

Atualização da Diretriz de
Utilização (DUT) para
cobertura na saúde
suplementar

Gastroplastia (cirurgia bariátrica) por Videolaparoscopia ou por via Laparotômica



Diabetes

Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e
Metabólica

São Paulo, 18 de abril de 2019

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	3
MANEJO DA DM2 EM PACIENTES OBESOS	4
OBJETIVOS	9
REVISÃO SISTEMÁTICA: CIRURGIA BARIÁTRICA	10
TÍTULO	10
INTRODUÇÃO.....	10
MÉTODOS	12
ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS	12
BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA	13
SELEÇÃO DE ARTIGOS E COLETA DE DADOS	14
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	15
ANÁLISE DOS DADOS.....	15
RESULTADOS.....	16
CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	17
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	20
RESULTADOS DOS DESFECHOS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	23
DIABETES SURGERY STUDY – PACIENTES COM IMC MÉDIO ≤ 35 KG/M ²	33
EVIDÊNCIAS COMPLEMENTARES	35
DADOS DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS	35
ESTUDO GATEWAY	36
DISCUSSÃO	36
REVISÃO SISTEMÁTICA: CUSTOS	39
TÍTULO	39
OBJETIVO	39
METODOLOGIA.....	39
BASE DE DADOS.....	39
ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	39
SELEÇÃO E AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS.....	42
ANÁLISE DOS DADOS.....	42
RESULTADOS.....	43
REFERÊNCIAS	70

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.¹⁻⁴

Comorbidades associadas à obesidade, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, resultam num elevado risco cardiovascular, aumentando o impacto na qualidade de vida. Os resultados da cirurgia bariátrica com essas comorbidades demonstram benefícios consistentes e significativos no controle ou remissão das mesmas.¹

No Brasil, 31% das mortes totais tiveram causa cardiovascular e 6% por cento das mortes totais foram causadas por diabetes. A diabetes acomete aproximadamente 14.3 milhões de pessoas no Brasil, podendo atingir cerca de 23.3 milhões de pessoas em 2040.

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. O gasto per capita anual com diabetes no Brasil é de USD 1.527⁵ e 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 DM2.⁶

A composição das despesas assistenciais com DM2 também é preocupante, uma vez que aproximadamente 50% dessas despesas estão relacionadas a admissões hospitalares.^{7,8} 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.⁹

MANEJO DA DM2 EM PACIENTES OBESOS

Segundo a recomendação da *American Diabetes Association* (ADA), o manejo da obesidade auxilia de duas maneiras: (i) atrasar a progressão da pré-diabetes para diabetes tipo 2; (ii) auxiliar no tratamento da diabetes tipo 2¹⁰.

O impacto clínico e econômico do diabetes pode ser reduzido por meio de uma conduta clínica que mantenha o bom controle glicêmico do paciente, geralmente definido pelo teste de hemoglobina glicada total (HbA1c) <7%. Pacientes diabéticos com bom controle glicêmico reduzem significativamente as complicações relacionadas ao diabetes¹¹. Evidências mostram que, para cada redução de 1% na HbA1c, há uma redução de risco de 21% para mortes, 14% para infarto do miocárdio e 37% para complicações microvasculares¹²⁻¹⁴. Uma alteração nas concentrações de HbA1c de 7,0% em comparação com 7,9% resulta em 12% menor risco de qualquer complicação atribuível ao diabetes¹⁵.

O estudo UKPDS¹⁶ mostra que, para cada ponto percentual reduzido na HbA1c, observou-se:

- Redução de 35% no risco de complicações microvasculares
- Redução de 25% no risco de mortes relacionadas ao diabetes
- Redução de 18% no infarto do miocárdio fatal e não fatal combinados
- Redução de 7% na mortalidade por todas as causas

Da mesma forma, outro estudo¹⁷ mostra que, para cada ponto percentual aumentado na HbA1c, observou-se:

- Duas vezes maior risco de retinopatia
- Aumento de 80% no risco de nefropatia

Embora o tratamento medicamentoso seja parte significativa do tratamento da DM2, em geral, o tratamento medicamentoso da obesidade apresenta eficácia modesta, efeitos adversos, ganho de peso e baixa aderência farmacológica por parte dos pacientes. Uma revisão sistemática de 2016, mostra que as taxas de aderência ao medicamento de controle podem ser tão baixas quanto 33%.¹⁸

No Brasil, a aderência aos hipoglicemiantes orais pode ser tão baixa quanto 17%, caso não haja intervenções adicionais que proporcionem a aderência ao tratamento¹⁹. Assim, somente 40% dos pacientes com DM2 atingem a meta de controle glicêmico, sem remissão parcial ou total da doença. Desses, 50% apresentam algum tipo de complicação decorrente dessa falta de controle²⁰.

Com a redução no risco de complicações, o controle glicêmico do paciente diabético também resulta em menor impacto econômico. Um estudo econômico indica que um aumento de 1% na HbA1c pode levar a um aumento de 6,0% (USD 445) e 4,4% (USD 250) nos custos médicos relacionados ao diabetes tipo 1 e 2, respectivamente²¹. Durante um período de três anos, um aumento de HbA1c de 6% para 10% pode resultar em um aumento de 36% nas taxas de assistência médica²². Um estudo avaliou que, o custo médio de taxas hospitalares de pacientes com bom controle glicêmico foi de USD 970 e de USD 3,040 para pacientes descontrolados²³. Em pacientes com complicações relacionadas à diabetes de longo prazo, a diferença nos custos é ainda mais marcante, pacientes com HbA1c <8% incorreram encargos médicos de US \$ 2.610 em comparação com US \$ 8.320 para aqueles com HbA1c superior a > 10%²⁴.

Por essas razões, a cirurgia bariátrica passou a ser estudada como alternativa no controle da DM2. 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%.²⁵ Em estudos de seguimento mais longo, como o SOS,²⁶ 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%.²⁶

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.²⁷

O resultado destes avanços tem alterado as diretrizes de indicação da cirurgia bariátrica no mundo todo. Conforme tabela abaixo, a recomendação da ADA para o tratamento do diabetes tipo 2 em pacientes com sobrepeso e obesos se inicia com dieta, atividade física e psicoterapia. A indicação de medicamentos é recomendada para pacientes com IMC a partir de 27 Kg/m² e a cirurgia bariátrica passa a ter indicação complementar para pacientes com IMC a partir de 30 Kg/m²¹⁰.

Tabela 1. Recomendação de tratamento da *American Diabetes Association*¹⁰

Treatment	BMI category (kg/m ²)				
	23.0* or 25.0–26.9	27.0–29.9	27.5* or 30.0–34.9	35.0–39.9	≥40
Diet, physical activity, and behavioral therapy	†	†	†	†	†
Pharmacotherapy		†	†	†	†
Metabolic surgery			†	†	†

*Cutoff points for Asian American individuals.
†Treatment may be indicated for selected motivated patients.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido também recomenda a cirurgia bariátrica para tratamento do diabetes mellitus tipo 2 em pacientes obesos.²⁸

- Oferecer acesso rápido para avaliação de pertinência da cirurgia bariátrica em pacientes com IMC de 35 ou mais com recente diagnóstico de diabetes tipo 2, desde que estejam recebendo ou irão receber avaliação de um serviço *tier 3* (programa de gerenciamento de peso).
- Considerar avaliação para cirurgia bariátrica em pessoas com IMC entre 30 e 34.9 kg/m² com recente diagnóstico de diabetes tipo 2, desde que estejam recebendo ou irão receber avaliação de um serviço *tier 3* (programa de gerenciamento de peso).
- Considerar avaliação para cirurgia bariátrica em pessoas de origem asiática com recente diagnóstico de diabetes tipo 2, com IMC mais baixo que outras populações, desde que estejam recebendo ou irão receber avaliação de um serviço *tier 3* (programa de gerenciamento de peso).

Em dezembro de 2017, o Conselho Federal de Medicina, por meio da Resolução 2172/17²⁹, passa a reconhecer a cirurgia metabólica para o tratamento de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, com IMC entre 30 kg/m² e 34,9 kg/m², sem resposta ao tratamento clínico convencional, como técnica não experimental de alto risco e complexidade.

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/m² e 34,9 kg/m² e inadequado controle do quadro de hiperglicemia, mesmo após otimização do tratamento clínico e mudança do estilo de vida.³⁰

Também 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/m² e 35 kg/m²).³¹

Em 2014, o *position statement* da *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders* (IFSO)³² já recomendava que a cirurgia bariátrica/metabólica deve ser oferecida para pacientes diabéticos não controlados com IMC entre 30 kg/m² e 35 kg/m² 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 2013,³³ sendo que ambas consideram como arbitrária a indicação anterior baseada no IMC mínimo de 35 kg/m².

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/m² com diabetes não controlado apesar de tratamento medicamentoso otimizado, principalmente na presença de outros fatores de risco maiores para doença cardiovascular.³⁴

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. 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.³⁵⁻³⁷ 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%.³⁸ 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.³⁶

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.

OBJETIVOS

- Apresentar evidências, por meio de revisão sistemática, da efetividade da cirurgia bariátrica/metabólica para os pacientes com DMII e doenças associadas, com metodologia de avaliação rigorosa, como HAS e dislipidemia em pacientes com baixo IMC, incluindo pacientes com IMC entre 30 kg/m² a 35 kg/m².
- Fazer metanálise dos dados de efetividade da cirurgia bariátrica/metabólica para pacientes com DM2 e doenças associadas, como HAS e dislipidemia, em pacientes com baixo IMC, incluindo os pacientes com IMC entre 30 kg/m² e 35 kg/m².
- Realizar estudos de custo-efetividade e de impacto orçamentário, conforme diretrizes do Ministério da Saúde, utilizando dados de custos da saúde suplementar, definidos por meio de revisão sistemática específica.

REVISÃO SISTEMÁTICA: CIRURGIA BARIÁTRICA

TÍTULO

Avaliação da efetividade da cirurgia bariátrica, realizada pela técnica de bypass gástrico em Y de Roux, em pacientes com diabetes e IMC abaixo de 35: revisão sistemática e metanálise.

INTRODUÇÃO

A cirurgia bariátrica em pacientes com diabetes do tipo 2 (DM2) foi inicialmente estudada em pacientes com IMC acima de 35 kg/m², subgrupo para o qual é indicada como opção terapêutica no Brasil há vários anos, conforme portaria do Ministério da Saúde. Entre seus potenciais benefícios, estão, além da redução do IMC, a diminuição de níveis glicêmicos (podendo inclusive levar à remissão de diabetes), pressóricos e lipídicos, e redução de eventos cardiovasculares.³⁹

Mais recentemente, a cirurgia bariátrica começou a ser testada em pacientes com diabetes e IMC entre 30 e 35 kg/m². Uma revisão sistemática publicada por Stich et al., 2015³⁶ verificou que, na comparação com o grupo controle, a cirurgia bariátrica acarretava um *odds ratio* (OR) de aproximadamente 14 no atingimento de remissão de diabetes, OR = 7,96 no controle glicêmico, redução de hemoglobina glicada (HbA1c) de 1,4%, OR = 0,25 para hipertensão, OR = 0,21 para dislipidemia. Porém, essas análises apresentam algumas limitações:

- Foram agrupados os dados de ensaios clínicos e estudos observacionais, o que não é encorajado por recomendações sobre revisão sistemática e metanálise;
- As análises de hipertensão e dislipidemia foram feitas comparando as proporções destas comorbidades ao final do estudo. Porém, este procedimento é passível de crítica, uma vez que no início do estudo (isto é, antes da randomização) já haviam diferenças nas prevalências dessas comorbidades (eventualmente uma diferença absoluta de 20%), o que por si só poderia responder pelas diferenças vistas ao final;
- Igualmente, os valores de HbA1c eram pouco equilibrados no início do estudo entre os grupos, não sendo indicado metanalisar os valores finais sem levar em consideração esta assimetria na linha de base.

Em 2017, Cohen et al.⁴⁰, publicaram uma atualização da revisão sistemática de Stich et al., 2015³⁶, incluindo apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs), em um subgrupo mais restrito, considerando a seguinte questão PICOT:

- P – IMC médio <40 kg/m², com inclusão de pacientes com IMC <35kg/m², e com pequena proporção de pacientes asiáticos.
- I – *Bypass* gástrico.
- C – Grupo controle sem cirurgia.
- O – Desfechos metabólicos e comorbidades/complicações associadas ao diabetes.
- T – Ensaios clínicos randomizados.

Cohen et al., 2017⁴⁰ embasaram suas estratégias de busca no estudo de Stich. Foram conduzidas buscas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane *Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) por estudos indexados a partir de 2014 até fevereiro de 2017. Nesta atualização foram identificados 1.205 registros, além de 14 registros identificados na revisão de Stich et al., 2015³⁶. Após exclusão de duplicatas e seleção de títulos e resumos, 66 estudos foram avaliados em texto completo, sendo incluídos 5 ECRs, descritos em 9 publicações. Foram conduzidas metanálises para os desfechos de remissão parcial/total de diabetes, redução dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), redução dos níveis de colesterol total e pressão arterial sistólica (PAS), aumento nos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) para seguimento em um ano e no maior seguimento disponível nos estudos (variando de um a três anos).

Em conhecimento da previsão de publicações recentes com seguimentos prolongados dos estudos incluídos nas metanálises supracitadas, fez-se necessária a condução de uma revisão sistemática atualizada sobre o tema, a fim de verificarem-se os efeitos da cirurgia bariátrica, realizada pela técnica de *bypass* gástrico em Y de Roux em comparação com controle sem cirurgia em pacientes com diabetes e IMC abaixo de 35 kg/m².

MÉTODOS

ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

Os critérios de elegibilidade foram os mesmos da revisão de Cohen et al., 2017⁴⁰, sendo baseados na pergunta PICOT descrita previamente. Cientes da evidência disponível sobre o assunto, o critério quanto aos pacientes incluídos foi flexibilizado. Os pacientes deveriam ter um IMC médio abaixo de 40 kg/m², tendo incluído obrigatoriamente alguns pacientes com IMC <35 kg/m², e ter origem asiática em pequena proporção (no máximo 30%). A cirurgia realizada deveria ter sido o bypass gástrico em Y de Roux na maioria dos pacientes (no mínimo em 70% dos mesmos), e o grupo controle não poderia ter a cirurgia como uma estratégia programada. Além disto, para ser elegível, o estudo deveria apresentar ao menos um dentre os seguintes desfechos:

- Remissão parcial e/ou total de diabetes (com descrição do critério utilizado);
- 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 [CT]).

Estudos com tempo de seguimento menores do que 6 meses e com um 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 apresentassem ao menos uma análise de subgrupo com os critérios de IMC semelhantes aos apresentados acima, este subgrupo era passível de inclusão na presente revisão sistemática.

Para ser incluído nos cálculos de metanálise, o estudo deveria ser um ensaio clínico; porém, também estudos observacionais sobre o tema (desde que satisfizessem os demais quesitos da pergunta PICOT) foram considerados à parte, sendo incluídos como evidência complementar.

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) e Cochrane *Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL - acessada via Wiley). As buscas foram realizadas em 20/12/2018.

A estratégia de busca utilizada nas bases de dados foi idêntica à realizada por Cohen et al., 2017⁴⁰, com exceção do termo de cirurgia bariátrica para o qual foi incluído o MeSH do mesmo para maior sensibilidade na Cochrane CENTRAL. Digno de nota, Cohen et al., 2017⁴⁰ foi uma adaptação da estratégia de Stich et al., 2015³⁶, incluindo um MeSH para diabetes e removendo os termos referentes a tipos de cirurgia que não eram alvo do presente trabalho foram retirados das estratégias para as bases da Cochrane CENTRAL e Embase. A busca foi conduzida com restrição de data de publicação para estudos publicados a partir de 2017 (exceto no PubMed, onde é possível colocar também o mês, sendo feita busca a partir de fevereiro de 2017, que era o limite de tempo de busca de Cohen et al. ⁴⁰), mas não foram adotadas restrições de linguagem. A Tabela 2, abaixo, contém o detalhamento das três estratégias de busca:

Tabela 2. Estratégias de busca para as bases de dados eletrônicas

Medline (via PubMed)	
#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 fevereiro de 2017
#6	#5 NOT (animal[Title/Abstract] OR rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract] OR review OR comment OR letter)
Embase	
#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 2017
#6	#5 NOT ('animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'nonhuman'/de)
Cochrane CENTRAL	
#1	MeSH descriptor: [Bariatric Surgery] explode all trees OR ("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 2017

SELEÇÃO DE ARTIGOS E COLETA DE DADOS

A seleção de artigos foi feita por apenas um revisor, que inicialmente fez o *screening* dos títulos e resumos, prosseguindo para a leitura do texto completo dos artigos potencialmente elegíveis. Além disto, o revisor também reavaliou todos os artigos incluídos por Cohen et al., 2017⁴⁰ no tocante aos critérios de elegibilidade do presente trabalho. Os dados coletados foram, para desfechos categóricos, o número de eventos e N total do estudo. Para desfechos contínuos, como havia considerável diferença entre os dois grupos na linha de base, foi coletado o delta das variáveis (isso é, variação entre valor final e inicial), com o seu respectivo desvio padrão. Caso não fosse fornecido o desvio padrão do delta, foi feita imputação com a média aritmética dos estudos que forneceram tal desvio. Os dados foram coletados pela mesma pessoa que fez o processo de seleção de artigos. Tanto a seleção como a extração dos dados foram conferidas por um segundo revisor.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A qualidade metodológica de ECR incluídos foi avaliada considerando os itens da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés: geração de sequência aleatória, sigilo da lista de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, dados incompletos de desfecho, relato seletivo de desfecho e outras fontes de vieses. Foram considerados como outras fontes de vieses: interrupção precoce por benefício e assimetria das características prognósticas basais entre os grupos. Também foi calculada a proporção de perdas e exclusões em 12, 36 e 60 meses. O julgamento foi categorizado como risco de viés baixo, alto ou incerto⁴¹. Adicionalmente foi estimada a proporção de perdas e exclusões em 12, 36 e 60 meses.

Além disto, a qualidade da evidência para cada desfecho nos seguimentos mais longos metanalisados, no caso, 36 e 60 meses, foi avaliada através do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O sistema GRADE avalia a qualidade da evidência, considerando cinco critérios para rebaixar a qualidade da evidência (risco de viés, inconsistência, imprecisão, evidência indireta e viés de publicação) e três critérios para elevar a qualidade da evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais). O cegamento dos pacientes e profissionais envolvidos no cuidado dos mesmos não foi considerado na avaliação da qualidade da evidência, pois inexoravelmente ambos os indivíduos não poderiam ser cegados, uma vez que o estudo era de intervenção cirúrgica. A avaliação de qualidade metodológica também foi realizada por apenas um revisor e conferida por um segundo revisor.

ANÁLISE DOS DADOS

A medida de efeito para análise dos desfechos categóricos foi o risco relativo (RR). A heterogeneidade foi avaliada pelo teste de inconsistência 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 - MD*), onde a escolha por modelo de efeitos fixos ou randômicos seguiu a mesma descrição acima.

Foram conduzidas três análises: dados do seguimento de 12, 36 e 60 meses. Como o número de estudos encontrados foi pequeno (vide seção de Resultados, abaixo), não foram empregadas técnicas de meta-regressão ou análises de subgrupos, em caso de heterogeneidade elevada, tampouco análise de viés de publicação. Todas as análises foram conduzidas no software *Review Manager* versão 5.3.

Resultados de desfechos em outros tempos de seguimento foram analisados descritivamente. Além disto, considerando a população alvo desta revisão sistemática, publicações incluídas que tenham população com média de IMC ≤ 35 kg/m² foram descritas de maneira mais detalhada.

RESULTADOS

A Figura 1. resume o processo de seleção dos estudos. No total, foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados, os quais são descritos em 14 publicações diferentes, cinco publicações primárias com dados de seguimento em 12 meses⁴²⁻⁴⁶, seis publicações com dados de seguimento de 24 meses ou mais⁴⁷⁻⁵⁴ e uma análise post-hoc⁵⁵. Também foi localizado um estudo em andamento, o qual arrolou apenas pacientes com IMC entre 26 e 35 kg/m² (N = 400) e os randomizou para bypass ou grupo controle, com plano de acompanhamento por 8 anos⁵⁶. Esse estudo, porém, foi localizado apenas como protocolo, publicado em 2013. Em busca tanto em portais como PubMed e Embase, assim como busca livre no Google, e na base de ensaios clínicos onde o protocolo está registrado, não foi localizada nenhuma informação entre 2013 e 2019 sobre esse estudo, o que coloca em dúvida se o mesmo de fato está sendo realizado.

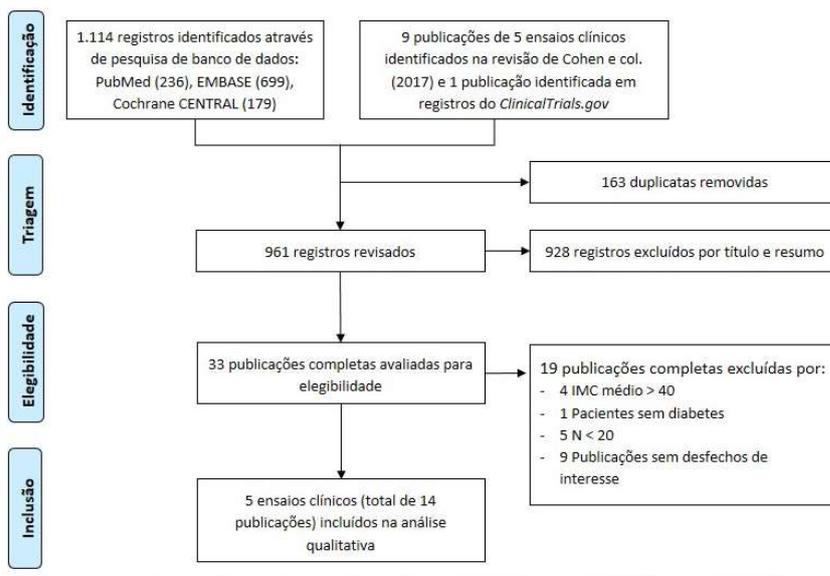


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Na Tabela 3. estão descritas as características de cada estudo incluído nesta revisão. Como podemos ver, os ensaios clínicos incluídos: tiveram seguimento variando entre 12 e 60 meses; foram conduzidos quase que exclusivamente nos Estados Unidos da América; utilizaram predominantemente valores de 6% e 6,5% para remissão completa e parcial de diabetes, respectivamente; incluíram mais mulheres, cujo tempo médio de diabetes variou entre 6 e 10 anos; e tinham IMC usualmente um pouco acima de 35 kg/m², em média. Dentre os 5 estudos, o “*Diabetes Surgery Study*” (DSS), primeiramente publicado por Ikramudin et al., 2013⁴³ é o que apresenta a população mais próxima da visada na presente proposta de incorporação, uma vez que a média de IMC estava abaixo de 35 kg/m². A HbA1c dos pacientes era elevada, oscilando entre 7,5 e 9,6%, com níveis pressóricos e lipídicos dentro ou próximos da normalidade.

Tabela 3. Características dos ensaios clínicos incluídos

Estudo	1ª publicação (ano)	Uni- vs multicentrico	Países	Tempo de seguimento das publicações (meses)	Critério remissão completa DM2	Critério remissão parcial DM2	Idade (anos)	IMC (kg/m ²)	Proporção de mulheres
CROSSROADS ⁴²	Cummings et al. (2016) ⁴²	Multicêntrico	EUA	12	HbA1c <6%, sem uso de medicações	HbA1c <6,5%, sem uso de medicações	53	37,7	69%
DSS ^{43,47-49}	Ikramuddin et al. (2013) ⁴³	Multicêntrico	EUA/ Taiwan	12, 24 e 60	HbA1c <6%, sem uso de medicações por 12 meses	HbA1c <6,5%, sem uso de medicações por 12 meses	49	34,6	60%
SLIMM-T2D ^{44,50}	Halperin et al. (2014) ⁴⁴	Unicêntrico	EUA	12 e 36	-	HbA1c < 6,5%, GJ < 126, podendo estar com medicação‡	52	36,3	60%
STAMPEDE ^{45,51-53}	Schauer et al. (2012) ⁴⁵	Unicêntrico	EUA	12, 36 e 60	HbA1c <6%, sem uso de medicações	HbA1c <6,5%, sem uso de medicações*	49	36,9	60%
TRIABETES ^{46,54}	Corcoulas et al. (2014) ⁴⁶	Unicêntrico	EUA	12 e 36	HbA1c <5,7%, sem uso de medicações	HbA1c <6,5%, sem uso de medicações	47	35,6	81%

Nota: 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, DM2: diabetes mellitus do tipo 2. ‡ Considerando que este estudo utilizou um ponto de corte diferente dos demais para remissão parcial, o mesmo não foi metanalisado com os outros estudos, em um ano, os quais utilizaram o mesmo critério. Em três anos, o estudo apresenta o número de participantes sem uso de medicação e, portanto foi incluído nesta análise. *Dados apresentados utilizando esse critério no seguimento de 3 e 60 meses. **Dados recuperados da revisão sistemática de Stich.

Tabela 3. Continuação

Estudo	Tempo de DM2 (anos)	HbA1c (% médio)	Prevalência de HAS	PAS (mmHg)	Prevalência de dislipidemia	CT (mg/dL)	HDL (mg/dL)	N inicial bypass	N inicial controle	N inicial bypass IMC < 35	N inicial controle IMC < 35
CROSSROADS ⁴²	8,8	7,5	-	124,5	84%	169,7	42,9	15	17	5	6
DSS ^{43,47-49}	9	9,6	71%**	129,5	67%**	185,5	41,5	60	60	36	35
SLIMM-T2D ^{44,50}	10,4	8,5	-	128,2	-	161,4	42,0	22	21	6	7
STAMPEDE ^{45,51-53}	8,6	9,1	65%	135	86%	181,8	47,3	50	50	14	19
TRIABETES ^{46,54}	6,6	7,8	60%	135,7	62%	190,0	43,0	24	23	NI	NI

Nota: 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, DM2: diabetes mellitus do tipo 2. † Considerando que este estudo utilizou um ponto de corte diferente dos demais para remissão parcial, o mesmo não foi metanalisado com os outros estudos, os quais utilizaram o mesmo critério. *Dados apresentados utilizando esse critério apenas no seguimento de 36 meses. **Dados recuperados da revisão sistemática de Stich.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação da qualidade metodológica aponta um baixo risco de viés em todos os estudos quanto à geração de sequência aleatória e em 80% dos estudos para alocação sigilosa. Apenas o estudo de TRIABETES^{46,54}, primeiramente descrito por Corcoulas et al. (2014)⁴⁶ não apresentou descrição suficiente para julgamento deste critério. Dois estudos (40%) apresentaram baixo risco de viés para cegamento de avaliadores de desfechos. Outros dois (40%) apresentaram alto risco de viés e um não apresentou informações suficientes para julgamento, embora, considerando a objetividade dos desfechos de interesse, este não foi considerado um quesito tão importante.

Todos os estudos avaliados apresentaram alto risco de viés para dados incompletos de desfechos. O estudo CROSSROADS⁴² reporta a saída de 11 participantes logo após a randomização, sendo oito destes no grupo que receberia o bypass, apontando uma assimetria nas perdas, sendo conduzida uma análise por ITT modificada. Similarmente, o estudo SLIMM-T2D^{44,50} conduziu análise por ITT modificada, com ausência de 5 sujeitos que haviam sido randomizados. O estudo DSS apresenta análise por ITT em sua primeira publicação⁴³, entretanto, nas publicações em 2 e 36 meses de seguimento foi conduzida ITT modificada^{47,48} e na publicação com o seguimento final planejado (60 meses), não foram incluídos os participantes com perda de dados de seguimento no primeiro ano⁴⁹. O estudo TRIABETES, embora não tenha sido sua análise principal, conduziu análise por ITT na sua publicação em 12 meses de seguimento⁴⁶, disponibilizando-a em material suplementar, porém, na sua publicação com seguimento em 36 meses apenas ITT modificada foi apresentada⁵⁴. O estudo STAMPEDE não conduziu suas análises por ITT em nenhuma de suas publicações.

Nota-se que trabalhos com múltiplas publicações (o que é o caso de 80% dos estudos) apresentam inconsistências de algumas informações. A proporção de perdas em um ano relatada para o estudo TRIABETES não é a mesma nas suas duas publicações^{46,54}, o mesmo acontecendo com as publicações do estudo DSS^{43,47-49} e do estudo SLIMM-T2D^{44,50}. Além disso, as publicações dos estudos TRIABETES e DSS relatam que fizeram imputação múltipla de dados contínuos para repor as perdas, mas as informações sobre isso não são completas. Para desfechos categóricos, no estudo TRIABETES assumiu-se que todos os pacientes perdidos não obtiveram o desfecho favorável (como remissão de diabetes, por exemplo), sem apresentar os resultados sem a inclusão de perdas. Porém,

este procedimento foi feito apenas no seguimento de um ano⁴⁶, não ficando claro o que foi feito na análise em três anos de seguimento⁵⁴.

Quanto ao relato seletivo de desfechos, três estudos apresentaram risco de viés incerto. O protocolo registrado no *ClinicalTrials.gov* para o estudo CROSSROADS não apresenta claramente os desfechos determinados⁴². O estudo SLIMM-T2D tem publicação de dados de seguimento em 36 meses⁵⁰, porém seu protocolo registrado no *ClinicalTrials.gov* previa apenas desfechos avaliados em 12 meses. O estudo DSS não apresenta os desfechos de remissão completa e parcial de diabetes em sua publicação em 12 meses⁴³, mas apresenta nas posteriores. Na publicação em 24 meses⁴⁷ e nas seguintes^{47,49} os autores apontam que estes desfechos são exploratórios, não sendo previamente planejados em seu protocolo.

Há uma diferença nos dados reportados para o estudo DSS, especialmente para remissão de diabetes em 12 meses. Na publicação de 12 meses de seguimento, tais dados não são apresentados. Na publicação de 24 meses de seguimento, tais dados também foram relatados no período de 12 meses. Diferentemente de outros estudos, este foi o único (a despeito de ter a maior amostra dentre todos os incluídos) onde o *bypass* teve 0 casos tanto de remissão tanto parcial como total de diabetes em 12 meses. Nas publicações de seguimento em 3 e 60 meses, por outro lado, o resultado de remissão completa em 12 meses está reportado como “não se aplica”. Considerando o critério de remissão parcial e total utilizado (disposto na Tabela 3), é possível assumir que o desfecho em 12 meses não poderia efetivamente ser avaliado.

Os estudos CROSSROADS e TRIABETES foram avaliados com alto risco de viés por apresentarem assimetria em termos de características basais dos participantes – 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. A Tabela 4, na sequência, apresenta a avaliação para os outros vieses e a porcentagem de perdas e exclusões de acordo com o tempo de seguimento.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
CROSSROADS (Cummings et al., 2016)	+	+	+	-	?	-
DSS (Ikramuddin et al., 2018)	+	+	+	-	?	+
SLIMM-T2D (Simonson et al., 2018)	+	+	?	-	?	+
STAMPEDE (Schauer et al., 2017)	+	+	-	-	+	+
TRIABETES (Courcoulas et al., 2015)	+	?	-	-	+	-

Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos

Tabela 4. Informações adicionais sobre risco de viés dos estudos incluídos.

	Interrupção precoce por benefício	Assimetria das características prognósticas basais	
CROSSROADS ⁴²	Não	Grande (tempo DM2), favorecendo controle	25,6% em 12 meses
DSS ^{43,47-49}	Não	Pequeno (PAS, CT, % de uso de insulina), % de uso de insulina favorecendo controle e demais, by-pass	5,8% em 12 meses, 17,5% em 36 meses e 18,3% em 60 meses
SLIMM-T2D ^{44,50}	Não	Moderado (sexo, raça, PAS, % uso insulina), favorecendo controle	16,2% em 12 meses e 34,9% em 36 meses
STAMPEDE ^{45,51-53}	Não	Moderado (a assimetria é nas perdas: quase 20% no grupo controle e 0% no bypass)	6,7% em 12 meses, 8,7% em 36 meses e 10,7% em 60 meses
TRIABETES ^{46,54}	Não	Grande (HAS, tempo T2D, HbA1c), favorecendo grupo controle	18% em 12 meses e 32% em 36 meses

Nota: CT = colesterol total, HAS = hipertensão, HbA1c - hemoglobina glicada, PAS = pressão arterial sistólica, T2D: diabetes mellitus do tipo 2.

RESULTADOS DOS DESFECHOS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Os desfechos analisados por metanálise são apresentados nas Figura 1 a 18. É importante que se atente para os estudos incluídos em cada um dos cortes temporais (12, 36 e 60 meses), pois eventualmente as diferenças vistas nesses momentos deve-se mais à diferença dos estudos incluídos em cada análise do que real diferença no desfecho em tempos distintos.

REMISSÃO COMPLETA

As metanálises para os seguimentos em 12, 36 e 60 meses apontam um benefício significativo e potencialmente expressivo da remissão completa de diabetes por meio do bypass. No seguimento em 12 meses o RR é de 16,75 (IC95%: 4,04 a 69,20), mantendo-se elevado na análise em 36 meses (RR: 17,35, IC95%: 3,36 a 89,53) e 60 meses (RR: 14,39, IC95%: 2,00 a 103,78). Ainda que os IC95% sejam imprecisos, o seu intervalo inferior já confere um risco relativo elevado, acima de 2 em todos os seguimentos. Vale ressaltar que há uma rigorosidade maior no critério de remissão estabelecido no estudo DSS, incluído nas análises em 36 e 60 meses. A evidência disponível foi considerada como tendo alta qualidade em ambos os seguimentos avaliados (36 e 60 meses) (Tabela 5).

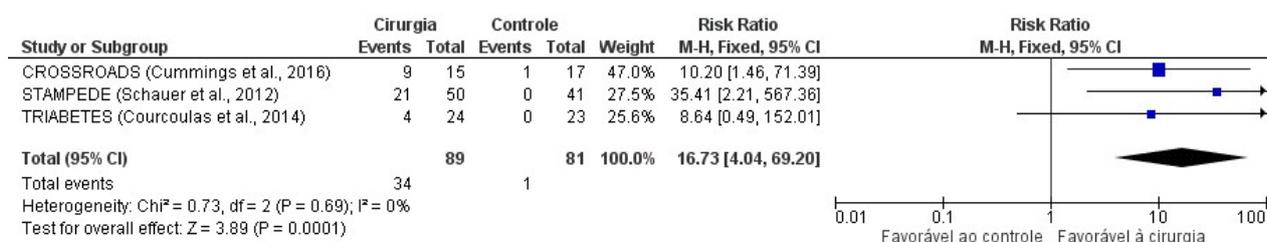


Figura 3. Metanálise de remissão completa de diabetes, seguimento de um ano.

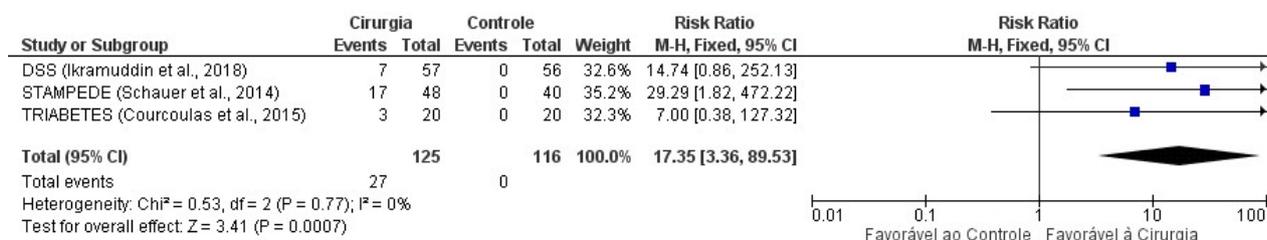


Figura 4. Metanálise de remissão completa de diabetes, seguimento de três anos.

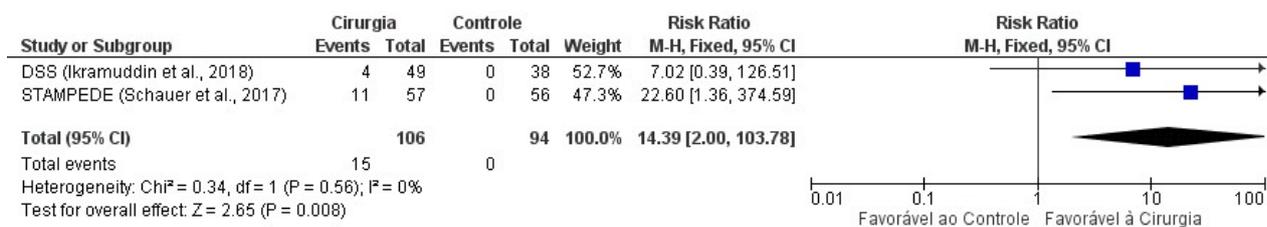


Figura 1. Metanálise de remissão completa de diabetes, seguimento de cinco anos

REMISSÃO PARCIAL DE DIABETES

As metanálises para remissão parcial de diabetes apontam um resultado bastante expressivo, com RR de 15,06 em 12 meses, 27,73 em 36 meses e 22,22 em 60 meses. Embora também com IC95% impreciso, seu intervalo inferior aponta um RR bastante elevado, acima de três, em todos os tempos de seguimento. A qualidade da evidência foi avaliada como alta em ambos os seguimentos avaliados (Tabela 5).

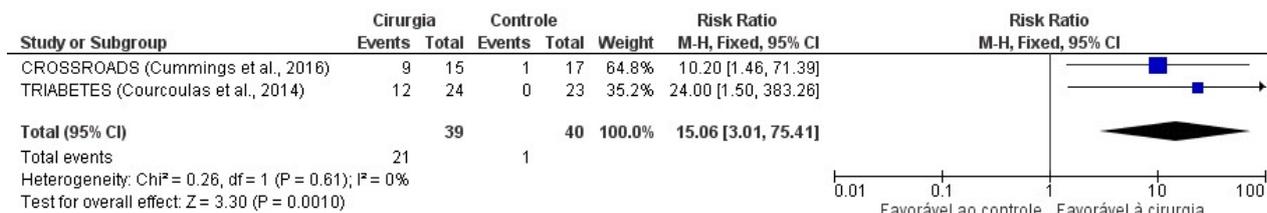


Figura 2. Metanálise de remissão parcial de diabetes, seguimento de um ano.

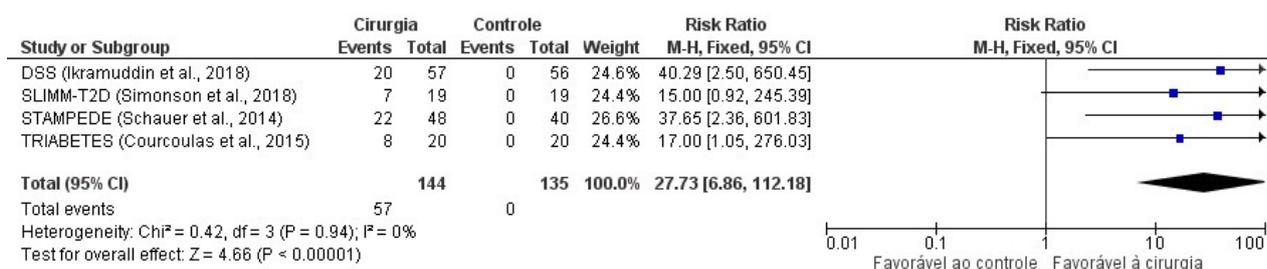


Figura 3. Metanálise de remissão parcial de diabetes, seguimento de três anos.

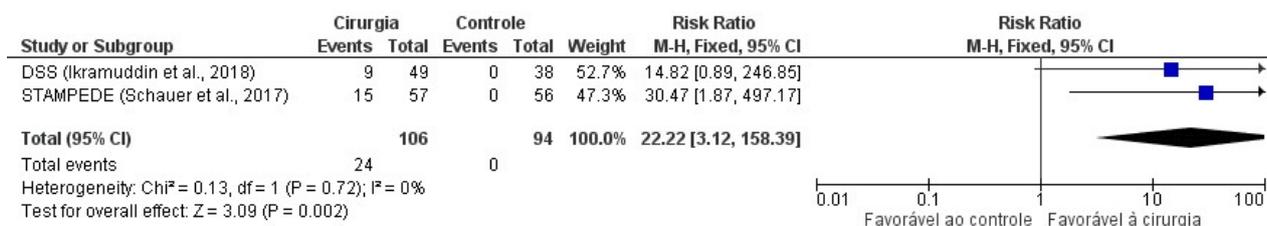


Figura 4. Metanálise de remissão parcial de diabetes, seguimento de cinco anos.

REDUÇÃO DE HEMOGLOBINA GLICADA

No outro desfecho de controle de diabetes, foi observado redução significativa da HbA1c em 12 (MD: -1,58%, IC95%: -1,93% a 1,23%), 36 (MD: -1,79% (IC95%: -2,21 a -1,37) e 60 meses (MD: -1,69, IC95%: -2,22 a -1,15). A qualidade da evidência para este desfecho foi considerada moderada em ambos os seguimentos avaliados (Tabela 5).

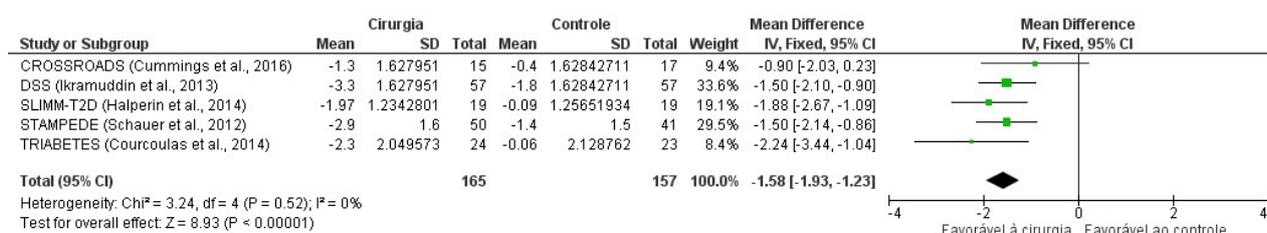


Figura 9. Metanálise de redução de hemoglobina glicada, seguimento de um ano.

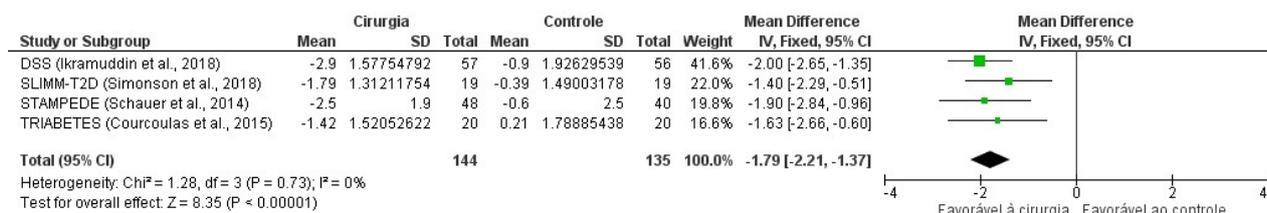


Figura 5. Metanálise de redução de hemoglobina glicada, seguimento de três anos.

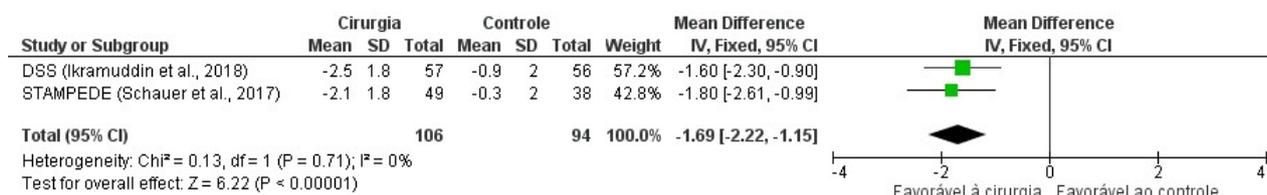


Figura 11. Metanálise de redução de hemoglobina glicada, seguimento de cinco anos.

REDUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

A redução de PAS foi significativamente maior no grupo bypass em comparação com controle apenas no seguimento em 12 meses (MD: -6,06 mmHg, IC95%: -11,76 a -0,36). Em 36 meses e 60 meses os resultados não foram significativos. Porém, considerando a imprecisão do IC95%, que cruza o nível de não-significância e o risco de viés, foi considerada que a evidência acerca da redução pressórica associada ao bypass gástrico é de baixa qualidade em ambos os períodos de seguimento (Tabela 5Tabela 5).

Poucos estudos apresentaram dados de prevalência de hipertensos no início e no final do estudo, e, devido à assimetria da prevalência entre os grupos na linha de base, não julgamos adequado metanalisar as prevalências ao final do seguimento.

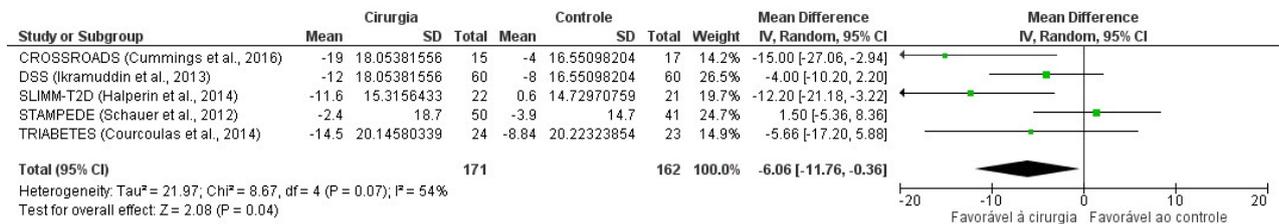


Figura 12. Metanálise de redução de pressão arterial sistólica, seguimento de um ano.

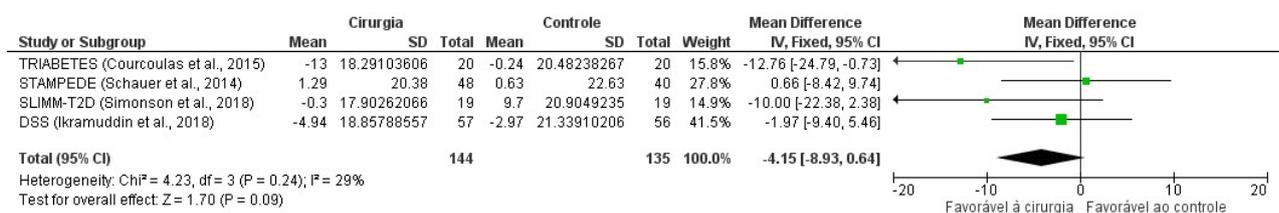


Figura 6. Metanálise de redução de pressão arterial sistólica, seguimento de três anos.

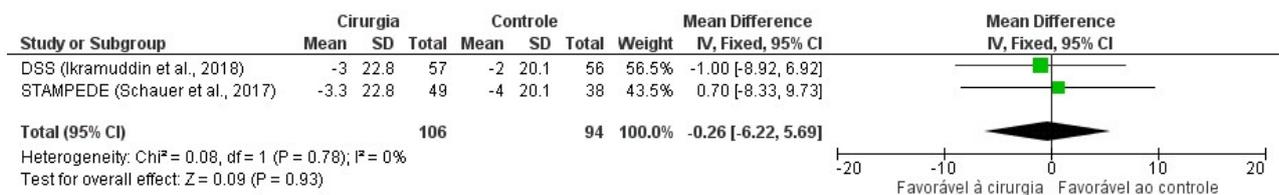


Figura 14. Metanálise de redução de pressão arterial sistólica, seguimento de cinco anos.

REDUÇÃO DE COLESTEROL TOTAL E AUMENTO DE HDL

A redução de colesterol total não foi significativamente maior no grupo bypass, em 12 meses (MD: - 5,01 mg/dL, IC95%: -14,93 a 4,92). A metanálise de 36 meses, com estimativa de efeito de - 4,80 mg/dL, com IC95% compreendendo desde uma redução de 26,78 mg/dL até um aumento de 17, 19 mg/dL, mostrou-se imprecisa. Não foi possível fazer a metanálise para este desfecho em 60 meses pois o estudo STAMPEDE não reportou este desfecho^{17/53}. O estudo DSS aponta uma diferença significativa entre os grupos bypass e controle em 60 meses de seguimento com uma diferença entre grupos de -19 mg/dL (IC95%: -33 a -4, p = 0,01), favorecendo o grupo bypass⁴⁹. A qualidade da evidência para este desfecho foi julgada como muito baixa, devido à imprecisão, inconsistência (I² de 60%) e risco de viés (Tabela 55).

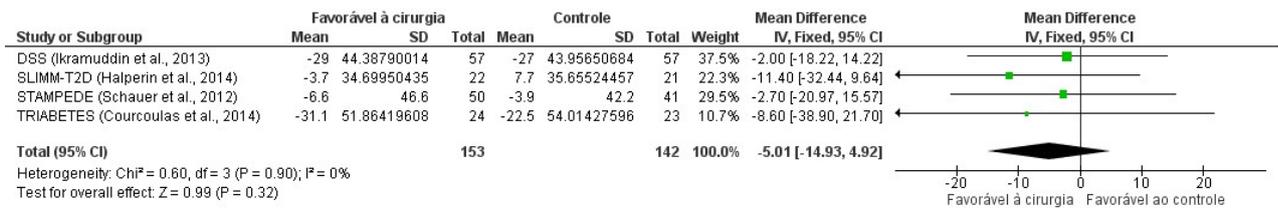


Figura 15. Metanálise de redução de colesterol total, seguimento de um ano.

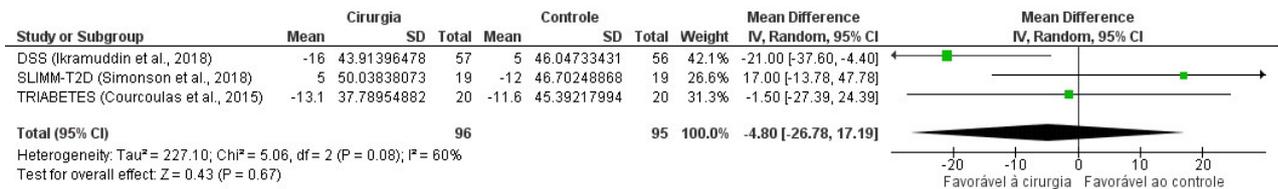


Figura 16. Metanálise de redução de colesterol total, seguimento de três anos.

Por outro lado, o aumento de HDL foi bastante consistente, com um aumento de 8,86 mg/dL (IC95%: 6,81 a 10,90) em 12 meses e atingindo 10,62 mg/dL no seguimento em 36 meses (IC95%: 7,72 a 13,52). Por falta de dados disponíveis dos desvios padrões não foi possível metanalisar o seguimento de 60 meses para este desfecho. O estudo STAMPEDE apresenta este desfecho em % de mudança a partir do *baseline*, verificando uma mudança significativamente maior no grupo bypass em comparação com controle ($p = 0,012$)⁵³. O estudo DSS aponta que o nível de HDL aos 5 anos foi significativamente maior no grupo bypass em comparação com controle (MD: 8 mg/dL, IC95%: 4 a 12, $p < 0,001$). A evidência para este desfecho foi considerada como sendo de moderada qualidade (Tabela 5).

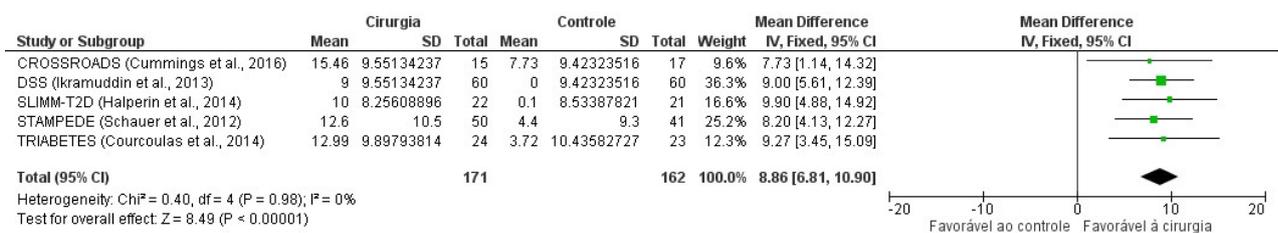


Figura 17. Metanálise de aumento de HDL, seguimento de um ano.

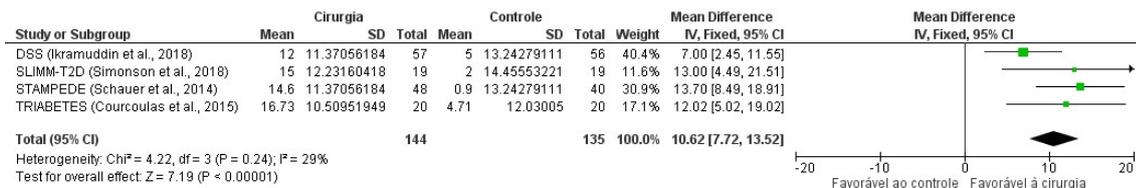


Figura 18. Metanálise de aumento de HDL, seguimento de três anos.

USO DE MEDICAÇÕES PARA DIABETES

O uso de medicações foi relatado de forma diferente nos estudos, portanto são descritos de forma narrativa. No estudo SLIMM-T2D foi observada uma manutenção da quantidade média de remédios para controle do diabetes no grupo controle (MD: 0,1, IC95% = -0,3 a 0,4) enquanto o grupo bypass teve uma redução média de 1,6 (IC95%: -2,0 a -1,3) em 12 meses. Em 36 meses o grupo controle apresentou um aumento significativo da média de medicamentos (MD: 0,7, IC95%: 0,2 a 1,2) enquanto o grupo bypass manteve uma redução significativa (MD: -1,4, IC95%: -1,9 a -1,0, $p < 0,001$ para comparação entre grupos)⁵⁰. No estudo STAMPEDE, 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 36 meses. Na publicação de seguimento em 60 meses o grupo controle passou de 2,76 para 2,05 ($p > 0,05$) e o grupo bypass de 2,61 para 1,10 medicamentos em média ($p < 0,001$)⁵³. No estudo TRIABETES, todos os pacientes no grupo cirúrgico utilizavam alguma medicação na linha de base (sendo que 50% utilizava insulina); ao final de 36 meses, 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 ($p < 0,01$)⁵⁴.

O estudo DSS apresenta apenas a média de medicações de forma combinada (não apenas antidiabéticos) na publicação de 12 meses de seguimento⁴³. Na publicação de seguimento em 60 meses os autores apresentam a proporção de pacientes utilizando medicações antidiabéticas como um desfecho exploratório em todos os anos de seguimento. O grupo bypass apresentou uma proporção significativamente menor que o grupo controle desde o seguimento em 12 meses (com uma diferença de 63%) até 60 meses quando apresentava 46% menos pacientes em uso de medicações do que o grupo controle ($p < 0,001$). Também houve uma proporção menor de pacientes utilizando insulina aos 60 meses de seguimento (22% menos no grupo bypass do que no grupo controle, $p = 0,02$)⁴⁹. O estudo CROSSROADS não relata o desfecho de uso de medicações⁴².

OUTROS DESFECHOS

O estudo DSS é o único a apresentar dados de neuropatia periférica (apenas em um ano de seguimento). As taxas desta complicação foram idênticas nos dois grupos – 3,33%. Na publicação em 60 meses está reportada apenas a ocorrência neuropatia periférica grave para o grupo bypass,

com uma ocorrência entre o seguimento de 48 e 60 meses. Já o estudo STAMPEDE (em um resumo de congresso⁵⁷) apresentou dados do seguimento de dois anos em termos de acuidade visual e retinopatia diabética, não sendo visto diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Nenhum estudo relatou o desfecho hospitalizações por complicações de diabetes (tampouco hospitalizações em gerais, e sim apenas aquelas relacionadas com complicações cirúrgicas).

Tabela 5. Avaliação da qualidade da evidência pela abordagem GRADE.

Participantes (Número de estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Bypass	Controle	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Remissão completa de diabetes (seguimento: 36 meses)										
241 (3 ECRs)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Grave ²	Associação muito forte ³ , todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ⁴	27/125 (21,6%)	0/116 (0,0%)	RR 17,35 (3,36 para 89,53)	210 a mais em 1000 (de 140 a mais até 280 a mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Remissão parcial de diabetes (seguimento: 36 meses)										
279 (4 ECRs)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Grave ²	Associação muito forte ³ , todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ⁴	57/144 (39,6%)	0/135 (0,0%)	RR 27,73 (6,86 para 112,18)	390 a mais em 1000 (de 310 a mais até 480 a mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Redução de HbA1c (seguimento: 36 meses)										
279 (4 ECRs)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhuma	144	135	-	MD 1,79 menor (2,21 menor para 1,37 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Redução de pressão arterial sistólica (seguimento: 36 meses)										
279 (4 ECRs)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Grave ⁵	Nenhuma	144	135	-	MD 4,15 menor (8,93 menor até 0,64 maior)	⊕⊕○○ BAIXA

Tabela 5. Avaliação da qualidade da evidência pela abordagem GRADE (continuação)

Número de estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Bypass	Controle	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Redução de colesterol total (seguimento: 36 meses)										
191 (3 ECRs)	Grave ¹	Grave ⁶	Não grave	Grave ⁷	Nenhuma	96	95	-	MD 4,80 menor (26,78 menor até 17,19 maior)	⊕○○○ BAIXA
Aumento de HDL (seguimento: 36 meses)										
279 (4 ECRs)	Grave ¹	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhuma	144	135	-	MD 10,62 maior (7,72 maior até 13,52 maior)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Remissão completa de diabetes (seguimento: 60 meses)										
200 (2 ECRs)	Grave ⁸	Não grave	Não grave	Grave ²	Associação muito forte ³ , todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado ⁴	15/106 (14,2%)	0/94 (0,0%)	RR 14,39 (2,00 para 103,78)	140 mais por 1000 (de 70 mais para 220 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Remissão parcial de diabetes (seguimento: 60 meses)										
200 (2 ECRs)	Grave ⁸	Não grave	Não grave	Grave ²	Associação muito forte ³ , todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado ⁴	24/106 (22,6%)	0/94 (0,0%)	RR 22,22 (3,12 para 158,39)	230 mais por 1000 (de 140 mais para 310 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Tabela 5. Avaliação da qualidade da evidência pela abordagem GRADE (continuação)

Número de estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Bypass	Controle	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Redução de HbA1c (seguimento: 60 meses)										
200 (2 ECRs)	Grave ⁸	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhuma	106	94	-	MD 10,62 maior (7,72 maior até 13,52 maior)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Redução de pressão arterial sistólica (seguimento: 60 meses)										
200 (2 ECRs)	Grave ⁸	Não grave	Não grave	Muito Grave ⁵	Nenhuma	106	94	-	MD 0,26 menor (6,22 menor até 5,69 maior)	⊕○○○ MUITO BAIXA

Nota: MD = mean difference – diferença de médias, HDL = colesterol da lipoproteína de alta densidade, IC = intervalo de confiança.

¹ Alto risco de viés em 100% dos estudos para dados de desfecho incompletos (nenhum estudo apresenta análise incluindo todos os pacientes randomizados, com perdas assimétricas no estudo STAMPEDE e TRIABETES).

² Intervalo de confiança muito amplo.

³ Risco relativo bastante grande.

⁴ Um dos estudos tem tempo de diabetes maior no grupo bypass, ou seja, se esta variável, que está associada com remissão, fosse homogênea entre os grupos, provavelmente o efeito seria maior.

⁵ Intervalo de confiança cruza minimamente o zero, portanto podendo ter efeito positivo ou negativo sobre o desfecho.

⁶ I² de 60%, um estudo com resultado positivo, demais sem diferenças significativas.

⁷ Intervalo de confiança cruza amplamente o zero, portanto podendo ter efeito positivo ou negativo sobre o desfecho.

⁸ Alto risco de viés para ambos os estudos para dados de desfecho incompletos (nenhum estudo apresenta análise incluindo todos os pacientes randomizados).

DIABETES SURGERY STUDY – PACIENTES COM IMC MÉDIO ≤ 35 KG/M²

O DSS foi o único estudo identificado que teve uma média de IMC dos pacientes incluídos ≤ 35 kg/m². Além disto, este estudo é multicêntrico e incluiu maior número de pacientes entre os ECRs incluídos nesta revisão. O DSS randomizou inicialmente 120 pacientes de forma 1:1 entre bypass gástrico ou controle com tratamento médico e mudança no estilo de vida, em um tempo de seguimento total de 60 meses. Os participantes incluídos tinham diabetes por uma média de 9 anos no início do estudo, com HbA1c média de 9,6% (1,1%). O IMC médio dos participantes era de 34,6 \pm 3,1, sendo que 59% dos participantes tinham IMC menor que 35 kg/m².

A primeira publicação do estudo apresentou os resultados em 12 meses, conduzindo análise por ITT para todos os desfechos previstos em seu protocolo⁴³. Os principais desfechos de interesse da nossa revisão (remissão completa e parcial da diabetes) não haviam sido incluídos *a priori* e não foram descritos em sua primeira publicação. Estes desfechos foram incluídos nas publicações em 24, 36 e 60 meses como desfechos complementares, para possibilitar a comparação com outros estudos similares publicados concomitantemente.

Na publicação de seguimento em 24 meses, os autores trazem que 0% dos participantes em ambos os grupos atingiram remissão total ou parcial em 12 meses enquanto o segundo maior estudo identificado nesta revisão, o STAMPEDE, apresenta uma taxa de remissão completa em 12 meses de 42% no grupo bypass e em 0% no grupo controle. Considerando o critério adotado no estudo DSS, o próprio relato destes desfechos em 12 meses torna-se espúrio. Remissão completa foi definida como HbA1c $\leq 6,0\%$ sem uso de medicamentos antidiabéticos por 12 meses consecutivos e remissão parcial alterando apenas o nível máximo de HbA1c para $\leq 6,5\%$. Desta forma, um paciente que estivesse em uso de medicação antidiabética ao ser exposto à intervenção não teria tempo para atingir a remissão até a avaliação em 12 meses de seguimento. O critério na maioria dos outros estudos considerava além do nível de HbA1c $\leq 6,0\%$ e $\leq 6,5\%$ para remissão completa e parcial, respectivamente, não estar utilizando a medicação antidiabética no momento da avaliação. Desta forma o DSS utilizou um critério mais rígido para estes desfechos.

Digno de nota, o estudo DSS apresenta algumas inconsistências nos resultados reportados em diferentes publicações, especialmente por variação na análise adotada. A publicação do seguimento em 12 meses incluiu todos os pacientes randomizados (ITT), abordando as perdas através de imputação múltipla, sem muita definição para a mesma. Entretanto, a partir da

publicação em 24 meses foram conduzidas análises por ITT modificada. A última publicação do seguimento em 60 meses incluiu apenas os pacientes para os quais não houvesse perda de seguimento até 12 meses, para adequação do modelo de imputação. Esta última é a publicação com os resultados mais conservadores, e, portanto, guia a descrição dos resultados a seguir.

Os resultados deste estudo apontam que o bypass gástrico apresenta benefício significativamente maior que controle quanto à remissão total e parcial de diabetes em 24 ($p < 0,001$ total e parcial), 36 ($p = 0,002$ total e $p < 0,001$ parcial), 48 ($p = 0,004$ total e $p < 0,001$ parcial) e 60 meses ($p = 0,02$ total e $p = 0,003$ parcial). A redução de HbA1c foi consistentemente maior no grupo bypass em comparação com controle em cada período de seguimento para a comparação das diferenças médias entre grupos ($p < 0,001$). A diferença quanto à PAS média também apontou para menores valores ao longo do tempo para os pacientes do grupo bypass ($p < 0,02$ em todos os seguimentos), bem como maiores valores de HDL em todos os seguimentos avaliados ($p < 0,001$). Quanto à redução de colesterol total, apenas o seguimento em 24 meses não apresentou diferença significativa entre grupos.

COMPARAÇÃO ENTRE AMERICANOS E ASIÁTICOS COM IMC ENTRE 30 E 35 KG/M²

Chong et al., 2017⁵⁵ descreveram uma análise post-hoc do estudo DSS, separando o subgrupo de pacientes com IMC entre 30 e 35 (71 participantes) para comparação do efeito da cirurgia bariátrica ou controle entre pacientes de origem asiática e americanos em 24 meses de seguimento. No grupo bypass foram incluídos 36 participantes (22 americanos e 14 asiáticos) e 35 participantes (19 americanos e 16 asiáticos) no grupo controle.

Foram identificadas diferenças significativas nas características basais entre asiáticos e americanos, como IMC ($31,9 \pm 1,7$ vs. $32,9 \pm 1,5$ kg/m², $p = 0,016$) e circunferência da cintura ($102,7 \pm 6,4$ vs. $112,2 \pm 7,4$ cm, $p < 0,001$) sendo significativamente menor em asiáticos. A duração da diabetes era menor em asiáticos ($6,1 \pm 3,6$ vs. $10,4 \pm 6,5$ years, $p = 0,0006$) e menos deles utilizavam insulina (33 % vs. 59 %, $p = 0,036$). Entretanto, os autores não apresentam se houve discrepância nas características basais entre grupos, considerando a nacionalidade dos sujeitos.

A remissão completa ou parcial seguiu os critérios descritos na publicação em 24 meses para toda a amostra randomizada^{11/47}. Esta análise comparou apenas participantes no grupo bypass, não sendo verificadas diferenças significativas entre nacionalidades quanto à proporção de pacientes

atingindo remissão completa ou parcial. Da mesma forma não foram verificadas diferenças significativas entre nacionalidades de acordo com o grupo randomizado para redução de HbA1c, redução de colesterol total e aumento de HDL. Asiáticos tiveram uma redução média da PAS significativamente maior do que americanos do grupo bypass ($-16,1 \pm 14,1$ vs. $-5,8 \pm 14,4$, $p = 0,03$), mas esta diferença não foi identificada no grupo controle ($p = 0,19$).

EVIDÊNCIAS COMPLEMENTARES

DADOS DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

O estudo de Serrot et al., 2011⁵⁸ comparou 17 pacientes submetidos a bypass gástrico com 17 controles não operados, todos com IMC entre 30 e 35kg/m². Todos os pacientes eram oriundos do mesmo centro, nos EUA, com coleta de dados retrospectiva de 2001 a 2009. Havia 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 intervenção e 6% no grupo controle ($p < 0,01$).

Outro estudo observacional localizado foi o de Scopinaro et al., 2014⁵⁹, que acompanhou de forma prospectiva 20 pacientes submetidos a bypass e 27 pacientes não operados, todos com um IMC basal entre 30 e 35 kg/m², por um 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.

ESTUDO GATEWAY

O estudo GATEWAY é um ECR não-cegado conduzido em apenas um centro no Brasil⁶⁰. Este estudo incluiu pacientes com hipertensão e IMC entre 30 e 39,9 kg/m², randomizando-os para bypass gástrico adicional ao tratamento médico ou apenas tratamento médico. O desfecho primário deste estudo foi redução $\geq 30\%$ no número total de anti-hipertensivos enquanto mantendo PAS e PAD < 140 e 90 mmHg, respectivamente, em 12 meses de seguimento.

O estudo randomizou 100 pacientes igualmente entre os grupos, mas apenas 8% de cada grupo apresentava diabetes no início do estudo. Mesmo com a predominância de pacientes sem diabetes, os autores verificaram uma diferença significativa nos níveis de HbA1c em 2 meses, com uma diferença entre os grupos de $-0,4\%$ (IC95%: $-0,6$ a $-0,2$). Também foram verificados níveis maiores de HDL no grupo bypass com uma diferença entre grupos de $5,7$ (IC95%: $0,01$ a $11,3$). Não foram verificadas diferenças significativas quanto ao nível de PAS entre grupos no seguimento em 12 meses.

DISCUSSÃO

No presente trabalho, que ampliou a busca realizada por revisão sistemática prévia, foi visto que a cirurgia bariátrica com a técnica de bypass, realizada em pacientes diabéticos com IMC por volta de 35 kg/m², aumenta de forma clínica- e estatisticamente significativa a probabilidade de alcançar remissão de diabetes, em um seguimento entre 12 e 60 meses, com evidência considerada como tendo alta qualidade através da aplicação da metodologia GRADE. Igualmente, a cirurgia proporciona redução de níveis de HbA1c e aumento dos níveis de HDL, com evidência de moderada qualidade.

Devido especialmente ao alto risco de viés por dados incompletos de desfecho, o risco de viés dos estudos incluídos foi considerado como grave. Ainda que os intervalos de confiança para os desfechos de remissão tenham sido imprecisos, considerando que seus limites inferiores ainda mostravam importante benefício clínico, foi conduzido apenas o *downgrade* de um ponto por imprecisão. Entretanto, considerando que os RR estimados apresentavam um efeito de muito grande magnitude, a evidência foi elevada em 2 pontos. Ou seja, considerando esses pontos

especificamente, os *downgrades* foram numericamente iguais aos *upgrades* na avaliação da qualidade de evidência pela metodologia GRADE.

Nos estudos randomizados, a cirurgia não levou à redução da PAS de forma estatisticamente significativa em 36 ou 60 meses, com qualidade da evidência baixa e muito baixa, respectivamente. Também não foi verificada redução de colesterol total em 36 meses, com evidência de baixa qualidade. Os estudos observacionais localizados não foram considerados nas aplicações da abordagem GRADE; porém, considerando seu pequeno tamanho e limitações metodológicas, os mesmos não modificam as conclusões oriundas dos ensaios clínicos randomizados.

Sobre o desfecho redução de HbA1c, uma consideração importante deve ser feita aos valores oriundos dos três cortes temporais. Ainda que não haja teste estatístico formal para comparar a redução de 1,58% em um ano com a de 1,79% em 36 meses e 1,69 em 60 meses, 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 24-36 meses, com uma variação de cerca de 0,20% entre as metanálises. Olhando com mais cuidado os dados, podemos ver que, nos três estudos que possuem mais de um corte temporal, o controle de HbA1c piora com maior seguimento no estudo de TRIABETES^{46,54}, ao passo que melhora nos estudos DSS⁴⁶ e STAMPEDE⁵² em 36 meses, com uma pequena queda em 60 meses nestes dois últimos estudos^{49,53}, ainda que testes estatísticos não tenham sido realizados comparando os cortes temporais.

Originalmente, pretendia-se incluir apenas estudos que tivessem randomizado exclusivamente pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m²; porém, já na primeira leitura do trabalho de Stich³⁶, notou-se que isto não seria viável, uma vez que a maioria dos ensaios clínicos incluídos naquele trabalho^{44,52,54} tinha IMC médio um pouco acima de 35 kg/m², tendo incluído pacientes com IMC de até 40 kg/m².

Algumas limitações desta revisão sistemática precisam ser consideradas. Primeiramente, a estratégia de busca utilizada baseou-se na mesma empregada por Stich et al. 2015³⁶, e posteriormente por Cohen et al., 2017⁴⁰— conforme descrito na metodologia do presente projeto —, a qual é pouco sensível. Na verdade, a estratégia do Embase não foi replicada de forma exata por Cohen et al., 2017⁴⁰, sendo mais sensível que a de Stich et al. 2015³⁶. Por outro lado, identificamos outra revisão sistemática sobre o tema que utilizou estratégia mais sensível^{25/25}, e a mesma não localizou outros trabalhos passíveis de inclusão no atual estudo. Desta forma, é pouco provável que

existam ensaios clínicos que não tenham sido localizados. Em relação a seguimentos prolongados, seria importante que os estudos atuais ou estudos mais longos confirmassem que o benefício verificado nos desfechos intermediários se traduz em redução de eventos clínicos (como complicações do diabetes e eventos cardiovasculares).

Ademais, outra possibilidade futura é a realização de metanálise de comparações múltiplas – *mixed treatment comparisons* (MTC) – incluindo outras intervenções cirúrgicas. Mesmo que o interesse seja apenas no bypass, e possível que estes outros estudos provenham evidência indireta, que aumente a precisão da evidência direta do bypass, através da técnica de MTC.

REVISÃO SISTEMÁTICA: CUSTOS

TÍTULO

Revisão Sistemática – Custos para Saúde Suplementar

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar, através de uma busca ampla na literatura, estudos que estimassem os custos associados com internações e manutenção de tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca (IC), doença arterial coronariana (DAC), infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), diabetes mellitus (DM), insuficiência renal crônica (IRC) em diálise e pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (CB), na perspectiva do sistema de saúde suplementar no Brasil.

METODOLOGIA

BASE DE DADOS

As bases eletrônicas escolhidas para a realização das buscas foram as seguintes:

- MEDLINE, via PubMed
- Embase
- LILACS
- Scielo

As referências de estudos incluídos foram utilizadas como fonte de estudos adicional.

ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A busca foi realizada no dia 07/12/2018. Não houve restrição de linguagem ou data de publicação nas buscas. As estratégias incluíram conjunto de termos relacionados à custeio, às populações-alvo e ao local de interesse (Brasil). A Tabela 6 apresenta as estratégias de busca – separadas em partes –, para cada base de dados.

Tabela 6. Estratégias de buscas para as bases de dados eletrônicas

Identificador	Estratégia
<i>Medline (PubMed)</i>	
#1 Pacientes	((("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields])) OR ("myocardial ischemia"[MeSH Terms] OR "ischaemic heart disease"[All Fields] OR ("myocardial"[All Fields] AND "ischemia"[All Fields]) OR ("ischemic"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields])) OR ("coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields])) OR ("angina pectoris"[MeSH Terms] OR ("angina"[All Fields] AND "pectoris"[All Fields]) OR "angina"[All Fields]) OR ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields])) OR ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields]) OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR ("Bariatric Surgery"[Mesh] OR "Bariatric Surgery"[All Fields] OR "Obesity surgery"[All Fields] OR "Metabolic surgery"[All Fields] OR "gastric bypass"[All Fields]) OR ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR ("chronic"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic renal disease"[All Fields] OR "kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields])) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields] OR "End-Stage Kidney Disease"[All Fields] OR "End Stage Kidney Disease"[All Fields] OR "Chronic Kidney Failure"[All Fields] OR "End-Stage Renal Disease"[All Fields] OR "End Stage Renal Disease"[All Fields] OR "Chronic Renal Failure"[All Fields] OR "ESRD"[All Fields]) OR ("renal dialysis"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "dialysis"[All Fields]) OR "renal dialysis"[All Fields] OR "dialysis"[All Fields] OR "dialysis"[MeSH Terms] OR "hemodialysis"[All Fields] OR "Hemodialyses"[All Fields] OR "Extracorporeal Dialyses"[All Fields] OR "renal replacement therapy"[All Fields] OR "Extracorporeal Dialysis"[All Fields]))
#2 Custo	"economics"[Subheading] OR "economics"[tiab] OR "cost"[tiab] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR "costs"[tiab] OR "cost"[tiab] OR "cost-effectiveness"[tiab] OR "cost effectiveness"[tiab]
#3 Local	((("Brazil"[MeSH Terms] OR "Brazil"[All Fields]) OR "Brazilian"[All Fields] OR "Brasil"[All Fields]))
#4 Busca	#1 AND #2 AND #3
<i>Embase</i>	
#1 Pacientes	'heart infarction'/exp OR 'heart infarction' OR ('myocardial' AND 'infarction') OR 'ischaemic heart disease' OR ('myocardial' AND 'ischemia') OR ('ischemic' AND 'heart' AND 'disease') OR 'heart muscle ischemia'/exp OR 'coronary artery disease'/exp OR ('coronary' AND 'artery' AND 'disease') OR 'angina pectoris'/exp OR ('angina' AND 'pectoris') OR 'angina' OR 'heart failure'/exp OR ('heart' AND 'failure') OR 'cerebrovascular accident'/exp OR 'stroke' OR 'diabetes mellitus'/exp OR 'diabetes mellitus' OR ('diabetes' AND 'mellitus') OR 'bariatric surgery'/exp OR 'bariatric surgery' OR 'obesity surgery' OR 'metabolic surgery' OR 'gastric bypass' OR 'chronic kidney failure'/exp OR ('chronic' AND 'renal' AND

	'insufficiency') OR ('chronic' AND 'renal' AND 'disease') OR 'chronic renal disease' OR 'kidney failure'/exp OR 'end stage renal disease'/exp OR ('chronic' AND 'kidney' AND 'failure') OR 'chronic renal insufficiency' OR ('chronic' AND 'kidney' AND 'disease') OR 'chronic kidney disease' OR 'end-stage kidney disease' OR 'end stage kidney disease' OR 'chronic kidney failure' OR 'end-stage renal disease' OR 'end stage renal disease' OR 'chronic renal failure' OR 'esrd' OR 'hemodialysis'/exp OR ('renal' AND 'dialysis') OR 'renal dialysis' OR 'dialysis' OR 'hemodialysis' OR 'hemodialyses' OR 'extracorporeal dialyses' OR 'extracorporeal dialysis' OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'dialysis'/exp OR 'renal dialysis' OR 'dialysis' OR 'hemodialysis' OR 'hemodialyses' OR 'extracorporeal dialyses' OR 'extracorporeal dialysis' OR 'renal replacement therapy'
#2 Custo	'economics'/exp OR 'economics' OR 'cost'/exp OR 'cost' OR 'costs and cost analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness'
#3 Local	'brazil'/exp OR 'brazil' OR 'brazilian'/exp OR 'brazilian' OR 'brasil'
#4 Busca	#1 AND #2 AND #3
Scielo	
#1 Pacientes	(infarto OR angina OR (cardiopatia isquêmica) OR (doença arterial coronariana) OR (insuficiência cardíaca) OR AVC OR (acidente vascular cerebral) OR (diabete mellitus) OR (diabete melito) OR (diabetes melito) OR (cirurgia bariátrica) OR (cirurgia metabólica) OR (cirurgia de obesidade) OR (derivação gástrica) OR (insuficiência renal) OR (doença renal crônica) OR (myocardial infarction) OR (ischemic heart disease) OR (coronary artery disease) OR stroke OR (diabetes mellitus) OR (bariatric surgery) OR (gastric bypass) OR (chronic renal failure) OR (chronic kidney disease))
#2 Custo	(custo OR custos OR cost OR costs OR economic OR economics OR custo-efetividade OR cost-effectiveness)
#3 Local	(Brazil OR Brazilian OR Brasileiro OR Brasileira OR Brasileiros OR brasileiras OR Brasil)
#4 Busca	#1 AND #2 AND #3
LILACS	
#1 Pacientes	(infarto OR angina OR (cardiopatia isquêmica) OR (doença arterial coronariana) OR (insuficiência cardíaca) OR AVC OR (acidente vascular cerebral) OR (diabete mellitus) OR (diabete melito) OR (diabetes melito) OR (cirurgia bariátrica) OR (cirurgia metabólica) OR (cirurgia de obesidade) OR (derivação gástrica) OR (insuficiência renal) OR (doença renal crônica) OR (myocardial infarction) OR (ischemic heart disease) OR (coronary artery disease) OR stroke OR (diabetes mellitus) OR (bariatric surgery) OR (gastric bypass) OR (chronic renal failure) OR (chronic kidney disease))
#2 Custo	(custo OR custos OR cost OR costs OR economic OR economics OR custo-efetividade OR cost-effectiveness)
#3 Local	(Brazil OR Brazilian OR Brasileiro OR Brasileira OR Brasileiros OR brasileiras OR Brasil)
#4 Busca	#1 AND #2 AND #3

SELEÇÃO E AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS

Após realização das buscas, procedeu-se para a exclusão de duplicatas e primeira fase de seleção dos estudos através de leitura de títulos e resumos. Artigos completos selecionados na primeira fase, incluindo os potencialmente elegíveis e incertos, foram revisados por dois pesquisadores, que fizeram a avaliação definitiva de sua elegibilidade. Resumos de congressos foram avaliados caso a caso quanto à existência de dados relevantes não publicados em artigos completos. Discordâncias no processo de seleção foram resolvidas por consenso.

Os critérios de inclusão dos estudos foram:

- Estudos que apresentassem informações de custos relacionados à internação ou manutenção de pacientes com IC, DAC, IAM, AVC, DM, CB ou IRC em diálise;
- Os custos deveriam ser estimados diretamente ou através de análises de bancos de dados do sistema de saúde suplementar (SSS).

Critérios de exclusão dos estudos:

- Estudos que estimassem os custos apenas pelas tabelas de ressarcimento do Sistema Único de Saúde (SUS).

ANÁLISE DOS DADOS

Para a descrição qualitativa dos estudos incluídos, foram extraídos dados quanto à população em estudo, descrição do custo, local de origem dos dados e valores. Valores expressos em dólares americanos (US\$) foram convertidos para Reais (R\$) utilizando a taxa de câmbio informada pelo estudo. Na ausência de informação de taxa de câmbio no estudo, foi utilizada a média da taxa de câmbio referente ao ano da publicação. Valores considerados potencialmente relevantes para cada condição de saúde foram corrigidos pela inflação a partir do ano do custeio ou, quando este não estiver reportado, do ano da publicação do estudo, considerando o 7º mês do ano até o presente. Foi utilizado o Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) para aplicação da inflação, utilizando-se a calculadora do cidadão, disponibilizada pelo Banco Central do Brasil online⁶¹.

RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em 2.768 registros, sendo incluídos 29 estudos. O processo completo de seleção dos estudos pode ser visto na Figura 19.

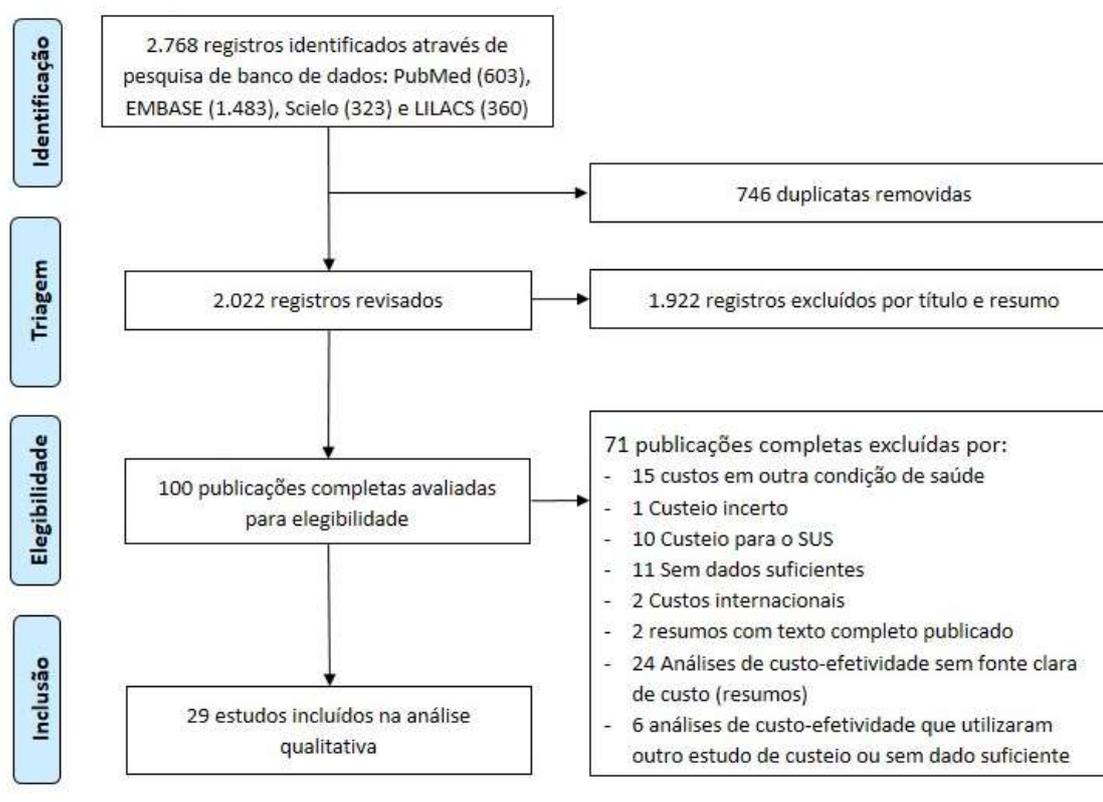


Figura 19. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Foram identificados estudos com dados de custos para todas as condições de saúde de interesse. Seis estudos apresentaram dados primariamente para tratamento de IC⁶²⁻⁶⁷, seis para DAC⁶⁸⁻⁷³, cinco para síndrome coronariana aguda (IAM ou angina instável)⁷⁴⁻⁷⁸, três para AVC⁷⁹⁻⁸¹, dois para DM^{82,83}, quatro para CB⁸⁴⁻⁸⁷ e três para DRC em diálise⁸⁸⁻⁹⁰. A seguir, apresentamos na Tabela 7, a descrição dos custos obtidos nos estudos incluídos. Os dados refletem os custos no ano da publicação, sem ajuste para inflação. Os estudos estão separados pela condição de saúde predominante que apresentam custos, mas alguns apresentam dados para mais de uma condição de interesse^{72,73,80}.

- Insuficiência Cardíaca;
- Doença Arterial Coronariana;
- Síndrome Coronariana Aguda;

- Acidente vascular cerebral;
- Diabetes Mellitus tipo II;
- Cirurgia Bariátrica;
- Insuficiência renal crônica em diálise.

Tabela 7. Descrição dos estudos incluídos e resultados de custos para condições de saúde de interesse

Insuficiência Cardíaca							
Abuhab (2012)⁶²	Hospitalização por IC descompensada	R\$ 4.451,00 (1.354,00, 13.433,00)	577	Custos diretos hospitalares	InCor – SP (2006-7)	Tese de doutorado	R\$ 8.784,57 (2.672,28, 26.511,60)
Abuhab e col. (2013)⁶³	Hospitalização por IC descompensada – pacientes com D. de Chagas	R\$ 7.383,64 (1.971,82, 23.087,75)	58	Custos diretos hospitalares	InCor – SP (2006-7)	Artigo	
	Hospitalização por IC descompensada – pacientes sem D. de Chagas	R\$ 4.082,34 (1.352,96, 12.490,30)	519	Custos diretos hospitalares			R\$ 7.770,24 (2.670,23, 24.651,07)
	Diária de hospitalização por IC descompensada – pacientes com D. de Chagas	R\$ 996,58 (689,28, 1.739,21)	58	Custos diretos hospitalares			
	Diária de hospitalização por IC descompensada – pacientes sem D. de Chagas	R\$ 657,27 (591,12, 1.156,63)	519	Custos diretos hospitalares			

Araujo e col. (2005)⁶⁴	Custo direto em 12 meses por paciente/ano	R\$ 3.211,07	70	Custo diretos com manutenção e acompanhamento	Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói – SP (2002)	Artigo	R\$ 8.764,18
	Hospitalização por IC descompensada por paciente/ano	R\$ 4.033,62	70	Custos diretos hospitalares			
	Custo médio com medicamentos por paciente/ano	R\$ 1.191,86	70	Custos diretos com medicamentos			
	Custo médio por consulta ambulatorial	R\$ 14,40	70	Custo direto por consulta ambulatorial			
	Custo médio com consulta ambulatorial por paciente por ano (média de 6 consultas anuais)	R\$ 86,40	70	Custo direto por consulta			
	Custo médio com exames complementares por paciente/ano	R\$ 557,28	70	Custos diretos com exames complementares			
Brandão e col. (2013)⁶⁵	Manutenção medicamentosa – IC	R\$ 156,87	808	Custos diretos com medicações – registro de dispensação de medicamentos ambulatorial	InCor – SP (2004)	Resumo	

	Manutenção medicamentosa – transplante cardíaco	R\$ 1.171,16	147	Custos diretos com medicações – registro de dispensação de medicamentos ambulatorial			
Oliveira Jr e col. (2005)⁶⁶	Hospitalização por descompensação – tto com levosimendan	R\$ 14.117,00	9	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS	InCor – SP (2004)	Artigo	
	Hospitalização por descompensação – tto com dobutamina	R\$ 14.142,00	9	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			R\$ 31.220,11
Ribeiro e col. (2010)⁶⁷	Hospitalização por IC	R\$ 6.593,00	17	Custos diretos hospitalares	Hospital privado de Porto Alegre – RS (2007)	Artigo custo-efetividade	
	Custo anual por paciente com IC	R\$ 7.045,00	NR	Baseado no estudo Araujo e col. (2005), com valores atualizados para hospitalização e retirando valores com medicações	NA		
Doença Arterial Coronariana							
Almeida e col. (2013)⁶⁸	ICP via a. radial eletiva com stent	R\$ 3.637,00 ± 3.671,00	58	Custos diretos hospitalares com	Instituto Dante Pazzanese de	Artigo	

		R\$ 1.917,00 [668,00 – 15.989,00]		os materiais para o procedimento	Cardiologia, São Paulo – SP		
	ICP via a. radial eletiva sem stent	R\$ 1.143,00 ± 274,00 R\$ 1.076,00 [667,00 – 1.892,00]	58	Custos diretos hospitalares com os materiais para o procedimento			
	ICP via a. femoral eletiva com stent	R\$ 4.505,00 ± 4.143,00 R\$ 2.362,00 [1.142,00 – 17.769,00]	58	Custos diretos hospitalares com os materiais para o procedimento (diáras e honorários não incluídos)			
	ICP via a. femoral eletiva sem stent	R\$ 3.312,00 ± 695,00 R\$ 1.161,00 [582,00 – 3935,00]	58	Custos diretos hospitalares com os materiais para o procedimento			
de Freitas Moreira e col. (2015)⁶⁹	ICP com stent metálico (98,5% via femoral)	R\$ 34.883,24 ± 27.749,46	141	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS (ajustados pelo Índice de Variação de Custos Médico- Hospitalares para valores de	Hospital Vera Cruz, Belo Horizonte – MG (2008-2013)	Artigo	R\$ 49.706,00 ± 39.540,90

				dezembro de 2012)			
Ferreira e col. (2016)⁷⁰	ICP sem stent (pacientes com DM)	R\$ 24.175,49	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS	Base de dados administrativa contendo mais de 18 milhões de pacientes atendidos pelo SSS	Resumo	R\$ 26.243,69
	ICP com stent metálico (pacientes com DM)	R\$ 24.880,76	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			R\$ 27.009,29
	ICP com stent farmacológico (pacientes com DM)	R\$ 44.264,36	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			R\$ 48.084,23
	ICP com stent farmacológico (pacientes com IAM)	R\$ 58.476,3	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
	ICP com stent farmacológico (pacientes com outros CID)	R\$ 47.053,16	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
	CRM (pacientes com IAM)	R\$ 55.585,2	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
	CRM + angioplastia com stent	R\$ 57.391,9	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			

	farmacológico (pacientes com IAM)						
Haddad e col. (2007)⁷¹	CRM eletiva	R\$ 17.544,90	103	Custos diretos hospitalares com a internação para o procedimento	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo – SP (2005)	Artigo	R\$ 36.108,16
Polanczyk e col. (2007)⁷²	ICP com stent convencional	R\$ 10.195,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS	Custos cobrados pelas instituições ao SSS e tabelas da Associação Médica Brasileira (NR)	Artigo custo- efetividade	
	ICP com stent farmacológico (rapamicina)	R\$ 15.889,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
	Custo médio do stent convencional	R\$ 4.527,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
	Custo médio do stent farmacológico	R\$ 10.320,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
	Manejo de reestenose: angioplastia com balão + stent convencional	R\$ 3.930,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
	Manejo de reestenose: angioplastia com balão + stent	R\$ 4.567,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			

	farmacológico (11%)						
	Manejo de reestenose: ICP com stent farmacológico	R\$ 15.247,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
	CRM eletiva	R\$ 21.826,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
	CRM emergência	R\$ 26.214,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
	Hospitalização por IAM	R\$ 11.812,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
	Custo anual após ICP ou CRM estável, sem eventos	R\$ 1.465,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
	ICP médio	R\$ 10.195,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
	ACTP por balão	R\$ 3.432,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
	Morte por DAC	R\$ 5.906,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS			
Ribeiro e col. (2005)⁷³	Custo DAC – paciente/ano	R\$ 6.788,00 ± 7.842,00	147	Custos diretos anuais por	Hospital Moinhos de Vento, Porto	Artigo	R\$ 18.526,93± 21.403,69

		R\$ 2.670,00 (mediana)		paciente com DAC	Alegre – RS (2002)		
	Custo DAC – paciente/ano ambulatorial	R\$ 2.094,00 (média) R\$ 1.825,00 (mediana)	147	Custos diretos ambulatoriais anuais por paciente com DAC			
	Custo DAC – paciente/ano hospitalar	R\$ 4.693,00 (média) R\$ 0,00 (mediana)	147	Custos diretos hospitalares anuais por paciente com DAC			
	Custo DAC – paciente/ano (paciente com evento cardiovascular)	R\$ 13.453,00	NR	Custos diretos anuais por paciente com DAC que apresentou evento cardiovascular			
	Custo DAC – paciente/ano (paciente sem evento cardiovascular)	R\$ 1.788,00	NR	Custos diretos anuais por paciente com DAC que não apresentou evento cardiovascular			R\$ 4.880,11
	ICP	R\$ 9.244,00	58	Custos diretos hospitalares com o procedimento			

	CRM	R\$ 21.826,00	27	Custos diretos hospitalares com o procedimento			
	Internação por IAM	R\$ 4.777,00	10	Custos diretos hospitalares com a internação			
	Internação por Angina Instável	R\$ 5.651,00	17	Custos diretos hospitalares com a internação			
	Internação por IC descompensada	R\$ 5.784,00	20	Custos diretos hospitalares com a internação			
Síndrome Coronariana Aguda							
Clark e col. (2014)⁷⁴	Tratamento clínico	R\$ 21.927,85	42	Custos hospitalares diretos para a primeira internação	Bases de dados privadas (2014)†		R\$ 28.213,55
	ICP sem stent	R\$ 36.749,30	157	Custos hospitalares diretos para a primeira internação			R\$ 47.283,62
	ICP com stent	R\$ 41.491,60	2.395	Custos hospitalares diretos para a primeira internação			R\$ 53.385,32

	CRM	R\$ 48.790,70	209	Custos hospitalares diretos para a primeira internação			R\$ 62.776,73
	Custo em reinternação - Tratamento clínico	R\$ 30.420,75	9	Custos hospitalares diretos em reinternação			
	Custo em reinternação - ICP sem stent	R\$ 30.550,00	8	Custos hospitalares diretos em reinternação			
	Custo em reinternação - ICP com stent	R\$ 32.867,10	181	Custos hospitalares diretos em reinternação			
	Custo em reinternação - CRM	R\$ 29.711,05	4	Custos hospitalares diretos em reinternação			
Fonseca e col. (2009)⁷⁵	CRM	R\$ 15.849,72 ± 7.355,69 R\$ 14.605,45 (12153,84, 18735,46)	263	Custos diretos hospitalares para o procedimento	Base de dados nacional com 1.801.344 pacientes (2008)	Resumo	
Marques e col. (2012)⁷⁶	ICP sem stent (pacientes com IAM)	R\$ 12.873,69	NR	Custos diretos hospitalares	Hospitais de referência do Brasil – 6 em SP,	Artigo	

					2 no PR e 3 no RS (2008)		
	ICP com stent (pacientes com IAM)	R\$ 23.461,87	NR	Custos diretos hospitalares			
	CRM - sem procedimentos adicionais (pacientes com IAM)	R\$ 8.674,86	NR	Custos diretos hospitalares			
	CRM - longa permanência (pacientes com IAM)	R\$ 10.481,53	NR	Custos diretos hospitalares			
	CRM - cateterismo adicional (pacientes com IAM)	R\$ 9.452,53	NR	Custos diretos hospitalares			
	CRM - implante de BIA descartável (pacientes com IAM)	R\$ 11.588,72	NR	Custos diretos hospitalares			
	CRM - cateterismo adicional e implante de BIA descartável (pacientes com IAM)	R\$ 13.987,87	NR	Custos diretos hospitalares			

	CRM - uso de medicamento especial (pacientes com IAM)	R\$ 14.091,04	NR	Custos diretos hospitalares			
	CRM - uso de medicamento especial e cateterismo adicional (pacientes com IAM)	R\$ 14.128,02	NR	Custos diretos hospitalares			
	CRM - uso de medicamento especial e implante de BIA descartável (pacientes com IAM)	R\$ 15.906,12	NR	Custos diretos hospitalares			
	CRM - uso de medicamento especial, implante de BIA e cateterismo adicional (pacientes com IAM)	R\$ 17.535,99	NR	Custos diretos hospitalares			
Teich e col. (2011)⁷⁷	Hospitalização por IAM	R\$ 6.446,24	NR	Custos diretos hospitalares obtidos no estudo de Ribeiro	NA	Artigo	

				e col. (2005) e inflacionados para 2011			
	Hospitalização por angina instável	R\$ 7.462,32	NR	Custos diretos hospitalares obtidos no estudo de Ribeiro e col. (2005) e inflacionados para 2011	NA		
	ICP	R\$ 12.546,55	NR	Custos diretos hospitalares obtidos no estudo de Ribeiro e col. (2005) e inflacionados para 2011	NA		
	CRM	R\$ 21,019,05	NR	Custos diretos hospitalares obtidos no estudo de Ribeiro e col. (2005) e inflacionados para 2011	NA		
Teich e col. (2015)⁷⁸	Tratamento clínico	R\$ 18.261,77	2.876†	Custos diretos hospitalares por procedimento	Base de dados administrativa contendo mais de 18 milhões de pacientes atendidos pelo SSS (2010-12)	Artigo	

	ICP sem stent	R\$ 30.611,07		Custos diretos hospitalares por procedimento			
	ICP com stent	R\$ 37.345,79		Custos diretos hospitalares por procedimento			
	CRM	R\$ 40.497,68		Custos diretos hospitalares por procedimento			
	Diária de hospitalização - Tratamento clínico	R\$ 1.987,03		Custos diretos hospitalares por dia de hospitalização			
	Diária de hospitalização - ICP sem stent	R\$ 4.024,72		Custos diretos hospitalares por dia de hospitalização			
	Diária de hospitalização - ICP com stent	R\$ 6.033,4		Custos diretos hospitalares por dia de hospitalização			
	Diária de hospitalização - CRM	R\$ 2.663,82		Custos diretos hospitalares por dia de hospitalização			
Acidente vascular cerebral							
Araújo e col. (2013)⁷⁹	Hospitalização por AVC (pacientes com FA)	R\$ 104.437,41**	21		Base de dados contendo cerca de 3 milhões de pacientes (2009-10)	Resumo	

	Outros custos (pacientes com FA)	R\$ 2.000,99**	66				
De Souza e col. (2015)⁸⁰	Custo anual AVC isquêmico (paciente independente)	R\$ 4.327,33	NR	Custos diretos hospitalares (definidos por painel de especialistas)	Custos obtidos na classificação brasileira hierarquizada de procedimentos médicos e PROAHSA-57 (2011)	Artigo custo-efetividade	R\$ 6.639,18
	Custo anual AVC isquêmico (paciente com incapacidade moderada)	R\$ 16.447,50	NR				R\$ 25.234,48
	Custo anual AVC isquêmico (paciente dependente)	R\$ 22.982,60	NR				R\$ 35.260,92
	Custo anual AVC isquêmico fatal	R\$ 24.625,12	NR				
	Custo anual AVC hemorrágico (paciente independente)	R\$ 4.327,33	NR				R\$ 6.639,18
	Custo anual AVC hemorrágico (paciente com incapacidade moderada)	R\$ 16.447,50	NR				R\$ 25.234,48

	Custo anual AVC hemorrágico (paciente dependente totalmente)	R\$ 22.982,60	NR				R\$ 35.260,92
	Custo anual AVC hemorrágico fatal	R\$ 42.618,19	NR				
	Custo anual IAM não-fatal	R\$ 37.775,73	NR				
	Custo anual IAM fatal	R\$ 37.775,73	NR				
Oliveira-Filho e col. (2010)⁸¹	Hospitalização por AVC isquêmico	R\$ 44.561,95 ± 76.345,56	128	Custos diretos hospitalares	Hospital da Real Sociedade Espanhola de Beneficência, Salvador – BA (2006-08)‡	Resumo	R\$ 80.163,22± R\$ 137.339,28
Diabetes Mellitus tipo II							
Bahia e col. (2010)⁸²	DM tipo II – tratamento ambulatorial anual	R\$ 9.534,58	383	Custos médicos diretos do paciente (medicações, testes diagnósticos, procedimentos, testes de glucose e visitas à profissionais)	Estudo transversal – 5 cidades, vários planos de saúde	Resumo	
	DM tipo II – tratamento	R\$ 1.111,20	383	Custos não médicos diretos			

	ambulatorial anual			do paciente (itens dietéticos)			
	DM tipo II sem complicações – tratamento ambulatorial anual	R\$ 8.246,53	159	Custos médicos e não médicos diretos do paciente			
	DM tipo II com complicações macrovasculares – tratamento ambulatorial anual	R\$ 8.726,13	31	Custos médicos e não médicos diretos do paciente			
	DM tipo II com complicações microvasculares – tratamento ambulatorial anual	R\$ 9.178,38	124	Custos médicos e não médicos diretos do paciente			
	DM tipo II com complicações micro e macrovasculares – tratamento ambulatorial anual	R\$ 15.755,12	69	Custos médicos e não médicos diretos do paciente			
	DM tipo II – tratamento ambulatorial anual	2.351,14	383	Custos dos planos de saúde por paciente (exames/procedimentos +			R\$ 3.849,36

				copagamento de medicamentos + visitas médicas)			
	DM tipo II – tratamento ambulatorial anual	R\$ 588,02	383	Custos dos planos de saúde com exames/procedimentos por paciente			
	DM tipo II – tratamento ambulatorial anual	R\$ 1.029,00	383	Custos dos planos de saúde copagamento de medicamentos por paciente			
	DM tipo II – tratamento ambulatorial anual	R\$ 734,12	383	Custos dos planos de saúde com visitas médicas por paciente			
Saad e col. (2015)⁸³	DM tipo II – Hospitalizações	R\$ 18.028,00	38	Custos por hospitalização em hospital do SUS – Custeio por absorção	Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba – PR (2011-14)	Resumo	R\$ 23.195,79
Cirurgia Bariátrica							
Junqueira e col. (2017)⁸⁴	Cirurgia bariátrica – perioperatório	R\$ 24.067,10	300	Custos pagos por servidoras de saúde	Base de dados de servidoras de saúde, Orizon, Brasil (2013-15)†.	Resumo	R\$ 28.436,73

	Cirurgia bariátrica – 2 anos	R\$ 7.847,89	300				R\$ 9.272,75
Kelles e col. (2011)⁸⁵	Cirurgia bariátrica – perioperatório	R\$ 7.648,40	382	Custos pagos por servidora de saúde	Base de dados de plano de saúde (não identificado), Belo Horizonte – MG (2005)	Artigo	
	Cirurgia bariátrica 2 anos (1 ano pré e 1 ano pós, incluindo cirurgia)	USD 4.880,34 (utilizadas taxas de câmbio variável para custos pré, operatórios e pós)					
Kelles e col. (2015)⁸⁶	Derivação gástrica em Y-de-Roux	R\$ 9.308,41	4.006	Custos pagos por servidora de saúde	Base de dados de plano de saúde (não identificado), Belo Horizonte – MG (2004-11)	Artigo	R\$ 14.335,82
Salgado Jr. e col. (2010)⁸⁷	Cirurgia bariátrica – protocolo com maior duração de internação e tempo cirúrgico	R\$ 6.845,17	9	Custos hospitalares diretos	Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da USP, Ribeirão Preto – SP (2004)		
	Cirurgia bariátrica –	R\$ 7.525,64	7		Hospital Universitário da		

	protocolo com menor duração de internação e tempo cirúrgico				Faculdade de Medicina da USP, Ribeirão Preto – SP (2007)		
Insuficiência renal crônica em diálise							
De Abreu e col. (2012)⁸⁸	Custo geral por paciente por ano - hemodiálise	R\$ 65.004,94 ± 19.934,67	39	Custos diretos por paciente por ano	6 centros dialíticos de SP (2009-10)	Artigo	
	Custo geral por paciente por ano – diálise peritoneal	R\$ 72.725,16 ± 9.685,61	34				
	Manutenção anual - hemodiálise	R\$ 41.563,51	39				R\$ 68.049,10
	Manutenção anual - diálise peritoneal	R\$ 43.324,53	34				R\$ 70.932,30
	Hospitalização - hemodiálise	R\$ 437,39	39				R\$ 716,11
	Hospitalização - diálise peritoneal	R\$ 238,75	34				R\$ 390,89
Gouveia e col. (2017)⁸⁹	Custo geral hemodiálise – 1º ano	R\$ 70.267,42	NR	Custos diretos gerais por paciente no período	Hospitais referência em transplante renal e diálise em Curitiba- PR (2014).	Artigo	

	Hospitalização hemodiálise – 1º ano	R\$ 3.865,41	NR	Custos diretos em hospitalizações por paciente no período			
	Custo geral hemodiálise – 2º ano	R\$ 69.370,42	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			
	Hospitalização hemodiálise – 2º ano	R\$ 3.865,41	NR	Custos diretos em hospitalizações por paciente no período			
	Custo geral Hemodiálise – 2º ano, mensal	R\$ 5.780,87	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			
	Custo geral hemodiálise – 15 meses	R\$ 87.610,03	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			
	Custo geral hemodiálise – 18 meses	R\$ 104.952,63	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			
	Custo geral hemodiálise – 24 meses	R\$ 139.637,84	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			

	Custo geral DP contínua – 1º ano	R\$ 60.123,33	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			
	Hospitalização DP contínua – 1º ano	R\$ 2.324,31	NR	Custos diretos em hospitalizações por paciente no período			
	Custo geral DP contínua – 2º ano	R\$ 59.329,53	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			
	Hospitalização DP contínua – 2º ano	R\$ 2.324,31	NR	Custos diretos em hospitalizações por paciente no período			
	Custo geral DP contínua – 2º ano, mensal	R\$ 4.944,13	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			
	Custo geral DP contínua – 15 meses	R\$ 74.955,71	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			
	Custo geral DP contínua – 18 meses	R\$ 89.788,10	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			

	Custo geral DP contínua – 24 meses	R\$ 119.452,86	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			
	Custo geral DP automática – 1º ano	R\$ 70.743,57	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			
	Hospitalização DP automática – 1º ano	R\$ 2.324,31	NR	Custos diretos em hospitalizações por paciente no período			
	Custo geral DP automática – 2º ano	R\$ 69.949,77	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			
	Hospitalização DP automática – 2º ano	R\$ 2.324,31	NR	Custos diretos em hospitalizações por paciente no período			
	Custo geral DP automática – 2º ano, mensal	R\$ 5.829,15	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			
	Custo geral DP automática – 15 meses	R\$ 88.231,01	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			

	Custo geral DP automática – 18 meses	R\$ 105.718,46	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			
	Custo geral DP automática – 24 meses	R\$ 140.693,34	NR	Custos diretos gerais por paciente no período			
Sesso e col. (2007)⁹⁰	Custo geral hemodiálise anual	R\$ 33.570,00	200	Custos diretos gerais por paciente no período	Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – SP (2004)	Artigo	
	Custo hospitalização hemodiálise (qualquer causa)	R\$ 23.320,00 [370,00 – 54.665,00]	123	Custos diretos hospitalares			R\$ 51.481,60 [816,82 – 120.679,32]
	Custo hospitalização hemodiálise (causa cardiovascular)	R\$ 1.122,50 [865,00 – 28.035,00]	NR	Custos diretos hospitalares			R\$ 2.478,05 [1.909,58 – 61.890,51]
	Custo ambulatorial hemodiálise anual	R\$ 32.035,00	200	Custos diretos ambulatoriais			R\$ 70.720,97
	Custo Hospitalar hemodiálise anual	R\$ 15.547,50	123	Custos diretos hospitalares			

Nota: a.: artéria; AVC: Acidente vascular cerebral; BA: Bahia; BIA: Balão intraórtico; DAC: Doença arterial coronariana; FA: Fibrilação atrial; IAM: Infarto agudo do miocárdio; ICP: Intervenção coronária percutânea; MG: Minas Gerais; NA: Não se aplica; NR: Não relatado; PROAHSA-57: Programa de Estudos Avançados em Administração Hospitalar e de Sistemas de Saúde; RS: Rio Grande do Sul; SP: São Paulo. *Valores expressos em média \pm DP, mediana (IIQ) ou mediana [mínimo-máximo]. Valores isolados são médias; senão identificado. **Estudo apresentava custo para o total de pacientes, apresentamos média por paciente (21 internações e 66 pacientes no total). †Número de pacientes global. ‡Estudo não apresenta ano para conversão do dólar, aplicada taxa de conversão para ano da publicação (2010 US\$ 1 = R\$ 1,76; 2014 US\$ 1 = R\$ 2,35; 2017 US\$ 1 = R\$ 3,17); §Apresentados valores ajustados pela inflação apenas para os dados considerados potencialmente relevantes.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Atlas, IDF Diabetes. 2015. The qualitative data analysis. Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>. Acessado em 05 de fevereiro de 2018.
6. 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>.
7. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033-46.
8. Jönsson B. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002;45(7):S5-12.
9. 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.
10. http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf. Acessado em 08/02/2018.
11. Aschner, P., et al. "Practical steps to improving the management of type 1 diabetes: recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management." *International journal of clinical practice* 64.3 (2010): 305-315.
12. Bahia, Luciana R., et al. "The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system." *Value in Health* 14.5 (2011): S137-S140.
13. Rodríguez-Saldana, Joel, et al. "Quality of previous diabetes care among patients receiving services at ophthalmology hospitals in Mexico." *Revista Panamericana de Salud Pública* 28.6 (2010): 440-445.

14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)." *The lancet* 352.9131 (1998): 837-853.
15. Malerbi, Dominic. "Consensus Position of the Brazilian Society of Diabetes – Intensive Insulin therapy and Insulin Pumps." *Brazilian Archives of Endocrinology and Metabolism* 50.1 (2006)
16. American Diabetes Association. "Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study." *Diabetes Care* 25 no. Supplement 1 (January 2002): S28 – S32.
17. Kilpatrick, Eric S., Alan S. Rigby, and Stephen L. Atkin. "A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial." *Diabetes care* 31.11 (2008): 2198-2202.
18. Capoccia, Kam, Peggy S. Odegard, and Nancy Letassy. "Medication adherence with diabetes medication: a systematic review of the literature." *The Diabetes Educator* 42.1 (2016): 34-71.
19. Cani, Catarina Gomes, et al. "Improvement in medication adherence and self-management of diabetes with a clinical pharmacy program: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes undergoing insulin therapy at a teaching hospital." *Clinics* 70.2 (2015): 102-106.
20. Lopez Stewart, Gloria, et al. "Control of type 2 diabetes mellitus among general practitioners in private practice in nine countries of Latin America." *Revista Panamericana de Salud Pública* 22.1 (2007): 12-20.
21. Klonoff, David C., et al. "Consensus report: the current role of self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes." *Journal of diabetes science and technology* 5.6 (2011): 1529-1548.
22. McAndrew, Lisa, et al. "Does patient blood glucose monitoring improve diabetes control?." *The Diabetes Educator* 33.6 (2007): 991-1011.
23. Zanela, O. O., H. A. Cabra, and D. F. Muñoz. "PDB5 Use of a Discrete Event Simulation Model to Estimate Clinical and Economic Outcomes of Various Self-Monitoring of Blood Glucose Regimes Plus Conventional Pharmacologic Treatment on Type-2 Diabetic Patients in Mexico." *Value in Health* 14.7 (2011): A546-A547.
24. Menzin, Joseph, et al. "Potential short-term economic benefits of improved glycemic control: a managed care perspective." *Diabetes Care* 24.1 (2001): 51-55.
25. 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.
26. 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.
27. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. *Diabetes Care.* 2016; 39(6): 893-901.

28. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189/chapter/1-Recommendations#bariatric-surgery-for-people-with-recent-onset-type-2-diabetes>. Acessado em 08/02/2018.
29. <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2017/2172>
30. 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.
31. 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>.
32. 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.
33. ASMBS Clinical Issues Committee. Bariatric surgery in class I obesity (body mass index 30-35 kg/m²). *Surg Obes Relat Dis*. 2013 Jan-Feb;9(1):e1-10.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *The New England journal of medicine*. 2004;351(26):2683-93.
40. Cohen R, Le Roux CW, Junqueira S, Ribeiro RA, Luque A. Roux-En-Y Gastric Bypass in Type 2 Diabetes Patients with Mild Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity surgery*. 2017;27(10):2733-9.
41. Chen K, Cao G, Chen B, Wang M, Xu X, Cai W, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: A meta-analysis of classic randomized controlled trials and high-quality Nonrandomized Studies in the last 5 years. *International journal of surgery*. 2017;39:1-10.

42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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>.
48. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Bantle JP, Thomas AJ, Connett JE, 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;39(9):1510-8.
49. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Thomas AJ, Connett JE, Bantle JP, et al. Lifestyle Intervention and Medical Management With vs Without Roux-en-Y Gastric Bypass and Control of Hemoglobin A1c, LDL Cholesterol, and Systolic Blood Pressure at 5 Years in the Diabetes Surgery Study. *Jama*. 2018;319(3):266-78.
50. Simonson DC, Halperin F, Foster K, Vernon A, Goldfine AB. Clinical and Patient-Centered Outcomes in Obese Patients With Type 2 Diabetes 3 Years After Randomization to Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Management: the SLIMM-T2D Study. *Diabetes care* [Internet]. 2018; 41(4):[670-9 pp.]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01614645/full>.
51. Singh RP, Gans R, Kashyap SR, Bedi R, Wolski K, Brethauer SA, et al. Effect of Bariatric Surgery Versus Intensive Medical Management on Diabetic Ophthalmic Outcomes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):e32.
52. 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.

53. Schauer, Philip R., et al. "Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes." *New England Journal of Medicine* 376.7 (2017): 641-651.
54. 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>.
55. Chong K, Ikramuddin S, Lee WJ, Billington CJ, Bantle JP, Wang Q, et al. National Differences in Remission of Type 2 Diabetes Mellitus After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery-Subgroup Analysis of 2-Year Results of the Diabetes Surgery Study Comparing Taiwanese with Americans with Mild Obesity (BMI 30-35 kg/m. Obesity surgery [Internet]. 2017; 27(5):[1189-95 pp.]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01444167/full>.
56. 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/m²: study protocol of a randomized controlled multicenter trial – DRKS00004550. *Trials*. 2013;14:183.
57. 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>.
58. 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/m². *Surgery*. 2011;150(4):684-91.
59. 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.
60. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, Bueno PT, et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension the GATEWAY randomized trial (gastric bypass to treat obese patients with steady hypertension). *Circulation* [Internet]. 2018; 137(11):[1132-42 pp.]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01629849/full>.
61. Banco Central do Brasil. Calculadora do Cidadão. Disponível em: <<https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADA0/publico/exibirFormCorrecaoValores.do?method=exibirFormCorrecaoValores#>>. Acessado em: 24 out 2018.
62. Abuhab A. Análise de dados de pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada - impacto sobre desfechos clínicos e custos. 2012:[176]-[.].
63. Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: The economic burden of an expensive and neglected disease. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(3):2375-80.

64. Araujo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Cost of heart failure in the unified health system. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005;84(5):422-7.
65. Brandao SMG, Issa VS, Ferreira SMA, Storer S, Santos VG, Chizzola PR, et al. Cost of pharmacological therapy in heart failure and heart transplantation outpatients: effects of age, etiology and functional class. *European Journal of Heart Failure*. 2013;12:S122
66. Oliveira Jr MT, Follador W, Martins MLO, Canaviera R, Tsuji RLG, Scipioni A, et al. Cost analysis of the treatment of acute decompensated heart failure. Levosimendan versus dobutamine. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005;85(1):9-14.
67. Ribeiro RA, Stella SF, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in Brazil in the public and private sectors. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;95(5):577-86.
68. Almeida MH, Meireles GCX, Siva EV, Costa Jr JR, Staico R, Siqueira DA, et al. Intervenção coronária percutânea pelas vias radial e femoral: comparação entre desconfortos relacionados ao procedimento e custos. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*. 2013;21(4):373-7.
69. de Freitas Moreira MV, Ribeiro LA, Alves EE, Neuenschwander FC, Rabelo RR, Lima Filho U, et al. Is there an association between hospital costs and door-to-balloon time? *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*. 2015;23(3):195-200.
70. Ferreira CN, Santana CF, Squiassi HB, Paloni ED, Paiva EC. Economic burden of unmanaged chronic cardiovascular diseases in Brazilian supplementary health care perspective. *Value in Health*. 2016;19(3):A44.
71. Haddad N, Bittar E, De Marchi AF, Kantorowitz CDSV, Ayoub AC, Fonseca ML, et al. Hospital costs of coronary artery bypass grafting on elective coronary patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007;88(4):367-72+418-23.
72. Polanczyk CA, Wainstein MV, Ribeiro JP. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents in percutaneous coronary interventions in Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007;88(4):409-18-64-74.
73. Ribeiro RA, Mello RGB, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005;85(1):3-8.
74. Clark OAC, Piha T, Miranda PA. The burden of acute coronary syndrome for the Brazilian supplementary health system. *Value in Health*. 2014;17(3):A130.
75. Fonseca MCM, Abicalaffe CL, Muranaka AH, Araujo GT. Administrative claims in a large Brazilian nationwide database: A descriptive analysis of the direct medical costs of coronary artery bypass grafting (CABG) among different regions in a continental-size country. *Value in Health*. 2009;12(3):A154.

76. Marques R, Mendes A, Leite MG, Barbosa EC. Costs of the chain of treatment procedures in acute myocardial infarction in Brazilian reference and specialized hospitals. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2012;58(1):104-11.
77. Teich V, Araujo DV. Estimativa de custo da síndrome coronariana aguda no Brasil. *Rev bras cardiol (Impr)*. 2011;24(2):85-94.
78. Teich V, Piha T, Fahham L, Squiassi HB, De Matos Paloni E, Miranda P, et al. Acute coronary syndrome treatment costs from the perspective of the supplementary health system. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015;105(4):339-44.
79. Araújo G, Santos AM, Preto MC, Bernardino GDR, Monteiro RC, Fujii RK, et al. Economic impact of stroke episode in patients previous diagnosed with atrial fibrillation in private health system in Brazil. *Value in Health*. 2013;16(7):A522.
80. de Souza CPR, Santoni NB, de Melo TG, de Oliveira Figueiredo MJ, da Costa Darrieux FC, Piegas LS, et al. Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analyses of Dabigatran Compared with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Risk Factors for Stroke and Systemic Embolism within Brazilian Private and Public Health Care Systems Perspectives. *Value in Health Regional Issues*. 2015;8:36-42.
81. Oliveira-Filho J, Pimentel LS, Souza MS, Silva PMFS, Almeida M, Neville I, et al. Impact of a neurocritical care unit in patients with acute ischemic stroke in Brazil. *Cerebrovascular Diseases*. 2010;29:209.
82. Bahia L, Eliaschewitz FG, Franco L, Hayashida CY, Schaan BD, Forti A, et al. Diaps 79, preliminary report of an observational study of costs of type 2 diabetes mellitus (T2DM) treatment in the Brazilian private health-care system (PHS). *Value in Health*. 2010;13(7):A285.
83. Saad R, Piedade A, Wiens A, Baptista DR, Pontarolo R. Hospitalization costs of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients in a public hospital in Brazil. *Value in Health*. 2015;18(7):A809.
84. Junqueira SM, Luque A, Oliveira FM, Oliveira D, Cabra HA. Bariatric surgery-costs and resources utilization in two years follow up in the Brazilian private health care system. *Value in Health*. 2017;20(5):A234.
85. Kelles SMB, Machado CJ, Barreto SM. BEFORE-AND-AFTER STUDY: DOES BARIATRIC SURGERY REDUCE HEALTHCARE UTILIZATION and RELATED COSTS among OPERATED PATIENTS? *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2015;31(6):407-13.
86. Kelles SMB, Machado CJ, Barreto SM. BEFORE-AND-AFTER STUDY: DOES BARIATRIC SURGERY REDUCE HEALTHCARE UTILIZATION and RELATED COSTS among OPERATED PATIENTS? *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2015;31(6):407-13.
87. Salgado Jr W, Pitanga KC, Dos Santos JS, Sankarankutty AK, De Castro ESJO, Ceneviva R. Costs of bariatric surgery in a teaching hospital and the financing provided by the Public Unified Health System. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2010;25(2):201-5.

88. de Abreu MM, Walker DR, Sesso RC, Ferraz MB. A cost evaluation of peritoneal dialysis and hemodialysis in the treatment of end-stage renal disease in São Paulo, Brazil. *Peritoneal Dialysis International*. 2013;33(3):304-15.
89. Gouveia DSES, Bignelli AT, Hokazono SR, Danucalov I, Siemens TA, Meyer F, et al. Analysis of economic impact between the modality of renal replacement therapy. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2017;39(2):162-71.
90. Sesso R, Da Silva CB, Kowalski SC, Manfredi SR, Canziani ME, Draibe SA, et al. Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2007;23(1):126-30.