

CIRURGIA METABÓLICA NO TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: EFEITOS METABÓLICOS A CURTO E MÉDIO PRAZO

Nathalia Amorim Wandenkolk Vieira¹; Rebeca Xavier Linhares da Silva²; Wendell Dantas Palmeira³; Yasmim da Silva Loureiro⁴; Maria Roseneide dos Santos Torres⁵.

Universidade Federal de Campina Grande. nathalia.awv@gmail.com¹; rebecaxls@gmail.com²; wendellwdp@gmail.com³; y.loureiro@yahoo.com.br⁴; rosetorres.maria@gmail.com⁵.

Resumo: Cirurgia metabólica é qualquer intervenção do tubo digestivo com a finalidade de controle do Diabetes Mellitus tipo 2, sendo cada vez mais utilizada no tratamento deste distúrbio. Nessa revisão da literatura, realizou-se pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando-se os descritores “Cirurgia Bariátrica” e “Diabetes Mellitus tipo 2”. Os resultados apontam que a rápida perda de peso e a melhora nos marcadores metabólicos no pós-cirúrgico decorrem não apenas da má-absorção intestinal, mas também da baixa ingesta calórica provocada pela redução do apetite e do desejo por alimentos com altos teores de carboidratos e lipídios. Ocorrem alterações nos hormônios intestinais que ativam os circuitos neurais entre fígado, músculos, adipócitos e pâncreas e regem a homeostase da glicose: a grelina diminui após o procedimento cirúrgico devido a uma disrupção vagal; o peptídeo YY após é estimulado e tem aumento sustentado por 12 meses. A resposta ao GLP-1 aumenta de 5 a 10 vezes após a cirurgia e há também aumento do GIP, incretinas que agem diretamente na atividade insulínica. Após 15 dias já se percebe melhora da sensibilidade das células beta, e a sensibilidade à insulina aumenta gradualmente, de acordo com a perda de peso e de tecido adiposo. A severa restrição calórica também é fator importante para o aumento da sensibilidade à insulina das células beta. Estes resultados comprovam a importância da incorporação e divulgação da cirurgia como tratamento de distúrbios metabólicos associados à obesidade.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Cirurgia Metabólica.

INTRODUÇÃO

A cirurgia metabólica se refere a qualquer intervenção do tubo digestivo que tem como finalidade o controle da Diabetes Mellitus tipo dois (DM 2), com ou sem medicação através de mecanismos independentes da perda de peso e, também secundariamente por perda de peso. A principal diferença desta para a cirurgia bariátrica – mais popularmente afamada – é a indicação, possuindo a última o principal objetivo de perda de peso. Porém ambas fazem uso das mesmas técnicas cirúrgicas regulamentadas pelo Conselho Federal de Medicina, sendo as mais utilizadas a derivação gástrica em Y de Roux e a gastrectomia vertical ou em manga. Inúmeras evidências científicas apontam que a cirurgia metabólica será incorporada ao arsenal terapêutico para paciente diabético não controlado pelo melhor tratamento clínico e com risco cardiovascular aumentado.

O DM2 é caracterizada por ser um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia, resulta de defeitos na ação da insulina e na secreção, sendo a tipo 2 classificada como insulino independente. A maioria dos pacientes com tal patologia apresenta sobrepeso ou obesidade instalado, sendo, portanto, muito eficaz esta cirurgia na melhora da qualidade de vida dessas pessoas (MILECH et al, 2016). Percebe-se assim uma necessidade de conhecimento sobre a cirurgia metabólica e seus nuances no organismo humano. Nesse contexto, o presente trabalho objetiva realizar uma revisão de estudos recentes sobre as repercussões metabólicas a curto e médio prazo (até cinco anos) da cirurgia metabólica.

METODOLOGIA

Os artigos foram pesquisados no site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando-se os descritores “Cirurgia Bariátrica” e “Diabetes Mellitus tipo 2”. Foram selecionados artigos cujos textos completos estivessem disponíveis, no idioma inglês, publicados nos anos de 2015, 2016 e 2017, focados em terapia e prognóstico em humanos, publicados em revistas cujo assunto fosse endocrinologia e/ou metabolismo, e tendo como assunto principal o Diabetes Mellitus tipo 2 e cirurgia bariátrica.

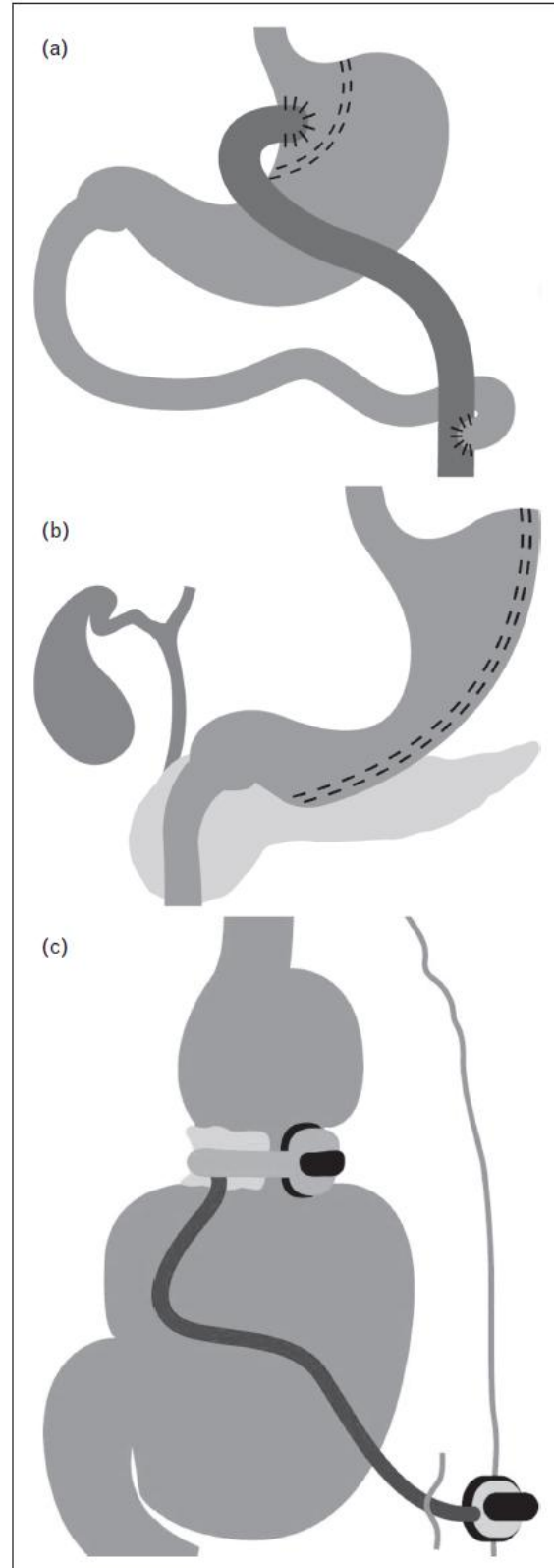
A partir disto, foram obtidos 74 artigos. Destes, foram excluídos 43 artigos após leitura do resumo por não concordarem com o tema da revisão, restando, portanto, 31 trabalhos, dos quais 19 foram excluídos após leitura do completo. Foram selecionados 12 que foram abordados pelo estudo proposto, além das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a crescente epidemia de obesidade e as doenças metabólicas envolvidas, a cirurgia metabólica tem se tornado um dos principais procedimentos no tratamento não somente da obesidade, mas também para o Diabetes Mellitus tipo 2 (Meydan et al., 2015). Diversos estudos têm comprovado sua eficácia e superioridade em relação a mudanças no estilo de vida e terapia farmacológica, mas é importante conhecer os impactos sobre o metabolismo a curto e longo prazo. A rápida perda de peso e a melhora nos marcadores metabólicos no pós-cirúrgico ocorrem não somente devido a baixa ingesta calórica, mas também às alterações hormonais (Ricci, 2014).

A revisão de Malkani (2013) aponta que a rápida perda de peso e a melhora nos marcadores metabólicos no pós-cirúrgico ocorrem não apenas devido a má-absorção intestinal, mas à baixa ingestão calórica provocada pela redução no apetite e no desejo por alimentos com altos teores de carboidratos e lipídios. Essa mudança na saciedade se dá por alterações nos hormônios intestinais que ativam os circuitos neurais entre fígado, músculos, adipócitos e pâncreas e regem a homeostase da glicose. A grelina, um hormônio orexígeno e que estimula o glucagon, diminui após o procedimento cirúrgico devido a uma disrupção vagal. O peptídeo YY é um hormônio anorético, que após a cirurgia é muito estimulado e tem aumento sustentado por 12 meses. A resposta ao GLP-1 aumenta de 5 a 10 vezes após a cirurgia e há também aumento do GIP. Essas incretinas tem efeito direto na atividade insulínica, e acredita-se que o aumento do GLP-1 e do GIP após a cirurgia se deve à rápida chegada dos nutrientes ao intestino grosso. Estudos apontam que a partir de 15 dias já se percebe melhora da sensibilidade das células beta, e a sensibilidade à insulina aumenta gradualmente, de acordo com a progressiva perda de peso e de tecido adiposo. A severa restrição calórica também é um fator muito importante para o aumento da sensibilidade à insulina das células beta logo após a cirurgia, o que confirma que o metabolismo hepático da glicose é diretamente influenciado pela alimentação.

Figura 1: Os três procedimentos mais comuns na cirurgia bariátrica: (a) Derivação gástrica em Y de Roux, (b) Gastrectomia em manga (vertical) laparoscópica, (c) Banda gástrica ajustável laparoscópica. Fonte: Arterburn, 2014 apud Malkani, 2015.



Os mecanismos da remissão do diabetes com a cirurgia metabólica ainda permanecem pouco entendidos. Argyropoulos (2015) afirma que três mecanismos estejam possivelmente envolvidos: vias enterohepáticas, vias centrais que controlam o balanço energético e efeitos na microbiota intestinal.

No que se refere ao mecanismo enterohepático, os estudos mostraram que pacientes que passaram pela cirurgia de by-pass gástrico tiveram aumento nos níveis de FGF19 e ácidos biliares (via FGF19-CYP7A1-BA). A hipótese seria que os ácidos biliares “limpos”, que não mais se misturam com o alimento oriundo do estômago, agora fluem para próximo do íleo, onde o FGF19 é produzido. Estes parecem ser mais bioativos e capazes de estimular mais fortemente a produção do FGF19 (levando ao aumento ressensibilidade hepática à insulina – e talvez outros hormônios) e possivelmente também do GLP-1 (levando a ressensibilização das células beta e maior produção de insulina), o que melhoraria a homeostase glicêmica. Essa hipótese é sustentada por dados que provêm de estudos in vitro.

Outro mecanismo está relacionado com as vias centrais que controlam o balanço energético. Assim, regiões cerebrais associadas à recompensa parecem ser menos ativadas após a RYGB. Como causa, é postulado que há a presença de um sistema glicoregulatório, envolvendo principalmente o hipotálamo, que exerceria vários efeitos na homeostase da glicose. Além disso, acredita-se que o GLP-1, FGF19 e o FGF22 também exerçam papel central melhorando o metabolismo da glicose.

Finalmente, mudanças no microbioma têm sido reportadas após a cirurgia RYGB e em associação à perda de peso. Notou-se mudanças (entre antes da cirurgia RYGB e 3 meses após a cirurgia) em distintas espécies de bactérias de acordo com o status do diabetes e correlacionado com fatores metabólicos e inflamatórios. As influências de alterações da microbiota são sustentadas principalmente por estudos em ratos. Porém ainda não se sabe estas alterações precedem a remissão do diabetes ou se é consequência dos processos metabólicos consequente à cirurgia.

Em um estudo de coorte de Meydan et al (2015), com 19 pacientes obesos e com DMT2 que foram submetidos a gastrectomia em manga (LSG) foram explorados os efeitos metabólicos imediatos, no período de uma semana pós-cirurgia. Nesse período houve redução nos níveis de insulina e HbA1c e esses efeitos imediatos não foram correlacionados com a perda de peso. Isto destaca um possível papel de mecanismos diferentes da restrição calórica e perda de peso. Estudos anteriores sugerem o papel das alterações hormonais após LSG, incluindo grelina, GLP-1, peptídeo YY, GIP e oxintomodulina. Estes hormônios desempenham um papel na regulação de saciedade, motilidade gastrointestinal, composição do quimo, homeostase de glicose, lipólise e função pancreática.

O estudo de Bruno, et al. (2015), revelou que 1 de cada 5 pacientes (diabéticos do tipo 2 que foram submetidos a cirurgia bariátrica),

apresentaram remissão completa de diabetes, definida como valores de HbA1c < 6% e sem uso de medicamentos para diabéticos. Além disso, a maioria dos pacientes restantes experimentou uma tendência decrescente de IMC, pressão sanguínea, lipídios plasmáticos e uso de medicação ao longo do tempo, indicando o benefício metabólico geral do tratamento cirúrgico. Consistentemente, 66,1% dos pacientes atingiram níveis alvo de pelo menos 3 dos 5 indicadores de resultados intermediários de cuidados (HbA1c, pressão sanguínea, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicerídeos), enquanto isso foi alcançado em apenas 25,5% antes da cirurgia. A maioria dos pacientes diabéticos experimentou controle metabólico melhorado após a cirurgia e muitas vezes mudaram de tratamento insulínico para tratamento oral, com um resultado favorável na qualidade de vida. Além disso, em consonância com estudos anteriores, confirmou-se que a remissão de diabetes é independente da perda de peso. De fato, a idade mais nova, valores mais elevados de HbA1c e menor duração do diabetes foram associados de forma independente à probabilidade de remissão de diabetes, ao passo que nem o IMC pré-operatório nem a perda de excesso de peso apresentaram valor preditivo. Este achado tem implicações clínicas, sugerindo que a cirurgia bariátrica deve ser oferecida anteriormente no curso natural da doença - provavelmente no diagnóstico de diabetes - para aumentar a probabilidade de obter uma remissão completa.

Na meta-análise de Ricci et al (2014), a média geral de redução do IMC foi de 15,4 kg/m² e houve redução no risco relativo de diabetes tipo 2, no risco de hipertensão e no risco de hiperlipidemia. Em contraposição ao estudo de Bruno et al. (2015), Ricci mostra que o risco de Diabetes tipo 2 está diretamente relacionado ao IMC. A cada cinco unidades de IMC reduzidas, o risco de DM2 reduz em 30%, o risco de hipertensão arterial diminui em 18% e o risco de hiperlipidemia reduz em 25%. Essa meta-análise demonstra que o IMC atinge sua redução máxima 23 meses após o procedimento cirúrgico e o risco de hipertensão após 20 meses. Segundo Buchwald (2004 apud Raaff et al, 2015) a cirurgia bariátrica pode melhorar a Apneia Obstrutiva do Sono em até 80%. O estudo observacional prospectivo indiano (Bhasker, 2014) que observou as mudanças metabólicas até 5 anos após a cirurgia, a HbA1c teve uma redução de 8,7 para 6,2. O colesterol total teve uma redução de 3,5% e o LDL-c apresentaram queda de 31% e o HDL-c aumentou em 18,4%. Apesar de 63,6% dos pacientes apresentarem ganho médio de 8,6 kg ao fim dos 5 anos, a HbA1c se manteve em 6,2 e, mesmo nesses pacientes que recuperaram peso, não houve recidiva de DM2.

Muitos outros trabalhos reafirmam os benefícios da cirurgia metabólica, conforme mostrou a meta-análise de Yu et al. (2014), composta por 26 estudos, sendo 2 ensaios clínicos randomizados e 24 coortes. Constatou-se que, após a cirurgia bariátrica, os pacientes perderam em média 14,3 kg/m² de IMC após 5 anos. Com relação a índices glicídicos, a redução de HbA1c e de glicemia de jejum foi em média de 1,8% e 59,7 mg/dL, respectivamente. Além disso, 64,7% obtiveram remissão do diabetes e, deste grupo, 25 de 6,8% que não se mostraram estaticamente significantes, mas os triglicerídeos a,9% tiveram recorrência da doença em até 5 anos. Com relação aos efeitos adversos, foi registrado que os mais comuns

foram: hipoglicemia (64%-82% nos cirúrgicos e 94% nos medicamentosos) e anemia (16 a 31% nos cirúrgicos e 14% nos medicamentosos)

Outro estudo clínico controlado randomizado prospectivo, de Cummings et al (2016), comparou a cirurgia de bypass gástrico Roux-en-Y (RYGB) a uma mudança intensiva no estilo de vida e intervenção médica, incluindo dieta supervisionada e exercício. Após um ano, a cirurgia foi superior à mudança no estilo de vida para remissão do diabetes, controle glicêmico e reduções no peso corporal, adiposidade, pressão arterial sistólica, resistência estimada a insulina, estado geral da saúde e uso de medicamentos para diabetes e hipertensão, com tendência de superioridade cirúrgica para aumentar os níveis de colesterol HDL. As duas intervenções foram igualmente eficazes na diminuição de triglicerídeos, e mudança no estilo de vida foi superior no aumento da aptidão física e manutenção da massa corporal magra apesar da perda de peso. O benefício mais impressionante da cirurgia em comparação com a intervenção no estilo de vida foi na melhora do diabetes.

É importante salientar que há evidências de que a perda de peso e a melhoria das comorbidades são muito semelhantes em pacientes diabéticos com obesidade classe I (IMC 30-35) e pacientes com obesidade mais severa. Alguns ensaios clínicos randomizados avaliaram resultados metabólicos em pacientes obesos classe I, 1 ano após a cirurgia. No seu ensaio, Ikramuddin et al (2013 apud Maiz, C. et al; 2015) atribuíram aleatoriamente 120 pacientes com IMC 30-39.9 e diabetes tipo II mal controlados para cuidados médicos intensivos de estilo de vida, com ou sem cirurgia. Após um ano de seguimento, 49% dos pacientes no grupo cirúrgico e 19% no médico alcançaram o objetivo composto de HbA1c <7%, LDL-C <100 mg / dL e pressão arterial sistólica <130 mm n Hg. Entre eles, 71 pacientes apresentaram IMC <35. Diante das evidências, a cirurgia deve ser considerada como uma alternativa terapêutica neste grupo de pacientes sempre que houver falha em um tratamento não cirúrgico apropriado, com a participação de uma equipe multiprofissional. (Maiz, C. et al; 2015).

O estudo prospectivo, de Fellici et al. (2015), ao avaliar os efeitos clínicos e fisiológicos do by-pass Roux-en-Y no DM2 associado a obesidade moderada (IMC 30-34,9 kg/m²) em 24 meses de follow up, constatou diversas alterações metabólicas. Notou-se aumento de adiponectina e redução de PCR após 1 ano de cirurgia, diminuição de triglicerídeos e aumento de HDL-c após 24 meses de cirurgia. A remissão completa do DM2 foi alcançada em 22% dos pacientes. Houve, também, melhoras no IMC, sensibilidade à insulina, função secretória da célula beta, secreção incretínica e outros parâmetros metabólicos em 3 meses pós-cirurgia e sustentados por pelo menos 1 ano.

Vale ressaltar a importância da prática regular de exercícios físicos para a obtenção dos melhores resultados após a intervenção cirúrgica. A adição de exercício à perda de peso induzida por cirurgia estimula o aumento do fluxo metabólico e as adaptações únicas que podem estar subjacentes a novas melhorias na

sensibilidade à insulina muscular, além daqueles proporcionados pela cirurgia. As adaptações de exercícios físicos, em conjunto com a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica, provavelmente estão subjacentes a novas melhorias na sensibilidade à insulina muscular e potencialmente outros aspectos da saúde do corpo inteiro (COEN e GOODPASTER, 2016).

CONCLUSÃO

O número de procedimentos da cirurgia metabólica é crescente nos últimos anos, tendo em vista o aumento mundial de pacientes obesos e diabéticos. Por esse motivo, se torna fundamental que profissionais entendam os impactos metabólicos a curto, médio e longo prazo que tal técnica provoca. A cirurgia tem se mostrado um método eficaz para garantia da perda de peso sustentada, e a remissão do DM2 por meio do procedimento foi comprovada por diversos estudos. A dieta hipocalórica e limitação da região absortiva provocam o emagrecimento inicial, mas as alterações metabólicas e hormonais são os grandes responsáveis pela remissão de doenças como Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensão Arterial, Hiperlipidemia, Síndrome Metabólica e diversas outras. Sua incorporação ao algoritmo de tratamento do Diabetes é essencial, não apenas para indivíduos com obesidade severa, como foi apontado nesse trabalho. É necessária maior divulgação e realização no meio prático, tornando a técnica uma real alternativa para o tratamento de distúrbios metabólicos associados à obesidade.

REFERÊNCIAS

ARGYROPOULOS, George. Bariatric Surgery: Prevalence, Predictors, and Mechanisms of Diabetes Remission. *Current Diabetes Reports*, [s.l.], v. 15, n. 4, p.1-1, 22 fev. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-015-0590-9>.

BHASKER, Aparna Govil et al. Predictors of Remission of T2DM and Metabolic Effects after Laparoscopic Roux-en-y Gastric Bypass in Obese Indian Diabetics—a 5-Year Study. *Obesity Surgery*, [s.l.], v. 25, n. 7, p.1191-1197, 16 nov. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-014-1501-x>.

BRUNO, Graziella et al. What is the impact of sleeve gastrectomy and gastric bypass on metabolic control of diabetes? A clinic-based cohort of Mediterranean diabetic patients. *Surgery For Obesity And Related Diseases*, [s.l.], v. 11, n. 5, p.1014-1019, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2015.02.017>.

COEN, Paul M.; GOODPASTER, Bret H.. A role for exercise after bariatric surgery? *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 18, n. 1, p.16-23, 23 set. 2015. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12545>.

CUMMINGS, David E. et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type

2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia*, [s.l.], v. 59, n. 5, p.945-953, 17 mar. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-3903-x>.

FELLICI, A. C. et al. Surgical Treatment of Type 2 Diabetes in Subjects with Mild Obesity: Mechanisms Underlying Metabolic Improvements. *Obesity Surgery*, [s.l.], v. 25, n. 1, p.36-44, 8 ago. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-014-1377-9>.

MALKANI, Samir. An update on the role of bariatric surgery in diabetes management. *Current Opinion In Endocrinology & Diabetes And Obesity*, [s.l.], v. 22, n. 2, p.98-105, abr. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/med.0000000000000143>.

MAIZ, Cristóbal et al. Bariatric surgery in 1119 patients with preoperative body mass index: results at 1 year. *Surgery For Obesity And Related Diseases*, [s.l.], v. 11, n. 5, p.1127-1132, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2015.03.012>.

MEYDAN, Chanan et al. Immediate Metabolic Response Following Sleeve Gastrectomy in Obese Diabetics. *Obesity Surgery*, [s.l.], v. 25, n. 11, p.2023-2029, 19 abr. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-015-1669-8>.

MILECH, A. et. al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo, 2016.

RAAFF, Christel A. L. de et al. Predictive Factors for Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Does Obstructive Sleep Apnea Influence Weight Loss?. *Obesity Surgery*, [s.l.], v. 26, n. 5, p.1048-1056, 30 jul. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-015-1830-4>.

RICCI, Cristian et al. Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type II Diabetes, Hypertension and Hyperlipidemia: A Meta-Analysis and Meta-Regression Study with 5-Year Follow-Up. *Obesity Surgery*, [s.l.], v. 25, n. 3, p.397-405, 21 set. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-014-1442-4>.

YU, Jiajie et al. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized and Non-randomized Evidence. *Obesity Surgery*, [s.l.], v. 25, n. 1, p.143-158, 30 out. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-014-1460-2>