

Análise e descrição do modelo  
de custo-efetividade

Gastroplastia (cirurgia bariátrica) por Videolaparoscopia ou por via Laparotômica –  
Atualização da Diretriz de Utilização (DUT) para cobertura na saúde suplementar



# Diabetes

Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e  
Metabólica

São Paulo, 18 de abril de 2019

O presente documento é constituído de duas partes:

- Análise de custo-efetividade
- Apêndice: descrição do modelo de custo-efetividade

## PARTE 1: Análise de custo-efetividade

### SUMÁRIO

<b>OBJETIVO</b> .....	3
<b>METODOLOGIA</b> .....	3
CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DO MODELO .....	3
ESTRUTURA DO MODELO .....	4
ESTRUTURA PRIMÁRIA .....	4
EXTRAPOLAÇÃO.....	6
PRINCIPAIS PREMISSAS .....	6
PARÂMETROS DO MODELO.....	7
PARÂMETROS CLÍNICOS .....	8
PARÂMETROS DE UTILIDADE .....	14
PARÂMETROS DE CUSTOS.....	15
ANÁLISES DE SENSIBILIDADE .....	17
<b>RESULTADOS</b> .....	18
<b>DISCUSSÃO</b> .....	20
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	20

## OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi de analisar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da cirurgia bariátrica, realizada através do by-pass gástrico (BGYR) em comparação com o tratamento clínico otimizado, em pacientes com diabetes do tipo 2 (DM2) e índice de massa corporal (IMC) entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>.

## METODOLOGIA

O presente modelo foi adaptado de um modelo desenvolvido internacionalmente para uma gama maior de indicações da cirurgia bariátrica. Dentre as opções previstas neste modelo selecionamos a indicação contemplada na presente submissão (realização de BGYR em pacientes com DM2 e IMC entre 30 e 35 - denominada cirurgia metabólica). Nesta seção, resumimos o racional do modelo e a customização feita sob a perspectiva do cenário da saúde suplementar brasileira. A descrição com todos os detalhes acerca do modelo, especialmente as diversas buscas empregadas para parametrizar o mesmo, são descritas no Apêndice 1.

## CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DO MODELO

A Tabela 1 apresenta um resumo das principais características e configurações do modelo.

**Tabela 1.** Características básicas do modelo de cirurgia bariátrica em pacientes com DM2 e IMC 30-35:

Característica do modelo	Especificação
Tipo de modelo	Modelo estático de Markov (modelo de estados transicionais).
Perspectiva	Perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro. O modelo adota a perspectiva do pagador de serviços de saúde (isto é, todos os custos que poderiam recair sobre o sistema de saúde), que foi considerada a principal perspectiva de interesse.
Horizonte temporal	20 anos.
Taxa de desconto para desfechos clínicos e custos	5%.

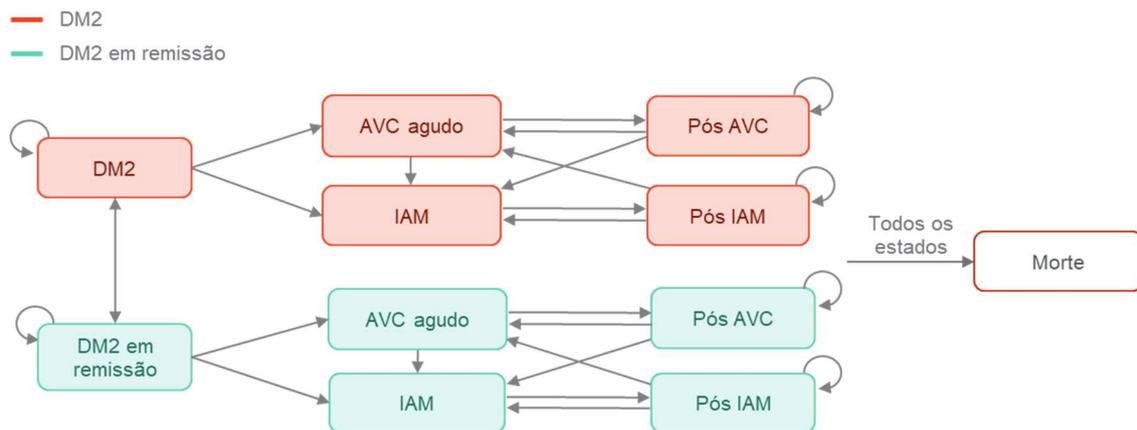
<b>População-Alvo</b>	Pacientes obesos, com DM2 e IMC $\geq 30$ e $< 35$ kg/m <sup>2</sup> , sem controle adequado da glicemia mesmo com estilo de vida adequado e tratamento médico ideal.
<b>Intervenção e comparador</b>	<b>Intervenção:</b> BGYR + tratamento convencional. <b>Comparador:</b> tratamento convencional, definido como dieta, exercícios e tratamento médico otimizado.
<b>Desfechos clínicos</b>	Ainda que a diabetes curse com uma série de complicações bem ampla, foi decidido, no presente modelo, focar nas comorbidades AVC e IAM. Além disto, o modelo contempla remissão e recidiva de diabetes, IMC, pressão arterial e perfil lipídico
<b>Resultado da análise de custo-efetividade</b>	Expresso em ano de vida ajustados pela qualidade ( <i>quality adjusted life years</i> - QALY)
<b>Análises de sensibilidade</b>	Determinística ou probabilística (ver seção “Análises de sensibilidade” no Apêndice 1)

## ESTRUTURA DO MODELO

### ESTRUTURA PRIMÁRIA

Para estimar a custo-efetividade da cirurgia bariátrica/metabólica, foi escolhido o modelo de Markov como técnica de modelagem. Trata-se de um modelo de de transição entre estados de saúde, no qual se simula que uma coorte de pacientes se desloca entre diferentes estados. O número de pacientes em transição entre estados de saúde é determinado a cada ciclo anual e se baseia nos parâmetros obtidos da literatura (conforme descrito na seção “Parâmetros do modelo”).

No modelo de Markov, cada estado de saúde está associado a uma alteração de custo e utilidade diferente, que contribui de forma cumulativa para os desfechos clínicos e econômicos finais do modelo após a simulação de 20 anos. A estrutura do modelo de Markov utilizado na indicação proposta está apresentada na Figura 1.



**Figura 1.** Estrutura geral do modelo de Markov utilizado para a presente análise.

**Nota:** AVC: acidente vascular cerebral; DM2: diabetes mellitus do tipo II; IAM: infarto agudo do miocárdio.

O acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) foram modelados como estados de saúde separados e mutuamente excludentes. Os estados de saúde pós-AVC e pós-IAM abrangem a diminuição da qualidade de vida e os custos contínuos da reabilitação após esses eventos cardiovasculares. Nesse modelo, os pacientes são capazes de fazer a transição entre DM2 e remissão continuamente. Para tanto, deve-se aplicar o *status* de diabetes (seja *com DM2* ou *em remissão do DM2*) a cada estado de saúde (AVC e IAM) como parte da estrutura tradicional de Markov. Os pacientes fazem a transição entre os estados de diabetes da mesma maneira que o fariam em um modelo tradicional de Markov, mas, devido à essa configuração específica, são capazes de apresentar tanto um estado de DM2 quanto um estado de comorbidade adicional.

Como o modelo de Markov simula estados de saúde do paciente neste modelo, alguns cálculos adicionais foram modelados paralelamente aos estados de Markov. Detalhes destes cálculos estão descritos a seguir:

Nem todos os cálculos realizados pelo modelo se enquadram na estrutura de Markov. A seguir estão descritos os parâmetros que são modelados fora da estrutura de Markov:

- Resultados da Cirurgia: Antes de iniciar a transição dos pacientes para os estados de saúde, o modelo aplica as taxas de sucesso cirúrgico e as taxas de remissão imediata do DM2 à população exposta. Também são aplicadas as variações de custo e utilidade iniciais associados à cirurgia. Custos adicionais e decréscimos de utilidade são

associados aos pacientes modelados que enfrentam complicações cirúrgicas ou necessitam de reoperação;

- Variação de IMC: O IMC dos pacientes varia a cada ano e não é afetado pelo estado de comorbidade em que se encontram (ver seção “Variação do IMC”). A variação do IMC influencia a variação na utilidade (ver seção “Parâmetros de utilidade”) e o risco de transição para DM2, que por sua vez, afeta o risco de AVC e IAM (ver seção “Incidência de IAM e AVC”). Por outro lado, o modelo pressupõe que o IMC não esteja diretamente associado aos custos, uma vez que a incidência e custos associados de comorbidades relacionadas à perda de peso é modelada dentro do modelo de Markov;
- Variação da pressão arterial e da razão lipídica: As variações da pressão arterial sistólica e da razão lipídica (a proporção entre HDL e colesterol total) são modeladas anualmente a partir da linha de base. Estes parâmetros também afetam o risco de eventos cardiovasculares no modelo de Markov (ver seção “Incidência de IAM e AVC”).

## EXTRAPOLAÇÃO

Após o último dado disponível (na literatura, em termos de tempo de *follow-up* dos estudos) para IMC, pressão arterial sistólica (PAS), razão lipídica e taxa de remissão do DM2, pressupõe-se que haja um retorno ao valor basal de maneira linear no mesmo ritmo da redução. Caso o valor basal seja atingido antes do final do horizonte temporal, o valor permanece na linha de base pelo restante do modelo. Na ausência de dados, essa abordagem pode ser considerada conservadora, pois pressupõe que não haja manutenção de todos os benefícios nos desfechos modelados em longo prazo. Mais detalhes sobre a extrapolação linear estão descritos no Apêndice 1, seção “Extrapolação”.

## PRINCIPAIS PREMISSAS

As principais premissas utilizadas no modelo são descritas a seguir, na **Tabela**

**1**Tabela 2:

**Tabela 2.** Principais premissas do modelo

Premissa	Justificativa
Após o último dado disponível para IMC, PAS, razão lipídica e taxa de remissão do DM2, pressupõe-se que haja um retorno ao valor basal de maneira linear no mesmo ritmo da redução. Se os dois últimos dados disponíveis já mostrarem uma regressão para a linha de base, aplica-se a extrapolação linear da inclinação entre esses dois últimos dados caso isso retorne o valor à linha de base mais rapidamente. O valor permanece então na linha de base pelo restante do modelo.	Devido à indisponibilidade de dados, considerou-se apropriado adotar uma abordagem conservadora e pressupor que, na ausência de outras evidências, os efeitos do tratamento não continuam após o momento final.
Relação linear entre IMC e utilidade.	Na ausência de outros dados e para facilitar o processo de modelagem, aplicou-se uma relação linear de maneira semelhante a de modelos publicados anteriormente. <sup>1</sup>
Cirurgia de revisão/reversão e óbito relacionado a cirurgia ocorrem no mesmo momento da cirurgia inicial.	Como os estados de transição ocorrem no período de um ano, consideramos que a taxa de revisão/reversão ocorre no mesmo ciclo da cirurgia inicial, uma vez que este pode ocorrer alguns dias/semanas após o procedimento inicial. O impacto desta abordagem é insignificante dado o horizonte temporal de 20 anos do modelo.
Os procedimentos são realizados principalmente por laparoscopia. A conversão para cirurgia aberta está prevista nas complicações da cirurgia.	A maioria dos dados de eficácia que estão disponíveis se referem à cirurgia laparoscópica. Além disso, como o método está associado a uma recuperação mais rápida do paciente após a cirurgia, <sup>2,3</sup> e segue o padrão de tratamento mais utilizado no sistema privado de saúde, ele foi considerado o padrão ouro de tratamento.
Os pacientes estão livres de coronariopatia e não tiveram AVC antes do tratamento.	Devido à estrutura de Markov do modelo, não foi possível pré-programar comorbidades existentes além do DM2 sem aumentar muito a complexidade do modelo. Nesse sentido, a premissa foi de que ocorram apenas novos casos de doença cardiovascular, na forma de AVC e IAM.

*Nota:* AVC: acidente vascular cerebral; DM2: diabetes mellitus do tipo II; IAM: infarto agudo do miocárdio; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial.

## PARÂMETROS DO MODELO

Descrevemos a seguir os *inputs* clínicos, de utilidade e de custos utilizados no modelo. Para a parametrização do modelo foram analisados primeiramente os parâmetros disponíveis no modelo internacional, cuja busca e seleção estão detalhadas no Apêndice 1. Resumidamente, para os parâmetros clínicos foi conduzida uma revisão segmentada da literatura em três etapas, inicialmente conduzida em 2014. Primeiro, a identificação de metanálises publicadas, segundo, a

identificação e revisão da lista de referência de revisões sistemáticas prévias e terceiro, buscas adicionais utilizando palavras-chave no PubMed, a qual foi atualizada em 2016. Os parâmetros de utilidade foram estimados a partir de estudos de custo-efetividade de cirurgia bariátrica prévios. Adicionalmente, algumas buscas foram ampliadas e buscas específicas foram feitas, as quais serão mencionadas nesta seção, bem como estão detalhadas no Apêndice 1.

## PARÂMETROS CLÍNICOS

Conforme apontado na revisão sistemática da literatura descrita anteriormente no presente relatório, o estudo DSS<sup>4-7</sup> foi o trabalho que melhor atendeu aos critérios para pacientes com DM2 submetidos à cirurgia com um IMC médio  $\geq 30$  e  $< 35$ , sendo escolhido como principal fonte de informação para características basais da população, variação do IMC, variação da PAS, variação dos níveis lipídicos (HDL e colesterol total) e taxa de remissão de diabetes.

Outros parâmetros clínicos do modelo como complicações, reoperação, incidência de eventos cardiovasculares e mortalidade foram obtidas em outras fontes, conforme descrito a seguir.

### CARACTERÍSTICAS BASAIS DA POPULAÇÃO

As características basais da população do modelo estão descritas na Tabela 3 a seguir.

**Tabela 3.** Características basais da população do modelo

Característica	Valor	Fonte
<b>Média de idade</b>	49 anos	DSS <sup>4</sup>
<b>Média de IMC</b>	34,9	
<b>Proporção de mulheres</b>	63%	
<b>Proporção com DM2</b>	100%	
<b>PAS</b>	127	
<b>HDL</b>	41	
<b>CT</b>	182	

*Nota:* CT: colesterol total; DM2: Diabetes mellitus do tipo II; DSS: Diabetes Surgery Study (Ikramuddin et al., 2013); HDL: Lipoproteína de alta densidade (mg/dL); IMC: Índice de Massa Corporal (kg/m<sup>2</sup>); PAS: Pressão Arterial Sistólica (mmHg).

## COMPLICAÇÕES, REOPERAÇÕES E MORTALIDADE ASSOCIADAS À CIRURGIA

Houve três metanálises com informações sobre mortalidade e complicações associadas à cirurgia na revisão da literatura descrita no Apêndice 1, seção “Revisão de literatura”<sup>8-10</sup>. A metanálise que apresentou estimativas mais atualizadas em relação a BGYR e que foi selecionada como fonte para estes dados foi a de Chang et al., 2014<sup>8</sup>.

A taxa de complicações cirúrgicas utilizada (incluindo todos os eventos adversos associados à cirurgia que foram relatados nos estudos, como sangramento, estenose do estoma, vazamento, vômito, refluxo, sintomas gastrointestinais e anormalidades nutricionais e eletrolíticas) foi de 21%<sup>11</sup>.

A taxa de reoperação utilizada no modelo foi de 2,56%, sendo incluída apenas como custos no primeiro ano após a cirurgia. Não se aplicou desutilidade, efeito no peso ou comorbidade à reoperação.

Chang et al., 2014<sup>8</sup> relataram a taxa de mortalidade da cirurgia como taxa de mortalidade em 30 dias, sendo de 0,08% para BGYR, a qual foi aplicada no início do modelo, como mortalidade instantânea.

### VARIAÇÃO DO IMC

Os parâmetros quanto à variação do IMC para a população do modelo são exibidos na Tabela 4.

**Tabela 4.** Variação do IMC em relação à linha de base utilizadas no modelo\*

Braço	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 10	Fonte
<b>Tratamento convencional</b>	-2,8	-2,5	-2,9	-2,9	-3,3	-0,07	Anos 1 a 5: DSS <sup>7</sup> Ano 10: O'Brien et al., 2013 <sup>12</sup>
<b>BGYR</b>	-9,1	-8,1	-7,6	-7,4	-7,5	-3,75	Anos 1 a 5: DSS <sup>7</sup> Ano 10: assumido retenção de 50% do benefício, à semelhança do observado em outros estudos de longo prazo

**Nota:** As extrapolações lineares foram utilizadas entre o ano 5 e o ano 10. \*Em todos os braços do modelo, após o maior tempo de seguimento, foi considerado no caso base que o IMC retorna de maneira linear à linha de base e com a mesma taxa em que foi perdido no pós-operatório. Se os dois últimos dados disponíveis já mostrarem uma regressão em direção à linha de base, aplica-se a extrapolação linear da inclinação entre esses dois últimos dados caso isso retorne o valor à linha de base mais rapidamente.

#### INCIDÊNCIA DE IAM E AVC

Para calcular as taxas de incidência de IAM e AVC, foi utilizada a análise de Anderson et al., 1991 sobre o Framingham Heart Study<sup>13</sup>. As equações desenvolvidas por Anderson permitem derivar o risco de 10 anos de IAM e AVC utilizando um conjunto de características pessoais (idade, sexo, PAS, relação entre colesterol total e HDL e presença ou não de diabetes). Para se adequarem à duração do ciclo do modelo, elas foram ajustadas para probabilidades em 1 ano, as quais são atualizadas todos os anos de acordo com a variação das características pessoais da coorte modelada. Detalhes sobre a escolha deste método de estimativa estão descritos na seção “Incidência de IAM e AVC”, no Apêndice 1.

O único caso em que as equações de risco de Framingham não são empregadas no modelo para estimar a incidência de AVC é a partir do estado de “IAM”. Existe um risco elevado de AVC imediatamente após o IAM e, dessa forma, a taxa de incidência de AVC foi obtida do estudo de custo-efetividade de Borisenko et al., 2015<sup>14</sup>, fornecendo o valor de 2,14% como *input* para probabilidade de AVC um ano após o IAM.

#### VARIAÇÃO DA PAS E NÍVEIS LIPÍDICOS

As taxas de variação da PAS, colesterol total e HDL<sup>7</sup> utilizadas no modelo para a população do modelo estão descritas na Tabela 5.

**Tabela 5.** Variação da PAS, colesterol total e HDL da linha de base para população do modelo

Braço	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
<b>Pressão arterial sistólica (mmHg)</b>						
<b>Tratamento convencional</b>	-9,0	-8,0	-3,0	-3,0	-2,0	DSS <sup>7</sup>
<b>BGYR</b>	-12,0	-9,0	-5,0	-5,0	-3,0	DSS <sup>7</sup>
<b>Colesterol total (%)</b>						

<b>Terapia convencional</b>	-12,90%	-9,14%	2,69%	-3,76%	-3,76%	DSS <sup>7</sup>
<b>BGYR</b>	-15,47%	-14,92%	-14,92%	-8,84%	-10,50%	DSS <sup>7</sup>
<b>HDL (%)</b>						
<b>Terapia convencional</b>	+2,44%	+4,88%	+12,20%	+9,76%	+9,76%	DSS <sup>7</sup>
<b>BGYR</b>	+21,95%	+21,95%	+29,27%	+31,71%	+29,27%	DSS <sup>7</sup>

**Nota:** BGYR: Bypass gástrico em Y de Roux; DSS: Diabetes Surgery Study (Ikramuddin et al., 2018); HDL: lipoproteína de alta densidade; PAS: Pressão arterial sistólica. \*Em todos os braços do modelo, após o maior tempo de seguimento, foi considerado no caso base que a pressão arterial retorna de maneira linear à linha de base e com a mesma taxa de divergência da linha de base no pós-operatório. Se os dois últimos dados disponíveis já mostrarem uma regressão em direção à linha de base, aplica-se a extrapolação linear da inclinação entre esses dois últimos dados caso isso retorne o valor à linha de base mais rapidamente.

## REMISSÃO DE DM2

Na Tabela 6, são mostrados os dados de remissão do diabetes utilizados no modelo para a população do modelo, obtidas na publicação com maior seguimento do estudo DSS<sup>7</sup>. As taxas de remissão completa do diabetes foram informadas para os anos 2, 3, 4 e 5. Conforme descrito previamente, a remissão do diabetes neste estudo foi definida como HbA1c  $\leq$  6,0% sem uso de medicamentos antidiabéticos por 12 meses consecutivos. Desta forma, não seria possível atingir o critério de remissão completa em 1 ano de seguimento. Por outro lado, os autores fornecem a taxa de pacientes com HbA1c  $\leq$  6,0% em 12 meses (independente do uso de medicamento). A taxa no grupo BGYR foi de 45% e no grupo controle de 5%.

É necessário notar que esta taxa apresenta uma tendência a ser superestimada pela possibilidade de uso de medicação. Comparamos esta taxa do estudo DSS com a taxa de remissão completa em um ano do estudo STAMPEDE, o segundo estudo com maior tamanho de amostra incluído na revisão sistemática atualizada descrita acima (100 pacientes randomizados, com IMC médio de 36,9 kg/m<sup>2</sup> <sup>15</sup>). A taxa de remissão completa (HbA1c  $\leq$  6,0% sem uso de medicações) neste estudo foi de 42% no grupo BGYR e de 0% no grupo controle em 12 meses. Portanto, consideramos adequado utilizar a taxa de pacientes com HbA1c  $\leq$  6,0% em 12 meses do estudo DSS como um *proxy* para remissão completa.

**Tabela 6.** Remissão completa do diabetes utiliza no modelo\*†

Braço	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
<b>Tratamento convencional</b>	5%‡	0	0	0	0	DSS <sup>7</sup>
<b>BGYR</b>	45%‡	16%	12%	11%	7%	DSS <sup>7</sup>

*Nota:* \*Em todos os braços do modelo, a partir do ano 6, foi considerado, no caso base, que a remissão do diabetes retorna de maneira linear a 0% e com a mesma taxa de divergência ao 0% do pós-operatório. Se os dois últimos dados disponíveis já mostrarem uma regressão para 0%, aplica-se a extrapolação linear da inclinação entre esses dois últimos dados caso isso retorne o valor para 0% mais rapidamente. †Remissão completa definida como HbA1c  $\leq$  6,0% sem uso de medicamentos antidiabéticos por 12 meses consecutivos. ‡Taxa de pacientes com HbA1c  $\leq$  6,0% com possível uso de medicamentos antidiabéticos.

## MORTALIDADE

No modelo, além da mortalidade perioperatória, foram utilizados parâmetros de mortalidade para os estados de saúde com complicações do modelo de Markov (AVC e IAM). A busca por estes parâmetros foi abrangente, incluindo busca por diretrizes clínicas, valores utilizados previamente em modelos econômicos e busca por palavras-chave no PubMed. Uma taxa de mortalidade associada a DM2 também foi buscada da mesma maneira. No entanto, não foi identificada uma taxa de mortalidade por DM2 que não incluísse também mortalidade por eventos cardiovasculares. Assim, para evitar a dupla contagem no modelo e mantê-lo conservador e não tendencioso em relação à cirurgia bariátrica, não foi incluído nenhum aumento da mortalidade associada apenas à DM2.

A Tabela 7 contém os parâmetros de mortalidade por AVC e IAM e mortalidade nos estados de saúde pós-AVC e pós-IAM. Como o aumento da taxa de mortalidade associada a AVC é um *input* amplo e improvável de ser identificado nas buscas de bases de dados da literatura, como o PubMed, decidiu-se usar as taxas de mortalidade de um modelo de custo-efetividade de alta qualidade para cirurgia bariátrica, publicado na Europa por Borisenko et al., 2015<sup>14</sup>.

**Tabela 7.** Mortalidade por AVC e IAM e para os estados de saúde pós-AVC e pós-IAM

Parâmetro	Input	Fonte
<b>Proporção de AVC não fatal, homens</b>	0,87	Borisenko et al., 2015 <sup>14</sup> [fonte primária: Wolf et al., 1992]
<b>Proporção de AVC não fatal, mulheres</b>	0,82	
<b>RR de óbito em condição pós-AVC</b>	2,3	Borisenko et al., 2015 <sup>14</sup> [fonte primária: Dennis et al., 1993]

<b>Mortalidade aguda por IAM recorrente</b>	0,161	Borisenko et al., 2015 <sup>14</sup> [fonte primária: Krumholz et al., 2009]
<b>RR de mortalidade por todas as causas em estado pós-IAM</b>	3,2	Borisenko et al., 2015 <sup>14</sup> [fonte primária: Rosengren et al., 1998]

*Nota:* AVC: Acidente vascular cerebral; IAM: Infarto agudo do miocárdio, RR: risco relativo.

Além de identificar a taxa de mortalidade associada às comorbidades acima, foi preciso encontrar a taxa de mortalidade geral que não incluísse essas condições, a fim de evitar dupla contagem, considerando que estas duas comorbidades específicas estão entre as principais contribuintes para as taxas gerais de mortalidade. No modelo geral foram calculados RR para mortalidade por outras causas para homens e mulheres (excluindo AVC e IAM), utilizando dados do Eurostat (detalhes sobre a obtenção destes dados no Apêndice 1, seção “Mortalidade geral”) para quatro países europeus os quais eram contemplados no modelo internacional. Ao multiplicar esses RR pela mortalidade geral específica por idade, é possível obter um risco específico de óbito (excluindo as comorbidades citadas) em determinada idade. O modelo é flexível, permitindo que fossem inseridos os dados de mortalidade por todas as causas do Brasil, retirado do site do IBGE. Com esses dados, e com os parâmetros acima, o modelo calcula o risco relativo de mortalidade por causas que não fossem IAM e AVC.

## COMPLICAÇÕES

Para a taxa de complicações cirúrgicas, foi utilizada uma base de dados de registro de faturamento por todas as causas em saúde (Orizon). Os dados referem-se a cirurgias bariátricas do tipo by-pass realizadas no ano de 2013, na saúde suplementar. No total, 1.733 cirurgias compõem a base de dados, cujos pacientes tinham idade média de  $36 \pm 9$ , sendo 1.073 (75,3%) do sexo feminino. A taxa de complicações relevantes observadas foi de 3,5%, sendo que cerca de 15% destes (portanto, 0,5% do total da casuística) eram fístulas.

## PARÂMETROS DE UTILIDADE

A fim de serem identificados parâmetros de utilidade específicos do Brasil para o modelo da submissão, foram conduzidas buscas nas bases de dados PubMed e Lilacs, utilizando as estratégias de busca descritas no Apêndice 1, na seção “Utilidades – Revisão de literatura”. Nesta busca foram identificados três estudos potencialmente elegíveis, entretanto apenas um apresentava dados adequados para uso no modelo<sup>16</sup>. Demais parâmetros de utilidade foram obtidos em modelos econômicos prévios, por meio de busca na literatura descrita na mesma seção citada acima. Mais informações sobre busca e escolha dos parâmetros de utilidade, bem como sua aplicação no modelo também estão disponíveis no Apêndice 1, na seção “Parâmetros de utilidade – visão geral”.

A Tabela 8 resume os parâmetros de utilidade aplicados a cada estado de saúde do modelo. Os valores de utilidade derivam predominantemente de valores internacionais, tendo em vista a indisponibilidade de dados brasileiros para a maioria dos estados de saúde específicos deste modelo. O único valor de origem brasileira é a desutilidade do diabetes<sup>16</sup>. Digno de nota, os parâmetros de desutilidade são aplicados no modelo de maneira aditiva. Isto se justifica pelas diferenças dos estados de saúde modelados, os quais impõem sintomas diferentes, e portanto, as razões para as variações de utilidade são diferentes. Além disto, diversos estudos mostraram que decréscimos de utilidade associados ao peso/IMC e ao diabetes são independentes, o que corrobora a justificativa da abordagem aditiva<sup>17,18</sup>.

**Tabela 8.** Resumo dos parâmetros de utilidade aplicados no modelo da submissão

Parâmetro	Valor de utilidade ou desutilidade	Fonte
<b>Utilidade basal – pacientes com IMC ≥30 e &lt;35 e DM2*</b>	0,77	Campbell et al., 2010 <sup>19</sup> e Zimmermann et al., 2017 <sup>16</sup>
<b>Desutilidade da cirurgia (somente ano 1, aplicada por 30 dias)</b>	-0,22	Campbell et al., 2010 <sup>19</sup>
<b>Desutilidade da reoperação (aplicada por 30 dias)</b>	-0,36	Campbell et al., 2010 <sup>19</sup>
<b>Desutilidade das complicações (aplicada por 30 dias)</b>	-0,11	Campbell et al., 2010 <sup>19</sup>
<b>Desutilidade por aumento unitário do IMC</b>	-0,017	Hakim et al., 2002 <sup>20</sup>
<b>Desutilidade do diabetes</b>	-0,08	Zimmermann et al., 2017 <sup>16</sup>
<b>Desutilidade do AVC agudo</b>	-0,1171	Borisenko et al., 2015 <sup>14</sup>

<b>Desutilidade do estado de pós-AVC</b>	-0,0349	Borisenko et al., 2015 <sup>14</sup>
<b>Desutilidade do IAM</b>	-0,0626	Borisenko et al., 2015 <sup>14</sup>
<b>Desutilidade do estado de pós-IAM</b>	-0,0368	Borisenko et al., 2015 <sup>14</sup>

**Nota:** AVC: Acidente vascular cerebral; IAM: Infarto agudo do miocárdio; IMC: Índice de massa corporal. \*Utilidade de pacientes com IMC  $\geq 30$  e  $< 35$  obtida no estudo de Campbell et al., 2010 (0,85) e aplicada a desutilidade do diabetes obtida no estudo de Zimmermann et al., 2017 (-0,08).

## PARÂMETROS DE CUSTOS

Para obtenção dos parâmetros de custos para o modelo da submissão, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura com aplicação de estratégia de busca estruturada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, LILACS e Scielo, além de revisão das referências de estudos incluídos. Foram selecionados estudos que estimassem os custos associados com internações e manutenção de tratamento de pacientes com doença arterial coronariana (DAC), IAM, AVC e diabetes; assim como custos relativos a pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, na perspectiva do sistema de saúde suplementar no Brasil. Detalhes sobre a metodologia e estudos selecionados nesta revisão estão descritos no Apêndice 1, seção “Parâmetros de custos – visão geral”.

Para os custos de complicações, não foram localizados artigos que tivessem relatado tais dados. Dessa forma, foi necessário utilizar opinião de especialista e extrapolação de dados de outras cirurgias. Conforme comentado acima, a taxa de complicações relevantes foi de 3,5%, das quais 3% eram complicações sem presença de fístula, e 0,5%, fístulas. Para os custos de complicações que não cursam com fístula, utilizamos opinião de especialista, que apontou que pacientes com estas complicações podem aumentar o custo total da internação em 100% a 200% em relação ao que seria gasto apenas com cirurgia. Ou seja, um custo adicional por conta da complicação entre R\$ 21.386,27 e R\$ 42.772,54; utilizamos o ponto médio desses extremos nos cálculos (portanto, R\$ 32.079,41, que ocorreria em 3%/3,5% [portanto 6/7] dos pacientes com complicações). Para fístula, utilizamos artigo recentemente publicado sobre essa complicação em cirurgias colorretais na saúde suplementar brasileira<sup>21</sup>. Neste trabalho, foi visto que esta complicação aumentava os custos totais de internação em 4,66 vezes (ou seja, 3,66 vezes a mais que o custo cirúrgico sem complicações, portanto, um custo de R\$ 78.273,75, o qual ocorria em 0,5%/3,5% (portanto 1/7) dos pacientes com complicações). Deste modo, o custo ponderado de complicações foi de R\$ 38.678,60, aplicado a 3,5% dos pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico.

Na Tabela 9 estão apresentados os parâmetros de custo, suas fontes e motivo para uso no modelo da submissão.

**Tabela 9.** Parâmetros de custo empregados no modelo

<b>Parâmetro de custo</b>	<b>Estudos</b>	<b>Valor*</b>	<b>Motivo para uso no modelo</b>	<b>Valor utilizado no modelo</b>
<b>Custo anual DM2</b>	Bahia, 2010 <sup>22</sup>	R\$ 3.849,36	Único estudo.	<b>R\$ 3.849,36</b>
<b>Custo da Cirurgia</b>	Junqueira, 2017 <sup>23</sup>  Kelles, 2015 <sup>24</sup>	R\$ 28.436,73  R\$ 14.335,82	O dado de Junqueira (2017) reflete custos de seguradoras de saúde enquanto Kelles (2015) reflete para cooperativas médicas.  Decidiu-se utilizar uma média destes valores, a fim de representar esta diversidade da saúde suplementar.	<b>R\$ 21.386,27</b>
<b>Custo de complicações cirúrgicas</b>	Opinião de especialista; Ribeiro, 2019 <sup>21</sup>	R\$ 38.678,60	Ausência de outras fontes de informação.	<b>R\$ 38.678,60</b>
<b>Custo IAM</b>	Clark, 2014 <sup>25</sup>	Tratamento clínico: R\$ 28.213,55 ICP sem <i>stent</i> : R\$ 47.283,62 ICP com <i>stent</i> : R\$ 53.385,32 CRM: R\$ 62.776,73	Estudo com maior tamanho amostral (n = 2.803), sendo muito superior aos demais neste quesito.  Utilizada média ponderada dos custos com as diferentes intervenções para síndrome coronariana aguda (IAM/angina instável).	<b>R\$ 53.366,63</b>
<b>Custo anual Pós-IAM</b>	Ribeiro, 2005 <sup>26</sup>	R\$ 18.526,93	Único estudo com custo/ano para cardiopatia isquêmica crônica.	<b>R\$ 18.526,93</b>
<b>Custo AVC agudo</b>	Oliveira-Filho, 2010 <sup>27</sup>	R\$ 80.163,22	Único estudo.	<b>R\$ 80.163,22</b>
<b>Custo anual pós-AVC</b>	De Souza, 2015 <sup>28</sup>	Paciente independente: R\$ 6.639,18	Único estudo. Para que a análise seja mais conservadora, foi escolhido o menor valor	<b>R\$ 6.639,18</b>

disponível (custo com  
paciente independente)

**Nota:** AVC: Acidente vascular cerebral; DM2: Diabetes mellitus do tipo II; IAM: Infarto agudo do miocárdio.  
\*Valor ajustado pela inflação.

## ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

Os parâmetros com maior influência no modelo são os relativos à redução de IMC e remissão de diabetes, assim como valores de utilidade relativos a diabetes e IMC, do ponto de vista clínico, e os valores de custos de cirurgia, complicações da mesma e manejo crônico de diabetes, do ponto de vista econômico. Deste modo, esses foram os parâmetros selecionados para oscilação nas análises de sensibilidade determinísticas.

Valores onde havia uma quantificação de incerteza subjacente, a variação foi feita dentro dos limites do intervalo de confiança (IC) de 95%. Este foi o caso dos valores de redução de IMC e remissão de diabetes. Como todos eles foram imputados no modelo ano a ano, entre os anos 1 e 5, a variação foi simultânea. Como a remissão de DM teve incidência desprezível no grupo controle, esse parâmetro foi variado apenas no grupo de cirurgia. Já para a redução do IMC, havia algum impacto do tratamento no grupo controle; dessa forma, o que foi variado foi a diferença entre os dois grupos.

Para custo anual do manejo crônico de diabetes, complicações cirúrgicas e valores de utilidade, as variações foram feitas em um valor arbitrário de aumento e redução de 25% em relação ao valor do caso base. Finalmente, para o custo de cirurgia, foi feita variação entre os dois estudos localizados na literatura. Os parâmetros variados na análise de sensibilidade, assim como seus limites superiores e inferiores, são apresentados na Tabela 10.

**Tabela 10.** Variação dos parâmetros na análise de sensibilidade

Parâmetro	Valor do caso base	Limite inferior	Limite superior
<b>Remissão total de DM no grupo cirúrgico</b>			
<b>Ano 1</b>	45%	26%	65%
<b>Ano 2</b>	16%	7%	33%

<b>Ano 3</b>	12%	5%	28%
<b>Ano 4</b>	11%	4%	25%
<b>Ano 5</b>	7%	2%	19%
<b>Redução de IMC – diferença entre os grupos</b>			
<b>Ano 1</b>	-5,8	-7,0	-4,7
<b>Ano 2</b>	-5,3	-6,5	-4,1
<b>Ano 3</b>	-4,2	-5,4	-3,0
<b>Ano 4</b>	-4,0	-5,2	-2,8
<b>Ano 5</b>	-3,7	-4,9	-2,5
<b>Proporção de pacientes que sofrem complicações relevantes</b>	3,5%	2,75%	4,5%
<b>Custo da cirurgia</b>	R\$21.386	R\$ 14.335	R\$ 28.436
<b>Custo anual do manejo do diabetes</b>	R\$3.849	R\$ 2.886	R\$ 4.811
<b>Custo de complicações relevantes</b>	R\$38.678	R\$ 29.008	R\$ 48.347
<b>Utilidade basal</b>	0,85	0,638	1,000
<b>Desutilidade do diabetes</b>	0,08	0,06	0,10
<b>Desutilidade de cada unidade de IMC</b>	0,017	0,01275	0,02125

## RESULTADOS

Os resultados do caso base são apresentados na Tabela 11. Conforme pode ser visto, o custo total por paciente, já com a aplicação da taxa de desconto de 5%, foi de R\$ 76.718 no grupo cirúrgico, sendo R\$ 17.387 maior que o grupo controle. Já os QALYs acumulados no horizonte temporal de 20 anos, já com a taxa de desconto de 5% aplicada, foi de 10,31 no grupo cirúrgico e 9,58 no tratamento convencional. Deste modo, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 23.693 por QALY.

**Tabela 11.** Resultados do caso base.

Grupo	Custo total (R\$)	Custo incremental (R\$)	QALY	QALY incremental (R\$)	RCEI (R\$ / QALY)
<b>Tratamento padrão</b>	59.331	-	9,58	-	-
<b>Tratamento padrão + BGYR</b>	76.718	17.387	10,31	0,73	23.693

*Nota: BGYR = by-pass gástrico em Y de Roux; QALY = anos de vida ajustados para qualidade, RCEI = razão de custo-efetividade incremental*

As análises de sensibilidade são mostradas na Tabela 12. O parâmetro com a maior influência foi o custo da cirurgia, o que era esperado, uma vez que o *range* de variação desse parâmetro foi o mais amplo. No cenário com maior custo, a RCEI chegaria a R\$ 33.299 por QALY, minimamente acima do valor de PIB per capita do Brasil em 2018, que foi de R\$ 32.747. Nas demais oscilações na análise de sensibilidade, nenhum valor excedeu este valor de PIB per capita. As variáveis com maior influência, além do custo de cirurgia, foram as relativas à remissão de DM e redução do IMC, assim como a utilidade associado a isto; as oscilações nas demais variáveis trouxeram mínimas mudanças aos resultados de custo-efetividade.

**Tabela 12.** Resultados da análise de sensibilidade.

Parâmetro	RCEI mínima (R\$/QALY)	RCEI máxima (R\$/QALY)
<b>Remissão total de DM no grupo cirúrgico</b>	16.945	27.525
<b>Redução de IMC – diferença entre os grupos</b>	21.133	32.785
<b>Proporção de pacientes que sofrem complicações relevantes</b>	23.295	24.223
<b>Custo da cirurgia</b>	14.084	33.299
<b>Custo anual do manejo do diabetes</b>	22.559	24.827
<b>Custo de complicações relevantes</b>	23.231	24.153
<b>Utilidade basal</b>	23.607	23.815
<b>Desutilidade do diabetes</b>	23.147	24.264
<b>Desutilidade de cada unidade de IMC</b>	19.319	30.625

## DISCUSSÃO

Na presente análise de custo-efetividade, que avaliou a comparação entre tratamento clínico otimizado e o mesmo acrescido de cirurgia bariátrica em pacientes com IMC entre 30 e 35 e diabetes do tipo 2, a relação de custo-efetividade incremental foi favorável, R\$ 23.693 por QALY (menor que 1x o PIB per capita). Essa relação foi robusta nas análises de sensibilidade determinísticas conduzidas, com a quase totalidade das variações resultando em RCEIs abaixo do valor de uma vez o PIB per capita brasileiro.

As principais limitações desse estudo são inerentes aos valores de parâmetros utilizados, assim como sua variação em análises de sensibilidade. É notória a dificuldade em se buscar valores de custos na saúde suplementar brasileira, que foi sanado pela opinião de especialistas e em alguns pressupostos de dados ainda não publicados. Em relação ao custo da cirurgia, encontramos dois estudos nacionais com valores distintos, sendo acordado um valor padrão para análise através de um consenso de especialistas. Adicionalmente, devido à ausência de dados de utilidade no cenário nacional, utilizamos dados de fontes internacionais, com a exceção do valor de utilidade de pacientes diabéticos que contava com uma fonte brasileira.

## REFERÊNCIAS

1. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Loveman E, Clegg AJ. Weight loss surgery for mild to moderate obesity: a systematic review and economic evaluation. *Obesity surgery*. 2012;22(9):1496-506.
2. Nguyen N, Ho H, Palmer L, Wolfe B. A comparison study of laparoscopic versus open gastric bypass for morbid obesity. *Journal of the American College of Surgeons*. 2000;191(2):149-57.
3. Lee WJ, Lai IR, Huang MT, Wu CC, Wei PL. Laparoscopic versus open vertical banded gastroplasty for the treatment of morbid obesity. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2001;11(1):9-13.
4. 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.

5. 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. *The lancet Diabetes & endocrinology* [Internet]. 2015; 3(6):[413-22 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/700/CN-01074700/frame.html>, [http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(15\)00089-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(15)00089-3/abstract).

6. 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.

7. 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.

8. Chang S-H, 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.

9. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugarman HJ, Livingston EH, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Annals of internal medicine*. 2005;142(7):547-59.

10. Hedberg J, Sundström J, Sundbom M. Duodenal switch versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: systematic review and meta-analysis of weight results, diabetes resolution and early complications in single-centre comparisons. *Obesity Reviews*. 2014;15(7):555-63.

11. Picot J, Jones J, Colquitt J, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2009;13(41):1-190.

12. O'Brien PE, Brennan L, Laurie C, Brown W. Intensive medical weight loss or laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of mild to moderate obesity: long-term follow-up of a prospective randomised trial. *Obesity surgery*. 2013;23(9):1345-53.

13. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *American heart journal*. 1991;121(1):293-8.

14. Borisenko O, Adam D, Funch-Jensen P, Ahmed AR, Zhang R, Colpan Z, et al. Bariatric Surgery can Lead to Net Cost Savings to Health Care Systems: Results from a Comprehensive European Decision Analytic Model. *Obesity surgery*. 2015;1-10.
15. 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. *The New England journal of medicine*. 2012;366(17):1567-76.
16. Zimmermann IR, Silva MT, Galvao TF, Pereira MG. Health-related quality of life and self-reported long-term conditions: a population-based survey. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2017;39(1):62-8.
17. Lee AJ, Morgan CL, Morrissey M, Wittrup-Jensen KU, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Evaluation of the association between the EQ-5D (health-related utility) and body mass index (obesity) in hospital-treated people with Type 1 diabetes, Type 2 diabetes and with no diagnosed diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2005;22(11):1482-6.
18. Gough SC, Kragh N, Ploug UJ, Hammer M. Impact of obesity and type 2 diabetes on health-related quality of life in the general population in England. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2009;2:179.
19. Campbell J, McGarry LA, Shikora SA, Hale BC, Lee JT, Weinstein MC. Cost-effectiveness of laparoscopic gastric banding and bypass for morbid obesity. *The American journal of managed care*. 2010;16(7):e174-87.
20. Hakim Z, Wolf A, Garrison LP. Estimating the effect of changes in body mass index on health state preferences. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(6):393-404.
21. Ribeiro U, Tayar D, Ribeiro RA, Andrade P, Junqueira S. The Clinical and Economic Burden of Colorectal Anastomotic Leaks: Middle-Income Country Perspective. *Gastroenterology Research and Practice*. 2019.
22. 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.
23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

## PARTE 2: Apêndice – Descrição do modelo econômico

### LISTA DE SIGLAS

ASP: Análise de sensibilidade probabilística

AVC: Acidente vascular cerebral

BGA: Banda gástrica ajustável

BGYR: Bypass gástrico em Y de Roux

DAC: Doença arterial coronariana

DM2: Diabetes mellitus do tipo II

DSS: Diabetes Surgery Study

GV: Gastrectomia vertical

IAM: Infarto agudo do miocárdio

IMC: Índice de massa corporal

QALY: *Quality adjusted life years* (anos de vida ajustados pela qualidade de vida)

QVRS: Qualidade de vida relacionada à saúde

RR: Risco relativo

SD: *Switch* duodenal

WTP: *Willingness to pay* – limiar de disposição a pagar

# SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS.....	1
<b>MODELO ECONÔMICO – VISÃO GERAL .....</b>	<b>4</b>
OBJETIVO DO MODELO.....	4
CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DO MODELO .....	4
POPULAÇÃO-ALVO.....	5
INTERVENÇÃO E COMPARADOR.....	5
ANÁLISES DE SENSIBILIDADE .....	6
<b>ESTRUTURA DO MODELO.....</b>	<b>6</b>
ESTRUTURA PRIMÁRIA.....	6
DESFECHOS DE COMORBIDADES.....	7
MODELAGEM FORA DA ESTRUTURA DE MARKOV.....	8
RESULTADOS DA CIRURGIA .....	8
VARIAÇÃO DO IMC .....	8
VARIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL E DA RAZÃO LIPÍDICA.....	9
COMPONENTES DO MODELO GERAL NÃO UTILIZADOS NO MODELO DA SUBMISSÃO .....	10
EXTRAPOLAÇÃO .....	10
<b>PRINCIPAIS PREMISSAS .....</b>	<b>11</b>
<b>PARÂMETROS CLÍNICOS DO MODELO – VISÃO GERAL .....</b>	<b>12</b>
REVISÃO DE LITERATURA.....	13
METANÁLISES PUBLICADAS.....	14
REVISÕES DE LITERATURA PUBLICADAS.....	22
BUSCAS POR PALAVRAS-CHAVE .....	24
ATUALIZAÇÃO DA REVISÃO DE LITERATURA (2016) – DADOS CLÍNICOS E ECONÔMICOS .....	24
CARACTERÍSTICAS BASAIS DA POPULAÇÃO .....	33
COMPLICAÇÕES E MORTALIDADE ASSOCIADAS À CIRURGIA.....	33
VARIAÇÃO DO IMC.....	34
INCIDÊNCIA DE IAM E AVC.....	35
VARIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA.....	37
VARIAÇÃO DOS NÍVEIS LIPÍDICOS .....	38
REMISSÃO DE DM2 NA POPULAÇÃO COM IMC $\geq 30$ e $< 35$ .....	39
MORTALIDADE.....	40
TAXAS DE MORTALIDADE POR AVC E IAM .....	40
MORTALIDADE GERAL .....	41

<b>PARÂMETROS DE UTILIDADE – VISÃO GERAL</b> .....	43
UTILIDADES – REVISÃO DE LITERATURA .....	45
UTILIDADE BASAL .....	48
DESUTILIDADE DA CIRURGIA.....	49
UTILIDADE ASSOCIADA AO IMC .....	51
DESUTILIDADE DO DIABETES .....	54
DESUTILIDADE DE EVENTOS CARDIOVASCULARES .....	56
<b>PARÂMETROS DE CUSTOS – VISÃO GERAL</b> .....	56
CUSTOS – REVISÃO DE LITERATURA .....	57
OBJETIVO.....	57
METODOLOGIA.....	57
SELEÇÃO E AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS.....	59
ANÁLISE DOS DADOS.....	60
RESULTADOS.....	60
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	77

# MODELO ECONÔMICO – VISÃO GERAL

## OBJETIVO DO MODELO

O objetivo deste modelo foi de avaliar os resultados clínicos e econômicos da cirurgia bariátrica a partir da perspectiva do pagador de serviços de saúde ou da perspectiva da sociedade. O modelo foi desenvolvido originalmente para alguns países na Europa, porém também apresenta uma opção de parâmetros gerais na qual outros países podem inserir dados específicos dos seus mercados. O modelo contempla diversas populações candidatas à cirurgia bariátrica, bem como diferentes técnicas cirúrgicas (aqui referido como “modelo geral”). No presente relatório, são abordados preferencialmente os aspectos relevantes da presente indicação, isto é, bypass gástrico em Y de Roux (BGRY) em pacientes com diabetes mellitus do tipo II (DM2) e índice de massa corporal (IMC) entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup> (aqui referido como “modelo da submissão”).

## CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DO MODELO

A Tabela 1 apresenta um resumo das principais características e configurações do modelo da submissão.

**Tabela 1.** Características básicas do modelo de cirurgia bariátrica e customizações para o modelo da submissão

Característica do modelo	Especificação
<b>Tipo de modelo</b>	Modelo de Markov (modelo de estados transicionais)
<b>País</b>	Quando a “opção genérica” é selecionada, o usuário é solicitado a fornecer determinadas entradas manualmente. Para o presente estudo, são colocados dados pertinentes ao Brasil.
<b>Público</b>	Pagador/gestor nacional ou regional
<b>Perspectiva</b>	Perspectiva do pagador de serviços de saúde ou perspectiva da sociedade. O modelo adota a perspectiva do pagador de serviços de saúde (isto é, todos os custos que poderiam recair sobre o sistema de saúde), que foi considerada a principal perspectiva de interesse. A perspectiva da sociedade foi acrescentada como opção, através da inclusão de perdas de produtividade por desemprego, absenteísmo e presenteísmo.
<b>Horizonte temporal</b>	Até 20 anos (flexível)

<b>Taxa de desconto para desfechos clínicos e custos</b>	Flexível, sendo utilizado 5% para o Brasil.
<b>Customização</b>	O modelo é totalmente customizável, permitindo ao usuário alterar os parâmetros/ <i>inputs</i> que desejar.

## POPULAÇÃO-ALVO

A população-alvo definida foi de pacientes obesos, com DM2 e IMC  $\geq 30$  e  $< 35$ , sem controle da hiperglicemia mesmo com estilo de vida adequado e tratamento médico ideal.

O modelo geral contempla também outras indicações para cirurgia bariátrica, que não são o objetivo do presente pedido de incorporação:

- Pacientes com obesidade mórbida: IMC  $\geq 40$  ou IMC  $\geq 35$  com comorbidades relacionadas à obesidade;
- Pacientes com DM2 e IMC  $\geq 35$ ;
- Pacientes sem DM2 e com obesidade moderada: IMC  $\geq 30$  e  $< 35$ .

## INTERVENÇÃO E COMPARADOR

O modelo geral permite que os 4 tipos mais comuns de cirurgia bariátrica sejam considerados separadamente:<sup>1</sup>

- BGYR;
- Banda gástrica ajustável (BGA);
- Gastrectomia vertical (GV);
- *Switch* duodenal (SD).

Também pode ser feita uma combinação das opções acima e o usuário pode inserir as participações de mercado relativas aos diferentes tipos de cirurgia (*market shares*). No caso base do modelo da submissão, foi assumido que 100% dos pacientes seria submetido ao BGYR.

Não foram incluídos no modelo outros tipos menos comuns de cirurgia bariátrica, como gastroplicatura vertical laparoscópica, gastroplastia vertical com bandagem, desvio biliopancreático com *BGYR* e gastrectomia vertical com bandagem.

O comparador no modelo é o tratamento convencional. Para todas as populações, o tratamento convencional é definido como planos de dieta e exercícios + tratamento médico otimizado.

## ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

O modelo contém um recurso de análise de sensibilidade probabilística (ASP) integrado. Uma vez iniciado, ele executa 1.000 simulações do modelo em que os parâmetros são modificados automaticamente com base em uma distribuição de probabilidade. A análise de sensibilidade é apresentada apenas para o país/população/intervenção sob seleção; no caso do Brasil, deve ser selecionado "*generic country*".

A distribuição dos parâmetros na ASP segue as distribuições log-normal, normal, beta ou Dirichlet. A distribuição específica utilizada para cada *input* pode ser encontrada na planilha "Repositório de Dados", seguindo o *hyperlink* "Análise de Sensibilidade" na célula C5.

Uma vez concluída, a ASP é exibida em termos de custo-efetividade, com cada simulação sendo apresentada como um dado único. É exibida, então, a chance percentual de o procedimento cirúrgico escolhido ser custo-efetivo em comparação com a intervenção escolhida. Com esses dados, o modelo também traça uma curva de aceitabilidade de custo-efetividade, que mostra a chance percentual de custo-efetividade em relação à variação nos limiares de WTP.

## ESTRUTURA DO MODELO

### ESTRUTURA PRIMÁRIA

A técnica de modelagem utilizada para determinar a custo-efetividade da cirurgia bariátrica se baseia em um modelo de Markov. Trata-se de um modelo de transição entre estados de saúde,

no qual se simula que uma coorte de pacientes se desloca entre diferentes estados. O número de pacientes em transição entre estados de saúde é determinado a cada ciclo anual até um máximo de 20 anos e se baseia nos parâmetros e probabilidades obtidos da literatura.

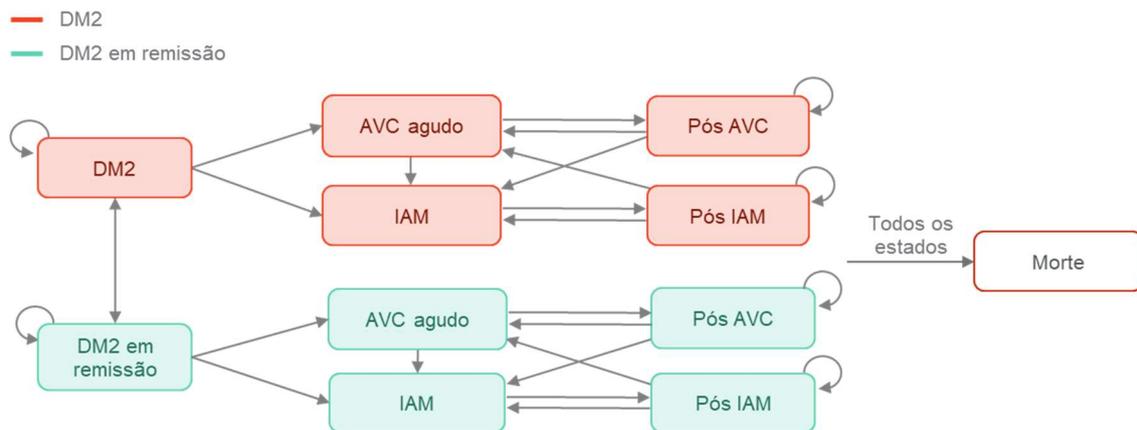
O modelo de Markov foi escolhido por ter sido utilizado anteriormente para modelar os desfechos da cirurgia bariátrica (por exemplo, Picot et al., 2012)<sup>2</sup> e por conseguir abranger a natureza complexa da obesidade e suas comorbidades associadas em longo prazo, com riscos variados ao longo do tempo.

## DESFECHOS DE COMORBIDADES

No modelo de Markov, cada estado de saúde está associado a uma alteração de custo e utilidade diferente, que contribui de forma cumulativa para os *outputs* clínicos e econômicos finais do modelo após a simulação de 20 anos. A estrutura do modelo de Markov utilizado na indicação proposta está apresentada na Figura 1.

O acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) foram modelados como estados de saúde separados e mutuamente excludentes. Os estados de saúde pós-AVC e pós-IAM abrangem a diminuição da qualidade de vida e os custos contínuos da reabilitação após esses eventos cardiovasculares. O modelo geral continha câncer como um estado de saúde, entretanto, as evidências para redução do risco de câncer estão disponíveis apenas para pacientes com média de IMC  $\geq 35$ ; portanto, este estado de saúde foi anulado no modelo utilizado, sendo neutralizados seus riscos relativos (RR) associados (RR = 1) e zerados seus valores de utilidade e custos.

Ademais, neste modelo, os pacientes são capazes de fazer a transição entre DM2 e remissão continuamente. Para tanto, deve-se aplicar o *status* de diabetes (seja com DM2 ou em remissão do DM2) a cada estado de saúde (AVC e IAM) como parte da estrutura tradicional de Markov. Os pacientes fazem a transição entre os estados de diabetes da mesma maneira que o fariam em um modelo tradicional de Markov, mas, devido à essa configuração específica, são capazes de apresentar tanto um estado de DM2 quanto um estado de comorbidade adicional.



**Figura 1.** Estrutura geral do modelo de Markov utilizado para o Brasil.

## MODELAGEM FORA DA ESTRUTURA DE MARKOV

Nem todos os cálculos realizados pelo modelo se enquadram na estrutura de Markov. As seções a seguir detalham os parâmetros específicos que são modelados fora do modelo de Markov.

### RESULTADOS DA CIRURGIA

Antes de iniciar a transição dos pacientes para os diversos estados de saúde, o modelo aplica as taxas de sucesso cirúrgico e as taxas de remissão imediata do diabetes à população escolhida. Também são aplicados as variações de custo e utilidade iniciais associados à cirurgia. Custos adicionais e decréscimos de utilidade são associados a pacientes modelados que enfrentam complicações cirúrgicas ou necessitam de reoperação.

### VARIAÇÃO DO IMC

O IMC dos pacientes varia a cada ano e não é afetado pelo estado de comorbidade em que se encontram.

Os pacientes recebem um valor inicial de utilidade e, à medida que o IMC varia a cada ano, um decréscimo ou acréscimo de utilidade é adicionado de acordo com o grau de variação do IMC. A relação entre IMC e utilidade é apresentada na seção “Utilidade associada ao IMC”. O IMC

também influencia o risco de transição para DM2, que, por sua vez, afeta o risco de AVC e IAM, uma vez que o DM2 é um dos parâmetros utilizados nas equações do risco de Framingham para determinar o risco de ocorrência desses eventos cardiovasculares (para mais informações sobre as equações do risco de Framingham, ver a seção “Incidência de IAM e AVC”).

O modelo pressupõe que o IMC não esteja diretamente associado aos custos. Como discutido na seção sobre “Desfechos de comorbidade”, a incidência de comorbidades relacionadas à perda de peso após a cirurgia bariátrica é modelada separadamente, dentro do referencial de Markov, e essas comorbidades estão associadas aos custos.

A seção “Extrapolação” mostra como o IMC é extrapolado ao longo do tempo quando não há dados clínicos.

#### VARIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL E DA RAZÃO LIPÍDICA

As variações da pressão arterial sistólica e da razão lipídica (a proporção entre HDL e colesterol total) são modeladas anualmente a partir da linha de base. A seção “Extrapolação” mostra como a pressão arterial e a razão lipídica são extrapoladas ao longo do tempo quando não há dados clínicos.

O motivo para modelar esses parâmetros ao longo do tempo é que, assim como o IMC, eles afetam o risco de eventos cardiovasculares no modelo de Markov. Nesse sentido, as equações do risco de Framingham são utilizadas para converter dados de pressão arterial e razão lipídica, juntamente com idade e sexo, em probabilidades de transição para os estados de AVC e IAM no modelo.

As conversões são baseadas nas versões das equações do risco de Framingham publicadas por Anderson (1991).<sup>3,4</sup> Para utilização no modelo, as equações foram modificadas a fim de fornecer probabilidades em vez de taxas. Ademais, foi feito um ajuste para permitir que as probabilidades se encaixem nos ciclos de um ano do modelo.

## COMPONENTES DO MODELO GERAL NÃO UTILIZADOS NO MODELO DA SUBMISSÃO

Conforme já citado, o modelo geral continha câncer como um estado de saúde do modelo de Markov, o qual teve seu efeito anulado do modelo da submissão (com a utilização de risco relativo = 1) por não haver evidências de redução do mesmo após cirurgia bariátrica na subpopulação de IMC 30-35.

O modelo geral também calcula a frequência de complicações adicionais (dor no joelho e apneia do sono) fora da estrutura de Markov. Assim, essas complicações adicionais podem ser facilmente atribuídas a uma parte dos pacientes, ao mesmo tempo em que eles são mantidos em um dos estados de saúde especificados previamente. Entretanto, as evidências que suportam a presente indicação não abordam efeito da intervenção sobre estas complicações, sendo estas típicas de pacientes com obesidade mais grave que a indicação proposta. Portanto, estas complicações foram desconsideradas no modelo da submissão, sendo assumida uma prevalência de 0% na linha de base e nenhuma taxa de recuperação em ambas as complicações.

Durante a construção do modelo geral, foi identificada uma revisão sistemática que investigava o efeito da cirurgia bariátrica nos desfechos de saúde mental. Entretanto, a apresentação dos dados impossibilitou seu uso no modelo. Desta forma, o modelo geral também contém células de *input* vazias para condições de saúde mental, de modo que o modelo esteja pronto para acomodar esses dados assim que eles estiverem disponíveis. Não havendo evidências identificadas para estes desfechos na indicação desta submissão, estas células foram mantidas sem valores.

O modelo geral também apresenta modelagem da perda de produtividade (para possibilitar o uso da perspectiva da sociedade) como variações da taxa de (des)emprego e do comprometimento da capacidade de trabalho. A presente submissão desconsidera a perspectiva da sociedade; desta forma, a perda de produtividade não foi incluída no modelo da submissão.

## EXTRAPOLAÇÃO

Após o último dado disponível (na literatura, em termos de tempo de *follow-up* dos estudos) para IMC, PAS, razão lipídica e taxa de remissão do DM2, pressupõe-se que haja um retorno ao valor

basal de maneira linear no mesmo ritmo da redução. Por exemplo, se a variação do IMC da linha de base até o Ano 10 for -7, o modelo faz uma extrapolação linear a partir desse ponto para atingir o valor basal no Ano 20. Da mesma forma, em um cenário onde os últimos dados disponíveis se referem ao Ano 5, o modelo faz uma extrapolação linear para retornar os valores à linha de base ao longo de um período de mais 5 anos. Se os dois últimos dados disponíveis já mostrarem uma regressão para a linha de base, aplica-se a extrapolação linear da inclinação entre esses dois últimos dados caso isso retorne o valor à linha de base mais rapidamente. Por exemplo, se as variações do IMC no Ano 5 (penúltimo dado) e no Ano 10 (último dado) forem -12 e -2, respectivamente, o modelo faz uma extrapolação linear da inclinação entre esses dois últimos dados, para que o IMC basal seja atingido no Ano 11. Caso o valor basal seja atingido antes do final do horizonte temporal, o valor permanece na linha de base pelo restante do modelo. Na ausência de dados, essa abordagem pode ser considerada conservadora, pois pressupõe que não haja manutenção de todos os benefícios (ou prejuízos) nos desfechos modelados em longo prazo.

## PRINCIPAIS PREMISSAS

As principais premissas utilizadas no modelo da submissão são descritas a seguir:

Premissa	Justificativa
Após o último dado disponível para IMC, PA, razão lipídica e taxa de remissão do DM2, pressupõe-se que haja um retorno ao valor basal de maneira linear no mesmo ritmo da redução. Se os dois últimos dados disponíveis já mostrarem uma regressão para a linha de base, aplica-se a extrapolação linear da inclinação entre esses dois últimos dados caso isso retorne o valor à linha de base mais rapidamente. O valor permanece então, na linha de base pelo restante do modelo.	Devido à indisponibilidade de dados, considerou-se apropriado adotar uma abordagem conservadora e pressupor que, na ausência de outras evidências, os efeitos do tratamento não continuam após o momento final.
Relação linear entre IMC e utilidade.	Na ausência de outros dados e para facilitar o processo de modelagem, aplicou-se uma relação linear de maneira semelhante a de modelos publicados anteriormente. <sup>2</sup>
Cirurgia de revisão/reversão e óbito relacionado a cirurgia ocorrem no mesmo momento da cirurgia inicial. Na verdade, poderiam ocorrer alguns dias/semanas mais tarde.	Essa abordagem foi necessária a fim de evitar que o modelo se tornasse excessivamente complexo. Embora não seja a abordagem mais exata, a diferença de tempo de algumas semanas é insignificante em comparação com o período de 20 anos do modelo.

<p>Os procedimentos são realizados principalmente por laparoscopia. A conversão para cirurgia aberta está prevista nas complicações da cirurgia.</p>	<p>A maioria dos dados de eficácia que estão disponíveis se referem à cirurgia laparoscópica. Além disso, como o método está associado a uma recuperação mais rápida do paciente após a cirurgia,<sup>5, 6</sup> e segue o padrão de tratamento mais utilizado no sistema privado de saúde, ele foi considerado a escolha cirúrgica "ideal", uma vez que a cirurgia bariátrica é considerada apropriada.</p>
<p>Os pacientes estão livres de coronariopatia e não tiveram AVC antes do tratamento.</p>	<p>Devido à estrutura de Markov do modelo, não foi possível pré-programar comorbidades existentes além do DM2 sem aumentar muito a complexidade do modelo. Nesse sentido, a premissa foi de que ocorram apenas novos casos de doença cardiovascular, na forma de AVC e IAM.</p>

**Nota:** AVC: acidente vascular cerebral; DM2: diabetes mellitus do tipo II; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial.

## PARÂMETROS CLÍNICOS DO MODELO – VISÃO GERAL

O modelo geral foi preenchido com base em uma revisão de literatura detalhada e segmentada, primeiramente conduzida em 2014, sendo depois complementado com dados primários específicos dos países, quando disponíveis.

A revisão de literatura inicial teve três fases:

1. Identificação de metanálises previamente publicadas
2. Identificação e revisão das listas de referências de revisões de literatura previamente publicadas
3. Buscas adicionais de palavras-chave na PubMed e no Google Scholar

Ademais, em 2016 foi conduzida uma atualização da busca por palavras-chave no PubMed, a fim de acrescentar a perspectiva da sociedade ao modelo e avaliar se algum dado relevante adicional havia sido publicado desde as buscas segmentadas originais. Os detalhes dessas novas revisões de literatura e das atualizações baseadas nos resultados dessas revisões são apresentados nas seções listadas abaixo:

- Todos os parâmetros clínicos, além da justificativa para sua seleção para compor o modelo geral e modelo da submissão, estão listados na sequência, nesta mesma seção.

- Todos os parâmetros de utilidade , além da justificativa para sua seleção para compor o modelo geral e modelo da submissão, estão listados na seção “Parâmetros de Utilidade – Visão Geral”.
- Todos os parâmetros de custo, além da justificativa para sua seleção para compor o modelo da submissão estão listados na seção “Parâmetros de custos – visão geral”

Para o modelo da submissão foram utilizados parte dos parâmetros do modelo geral, mas conforme reportado no relatório principal, foi conduzida nova revisão sistemática para identificação dos melhores dados de eficácia da intervenção na indicação proposta e, conforme descrito na seção “Parâmetros de custos – visão geral”, foi conduzida revisão sistemática para identificação de parâmetros *de* custos brasileiros.

## REVISÃO DE LITERATURA

O modelo geral foi preenchido com base em uma revisão detalhada e segmentada da literatura e complementada com dados primários específicos de cada país, quando disponíveis.

A revisão de literatura adotou uma abordagem em três etapas:

1. Identificação de metanálises já publicadas;
2. Identificação e análise das listas de referências de revisões de literatura já publicadas;
3. Buscas adicionais de palavras-chave na PubMed e no Google Scholar.

Decidiu-se primeiramente fazer a busca de metanálises, pois elas combinam dados de diversos estudos, gerando um tamanho amostral maior e estimativas mais precisas de desfechos. Quando nenhuma metanálise adequada foi encontrada, decidimos procurar por revisões sistemáticas prévias para nos ajudar a identificar estudos relevantes, os quais poderíamos examinar e extrair por conta própria. Por fim, para garantir que as revisões sistemáticas e metanálises publicadas previamente não tenham deixado de incluir publicações importantes, em especial aquelas publicadas após as datas de busca, realizamos as buscas por palavras-chave.

As diferentes etapas de busca de literatura, juntamente com o que foi identificado em cada etapa, são descritas com mais detalhes a seguir.

## METANÁLISES PUBLICADAS

As metanálises publicadas previamente foram identificadas por meio de buscas na PubMed usando termos-chave relacionados a “bariatric” e o termo de busca “meta-analys\*”, que permite qualquer final de palavra.

As metanálises sobre a comparação entre cirurgia e não cirurgia foram pesquisadas preferencialmente, pois esse é o objetivo principal do modelo. Metanálises considerando o subgrupo específico de pacientes com DM2 também tiveram preferência. Outras metanálises também foram analisadas, considerando sua utilidade para o modelo geral, não sendo necessariamente relevantes para o modelo da submissão. Por exemplo, metanálises comparando dois tipos de cirurgia e metanálises investigando comorbidades específicas de pacientes com obesidade mais grave, como a apneia obstrutiva do sono.

As metanálises identificadas que investigam os desfechos clínicos gerais após a cirurgia bariátrica (ou seja, não apenas comorbidades específicas) são apresentadas a seguir na Tabela 2.

**Tabela 2.** Metanálises publicadas – desfechos clínicos gerais

Artigo	Comparação	Desfechos (em negrito estão os aplicados ao modelo)	Observações sobre o artigo para o modelo	Decisão
<b>Cirurgia vs. não cirurgia</b>				
<b>Chang, 2014<sup>7</sup></b>	BGYR BGA GVB GV Controle (intervenções não cirúrgicas)	Desfechos cirúrgicos em termos de percentual de perda de excesso de peso Variação do IMC <b>Mortalidade peri e pós-operatória</b> <b>Taxas de complicações e reoperações</b> O percentual de remissão das comorbidades atribuíveis à obesidade foi sintetizado por metanálise. As metanálises foram feitas separadamente para ECRs e estudos observacionais.	A Figura 2 e a Tabela 3 de Chang (2014) fornecem variações do IMC para BGYR, BGA e GV.  As taxas de remissão do DM2 e da AOS foram levadas em consideração para o modelo geral.  <b>As taxas de mortalidade peri e pós operatória foram utilizadas no modelo geral e da submissão.</b>	Incluído
<b>Kwok, 2014<sup>8</sup></b>	Cirurgia bariátrica	Risco de IAM (OR) Risco de AVC (OR) Risco de eventos cardiovasculares (OR)	Comparou cirurgia e não cirurgia, mas: - Não relatou desfechos separados	Apenas validação de modelo (para mortalidade, IAM e AVC)

	Controle (intervenção não cirúrgicas)	Risco de mortalidade (OR)	para diferentes tipos de cirurgia; - Não relatou desfechos de peso; - Não relatou variações do risco de mortalidade e eventos cardiovasculares ao longo do tempo.	
<b>Gloy, 2013<sup>9</sup></b>	Cirurgia bariátrica Controle (intervenção não cirúrgicas)	Variação do peso corporal (kg) Remissão do DM2 (RR para tratamento convencional) Remissão da síndrome metabólica Variação das concentrações plasmáticas de triglicerídeos Variação da concentração plasmática de colesterol total Variação das concentrações de HDL Variação das concentrações de colesterol de lipoproteína de baixa densidade Variação das concentrações de glicemia em jejum Variação das concentrações de HbA <sub>1c</sub>	Incluiu apenas ECRs. Cinco dos 11 ECRs incluídos usaram exclusivamente pacientes com DM2, e os outros ECRs eram extremamente pequenos. Assim, não ficou claro a qual população modelada essa metanálise seria aplicável.  O estudo apenas separa a BGA e o BGYR. Portanto, o estudo não forneceu tanta informação sobre a remissão de DM2 quanto Chang (2014).	Não utilizado
<b>Pontioli, 2011<sup>10</sup></b>	BGYR BGA Controle	Mortalidade (todas as causas e relacionadas a eventos cardiovasculares)	Comparou cirurgia aos controles (e BGYR à BGA), mas:  - A revisão era bastante antiga, não incluindo estudos recentes (os estudos incluídos tiveram como ano de início 1986 a 1997); - O estudo analisou apenas a mortalidade, a qual, nesse modelo, foi modelada separadamente para IAM, AVC e câncer.	Apenas validação de modelo
<b>Padwal, 2011<sup>11</sup></b>	Múltiplos procedimentos e tratamentos padrão	IMC dos diferentes tipos de cirurgia e controles no ano 1	Realizou uma metanálise em rede de diferentes tipos de cirurgia e não cirurgia, mas não foi	Não utilizado

			<p>considerado útil devido ao seguinte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A revisão era bastante antiga, não incluindo vários estudos recentes;</li> <li>- Não foi feita nenhuma comparação com não cirurgia depois do ano 1; portanto, o horizonte temporal não era longo o suficiente.</li> </ul>	
<b>Maggard, 2005<sup>12</sup></b>	BGYR BGA DB GVB	Perda de peso (kg) Complicações Mortalidade	<p>Os autores identificaram uma grande análise de coorte combinada em indivíduos com IMC médio de 40 kg/m<sup>2</sup> ou maior (Christou, 2004), mas esse estudo apenas comparou a mortalidade, não incluindo a perda de peso.</p> <p>Nenhum desfecho do IMC relatado.</p> <p>As taxas de complicação para os diferentes tipos de cirurgia foram levadas em consideração, mas havia metanálises mais recentes para suprir isso (por exemplo, Chang, 2014).</p>	Não utilizado
<b>Cirurgia bariátrica geral – sem comparação</b>				
<b>Lynch, 2012<sup>13</sup></b>	BGYR BGA	<p>Reduções do IMC</p> <p>Mortalidade em 30 dias</p> <p>A cirurgia bariátrica para pacientes ≥55 anos atingiu níveis de perda de peso e redução de comorbidades e mortalidade comparável à população geral de cirurgia bariátrica.</p>	<p>Nenhum braço comparador.</p> <p>Comparou pacientes ≥55 anos ao braço de cirurgia bariátrica geral.</p> <p>Não é útil para o modelo, exceto por justificar por que subgrupos de idade <i>não</i> são investigados no modelo.</p>	Não utilizado

<b>Buchwald, 2007<sup>14</sup></b>	BGYR BGA Gastroplastia DB com ou sem SD	Mortalidade	Relata apenas mortalidade. Útil apenas para a validação do modelo. Como essa foi a primeira metanálise de dados de mortalidade, já está desatualizada.	Não utilizado
<b>Buchwald, 2004<sup>15</sup></b>	Os resultados são relatados individualmente para BGYR, banda gástrica, gastroplastia e DB ou SD	DM2 Hiperlipidemia Hipertensão AOS Eficácia de redução de peso Desfechos de mortalidade operatória	Sem braço controle. Estudo desatualizado. Os 28 estudos controlados não randomizados que aparentemente foram identificados não foram listados; portanto, não puderam ser verificados.	Não utilizado
<b>Pacientes com diabetes</b>				
<b>Yu, 2015<sup>16</sup></b>	Cirurgia bariátrica (combinação de todos os procedimentos e separadamente para BGYR, GV e BGA, DB/SD)	IMC Glicemia em jejum HbA <sub>1c</sub> Melhora ou remissão de DM2	Sem braço controle. Dividiu as variações do IMC e a remissão de DM2 em “até 5 anos” e “após 5 anos”. Não foram fornecidos dados sobre pressão arterial ou risco cardiovascular.	Não utilizado
<b>Wang, 2015a<sup>17</sup></b>	Cirurgia bariátrica	Fatores clínicos pré-operatórios para <b>remissão de DM2</b>	Os preditores pré-operatórios de desfecho não são úteis para uma coorte de Markov homogênea.	Não utilizado
<b>Ribaric, 2014<sup>18</sup></b>	Cirurgia bariátrica Controle (tratamento médico convencional)	IMC HbA <sub>1c</sub> Glicemia plasmática em jejum Remissão de DM2	Comparou cirurgia bariátrica e controle. Porém: - Alguns estudos incluíram apenas um subgrupo de pacientes com DM2; - Não foi feita nenhuma distinção entre os diferentes tipos de cirurgia; - Não está claro o momento em que a análise foi feita ou se	Não utilizado

			<p>todos os momentos foram reunidos na metanálise;</p> <p>- Não foram fornecidos dados sobre lipídios ou pressão arterial.</p>	
<b>Müller-Stich, 2014<sup>19</sup></b>	<p>Cirurgia bariátrica</p> <p>Controle (tratamento médico) (em pacientes com DM2 com IMC &lt;35)</p>	<p>Remissão de DM2</p> <p>Controle glicêmico</p> <p>IMC</p> <p>HbA<sub>1c</sub></p> <p>Remissão de comorbidades</p> <p>Segurança</p>	<p>Os autores relataram apenas a diferença média global do IMC, e não as variações absolutas.</p> <p>O estudo não foi dividido por tipo de cirurgia e não forneceu resultados em diferentes momentos.</p> <p>O estudo forneceu remissão de DM2 por BGA, BGYR e GV, mas apenas como OR e sem nenhum evento ou N.</p>	Não utilizado
<b>Buchwald, 2009<sup>20</sup></b>	<p>Cirurgia bariátrica</p>	<p>Perda de peso</p> <p>Resolução do diabetes</p>	<p>Análise por tipo de procedimento.</p> <p>Nenhum braço comparador.</p> <p>Desatualizado.</p>	Não utilizado
<b><i>Bypass gástrico vs. banda gástrica</i></b>				
<b>Garb, 2009<sup>21</sup></b>	<p>BGA</p> <p>BGYR</p>	<p>Percentual de perda de excesso de peso</p>	<p>Nenhum IMC ou outro desfecho útil para o modelo.</p>	Não utilizado
<b><i>Bypass gástrico vs. gastrectomia vertical</i></b>				
<b>Cho, 2015<sup>22</sup></b>	<p>BGYR</p> <p>GV</p>	<p>Remissão de DM2</p>	<p>Nenhum desfecho de IMC</p> <p>Incluiu apenas dois ECRs (Lee, 2011<sup>23</sup>; Schauer, 2012<sup>24</sup>), que apresentavam taxas de remissão de DM2 muito diferentes</p> <p>Comparou apenas GV e BGYR, não BGA ou SD</p> <p>Não forneceu os momentos em que as taxas de remissão foram registradas</p>	Não utilizado

<b>Wang, 2015b<sup>25</sup></b>	BGYR GV (em pacientes com DM2)	Variação do IMC  Resolução do DM2  Diferença no risco de evento cardiovascular	Comparou apenas GV e BGYR, não BGA ou SD.  O formato de dados não pôde ser usado no modelo.	Não utilizado
<b>Yang, 2013<sup>26</sup></b>	BGYR GVL	Variação do IMC	Devido à metanálise de Chang (2014), que relatou o IMC para BGYR e GVL, essa metanálise não foi necessária.	Não utilizado
<b>Li, 2013a<sup>27</sup></b>	BGYR GV	Resolução da DM2 Resolução da hipertensão Perda de excesso de peso	Sem IMC relatado. Comparou apenas GV e BGYR, não BGA ou SD.	Não utilizado
<b>Li, 2013b<sup>28</sup></b>	BGYR GV	Taxa de remissão de DM2 Perda de peso Lipoproteína de baixa densidade Triglicerídeos Índice de avaliação do modelo de homeostase Níveis de insulina	Sem IMC relatado. Comparou apenas GV e BGYR, não BGA ou SD.  Não forneceu o momento em que as taxas de remissão foram registradas.	Não utilizado
<b>Bypass gástrico vs. <i>switch</i> duodenal</b>				
<b>Hedberg, 2014<sup>29</sup></b>	BGYR SD	Resultados sobre peso (incluindo IMC) Resolução de condições de comorbidade Resultados perioperatórios e complicações	Forneceu uma diferença média ponderada entre o BGYR e o SD para o IMC, mas não em um momento específico (apenas no “momento de seguimento mais longo”).  Forneceu RR para resolução de diabetes para SD vs. BGYR.  Forneceu RR para mortalidade perioperatória e vazamento.  Esse estudo foi usado para complementar os dados de Chang (2014) para permitir que o SD fosse incluído no modelo.	Incluído no modelo geral.  Não utilizado no modelo da submissão.

<b>Bypass gástrico em Y de Roux</b>				
<b>Buchwald, 2014<sup>30</sup></b>	BGYR com bandagem	Perda de excesso de peso no seguimento (1 ou mais de 10 anos) Aos 5 anos, uma estimativa combinada para variação do IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Taxas de complicações médias ponderadas, reoperações relacionadas e não relacionadas à bandagem e resolução geral de comorbidade	Nenhum braço controle. Foram identificadas melhores fontes para IMC (Chang, 2014), taxas de reoperação (Chang, 2014) e resolução de comorbidade (Chang, 2014; Schauer, 2014).	Não utilizado

**Nota:** Estudo utilizado no modelo da submissão marcado com célula de fundo azul claro; dados utilizados destacados em negrito. AOS: Apneia obstrutiva do sono; AVC: Acidente Vascular Cerebral; BGYR: Bypass gástrico em Y de Roux; BGA: Banda gástrica ajustável; BGYRL: Bypass gástrico por laparoscopia; DB: Desvio biliopancreático; DM2: Diabetes mellitus do tipo II; ECRs: Ensaios Clínicos Randomizados; GV: Gastrectomia vertical; GVB: Gastroplastia vertical com bandagem; GVL: Gastrectomia vertical por laparoscopia; HbA1c: Hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade; IMC: Índice de massa corporal; OR: Odds ratio; PEP: Perda de excesso de peso; RR: Risco relativo; SD: Switch duodenal.

As metanálises identificadas com dados sobre comorbidades específicas após a cirurgia bariátrica são apresentadas a seguir na Tabela 3.

**Tabela 3.** Metanálises publicadas – comorbidades específicas

Artigo	Comparação	Desfechos	Observações sobre o artigo para o modelo	Decisão
<b>Câncer</b>				
<b>Upala, 2014<sup>31</sup></b>	Cirurgia bariátrica vs. controle	Incidência de câncer de endométrio após cirurgia bariátrica	Analisa apenas o câncer de endométrio  Apoia a abordagem de incluir, no modelo, apenas um efeito no câncer feminino	Não utilizado
<b>Casagrande, 2014<sup>32</sup></b>	Cirurgia bariátrica vs. controle	Risco global de câncer de cirurgia bariátrica vs. não cirurgia	Todos os quatro estudos foram incluídos na metanálise de Tee (2013). Tee (2013) aprofundou a análise ainda mais, fazendo a divisão entre homens e mulheres	Não utilizado
<b>Afshar, 2014<sup>33</sup></b>	Cirurgia bariátrica vs. controle	Risco de câncer colorretal	Analizou apenas o câncer colorretal Apoia a abordagem de não incluir os resultados de Derogar (2013), que apontou um aumento	Utilizado apenas para justificar por que o estudo de Derogar

			no câncer colorretal após cirurgia bariátrica, no modelo	(2013) não foi incluído
<b>Tee, 2013<sup>34</sup></b>	Pacientes com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica vs. obesos do controle	Risco de câncer, incidência e mortalidade após cirurgia bariátrica	Fornecer RR para mulheres para redução do risco de câncer após cirurgia bariátrica em comparação a não cirurgia	Incluído
<b>Apneia obstrutiva do sono</b>				
<b>Greenburg, 2009<sup>35</sup></b>	Cirurgia bariátrica	IMC Os efeitos da perda de peso cirúrgica no IAH	Sem braço controle	Não utilizado
<b>Ashrafian, 2014<sup>36</sup></b>	Cirurgia bariátrica vs. intervenções de perda de peso não cirúrgicas	IMC e IAH como medidas objetivas da perda de peso; e gravidade da apneia antes e após a intervenção	Fornecer uma comparação com não cirurgia, o que não foi feito por Chang (2014). No entanto, o estudo não relatou o percentual de pacientes com melhora/remissão da AOS, apenas a variação em relação ao IAH basal, que não pode ser vinculada a utilidades e custos	Não utilizado
<b>Retinopatia diabética</b>				
<b>Cheung, 2014<sup>37</sup></b>	Cirurgia bariátrica	Presença e/ou melhora/piora de retinopatia diabética	Sem braço controle Esse desfecho não teria sido explicitamente modelado para evitar a dupla contagem da desutilidade e do custo do diabetes	Não utilizado
<b>Saúde mental</b>				
<b>Magallares, 2015<sup>38</sup></b>	Cirurgia bariátrica	Qualidade de vida relacionada à saúde mental e física medida com o SF-36	Sem braço controle  A QVRS mental medida pelo SF-36 poderia duplicar o impacto da QVRS nas variações do IMC e outras comorbidades, como diabetes, eventos cardiovasculares, câncer e osteoartrite.	Não utilizado
<b>Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)</b>				
<b>Mummadi, 2008<sup>39</sup></b>	Cirurgia bariátrica	Melhora e/ou resolução dos três componentes da DHGNA	Sem braço controle	Não utilizado

(esteatose, esteato-hepatite e fibrose) após perda de peso induzida por cirurgia bariátrica

**Nota:** DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica; IAH: índice de apneia-hipopneia; IMC: Índice de massa corporal; QVRS: Qualidade de vida relacionada à saúde; SF-36: Short form-36 questionnaire; RR: Risco relativo.

## REVISÕES DE LITERATURA PUBLICADAS

As revisões sistemáticas de literatura publicadas previamente foram identificadas por meio de buscas na PubMed usando termos-chave relacionados a “*bariatric*” e filtrando por “*review*”.

As principais revisões identificadas por meio dessa busca são mostradas na Tabela 4:

**Tabela 4.** Revisões sistemáticas prévias de estudos clínicos (para desfechos cardiovasculares e de IMC)

Revisão	Data da busca	Critérios de inclusão	Resultados	Achados em estudos com braço não cirúrgico
<b>Colquitt, 2014<sup>40</sup></b>	Novembro de 2013	Apenas ECRs, dados de no mínimo 1 ano  Exclusões: comparações de variações de técnicas cirúrgicas em vez de técnicas diferentes, técnicas que não estão mais em uso, ou comparações abertas vs. laparoscópicas, por recomendação de um grupo consultivo de especialistas, pois esses procedimentos e cirurgia aberta não são mais usados	22 ECRs incluídos	7 ECRs tinham um braço não cirúrgico:  - 5 em DM2 (Dixon, 2008; Ikramuddin, 2013; Liang, 2013; Mingrone, 2012; Schauer, 2012) - 1 com AOS (Dixon, 2012) - 1 na população com IMC ≥30 e <35 (O’Brien, 2006)
<b>Groen, 2014<sup>41</sup></b>	20 de abril de 2014	Os estudos foram incluídos caso avaliassem a influência da perda de peso induzida pela cirurgia nas queixas relacionadas ao joelho em pacientes adultos obesos (mórbidos), com um seguimento mínimo de 3 meses. A intervenção de interesse foi a cirurgia bariátrica, incluindo BGYR, BGA, gastroplastia e GV	Foram incluídos dois estudos controlados (Vincent, 2012; Peltonen, 2003) e 11 não controlados	Ambos os estudos controlados forneceram desfechos sobre dor no joelho:  - Vincent, 2012 <sup>42</sup> : % de pacientes com dor no joelho; variações da escala numérica de classificação de dor - Peltonen, 2003 <sup>43</sup> : OR de recuperação da dor no joelho (2 anos e 6 anos)

<b>Maggard-Gibbons, 2013<sup>44</sup></b>	Setembro de 2012	Cirurgia bariátrica comparada com terapia não cirúrgica, relatou perda de peso e/ou controle glicêmico em pacientes com DM2 ou tolerância diminuída à glicose e um IMC de 30 a 35 e ≥1 ano de seguimento	3 ECRs incluídos	Identificou Shauer (2012), Dixon (2008) e O'Brien (2006)
<b>Gill, 2011<sup>45</sup></b>	Não informada	Qualquer tipo de estudo que tenha investigado pacientes adultos (≥18 anos) obesos (IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> ), homens ou mulheres, submetidos à cirurgia bariátrica com dor nas articulações do quadril ou do joelho devido à osteoartrite	Incluídos um estudo de caso-controle e 5 séries de casos	Identificou Peltonen (2003), o estudo de caso-controle que relata OR para recuperação de dor no joelho (também identificado por Groen, 2014)
<b>Fried, 2010<sup>46</sup></b>	1º de outubro de 2009	Os critérios de inclusão especificaram estudos em língua inglesa de todos os delineamentos contendo dados do tratamento do DM2 por qualquer forma de cirurgia bariátrica/metabólica em seres humanos, em que a média de IMC do estudo foi <35	16 estudos incluídos	Identificou 2 estudos observacionais com controles pareados - Geloneze, 2009 (estudo brasileiro) - Chiellini, 2000 (estudo italiano)
<b>Picot, 2009<sup>47</sup></b>	Agosto de 2008	ECRs, além de estudos de coorte prospectivos caso incluíssem um braço não cirúrgico; IMC ≥30	26 estudos incluídos (sendo 23 ECRs)	3 ECRs tinham um braço não cirúrgico: - 2 em DM2 (Dixon, 2008; O'Brien, 2006) - 1 investigou DB e, portanto, não era útil (Mingrone, 2002) 2 estudos prospectivos adicionais tinham um braço não cirúrgico correspondente: - SOS, 1997-2007 - Buddeberg-Fischer, 2006
<b>O'Brien, 2006<sup>48</sup></b>	1º de setembro de 2005	Apenas BGAL, BGYR, DB, qualquer tipo de estudo, inclusão de pelo menos 100 pacientes, dados ≥3 anos	43 incluíram relatórios	Não são apresentados dados "não cirúrgicos"
<b>Clegg, 2003<sup>49</sup></b>	Outubro de 2001	ECRs, estudos prospectivos, avaliações econômicas  IMC ≥40 ou IMC ≥35 com comorbidade grave	Identificou 17 ECRs e 1 não ECR	Apenas 3 estudos que compararam cirurgia a não cirurgia – o estudo SOS e 2 que investigaram tipos de cirurgia que não são mais utilizados (Andersen, 1988: gastroplastia horizontal; <i>Danish Obesity Project</i> : jejunoileostomia)

**Nota:** AVC: Acidente Vascular Cerebral; BGYR: *Bypass gástrico em Y de Roux*; BGA: *Banda gástrica ajustável*; BGAL: *Banda gástrica ajustável por laparoscopia*; DB: *Desvio biliopancreático*; DM2: *diabetes mellitus do tipo II*; ECRs: *Ensaios Clínicos Randomizados*; GV: *Gastrectomia vertical*.

## BUSCAS POR PALAVRAS-CHAVE

A análise das revisões publicadas foi complementada por uma revisão de literatura segmentada para garantir que nenhum estudo recente tivesse sido perdido pelas revisões prévias.

As palavras-chave empregadas foram:

Para cirurgia bariátrica:

- (Bariatric AND surgery) OR gastric bypass OR gastric banding OR gastrectomy

Combinadas com termos para buscas com segmentações diferentes:

- Complication\* OR reoperation\*
- Mortality OR intra-operative death
- Meta-analys\* AND BMI

Meta-analys\* AND diabetes

Além de buscas adicionais não limitadas à cirurgia bariátrica:

- Incidence AND diabetes AND BMI
- ‘Swedish obese subjects’ (para realizar uma revisão de literatura segmentada para identificar publicações específicas sobre o estudo SOS)
- ‘Mortality’ AND ‘stroke’
- ‘Mortality’ AND ‘myocardial infarction’
- ‘Mortality’ AND ‘uterine cancer’

## ATUALIZAÇÃO DA REVISÃO DE LITERATURA (2016) – DADOS CLÍNICOS E ECONÔMICOS

Uma atualização da revisão da literatura foi realizada em setembro de 2016 para encontrar estudos clínicos e econômicos relevantes publicados entre 2014 e 2016, com o objetivo de identificar dados publicados desde a primeira revisão de literatura para os parâmetros do modelo geral. Os estudos econômicos identificados nesta busca não serão abordados neste apêndice, uma vez que não são adequados para o contexto brasileiro. Por outro lado, uma revisão sistemática foi conduzida em dezembro de 2018 para obter dados de custos brasileiros, conforme descrito na seção “Parâmetros de custos – visão geral”

Os estudos clínicos identificados por essa pesquisa são mostrados na Tabela 5.

Para os parâmetros clínicos do modelo da submissão, foram considerados também os resultados obtidos com a revisão sistemática sobre evidências do BGYR em pacientes com DM2 e IMC  $\geq 30$  e  $<35$  atualizada em dezembro de 2018, descrita no corpo principal deste relatório.

**Tabela 5.** Estudos clínicos identificados na revisão de literatura atualizada em 2016

Autor, ano	População de pacientes	Intervenções e comparadores	Resultados	Decisão e motivo
<p><b>Sjöström, 2014</b> (Relatório sobre dados do estudo SOS)</p>	<p>População com DM2 Suécia</p>	<p>BGA (n = 61), gastroplastia (n = 227), BGYR (n = 55) (n = 343)</p> <p>Tratamento usual de obesidade e diabetes (n = 260)</p>	<p>Taxa de remissão de DM2 no seguimento de 2 anos: 72,3% (grupo cirúrgico) 16,4% (grupo de tratamento usual)</p> <p><b>Taxa de remissão de DM2</b> no seguimento de 15 anos: 30,4% (grupo cirúrgico) 6,5% (grupo de tratamento usual)</p>	<p>Uso de dados de seguimento de 2 e 15 anos de Sjöström (2014) no modelo geral para outras cirurgias exceto BGYR, pois são os dados de seguimento mais longo disponíveis</p> <p>Os dados de 3 anos de Schauer (2014) não são utilizados no modelo geral por ficarem entre os dados de 2 e 15 anos de Sjöström (2014)</p>
<p><b>Müller-Stitch, 2014</b> Revisão sistemática da literatura e metanálise</p>	<p>IMC &lt;35 Vários países</p>	<p>Tratamento cirúrgico vs. médico de DM2</p>	<p>Taxa de remissão de DM2 Nível de HbA<sub>1c</sub> Variação do IMC 12 a 36 meses de seguimento</p>	<p>Não utilizado</p> <p>Os dados de Schauer (2014) foram mantidos no modelo geral, pois fornecem dados de seguimento para os anos 1, 2 e 3. O único artigo de Müller-Stitch com seguimento de 3 anos (diferente de Schauer, 2014) foi um estudo observacional</p>
<p><b>Sjöholm, 2015</b> Relatório sobre dados do estudo SOS</p>	<p>População com DM2 Suécia</p>	<p>BGA, gastroplastia, BGYR Tratamento convencional (n = 3.485)</p>	<p>Incidência de DM2 Remissão de DM2 24 meses de seguimento Incidência e remissão de DM2 são</p>	<p>Não utilizado</p> <p>Os dados não são relevantes a nenhum dos parâmetros do modelo, pois simplesmente confirmam que a incidência e a remissão do DM2 não dependem do IMC inicial</p>

			independentes do IMC inicial	
Li, 2015 Revisão sistemática da literatura e metanálise	Idade >18 anos IMC ≥35	BGYRL	Perda do excesso de peso Resolução de comorbidades relacionadas à obesidade (hipertensão, artrite, resolução de DM2, apneia do sono)	Não utilizado Os dados de Chang (2014) e Schauer (2014) foram mantidos no modelo geral para outros tipos de cirurgia exceto BGYR por proporcionarem um seguimento mais longo e serem derivados de um tamanho amostral maior
		GVL		
Peterli, 2014	IMC >40 ou >35 com presença de pelo menos uma comorbidade, idade entre 18 e 65 anos e insucesso do tratamento conservador em 2 anos Suíça	GVL	<b>Perda do IMC em excesso</b> 1 ano após a operação de GVL = 72,3% e 76,6% para BGYRL, p = 0,2	Não utilizado Os dados de Chang (2014) foram mantidos no modelo geral, pois advêm de uma metanálise
		BGYRL		
Helmio, 2014	IMC ≥40 ou IMC ≥35 com comorbidade significativa associada à obesidade mórbida (DM2, AOS, dislipidemia, artrose)	GV	<b>Resolução de DM2</b> ou melhora em 84,3% dos pacientes do grupo GV e 93,3% no grupo BGYR (p = 0,585)	Não utilizado devido à curta duração do seguimento
		BGYR		

Zhang, 2014 Metanálise	16 subestudos incluídos Vários países	BGYRL	Varição do IMC 2 anos de seguimento, pacientes que receberam BGYRL apresentaram IMC significativamente menor do que os pacientes com GVL. Diferença média de IMC = -1,38	Não utilizado IMC: - Dados concordam em nível geral com Schauer (2014) - Os dados de Schauer (2014) foram mantidos no modelo por a população de pacientes ser mais semelhante à população-alvo no modelo geral (IMC >35) e por fornecer dados para os anos 1 a 3 Remissão de DM2: - Dados concordam em nível geral com Schauer (2014) - Os dados de Schauer (2014) foram mantidos no modelo por a população de pacientes ser mais semelhante à população-alvo no modelo geral (IMC >35)
		GVL	Melhora da DM2 2 anos de seguimento, não houve diferença na melhora de DM entre 2 cirurgias (RR = 1,05)	
Halperin, 2014	Faixa de IMC de 30 a 42 com controle glicêmico inadequado EUA	BGYR (n = 19)	Varição do IMC 1 ano de seguimento: -9,67	Não utilizado Os dados de Schauer (2014) foram mantidos no modelo geral (IMC >35), pois fornecem dados para os anos 1 a 3.
		Tratamento médico para diabetes e controle de peso (n = 19)	Varição do IMC 1 ano de seguimento: -2,67	
Ikramuddin, 2013, 2015, 2016	Faixa de IMC de 30 a 39,9 com controle glicêmico inadequado EUA + Taiwan	BGYR + manejo médico intensivo e modificações de estilo de vida (n = 60)	<b>Varição do IMC</b> (consulte a seção específica para obter dados detalhados)	<b>Utilizado para características basais, variação do IMC, variação da pressão arterial, variação dos níveis lipídicos e variação da remissão do diabetes para a população com DM2 e IMC ≥30 e &lt;35.</b> <b>Revisão sistemática atualizada em dezembro de 2018 para a presente submissão identificou a última publicação</b>

		<p><b>Varição da pressão arterial</b> (consulte a seção específica para obter dados detalhados)</p> <p><b>Varição dos níveis lipídicos</b> (consulte a seção específica para obter dados detalhados)</p> <p><b>Remissão do diabetes</b> (consulte a seção específica para obter dados detalhados)</p>	<p><b>de seguimento deste estudo, com resultados para seguimento em 5 anos.</b></p> <p>Os dados de Schauer (2014) foram mantidos no modelo geral para a população com DM2 e IMC <math>\geq 35</math>.</p>
	<p>Manejo médico intensivo e modificações de estilo de vida (n = 60)</p>	<p><b>Varição do IMC</b> (consulte a seção específica para obter dados detalhados)</p> <p><b>Varição da pressão arterial</b> (consulte a seção específica para obter dados detalhados)</p> <p><b>Varição dos níveis lipídicos</b> (consulte a seção específica para obter dados detalhados)</p> <p><b>Remissão do diabetes</b> (consulte a seção</p>	

			específica para obter dados detalhados)	
Ding, 2015	Faixa de IMC de 30 a 45 com controle glicêmico inadequado Faixa etária: 21 a 65 anos EUA	BGAL (n = 23)	Variação do IMC 1 ano de seguimento: -4,59	Não utilizado Os dados de Schauer (2014) foram mantidos no modelo geral, pois apresentam um seguimento maior e fornecem dados para os anos 1 a 3 (IMC >35).
		Tratamento médico para diabetes e controle de peso (n = 22)	Variação do IMC 1 ano de seguimento: -2,73	
Yang, 2015	Faixa de IMC de 28 a 35 com controle glicêmico inadequado China	GV (n = 28)	Variação do IMC 3 anos de seguimento: -9,1	Não utilizado Os dados de Schauer (2014) foram mantidos no modelo geral, pois derivam de uma população de pacientes maior Os dados de Ikramuddin (2018) foram utilizados no modelo da submissão (DM2 e IMC ≥30 e <35).
		BGYR (n = 27)	Variação do IMC 3 anos de seguimento: -11,0	
Abouzeid, 2015	Faixa de IMC de 42 a 57 Egito	GVL (n = 25)	Variação do IMC 2 anos de seguimento: -14,45	Não utilizado Os dados de Chang (2014) foram mantidos no modelo geral, pois são provenientes de uma metanálise e, portanto, são mais confiáveis A GVL não está incluída no nosso modelo
		GVL (n = 25)	Variação do IMC 2 anos de seguimento: -10,35	
Risstad, 2015	Faixa de IMC de 50 a 60 Noruega/Suécia	BGYR (n = 31)	Variação do IMC 5 anos de seguimento: -13,6	Não utilizado Os dados de Chang (2014) foram mantidos no modelo geral, pois são provenientes de

		SD (n = 29)	Varição do IMC 5 anos de seguimento: -22,1	uma metanálise e, portanto, são mais confiáveis
Cheng, 2016 – Revisão sistemática da literatura e metanálise	25 estudos randomizados 1.194 participantes Vários países	Cirurgia (GV, BGYR, BGAL, DB)	Perda de peso Remissão de DM2	Não usado Os dados de Sjöström (2004) foram mantidos no modelo geral, pois derivam de um tamanho amostral maior
				Não utilizado  Os dados de Chang (2014) são apresentados especificamente pelo tipo de cirurgia e derivam de um tamanho amostral maior
Panosian, 2016	Faixa de IMC de 30 a 42 com controle glicêmico inadequado EUA	BGYR (n = 19)	Varição do IMC 2 anos de seguimento: -9,1	Não utilizado Schauer (2014) e Mingrone (2012, 2015) foram mantidos no modelo geral, pois fornecem dados de seguimento em maior prazo (anos 1 a 5).
		Tratamento médico para diabetes e controle de peso (n = 19)	Varição do IMC 2 anos de seguimento: -2,0	
Courcoulas, 2014, 2015	População com DM2 Faixa etária: 25 a 55 anos	BGYR (n = 20)	Varição do colesterol total	Os dados sobre variação do colesterol total e HDL foram utilizados na análise de cenário, pois derivam de uma amostra
		BGAL (n = 21)	Varição do HDL	

	IMC: 30 a 40	Intervenções de estilo de vida (n = 20)	Pressão arterial sistólica  Seguimento de 1 e 2 anos (consulte a seção relevante para obter dados detalhados)	semelhante à população-alvo (paciente com DM2). Os dados de Sjöström (2004) foram mantidos na análise basal do modelo geral por derivarem de um tamanho amostral maior, embora a amostra tenha características diferentes da população-alvo (a amostra não tem DM2). Os dados sobre variação da pressão arterial sistólica não foram utilizados no modelo. Os dados de Chang (2014), Schauer (2014), Dixon (2008) e Mingrone (2012) foram mantidos no modelo geral, pois são derivados de um tamanho amostral maior.
Basharic, 2016 (Revisão sistemática)	Pessoas com idade entre 18 e 60 anos, com IMC $\geq 35$ e pelo menos uma doença relacionada a obesidade ou pessoas com IMC $\geq 40$	GVL	Não houve diferença estatisticamente significativa na perda de peso (IC: -1,31, 0,43), p = 0,32	Não utilizado  Os dados de Chang (2014) foram mantidos no modelo geral, pois derivam de um tamanho amostral maior.
		BGYRL		

**Nota:** Estudo utilizado no modelo da submissão marcado com célula de fundo azul; dados utilizados destacados em negrito. BGA: Banda gástrica ajustável; BGL: Bypass gástrico laparoscópico; BGYR: Bypass gástrico em Y de Roux; DM2: Diabetes mellitus do tipo II; GV: Gastrectomia vertical; GVL: Gastrectomia vertical laparoscópica; HbA1c: Hemoglobina glicada; HDL: Lipoproteína de alta densidade; IC: Intervalo de confiança; IMC: Índice de massa corporal; p = valor-p.

## CARACTERÍSTICAS BASAIS DA POPULAÇÃO

As características basais da população do modelo da submissão estão descritas na Tabela 5 a seguir.

**Tabela 5.** Características basais da população do modelo da submissão (DM2, IMC  $\geq 30$  e  $< 35$ )

Característica	Valor	Fonte	Justificativa
Média de idade	49	Ikramuddin, 2013 <sup>50</sup>	O estudo <i>Diabetes Surgery Study</i> de Ikramuddin (2013-2018) <sup>50-53</sup> foi o único que atendeu aos critérios para pacientes com DM2 submetidos à cirurgia com um IMC $\geq 30$ e $< 35$ . Assim, ele foi selecionado para representar essa população, tendo em vista a indisponibilidade de dados específicos para o Brasil.
Média de IMC	34,9		
Proporção de mulheres	63%		
Proporção com DM2	100%		
PAS	127		
HDL	41		
CT	182		

**Nota:** DM2: Diabetes mellitus do tipo II; CT: colesterol total (mg/dL); HDL: Lipoproteína de alta densidade (mg/dL); IMC: Índice de Massa Corporal; PAS: Pressão Arterial Sistólica (mmHg).

## COMPLICAÇÕES E MORTALIDADE ASSOCIADAS À CIRURGIA

Houve três metanálises com informações sobre mortalidade e complicações associadas à cirurgia (Chang, 2014<sup>7</sup>; Maggard, 2005<sup>12</sup>; e Hedberg, 2014<sup>29</sup>). Chang (2014) apresentou estimativas mais atualizadas do que Maggard (2005) em relação a BGYR e BGA, além de apresentar estimativas para GV. Hedberg (2014) apresentou os efeitos relativos para SD em comparação a BGYR.

As taxas de mortalidade da cirurgia são relatadas como taxas de mortalidade em 30 dias. Elas são aplicadas no início do modelo, antes da inserção no modelo de Markov, como mortalidade instantânea. Trata-se de uma premissa conservadora, pois indica que a sobrevivência de alguns pacientes por até 30 dias após a cirurgia não está sendo registrada no braço de cirurgia bariátrica do modelo.

Em “complicações cirúrgicas”, Chang (2014) incluiu todos os eventos adversos associados à cirurgia que foram relatados nos estudos, como sangramento, estenose do estoma, vazamento, vômito, refluxo, sintomas gastrointestinais e anormalidades nutricionais e eletrolíticas. No modelo, porém, as complicações relevantes são as que acarretam custos. Deste modo, decidiu-se por utilizar a taxa de complicações certificada em base de dados com cerca de 1.700 pacientes da saúde suplementar brasileira, conforme comentado no documento principal do modelo de custo-efetividade.

Foram utilizadas as seguintes taxas no modelo da submissão:

- Complicação relevante com custos associados: 3,5%
- Mortalidade em 30 dias: 0,08%

## VARIAÇÃO DO IMC

Após revisão sistemática atualizada (descrita no corpo deste relatório), ECRs com média de IMC basal  $\geq 30$  e  $< 35$  foram analisados para serem utilizados como parâmetros do modelo da submissão.

O estudo *Diabetes Surgery Study* (DSS) apresentado por Ikramuddin (2013-2018)<sup>53-56</sup> foi selecionado, pois esse foi o único ECR com esse IMC em pacientes com DM2 e os dados estavam disponíveis para seguimento de 1, 2, 3, 4 e 5 anos. A média do IMC basal no estudo foi de 34,3 a 34,9. Digno de nota, o ECR de Liang (2013)<sup>57</sup>, que apresentava média de IMC  $\geq 30$  e  $< 35$ , foi excluído da revisão porque o estudo investigou o efeito de BGYR em pacientes com DM2 que também apresentavam comorbidades adicionais (hipertensão).

As limitações desse estudo foram as seguintes:

- O estudo de Ikramuddin foi conduzido em pacientes nos EUA e em Taiwan e, portanto, a premissa foi de que os desfechos desses pacientes também eram relevantes para uma população brasileira. Essa premissa foi necessária devido à falta de outros dados de ECR de pacientes com DM2 com IMC  $\geq 30$  e  $< 35$ .

Os parâmetros de efetividade quanto à variação do IMC para a população de DM2 com IMC  $\geq 30$  e  $< 35$  são exibidas na Tabela 6. Os dados estavam disponíveis na publicação mais recente do DSS<sup>53</sup> para os anos 1, 2, 3, 4 e 5. Vale ressaltar que esta publicação não analisou todos os pacientes randomizados, pois o modelo de imputação utilizado considerava o resultado obtido em 1 ano após a intervenção, desta forma não foram incluídos pacientes com perda de dados de seguimento durante o primeiro ano. Esta análise apresentava resultados mais conservadores, sendo escolhida em detrimento da utilização de dados de ITT das publicações em 1 e 2 anos. Após o maior tempo de seguimento, foi considerado, no caso base, que o IMC retorna de maneira linear à linha de base e sob a mesma taxa em que foi perdido no pós-operatório. Se os dois últimos dados disponíveis já mostrarem uma regressão em direção à linha de base, aplica-se a extrapolação linear da inclinação entre esses dois últimos dados caso isso retorne o valor à linha de base mais rapidamente (conforme descrito no tópico “Extrapolação” deste apêndice).

**Tabela 6.** Variação do IMC em relação à linha de base para pacientes com DM2 e IMC  $\geq 30$  e  $< 35$ \*

Braço	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 10	Fonte
Tratamento convencional	-2,8	-2,5	-2,9	-2,9	-3,3	-0,07	Anos 1 a 5: Ikramuddin, 2018 <sup>53</sup> Ano 10: O'Brien, 2013 <sup>58</sup>
BGYR	-9,1	-8,1	-7,6	-7,4	-7,5	-3,75	Anos 1 a 5: Ikramuddin, 2018 <sup>53</sup> Ano 10: assumido retenção de 50% do benefício, à semelhança do observado em outros estudos de longo prazo

**Nota:** As extrapolações lineares foram utilizadas entre o ano 5 e o ano 10. \*Em todos os braços do modelo, após o maior tempo de seguimento, foi considerado no caso base que o IMC retorna de maneira linear à linha de base e com a mesma taxa em que foi perdido no pós-operatório. Se os dois últimos dados disponíveis já mostrarem uma regressão em direção à linha de base, aplica-se a extrapolação linear da inclinação entre esses dois últimos dados caso isso retorne o valor à linha de base mais rapidamente.

## INCIDÊNCIA DE IAM E AVC

Para calcular as taxas de incidência de IAM e AVC, foi utilizada a análise de Anderson (1991) sobre o Framingham Heart Study.<sup>4</sup>

As equações desenvolvidas por Anderson permitem derivar o risco de 10 anos de IAM e derrame. Elas foram ajustadas para probabilidades de 1 ano para se adequarem à duração do ciclo

do modelo. O risco das complicações supracitadas foi determinado por um conjunto de características pessoais:

- Idade;
- Sexo;
- Pressão arterial sistólica;
- Relação entre colesterol total e colesterol HDL;
- Presença ou não de diabetes.

A interação entre essas variáveis permite que o modelo preveja o risco esperado de IAM e AVC, o qual é atualizado todos os anos para levar em consideração variações em características pessoais (por exemplo, idade e desenvolvimento de diabetes). Foram publicadas equações de risco de Framingham mais recentes, mas elas são baseadas em características pessoais diferentes, como tabagismo, que não estavam disponíveis nas fontes de dados clínicos sobre cirurgia bariátrica.

Esse método de estimativa da incidência anual de AVC e IAM foi escolhido em detrimento aos riscos derivados diretamente de ensaios clínicos porque:

- As equações de risco permitem uma variação no risco ao longo do tempo com base nas variações de idade, pressão arterial sistólica e níveis lipídicos, enquanto os ensaios identificados relatam apenas uma variação imediata no risco de eventos cardiovasculares imediatamente após a cirurgia.
- Essa foi a abordagem adotada por vários modelos de custo-efetividade de alta qualidade prévios sobre cirurgia bariátrica (Picot, 2009;<sup>47</sup> Picot, 2012;<sup>2</sup> Borisenko, 2015<sup>59</sup>)

As principais limitações do método:

- As equações de Framingham derivam de populações dos EUA da década de 1960 a 1980 e superestimaram o risco de eventos cardiovasculares em populações europeias contemporâneas, enquanto subestimam o risco cardiovascular de pessoas com diabetes e de populações socialmente carentes.<sup>60, 61</sup>
- Nem todos os fatores de risco relevantes estão incluídos na equação de Framingham, o que limita a precisão das estimativas de risco cardiovascular. Outros fatores de risco relevantes incluem (entre outros): etnia autodeclarada, histórico familiar de coronariopatia prematura, tratamento da pressão arterial, IMC, artrite reumatoide,

doença renal crônica e fibrilação atrial. Esses fatores de risco adicionais são considerados pelo algoritmo QRISK2, mas ele não pode ser aplicado a esse modelo porque suas equações subjacentes não estão disponíveis publicamente.<sup>62, 63</sup>

O único caso em que as equações de risco de Framingham não são empregadas no modelo para estimar a incidência de AVC é a partir do estado de “IAM”. Existe um risco elevado de AVC imediatamente após o IAM e, dessa forma, a taxa de incidência de AVC foi obtida do estudo de custo-efetividade de Borisenko (2015)<sup>59</sup>, fornecendo o valor de 0,0214 como *input* para probabilidade de AVC um ano após o IAM.

## VARIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

Seguindo a mesma lógica aplicada ao IMC, os desfechos da pressão arterial para a população com DM2 e IMC  $\geq 30$  e  $< 35$  foram obtidos do estudo DSS<sup>53</sup> para tratamento convencional e BGYR.

Para todos os tipos de cirurgias disponíveis no modelo geral (e para não cirurgia), após o maior tempo de seguimento, foi considerado, no caso base, que a pressão arterial retorna de maneira linear à linha de base e no mesmo ritmo em que diminuiu no pós-operatório. Se os dois últimos dados disponíveis já mostrarem uma regressão em direção à linha de base, aplica-se a extrapolação linear da inclinação entre esses dois últimos dados caso isso retorne o valor à linha de base mais rapidamente. Estimativas menos conservadoras, como o uso dos dados do estudo SOS para todos os pacientes de cirurgia bariátrica, independentemente do *status* de diabetes, podem ser testadas em análises de cenários.

Os parâmetros de pressão arterial utilizados no modelo de população de pacientes com DM2 e IMC  $\geq 30$  e  $< 35$  são apresentados na Tabela 7.

**Tabela 7.** Variação da pressão arterial sistólica da linha de base para população de pacientes com DM2 e IMC  $\geq 30$  e  $< 35$  \*

Braço	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
Tratamento convencional	-9,0	-8,0	-3,0	-3,0	-2,0	Ikramuddin, 2018 <sup>53</sup>
BGYR	-12,0	-9,0	-5,0	-5,0	-3,0	Ikramuddin, 2018 <sup>53</sup>

**Nota:** BGYR: Bypass gástrico em Y de Roux. \*Em todos os braços do modelo, após o maior tempo de seguimento, foi considerado no caso base que a pressão arterial retorna de maneira linear à linha de base e com a mesma taxa de divergência da linha de base no pós-operatório. Se os dois últimos dados disponíveis já mostrarem uma regressão em direção à linha de base, aplica-se a extrapolação linear da inclinação entre esses dois últimos dados caso isso retorne o valor à linha de base mais rapidamente.

## VARIAÇÃO DOS NÍVEIS LIPÍDICOS

Seguindo a mesma lógica aplicada ao IMC e aos desfechos da pressão arterial, os desfechos do nível lipídico para a população com DM2 com IMC  $\geq 30$  e  $< 35$  também foram obtidos do estudo DSS<sup>53</sup> para tratamento convencional e BGYR.

Os parâmetros de HDL e colesterol total utilizados no modelo para a população de pacientes com DM2 e IMC  $\geq 30$  e  $< 35$  são mostrados na Tabela 8 e na Tabela 9, respectivamente.

**Tabela 8.** Variação percentual do nível de lipoproteína de alta densidade (HDL) da linha de base para a população de pacientes com DM2 e IMC  $\geq 30$  e  $< 35$ \*.

Braço	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
Terapia convencional	+2,44%	+4,88%	+12,20%	+9,76%	+9,76%	Ikramuddin, 2018 <sup>53</sup>
BGYR	+21,95%	+21,95%	+29,27%	+31,71%	+29,27%	Ikramuddin, 2018 <sup>53</sup>

**Nota:** \*Em todos os braços do modelo, após o maior tempo de seguimento, foi considerado, no caso base, que a pressão arterial retorna de maneira linear à linha de base e com a mesma taxa de divergência dos níveis lipídicos da linha de base no pós-operatório. Se os dois últimos dados disponíveis já mostrarem uma regressão em direção à linha de base, aplica-se a extrapolação linear da inclinação entre esses dois últimos dados caso isso retorne o valor à linha de base mais rapidamente.

**Tabela 9.** Variação percentual do nível de colesterol total da linha de base para a população de pacientes com DM2 e IMC  $\geq 30$  e  $< 35$ \*.

Braço	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
Terapia convencional	-12,90%	-9,14%	2,69%	-3,76%	-3,76%	Ikramuddin, 2018 <sup>53</sup>
BGYR	-15,47%	-14,92%	-14,92%	-8,84%	-10,50%	Ikramuddin, 2018 <sup>53</sup>

Nota: \*Em todos os braços do modelo, após o maior tempo de seguimento, foi considerado, no caso base, que a pressão arterial retorna de maneira linear à linha de base e com a mesma taxa de divergência dos níveis lipídicos da linha de base no pós-operatório. Se os dois últimos dados disponíveis já mostrarem uma regressão em direção à linha de base, aplica-se a extrapolação linear da inclinação entre esses dois últimos dados caso isso retorne o valor à linha de base mais rapidamente.

## REMISSÃO DE DM2 NA POPULAÇÃO COM IMC $\geq 30$ e $< 35$

Seguindo a mesma lógica dos outros desfechos clínicos, as taxas de remissão do diabetes para a população com DM2 e IMC  $\geq 30$  e  $< 35$  foram obtidas de Ikramuddin (2018).<sup>53</sup> As taxas de remissão completa do diabetes foram informadas para os anos 2, 3, 4 e 5. A remissão do diabetes neste estudo foi definida como HbA1c  $\leq 6,0\%$  sem uso de medicamentos antidiabéticos por 12 meses consecutivos. Desta forma, não seria possível atingir o critério de remissão completa em 1 ano de seguimento. Entretanto, os autores fornecem a taxa de pacientes com HbA1c  $\leq 6,0\%$  em 12 meses (independente do uso de medicamento). A taxa no grupo BGYR foi de 45% e no grupo controle de 5%. É necessário notar que esta taxa apresenta uma tendência a ser superestimada pela possibilidade de uso de medicação. Comparamos esta taxa do estudo DSS com a taxa de remissão completa de outro importante ECR em população similar (100 pacientes randomizados, com IMC médio de 36,9 kg/m<sup>2</sup>), o estudo STAMPEDE, descrito primariamente por Schauer (2012)<sup>24</sup>. A taxa de remissão completa (HbA1c  $\leq 6,0\%$  sem uso de medicações) neste estudo foi de 42% no grupo BGYR e de 0% no grupo controle em 12 meses. Portanto, consideramos adequado utilizar a taxa de pacientes com HbA1c  $\leq 6,0\%$  em 12 meses do estudo DSS como um *proxy* para remissão completa.

Na Tabela 10, são mostrados os dados de remissão do diabetes utilizados no modelo para a população com DM2 e IMC  $\geq 30$  e  $< 35$ .

**Tabela 10.** Remissão completa do diabetes para pacientes com DM2 e IMC  $\geq 30$  e  $< 35$ \* †

Braço	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Fonte
<b>Tratamento convencional</b>	5%‡	0	0	0	0	Ikramuddin, 2018 <sup>53</sup>
<b>BGYR</b>	45%‡	16%	12%	11%	7%	Ikramuddin, 2018 <sup>53</sup>

**Nota:** \*Em todos os braços do modelo, após o maior tempo de seguimento, foi considerado, no caso base, que a remissão do diabetes retorna de maneira linear a 0% e com a mesma taxa de divergência ao 0% do pós-operatório. Se os dois últimos dados disponíveis já mostrarem uma regressão para 0%, aplica-se a extrapolação linear da inclinação entre esses dois últimos dados caso isso retorne o valor para 0% mais rapidamente. †Remissão completa definida como HbA1c  $\leq$  6,0% sem uso de medicamentos antidiabéticos por 12 meses consecutivos. ‡Taxa de pacientes com HbA1c  $\leq$  6,0% com possível uso de medicamentos antidiabéticos.

## MORTALIDADE

As estimativas de mortalidade por todas as causas obtidas de metanálises identificadas na seção de revisão da literatura, não foram utilizadas no modelo, uma vez que a mortalidade pode e deve ser atribuída especificamente às comorbidades desenvolvidas, como AVC, IAM e câncer. Considerando que o câncer foi retirado do modelo da submissão, abordaremos a seguir apenas os resultados para AVC e IAM.

Para identificar o aumento da mortalidade associada a AVC, IAM e câncer, foi utilizada a seguinte metodologia abrangente:

- Uma busca por diretrizes clínicas
- Uma busca por valores usados previamente em modelos econômicos de saúde
- Buscas por palavras-chave no PubMed

Uma taxa de mortalidade associada a DM2 também foi buscada da mesma maneira. No entanto, não foi identificada uma taxa de mortalidade por DM2 que não incluísse também mortalidade por eventos cardiovasculares. Assim, para evitar a dupla contagem no modelo e mantê-lo conservador e não tendencioso em relação à cirurgia bariátrica, não foi incluído nenhum aumento da mortalidade associada apenas à DM2.

## TAXAS DE MORTALIDADE POR AVC E IAM

Como o aumento da taxa de mortalidade associada a AVC é um *input* amplo e improvável de ser identificado nas buscas de bases de dados da literatura, como o PubMed, decidiu-se usar as taxas de mortalidade de um modelo de custo-efetividade de alta qualidade para cirurgia bariátrica,

o qual foi publicado na Europa (Borisenko, 2015).<sup>59</sup> O aumento da taxa de mortalidade por IAM também foi retirado do estudo de custo-efetividade de Borisenko (2015)<sup>59</sup> e incluiu estados de IAM e pós-IAM (Tabela 11).

**Tabela 11.** Mortalidade por AVC e IAM e para os estados de saúde pós-AVC e pós-IAM

Parâmetro	Input	Fonte
<b>Proporção de AVC não fatal, homens</b>	0,87	Borisenko (2015) <sup>59</sup> [fonte primária: Wolf (1992)]
<b>Proporção de AVC não fatal, mulheres</b>	0,82	
<b>RR de óbito em condição pós-AVC</b>	2,3	Borisenko (2015) <sup>59</sup> [fonte primária: Dennis (1993)]
<b>Mortalidade aguda por IAM recorrente</b>	0,161	Borisenko (2015) <sup>59</sup> [fonte primária: Krumholz (2009)]
<b>RR de mortalidade por todas as causas em estado pós-IAM</b>	3,2	Borisenko (2015) <sup>59</sup> [fonte primária: Rosengren (1998)]

*Nota:* AVC: Acidente vascular cerebral; IAM: Infarto agudo do miocárdio.

## MORTALIDADE GERAL

Além de identificar a taxa de mortalidade associada às comorbidades acima, foi preciso encontrar a taxa de mortalidade geral que não incluísse essas condições. Se isso não tivesse sido feito, teria havido dupla contagem, considerando especialmente que essas comorbidades específicas são as principais contribuidoras para as taxas gerais de mortalidade.

Para o modelo geral foram obtidos dados do Eurostat para esses parâmetros, uma vez que esses dados fornecem:

- Uma única fonte de dados para todos os estados membros da UE;
- Taxas de mortalidade por sexo para cada país;
- Taxas de mortalidade por causa (código CID-10), permitindo que as taxas de mortalidade geral da população sejam ajustadas para remover a causa de AVC, IAM e câncer.

Com os dados do Eurostat, foi calculado um RR de óbito excluindo aqueles causados por IAM, AVC e câncer para os quatro países do modelo original (Inglaterra, França, Alemanha e Itália) e para ambos os sexos. Os códigos da CID-10 utilizados para cada comorbidade foram:

AVC: I60-I69 (fornecido apenas como grupo):

- I60 Hemorragia subaracnoide não traumática;
- I61 Hemorragia intracerebral não traumática;
- I62 Outra hemorragia intracraniana não traumática e não específica;
- I63 Infarto cerebral;
- I65 Oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais não resultando em infarto cerebral;
- I66 Oclusão e estenose de artérias cerebrais não resultando em infarto cerebral;
- I67 Outras doenças cerebrovasculares;
- I68 Transtornos cerebrovasculares em doenças classificadas em outro local;
- I69 Sequelas de doença cerebrovascular.

IAM: I21 + I22:

- I21 IAM com supradesnivelamento do ST (IAMCSST) e sem supradesnivelamento do ST (IAMSSST);
- I22 IAM com supradesnivelamento do ST (IAMCSST) e sem supradesnivelamento do ST (IAMSSST) subsequente.

Câncer: C00-D48 (grupo de neoplasma).

Ao multiplicar esse RR pela mortalidade geral específica por idade, é possível obter um risco específico de óbito em determinada idade, o que exclui o risco de óbito devido a IAM, AVC e câncer. Os riscos relativos do modelo geral são apresentados na Tabela 12.

**Tabela 12.** Risco relativo de mortalidade do modelo geral

País	Risco relativo		Fonte
	Homens	Mulheres	
<b>França</b>	0,593	0,626	Dados da Eurostat <sup>64</sup>
<b>Alemanha</b>	0,584	0,614	
<b>Reino Unido</b>	0,557	0,581	
<b>Itália</b>	0,539	0,571	

O modelo é flexível, permitindo que fossem inseridos os dados de mortalidade por todas as causas do Brasil, retirado do site do IBGE. Com esses dados, e com os parâmetros acima, o modelo calcula o risco relativo de mortalidade por causas que não fossem IAM, AVC e câncer.

## PARÂMETROS DE UTILIDADE – VISÃO GERAL

A Tabela 13 resume os parâmetros de utilidade aplicados a cada estado de saúde do modelo. Os valores de utilidade derivam predominantemente de valores internacionais, tendo em vista a indisponibilidade de dados brasileiros para a maioria dos estados de saúde específicos deste modelo.

**Tabela 13.** Resumo dos parâmetros de utilidade aplicados no modelo da submissão

Parâmetro	Valor de utilidade ou desutilidade	Fonte
Utilidade basal – pacientes com DM2 e IMC $\geq 30$ e $< 35$	0,77	Campbell et al., 2010 <sup>65</sup> e Zimmermann et al., 2017 <sup>66</sup>
Desutilidade da cirurgia – todas as cirurgias (somente ano 1, aplicada por 30 dias)	-0,22	Campbell et al., 2010 <sup>65</sup>
Desutilidade da reoperação (aplicada por 30 dias)	-0,36	Campbell et al., 2010 <sup>65</sup>
Desutilidade das complicações (aplicada por 30 dias)	-0,11	Campbell et al., 2010 <sup>65</sup>
Desutilidade por aumento unitário do IMC	-0,017	Hakim et al., 2002 <sup>67</sup>
Desutilidade do diabetes	-0,08	Zimmermann et al., 2017 <sup>66</sup>
Desutilidade do AVC	-0,1171	Borisenko et al., 2015 <sup>59</sup>
Desutilidade da condição pós-AVC	-0,0349	Borisenko et al., 2015 <sup>59</sup>
Desutilidade do IAM	-0,0626	Borisenko et al., 2015 <sup>59</sup>
Desutilidade da condição pós-IAM	-0,0368	Borisenko et al., 2015 <sup>59</sup>

**Nota:** Esta tabela contém apenas os valores de (des)utilidade empregados no modelo da submissão. O modelo geral continha modelagem para utilidade basal de outras indicações de cirurgia bariátrica, bem como desutilidade por câncer, dor no joelho e apneia obstrutiva do sono moderada ou grave.

As utilidades são tratadas de maneira aditiva no modelo; por exemplo, se determinado estado de saúde representa um aumento de 3 unidades no IMC, desenvolvimento de diabetes e ocorrência de AVC, a utilidade desse estado de saúde seria calculada como:

*Utilidade do estado de saúde = utilidade basal (DM2 e IMC ≥30 e <35) – (3 \* variação na utilidade por unidade de IMC) – desutilidade do AVC*

$$= 0,77 - (3 * 0,017) - 0,1171$$

$$= 0,6019$$

Para um estado de saúde que representa uma redução de 3 unidades no IMC (por exemplo, após a cirurgia bariátrica), remissão do diabetes e ausência de outras comorbidades, a utilidade seria calculada como:

*Utilidade do estado de saúde = utilidade basal (com diabetes) + (3 \* variação na utilidade por unidade de IMC) + desutilidade do diabetes*

$$= 0,77 + (3 * 0,017) + 0,08$$

$$= 0,901$$

Essa abordagem aditiva se justifica pelo fato de que os diferentes estados de saúde que impõem um decréscimo de utilidade têm sintomas muito diferentes e, portanto, as razões pelas quais as variações de utilidade para cada condição são diferentes. Se os estados de saúde fossem semelhantes, a abordagem multiplicativa ou a seleção da utilidade máxima poderia ter sido mais apropriada. Os dois únicos estados de saúde em que os sintomas seriam semelhantes o suficiente para justificar uma abordagem não aditiva são IAM e AVC. No entanto, estes são modelados como estados mutuamente excludentes; portanto, se um paciente sofre um IAM após um AVC, o modelo não registra o histórico de AVC do paciente. Isso soluciona o problema das utilidades aditivas neste caso.

Os principais fatores de utilidade do modelo são IMC e DM2, uma vez que variações de IMC ocorrem em todos os pacientes e o diabetes (ou a remissão do diabetes) afeta uma grande parcela da população. Diversos estudos mostraram que decréscimos de utilidade associados ao peso/IMC e ao diabetes são independentes, o que corrobora a justificativa da abordagem aditiva.<sup>68, 69</sup>

## UTILIDADES – REVISÃO DE LITERATURA

Os estados de saúde que exigiam valores de utilidade eram amplos e diversos, abrangendo o impacto da cirurgia, IMC, diabetes, câncer, eventos cardiovasculares e outras comorbidades na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Por isso, uma busca através de palavras-chave seria muito extensa. Decidiu-se primeiramente revisar os parâmetros de utilidade que modelos prévios de custo-efetividade aplicaram à cirurgia bariátrica. Os modelos revisados e os resultados relativos a utilidades são detalhados na Tabela 14.

**Tabela 14.** Modelos prévios de cirurgia bariátrica pesquisados para parâmetros de utilidade

Modelo	País	Utilidades relatadas	Observações sobre uso do artigo no modelo	Decisão
Borisenko, 2015 <sup>59</sup>	Suécia	IM, estado pós-IAM, AVC, estado pós-AVC (na tabela suplementar 1)	Sullivan (2011) <sup>70</sup> foi citado como a fonte inicial para esses parâmetros.	Incluído
Wang, 2014 <sup>71</sup>	EUA	Modelo relatou a “utilidade” como um todo após a cirurgia e não especificou nenhuma utilidade incremental associada a parâmetros específicos.	Fontes dos cálculos de utilidade total incluem Picot (2009). <sup>47</sup>	Não incluído
Faria, 2013 <sup>72</sup>	Nenhum	Nenhum dado específico sobre ganhos/perdas de utilidade relatado.		Não incluído
Maciejewski, 2013 <sup>73</sup>	EUA	Nenhum dado de utilidade relatado.	O foco do relatório foram os custos da cirurgia bariátrica.	Não incluído
Sanchez-Santos, 2013 <sup>74</sup>	Espanha	Nenhum valor de utilidade relatado.		Não incluído
Song, 2013 <sup>75</sup>	Coreia do Sul	Utilidade associada ao IMC $\geq 25$ e $< 30$ , utilidade associada ao IMC $\geq 30$ e $< 40$ .	O estudo envolveu pacientes coreanos.	Não incluído
Picot, 2009 <sup>47</sup> /Picot, 2012 <sup>2</sup>	Reino Unido	Utilidade associada a uma variação no IMC (controlado para idade e gênero), mas ausente para pacientes com e sem DM2.	Os valores de utilidade derivaram de Hakim (2002) <sup>67</sup> , que depois foi investigado como fonte própria.	Não incluído

Chang, 2011 <sup>76</sup>	Nenhum	Nenhum valor de utilidade relatado.		Não incluído
Campbell, 2010 <sup>65</sup>	EUA	Estimativas dos decréscimos de utilidade associados a: - Cirurgia (BGAL e BGYRL); - Reoperação de grande/pequeno porte; - Complicação médica leve - Estimativas adicionais de utilidade associada a não obesidade (IMC <30), obesidade (IMC ≥30 e <35), obesidade mórbida 1 (IMC ≥35 e <40), obesidade mórbida 2 (IMC ≥40 e <50) e superobesidade (IMC ≥50)	McCormack (2005) <sup>77</sup> (hérnia inguinal) foi usado como fonte para desutilidade da cirurgia bariátrica e desutilidade associada a reoperação de médio porte. Chung (2001) <sup>78</sup> (histerectomia) foi usado para determinar o decréscimo de utilidade associado a uma reoperação de grande porte.	Incluído
Ikramuddin, 2009 <sup>79</sup>	EUA	Utilidade associada à uma variação no IMC. Outros valores específicos de utilidade não foram relatados.	A variação na utilidade era exclusiva para a população com DM2. Uma variação na utilidade que controlasse para DM2 era preferível.	Não incluído
Keating, 2009 <sup>80</sup>	Austrália	Utilidade associada a DM2 em pessoas com idade entre 51 e 65. Utilidade associada à população geral da mesma faixa etária	Sem dados específicos para a desutilidade de apresentar DM2.	Não incluído
Ackroyd, 2006 <sup>81</sup>	França, Alemanha, Reino Unido	Utilidade em relação ao IMC em pacientes com/sem DM2.	A abordagem utilizada para realizar a regressão linear foi criticada em Picot (2009). <sup>47</sup>	Não incluído
Clegg, 2003 <sup>49</sup>	Reino Unido	Utilidade associada à uma variação no IMC foi citada, mas não relatada.	Valores de utilidade derivaram de Hakim (2002) <sup>67</sup> , que depois foi utilizado como fonte própria.	Não incluído

**Nota:** AVC: Acidente vascular cerebral; DM2: Diabetes mellitus do tipo II; IAM: Infarto agudo do miocárdio; IMC: Índice de massa corporal. Estudo utilizado no modelo da submissão marcado com célula de fundo azul.

Como pode ser visto na Tabela 15:

- Foram encontrados modelos que relataram decréscimos de utilidade associados à cirurgia inicial (estes são discutidos na seção “Desutilidade da cirurgia”);
- Diversos modelos relataram parâmetros de utilidade por IMC (estes são discutidos na seção “Utilidade associada ao IMC”);
- O modelo de Borisenko (2015) relatou parâmetros de utilidade adequados para eventos cardiovasculares (os parâmetros são listados na seção “Desutilidade de eventos cardiovasculares”);
- Diversos modelos relataram decréscimos de utilidade associados a diabetes. Porém, como foi localizado um dado nacional para isto, as informações dos estudos acima não foram utilizadas no modelo para esse parâmetro.

Adicionalmente à busca acima, procedeu-se com uma busca específica para dados brasileiros. No portal PubMed, utilizou-se os seguintes termos:

(utility [tiab]) AND (("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brazilian[All Fields] OR Brasil[All Fields]) AND (diabetes OR ("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields])) OR ("ischaemic heart disease"[All Fields] OR "myocardial ischemia"[MeSH Terms] 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 ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields]))

Também foi feita busca no LILACS, utilizando o seguinte conjunto de palavras:

(utilidade) AND (brazil OR brazilian OR brasileiro OR brasileira OR brasileiros OR brasileiras OR Brasil) AND (diabetes OR infarto OR angina OR (cardiopatia isquêmica) OR (doença arterial coronariana) OR (insuficiência cardíaca) OR AIT OR (acidente isquêmico transitório) OR AVC OR (acidente vascular cerebral))

Foram encontrados 3 artigos potencialmente relevantes. No artigo de Santoni (2018), são apresentados dados de 2 estados de saúde potencialmente relevantes, baseados em dados nacionais: diabetes e cardiopatia isquêmica. O problema na utilização do dado de diabetes reside no fato que não há uma população sem diabetes no mesmo estudo para que fosse possível estimar

especificamente o decremento associado a diabetes, algo que é possível no estudo de Zimmermann, descrito abaixo. Já o estado de cardiopatia isquêmica foi estimado em população geral com essa doença, isto é, também não há como inferir o decremento específico associado a ela. O dado ideal seria uma comparação, em populações de diabéticos, qual a diferença de utilidade entre pacientes apenas com diabetes versus pacientes com diabetes e cardiopatia isquêmica. Esse dado no modelo advém de estudo internacional que avaliou especificamente essa situação, o que nos fez preferir a utilização de dado não oriundo do Brasil.

O segundo estudo potencialmente relevante foi conduzido por Brandão (2017), que estimou o valor de utilidade de cardiopatia isquêmica também<sup>82</sup>. O problema com a utilização desse dado é exatamente o mesmo que ocorre com o artigo de Santoni (2018). Finalmente, o terceiro estudo, este efetivamente usado no modelo, foi conduzido por Zimmermann (2017), com uma população de quase 2.000 indivíduos adultos residentes em Brasília, utilizando o questionário EQ-5D<sup>66</sup>. O estudo estimou que, nos 177 indivíduos com diabetes, a utilidade média foi de 0,81, ao passo que nos indivíduos sem essa condição, a utilidade média foi de 0,89. Deste modo, esta diferença (0,08) é inferida com a perda de utilidade associada ao diabetes, sendo o parâmetro utilizado no modelo econômico da submissão.

## UTILIDADE BASAL

Para a utilidade basal, foram procurados estudos que tivessem apresentado dados para IMC entre 30 e 35. O dado ideal seria especificamente de população com essa faixa etária e com presença de diabetes; porém, tal dado não foi localizado.

Dentre os modelos econômicos citados acima, o que se baseou em faixas de IMC para a utilidade basal incluindo o estrato necessário ao presente modelo foi o estudo de Campbell<sup>65</sup>. Naquele estudo, o valor de utilidade para pacientes com IMC 30-35 era de 0,85. O modelo, porém, não entra em detalhe de se considerava que esse valor era de pacientes com ou sem diabetes associada. Outra referência importante localizada, a qual é usada como fonte por alguns outros modelos, é o estudo de Hakim<sup>67</sup>, onde, após 12 meses de acompanhamento, e utilizando a metodologia *time trade-off*, o valor médio de utilidade da coorte de cerca de 400 pacientes avaliados foi igualmente de 0,85. Novamente, não há nenhuma menção sobre a questão de diabetes.

Desta forma, utilizamos como utilidade basal no modelo da submissão este valor comum aos dois estudos supracitados, com a redução de 0,08 por conta da concomitância de diabetes (estimada a partir do estudo de Zimmermann<sup>66</sup>) – resultando em 0,77.

## DESUTILIDADE DA CIRURGIA

Dois modelos relataram valores de utilidade após a cirurgia:

- De acordo com Campbell (2010)<sup>65</sup>, não havia valores de utilidade disponíveis especificamente para cirurgia bariátrica na literatura. Por isso, foram empregados decréscimos de utilidade associados ao reparo de hérnia inguinal, uma vez que esse procedimento laparoscópico provavelmente tem um impacto na dor e na funcionalidade do paciente semelhante ao da cirurgia bariátrica.<sup>65</sup> Os autores empregaram um decréscimo de utilidade diferente para BGA por laparoscopia (BGAL, -0,21) e BGYR por laparoscopia (BGYRL, -0,22), mas a justificativa ou fonte para essa diferença não está clara. Os autores também afirmaram que o decréscimo foi aplicado por 4 semanas para BGAL e por 6 semanas para BGYRL, para refletir o maior período de recuperação do BGYRL.<sup>65</sup>
- Em Wang (2014)<sup>71</sup>, foram utilizados “dados de uma revisão sistemática prévia de estudos que mensuraram a efetividade da cirurgia bariátrica (Picot, 2009)<sup>47</sup> para avaliar as variações da utilidade nos primeiros 30 dias após cada procedimento”.<sup>71</sup> Entretanto, essa revisão sistemática identificou apenas um modelo prévio (van Mastrigt, 2006)<sup>83</sup>, que relatou a variação na utilidade pós-operatória e incluiu somente valores de utilidade para a linha de base e 3 meses. Em 3 meses após a cirurgia, a perda de peso terá começado a ocorrer e isso afetará a utilidade. Portanto, as utilidades de 3 meses relatadas por Mastrigt (2006) não podem ser utilizadas para representar a desutilidade inicial de 30 dias da cirurgia. Não está claro quais valores foram usados por Wang (2014) para a desutilidade de 30 dias nem qual a origem desses valores.

Em função dos poucos achados descritos acima, foi realizada uma revisão de literatura segmentada para investigar a existência de publicações recentes com dados sobre desutilidade associada à cirurgia bariátrica. Os termos utilizados na busca da PubMed foram os seguintes:

(bariatric OR gastric bypass OR gastrectomy OR gastric banding) AND (EQ5D OR EQ-5D OR standard gamble OR time trade-off)]. Não foram identificadas fontes de dados adicionais.

Uma opção seria não incluir a desutilidade da cirurgia inicial no modelo, considerando que esta foi a abordagem adotada por Picot (2009).<sup>47</sup> No entanto, isso favoreceria a cirurgia bariátrica e, portanto, não seria uma premissa conservadora. Decidiu-se, então, seguir a abordagem adotada por Campbell (2010), que consiste em usar o decréscimo de utilidade para o reparo de hérnia inguinal por laparoscopia para representar o decréscimo de utilidade associado à cirurgia bariátrica.

Campbell (2010) também forneceu decréscimos de utilidade para reoperação de grande e médio porte e para complicações médicas leves. Como o modelo não distingue entre reoperação de grande porte e de médio porte, a desutilidade da reoperação de grande porte é empregada para penalizar a reoperação ao máximo.<sup>65</sup>

Os valores de utilidade de Campbell (2010) são listados na Tabela 15.

Tabela 15. Desutilidade da cirurgia aplicada no modelo

Nome do estudo	Ferramenta utilizada	População que originou as utilidades	Categoria de desutilidade	Desutilidade	Outros comentários
<b>Campbell, 2010</b> <sup>65</sup>	EQ-5D	População do Reino Unido de McCormack (2005) <sup>77</sup> (desutilidades do procedimento inicial e das complicações), população dos EUA de Chung (2001) <sup>78</sup> (reoperação de grande porte)	Procedimento inicial - BGYRL	-0,22	Esse valor foi utilizado no modelo para representar todos os tipos de cirurgia em função de ser o maior dos dois decréscimos de utilidade associados à cirurgia (premissa conservadora).
			Reoperação de grande porte	-0,36	Esse valor foi utilizado no modelo para todas as reoperações em função de ser o maior dos dois

		decréscimos de utilidade associados à reoperação (premissa conservadora).
Reoperação de médio porte	-0,22	
Complicação médica leve	-0,11	Esse valor foi utilizado para todas as complicações no modelo.

**Nota:** BGYRL: bypass gástrico em Y de Roux por laparoscopia; EUA: Estados Unidos da América.

## UTILIDADE ASSOCIADA AO IMC

Múltiplas fontes forneceram uma estimativa da utilidade associada a uma variação unitária no IMC. As fontes dos dados derivados de Picot (2009)<sup>47</sup> são mostradas na Tabela 16. As fontes dos dados derivados de outros estudos são apresentadas na Tabela 17.

É importante observar que a maioria das fontes não afirmam controlar para as utilidades derivadas ou se originaram de uma população somente de pacientes com DM2 e, portanto, não foram consideradas para inclusão no modelo geral. O estudo recente de Lin (2013)<sup>84</sup> foi considerado uma fonte potencial, mas os dados de utilidade foram relatados somente por categorias de IMC, e não por IMC unitário na população.

Lee (2005)<sup>68</sup> foi considerado para o modelo devido ao grande tamanho amostral do estudo e uso do EQ-5D. No entanto, Lee (2005) não incluiu uma covariável de gênero na análise de regressão e não relatou o decréscimo de utilidade específico para a população obesa. Assim, o decréscimo de utilidade de 0,017 por unidade de IMC relatado por Hakim (2002)<sup>67</sup> (Tabela 16) foi escolhido como o valor mais adequado para o modelo. Em especial, Hakim (2002) obteve o valor a partir de uma população obesa, verificou o decréscimo de utilidade ao longo de 1 ano (correspondendo à duração do ciclo do modelo) e controlou para utilidade basal, idade e gênero. A população de Hakim (2002) foi menor que a de Lee (2005) e também continha utilidades de *time trade-off* mapeadas a partir de escalas visuais analógicas (EVAs), que não é um método muito

confiável ou válido. Portanto, o decréscimo de utilidade relatado por Lee (2005) foi investigado em uma análise de cenário.

**Tabela 16.** Fontes de variação na utilidade associada a uma variação unitária no IMC (retiradas de Picot, 2009)<sup>47</sup>

Nome do estudo	Variação na utilidade por 1 variação unitária no IMC				Ferramenta utilizada	Outros comentários
	Homens	Mulheres	Pessoas com diabetes	Pessoas sem diabetes		
<b>Hakim, 2002</b> <sup>67</sup>	-0,01665	-0,0264	-0,0285	<b>-0,017</b>	TTO	Hakim et al. obtiveram valores de utilidade de uma coorte de 621 pacientes com predomínio de mulheres (78%) e cor branca (91%), uma média de idade de 42 anos e uma média de IMC de 35 kg/m <sup>2</sup> , controlando para idade, gênero e o valor da preferência de saúde no início do ano.
<b>Currie, 2006</b> <sup>85</sup>			Sem complicações relacionadas ao diabetes: -0,01 Com complicações relacionadas ao diabetes: -0,016		EQ-5D	Currie et al. obtiveram valores de utilidade de pacientes hospitalizados com média de IMC de 29 kg/m <sup>2</sup> controlando para idade e neuropatia periférica. O IMC não correspondeu à população modelada. Além disso, só foram fornecidos resultados para os pacientes com DM2. Assim, esses dados não foram selecionados para inclusão.
<b>Dixon, 2004</b> <sup>86</sup>	-0,0168				EQ-5D SF-36	Dixon et al. obtiveram valores de utilidade de 13.152 pacientes internados e ambulatoriais. A média de IMC não foi relatada para toda a amostra. Os resultados foram estimados para pacientes com IMC ≥25 kg/m <sup>2</sup> . Como o limite inferior desse IMC está abaixo da população modelada, essa fonte não foi selecionada. É importante notar que essa fonte forneceu uma estimativa que estava de acordo com Hakim (2002).
<b>Lee, 2005</b> <sup>68</sup>			-0,01	-0,0079	EQ-5D	Lee et al. obtiveram valores de utilidade pela análise de

regressão, controlando para idade, mas não para gênero. Os dados sobre pacientes internados e ambulatoriais incluíram 24.250 pessoas sem DM2 e 2.575 pacientes com DM2. Houve predomínio de pacientes brancos ( $\geq 95\%$ ) com média de IMC de 26 kg/m<sup>2</sup> e 29 kg/m<sup>2</sup> em pacientes sem e com DM2, respectivamente.

Como o perfil de IMC da população não correspondeu à população modelada e os autores não controlaram para gênero, essa fonte também não foi selecionada.

**Nota:** Estudo utilizado no modelo da submissão identificado com cor de fundo azul claro. Dado utilizado no modelo destacado em negrito. DM2: Diabetes mellitus do tipo II; EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; IMC: Índice de massa corporal; SF-36: Short form-36; TTO: Time trade-off.

**Tabela 17.** Fontes de variação na utilidade associada a uma variação unitária no IMC (não provenientes de Picot, 2009)

Nome do estudo	Variação na utilidade por 1 variação unitária no IMC				Ferramenta utilizada	Outros comentários
	Homens	Mulheres	Pessoas com diabetes	Pessoas sem diabetes		
<b>Ackroyd, 2006<sup>81</sup></b>			-0,0108 ( $y = -0,0108x + 0,8654$ )	-0,0128 ( $y = -0,0128x + 1,0254$ )	TTO	Pacientes no Repositório de Dados relativos a Desfechos de Saúde. O método que originou essas equações foi criticado por Picot (2009) <sup>47</sup> e, assim, não foi considerado para inclusão.
<b>Kortt, 2005 (retirado de Dennett, 2008)<sup>87</sup></b>	-0,0024	-0,0034			SF-36	População geral foi utilizada para obter os dados. Além disso, a ferramenta não era o EQ-5D (preferível). Portanto, os dados não foram incluídos.
<b>Bagust, 2005<sup>88</sup></b>			-0,0061 -0,29		TTO VAS	Somente pacientes com DM2. O estudo não correspondeu a todas as populações modeladas e, portanto, não foi incluído.

<b>Currie, 2004<sup>89</sup></b>	-0,0133 (entre IMC 29-IMC 30) -0,0325 (entre IMC 34-IMC 35)		EQ-5D	Pacientes internados e ambulatoriais. O estudo forneceu um decréscimo de utilidade incremental por unidade de IMC em determinadas faixas de IMC. No entanto, os autores não afirmaram controlar para a presença de DM2 e, assim, o estudo não foi incluído.
<b>Ikramuddin, 2009<sup>79</sup></b>	- 0,003813		Não especificada	Pacientes com DM2 no estudo CODE-2. O estudo não correspondeu a todas as populações modeladas e, portanto, não foi incluído.
<b>Hoerger, 2010<sup>90</sup></b>	-0,0056		Não especificada	Pacientes com DM2 e IMC $\geq 30$ O estudo não correspondeu a todas as populações modeladas e, portanto, não foi incluído.

**Nota:** DM2: Diabetes mellitus do tipo II; EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; IMC: Índice de massa corporal; SF-36: Short form-36; TTO: Time trade-off; VAS: visual analogue scale – escala análogo-visual.

## DESUTILIDADE DO DIABETES

Os modelos de custo-efetividade previamente publicados e a busca de literatura adicional identificaram diversas opções para abordar a QVRS do diabetes no modelo geral (Tabela 18 e Tabela 19). O caso base do modelo geral foi baseado no estudo de Sullivan (2011)<sup>70</sup>, que forneceram a desutilidade exclusivamente para DM2 avaliada com o EQ-5D em uma população do Reino Unido. Este estudo foi escolhido por suas características metodológicas e por ter maior tamanho amostral (Tabela 17). O estudo de Gough (2009)<sup>69</sup> confirmou que a desutilidade do diabetes e a desutilidade da obesidade não são relacionadas e podem, portanto, ser combinadas de maneira aditiva. Por apresentar tamanho amostral menor, este estudo foi utilizado em uma análise de cenário no modelo geral.

**Tabela 18.** Desutilidade associada ao diabetes aplicada no modelo geral

Análise do modelo	Nome do estudo	Desutilidade do diabetes	Ferramenta utilizada	População que originou as utilidades	Outros comentários
<b>Caso base</b>	<b>Sullivan, 2011<sup>70</sup></b>	-0,0621	EQ-5D	Grande coorte do Reino Unido (MEPS, 2000-2003): 79.522 pessoas	Selecionada para o caso base do modelo geral devido ao maior tamanho amostral
<b>Cenário</b>	<b>Gough, 2009<sup>69</sup></b>	-0,029 (EP 0,001)	EQ-5D	Dados coletados de uma população do Reino Unido (12.188 pessoas), do Inquérito de Saúde da Inglaterra (2003). 3,1% tinham DM2.	Resultados obtidos a partir de uma análise de regressão. O estudo confirmou que a desutilidade do diabetes e a desutilidade da obesidade não são relacionadas e, portanto, podem ser combinadas de uma maneira aditiva.

**Nota:** DM2: Diabetes mellitus do tipo II; EP: Erro Padrão; EQ-5D: EuroQol-5 dimensions.

**Tabela 19.** Desutilidade associada ao diabetes não aplicada no modelo geral

Nome do estudo	Desutilidade do diabetes	Ferramenta utilizada	População que originou as utilidades	Outros comentários
<b>Ackroyd, 2006<sup>81</sup></b>	-	EQ-5D	Base de dados HODaR, Cardiff (Reino Unido)	Forneceu uma equação linear para utilidade por IMC para pacientes com e sem diabetes. Entretanto, esse método foi criticado por Picot (2009). <sup>47</sup>
<b>Keating, 2009<sup>80</sup></b>	-	Não informada	Estudo DiabCoSt	Forneceu a utilidade de pessoas com diabetes, e não a desutilidade que poderia ser adicionada à utilidade associada ao IMC. Portanto, não foi utilizado no modelo.

**Nota:** DM2: Diabetes mellitus do tipo II; EP: Erro Padrão; EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; IMC: Índice de massa corporal.

Conforme mencionado na seção “Utilidades – Revisão de literatura”, através de uma busca por utilidades avaliadas no Brasil, foi identificado o estudo de Zimmermann (2017)<sup>66</sup> que incluiu 1.820 indivíduos adultos (177 com diabetes) residentes em Brasília, avaliando a utilidade através do questionário EQ-5D. O estudo estimou que, nos indivíduos com diabetes, a utilidade média foi de 0,81, ao passo que nos indivíduos sem essa condição, a utilidade média foi de 0,89. Deste modo, a desutilidade associada ao diabetes é de -0,08. Este foi o parâmetro utilizado no modelo econômico da submissão pois este foi o único estudo conduzido no Brasil, com um número considerável de pacientes envolvidos e que possibilitou o cálculo da desutilidade associada ao diabetes.

## DESUTILIDADE DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

A desutilidade associada a eventos cardiovasculares foi retirada de Borisenko (2015)<sup>59</sup> (Tabela 20). Em especial, os valores apresentados nessa fonte foram altamente relevantes para o modelo pelo fato de terem sido controlados para outros fatores (idade, comorbidade, gênero, raça, etnia, renda e educação).

**Tabela 20.** Desutilidade associada a eventos cardiovasculares aplicada no modelo da submissão

Nome do estudo	Evento cardiovascular	Desutilidade	Ferramenta utilizada	População que originou as utilidades	Outros comentários
<b>Borisenko, 2015<sup>59</sup></b>	IAM	-0,0626	EQ-5D	Inquérito do Comitê de Despesas Médicas, controlado para idade, comorbidades, gênero, raça, etnia, renda e educação	Dados provenientes de Sullivan (2011) <sup>70</sup>
	Pós-IAM	-0,0368			
	AVC	-0,1171			
	Pós-AVC	-0,0349			

**Nota:** AVC: Acidente vascular cerebral; EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; IAM: Infarto agudo do miocárdio.

## PARÂMETROS DE CUSTOS – VISÃO GERAL

Nesta seção está descrita a revisão e seleção dos estudos que embasaram os parâmetros de custos utilizados no modelo da submissão.

## CUSTOS – REVISÃO DE LITERATURA

### 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 doença arterial coronariana (DAC), IAM, AVC e diabetes; assim como custos relativos a pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, na perspectiva do sistema de saúde suplementar no Brasil.

### METODOLOGIA

#### *BASES 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 22 apresenta as estratégias de busca – separadas em partes –, para cada base de dados.

Tabela 21. Estratégias de buscas para as bases de dados eletrônicas

Identificador	Estratégia
<b>Medline (PubMed)</b>	
<b>#1 Pacientes</b>	(("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 ("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]))
<b>#2 Custo</b>	"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]
<b>#3 Local</b>	((("Brazil"[MeSH Terms] OR "Brazil"[All Fields]) OR "Brazilian"[All Fields] OR "Brasil"[All Fields]))
<b>#4 Busca</b>	#1 AND #2 AND #3
<b>Embase</b>	
<b>#1 Pacientes</b>	'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 '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'
<b>#2 Custo</b>	'economics'/exp OR 'economics' OR 'cost'/exp OR 'cost' OR 'costs and cost analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness'
<b>#3 Local</b>	'brazil'/exp OR 'brazil' OR 'brazilian'/exp OR 'brazilian' OR 'brasil'
<b>#4 Busca</b>	#1 AND #2 AND #3
<b>Scielo</b>	
<b>#1 Pacientes</b>	(infarto OR angina OR (cardiopatia isquêmica) OR (doença arterial coronariana) 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))
<b>#2 Custo</b>	(custo OR custos OR cost OR costs OR economic OR economics OR custo-efetividade OR cost-effectiveness)

<b>#3 Local</b>	(Brazil OR Brazilian OR Brasileiro OR Brasileira OR Brasileiros OR brasileiras OR Brasil)
<b>#4 Busca</b>	#1 AND #2 AND #3
<b>LILACS</b>	
<b>#1 Pacientes</b>	(infarto OR angina OR (cardiopatia isquêmica) OR (doença arterial coronariana) 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))
<b>#2 Custo</b>	(custo OR custos OR cost OR costs OR economic OR economics OR custo-efetividade OR cost-effectiveness)
<b>#3 Local</b>	(Brazil OR Brazilian OR Brasileiro OR Brasileira OR Brasileiros OR brasileiras OR Brasil)
<b>#4 Busca</b>	#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 DAC, IAM, AVC, DM ou cirurgia bariátrica;
- 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 online<sup>91</sup>.

## RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em 2.182 registros (PubMed: 450, Embase: 1.102, Scielo: 301 e Lilacs: 329). Foram avaliadas 100 publicações completas para elegibilidade sendo incluídos 20 estudos na revisão.

Foram identificados estudos com dados de custos para todas as condições de saúde de interesse. Seis estudos apresentaram dados primariamente para tratamento de DAC<sup>92-97</sup>, cinco para síndrome coronariana aguda (IAM ou angina instável)<sup>98-102</sup>, três para AVC<sup>103-105</sup>, dois para DM<sup>106, 107</sup> e quatro para cirurgia bariátrica<sup>108-111</sup>. Destes estudos, sete forneceram dados para os parâmetros de custos do modelo da submissão, os quais estão listados na Tabela 23, junto com os motivos para terem sido selecionados. A seguir apresentamos na Tabela 22 a descrição dos custos obtidos nos estudos incluídos. Os dados refletem os custos no ano da publicação, sem ajuste para inflação, exceto valores utilizados para compor parâmetros no modelo. Os estudos estão separados pela condição de saúde predominante que apresentam custos, mas alguns apresentam dados para mais de uma condição de interesse<sup>96, 97, 104</sup>.

Para os custos de complicações, não foram localizados artigos que tivessem relatado tais dados. Dessa forma, foi necessário utilizar opinião de especialista e extrapolação de dados de outras cirurgias. Conforme comentado acima, a taxa de complicações relevantes foi de 3,5%, das quais 3%

eram complicações sem presença de fístula, e 0,5%, fístulas. Para os custos de complicações que não cursam com fístula, utilizamos opinião de especialista, que apontou que pacientes com estas complicações podem aumentar o custo total da internação em 100% a 200% em relação ao que seria gasto apenas com cirurgia. Ou seja, um custo adicional por conta da complicação entre R\$ 21.386,27 e R\$ 42.772,54; utilizamos o ponto médio desses extremos nos cálculos (portanto, R\$ 32.079,41, que ocorreria em 3%/3,5% [portanto 6/7] dos pacientes com complicações). Para fístula, utilizamos artigo recentemente publicado sobre essa complicação em cirurgias colorretais na saúde suplementar brasileira<sup>112</sup>. Neste trabalho, foi visto que esta complicação aumentava os custos totais de internação em 4,66 vezes (ou seja, 3,66 vezes a mais que o custo cirúrgico sem complicações, portanto, um custo de R\$ 78.273,75, o qual ocorria em 0,5%/3,5% (portanto 1/7) dos pacientes com complicações). Deste modo, o custo ponderado de complicações foi de R\$ 38.678,60, aplicado a 3,5% dos pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico.

**Tabela 22.** Descrição dos estudos incluídos e resultados de custos para condições de saúde de interesse

Estudo	Descrição do custo	Valor*	N	Descrição do Custo	Local do estudo (Ano custos)	Publicação	Valor ajustado pela inflação\$
<b>Cardiopatia Isquêmica</b>							
<b>Almeida e col. (2013)<sup>92</sup></b>	ICP via a. radial eletiva com stent	R\$ 3.637,00 ± 3.671,00 R\$ 1.917,00 [668,00 – 15.989,00]	58	Custos diretos hospitalares com os materiais para o procedimento	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo – SP	Artigo	
	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			
<b>de Freitas Moreira e col. (2015)<sup>93</sup></b>	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 dezembro de 2012)	Hospital Vera Cruz, Belo Horizonte – MG (2008-2013)	Artigo	
<b>Ferreira e col. (2016)<sup>94</sup></b>	ICP sem stent (pacientes com DM)	R\$ 24.175,49	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS	Base de dados administrativa contendo mais de	Resumo	

					18 milhões de pacientes atendidos pelo SSS	
	ICP com stent metálico (pacientes com DM)	R\$ 24.880,76	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS		
	ICP com stent farmacológico (pacientes com DM)	R\$ 44.264,36	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS		
	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 farmacológico (pacientes com IAM)	R\$ 57.391,9	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS		
<b>Haddad e col. (2007)<sup>95</sup></b>	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

<b>Polanczyk e col. (2007)<sup>96</sup></b>	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 farmacológico (11%)	R\$ 4.567,00	NR	Custos diretos hospitalares cobrados ao SSS		
	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			
<b>Ribeiro e col. (2005)<sup>97</sup></b>	Custo DAC – paciente/ano	R\$ 6.788,00 ± 7.842,00 R\$ 2.670,00 (mediana)	147	Custos diretos anuais por paciente com DAC	Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre – RS (2002)	Artigo	<b>R\$ 18.526,93± 21.403,69</b>
	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		<b>R\$ 4.880,11</b>
	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		
<b>Infarto Agudo do Miocárdio</b>						
<b>Clark e col. (2014)<sup>98</sup></b>	Tratamento clínico	R\$ 21.927,85	42	Custos hospitalares diretos para a primeira internação	Bases de dados privadas (2014)‡	<b>R\$ 28.213,55</b>
	ICP sem stent	R\$ 36.749,30	157	Custos hospitalares diretos para a primeira internação		<b>R\$ 47.283,62</b>
	ICP com stent	R\$ 41.491,60	2.395	Custos hospitalares diretos para a primeira internação		<b>R\$ 53.385,32</b>

	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		
<b>Fonseca e col. (2009)<sup>99</sup></b>	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
<b>Marques e col. (2012)<sup>100</sup></b>	ICP sem stent (pacientes com IAM)	R\$ 12.873,69	NR	Custos diretos hospitalares	Hospitais de referência do Brasil – 6 em SP, 2 no PR e 3 no RS (2008)	Artigo
	ICP com stent (pacientes com IAM)	R\$ 23.461,87	NR	Custos diretos hospitalares		
	CRM - sem procedimentos	R\$ 8.674,86	NR	Custos diretos hospitalares		

adicionais (pacientes com IAM)				
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		
<b>Teich e col. (2011)<sup>101</sup></b>	Hospitalização por IAM	R\$ 6.446,24	NR	Custos diretos hospitalares obtidos no estudo de Ribeiro e col. (2005) e inflacionados para 2011	NA	Artigo
	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	
<b>Teich e col. (2015)<sup>102</sup></b>	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							
<b>Araújo e col. (2013)<sup>103</sup></b>	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				
<b>De Souza e col. (2015)<sup>104</sup></b>	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	<b>R\$ 6.639,18</b>
	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	R\$ 16.447,50	NR				R\$ 25.234,48

	(paciente com incapacidade moderada)						
	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				
<b>Oliveira-Filho e col. (2010)<sup>105</sup></b>	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	<b>R\$ 80.163,22 ± 137.339,28</b>
<b>Diabetes Mellitus tipo II</b>							
<b>Bahia e col. (2010)<sup>106</sup></b>	DM tipo II – tratamento ambulatorial anual	R\$ 9.534,58	383	Custos médicos diretos do paciente (medicações, testes diagnósticos, procedimentos, testes de glicose e visitas à profissionais)	Estudo transversal – 5 cidades, vários planos de saúde	Resumo	
	DM tipo II – tratamento ambulatorial anual	R\$ 1.111,20	383	Custos não médicos diretos do paciente (itens dietéticos)			
	DM tipo II sem complicações –	R\$ 8.246,53	159	Custos médicos e não médicos diretos do paciente			

tratamento ambulatorial anual					
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 + copagamento de medicamentos + visitas médicas)		<b>R\$ 3.849,36</b>
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			
<b>Saad e col. (2015)<sup>107</sup></b>	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	
<b>Cirurgia Bariátrica</b>							
<b>Junqueira e col. (2017)<sup>108</sup></b>	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	<b>R\$ 28.436,73</b>
	Cirurgia bariátrica – 2 anos	R\$ 7.847,89	300				
<b>Kelles e col. (2011)<sup>109</sup></b>	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)					
<b>Kelles e col. (2015)<sup>110</sup></b>	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	<b>R\$ 14.335,82</b>

<b>Salgado Jr. e col. (2010)<sup>111</sup></b>	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 – protocolo com menor duração de internação e tempo cirúrgico	R\$ 7.525,64	7		Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da USP, Ribeirão Preto – SP (2007)

**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.

Tabela 23. Parâmetros de custo para o modelo da submissão

Parâmetro de custo	Estudos	Valor*	Motivo para uso no modelo	Valor utilizado no modelo
<b>Custo anual DM2</b>	Bahia, 2010 <sup>106</sup>	R\$ 3.849,36	Único estudo.	<b>R\$ 3.849,36</b>
<b>Custo da Cirurgia</b>	Junqueira, 2017 <sup>108</sup>  Kelles, 2015 <sup>110</sup>	R\$ 28.436,73  R\$ 14.335,82	O dado de Junqueira (2017) reflete custos de seguradoras de saúde enquanto Kelles (2015) reflete para cooperativas médicas.  Decidiu-se utilizar uma média destes valores, a fim de representar esta diversidade da saúde suplementar.	<b>R\$ 21.386,27</b>
<b>Custo de complicações cirúrgicas</b>	Opinião de especialista; Ribeiro, 2019 <sup>112</sup>	R\$ 38.678,60	Ausência de outras fontes de informação.	<b>R\$ 38.678,60</b>
<b>Custo IAM</b>	Clark, 2014 <sup>98</sup>	Tratamento clínico: R\$ 28.213,55 ICP sem stent: R\$ 47.283,62 ICP com stent: R\$ 53.385,32 CRM: R\$ 62.776,73	Estudo com maior tamanho amostral (n = 2.803), sendo muito superior aos demais neste quesito.  Utilizada média ponderada dos custos com as diferentes intervenções para síndrome coronariana aguda (IAM/angina instável).	<b>R\$ 53.366,63</b>
<b>Custo anual Pós-IAM</b>	Ribeiro, 2005 <sup>97</sup>	R\$ 18.526,93	Único estudo com custo/ano para cardiopatia isquêmica crônica.	<b>R\$ 18.526,93</b>
<b>Custo AVC agudo</b>	Oliveira-Filho, 2010 <sup>105</sup>	R\$ 80.163,22	Único estudo.	<b>R\$ 80.163,22</b>
<b>Custo anual pós-AVC</b>	De Souza, 2015 <sup>104</sup>	Paciente independente: R\$ 6.639,18	Único estudo. Para que a análise seja mais conservadora, foi escolhido o menor valor disponível (custo com paciente independente)	<b>R\$ 6.639,18</b>

**Nota:** AVC: Acidente vascular cerebral; DM2: Diabetes mellitus do tipo II; IAM: Infarto agudo do miocárdio.  
\*Valor ajustado pela inflação.

## REFERÊNCIAS

1. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes care* 2016;39:861-877.
2. Picot J, Jones J, Colquitt JL, et al. Weight loss surgery for mild to moderate obesity: a systematic review and economic evaluation. *Obesity surgery* 2012;22:1496-1506.
3. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-62.
4. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease risk profiles. *American heart journal* 1991;121:293-298.
5. Nguyen N, Ho H, Palmer L, et al. A comparison study of laparoscopic versus open gastric bypass for morbid obesity. *J Am Coll Surg* 2000;191:149-157.
6. Lee WJ, Lai IR, Huang MT, et al. Laparoscopic versus open vertical banded gastroplasty for the treatment of morbid obesity. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001;11:9-13.
7. Chang S-H, Stoll CR, Song J, et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA surgery* 2014;149:275-287.
8. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology* 2014;173:20-28.
9. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2013;347:f5934.
10. Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. a systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Annals of surgery* 2011;253:484-487.
11. Padwal R, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Bariatric surgery: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Obesity reviews* 2011;12:602-621.
12. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Annals of internal medicine* 2005;142:547-559.
13. Lynch J, Belgaumkar A. Bariatric surgery is effective and safe in patients over 55: a systematic review and meta-analysis. *Obesity surgery* 2012;22:1507-1516.

14. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2007;142:621-635.
15. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2004;292:1724-1737.
16. Yu J, Zhou X, Li L, et al. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized and Non-randomized Evidence. *Obesity surgery* 2015;25:143-158.
17. Wang G-F, Yan Y-X, Xu N, et al. Predictive factors of type 2 diabetes mellitus remission following bariatric surgery: a meta-analysis. *Obesity surgery* 2014;25:199-208.
18. Ribaric G, Buchwald J, McGlennon T. Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. *Obesity surgery* 2014;24:437-455.
19. Müller-Stich BP, Senft JD, Warschkow R, et al. Surgical Versus Medical Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Nonseverely Obese Patients. *surgery* 2014;12:13.
20. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine* 2009;122:248-256. e5.
21. Garb J, Welch G, Zagarins S, et al. Bariatric surgery for the treatment of morbid obesity: a meta-analysis of weight loss outcomes for laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic gastric bypass. *Obesity surgery* 2009;19:1447-1455.
22. Cho J-M, Kim H-J, Menzo EL, et al. Effect of sleeve gastrectomy on type 2 diabetes as an alternative treatment modality to Roux-en-Y gastric bypass: Systemic review and meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2015.
23. Lee WJ, Chong K, Ser KH, et al. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2011;146:143-8.
24. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76.
25. Wang MC, Guo XH, Zhang YW, et al. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass versus Sleeve Gastrectomy for Obese Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *The American Surgeon* 2015;81:164-169.
26. Yang X, Yang G, Wang W, et al. A meta-analysis: to compare the clinical results between gastric bypass and sleeve gastrectomy for the obese patients. *Obesity surgery* 2013;23:1001-1010.

27. Li P, Fu P, Chen J, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs. laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity and diabetes mellitus: a meta-analysis of sixteen recent studies. *Hepato-gastroenterology* 2013;60:132-137.
28. Li J-F, Lai D-D, Ni B, et al. Comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Journal of Surgery* 2013;56:E158.
29. Hedberg J, Sundström J, Sundbom M. Duodenal switch versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: systematic review and meta-analysis of weight results, diabetes resolution and early complications in single-centre comparisons. *Obesity Reviews* 2014;15:555-563.
30. Buchwald H, Buchwald JN, McGlennon TW. Systematic review and meta-analysis of medium-term outcomes after banded Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2014;24:1536-51.
31. Upala S, Sanguankeo A. Bariatric surgery and risk of postoperative endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2014.
32. Casagrande DS, Rosa DD, Umpierre D, et al. Incidence of cancer following bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Obesity surgery* 2014;24:1499-1509.
33. Afshar S, Kelly SB, Seymour K, et al. The effects of bariatric surgery on colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Obesity surgery* 2014;24:1793-1799.
34. Tee MC, Cao Y, Warnock GL, et al. Effect of bariatric surgery on oncologic outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Surgical endoscopy* 2013;27:4449-4456.
35. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:535-42.
36. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, et al. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obesity surgery* 2014:1-12.
37. Cheung D, Switzer NJ, Ehmann D, et al. The Impact of Bariatric Surgery on Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity surgery* 2014:1-6.
38. Magallares A, Schomerus G. Mental and physical health-related quality of life in obese patients before and after bariatric surgery: A meta-analysis. *Psychology, health & medicine* 2014:1-12.
39. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, et al. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008;6:1396-1402.

40. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, et al. Surgery for weight loss in adults. The Cochrane Library 2014.
41. Groen V, Graaf V, Scholtes V, et al. Effects of bariatric surgery for knee complaints in (morbidly) obese adult patients: a systematic review. *Obesity Reviews* 2015;16:161-170.
42. Vincent HK, Ben-David K, Conrad BP, et al. Rapid changes in gait, musculoskeletal pain, and quality of life after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8:346-54.
43. Peltonen M, Lindroos AK, Torgerson JS. Musculoskeletal pain in the obese: a comparison with a general population and long-term changes after conventional and surgical obesity treatment. *Pain* 2003;104:549-57.
44. Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: a systematic review. *Jama* 2013;309:2250-2261.
45. Gill RS, Al-Adra DP, Shi X, et al. The benefits of bariatric surgery in obese patients with hip and knee osteoarthritis: a systematic review. *Obes Rev* 2011;12:1083-9.
46. Fried M, Ribaric G, Buchwald J, et al. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI < 35 kg/m<sup>2</sup>: an integrative review of early studies. *Obesity surgery* 2010;20:776-790.
47. Picot J, Jones J, Colquitt J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2009;13:1-190.
48. O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB, et al. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obesity Surgery* 2006;16:1032-1040.
49. Clegg A, Colquitt J, Sidhu M, et al. Clinical and cost effectiveness of surgery for morbid obesity: a systematic review and economic evaluation. *International journal of obesity* 2003;27:1167-1177.
50. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, 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;309:2240-9.
51. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. Volume 3, 2015:413-22.

52. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, 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;39:1510-8.

53. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, 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;319:266-278.

54. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee W-J, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015;3:413-422.

55. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, 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;39:1510-1518.

56. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, 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;309:2240-2249.

57. Liang Z, Wu Q, Chen B, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;101:50-6.

58. O'Brien PE, Brennan L, Laurie C, et al. Intensive medical weight loss or laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of mild to moderate obesity: long-term follow-up of a prospective randomised trial. *Obesity surgery* 2013;23:1345-1353.

59. Borisenko O, Adam D, Funch-Jensen P, et al. Bariatric Surgery can Lead to Net Cost Savings to Health Care Systems: Results from a Comprehensive European Decision Analytic Model. *Obesity surgery* 2015:1-10.

60. QResearch. QRISK: Information for professionals and suppliers, 2015.

61. Tunstall-Pedoe H. Cardiovascular risk and risk scores: ASSIGN, Framingham, QRISK and others: how to choose. *British Medical Journal* 2011;97:442-444.

62. Collins GA, D. An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *British Medical Journal* 2010;340:1-9.

63. Hippisley-Cox JC, C. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *British Medical Journal* 2008;336:1-15.
64. Eurostat. Causes of death - Standardised death rate by residence (hlth\_cd\_asdr2).
65. Campbell J, McGarry LA, Shikora SA, et al. Cost-effectiveness of laparoscopic gastric banding and bypass for morbid obesity. *The American journal of managed care* 2010;16:e174-87.
66. Zimmermann IR, Silva MT, Galvao TF, et al. Health-related quality of life and self-reported long-term conditions: a population-based survey. *Braz J Psychiatry* 2017;39:62-68.
67. Hakim Z, Wolf A, Garrison LP. Estimating the effect of changes in body mass index on health state preferences. *Pharmacoeconomics* 2002;20:393-404.
68. Lee AJ, Morgan CL, Morrissey M, et al. Evaluation of the association between the EQ-5D (health-related utility) and body mass index (obesity) in hospital-treated people with Type 1 diabetes, Type 2 diabetes and with no diagnosed diabetes. *Diabet Med* 2005;22:1482-6.
69. Gough SC, Kragh N, Ploug UJ, et al. Impact of obesity and type 2 diabetes on health-related quality of life in the general population in England. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 2009;2:179.
70. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, et al. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Medical Decision Making* 2011;31:800-804.
71. Wang BC, Wong ES, Alfonso-Cristancho R, et al. Cost-effectiveness of bariatric surgical procedures for the treatment of severe obesity. *The European Journal of Health Economics* 2014;15:253-263.
72. Faria GR, Preto JR, Costa-Maia J. Gastric bypass is a cost-saving procedure: results from a comprehensive Markov model. *Obesity surgery* 2013;23:460-466.
73. Maciejewski ML, Arterburn DE. Cost-effectiveness of bariatric surgery. *JAMA* 2013;310:742-743.
74. Sánchez-Santos R, Pereferrer FS, Fernandez SE, et al. Is the morbid obesity surgery profitable in times of crisis? A cost-benefit analysis of bariatric surgery. *Cirugía Española (English Edition)* 2013;91:476-484.
75. Song HJ, Kwon JW, Kim YJ, et al. Bariatric Surgery for the Treatment of Severely Obese Patients in South Korea—Is it Cost Effective? *Obesity surgery* 2013;23:2058-2067.
76. Chang S-H, Stoll CR, Colditz GA. Cost-effectiveness of bariatric surgery: should it be universally available? *Maturitas* 2011;69:230-238.

77. McCormack K, Wake B, Perez J, et al. Laparoscopic surgery for inguinal hernia repair: systematic review of effectiveness and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9:1-203, iii-iv.
78. Chung A, Macario A, El-Sayed YY, et al. Cost-effectiveness of a trial of labor after previous cesarean. *Obstet Gynecol* 2001;97:932-41.
79. Ikramuddin S, Klingman D, Swan T, et al. Cost-effectiveness of Roux-en-Y gastric bypass in type 2 diabetes patients. *The American journal of managed care* 2009;15:607-615.
80. Keating CL, Dixon JB, Moodie ML, et al. Cost-effectiveness of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes: modeled lifetime analysis. *Diabetes care* 2009;32:567-574.
81. Ackroyd R, Mouiel J, Chevallier J-M, et al. Cost-effectiveness and budget impact of obesity surgery in patients with type-2 diabetes in three European countries. *Obesity surgery* 2006;16:1488-1503.
82. Brandao SMG, Hueb W, Ju YT, et al. Utility and quality-adjusted life-years in coronary artery disease: Five-year follow-up of the MASS II trial. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e9113.
83. van Mastrigt GA, van Dielen FM, Severens JL, et al. One-year cost-effectiveness of surgical treatment of morbid obesity: vertical banded gastroplasty versus Lap-Band®. *Obesity surgery* 2006;16:75-84.
84. Lin VW, Wong ES, Wright A, et al. Association between health-related quality of life and body mass after adjustable gastric banding: a nonlinear approach. *Value Health* 2013;16:823-9.
85. Currie CJ, Poole CD, Woehl A, et al. The health-related utility and health-related quality of life of hospital-treated subjects with type 1 or type 2 diabetes with particular reference to differing severity of peripheral neuropathy. *Diabetologia* 2006;49:2272-80.
86. Dixon S, Currie CJ, McEwan P. Utility values for obesity and preliminary analysis of the Health Outcomes Data Repository. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2004;4:657-65.
87. Dennett SL, Boye KS, Yurgin NR. The impact of body weight on patient utilities with or without type 2 diabetes: a review of the medical literature. *Value Health* 2008;11:478-86.
88. Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health economics* 2005;14:217-230.
89. Currie C, Dixon S, Morrissey M, et al. Evaluation of the association between health-related utility and obesity in hospital treated subjects. *Value in Health* 7 (3) , p. 331. 2004.

90. Hoerger TJ, Zhang P, Segel JE, et al. Cost-effectiveness of bariatric surgery for severely obese adults with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1933-1939.
91. Madsen LR, Bek T, Richelsen B. Diabetic retinopathy in people with Type 2 diabetes and obesity treated by Roux-en-Y gastric bypass compared with non-operated controls: with focus on the role of diabetes remission in a cross-sectional and a 6-year follow-up study. *Diabet Med* 2018.
92. Almeida MH, Meireles GCX, Siva EV, et al. Intervenção coronária percutânea pelas vias radial e femoral: comparação entre desconfortos relacionados ao procedimento e custos. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva* 2013;21:373-377.
93. de Freitas Moreira MV, Ribeiro LA, Alves EE, et al. Is there an association between hospital costs and door-to-balloon time? *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva* 2015;23:195-200.
94. Ferreira CN, Santana CF, Squiassi HB, et al. Economic burden of unmanaged chronic cardiovascular diseases in Brazilian supplementary health care perspective. *Value in Health* 2016;19:A44.
95. Haddad N, Bittar E, De Marchi AF, et al. Hospital costs of coronary artery bypass grafting on elective coronary patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2007;88:367-372+418-423.
96. Polanczyk CA, Wainstein MV, Ribeiro JP. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents in percutaneous coronary interventions in Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2007;88:409-418-464-474.
97. Ribeiro RA, Mello RGB, Melchior R, et al. Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005;85:3-8.
98. Clark OAC, Piha T, Miranda PA. The burden of acute coronary syndrome for the Brazilian supplementary health system. *Value in Health* 2014;17:A130.
99. Fonseca MCM, Abicalaffe CL, Muranaka AH, et al. 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:A154.
100. Marques R, Mendes A, Leite MG, et al. Costs of the chain of treatment procedures in acute myocardial infarction in Brazilian reference and specialized hospitals. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2012;58:104-111.
101. Teich V, Araujo DV. Estimativa de custo da síndrome coronariana aguda no Brasil. *Rev. bras. cardiol. (Impr.)* 2011;24:85-94.

102. Teich V, Piha T, Fahham L, et al. Acute coronary syndrome treatment costs from the perspective of the supplementary health system. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2015;105:339-344.
103. Araújo G, Santos AM, Preto MC, et al. Economic impact of stroke episode in patients previously diagnosed with atrial fibrillation in private health system in Brazil. *Value in Health* 2013;16:A522.
104. de Souza CPR, Santoni NB, de Melo TG, 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.
105. Oliveira-Filho J, Pimentel LS, Souza MS, et al. Impact of a neurocritical care unit in patients with acute ischemic stroke in Brazil. *Cerebrovascular Diseases* 2010;29:209.
106. Bahia L, Eliaschewitz FG, Franco L, 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:A285.
107. Saad R, Piedade A, Wiens A, et al. Hospitalization costs of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients in a public hospital in Brazil. *Value in Health* 2015;18:A809.
108. Junqueira SM, Luque A, Oliveira FM, et al. Bariatric surgery-costs and resources utilization in two years follow up in the Brazilian private health care system. *Value in Health* 2017;20:A234.
109. Kelles SMB, Barreto SM, Guerra HL. Costs and usage of healthcare services before and after open bariatric surgery. *Sao Paulo Medical Journal* 2011;129:291-299.
110. 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;31:407-413.
111. Salgado Jr W, Pitanga KC, Dos Santos JS, et al. Costs of bariatric surgery in a teaching hospital and the financing provided by the Public Unified Health System. *Acta Cirurgica Brasileira* 2010;25:201-205.
112. Ribeiro U, Tayar D, Ribeiro RA, et al. The Clinical and Economic Burden of Colorectal Anastomotic Leaks: Middle-Income Country Perspective. *Gastroenterology Research and Practice* 2019.