

**PROCESSO-CONSULTA CFM nº 30/2017 – PARECER CFM nº 38/2017**

<b>INTERESSADO:</b>	Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, Colégio Brasileiro de Cirurgiões e Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva
<b>ASSUNTO:</b>	Cirurgia metabólica para pacientes com IMC entre 30 kg/m <sup>2</sup> e 34,9 kg/m <sup>2</sup>
<b>RELATOR:</b>	Cons. Mauro Luiz de Britto Ribeiro

**EMENTA:** Reconhece a cirurgia metabólica para o tratamento de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup> sem resposta ao tratamento clínico convencional, como técnica não experimental de alto risco e complexidade.

**DA CONSULTA**

A consulta originou-se de correspondência enviada pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, Colégio Brasileiro de Cirurgiões e Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva (Protocolo CFM nº 1.812/2016) na qual solicitam a aprovação como não experimental do procedimento denominado cirurgia metabólica para pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 com Índice de Massa Corpórea (IMC) entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup>.

O pedido atendeu exigências dispostas na Resolução CFM nº 1.982/2012, conforme Ata da reunião realizada em 19 de julho de 2016.

O protocolo em epígrafe foi analisado pela Comissão para Avaliação de Novos Procedimentos em Medicina, de acordo com o disposto na Resolução CFM nº 1.982/2012, tendo cumprido os critérios de admissibilidade previstos no Item IV, a saber:

- 1) apresentação de justificativa da aplicabilidade clínica do novo procedimento;
- 2) documentação científica que comprove a segurança e eficácia do procedimento proposto e aprovações em outros países;
- 3) aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos no país de origem.

Em 25 de julho de 2017, a Comissão de Novos Procedimentos exarou parecer favorável à aprovação da cirurgia metabólica para pacientes com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup> como terapia não experimental, como procedimento de alto risco e complexidade, nos termos deste documento.

## **DO PARECER**

Analisaremos a solicitação de inclusão da cirurgia metabólica como opção para o tratamento de pacientes com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup>, portadores de diabetes mellitus tipo 2, como procedimento não experimental.

Várias estratégias têm sido utilizadas na prevenção e tratamento dos pacientes com excesso de peso e diabetes, indo de mudança do estilo de vida, dieta e atividade física a medicações e cirurgias.<sup>1,2</sup>

No Brasil a cirurgia bariátrica faz parte do arsenal aprovado para o tratamento de pacientes com obesidade (Grau 2 e 3), portadores ou não de diabetes tipo 2, tendo sido reconhecida pelo CFM em 2010 por meio da Resolução CFM nº 1.942/2010, modificada pela Resolução CFM nº 2.131/2015. No entanto, pacientes diabéticos tipo 2 com IMC entre 30 e 34,9 kg/m<sup>2</sup> não estão contemplados pelas Resoluções, daí a solicitação para o reconhecimento como não experimental da denominada cirurgia metabólica.

As justificativas colocadas pelos solicitantes no documento aposto no Anexo 1 demonstram evidências existentes que corroboram a mudança do índice de massa corpórea para pacientes diabéticos submetidos à cirurgia metabólica. Entretanto, estudos avaliados em relação aos benefícios da cirurgia metabólica para tratamento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ainda são de baixo grau de evidência quanto aos desfechos duros, como eventos cardiovasculares e mortalidade.

As contrarrazões colocadas pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) discriminadas no Anexo 2 justificam que as evidências aportadas ainda não são suficientes para determinar que cirurgia metabólica seja um procedimento seguro, especialmente em relação ao controle dos desfechos duros consequentes ao diabetes mellitus.

Em recente publicação no *New England Journal of Medicine*, o Global Burden of Disease 2015 demonstrou que a elevação de IMC contribuiu para a morte de 4 milhões de pessoas em 2015, o que representou 7,1% de todas as causas de morte. Globalmente, 41% das mortes relacionadas ao IMC e 34% dos anos de vida ajustados à incapacidade relacionados ao IMC foram devidos a doenças cardiovasculares entre pessoas obesas. Entre todas as mortes relacionadas ao IMC devido ao diabetes, 9,5% ocorreram em IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> ou mais, e 4,5% ocorreram em IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>3</sup>

O excesso de peso e as doenças metabólicas têm impactado no custo do sistema de saúde, na morbidade e mortalidade da população mundial, especialmente da brasileira.<sup>3</sup>

Atualmente, o Brasil conta com 18,9% de obesos e 53,8% de pessoas com excesso de peso, segundo dados publicados pelo Vigitel Brasil 2016. As mudanças nos hábitos de vida dos brasileiros nos últimos dez anos são os principais fatores que influenciaram o crescimento da obesidade e aumento da prevalência de diabetes (61%) e hipertensão (14%).<sup>4</sup>

Consensos internacionais e diretrizes de tratamento da obesidade em portadores de diabetes (ADA<sup>1</sup>, Diabetes Surgery Summit<sup>2</sup>, NICE<sup>5</sup>) incluem a cirurgia metabólica no rol terapêutico como opção.

Sendo assim, é do entendimento desta Comissão que o procedimento cirúrgico proposto deve passar a ser definido como não experimental, tornando-se opção terapêutica a ser considerada para o tratamento dos pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup>. A Cirurgia metabólica em epígrafe será classificada, conforme a Resolução CFM nº 1.982/2012, como procedimento de alto risco e complexidade, portanto, deve ser acompanhada por até cinco anos para posicionamento final pelo Pleno do CFM. Este acompanhamento será feito pela Comissão para Avaliação de Novos Procedimentos em Medicina pela análise da publicação de estudos clínicos e metanálises, considerando a segurança, eficácia e exequibilidade do procedimento, especialmente em relação aos desfechos duros e outras complicações, elaborando parecer quando necessário para apreciação e deliberação pelo plenário do Conselho Federal de Medicina.

- INDICAÇÃO PARA CIRURGIA

A indicação cirúrgica do paciente deve ser feita por **02 (dois)\*** médicos especialistas em endocrinologia, mediante parecer fundamentado atestando a refratariedade ao tratamento clínico otimizado com uso de antidiabéticos orais e/ou injetáveis.

**(\*) O texto publicado anteriormente continha erro material, corrigido nessa versão.**

São considerados critérios essenciais para indicação de cirurgia metabólica para tratamento de diabetes mellitus tipo 2 para pacientes com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup> (o paciente deverá preencher todos os critérios abaixo):

- pacientes com IMC a partir de 30 kg/m<sup>2</sup>;
- idade mínima de 30 e máxima de 70 anos;
- pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com menos de 10 anos de história da doença;
- refratariedade ao tratamento clínico, caracterizada quando não obter controle metabólico após acompanhamento regular com endocrinologista por no mínimo dois anos, abrangendo mudanças no estilo de vida, com dieta e exercícios físicos, além do tratamento clínico com antidiabéticos orais e/ou injetáveis;
- pacientes que não tenham contraindicações para o procedimento cirúrgico proposto.

Contraindicações a serem consideradas para a indicação cirúrgica (apenas um critério pode contraindicar cirurgia):

Os pacientes elegíveis para cirurgia metabólica, segundo os critérios estabelecidos nesta resolução, que tenham histórico de doença mental devem receber avaliação adicional abrangente de saúde mental por psiquiatra e psicólogo. A cirurgia deve ser contraindicada em abusadores de álcool, pacientes dependentes químicos, depressivos graves com ou sem ideação suicida, ou portadores de qualquer doença mental que, à critério da avaliação do psiquiatra, contraindique a cirurgia de forma definitiva ou até que a doença tenha sido controlada por tratamento (Anexo 2).

## **DAS TÉCNICAS CIRÚRGICAS**

A derivação gastrojejunal em Y-de-Roux (DGJYR) é a cirurgia de 1ª escolha para o tratamento de pacientes com DM2 não controlado clinicamente com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup>, e a gastrectomia vertical (GV) é a alternativa caso haja alguma contraindicação ou desvantagem da DGJYR. Nenhuma outra técnica cirúrgica é reconhecida para o tratamento destes pacientes.

### **ASPECTOS GERAIS:**

Os pacientes/famílias submetidos a este procedimento deverão ser cientificados e esclarecidos sobre riscos, taxa de mortalidade, complicações e necessidade de acompanhamento clínico regular no pós-operatório por equipe multidisciplinar, com a elaboração de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A equipe responsável pela realização e acompanhamento da cirurgia metabólica deve obrigatoriamente ser multidisciplinar e multiprofissional, por analogia seguindo o disciplinado na Portaria do Ministério da Saúde para Cirurgia Bariátrica (Portaria MS nº 424 e 425/2013).

O cirurgião para realizar cirurgia metabólica deve estar registrado no CRM como especialista em cirurgia geral ou cirurgia do aparelho digestivo.

A cirurgia metabólica deve ser realizada em hospitais de grande porte que realizem cirurgias de alta complexidade, tenham plantonista hospitalar 24h e Unidade de Terapia Intensiva, além de equipes multidisciplinares e multiprofissionais experientes no tratamento de diabetes e cirurgia gastrointestinal. Os hospitais onde as cirurgias metabólicas poderão ser realizadas devem obedecer ao discriminado na Portaria MS nº 425/2013.

As equipes multidisciplinares e multiprofissionais para assistir os pacientes devem ser compostas minimamente por: cirurgião geral ou do aparelho digestivo, endocrinologista, cardiologista, pneumologista, nutricionista, psicólogo, fisioterapeuta e enfermeiro, e quando

necessário gastroenterologista, nutrólogo e equipe multiprofissional de terapia nutricional, psiquiatra, angiologista ou qualquer outro especialista ou profissional da área da saúde necessário.

### **Acompanhamento Pós-Operatório:**

No pós-operatório o acompanhamento deve prever suporte ao estilo de vida a longo prazo e monitoramento rotineiro de micronutrientes e estado nutricional, de acordo com diretrizes para o tratamento pós-operatório de cirurgia metabólica por sociedades profissionais nacionais e internacionais.

Sendo o DM2 uma doença crônica e progressiva, os pacientes necessitam de contínuo seguimento pela equipe multidisciplinar, incluindo associação de medicação pertinente à evolução glicêmica, dos lípidos e hipertensão arterial.

O acompanhamento pós-operatório é obrigatoriamente multiprofissional e multidisciplinar e deverá obedecer ao protocolo proposto pelas sociedades especializadas no cuidado dos pacientes diabéticos e pós-cirurgias bariátricas.

Complicações microvasculares devem ser monitoradas periodicamente e sem limite de tempo.

O DM2 e a obesidade em qualquer grau são considerados fatores predisponentes para outras doenças metabólicas, como osteopenia/osteoporose. Quaisquer intervenções sobre o tubo digestivo alto podem também contribuir para o aparecimento ou piora destas condições.

Os pacientes deverão continuar a vigilância com exames laboratoriais e de imagem no pós-operatório, situação semelhante ao seguimento de DM2 e obesidade em tratamento clínico. Todos os pacientes devem receber seguimento com exames laboratoriais periódicos para eventuais deficiências de micronutrientes, prevendo sua suplementação.

**CONCLUSÃO:**

A cirurgia metabólica é uma opção terapêutica para pacientes diabéticos tipo 2 com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup>, a qual passa a ser procedimento não experimental de alto risco e complexidade, válido e utilizável na prática médica corrente, a ser mantido em acompanhamento nos próximos cinco anos para analisar evidências futuras e resultados de sua aplicabilidade clínica.

Em relação às indicações e contraindicações deve se ater aos pacientes diabéticos tipo 2 com índice de massa corpórea entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup> e sem resposta ao tratamento clínico convencional. A derivação gastrojejunal em Y-de-Roux (DGJYR) é a cirurgia de 1<sup>a</sup> escolha e gastrectomia vertical (GV) é a alternativa caso haja alguma contraindicação ou desvantagem da DGJYR.

A realização de tal procedimento deve ser feita por médico com registro no CRM em cirurgia geral e/ou cirurgia do aparelho digestivo.

As equipes que assistem os pacientes-objeto deste parecer devem ser obrigatoriamente multiprofissionais e multidisciplinares.

Esse é o parecer, S.M.J.

Brasília, 22 de setembro de 2017.

**MAURO LUIZ DE BRITTO RIBEIRO**

Conselheiro Relator

**Anexo I**

**Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica  
Colégio Brasileiro de Cirurgiões  
Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva  
Conselho Federal de Medicina – 2017**

**Cirurgia Metabólica**

**São Paulo  
2017**



## 1.0 Introdução

Obesidade é um problema de saúde pública com prevalência crescente tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. Além do impacto em qualidade de vida, tem impacto em expectativa de vida, uma vez que está associada ao aumento da incidência de diabetes e doenças cardiovasculares (CV), alguns tipos de câncer e apneia do sono. O tratamento conservador da obesidade é frequentemente pouco eficaz, sendo que, em casos de obesidade mórbida, a cirurgia bariátrica é a opção terapêutica que tem se mostrado segura e eficaz.<sup>6-9</sup>

Comorbidades associadas à obesidade são grandes responsáveis pelo impacto na qualidade de vida e custos para o sistema. Entre as quais se destaca a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a dislipidemia, resultando em elevado risco cardiovascular.<sup>10</sup> Resultados da cirurgia bariátrica nos pacientes com essas comorbidades têm demonstrado constantes e marcantes benefícios no controle ou remissão das mesmas.<sup>6</sup>

O impacto financeiro da DM2 no sistema de saúde é brutal. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que o Brasil perdeu na sua arrecadação, por perda de produtividade provocada pela DM2, 49,2 bilhões de dólares entre 2005 e 2015. Despesas assistenciais para o cuidado da DM2 no Brasil consumiram 9% de todas as despesas de saúde em 2010, isso significa que para cada R\$10,00 gastos com saúde no Brasil, quase R\$1,00 foi somente com DM2.<sup>11</sup>

A composição das despesas assistenciais com DM2 também é preocupante, uma vez que aproximadamente 50% dessas despesas estão relacionadas a admissões hospitalares.<sup>12,13</sup> O registro nacional de diabetes e hipertensão (SisHiperDia) encontrou que 4,3% dos pacientes diabéticos possuem lesões nos pés, 2,2% sofreram amputações, 7,8% possuem doença renal, 7,8% já sofreram infarto agudo do miocárdio e 8% já sofreram acidente vascular cerebral.<sup>14</sup>

Em metanálise incluindo estudos observacionais e randomizados, a resolução de DM2 aferida foi de 77%, em outra metanálise a resolução após 36 meses no grupo que recebeu tratamento cirúrgico foi de 81%.<sup>15</sup> Em estudos de seguimento mais longo, como

o SOS,<sup>16</sup> a remissão após 10 anos foi de 36%. Para HAS, os dados robustos novamente do estudo SOS demonstraram redução de 12,1 e 5,1 mmHg da pressão arterial sistólica (PAS) em 2 e 10 anos de seguimento após a cirurgia. Já no grupo controle, a redução da PAS foi de 2,1 mmHg em 2 anos e houve aumento de 0,6 mmHg em 10 anos, respectivamente. Em relação ao HDL, os valores de linha de base de HDL eram bastante semelhantes entre os dois grupos (1,20 e 1,19 mmol/L), tendo sido observado aumento em 2 anos no grupo controle de 3,5% e, no grupo de cirurgia de 22%.<sup>16</sup>

Os benefícios clínicos da cirurgia bariátrica, especialmente nas três comorbidades descritas acima, resultaram em uma sequência de investigações científicas para responder se estes ganhos estão associados à perda ponderal exclusivamente, ou se ocorrem por outros mecanismos, beneficiando pacientes menos obesos, mas igualmente graves quanto às comorbidades apresentadas.<sup>17</sup>

O resultado destes avanços tem alterado as diretrizes de indicação da cirurgia bariátrica no mundo todo. Em 2014 o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), mais rigorosa agência de Avaliação de Tecnologia em Saúde no Mundo (ATS), revisou e modificou as indicações da cirurgia bariátrica no manejo da obesidade. O NICE passou a recomendar cirurgia bariátrica para pacientes com índice de massa corpórea (IMC) entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup>, com diagnóstico de DM2 há menos de 10 anos.<sup>5</sup>

Em 2016 um consenso e diretriz endossado por 49 associações médicas de todo o mundo, incluindo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), revisou as recomendações de tratamento da diabetes, e no seu sumário executivo recomenda a cirurgia bariátrica/metabólica como opção que deve estar disponível para pacientes com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup> e inadequado controle do quadro de hiperglicemia, mesmo após otimização do tratamento clínico e mudança do estilo de vida.<sup>2</sup>

Também em 2016, uma Diretriz Intersocietária da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC) e Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva (CBCD) concluiu que a cirurgia metabólica tem mecanismos de ação bem definidos tanto em estudos experimentais quanto em seres humanos; que as intervenções gastrointestinais em diabéticos com IMC  $\leq$  35 kg/m<sup>2</sup>

possuem segurança e eficácia semelhantes aos grupos com IMC maiores, levando à melhora da diabetes de forma superior aos tratamentos clínicos e mudanças de estilo de vida, em parte através de mecanismos independentes da perda ponderal; que não há correlação entre o IMC inicial e perda ponderal em longo prazo com os índices de sucesso do tratamento cirúrgico e que o tratamento cirúrgico é opção para os pacientes portadores de DM2 sem adequado controle clínico, com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 35 kg/m<sup>2</sup>.

Após minuciosa avaliação seguindo os parâmetros dispostos no escore de risco metabólico proposto, que será detalhado ao final do documento, ficou definido pelas três sociedades de especialidade que gastroplastia com derivação intestinal (cirurgia de bypass) é a técnica indicada para os pacientes selecionados no escore. A possibilidade de indicação da gastrectomia vertical (Cirurgia de Sleeve) será reservada para casos em que exista contraindicação à gastroplastia com derivação intestinal. O consenso recomenda também que o paciente deve ser avaliado por equipe multiprofissional envolvida na indicação, preparo e acompanhamento após as operações e acompanhados com monitorização de complicações micro e macrovasculares.<sup>18</sup>

Em 2016 a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) também reconhecem a cirurgia bariátrica com opção terapêutica para pacientes com DM2 e obesidade grau I (IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 35 kg/m<sup>2</sup>).<sup>19</sup>

Em 2014, o *position statement* da International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO)<sup>20</sup> já recomendava que a cirurgia bariátrica/metabólica deve ser oferecida para pacientes diabéticos não controlados com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 35 kg/m<sup>2</sup> após tratamento clínico e mudança no estilo de vida. A mesma recomendação foi realizada no *statement* da American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) em 2013,<sup>21</sup> sendo que ambas consideram como arbitrária a indicação anterior baseada no IMC mínimo de 35 kg/m<sup>2</sup>.

Em 2011, a Federação Internacional de Diabetes pela primeira vez introduziu a cirurgia metabólica nos algoritmos de tratamento do DM2. Também foi introduzida como alternativa para os pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup> com diabetes não controlado

apesar de tratamento medicamentoso otimizado, principalmente na presença de outros fatores de risco maiores para doença cardiovascular.<sup>22</sup>

Tal avanço e modificação das diretrizes de utilização da cirurgia bariátrica no mundo se dá não somente pelo volume de evidências favorável à mesma, mas pela limitação dos tratamentos convencionais em um subgrupo de doentes metabólicos graves. No Brasil, em 2015, o número aproximando de diabéticos entre 20 e 79 anos foi de 14,3 milhões de pessoas, a estimativa para 2040 é que atinja 23,3 milhões de pessoas. Muitos estudos clínicos já demonstraram a importância do controle do DM2 na prevenção da ocorrência de complicações da doença, além de melhorar a qualidade de vida e reduzir mortalidade.<sup>23-25</sup> No entanto, as metas deste controle na prática clínica geralmente não são atingidas e apenas 27% dos diabéticos tipo 2 atingem o objetivo do tratamento de hemoglobina glicosada (HbA1c) abaixo de 7%.<sup>26</sup> Em recente publicação nos Estados Unidos da América, considerando-se os três principais objetivos do controle clínico (HbA1c < 7%, colesterol LDL < 100 mg/dl e pressão arterial menor que 130x80 mmHg), somente 18,8% conseguiram atingir os valores recomendados.<sup>24</sup>

Adequar a cirurgia metabólica a essa nova realidade é trazer sustentabilidade ao sistema de saúde e atacar diretamente uma urgência de saúde pública, oferecendo tratamento verdadeiramente efetivo e seguro para os pacientes que falharam no tratamento conservador.

## **2.0 Objetivo**

### **2.1 Objetivo principal**

Apresentar evidências através de revisão sistemática da efetividade da cirurgia bariátrica/metabólica para os pacientes com DM2 e doenças associadas, com metodologia de avaliação rigorosa, como HAS e dislipidemia em pacientes com baixo IMC, incluindo pacientes com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> a 35 kg/m<sup>2</sup>.

## 2.2 Objetivo secundário

Fazer metanálise dos dados de efetividade da cirurgia bariátrica/metabólica para pacientes com DM2 e doenças associadas, como HAS e dislipdemia, em pacientes com baixo IMC, incluindo os pacientes com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 35 kg/m<sup>2</sup>.

## 3.0 Método

Revisão sistemática e metanálise para apresentar evidências disponíveis sobre o assunto.

### 3.1 Estrutura da pergunta

A estratégia de busca foi construída a partir da questão Picot:

- **Population** – IMC médio < 40 kg/m<sup>2</sup>, com inclusão de pacientes com IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> e pequena proporção de pacientes asiáticos.
- **Intervention** – Bypass gástrico.
- **Comparison** – Grupo controle sem cirurgia.
- **Outcomes** – Desfechos metabólicos e comorbidades/complicações associadas ao diabetes.
- **Time** – Ensaios clínicos randomizados (ECR).

### 3.2 Critérios de elegibilidade dos estudos

Os critérios de elegibilidade foram baseados na pergunta Picot. Para ser incluído nos cálculos de metanálise, o estudo deveria ser controlado e randomizado (ECR). Também era objeto deste projeto a revisão de estudos observacionais sobre o tema (desde que satisfizessem os demais quesitos da pergunta Picot), os quais foram considerados à parte. Os estudos deveriam ter incluído obrigatoriamente pacientes com IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>; ter origem asiática em pequena proporção (no máximo 30%); ter sido bypass gástrico utilizado na maioria dos pacientes (no mínimo em 70% dos mesmos) e o grupo controle não poderia ter cirurgia como estratégia programada. Além disso, para ser elegível, o estudo deveria apresentar ao menos um dentre os seguintes desfechos:

- Remissão parcial e/ou total de diabetes.
- Redução do uso de medicações.

- Complicações associadas ao diabetes (como nefropatia, retinopatia e neuropatia periférica).
- Redução de hospitalizações.
- Redução dos níveis de HbA1c.
- Fatores de risco para doenças cardiovasculares (alteração na prevalência de hipertensão e/ou dislipidemia, ou alteração de níveis pressóricos e/ou de HDL e colesterol total).

Estudos com tempo de seguimento menor do que 6 meses e com número total de sujeitos estudados inferior a 20 foram excluídos. Caso o estudo tivesse em sua análise principal pacientes com maior variedade de IMC, mas apresentasse análise de subgrupo com critérios de IMC semelhantes aos apresentados acima, este subgrupo era passível de inclusão na presente revisão sistemática.

### **3.3 Bases de dados e estratégias de busca**

A busca por estudos foi feita nas bases Medline (acessada via PubMed), Embase (acessada em [www.embase.com](http://www.embase.com)) e Cochrane Central (acessada via Wiley). As buscas foram realizadas em 23 de junho de 2016. A estratégia de busca do PubMed foi idêntica à realizada por Stich,<sup>27</sup> com exceção do termo diabetes, do qual foi incluído MeSH para maior sensibilidade. Portanto, esta revisão sistemática buscou atualizar a revisão sistemática e metanálise publicada em 2015 que investigou a efetividade da cirurgia bariátrica/metabólica versus tratamento clínico na remissão do DM2. A busca do Embase e Cochrane são adaptações da busca do PubMed. Nestas duas buscas termos referentes a tipos de cirurgia que não eram alvo deste trabalho foram retirados. As bases usaram restritores de data para 2014 em diante (exceto no PubMed, onde é possível colocar também o mês, sendo feita busca a partir de maio de 2014, limite de tempo de busca de Stich), e de língua para artigos em português e inglês. Abaixo são apresentadas as três estratégias de busca (Tabela 1, 2 e 3):

**Tabela 1.** Estratégia de busca MEDLINE (via PubMed)

Busca	Estratégia
#1	("Bariatric Surgery"[Title/Abstract] OR "Obesity surgery"[Title/Abstract] OR "Metabolic surgery"[Title/Abstract] OR "gastric bypass"[Title/Abstract] OR "gastric banding"[Title/Abstract] OR "gastric band"[Title/Abstract] OR "gastric sleeve"[Title/Abstract] OR "sleeve gastrectomy"[Title/Abstract] OR "duodenojejunal bypass"[Title/Abstract] OR "ileal interposition"[Title/Abstract] OR "biliopancreatic diversion"[Title/Abstract] OR "bilio-pancreatic diversion"[Title/Abstract])
#2	"diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes"[All Fields]
#3	(randomized controlled trial OR randomized clinical trial OR controlled study OR control group OR observational study OR matched study)
#4	#1 AND #2 AND #3
#5	#4, publicações a partir de maio de 2014
#6	#5 NOT (animal[Title/Abstract] OR rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract] OR review OR comment OR letter)

**Tabela 2.** Estratégia de busca EMBASE (via embase.com)

Busca	Estratégia
#1	bariatric surgery'/exp OR 'obesity surgery' OR 'metabolic surgery' OR 'gastric bypass'/exp
#2	diabetes/exp

#3	randomized AND controlled AND trial OR (randomized AND clinical AND trial) OR (controlled AND study) OR (control AND group) OR (observational AND study) OR (matched AND study)
#4	#1 AND #2 AND #3
#5	#4, publicações a partir de 2014
#6	#5 NOT ('animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'nonhuman'/de)

**Tabela 3.** Estratégia de busca Cochrane CENTRAL (via Wiley)

Busca	Estratégia
#1	("Bariatric Surgery" OR "Obesity surgery" OR "Metabolic surgery" OR "gastric bypass" OR "gastric banding" OR "gastric band")
#2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees OR "diabetes"
#3	#1 AND #2
#4	#3, publicações a partir de 2014

### 3.4 Seleção de artigos e coleta de dados

A seleção de artigos inicialmente foi realizada por revisão dos títulos e abstracts, seguida da leitura do texto completo dos artigos potencialmente elegíveis. Além disto, avaliou-se todos os artigos incluídos por Stich<sup>24</sup> no tocante aos critérios de elegibilidade deste trabalho. Os dados coletados foram para desfechos categóricos, número de eventos e N total do estudo. Para desfechos contínuos foi coletado o delta das variáveis (isso é, variação entre valor final e inicial) com seu respectivo desvio padrão. Caso não



fosse fornecido o desvio padrão do delta, foi feita imputação com média aritmética dos estudos que forneceram tal desvio. Os dados foram coletados pela mesma pessoa que fez o processo de seleção de artigos.

### **3.5 Avaliação da qualidade metodológica**

A avaliação de qualidade metodológica foi realizada nos ECR. Foram avaliados os seguintes quesitos no tocante à qualidade:

- Sigilo da lista de randomização (*allocation concealment*).
- Cegamento dos avaliadores de desfechos.
- Análise por intenção de tratar (*intention to treat – ITT*).
- Descrição das perdas e exclusões.
- Interrupção precoce por benefício.
- Assimetria das características prognósticas basais entre os grupos.
- Proporção de perdas (em 12 meses e no seguimento mais longo do estudo).

O cegamento dos pacientes e profissionais envolvidos no cuidado dos mesmos não foi avaliado, pois inexoravelmente ambos os indivíduos não poderiam ser cegados, uma vez que o estudo era de intervenção cirúrgica. Adicionalmente, foi feita a avaliação da qualidade da evidência para cada um dos desfechos pela metodologia Grade, a qual considerou a evidência para cada desfecho no seguimento de tempo mais longo dos estudos.

### **3.6 Análise dos dados**

A medida de efeito para análise dos desfechos categóricos foi o risco relativo. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste do  $I^2$ . Valores menores do que 25% foram considerados como heterogeneidade baixa; entre 25% e 50%, moderada; acima de 50%, alta. Caso a heterogeneidade em determinada análise fosse baixa, utilizamos o modelo de efeitos fixos (pela técnica de Mantel Haenszel), do contrário, utilizamos o modelo de efeitos e randômicos com o método proposto por DerSimonian e Laird. Os desfechos contínuos foram analisados como diferença ponderada de médias (*weighted*

*mean difference*), na qual a escolha por modelo de efeitos fixos ou randômicos seguiu a mesma descrição anterior. Foram conduzidas duas análises: dados do seguimento de um ano e dados do seguimento mais longo publicado de cada estudo.

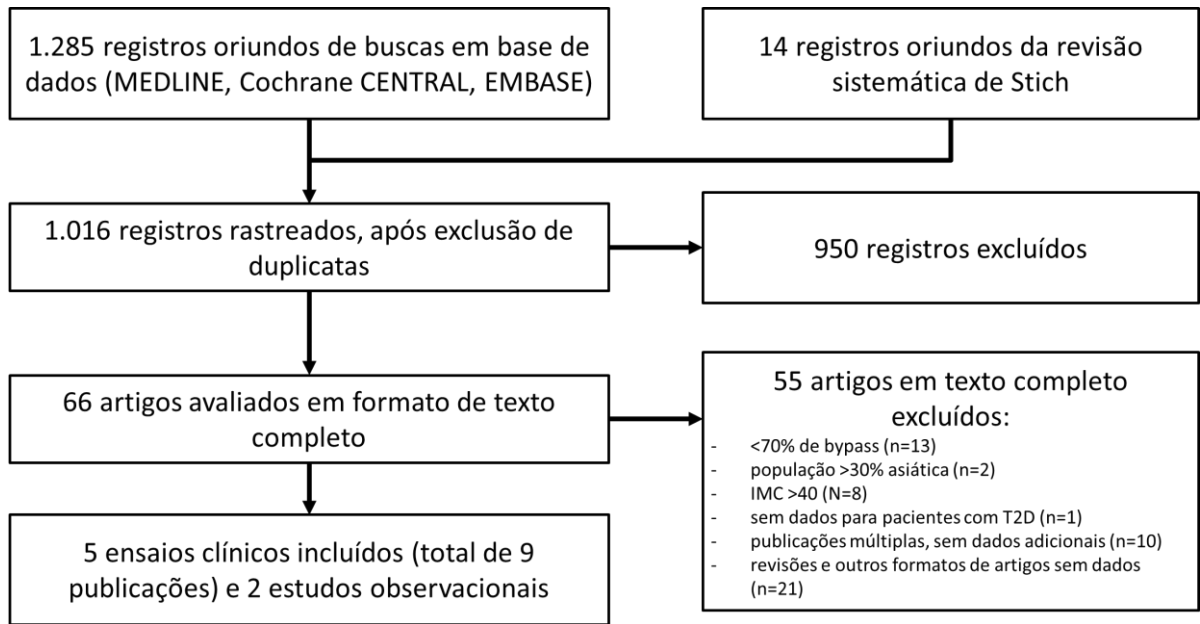
#### **4.0 Resultados**

A Figura 1 resume o processo de seleção dos estudos. No total, foram incluídos cinco ECR, os quais são descritos em nove publicações diferentes,<sup>28-36</sup> além de dois estudos observacionais.<sup>37,38</sup> As características dos ECR incluídos estão demonstradas na Tabela 4 e a qualidade metodológica dos mesmos é demonstrada na Tabela 5. Também foi localizado estudo em andamento, que arrolou apenas pacientes com IMC entre 26 e 35 kg/m<sup>2</sup> (N=400) e os randomizou para bypass ou grupo controle com plano de acompanhamento por 8 anos.<sup>39</sup>

#### **4.1 Dados dos ECR**

Os ECR tiveram seguimento variando entre 12 e 36 meses, utilizaram proeminentemente valores de 6% e 6,5% para remissão completa e parcial de diabetes; o tempo médio de diabetes variou entre 6 e 10 anos; e tinham IMC de 35 kg/m<sup>2</sup>, em média, com grande proporção de pacientes com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 35 kg/m<sup>2</sup>. A HbA1c dos pacientes era elevada, oscilando entre 7,5 e 9,6%. Em termos de qualidade metodológica, os principais problemas foram a ausência (ou não clareza) de cegamento de avaliadores de desfechos em 60% dos estudos – ainda que, considerando a objetividade dos desfechos, não fosse um quesito tão importante –, ausência de análise por ITT em 40% dos estudos, e uma assimetria em termos de características basais entre os grupos nos estudos – apesar de que tal detalhe poderia ter levado a estimativas eventualmente conservadoras, uma vez que foi mais comum que as características prognósticas fossem menos favoráveis no grupo cirúrgico, fortalecendo a efetividade do tratamento cirúrgico.

**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos.



**Tabela 4.** Características dos ECR incluídos.

Estudo (Acrônimo)	Ano da 1ª publicação	Uni- vs. multicêntrico	Tempo de seguimento das publicações (meses)	Critério remissão completa T2D	Critério remissão parcial T2D	Idade (anos)	IMC médio (kg/m <sup>2</sup> )	Proporção de mulheres
Courcoulas et al. <sup>28,32</sup>	2014	Unicêntrico	12 e 36	HbA1c <5,7%, sem uso de medicações	HbA1c <6,5%, sem uso de medicações	47	35,6	81%
Cummings et al. (CROSSROADS) <sup>29</sup>	2016	Multicêntrico	12	HbA1c <6%, sem uso de medicações	HbA1c <6,5%, sem uso de medicações	53	37,7	69%
Halperin et al. (SLIMMT2D) <sup>33</sup>	2014	Unicêntrico	12	–	GJ < 126, HbA1C < 6,5%, podendo estar com medicação‡	52	36,3	60%
Ikramuddin et al. <sup>30,34</sup>	2013	Multicêntrico	12 e 24	HbA1c <6%, sem uso de medicações	HbA1c <6,5%, sem uso de medicações	49	34,6	60%
Schauer et al. (STAMPEDE) <sup>31,35,36</sup>	2012	Unicêntrico	12 e 36	HbA1c <6%, sem uso de medicações	HbA1c <6,5%, sem uso de medicações*	49	36,9	60%

*CT = colesterol total, GJ = glicemia de jejum, HAS = hipertensão, HbA1c = hemoglobina glicada, HDL = colesterol de lipoproteína de alta densidade, NI = não informado, PAS = pressão arterial sistólica, T2D = diabetes mellitus do tipo 2. ‡ Considerando que este estudo utilizou ponto de corte diferente dos demais para remissão parcial, não foi metanalisado com os outros estudos, os quais utilizaram o mesmo critério. \*Dados apresentados utilizando esse critério apenas no seguimento de 3 anos. \*\*Dados recuperados da revisão sistemática de Stich.*

**Tabela 4 – Continuação.**

Estudo (Acrônimo)	Tempo de T2D (anos)	HbA1c (% médio)	Prevalência de HAS	PAS (mmHg)	Prevalência de dislipidemia	CT (mg/dL)	HDL (mg/dL)	% de pacientes IMC < 35***
Courcoulas et al. <sup>28,32</sup>	6,6	7,8	60%	135,7	62%	190,0	43,0	NI
Cummings et al. (CROSSROADS) <sup>29</sup>	8,8	7,5	–	124,5	84%	169,7	42,9	33%
Halperin et al. (SLIMMT2D) <sup>33</sup>	10,4	8,5	–	128,2	–	161,4	42,0	33%
Ikramuddin et al. <sup>30,34</sup>	9	9,6	71%**	129,5	67%**	185,5	41,5	60%
Schauer et al. (STAMPEDE) <sup>31,35,36</sup>	8,6	9,1	65%	135	86%	181,8	47,3	30%

CT = colesterol total, GJ = glicemia de jejum, HAS = hipertensão, HbA1c = hemoglobina glicada, HDL = colesterol de lipoproteína de alta densidade, NI = não informado, PAS = pressão arterial sistólica, T2D = diabetes mellitus do tipo 2. ‡ Considerando que este estudo utilizou ponto de corte diferente dos demais para remissão parcial, foi metanalisado com os outros estudos, os quais utilizaram o mesmo critério. \*Dados apresentados utilizando esse critério apenas no seguimento de 3 anos. \*\*Dados recuperados da revisão sistemática de Stich. \*\*\* Somente pacientes com IMC inferior à 40 kg/m<sup>2</sup> foram incluídos.

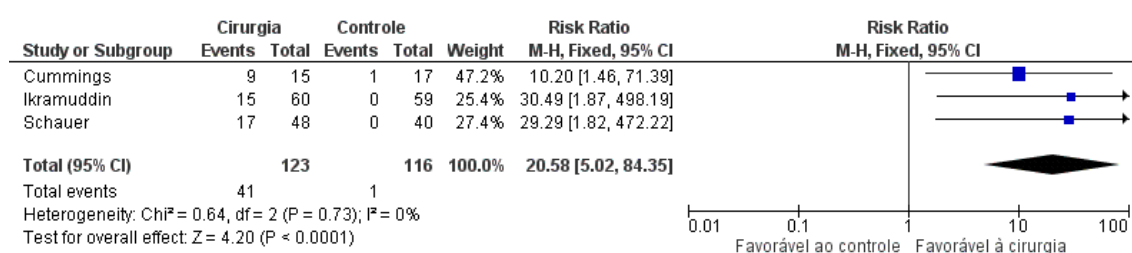
**Tabela 5.** Qualidade metodológica dos ECR incluídos.

Estudo (Acrônimo)	Alocação sigilosa	Cegamento dos avaliadores de desfechos	Análise por ITT	Descrição de perdas e exclusões	Interrupção precoce por benefício	Assimetria das características prognósticas basais***	Proporção de perdas
Courcoulas et al. <sup>28,32</sup>	Não claro	Não claro	Sim‡	Sim	Não	Grande (HAS, tempo T2D, HbA1c), favorecendo grupo controle	6% em 12 meses, 32% em 36 meses
Cummings et al. (CROSSROADS) <sup>29</sup>	Sim	Sim	Não*	Sim	Não	Grande (tempo T2D), favorecendo controle	26%
Halperin et al. (SLIMMT2D) <sup>33</sup>	Sim	Não claro	Sim	Sim	Não	Moderado (sexo, raça, PAS, % uso insulina), favorecendo controle	0%
Ikramuddin et al. <sup>30,34</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Pequeno (PAS, CT, % de uso de insulina), % de uso de insulina favorecendo controle e demais, bypass	5% em 12 meses e 8% em 36 meses
Schauer et al. (STAMPEDE) <sup>31,35,36</sup>	Sim	Não	Não**	Sim	Não	Moderado (a assimetria é nas perdas: quase 20% no grupo controle e 0% no bypass)	7% em 12 meses e 12% em 36 meses

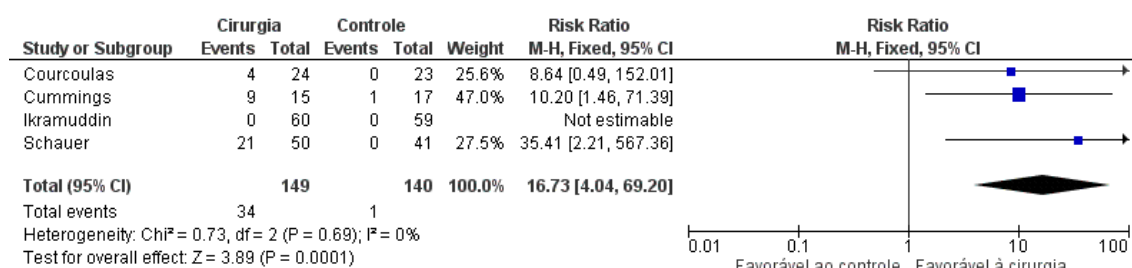
*CT = colesterol total, HAS = hipertensão, HbA1c = hemoglobina glicada, ITT = intention to treat (análise por intenção de tratamento), PAS = pressão arterial sistólica, T2D = diabetes mellitus do tipo 2. \*11 pacientes saíram do estudo logo após a randomização e não são analisados. \*\*Informação do protocolo do estudo. ‡ Ainda que a análise principal do estudo não seja por ITT, tais dados são apresentados no apêndice do estudo (nas análises deste trabalho, utilizamos estes dados). \*\*\*As assimetrias favoreceram tratamento de controle, o que fortalece a estimativa de efeito da cirurgia bariátrica/metabólica.*

Os desfechos analisados por metanálise são apresentados nas Figuras 2 a 13. A remissão completa e parcial de diabetes no seguimento mais longo foi semelhante, com risco relativo acima de 20 em ambas as análises. Ainda que o intervalo de confiança seja bastante impreciso, seu intervalo inferior já confere risco relativo bastante elevado, acima de 5. Estas análises, quando realizadas no seguimento de um ano, mostraram riscos relativos levemente mais baixos, de 16,73 para remissão completa e 15,06 na parcial. No outro desfecho de controle de diabetes foi observada redução da HbA1c de 1,85% (IC 95%: 1,53% – 2,17%) no seguimento mais longo, e 1,70% (IC 95%: 1,39% – 2,00%) no seguimento de um ano. Para esses três desfechos, a evidência disponível foi considerada como tendo alta qualidade (Tabela 6).

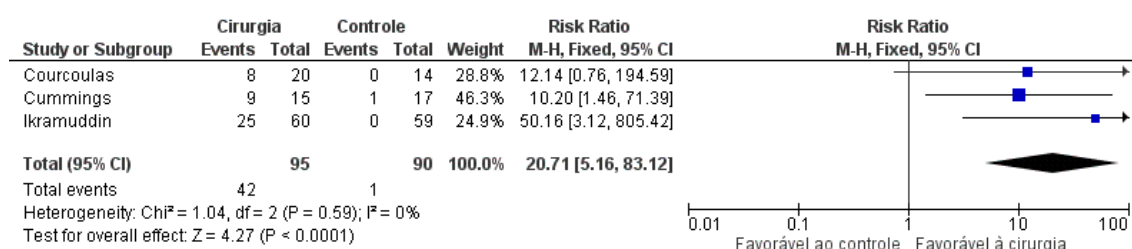
**Figura 2.** Metanálise de remissão completa de diabetes, seguimento mais longo de cada estudo.

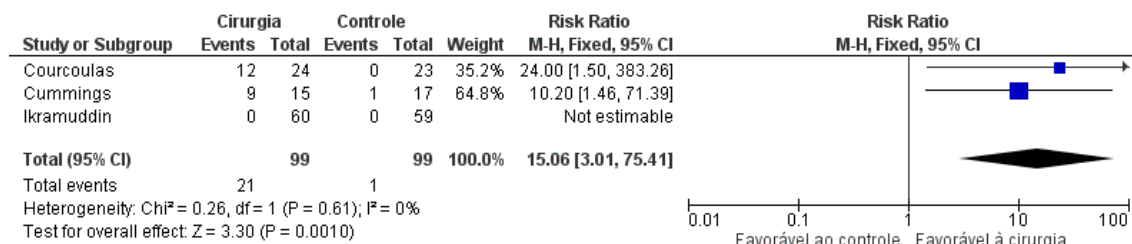
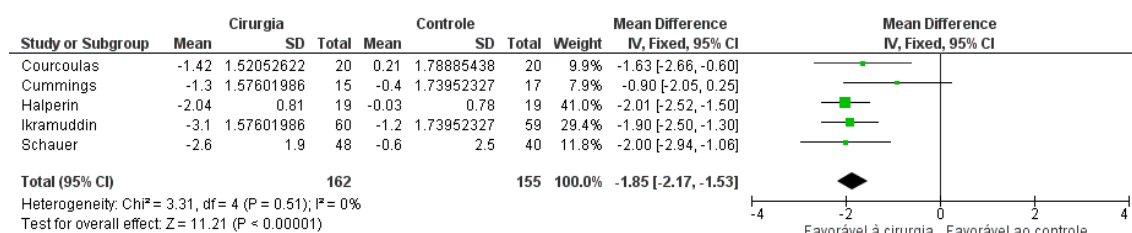
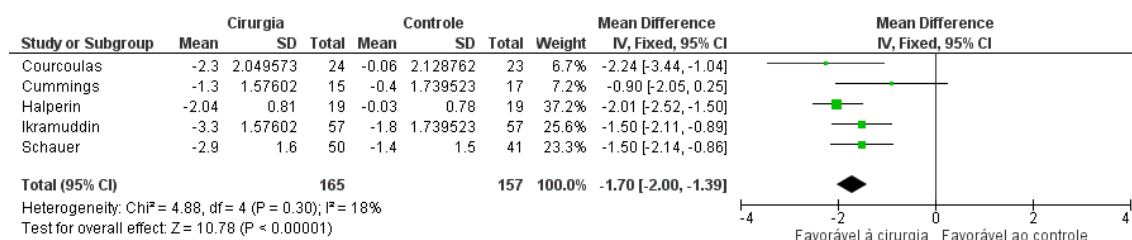


**Figura 3.** Metanálise de remissão completa de diabetes, seguimento de um ano.



**Figura 4.** Metanálise de remissão parcial de diabetes, seguimento mais longo de cada estudo.

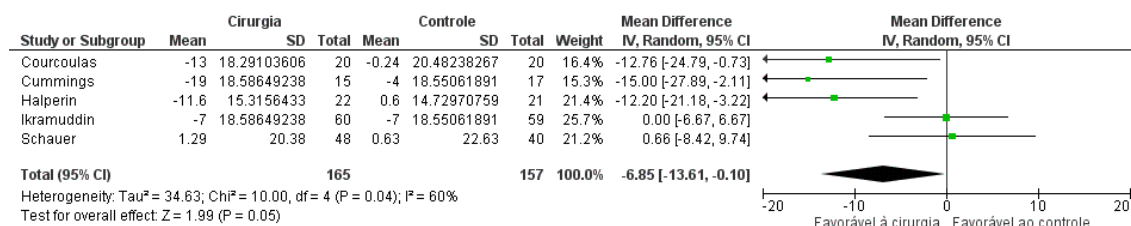


**Figura 5.** Metanálise de remissão parcial de diabetes, seguimento de um ano.**Figura 6.** Metanálise de redução de hemoglobina glicada, seguimento mais longo de cada estudo.**Figura 7.** Metanálise de redução de hemoglobina glicada, seguimento de um ano.

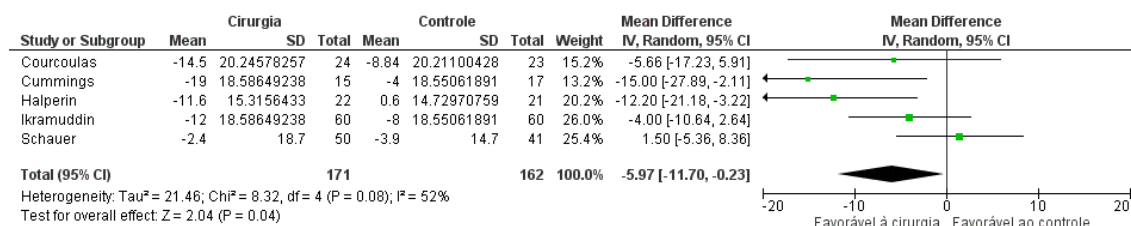
A redução de pressão arterial no seguimento mais longo foi de 6,85 mmHg (IC 95%: 0,10 – 13,10), com valores semelhantes no período de um ano. Porém, tendo em vista a heterogeneidade de 60% e a considerável imprecisão do IC 95%, foi considerada que a evidência acerca da redução pressórica associada ao bypass gástrico é de baixa qualidade. Poucos estudos apresentaram dados de prevalência de hipertensos no início e no final do estudo, e, devido à alta assimetria da prevalência entre os grupos na linha de base, não julgamos adequado metanalisar as prevalências ao final do seguimento.



**Figura 8.** Metanálise de redução de pressão arterial, seguimento mais longo de cada estudo.

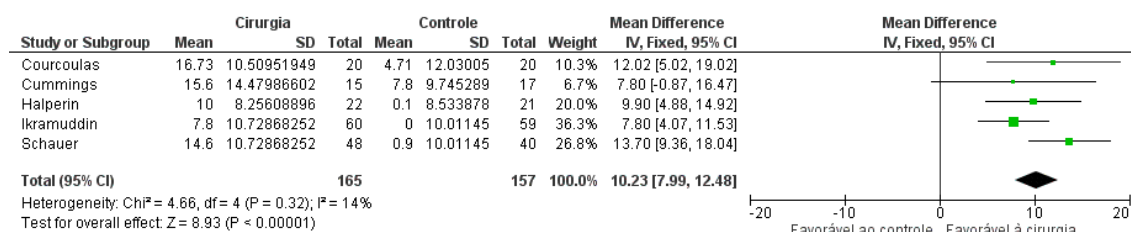


**Figura 9.** Metanálise de redução de pressão arterial, seguimento de um ano.

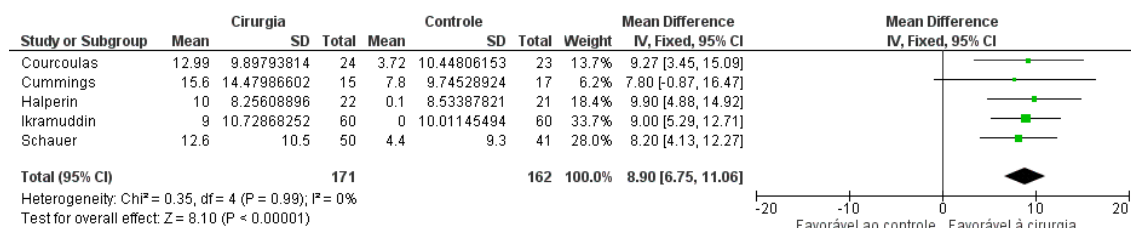


A redução de colesterol total é outro desfecho cuja evidência foi julgada como tendo baixa qualidade, sendo considerado o quesito da imprecisão como muito grave: a redução média metanalisada foi de 9,67 mg/dL no seguimento mais longo, mas o intervalo de confiança compreendia desde uma redução de 20,97 até um aumento de 1,62 mg/dL. O problema da imprecisão é ainda maior no seguimento de um ano. Por outro lado, o aumento de HDL foi bastante consistente, atingindo 10,23 mg/dL no seguimento mais longo (IC 95%: 7,99 – 12,48), com dados semelhantes no seguimento de um ano. A evidência para este desfecho foi considerada como sendo de alta qualidade.

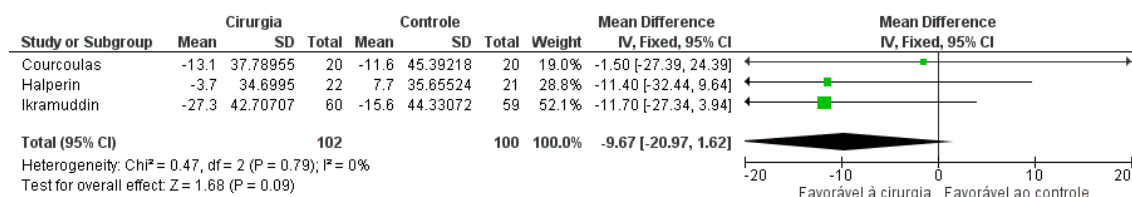
**Figura 10.** Metanálise de aumento de HDL, seguimento mais longo de cada estudo.



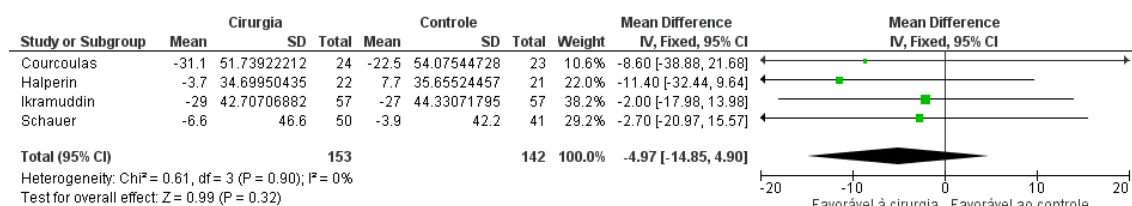
**Figura 11.** Metanálise de aumento de HDL, seguimento de um ano.



**Figura 12.** Metanálise de redução de colesterol total, seguimento mais longo de cada estudo.



**Figura 13.** Metanálise de redução de colesterol total, seguimento de um ano.



O uso de medicações foi relatado de forma diferente nos estudos, portanto são descritos de forma narrativa. Halperin (que apresenta os dados apenas em gráficos) observou manutenção da quantidade de remédios para controle de diabetes no grupo controle (média de aproximadamente 2), enquanto que o grupo cirúrgico teve queda de 1,8 para 0,5 medicamentos ( $p < 0,01$ ). No estudo de Schauer<sup>34,35</sup> o número médio de antidiabéticos caiu de 2,8 para 2,6 no grupo controle e de 2,5 para 0,48 no bypass ( $p < 0,01$ ) no seguimento de 3 anos. Finalmente, no trabalho de Courcoulas,<sup>30</sup> todos os pacientes no grupo cirúrgico utilizavam alguma medicação na linha de base (sendo que 50% utilizava insulina); ao final de 3 anos, 72% dos sujeitos não utilizavam nenhum medicamento. Já no tratamento clínico, igualmente todos usavam medicações na linha de base (porém apenas 30% insulina); ao final do estudo, nenhum paciente tinha conseguido se manter sem nenhuma medicação ( $p < 0,01$ ). O estudo de Ikramuddin<sup>33</sup> apresenta medicações de forma combinada (não apenas antidiabéticos), e apenas na publicação de um ano. Cummings<sup>28</sup> não relata o desfecho de uso de medicações.

Tabela 6. Avaliação da qualidade da evidência pela abordagem Grade

Avaliação da qualidade						Número de pacientes		Efeito		Qualidade
Número de estudos	Risco de viés	Inconsistência	<i>Indirectness</i>	Imprecisão	Outras considerações	Bypass	Controle	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
<b>Remissão completa de diabetes</b>										
3	Grave <sup>1</sup>	Sem inconsistência grave	Sem <i>indirectness</i> grave	Sem imprecisão grave	Associação muito forte <sup>2</sup> , menor viés provavelmente aumentaria força de associação <sup>3</sup>	123	116	RR 20,58 (5,02 a 84,35)	169 a mais em 1000 (de 35 a mais até 719 a mais)	□□□□ ALTA
<b>Remissão parcial de diabetes</b>										
3	Sem risco de viés grave	Sem inconsistência grave	Sem <i>indirectness</i> grave	Sem imprecisão grave	Nenhuma	95	90	RR 20,71 (5,16 a 83,12)	219 a mais em 1000 (de 46 a mais até 912 a mais)	□□□□ ALTA
<b>Redução de HbA1c</b>										
5	Sem risco de viés grave <sup>4</sup>	Sem inconsistência grave	Sem <i>indirectness</i> grave	Sem imprecisão grave	Nenhuma	162	155	–	DM 1,85 menor (2,17 até 1,53 menor)	□□□□ ALTA
<b>Redução de pressão arterial sistólica</b>										
5	Sem risco de viés grave	Grave <sup>5</sup>	Sem <i>indirectness</i> grave	Grave <sup>6</sup>	Nenhuma	165	157	–	DM 6,85 menor (13,61 até 0,1 menor)	□□□□ BAIXA

Legendas e notas de rodapé na próxima página

**Tabela 6.** Avaliação da qualidade da evidência pela abordagem GRADE (continuação)

Avaliação da qualidade						Número de pacientes		Efeito		Qualidade
Número de estudos	Risco de viés	Inconsistência	<i>Indirectness</i>	Imprecisão	Outras considerações	Bypass	Controle	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
<b>Aumento de HDL</b>										
5	Sem risco de viés grave	Sem inconsistência grave	Sem <i>indirectness</i> grave	Sem imprecisão grave	Nenhuma	165	157	–	DM 10,23 maior (7,99 até 12,48 maior)	□□□□ ALTA
<b>Redução de colesterol total</b>										
3	Sem risco de viés grave	Sem inconsistência grave	Sem <i>indirectness</i> grave	Muito grave <sup>7</sup>	Nenhuma	102	100	–	DM 9,67 menor (20,97 menor até 1,62 maior)	□□□□ BAIXA

DM = diferença de médias, HDL = colesterol da lipoproteína de alta densidade, IC = intervalo de confiança.

<sup>1</sup> Dois dos três estudos não seguiram o princípio de intenção de tratar (ITT); além disto, um dos estudos (Cummings) perdeu 26% dos pacientes randomizados (pois retiraram o consentimento para participar do estudo). Finalmente, Schauer (STAMPEDE) teve perdas potencialmente diferenciais: 4% na cirurgia e 20% no controle.

<sup>2</sup> Risco relativo bastante grande.

<sup>3</sup> Um dos estudos tem tempo de DM maior no grupo bypass, ou seja, se essa variável, que está associada com remissão, fosse homogênea entre os grupos, provavelmente o efeito seria ainda maior.

<sup>4</sup> Apesar de haver alguns problemas com ausência de ITT e perdas, a quantidade proporcional de estudos com tais problemas é menor, não parecendo risco importante de viés.

<sup>5</sup> I<sup>2</sup> de 60%, três estudos positivos e dois com ausência de efeito.

<sup>6</sup> Intervalo de confiança quase cruza o zero.

<sup>7</sup> Intervalo de confiança cruza o zero, portanto podendo ter efeito positivo ou negativo sobre o desfecho.

## **4.2 Dados dos estudos observacionais incluídos**

O estudo de Serrot comparou 17 pacientes submetidos a bypass gástrico com 17 controles não operados,<sup>37</sup> todos com IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>, com coleta de dados retrospectiva de 2001 a 2009. Havia importante assimetria nas características na linha de base: 76% versus 35% de mulheres nos grupos cirúrgico e clínico, respectivamente; e HbA1c de 8,2% versus 7% nos grupos cirúrgico e clínico, respectivamente. No seguimento de um ano, a HbA1c reduziu para 6,1% no grupo cirúrgico ( $p < 0,01$ ), permanecendo praticamente inalterada no grupo controle. Os valores pressóricos e lipídicos não tiveram alteração estatisticamente significativa ao longo do seguimento. Não foram relatados os riscos relativos para remissão completa e parcial de diabetes. A proporção de pacientes que reduziu sua utilização de medicações antidiabéticas foi de 71% no grupo cirúrgico e 6% no grupo controle ( $p < 0,01$ ).

Outro estudo observacional localizado foi o de Scopinaro,<sup>36</sup> que acompanhou de forma prospectiva 20 pacientes submetidos a bypass e 27 pacientes não operados, todos com IMC basal entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>, por período de 36 meses. Os valores de HbA1c eram semelhantes na linha de base: 9,5% no grupo cirúrgico e 9,3% no grupo controle. Houve remissão completa de diabetes em 25% dos pacientes operados e 0% no controle ( $p < 0,01$ ). Os desfechos HbA1c (em %), níveis pressóricos e lipídicos não apresentaram diferença entre os grupos ao final do seguimento.

## **4.3 Metanálises publicadas**

Duas metanálises com critérios menos rígidos de seleção e análise do que realizado neste dossiê científico também observaram os mesmos resultados que em relação à remissão de DM2.

Panuzzi et al.<sup>15</sup> incluíram 94 estudos e realizaram metarregressão para investigar se os níveis de IMC utilizados como critério de inclusão interferiam nos resultados

observados, com variações de IMC de 25 a 60 kg/cm<sup>2</sup>, a análise demonstrou que a resposta da variação de hemoglobina glicada e a remissão do DM2 são fatores independentes, ou seja, o resultado positivo é o mesmo, independente do IMC.

Müller-Stich et al.<sup>24</sup> incluíram 11 estudos, cinco ECR e seis observacionais, que foram metanalisados em conjunto e possuíam nos seus critérios de inclusão a seleção de pacientes com IMC inferior a 35 kg/cm<sup>2</sup>. A cirurgia metabólica apresentou resultado muito expressivo estatisticamente para a remissão da DM2 (OR de 14.1;95% CI: 6.7-29.9,  $p < 0.001$ ).

## 5.0 Discussão

Nesta análise de evidências para o Conselho Federal de Medicina em relação à cirurgia bariátrica/metabólica com rigor superior ao aplicado por Müller-Stich et al.,<sup>26</sup> ampliamos a busca por revisão sistemática prévia. Além de corrigir pequenos equívocos que tal revisão havia cometido na análise de dados, foi visto que a cirurgia bariátrica com a técnica de bypass realizada em pacientes diabéticos com IMC baixo, incluindo pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>, aumenta de forma clínica e estatisticamente significativa a probabilidade de alcançar remissão de diabetes.

Igualmente, a cirurgia proporciona redução de níveis de HbA1c e aumento dos níveis de HDL. Para todos estes desfechos, a evidência foi considerada como forte, de acordo com a aplicação da metodologia Grade. Ainda que alguns intervalos de confiança tenham sido bastante imprecisos, considerando que seus limites inferiores ainda mostravam importante benefício clínico, não foi feito *downgrading* da evidência por imprecisão.

A cirurgia também ocasionou redução da pressão arterial de forma estatisticamente significativa, e redução de colesterol, sendo a evidência julgada como fraca para ambos os desfechos. Os estudos observacionais localizados não foram considerados nas aplicações da abordagem Grade; porém, considerando seu pequeno tamanho e limitações metodológicas, não modificam as conclusões oriundas dos ensaios clínicos randomizados.

Sobre o desfecho hemoglobina glicada, consideração importante deve ser feita aos valores oriundos dos dois cortes temporais. Ainda que não haja teste estatístico formal para comparar a redução de 1,70% em um ano com a de 1,85% no seguimento mais longo, os dados sugerem que, na pior das hipóteses, o tamanho do efeito em termos de controle de HbA1c se mantém no mínimo estável ao longo dos primeiros 36 meses.

Como pode ser observado, a proporção de pacientes com IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> variou entre 30% e 60%, com IMC médios ao redor de 35 kg/m<sup>2</sup>, e com os mesmo resultados benéficos da cirurgia encontrados nos numerosos estudos de pacientes com IMC superior à 40 kg/cm<sup>2</sup>, o que, somado às evidências existentes,<sup>13</sup> deixa claro que os benefícios da cirurgia à população especificada nesta análise não se restringe a limite de IMC inferior a 35kg/m<sup>2</sup>, portanto, não deve ser considerado critério de exclusão de cobertura, pois a perda ponderal não é o único fator determinante do benefício da cirurgia.

Tal constatação foi observada no principal ECR publicado (STAMPEDE),<sup>35</sup> após três anos de tratamento cirúrgico versus tratamento clínico, o grupo de pacientes operados teve expressiva redução dos níveis de HbA1c e remissão de diabetes, independente do nível de IMC basal. O estudo separou a análise em subgrupos com IMC basal superior ou inferior a 35 kg/m<sup>2</sup> e constatou que o benefício foi exatamente o mesmo. O resultado do STAMPEDE com cinco anos de seguimento já foi divulgado, o resultado a favor da cirurgia independente do IMC basal, comparados ao tratamento clínico, se manteve após os 5 anos de seguimento, evidenciando melhor controle de longo prazo da DM2 com tratamento cirúrgico.

Na ocasião do desenvolvimento do DSS-2,<sup>2</sup> publicado em 2016, e que recomendou a cirurgia bariátrica/metabólica para pacientes diabéticos descontrolados mesmo após otimização clínica e mudança do estilo de vida com IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>, metanálise foi realizada pelos autores, separando os resultados pelo IMC médio basal, superior ou inferior a 35 kg/m<sup>2</sup>, observando que o IMC basal abaixo de 35 kg/m<sup>2</sup> possuía o mesmo benefício que o IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup>.

A segurança da cirurgia bariátrica/metabólica tem sido investigada em diferentes estudos. Aminian et al. (2016)<sup>39</sup> estudaram a segurança do tratamento cirúrgico em 1.300 pacientes com DM2 e IMC abaixo de 35 kg/m<sup>2</sup>, submetidos a cirurgia de Bypass Y-Roux ou gastrectomia vertical (Sleeve), operados entre 2005 e 2014. Os autores observaram taxa de complicações muito baixa e comparáveis às taxas registradas para a cirurgia bariátrica em pacientes com IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup>.

A cirurgia bariátrica/metabólica é tratamento cirúrgico, portanto, não pode ter seu risco subestimado e sua indicação deve ser consciente e criteriosa. No entanto, o avanço da técnica reduziu este risco de maneira muito significativa. Estudo do American College of Surgeons, National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) envolvendo mais de 65.000 pacientes, encontrou que o Bypass Y-Roux tem morbidade perioperatória de 3,4% e mortalidade de 0,3%, inferior, na verdade, aos valores de morbidade e mortalidade observados pelo mesmo grupo para a colecistectomia laparoscópica.<sup>40</sup>

As complicações de longo prazo para a cirurgia bariátrica são controversas em alguns pontos, como aumento do risco de depressão, abuso de álcool ou suicídio, com estudos de baixa qualidade relatando<sup>41</sup> ou não<sup>42</sup> aumento do risco. No entanto, deficiências nutricionais após a cirurgia bariátrica são frequentes, e embora tratáveis, merecem atenção e acompanhamento de equipe multiprofissional, especialmente do endocrinologista. Em estudo com população de baixo IMC, incluindo pacientes com IMC abaixo de 35 kg/m<sup>2</sup>, foi observado risco maior de deficiências nutricionais e quedas com fratura no grupo de pacientes operados. No entanto, quando comparamos o Número Necessário para Tratar (NNT), ou quantos pacientes precisam ser tratados para que um paciente consiga o benefício do desfecho primário do estudo, com o número necessário para causar dano (NNH), ou quantos pacientes são tratados sem danos para que um tenha dano, no caso queda com fratura, o benefício da cirurgia é muito superior ao risco, com NNT de 3 e NNH de 15.



Vários estudos com avaliação econômica completa avaliaram custo-efetividade da cirurgia bariátrica, com resultados em todos os modelos, favoráveis à cirurgia bariátrica, dentro dos limites considerados como custo-efetivo.<sup>43-46</sup> Destaca-se o fato de que nos modelos em que uma população de diabéticos é modelada, o resultado do custo-efetividade da cirurgia é muito mais vantajoso do que na população geral de obesos, geralmente apenas considerando os custos do tratamento da diabetes e de eventos cardiovasculares, sem modelar as complicações associadas a DM2.

Esta potencialidade de relação favorável de custo-efetividade da cirurgia bariátrica/metabólica para DM2 foi destacada na avaliação de custo total de saúde no seguimento de 15 anos do SOS. Keating et al.<sup>47</sup> identificou que os custos totais de pacientes diabéticos submetidos à cirurgia ou a tratamento clínico foram os mesmos após 15 anos de seguimento, evidenciando que o incremento de custos associados à cirurgia e seus seguimentos são contrabalanceados pela redução de custos com o tratamento das comorbidades.

## **6.0 Cálculo do Número necessário para tratar (NNT) para a cirurgia metabólica, considerando a metanálise apresentada nesta revisão**

A eficácia clínica de determinado tratamento é de fato o número necessário para tratar, ou o número de pacientes que necessitam receber tratamento para que de fato, um paciente tenha o benefício esperado.

<b>Desfecho</b>	<b>NNT</b>
<b>Remissão total de DMT2</b>	<b>3</b>
<b>Remissão parcial de DMT2</b>	<b>4,7</b>

## **7.0 Conclusão**

Esta metanálise reforça que a cirurgia metabólica, particularmente a derivação gastrojejunal em Y-de-Roux, pode ser uma opção para o tratamento de DM2 não controlado por meio de tratamento clínico em IMC a partir de 30 kg/m<sup>2</sup>, conforme as diretrizes recentemente publicadas (IDF 2011, NICE 2015, DSS2 e diretrizes American Diabetes Association 2017). Como é do conhecimento geral, o

IMC isoladamente discrimina pacientes quanto a sexo, idade, raça e forma física. O IMC per se não prediz se haverá controle do DM2 ou diminuição do risco cardiovascular a curto e a longo prazo. Também, a escolha de qual droga deve ser utilizada inicialmente ou acrescida no decorrer do tratamento não é indicada pelo IMC do paciente. Deve-se também salientar que nos pacientes DM2 não há diferença fisiopatológica entre IMC acima ou abaixo de 35 kg/m<sup>2</sup> (porém a partir de 30).

O baixo NNT é indicador que a intervenção terapêutica é potente e eficaz. O NNT para controle de DM2 por meio de melhor tratamento clínico é ao redor de 20, muito maior do que a cirurgia metabólica em IMC maiores do que 30 kg/m<sup>2</sup>.

A cirurgia metabólica é claramente mais uma ferramenta na ajuda do controle do DM2 não controlado.

## Anexo 2

### **ANÁLISE DE CIRURGIA BARIÁTRICA/METABÓLICA EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 COM IMC ENTRE 30 E 35 KG/M<sup>2</sup> ELABORADO POR ABESO E SBEM (25/1/2017)**

Fortes evidências demonstram que o tratamento da obesidade pode impedir a progressão de pré-diabetes para diabetes mellitus tipo 2, assim como ter papel importante no controle metabólico de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 com aumento de peso. Entre as possibilidades terapêuticas para o tratamento da obesidade sabe-se que a cirurgia bariátrica deve ser considerada como opção para adultos com diabetes mellitus tipo 2 e Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 35 kg/m<sup>2</sup>. Estudos randomizados têm demonstrado que a cirurgia bariátrica/metabólica pode facilitar a obtenção de controle glicêmico adequado, assim como a melhora de outros fatores de risco cardiovascular. Embora sejam necessários estudos que demonstrem benefícios em longo prazo com essa modalidade terapêutica, já existem evidências clínicas que permitem incluir a cirurgia entre as opções terapêuticas para o diabetes mellitus tipo 2 e a obesidade. Assim, a cirurgia bariátrica já é recomendação para o tratamento do paciente com obesidade grau 3 (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) e diabetes mellitus tipo 2, independente do grau de controle ou complexidade dos esquemas. A mesma recomendação é válida para pacientes com obesidade grau 2 (IMC 35 a 39,9 kg/m<sup>2</sup>) com controle glicêmico inadequado, com medidas de incentivo à mudança de estilo de vida e terapia clínica mais adequada.

Mais recentemente tem se postulado que algumas técnicas cirúrgicas teriam efeitos no controle do diabetes independente da perda de peso, o que tem levado muitos autores a discutir a indicação da cirurgia bariátrica (ou metabólica) baseada no IMC apenas. Dentre as técnicas avaliadas para o tratamento do diabetes estão técnicas regulamentadas no país para o tratamento da obesidade como o Bypass gástrico com reconstrução em Y-de-Roux, derivação biliodigestiva, gastrectomia vertical e técnicas não regulamentadas no país como gastrectomia vertical associada a interposição ileal, Bypass duodeno-jejunal.

Recentemente uma declaração conjunta de sociedades internacionais (*Joint Statement*) foi publicada a partir de consenso de presidentes e representantes, na sua maioria de sociedades cirúrgicas e de diabetes, que votaram pela aceitação de que em pacientes com diabetes tipo 2 e obesidade classe I a cirurgia bariátrica pode ser considerada, quando controle clínico satisfatório não tenha sido obtido após ter tentado o melhor tratamento clínico possível.

Para mudança na política de saúde pública espera-se que sejam consideradas apenas evidências científicas com alto grau de qualidade e com tempo de seguimento que permita boa análise de eficácia no longo prazo, bem como segurança. O Conselho Federal de Medicina publicou a Resolução nº 1.982/2012 que visa estabelecer critérios de análise para novos procedimentos e terapias no país. De acordo com essa resolução:

As pesquisas que validam o uso de novos procedimentos na prática médica deverão ser realizadas em três etapas: pré-clínica (EPC), clínica restrita (ECR) e clínica expandida (ECE).

2) A EPC é aquela realizada em modelos biológicos não humanos, com a finalidade de demonstrar que o procedimento proposto pode ser realizado em seres humanos com garantia de relação risco-benefício aceitável.

3) A ECR é aquela realizada em seres humanos, não excedendo a 50 sujeitos de pesquisa, com a finalidade de demonstrar a segurança do procedimento proposto.

4) A ECE é aquela realizada em seres humanos, **envolvendo número suficiente de sujeitos** de pesquisa, com a finalidade de demonstrar a segurança e eficácia do procedimento proposto.

5) A EPC deverá preceder as etapas clínicas durante o desenvolvimento de pesquisa de novos procedimentos em seres humanos.

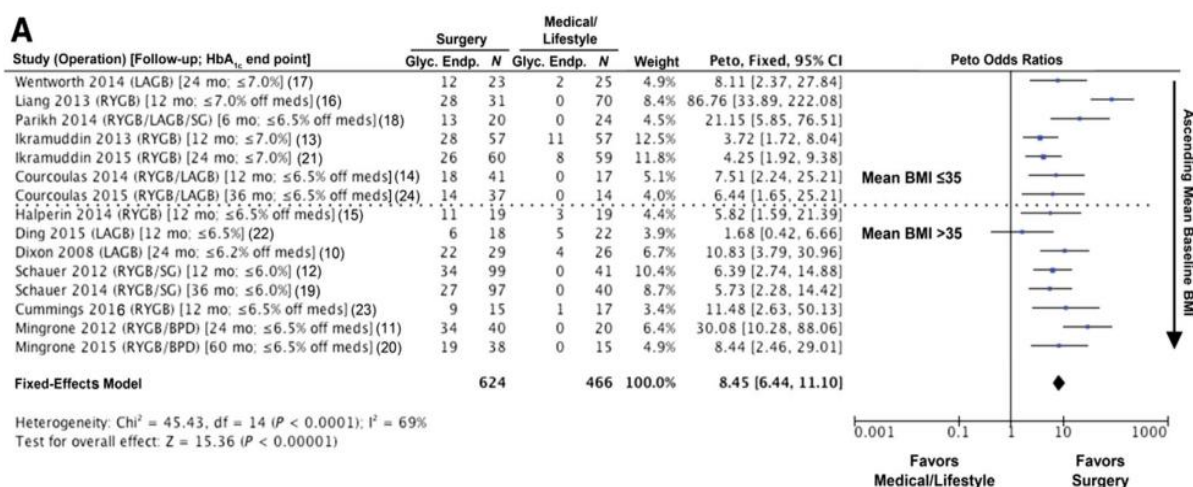
Assim, qualquer decisão deve basear-se em estudos clínicos randomizados que comparam tratamento clínico com tratamento cirúrgico com seguimento no longo prazo, em número significativo de pacientes.

Na publicação do *Joint Statement* foi realizada metanálise com os estudos organizados por IMC médio inicial crescente com linha tracejada separando ECR de coortes com IMC médio inicial acima ou abaixo de 35 kg/m<sup>2</sup>. A heterogeneidade é de quase 70%, repetem-se estudos dos mesmos pacientes em diferentes tempos com

número final de 624 pacientes operados, dando a impressão de um número significativo de pacientes estudados quando na realidade menos de 150 pacientes diabéticos com IMC menor do que 35 kg/m<sup>2</sup> foram de fato estudados.

Outro viés de análise que vem sendo utilizado é comparar a eficácia da cirurgia versus o tratamento clínico pela hemoglobina glicada **associada à ausência** do uso de medicação, o que é totalmente sem sentido, uma vez que o tratamento clínico é justamente utilizar medicação. Além disso, a escolha do paciente ideal para esses procedimentos ainda é incerta pela inexistência de protocolos de pesquisa validados. Estudos atuais não mostram com clareza qual o perfil do paciente que obterá maior benefício terapêutico com o procedimento cirúrgico. O número de pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico em estudos clínicos randomizados ainda é muito pequeno e com tempo de seguimento inferior a cinco anos em sua maioria, sem que haja dados sobre desfechos duros (doença cardiovascular ou mortalidade) e, dessa forma, não podemos extrapolar dados de desfechos com populações com IMC mais altos, visto que a perda de peso pós-operatória é fator preditivo de resposta ao tratamento cirúrgico.

Detalharemos os estudos randomizados que compararam o tratamento clínico com o tratamento cirúrgico e incluíram pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup> utilizando técnicas com efeito metabólico que foram avaliadas durante o *Joint Statement*. (Analisamos a última publicação da coorte de cada autor)<sup>48</sup>



**População do estudo:** Pacientes **chineses** com DM 2 <10 anos e **IMC acima de 28 kg/m<sup>2</sup>** (média: 30,3 kg/m<sup>2</sup>). Pacientes apresentavam HbA1c média superior a 10%

**Desenho:** Aberto, randomizado para três grupos: Grupo A: tratamento usual (36 pacientes); Grupo B: tratamento usual + exenatida (34 pacientes) Grupo C: BGYR (31 pacientes)

**Tempo de análise:** 1 ano após a randomização.

**Endpoint:** Primário: redução de massa ventricular esquerda. Secundário: melhora de parâmetros metabólicos, usando a definição de hemoglobina glicada <7,0% **sem medicação**.

**Resultados:** Nenhum paciente dos grupos A e B (grupos clínicos) contra 29 do grupo cirúrgico atingiu o *endpoint* proposto pelo estudo. Houve redução de peso maior no grupo C, seguido do grupo B. Grupo A não perdeu peso. A média de HbA1c após 1 ano foi: Grupo A: 8,1%; Grupo B: 7,1 %; Grupo C: 6,0%, havendo diferença significativa entre grupos.

**Complicações:** O grupo B teve maior incidência de vômitos (38%) vs. 16% no grupo C. No grupo cirúrgico, seis pacientes tiveram inflamação local em ferida operatória.

**Análise crítica:** o *endpoint* avaliado propunha não uso de medicação, o que não faz sentido, uma vez que os grupos A e B tinham como estratégia o uso de medicação. A média de hemoglobina glicada no grupo B foi próxima do alvo sugerido por sociedades médicas. No artigo não sabemos quantos pacientes atingiram o alvo de HbgA1c < 7% em cada grupo. O seguimento foi de apenas um ano, não ficando claro se houve ou não deterioração do controle em prazo maior. Eventos adversos não foram estudados de forma ativa. Outra limitação é a população totalmente composta por chineses, pois a fisiopatologia do diabetes é diferente de etnias ocidentais.<sup>49</sup>

**População do estudo:** Pacientes com DM2 e **IMC entre 30 a 35 kg/m<sup>2</sup>**

**Desenho:** Aberto, randomizado para dois grupos: Grupo de tratamento intensivo de perda de peso (apenas dieta e atividade física) (n=24) e grupo cirúrgico (n=20) –

técnica escolhida pelo paciente: banda (5), gastrectomia longitudinal (16) ou BGYR (7).

**Tempo de análise: 6 meses** após a randomização.

**Endpoint:** Remissão de diabetes: Não ter os critérios do ADA para diabetes e não estar usando medicação

**Resultados:** Nenhum paciente do grupo clínico e 13 pacientes do grupo cirúrgico atingiram o *endpoint*. Houve importante redução do peso no grupo cirúrgico (perda 8x maior). A média de HbA1c após 6 meses foi: grupo clínico: 7,8% grupo cirúrgico: 6,2%, havendo diferença significativa entre grupos

**Complicações:** O grupo cirúrgico teve duas hospitalizações no período. Um por desidratação e outro por infecção em ferida operatória.

**Análise crítica:** Estudo com *follow-up* muito curto (6 meses apenas), não sendo possível estabelecer eficácia no longo prazo. Maioria dos pacientes com gastrectomia longitudinal. Eventos adversos não foram estudados de forma ativa. *Endpoint* proposto com o não uso de medicação.<sup>50</sup>

**População do estudo:** Pacientes com DM2 e **IMC entre 30 e 39,9 kg/m<sup>2</sup> e HbA1c ≥8,0%**

**Desenho:** Aberto, randomizado para dois grupos: grupo de tratamento clínico com dois anos de tratamento de mudança de estilo de vida intensiva por dois anos, seguido com tratamento usual (n=59) e grupo cirúrgico associado à mudança de estilo de vida intensiva por dois anos, seguido com tratamento usual (n=60) – BGYR. Destes pacientes **35** do grupo clínico e **36** do grupo cirúrgico apresentavam IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>.

**Tempo de análise: 3 anos** após a randomização.

**Endpoint:** Atingir metas triplas: HbA1c < 7, LDL < 100 e PAS < 130 mmHg. Remissão completa do diabetes foi atingir HbA1c < 6% sem medicação entre 24 e 36 meses

**Resultados:** No grupo clínico 9% atingiu o *endpoint* clínico e 17% no grupo cirúrgico após três anos. Remissão completa do diabetes foi atingida em 17% dos pacientes cirúrgicos e em nenhum do grupo clínico. A melhora do diabetes foi diminuindo com

o tempo de acompanhamento. **Não foram apresentados resultados separados da população com IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>**

**Complicações:** O grupo cirúrgico teve o **dobro de complicações** e eventos adversos durante o acompanhamento.

**Análise crítica:** Estudo com *follow-up* mais longo com proposta de apresentar resultados de cinco anos, que avaliou eventos adversos de forma mais ativa. Houve diminuição de benefício e aumento dos riscos com o seguimento mais prolongado. A conclusão dos três anos de seguimento dos autores na publicação foi:

Benefits of gastric bypass in management of type 2 diabetes are mainly on improved blood glucose, offset by a higher rate of adverse events. Longer follow-up in this and other studies is greatly needed, as it appears that the benefits of surgery may diminish with time.<sup>27</sup>

**População do estudo:** Pacientes com DM2 e **IMC entre 30 e 39,9 kg/m<sup>2</sup>**

**Desenho:** Aberto, randomizado para três grupos: grupo de tratamento clínico com um ano de tratamento de mudança de estilo de vida intensiva, seguido por dois anos com tratamento usual (n=14) Bypass gástrico (n=20) e banda gástrica (n=18). Destes 52 pacientes, **26** tinham IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>. O estudo não cita quantos receberam banda, quantos bypass e tratamento clínico nesse subgrupo de pacientes.

**Tempo de análise:** **3 anos** após a randomização.

**Endpoint:** remissão parcial ou completa do diabetes definido como remissão parcial HbA1c < 6,5 % na ausência de medicações e remissão completa HbA1c < 5,7% na ausência de medicações.

**Resultados:** Qualquer remissão (parcial ou completa) foi vista em 40%, 29% e 0% no grupo Bypass, banda e tratamento clínico. A melhora do diabetes foi diminuindo com o tempo de acompanhamento. Era 60% para bypass no primeiro ano. Houve melhora significativa da HbA1c nos grupos cirúrgicos em relação ao grupo clínico.

**Não foram apresentados resultados separados da população com IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>.**



**Complicações:** Os grupos cirúrgicos tiveram quatro eventos adversos sérios e o grupo clínico não teve nenhum. Os grupos cirúrgicos apresentaram 14 outros eventos adversos e o grupo clínico nenhum.

**Análise crítica:** Estudo com *follow-up* mais longo. Média de IMC da população acima de 35 kg/m<sup>2</sup>. Não há descrição dos resultados no subgrupo de menor peso. Eventos adversos apenas no grupo cirúrgico. Análise de *endpoint* propõe o não uso de medicação o que não faz sentido na comparação com grupo cuja abordagem é receber medicação.<sup>32</sup>

**População do estudo:** Pacientes com DM2 e **IMC entre 30 a 42 kg/m<sup>2</sup>. Média 36 kg/m<sup>2</sup>**

**Desenho:** Aberto, randomizado para dois grupos: grupo de tratamento clínico (n=19) ou Bypass gástrico (n=19). Destes, **seis pacientes** com IMC < 35 no grupo cirúrgico e **sete no clínico**.

**Tempo de análise:** um ano após a randomização.

**Endpoint:** HbA1c < 6,5 % independente do uso de medicação.

**Resultados:** 58% do grupo cirúrgico atingiu o *endpoint* proposto em relação a 16% no grupo clínico. **Número de pacientes abaixo de 35 kg/m<sup>2</sup> muito pequeno, não permitindo analisar essa subpopulação de forma separada.**

**Complicações:** Foram reportados eventos adversos apenas no grupo cirúrgico.

**Análise crítica:** Estudo com *follow-up* de apenas um ano, com número pequeno de pacientes com IMC abaixo de 35 kg/m<sup>2</sup>. Média de IMC da população acima de 35 kg/m<sup>2</sup>. Não há descrição dos resultados no subgrupo de menor peso. Eventos adversos apenas no grupo cirúrgico.<sup>34</sup>

**População do estudo:** HbA1c ≥ 7,0 e IMC entre 27 e 43 kg/m<sup>2</sup>. Média de IMC de 36 kg/m<sup>2</sup>.

**Desenho:** Aberto, randomizado para tratamento clínico intensivo (n=40), bypass (n=48) e gastrectomia vertical (n=49). Destes, **18 no grupo clínico, 13 no bypass e 18 na gastrectomia vertical** tinham IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>

**Tempo de análise:** três anos após a randomização.

**Endpoint:** HbA1c < 6,0% independente do uso de medicações

**Resultados:** atingiram o *endpoint* 5% do grupo clínico, 38% do grupo bypass e 24% no grupo gastrectomia vertical. Resultados de cinco anos apresentados em congresso mostram que o *endpoint* foi de 5% no grupo clínico e 29% no grupo bypass e 23% na gastrectomia, mostrando redução do resultado positivo com o tempo de seguimento. **Não foram apresentados resultados separados do *endpoint* da população com IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>.**

**Complicações:** Houve necessidade de quatro reoperações no primeiro ano nos grupos cirúrgicos. A incidência de eventos adversos foi maior nos grupos cirúrgicos.

**Análise crítica:** Estudo com *follow-up* mais longo, demonstrando menor benefício com o passar dos anos. Grupo cirúrgico com mais eventos adversos. No material suplementar fica claro que a maior redução de IMC foi o maior preditor de remissão do diabetes, e o grupo com IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> apresentava maior redução de IMC.<sup>28</sup>

**População do estudo:** IMC entre 30 e 45 kg/m<sup>2</sup>. Média de IMC de 38 kg/m<sup>2</sup>.

**Desenho:** Aberto, randomizado para tratamento clínico intensivo (n=17) ou bypass (n=15). Destes, **cinco no grupo clínico e seis no bypass** tinham IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>.

**Tempo de análise:** um ano após a randomização.

**Endpoint:** HbA1c < 6,0% sem uso de medicações

**Resultados:** atingiram o *endpoint* 5,9% do grupo clínico e 60% do grupo bypass. Não houve diferença estatística na média de hemoglobina glicada após um ano entre grupo cirúrgico e grupo clínico. **Número de pacientes abaixo de 35 kg/m<sup>2</sup> muito pequeno, não permitindo analisar essa subpopulação de forma separada.**

**Complicações:** Mais hipoglicemias no grupo clínico. Não descreve eventos adversos de forma clara.

**Análise crítica:** Estudo com *follow-up* de apenas um ano. Número de pacientes com IMC abaixo de 35 bastante limitado. Análise de *endpoint* propõe o não uso de medicação o que não faz sentido na comparação com grupo cuja abordagem é receber medicação. Na comparação de HbA1c não houve diferença estatística entre os grupos.

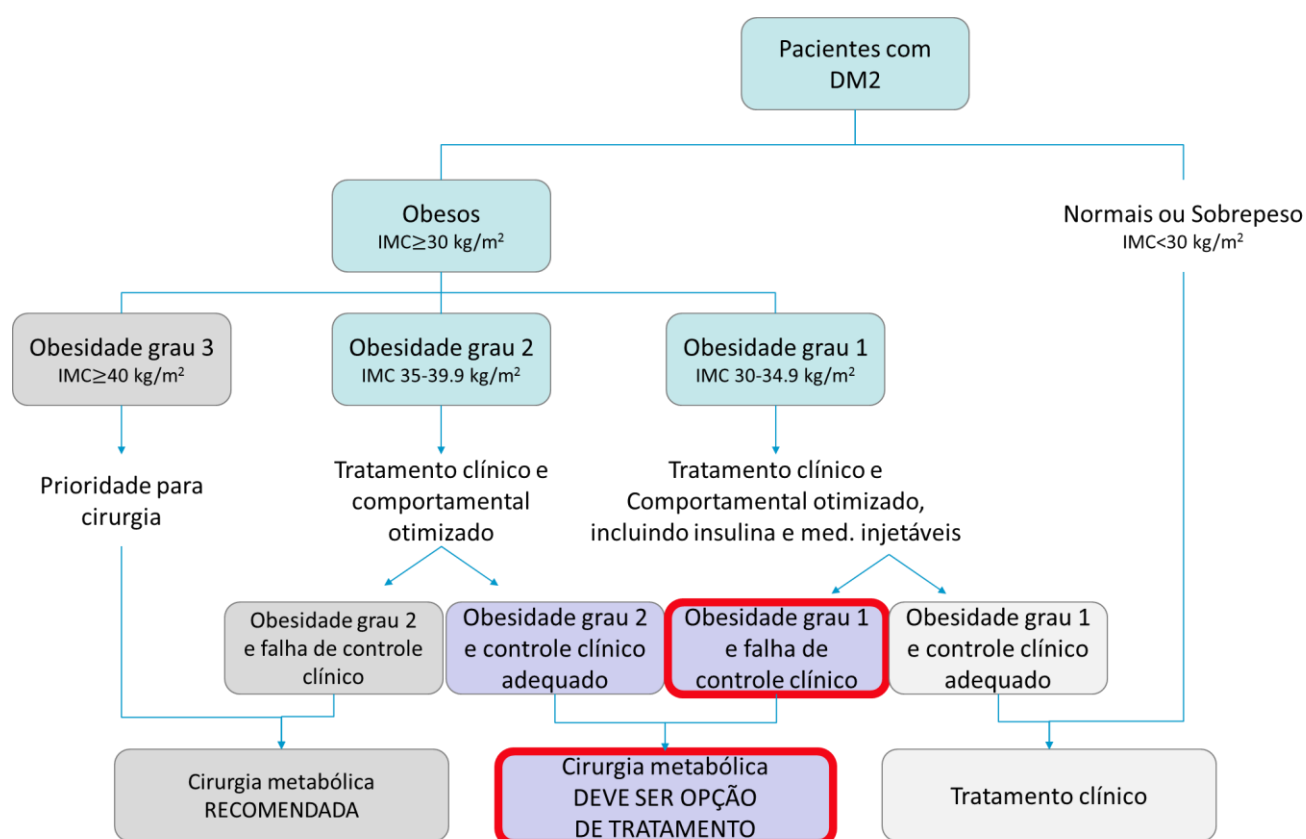
Ao analisar com cautela estes dados, verificamos que o número de pacientes com IMC abaixo de 35 kg/m<sup>2</sup> em cada estudo seguido por mais de dois anos foi **muito pequeno** e que os resultados não são avaliados de forma separada. Os poucos estudos que avaliam preditores de resposta demonstram que a perda de peso é a maior preditora de resposta o que nos permite concluir que pacientes com IMC mais alto tem melhor resposta. Além disso estudos com publicações em anos diferentes mostram que a resposta no controle do diabetes vai reduzindo com o passar do tempo. Poucos estudos avaliam de forma ativa eventos adversos e os estudos que fazem esta análise mostram maior risco nos grupos cirúrgicos. Nenhum estudo teve poder estatístico para avaliar desfechos duros.

Sendo assim, todos os autores em seus trabalhos sempre trazem no seu texto que estudos com população mais numerosa e com maior tempo de seguimento são necessários. Portanto, as sociedades clínicas acreditam que no momento atual não há dados suficientes para a recomendação de cirurgia bariátrica/metabólica para pacientes com IMC menor do que 35 kg/m<sup>2</sup> fora do ambiente acadêmico.

### Anexo 3

## Cirurgia Metabólica em Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) com Índice de Massa Corpórea entre 30 e 34,9 kg/m<sup>2</sup>

**PROPOSTA DE ALGORITMO PARA A INDICAÇÃO DE CIRURGIA METABÓLICA**  
(adaptação das diretrizes para cirurgia metabólica do Diabetes Surgery Summit 2, publicado no *Diabetes Care* em maio de 2016 e apoiado por 49 sociedades médicas mundiais, incluindo a Sociedade Brasileira de Diabetes e Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica.<sup>2</sup>)



## Cirurgia Metabólica – limite de idade para indicação cirúrgica de 30 a 70 anos

A cirurgia metabólica tem indicação para aqueles indivíduos que tenham diabetes do tipo 2 e que não conseguem melhora do controle glicêmico e de outros componentes da síndrome metabólica com o melhor tratamento clínico disponível.

Portanto, diferente do intervalo de idades para a indicação de cirurgia bariátrica, para indicar a cirurgia metabólica é importante evitar as faixas etárias que possa incidir o diabetes do tipo I e o diabetes autoimune do adulto.

De acordo com a literatura, a incidência de diabetes do tipo I é maior na infância, porém casos de adolescentes e adultos jovens são possíveis. No diabetes autoimune do adulto, o pico de incidência é entre 25 e 30 anos<sup>51,52</sup>. Portanto, recomenda-se idade mínima de indicação de cirurgia metabólica a partir de 30 anos.

Em relação ao limite superior de idade, recomenda-se limitar aos 70 anos, sendo que a partir desta faixa etária, a chance de remissão do diabetes do tipo 2 é significativamente menor<sup>2,15,53,54</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017; 40 (Suppl. 1): 1–142. Disponível em: [http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement\\_1.DC1/DC\\_40\\_S1\\_final.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf)
2. Rubino F, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care*. 2016;39(6):861-77.
3. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27.
4. Brasil. Ministério da Saúde. *Vigitel*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016 [citado em 2017 out 18]. Disponível em: <https://goo.gl/CKzXUq>.
5. National Institute for Health and Care Excellence. *Obesity: identification, assessment and management (CG189)*. London: NICE; 2014.
6. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA surgery*. 2014;149(3):275-87.
7. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f5934.
8. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173(1):20-8.
9. Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Asti E, Bandera F, Bonavina L. Long-term effects of bariatric surgery on type 2 diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-

- analysis and meta-regression study with 5-year follow-up. *Obes Surg*. 2015;25(3):397-405.
10. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282(16):1523-9.
  11. International Diabetes Federation. Economic impacts of diabetes. In: International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 4a ed. Bruxelas: IDF; 2009. [citado em 2017 out 18]. Disponível em: <https://goo.gl/awZ1js>.
  12. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033-46.
  13. Jönsson B. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002;45(7):S5-12.
  14. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.
  15. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. *Ann Surg*. 2015;261(3):459-67.
  16. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden A, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014;311(22):2297-304.
  17. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. *Diabetes Care*. 2016; 39(6): 893-901.
  18. Campos J, Ramos A, Szego T, Zilberstein B, Feitosa H, Cohen R. O papel da cirurgia metabólica para tratamento de pacientes com obesidade grau I e diabetes tipo 2 não controlados clinicamente. *ABCD Arq bras cir dig*. 2016;29(Suppl 1):1-1.
  19. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento oficial da sbd, sbem e abeso sobre a cirurgia bariátrica/metabólica. São Paulo: SBD; 2016 [citado em 14 ago 2016]. Disponível em: <https://goo.gl/1iuGfA>.
  20. Busetto L, Dixon J, De Luca M, Shikora S, Pories W, Angrisani L. Bariatric surgery in class I obesity: a position statement from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg*. 2014 Apr;24(4):487-519.
  21. ASMBS Clinical Issues Committee. Bariatric surgery in class I obesity (body mass index 30-35 kg/m<sup>2</sup>). *Surg Obes Relat Dis*. 2013 Jan-Feb;9(1):e1-10.
  22. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011 Jun;28(6):628-42.
  23. Mendes AB, Fittipaldi JA, Neves RC, Chacra AR, Moreira ED Jr. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetol*. 2010 Jun;47(2):137-45.
  24. Müller-Stich BP, Senft JD, Warschkow R, Kenngott HG, Billeter AT, Vit G, et al. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2015 Mar;261(3):421-9.
  25. Murray P, Chune GW, Raghavan VA. Legacy effects from DCCT and UKPDS: what they mean and implications for future diabetes trials. *Curr Atheroscler Rep*. 2010 Nov;12(6):432-9.
  26. Casagrande SS, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36(8):2271-9.
  24. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1597-604.
  27. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, Pierson SK, Eagleton JK, Kalarchian MA, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery vs lifestyle intervention for type 2

- diabetes mellitus treatment: a randomized clinical trial. *JAMA surg* [Internet]. 2015;150(10):931-40 [citado em 2017 out 19]. Disponível em: <https://goo.gl/6iEK2S>.
28. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, Kuzma JN, Stewart SD, Chan CP, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(5):945-53.
  29. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee WJ, Bantle JP, Thomas AJ, Connett JE, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the diabetes surgery study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2015; 3(6):413-22 [citado em 2017 out 19]. Disponível em: <https://goo.gl/tZc4sz>.
  30. Singh RP, Gans R, Kashyap SR, Kirwan JP, Bedi R, Wolski K, et al. Ophthalmic outcomes of bariatric surgery vs. intensive medical therapy on obese patients with diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2014; 63(Suppl 1):A93-4 [citado em 2017 out 19]. Disponível em: <https://goo.gl/4hM1ym>.
  31. Courcoulas AP, Goodpaster BH, Eagleton JK, Belle SH, Kalarchian MA, Lang W, et al. Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *JAMA surg*. 2014;149(7):707-15.
  32. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, Panosian J, Goebel-Fabbri A, Wewalka M, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. *JAMA surg*. 2014;149(7):716-26.
  33. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the diabetes surgery study randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(21):2240-9.
  34. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370(21):2002-13.
  35. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1567-76.
  36. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Briatore L, et al. Effects of gastric bypass on type 2 diabetes in patients with BMI 30 to 35. *Obes surg*. 2014;24(7):1036-43.
  37. Serrot FJ, Dorman RB, Miller CJ, Slusarek B, Sampson B, Sick BT, et al. Comparative effectiveness of bariatric surgery and nonsurgical therapy in adults with type 2 diabetes mellitus and body mass index <35 kg/m<sup>2</sup>. *Surgery*. 2011;150(4):684-91.
  38. Kenngott HG, Clemens G, Gondan M, Senft J, Diener MK, Rudofsky G, et al. DiaSurg 2 trial – surgical vs. medical treatment of insulin-dependent type 2 diabetes mellitus in patients with a body mass index between 26 and 35 kg/m<sup>2</sup>: study protocol of a randomized controlled multicenter trial – DRKS00004550. *Trials*. 2013;14:183.
  39. Aminian A, Andalib A, Khorgami Z, Kashyap SR, Burguera B, Schauer PR, Brethauer SA. A nationwide safety analysis of bariatric surgery in nonseverely obese patients with type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(6):1163-70.
  40. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007;357:753-61.
  41. Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(4):469-75.

42. Campbell J, McGarry LA, Shikora SA, Hale BC, Lee JT, Weinstein MC. Cost-effectiveness of laparoscopic gastric banding and bypass for morbid obesity. *Am J Manag Care*. 2010;16(7):e174-87.
43. Klarenbach S, Padwal R, Wiebe N, Hazel M, Birch D, Manns B, et al. Bariatric surgery for severe obesity: systematic review and economic evaluation. Vancouver: Canadian agency for drugs and technologies in health; 2010 [citado em 2017 out 19]. Disponível em: <https://goo.gl/Xacc26>.
44. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13(41):1-190.
45. Borisenko O, Adam D, Funch-Jensen P, Ahmed AR, Zhang R, Colpan Z, et al. Bariatric surgery can lead to net cost savings to health care systems: results from a comprehensive European decision analytic model. *Obes Surg*. 2015;25(9):1559-68.
46. Keating C, et al. Health-care costs over 15 years after bariatric surgery for patients with different baseline glucose status: results from the Swedish obese subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):855-65.
47. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS Tabnet. Rio de Janeiro: ANS; 2004 [citado em 2016 jul 21]. Disponível em: <https://goo.gl/vN2GAo>.
48. Liang Z, Wu Q, Chen B, Yu P, Zhao H. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(1):50-6.
49. Parikh M, Chung M, Sheth S, McMacken M, Zahra T, Saunders JK, et al. Randomized pilot trial of bariatric surgery versus intensive medical weight management on diabetes remission in type 2 diabetic patients who do NOT meet NIH criteria for surgery and the role of soluble RAGE as a novel biomarker of success. *Ann Surg*. 2014 Oct;260(4):617-22.
50. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Bantle JP, Thomas AJ, Connett JE, Leslie DB, et al. Durability of addition of Roux-en-Y gastric bypass to lifestyle intervention and medical management in achieving primary treatment goals for uncontrolled type 2 diabetes in mild to moderate obesity: a randomized control trial. *Diabetes Care*. 2016 Sep;39(9):1510-8.
51. Schouten R, Japink D, Meesters B, Nelemans PJ, Greve JW. Systematic literature review of reoperations after gastric banding: is a stepwise approach justified? *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(1):99-109.
52. Van Hee RH. Biliopancreatic diversion in the surgical treatment of morbid obesity. *World J Surg*. 2004 May; 28(5):435-44.
53. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009 Mar;122(3):248-56.
54. Holst JJ, Gribble R, Horowitz M, Rayner CK. Roles of the gut in glucose homeostasis. *Diabetes Care*. 2016;39(6):884-92.