desparafinadas com 3 banhos em xilol por 5 minutos cada em temperatura ambiente; b) hidratação: as lâminas serão submersas duas vezes em etanol absoluto por 5 minutos e lavadas com água corrente por 2 minutos para hidratação dos cortes; c) recuperação antigênica: as lâminas serão colocadas em solução de citrato de sódio 10 mM pH

6,0 por 3 minutos em panela de vapor (95°C), deixando-se depois esfriar a temperatura ambiente por 20 minutos e lavadas em PBS (Tampão Salina Fosfato) 0,05M, pH 7,4; 3 vezes por 3 minutos cada; d) bloqueio da peroxidase endógena: as lâminas serão incubadas com peróxido de hidrogênio 3%, quatro vezes por 5 minutos cada, e em seguida, lavadas com água corrente e tampão PBS pH 7,4; 3 vezes por 3 minutos cada;

e) bloqueio de sítios inespecíficos: as lâminas serão incubadas em PBS pH 7,4+BSA (Soro Albumina Bovina) 1% por 30 minutos em temperatura ambiente; f) ligação com anticorpo primário: os cortes histológicos de cada lâmina serão incubados com o anticorpo primário (anticorpo policlonal anti-GLP-1 - Código AB26278 - Marca: ABCAM), diluídos em BSA 1% em titulação estabelecida pelo laboratório de Imunohistoquímica do Departamento de Patologia da UNIFESP, em câmara úmida a 4°C de 16 a 18 horas e posteriormente lavadas em PBS pH 7,4 por 3 vezes; g) ligação do anticorpo secundário biotinilado: os cortes serão incubados com o anticorpo secundário conjugado com biotina do kit Dako LSAB, por 30 minutos a temperatura ambiente em câmara úmida e, após a incubação, as lâminas serão lavadas em PBS pH 7,4 por 3 vezes e novamente incubadas com o Kit de amplificação estreptavidina Biotina conjugada com peroxidase (Dako – K0690) por 30 minutos e em seguida serão lavadas com tampão PBS, pH 7,4 por três vezes; h) revelação: os cortes serão cobertos com solução de cromógeno 3,3'diaminobenzidina (DAB) líquido (Dako – K3468); i) contracoloração: os cortes serão lavados em água corrente por 5 minutos e em seguida contracorados com hematoxilina de Harris por 3 minutos; e j) desidratação e montagem: as lâminas serão

lavadas em água corrente por 10 minutos, submersas em etanol absoluto 4 vezes e, a seguir, em xilol por 3 vezes e levadas para montagem com lamínula e em meio de montagem Enttalan® (Merck) e identificadas.

#### **6.4.7 Tratamento das imagens histológicas**

*Para a captura das imagens em geral*, será utilizado um sistema computadorizado, constituído por microscópio de luz (Olympus - Modelo BX4OF-3), adaptado a uma câmara de alta resolução (Olympus – Modelo QColor 3) e monitor de vídeo colorido (LG Flatron®). Serão realizadas fotomicrografias utilizando o programa QCapture Pro® (desenvolvido pela QImaging Corporate Headquarters, Surrey, Canada), em equipamentos disponíveis no Departamento de Patologia da UNIFESP/EPM.

*Para a captura das imagens dos cortes histológicos corados com hematoxilina-eosina* será utilizado o aumento de 40 vezes, sendo realizadas fotomicrografias de vários segmentos intestinais aleatórios onde a mucosa apresentar melhor integridade. Em seguida, será realizada a mensuração da altura das vilosidades e da profundidade das criptas em 10 complexos vilosidade-cripta aleatórios, em micrômetros, utilizando-se o programa de processamento e análise de imagens Imagetool®, desenvolvido no Departamento de Ciência de Diagnóstico Dental da Universidade do Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, EUA, e obtido gratuitamente na Internet.

*Para a captura das imagens dos cortes histológicos corados com método imunohistoquímico* será utilizado o aumento de 400



vezes, sendo realizadas fotomicrografias de todo o perímetro intestinal sequencialmente.

Sequencialmente, as fotomicrografias serão editadas no programa Adobe Photoshop CS4®, onde será realizada a seleção e isolamento da região de criptas intestinais. Em seguida, será realizada a identificação e contagem manual das células positivamente coradas (células L – coloração marrom acastanhada) e a mensuração da área de tecido em estudo (criptas), em micrômetros quadrados, utilizando-se o programa de processamento e análise de imagens Image J®, desenvolvido no Research Services Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, EUA, e obtido gratuitamente na Internet.

## **6.5 Parâmetros a serem avaliados**

### **6.5.1 *Endpoints***

Avaliação da morbidade e mortalidade pós-operatória precoce e tardia. A morbidade será avaliada por meio das complicações intraoperatórias e complicações pós-operatórias. Além disso, serão avaliados os sintomas e sinais vitais pós-operatórios, o tempo operatório, tempo de internação, necessidade de reinternação e qualidade de vida.

### **6.5.2 Parâmetros subsidiários**

Impacto da interposição ileal isolada sobre o diabetes mellitus tipo 2. Esta avaliação será feita mediante a dosagem da glicemia de

jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), redução da necessidade diária de insulina e redução da necessidade de hipoglicemiante oral.

### **6.5.3 Parâmetros histológicos**

Serão realizadas as seguintes medidas antes da cirurgia e três meses após a cirurgia: a) média da altura das vilosidades mensuradas; b) média da profundidade das criptas mensuradas; c) cálculo da relação vilosidade/cripta; e d) cálculo da “densidade” de células L, mediante o cálculo da relação entre o número total de células L encontradas e a área total de criptas mensuradas.

### **6.6 Tratamento estatístico**

Todos os dados serão registrados em protocolo próprio de pesquisa no software Microsoft Excell 2010 e posteriormente serão cruzados entre si. Será realizada análise descritiva com média, desvio padrão, mediana, frequência em percentual, valores mínimos e máximos. De acordo com a natureza das variáveis, será aplicada análise estatística comparativa utilizando-se o teste paramétrico T de Student. Será fixado em 0,05 ou 5% ( $\alpha \leq 5\%$ ) o índice de rejeição da hipótese de nulidade sendo assinalados com um asterisco (\*) os valores significantes.

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378(9785):31-40.
2. Hansen KB, Vilsboll T, Knop FK. Incretin mimetics: a novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes - a review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010;3:155-63.
3. Tahrani AA, Piya MK, Kennedy A, Barnett AH. Glycaemic control in type 2 diabetes: targets and new therapies. *Pharmacol Ther*. 2010;125(2):328-61.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2011.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
6. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30–69 yr. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1509-16.
7. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner MF, Diogo TM, Torquato MTCG, Oishi J, Leal AMO. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(6):726-32.
8. Moraes SA, Freitas ICM, Gimeno SGA, Mondini L. Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em áreas urbanas de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2006: Projeto OBEDIARP. *Cad Saude Publica*. 2010;26(5):929-41.
9. Tibaldi J, Rakel RE. Why, when and how to initiate insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2007;61(4):633-44.
10. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
11. Meneghini L. Demonstrating strategies for initiation of insulin therapy: matching the right insulin to the right patient. *Int J Clin Pract*. 2008;62(8):1255-64.

12. Campbell RK. Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. *J Am Pharm Assoc.* 2009;49 Suppl 1:S3-9.
13. Horton ES. Can newer therapies delay the progression of type 2 diabetes mellitus? *Endocr Pract.* 2008;14(5):625-38.
14. Skyler JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25(2):243-54.
15. Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, Nichols G. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(3):293-301.
16. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2011; (6):[CD008143 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678374>.
17. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med.* 2007;356(3):213-5.
18. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *J Amer Med Assoc.* 2003;289(1):76-9.
19. Freeman JS. New therapeutic options: management strategies to optimize glycemic control. *J Am Osteopath Assoc.* 2010;110(3 Suppl 2):S15-20.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care.* 2012;35(Supplement 1):S11-S63.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
22. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
23. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
24. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-39.
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.

26. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2010;123(3 Suppl):S12-8.
27. Stolar MW, Hoogwerf BJ, Gorshow SM, Boyle PJ, Wales DO. Managing type 2 diabetes: going beyond glyceemic control. *J Manag Care Pharm.* 2008;14(5 Suppl B):s2-19.
28. Krentz AJ, Patel MB, Bailey CJ. New drugs for type 2 diabetes mellitus: what is their place in therapy? *Drugs.* 2008;68(15):2131-62.
29. VanDeKoppel S, Choe HM, Sweet BV. Managed care perspective on three new agents for type 2 diabetes. *J Manag Care Pharm.* 2008;14(4):363-80.
30. Vinik A. Advancing therapy in type 2 diabetes mellitus with early, comprehensive progression from oral agents to insulin therapy. *Clin Ther.* 2007;29(6):1236-53.
31. Del Prato S. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. Far from goal. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7 Suppl 1:S1-4.
32. Fleury-Milfort E. Practical strategies to improve treatment of type 2 diabetes. *J Am Acad Nurse Pract.* 2008;20(6):295-304.
33. Liebl A. Challenges in optimal metabolic control of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18 Suppl 3:S36-41.
34. Braga MF, Casanova A, Teoh H, Gerstein HC, Fitchett DH, Honos G, McFarlane PA, Ur E, Yale JF, Langer A, Goodman SG, Leiter LA. Poor achievement of guidelines-recommended targets in type 2 diabetes: findings from a contemporary prospective cohort study. *Int J Clin Pract.* 2012;66(5):457-64.
35. Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *Int J Clin Pract Suppl.* 2009(164):6-10.
36. Heinemann L. Overcoming obstacles: new management options. *Eur J Endocrinol.* 2004;151 Suppl 2:T23-7; discussion T9-30.
37. Brunton S. Beyond glyceemic control: treating the entire type 2 diabetes disorder. *Postgrad Med.* 2009;121(5):68-81.
38. Peters AL. Patient and treatment perspectives: Revisiting the link between type 2 diabetes, weight gain, and cardiovascular risk. *Cleve Clin J Med.* 2009;76 Suppl 5:S20-7.
39. Palalau AI, Tahrani AA, Piya MK, Barnett AH. DPP-4 inhibitors in clinical practice. *Postgrad Med.* 2009;121(6):70-100.
40. Czupryniak L, Wiszniewski M, Szymanski D, Pawlowski M, Loba J, Strzelczyk J. Long-term results of gastric bypass surgery in morbidly obese type 1 diabetes patients. *Obes Surg.* 2010;20(4):506-8.
41. Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2002;236(5):554-9.
42. 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(3):339-52.
43. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2683-93.
44. 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 Engl J Med.* 2012;366(17):1567-76.
45. Mingrone G, Panunzi S, De 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.
46. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Amer Med Assoc.* 2004;292(14):1724-37.
47. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(3):248-56 e5.
48. Friedman M, Sancetta A, Magovern G. The amelioration of diabetes mellitus following subtotal gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1955;100(2):201-4.
49. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, Camerini G, Baschieri G, Simonelli A. Biliopancreatic Diversion. *World J Surg.* 1998;22(9):936-46.
50. Hess D, Hess D, Oakley R. The biliopancreatic diversion with the duodenal switch: results beyond 10 years. *Obes Surg.* 2005;15(3):408-16.
51. Scopinaro N, Gianetta E, Civalieri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg.* 1979;66(9):618-20.
52. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg.* 1998;8(3):267-82.
53. Miguel GPS, Azevedo JL, MC, Gicovate Neto C, Moreira CLCB, Viana EC, Carvalho PS. Glucose homeostasis and weight loss in morbidly obese patients undergoing banded sleeve gastrectomy: a prospective clinical study. *Clinics.* 2009;64(11):1093-8.
54. Boza C, Gamboa C, Salinas J, Achurra P, Vega A, Pérez G. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a case-control study and 3 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2011. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550728911006903?showall=true>.

55. Abbatini F, Rizzello M, Casella G, Alessandri G, Capoccia D, Leonetti F, Basso N. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Surg Endosc.* 2010;24(5):1005-10.
56. Prasad P, Tantia O, Patle N, Khanna S, Sen B. An analysis of 1–3-year follow-up results of laparoscopic sleeve gastrectomy: an indian perspective. *Obes Surg.* 2012;22(3):507-14.
57. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmuhler S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacherl J, Prager G. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg.* 2010;20(5):535-40.
58. de Paula AL, Macedo ALV, Prudente AS, Queiroz L, Schraibman V, Pinus J. Laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal interposition (“neuroendocrine brake”)—pilot study of a new operation. *Surg Obes Relat Dis.* 2006;2(4):464-7.
59. De Paula AL, Stival AR, Halpern A, DePaula CC, Mari A, Muscelli E, Vencio S, Ferrannini E. Improvement in insulin sensitivity and beta-cell function following ileal interposition with sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients: potential mechanisms. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(8):1344-53.
60. DePaula AL, Macedo AL, Mota BR, Schraibman V. Laparoscopic ileal interposition associated to a diverted sleeve gastrectomy is an effective operation for the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 21-29. *Surg Endosc.* 2009;23(6):1313-20.
61. DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, Machado CA, Schraibman V, Silva LQ, Halpern A. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surg Endosc.* 2008;22(3):706-16.
62. DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, Vencio S, Machado CA, Mota BR, Silva LQ, Halpern A, Schraibman V. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Endosc.* 2008;22(12):2670-8.
63. DePaula AL, Macedo AL, Schraibman V, Mota BR, Vencio S. Hormonal evaluation following laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 20-34. *Surg Endosc.* 2009;23(8):1724-32.
64. DePaula AL, Stival AR, DePaula CC, Halpern A, Vencio S. Impact on dyslipidemia of the laparoscopic ileal interposition associated to sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(8):1319-25.
65. DePaula AL, Stival AR, Halpern A, Vencio S. Surgical treatment of morbid obesity: mid-term outcomes of the laparoscopic ileal interposition associated to a sleeve gastrectomy in 120 patients. *Obes Surg.* 2011;21(5):668-75.

66. Kumar KV, Ugale S, Gupta N, Naik V, Kumar P, Bhaskar P, Modi KD. Ileal interposition with sleeve gastrectomy for control of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(12):785-9.
67. Kota SK, Ugale S, Gupta N, Naik V, Kota SK, Kumar KH, Modi KD. Remission of type 2 diabetes mellitus by ileal interposition with sleeve gastrectomy. *Int J Endocrinol Metab.* 2011;9(3):374-81.
68. Tinoco A, El-Kadre L, Aquiar L, Tinoco R, Savassi-Rocha P. Short-term and mid-term control of type 2 diabetes mellitus by laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal interposition. *World J Surg.* 2011;35(10):2238-44.
69. Goel R, Amin P, Goel M, Marik S. Early remission of type 2 diabetes mellitus by laparoscopic ileal transposition with sleeve gastrectomy surgery in 23–35 BMI patients. *Int J Diabetes Dev C.* 2011;31(2):91-6.
70. de Aretxabala X, Leon J, Wiedmaier G, Turu I, Ovalle C, Maluenda F, Gonzalez C, Humphrey J, Hurtado M, Benavides C. Gastric leak after sleeve gastrectomy: analysis of its management. *Obes Surg.* 2011;21(8):1232-7.
71. Fried M, Ribaric G, Buchwald J, Svacina S, Dolezalova K, Scopinaro N. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m<sup>2</sup>: an integrative review of early studies. *Obes Surg.* 2010;20(6):776-90.
72. Huang CK, Shabbir A, Lo CH, Tai CM, Chen YS, Hounq JY. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of type II diabetes mellitus in chinese patients with body mass index of 25-35. *Obes Surg.* 2011;21(9):1344-9.
73. Boza C, Muñoz R, Salinas J, Gamboa C, Klaassen J, Escalona A, Pérez G, Ibañez L, Guzmán S. Safety and efficacy of Roux-en-Y gastric bypass to treat type 2 diabetes mellitus in non-severely obese patients. *Obes Surg.* 2011;21(9):1330-6.
74. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Fried M, Briatore L, D'Alessandro G, Andraghetti G, Cordera R. Effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in patients with BMI 25 to 35. *Ann Surg.* 2011;253(4):699-703.
75. de Luis DA, Pacheco D, Izaola O, Romero A, Marcos JL, Pelaz J, Barrera A, Cabezas G, Terroba MC, Cuellar L, Anta A. Early clinical and surgical results of biliopancreatic diversion. *Obes Surg.* 2005;15(6):799-802.
76. Wickremesekera K, Miller G, Naotunne TD, Knowles G, Stubbs RS. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study. *Obes Surg.* 2005;15(4):474-81.



77. Mingrone G, Castagneto-Gissey L. Mechanisms of early improvement / resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab.* 2009;35(6, Part 2):518-23.
78. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol.* 2003;17(2):161-71.
79. Pournaras DJ, le Roux CW. Obesity, gut hormones, and bariatric surgery. *World J Surg.* 2009;33(10):1983-8.
80. Mortensen K, Christensen LL, Holst JJ, Orskov C. GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regul Pept.* 2003;114(2-3):189-96.
81. Holst JJ. The physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev.* 2007;87(4):1409-39.
82. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(2):E447-53.
83. Naslund E, Backman L, Holst JJ, Theodorsson E, Hellstrom PM. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal bypass for obesity. *Obes Surg.* 1998;8(3):253-60.
84. Weber M, Muller MK, Bucher T, Wildi S, Dindo D, Horber F, Hauser R, Clavien PA. Laparoscopic gastric bypass is superior to laparoscopic gastric banding for treatment of morbid obesity. *Ann Surg.* 2004;240(6):975-82; discussion 82-3.
85. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2406-11.
86. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblan D, Flores L, Lacy A. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg.* 2008;18(9):1077-82.
87. Melissas J, Daskalakis M, Koukouraki S, Askoxylakis I, Metaxari M, Dimitriadis E, Stathaki M, Papadakis JA. Sleeve gastrectomy-a "food limiting" operation. *Obes Surg.* 2008;18(10):1251-6.
88. Braghetto I, Davanzo C, Korn O, Csendes A, Valladares H, Herrera E, Gonzalez P, Papapietro K. Scintigraphic evaluation of gastric emptying in obese patients submitted to sleeve gastrectomy compared to normal subjects. *Obes Surg.* 2009;19(11):1515-21.
89. Cohen R, Uzzan B, Bihan H, Khochtali I, Reach G, Catheline JM. Ghrelin levels and sleeve gastrectomy in super-super-obesity. *Obes Surg.* 2005;15(10):1501-2.
90. Romero F, Nicolau J, Flores L, Casamitjana R, Ibarzabal A, Lacy A, Vidal J. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after

- sleeve gastrectomy and Roux-En-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects. *Surg Endosc* [Internet]. 2012 Feb 1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22302537>.
91. Naslund E, Hellstrom PM, Kral JG. The gut and food intake: an update for surgeons. *J Gastrointest Surg*. 2001;5(5):556-67.
  92. Van Citters GW, Lin HC. The ileal brake: a fifteen-year progress report. *Curr Gastroenterol Rep*. 1999;1(5):404-9.
  93. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald Jr KG, Cory KA, Dohm GL, Swanson MS, Israel RG, Barakat HA, Considine RV, Caro JF, Houmard JA. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann Surg*. 1998;227(5):637-43; discussion 43-4.
  94. Santoro S. Is the metabolic syndrome a disease of the foregut? Yes, excessive foregut. *Ann Surg*. 2008;247(6):1074-5.
  95. Koopmans HS, Sclafani A, Fichtner C, Aravich PF. The effects of ileal transposition on food intake and body weight loss in VMH-obese rats. *Am J Clin Nutr*. 1982;35(2):284-93.
  96. Strader AD. Ileal transposition provides insight into the effectiveness of gastric bypass surgery. *Physiol Behav*. 2006;88(3):277-82.
  97. Ferri GL, Koopmans HS, Ghatei MA, Vezzadini P, Labo G, Bloom SR, Polak JM. Ileal enteroglucagon cells after ileal-duodenal transposition in the rat. *Digestion*. 1983;26(1):10-6.
  98. Sarson DL, Scopinaro N, Bloom SR. Gut hormone changes after jejunoileal (JIB) or biliopancreatic (BPB) bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes*. 1981;5(5):471-80.
  99. Mason EE. Ileal [correction of ilial] transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery. *Obes Surg*. 1999;9(3):223-8.
  100. De Paula AL, Stival AR, Macedo A, Ribamar J, Mancini M, Halpern A, Vencio S. Prospective randomized controlled trial comparing 2 versions of laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for patients with type 2 diabetes with BMI 21-34 kg/m<sup>2</sup>. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(3):296-304.
  101. Koopmans HS, Sclafani A. Control of body weight by lower gut signals. *Int J Obes*. 1981;5(5):491-5.
  102. Smithy WB, Cuadros CL, Johnson H, Kral JG. Effects of ileal interposition on body weight and intestinal morphology in dogs. *Int J Obes*. 1986;10(6):453-60.
  103. Kotler DP, Koopmans H. Preservation of intestinal structure and function despite weight loss produced by ileal transposition in rats. *Physiol Behav*. 1984;32(3):423-7.
  104. Chu KU, Tsuchiya T, Ishizuka J, Uchida T, Townsend Jr CM, Thompson JC. Trophic response of gut and pancreas after ileojejunal transposition. *Ann Surg*. 1995;221(3):249-56.

105. Tsuchiya T, Ishizuka J, Sato K, Shimoda I, Rajaraman S, Uchida T, Townsend Jr CM, Thompson JC. Effect of ileo-jejunal transposition on the growth of the GI tract and pancreas in young and aged rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995;50(3):M155-61.
106. Menge H, Robinson JW. Functional and structural characteristics of the rat intestinal mucosa following ileo-jejunal transposition. *Acta Hepatogastro.* 1978;25(2):150-4.
107. Patriti A, Facchiano E, Annetti C, Aisa MC, Galli F, Fanelli C, Donini A. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg.* 2005;15(9):1258-64.
108. Cummings BP, Strader AD, Stanhope KL, Graham JL, Lee J, Raybould HE, Baskin DG, Havel PJ. Ileal interposition surgery improves glucose and lipid metabolism and delays diabetes onset in the UCD-T2DM rat. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2437-46, 46 e1.
109. Ahima RS, Carr R. Alas! Ileal interposition surgery for diabetes prevention? *Gastroenterology.* 2010;138(7):2224-6.
110. Patriti A, Aisa MC, Annetti C, Sidoni A, Galli F, Ferri I, Gulla N, Donini A. How the hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and beta-cell function in Goto-kakizaki rats through an enhanced Proglucagon gene expression and L-cell number. *Surgery.* 2007;142(1):74-85.
111. Pannacciulli N, Le DS, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, Krakoff J. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. *Neuroimage.* 2007;35(2):511-7.
112. Meier JJ, Gethmann A, Gotze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia.* 2006;49(3):452-8.
113. Nagell CF, Wettergren A, Orskov C, Holst JJ. Inhibitory effect of GLP-1 on gastric motility persists after vagal deafferentation in pigs. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(6):667-72.
114. Tolessa T, Gutniak M, Holst JJ, Efendic S, Hellstrom PM. Inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 on small bowel motility. Fasting but not fed motility inhibited via nitric oxide independently of insulin and somatostatin. *J Clin Invest.* 1998;102(4):764-74.
115. Farilla L, Hui H, Bertolotto C, Kang E, Bulotta A, Di Mario U, Perfetti R. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology.* 2002;143(11):4397-408.
116. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noushmehr H, Bertolotto C, Di Mario U, Harlan DM, Perfetti R. Glucagon-like peptide

- 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*. 2003;144(12):5149-58.
117. Tsuchiya T, Kalogeris TJ, Tso P. Ileal transposition into the upper jejunum affects lipid and bile salt absorption in rats. *Am J Physiol*. 1996;271(4 Pt 1):G681-91.
118. Valverde I, Puente J, Martin-Duce A, Molina L, Lozano O, Sancho V, Malaisse WJ, Villanueva-Penacarrillo ML. Changes in glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion after biliopancreatic diversion or vertical banded gastroplasty in obese subjects. *Obes Surg*. 2005;15(3):387-97.
119. Cummings DE, Shannon MH. Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):2999-3002.
120. Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology*. 2005;128(1):175-91.
121. Strader AD, Clausen TR, Goodin SZ, Wendt D. Ileal interposition improves glucose tolerance in low dose streptozotocin-treated diabetic and euglycemic rats. *Obes Surg*. 2009;19(1):96-104.
122. de Paula AL, Macedo AnLdV, Prudente A, Silva L, Schraibman V, Neto JG, Pinus J, Cury EK, Szajn bok P, Di Dario RP, Bertocco L, Diniz K, Gaudêncio J, Gebin L, D'Orto U, Císon D, Penhavel F. Neuroendocrine brake for the treatment of morbid obesity. Preliminary report. *Einstein*. 2005;3(2):100-14.
123. DePaula AL, Stival A, Halpern A, Vencio S. Thirty-day morbidity and mortality of the laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for the treatment of type 2 diabetic patients with BMI <35: an analysis of 454 consecutive patients. *World J Surg*. 2011;35(1):102-8.
124. Jain NK, Boivin M, Zinsmeister AR, Brown ML, Malagelada JR, DiMugno EP. Effect of ileal perfusion of carbohydrates and amylase inhibitor on gastrointestinal hormones and emptying. *Gastroenterology*. 1989;96(2 Pt 1):377-87.
125. Gleeson MH, Bloom SR, Polak JM, Henry K, Dowling RH. Endocrine tumour in kidney affecting small bowel structure, motility, and absorptive function. *Gut*. 1971;12(10):773-82.
126. Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(1):327-32.
127. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahren B, Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;326(20):1316-22.

128. Ohtani N, Sasaki I, Naito H, Shibata C, Tsuchiya T, Matsuno S. Effect of ileojejunal transposition on gastrointestinal motility, gastric emptying, and small intestinal transit in dogs. *J Gastrointest Surg.* 1999;3(5):516-23.
129. Lousana G. *Pesquisa clínica no Brasil.* Rio de Janeiro: Revinter; 2002.
130. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Justiça. Resolução 196, 10, de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União* 16/10/96 nº 201.
131. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1:S11-61.
132. American Society of Anesthesiologists. 2011 Relative value guide: a guide for anesthesia values: book only: American Society of Anesthesiologists; 2011. Available from: <http://books.google.com.br/books?id=N3w7YgEACAAJ>.
133. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
134. Goldman L. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgery: ten-year status report. *J Cardiothorac Anesth.* 1987;1(3):237-44.
135. Gambee LP. A single-layer open intestinal anastomosis applicable to the small as well as the large intestine. *West J Surg Obstet Gynecol.* 1951;59(1):1-5.
136. Azevedo JLMC, Hypolito O, Azevedo OC, Becker Jr OM, Freire DF. Comparative study of hand sewn single layer anastomosis of dog's bowel. *Arq Gastroenterol.* 2008;45(4):319-22.