

# Cirurgia Metabólica no Algoritmo de Tratamento da Diabetes Tipo 2: Uma Declaração Conjunta de Organizações Internacionais da Diabetes

## *Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations*

F. Rubino<sup>1</sup>, D. M. Nathan<sup>2</sup>, R. H. Eckel<sup>3</sup>, P. R. Schauer<sup>4</sup>, K. G. M. M. Alberti<sup>5</sup>, P. Z. Zimmet<sup>6</sup>, S. Del Prato<sup>7</sup>, L. Ji<sup>8</sup>, S. M. Sadikot<sup>9</sup>, W. H. Herman<sup>10</sup>, S. A. Amiel<sup>1</sup>, L. M. Kaplan<sup>2</sup>, G. Taroncher-Oldenburg<sup>11</sup>, D. E. Cummings<sup>12</sup>, em representação dos Delegados da "2nd Diabetes Surgery Summit"<sup>\*\*\*</sup>

1- King's College London, London, U.K.

2- Harvard Medical School, Boston, MA

3- University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, CO

4- Cleveland Clinic, Cleveland, OH

5- Imperial College London, London, U.K.

6- Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

7- University of Pisa, Pisa, Italy

8- Peking University, Beijing, China

9- Diabetes India, Mumbai, India

10- University of Michigan, Ann Arbor, MI

11- Philadelphia, PA

12- University of Washington, Seattle, WA

### Resumo

**Contexto:** Apesar de existir evidência crescente de que a cirurgia bariátrica/metabólica melhora, de forma significativa, poderosamente a diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), os algoritmos de tratamento da diabetes existentes não incluem opções cirúrgicas.

**Objetivo:** A conferência internacional de consenso "2nd Diabetes Surgery Summit" (DSS-II), foi convocada, em colaboração com as organizações líderes na área da diabetes, para desenvolver recomendações globais para informar os clínicos e os decisores das políticas de saúde sobre os benefícios e limitações da cirurgia metabólica na DMT2.

**Métodos:** Um grupo multidisciplinar e internacional de 48 clínicos e/ou académicos (75% não cirurgiões), incluindo representantes de organizações líderes na área da diabetes, participou na DSS-II. Após avaliação da evidência (MEDLINE [1 Janeiro 2005 - 30 Setembro 2015]), foram utilizadas três rondas de questionários tipo Delphi para mensurar o consenso relativo a 32 conclusões, baseadas nos dados disponíveis. Essas conclusões foram apresentadas na DSS-II e no "3rd World Congress on Interventional Therapies for Type 2 Diabetes" (WCITD 2015, Londres, Reino Unido, 28-30 de Setembro 2015), que se realizaram em simultâneo, onde estiveram abertas ao comentário público por outros profissionais e foram alteradas face a face pelo Comité de Peritos.

**Resultados:** Dado o seu papel na regulação metabólica, o trato gastrointestinal constitui um alvo significativo no tratamento da DMT2. Numerosos estudos clínicos randomizados, embora, principalmente, de curto/médio prazo, demonstraram que a cirurgia metabólica proporciona um controlo glicémico excelente e reduz os fatores de risco cardiovascular. Com base nessa evidência, a cirurgia metabólica deve ser recomendada para tratar a DMT2 em indivíduos com obesidade classe III (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) ou obesidade classe II (IMC = 35.0 a 39.9 kg/m<sup>2</sup>), quando a hiperglicemia não é adequadamente controlada pelo estilo de vida e a terapêutica médica otimizada. A cirurgia deverá também ser considerada nos indivíduos

\* Artigo originalmente publicado em *Diabetes Care* 2016;39:861-877. Tradução: Carlos Pina e Brito (medico). Revisão científica: J. Silva Nunes (Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar de Lisboa Central. Secretário-Geral da Sociedade Portuguesa de Diabetologia). Este artigo tem dados suplementares "online" acessíveis em: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc16-0236/-/DC1>.

\*\* Corresponding authors: Francesco Rubino, francesco.rubino@kcl.ac.uk, and David E. F. Cummings e D. E. Cummings presidiram ao comité de redação deste documento. Os autores correspondentes são: Francesco Rubino, francesco.rubino@kcl.ac.uk, e David E. Cummings, davidc@u.washington.edu. Os delegados votantes da "2nd Diabetes Surgery Summit" encontram-se listados no Quadro II.

com DMT2 e IMC entre 30.0 e 34.9 kg/m<sup>2</sup>, se a hiperglicemia não se encontrar adequadamente controlada apesar de terapêutica médica otimizada com antidiabéticos orais ou injetáveis. Nos indivíduos asiáticos, estes valores limiares de IMC devem ser reduzidos em 2.5 kg/m<sup>2</sup>.

**Conclusões:** Embora sejam necessários estudos clínicos adicionais para demonstrar benefícios a longo prazo, existe suficiente evidência clínica e fisiopatológica para sustentar a inclusão da cirurgia metabólica no leque das intervenções antidiabéticas nos indivíduos com DMT2 e obesidade. Até à data, as recomendações da DSS-II já foram aprovadas formalmente por 45 sociedades médicas e científicas de todo o mundo. Os reguladores dos Cuidados de Saúde deverão introduzir políticas de reembolso apropriadas.

### Abstract

**Background:** Despite growing evidence that bariatric/metabolic surgery powerfully improves type 2 diabetes (T2D), existing diabetes treatment algorithms do not include surgical options.

**Aim:** The 2nd Diabetes Surgery Summit (DSS-II), an international consensus conference, was convened in collaboration with leading diabetes organizations to develop global guidelines to inform clinicians and policymakers about benefits and limitations of metabolic surgery for T2D.

**Methods:** A multidisciplinary group of 48 international clinicians/scholars (75% nonsurgeons), including representatives of leading diabetes organizations, participated in DSS-II. After evidence appraisal (MEDLINE [1 January 2005–30 September 2015]), three rounds of Delphi-like questionnaires were used to measure consensus for 32 data-based conclusions. These drafts were presented at the combined DSS-II and 3rd World Congress on Interventional Therapies for Type 2 Diabetes (London, U.K., 28–30 September 2015), where they were open to public comment by other professionals and amended face-to-face by the Expert Committee.

**Results:** Given its role in metabolic regulation, the gastrointestinal tract constitutes a meaningful target to manage T2D. Numerous randomized clinical trials, albeit mostly short/midterm, demonstrate that metabolic surgery achieves excellent glycemic control and reduces cardiovascular risk factors. On the basis of such evidence, metabolic surgery should be recommended to treat T2D in patients with class III obesity (BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>) and in those with class II obesity (BMI 35.0–39.9 kg/m<sup>2</sup>) when hyperglycemia is inadequately controlled by lifestyle and optimal medical therapy. Surgery should also be considered for patients with T2D and BMI 30.0–34.9 kg/m<sup>2</sup> if hyperglycemia is inadequately controlled despite optimal treatment with either oral or injectable medications. These BMI thresholds should be reduced by 2.5 kg/m<sup>2</sup> for Asian patients.

**Conclusions:** Although additional studies are needed to further demonstrate long-term benefits, there is sufficient clinical and mechanistic evidence to support inclusion of metabolic surgery among antidiabetes interventions for people with T2D and obesity. To date, the DSS-II guidelines have been formally endorsed by 45 worldwide medical and scientific societies. Health care regulators should introduce appropriate reimbursement policies.

Na diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), vários tipos de operações gastrointestinais, incluindo gastrectomias parciais [1,2] e procedimentos bariátricos (Figura 1), [3-5] promovem melhorias dramáticas e duradouras no controlo metabólico. Dada a magnitude e a rapidez do efeito da cirurgia gastrointestinal (GI) sobre a hiperglicemia, e a evidência experimental de que rearranjos da anatomia GI, semelhantes aos efetuados em alguns procedimentos bariátricos, afetam diretamente a homeostasia da glicose, [6] têm sido sugeridas operações gastrointestinais para tratamento da DMT2. [7]

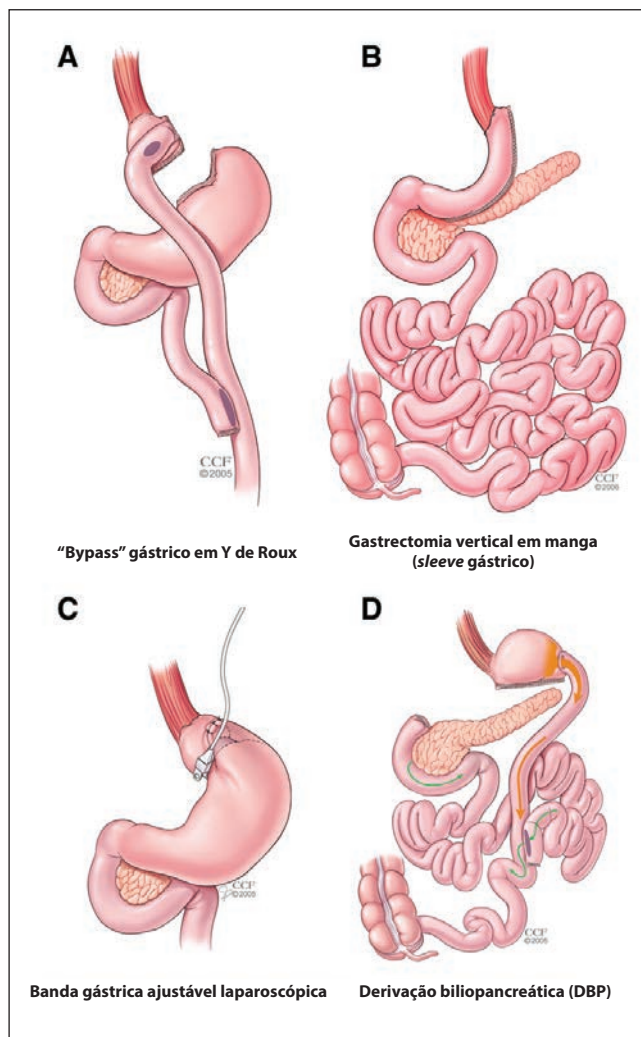
Em 2007, os delegados da “1st Diabetes Surgery Summit” (DSS-I), uma conferência de consenso internacional, procederam a uma revisão da evidência clínica e fisiopatológica disponível e recomendaram a expansão da utilização e do estudo da cirurgia GI para tratar a DMT2, incluindo nos indivíduos com obesidade apenas ligeira. [5,8] Nos anos seguintes, o conceito de “cirurgia metabólica” ou “cirurgia da diabetes” foi amplamente reconhecido nos círculos académicos e, conseqüentemente, a maioria das principais sociedades de cirurgia bariátrica, a nível mundial, alteraram a sua designação para incluir o termo “metabólica”. [9]

Desde a DSS-I, acumulou-se um corpo substancial de evidência adicional, incluindo numerosos estudos clínicos randomizados, demonstrando que, em pessoas obesas com DMT2, a cirurgia bariátrica /metabólica induz um controlo glicémico superior e uma redução dos fa-

tores de risco cardiovascular, comparativamente às várias intervenções farmacológicas e/ou sobre o estilo de vida. [10-25] Investigação adicional sobre os mecanismos de ação destes procedimentos [5,6,26-34] corroborou as evidências de estudos animais, demonstrando um papel importante do trato GI na homeostasia da glicose [35] e providenciando uma base lógica para a utilização de intervenções cirúrgicas gastrointestinais para tratar a DMT2. Os dados disponíveis, baseados predominantemente em estudos de modelação, sugerem que a cirurgia bariátrica/metabólica é também válida em termos de custo-eficácia, especialmente em pessoas com diabetes. [36,37]

Com base nesta evidência crescente, várias organizações profissionais internacionais e agências governamentais têm sugerido, recentemente, expandir as indicações para a cirurgia bariátrica/metabólica de forma a incluir pessoas com DMT2 inadequadamente controladas e com um índice de massa corporal (IMC) tão baixo quanto 30 kg/m<sup>2</sup> (ou tão baixo quanto 27,5 kg/m<sup>2</sup> nos asiáticos). [8,9,38,39]

No entanto, enquanto as Recomendações relativas à obesidade, das sociedades nacionais e internacionais e das agências governamentais, recomendam o uso de cirurgia bariátrica em indivíduos com DMT2, [9,40] as Recomendações clínicas para o tratamento da DMT2, paradoxalmente, providenciam pouca ou nenhuma informação sobre o papel das intervenções cirúrgicas para a



**Figura 1** - Diagramas das quatro intervenções cirúrgicas bariátricas/metabólicas mais comuns. A DBP pode ser de tipo clássico (mostrada na figura) ou com desvio duodenal (DBP-DD). Imagem reproduzida com permissão da “Cleveland Clinic Foundation” (CCF).

DMT2, mesmo em pessoas com obesidade grave.<sup>[41]</sup> Apesar da crescente popularidade deste tópico na comunidade científica<sup>[9]</sup> e nos meios de comunicação,<sup>[42]</sup> a maioria dos provedores de cuidados às pessoas com DMT2 estão, ainda, inadequadamente informados sobre as indicações, benefícios e riscos potenciais dos tratamentos cirúrgicos para esta. Além disso, as políticas de reembolso das seguradoras para a cirurgia bariátrica/metabólica continuam a refletir apenas critérios centrados no peso corporal e não incluem os itens relacionados com a DMT2 ou o custo-eficácia. Em consequência, nas pessoas com DMT2, o acesso a este tipo de cirurgia não está a ter a prioridade devida. De facto, nenhum algoritmo de tratamento da DMT2, atualmente existente, inclui o papel das intervenções cirúrgicas.

Todavia, utilizar a cirurgia como intervenção terapêutica na DMT2, implica diferenças conceptuais e práticas relativamente à prática tradicional da cirurgia bariátrica para a obesidade. Por exemplo, os critérios atualmente usados para selecionar candidatos para a cirurgia bariátrica/metabólica não incluem parâmetros de gravidade da doença metabólica, preditores do sucesso do tratamento, ou uma avaliação dos riscos e benefícios da cirurgia, comparativamente aos das opções alternativas de tratamento da DMT2. Adicionalmente, o diagnóstico pré-operatório, o manejo peri-operatório e o seguimento pós-operatório da cirurgia bariátrica tradicional não são consistentes com a necessidade de identificar e monitorizar os parâmetros relacionados com a diabetes e as suas complicações. Além disso, não existem, ainda, estratégias para integrar a farmacoterapia e a terapêutica cirúrgica na otimização dos resultados no tratamento da DMT2.

Embora os critérios de seleção para a cirurgia bariátrica tenham sido padronizados em todo o mundo, durante muitos anos, pela Declaração de Consenso do “National Institutes of Health” (NIH), esse documento está agora conspicuamente desatualizado e não existe nenhum documento de referência para o tratamento cirúrgico da DMT2, para elevar, globalmente, os padrões da sua prática. Reconhecendo a necessidade de informar os prestadores de cuidados em diabetes sobre os benefícios e limitações da cirurgia metabólica, foi convocada a “2nd Diabetes Surgery Summit” (DSS-II) em colaboração com seis organizações internacionais líderes na área da diabetes: “American Diabetes Association”, “International Diabetes Federation”, “Chinese Diabetes Society”, “Diabetes India”, “European Association for the Study of Diabetes” e “Diabetes UK”.

O objetivo primordial desta conferência de consenso foi rever as evidências disponíveis e desenvolver recomendações globais que integrassem a terapêutica médica e a terapêutica cirúrgica num algoritmo de tratamento racional para a DMT2. Os objetivos específicos passaram por providenciar orientações para a seleção de candidatos à cirurgia e a utilização específica de medidas para a diabetes, no contexto da abordagem pré-operatória e do seguimento pós-operatório.

No momento em que este artigo seguiu para publicação, as Declarações de Consenso e as Recomendações da DSS-II já tinham sido aprovadas por 45 sociedades profissionais líderes, em todo o mundo, das quais 30 são primariamente sociedades médicas (de Diabetes, Endocrinologia e Gastroenterologia e 15 primariamente sociedades cirúrgicas (Quadro I). Outras sociedades médicas e científicas estão, atualmente, a considerar aprovar

**Quadro I - Sociedades internacionais que ratificaram e/ou aprovaram as Declarações de Consenso e as Recomendações da DSS-II .**

<b>Organizações parceiras da diabetes que ajudaram a desenvolver e ratificaram a declaração de consenso e as recomendações da DSS-II:</b>	<b>País</b>
American Diabetes Association (ADA)	EUA
International Diabetes Federation (IDF)	Internacional
Diabetes UK (DUK)	Reino Unido
Chinese Diabetes Society (CDS)	China
Diabetes India (DI)	Índia
<b>Outras organizações que aprovaram formalmente a declaração de consenso e as recomendações da DSS-II:</b>	<b>País</b>
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)	EUA
American College of Surgeons (ACS)	EUA
American Gastroenterological Association (AGA)	EUA
American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS)	EUA
Argentinian Society of Diabetes (SAD)	Argentina
Argentinian Society for Bariatric and Metabolic Surgery (SACO)	Argentina
Asia-Pacific Bariatric and Metabolic Surgery Society (APBMSS)	Internacional
Association of British Clinical Diabetologists (ABCD)	Reino Unido
Australian Diabetes Society (ADS)	Austrália
Belgian Diabetes Association (ABD)	Bélgica
Brazilian Society of Diabetes (SBD)	Brasil
Brazilian Society of Bariatric and Metabolic Surgery (SBCBM)	Brasil
British Obesity and Metabolic Surgery Society (BOMSS)	Reino Unido
Czech Society for the Study of Obesity (CSSO)	República Checa
Chilean Society of Endocrinology and Diabetes (SCED)	Chile
Chilean Society for Bariatric and Metabolic Surgery (SCCBM)	Chile
Endocrine Society	EUA
European Association for the Study of Obesity (EASO)	Internacional
French Society of Diabetes (SFD)	França
French Society of Bariatric and Metabolic Surgery (SOFFCO)	França
German Diabetes Society (DDG)	Alemanha
German Society for Obesity Surgery (CA-ADIP)	Alemanha
Hellenic Diabetes Association (HDA)	Grécia
International Federation for the Surgery of Obesity & Metabolic Disorders (IFSO)	Internacional
Israel Diabetes Association (IDA)	Israel
Italian Society of Bariatric & Metabolic Surgery (SICOB)	Itália
Italian Society of Diabetology (SID)	Itália
Japan Diabetes Society (JDS)	Japão
Latin American Association of Diabetes (ALAD)	Internacional
Mexican College of Bariatric and Metabolic Surgery (CMCOEM)	México
Mexican Society of Nutrition and Endocrinology (SMNE)	México
Qatar Diabetes Association (QDA)	Qatar
Saudi Diabetes and Endocrine Association (SDEA)	Arábia Saudita
Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES)	EUA
Society for Endocrinology (SfE)	Reino Unido
Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT)	EUA

Quadro I continua na próxima página...

... continuação do Quadro I.

**Quadro I** - Sociedades internacionais que ratificaram e/ou aprovaram as Declarações de Consenso e as Recomendações da DSS-II.

Outras organizações que aprovaram formalmente a declaração de consenso e as recomendações da DSS-II:	País
South African Society for Surgery Obesity and Metabolism (SASSO)	África do Sul
Spanish Society for Bariatric and Metabolic Surgery (SECO)	Espanha
Spanish Society of Diabetes (SED)	Espanha
The Obesity Society (TOS)	EUA

Este quadro indica as Sociedades que, no momento em que este artigo foi entregue para publicação, tinham oficialmente ratificado e/ou aprovado as Declarações de Consenso e as Recomendações da DSS-II. Outras sociedades médicas e científicas estão, atualmente, a considerar aprovar também as Declarações de Consenso e as Recomendações da DSS-II.

### Resumo Executivo

A DMT2 está associada a disfunções metabólicas complexas, conduzindo a morbilidade, mortalidade e custos aumentados. Embora os esforços de base populacional, através de intervenções no estilo de vida, sejam essenciais para prevenir a obesidade e DMT2 as pessoas que desenvolvem esta doença devem ter acesso a todas as opções de tratamento que sejam eficazes.

Dado o seu papel na regulação metabólica, o trato GI constitui um alvo clínica e biologicamente significativo no tratamento da DMT2.

Acumulou-se um corpo substancial de evidência, incluindo numerosos ERCs, embora na sua maioria de curto ou médio prazo, que demonstram que a cirurgia metabólica, definida como a utilização de cirurgia GI para tratar a DMT2 e a obesidade pode conseguir um controlo excelente da hiperglicemia e reduzir os fatores de risco cardiovasculares.

Embora sejam necessários estudos adicionais, para demonstrar benefícios a longo prazo, existe agora suficiente evidência clínica e fisiopatológica para sustentar a inclusão da cirurgia metabólica no leque das intervenções antidiabéticas nos indivíduos com DMT2 e obesidade.

Têm de ser desenvolvidos critérios complementares à utilização exclusiva do IMC (critério tradicional usado para selecionar os candidatos à cirurgia bariátrica) para alcançar um melhor algoritmo de seleção dos indivíduos com DMT2 para cirurgia metabólica.

A cirurgia metabólica deve ser uma opção *recomendada* para tratar a DMT2 em candidatos à cirurgia apropriados com obesidade classe III (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>), independentemente do seu nível de controlo glicémico ou regime antihiperglicemiante, bem como nos candidatos com obesidade classe II (IMC = 35.0 a 39.9kg/m<sup>2</sup>) e hiperglicemia não adequadamente controlada pelo estilo de vida e a terapêutica médica otimizada.

A cirurgia metabólica deverá também ser *considerada* uma opção no tratamento nos indivíduos com DMT2 e obesidade classe I (IMC = 30.0 a 34.9 kg/m<sup>2</sup>), com hiperglicemia não adequadamente controlada apesar de terapêutica médica otimizada com antidiabéticos orais ou injectáveis (incluindo insulina).

Todos os limiares de IMC devem ser reconsiderados em função da descendência do indivíduo com DMT2. Por exemplo, nos indivíduos asiáticos, os valores limiares de IMC referidos acima devem ser reduzidos em 2.5 kg/m<sup>2</sup>.

A cirurgia metabólica deve ser efetuada em centros com elevado volume de casos e equipas multidisciplinares com conhecimentos e experiência do tratamento da DMT2 e da cirurgia GI.

Após a cirurgia, devem ser providenciadas ao doente monitorização contínua e de longo prazo dos níveis de micronutrientes, suplementação nutricional e apoio, de acordo com as recomendações das sociedades profissionais nacionais e internacionais para o pós-operatório da cirurgia bariátrica/metabólica, das sociedades profissionais nacionais e internacionais.

Nos indivíduos obesos com DMT2, a cirurgia metabólica constitui uma opção de tratamento potencialmente custo-efetiva. A comunidade clínica deve trabalhar em conjunto com os reguladores dos cuidados de saúde para que a cirurgia metabólica seja reconhecida como uma intervenção terapêutica apropriada para o tratamento dos indivíduos obesos com DMT2 e para que sejam introduzidas políticas de reembolso adequadas.

também as Declarações de Consenso e as Recomendações da DSS-II. Essas Recomendações refletem os dados atualmente disponíveis e serão atualizadas à medida que forem surgindo novas evidências. Neste artigo, relatamos os métodos utilizados na DSS-II, as Recomendações deles resultantes e a evidência que as suporta.

### > MÉTODOS

#### Parceiros da DSS-II e Seleção dos Delegados Votantes

A comissão organizadora da DSS-II e as organizações parceiras, da área da diabetes, encarregaram um grupo multidisciplinar de 48 autoridades internacionais de desenvolver um conjunto de Recomendações, baseadas na evidência. Esta comissão de peritos da DSS-II incluiu peritos representando a Diabetes, a Endocrinologia, a Medicina Interna, a Cardiologia, a Gastroenterologia, os Cuidados de Saúde Primários, a Nutrição e a Cirurgia, incluindo representantes oficiais de organizações parceiras da área da diabetes (Quadro II). Para garantir o máximo de participação científica, os delegados votantes foram escolhidos, exclusivamente, entre académicos, sem nenhuns representantes da indústria. Para minimizar ainda mais os potenciais conflitos de interes-

**Quadro II** - Delegados votantes do DSS-II .

Delegado DS-II	Afiliação	Nacionalidade	Especialidade
K. George M.M. Alberti*	Imperial College London	Reino Unido	Diabetologia
Nizar Albache	Aleppo University	Síria	Endocrinologia
Stephanie A. Amiel*	King's College London	Reino Unido	Diabetologia
Rachel L. Batterham	University College London	Reino Unido	Endocrinologia
Deepak L. Bhatt	Harvard Medical School	EUA	Cardiologia
Camilo Boza	Clínica Las Condes	Chile	Cirurgia
William T. Cefalu	Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University	EUA	Diabetologia
Ricardo V. Cohen*	Oswaldo Cruz Hospital	Brasil	Cirurgia
Anita P. Courcoulas	University of Pittsburgh	EUA	Cirurgia
David E. Cummings*†	University of Washington	EUA	Endocrinologia
Stefano Del Prato	University of Pisa	Itália	Diabetologia
Sean F. Dinneen	Galway University Hospitals	Irlanda	Endocrinologia
John B. Dixon*	Baker IDI Heart and Diabetes Institute	Austrália	Medicina Interna
Robert H. Eckel	University of Colorado Anschutz Medical Campus	EUA	Endocrinologia
Ele Ferrannini	University of Pisa	Itália	Diabetologia
Paola Fioretto	University of Padova	Itália	Endocrinologia
Gema Frühbeck	University of Navarra, CIBERobn	Espanha	Endocrinologia
Michel Gagner	Florida International University and Hôpital du Sacé-Coeur de Montréal	EUA e Canadá	Cirurgia
Richard W. Grant	Kaiser Permanente Division of Research	EUA	Medicina Interna
William H. Herman	University of Michigan	EUA	Endocrinologia
Sayeed Ikramuddin	University of Minnesota	EUA	Cirurgia
Linong Ji*	Peking University	China	Diabetologia
Desmond G. Johnston	Imperial College London	Reino Unido	Diabetologia
Lee M. Kaplan*†	Harvard Medical School	EUA	Gastroenterologia
Sangeeta R. Kashyap	Cleveland Clinic	EUA	Endocrinologia
Tracy Kelly	Diabetes UK	Reino Unido	Nutrição
Tomasz Klupa	Jagiellonian University	Polónia	Diabetologia
Judith Korner	Columbia University	EUA	Endocrinologia
Blandine Laferrère	Columbia University	EUA	Endocrinologia
Harold E. Lebovitz	State University of New York	EUA	Diabetologia
Wei-Jei Lee	Min-Sheng General Hospital	Taiwan	Cirurgia
Carel W. le Roux*	University College Dublin	Irlanda	Medicina Metabólica
Jeffrey I. Mechanick	Icahn School of Medicine at Mount Sinai	EUA	Endocrinologia
Geltrude Mingrone*	Catholic University of Rome	Itália	Medicina Interna
John M. Morton	Stanford University	EUA	Cirurgia
David M. Nathan	Harvard Medical School	EUA	Diabetologia
Walter J. Pories	East Carolina University	EUA	Cirurgia
Robert E. Ratner*	American Diabetes Association, Chief Scientific and Medical Officer	EUA	Diabetologia
Gerry Rayman	Ipswich Hospital NHS Trust	Reino Unido	Diabetologia
Francesco Rubino*†	King's College London and King's College Hospital	Reino Unido	Cirurgia
Shaukat M. Sadikot*	Diabetes India	Índia	Diabetologia

Quadro II continua na próxima página...

... continuação do Quadro II.

**Quadro II** - Delegados votantes do DSS-II .

Delegado DS-II	Afiliação	Nacionalidade	Especialidade
Philip R. Schauer*†	Cleveland Clinic	EUA	Cirurgia
Harvey J. Sugerman	Virginia Commonwealth University	EUA	Cirurgia
Luc Van Gaal	University of Antwerp	Bélgica	Endocrinologia
Josep Vidal	Hospital Clinic	Espanha	Endocrinologia
Jianping Weng	Sun Yat-sen University	China	Diabetologia
Bruce M. Wolfe*	Oregon Health & Science University	EUA	Cirurgia/Nutrição
Paul Z. Zimmet*	Monash University	Austrália	Diabetologia

† Codiretores da Conferência DSS-II.

\*Comité organizador da Conferência DSS-II.

se, os peritos não cirurgiões foram, propositadamente, sobrerrepresentados (75%) e complementados por cirurgiões académicos com um registo de publicações científicas relevantes. Dois moderadores/juízes independentes, sem direito a voto, desenvolveram e aplicaram questionários para o processo Delphi e presidiram ao encontro face-a-face dos delegados votantes (vide infra).

### Métodos para Reunir e Avaliar a Evidência

Os critérios utilizados para pesquisar a evidência disponível basearam-se nos métodos utilizados nas conferências de desenvolvimento de consensos anteriores e em revisões sistemáticas,<sup>[44,45]</sup> adaptados para servir os objetivos da DSS-II. Foi utilizado uma abordagem altamente seletiva, centrada na diabetes (apenas evidência de nível 1, obtida em estudos randomizados e controlados), para avaliar a eficácia comparativa das terapêuticas cirúrgicas e não cirúrgicas da DMT2 e para comparar os efeitos glicémicos de diferentes intervenções cirúrgicas. Foi utilizada uma base de evidência mais ampla (estudos randomizados e controlados e estudos observacionais de alta qualidade) relativamente a questões como a durabilidade do controlo glicémico, a segurança cirúrgica e a redução do risco cardiovascular. As implicações económicas da cirurgia bariátrica/metabólica foram avaliadas através dos estudos de custo-eficácia disponíveis e de revisões sistemáticas, envolvendo, especificamente, pessoas com DMT2.

As questões avaliadas, relativamente à evidência, incluíram: 1) efeitos a longo prazo da cirurgia sobre o controlo glicémico em pessoas com DMT2; 2) eficácia comparativa da cirurgia e das intervenções farmacológicas e/ou sobre o estilo de vida sobre o controlo glicémico; 3) eficácia comparativa de diferentes procedimentos sobre a DMT2; 4) efeitos da cirurgia sobre as complicações microvasculares da diabetes, o risco de doença cardiovascular (DCV), os eventos cardiovasculares (CV) e a mor-

talidade; 5) a segurança das diferentes intervenções cirúrgicas, a curto e a longo prazo; 6) o perfil de segurança comparativo das diferentes intervenções cirúrgicas.

Para gerar o primeiro rascunho do Documento de Consenso foi efetuada uma pesquisa dos registos da MEDLINE, relativa ao período entre 1 de Janeiro de 2005 e 15 de Junho de 2015. Nova evidência, publicada até em 30 de Setembro de 2015, esteve disponível para a discussão frente-a-frente nas reuniões do DSS-II e foi incorporada neste documento, utilizando os mesmos critérios de inclusão/exclusão usados, no esboço inicial, para avaliação da evidência. Os estudos considerados para avaliar a evidência incluíram estudos randomizados e controlados (ERCs) e estudos observacionais (estudos de casos vs. controlos e de casos vs. séries), apropriados para responder a questões específicas (vide infra). Relativamente aos ERCs e aos estudos observacionais, apenas foram incluídos os relatos documentando, pelo menos, 1 ano de seguimento e uma retenção de 80% a 2 anos e 70% após 2 anos. Estes critérios foram adaptados a partir dos métodos de recentes revisões sistemáticas da cirurgia bariátrica.<sup>[46]</sup>

### Critérios de Inclusão Específicos

- No caso da evidência relacionada com a eficácia da cirurgia, comparativamente às intervenções farmacológicas e/ou sobre o estilo de vida, para controlo da DMT2, foram considerados apenas os ERCs. Foi utilizado um algoritmo global para identificar todos os ERCs, publicados até 30 de Setembro de 2015, relatando os efeitos da cirurgia bariátrica/metabólica em pessoas com diabetes. As evidências listadas incluíram estudos em pessoas com IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> e  $< 35$  kg/m<sup>2</sup>. Foi realizada uma meta-análise simples para apresentar uma visão integrada da evidência existente.
- No caso da evidência sobre a eficácia comparativa de diferentes procedimentos cirúrgicos para a DMT2, os

dados foram obtidos apenas de ERCs em que diferentes procedimentos foram utilizados, expressamente, para tratar a diabetes.

- No caso da evidência sobre o efeito da cirurgia GI a nível dos eventos CV e da redução do risco de DCV, os dados foram obtidos a partir de ERCs, quando disponíveis, bem como de estudos de longo prazo de casos vs. controlos, e das meta-análises relevantes mais recentes.
- No caso da evidência sobre a durabilidade do controlo glicémico pós-operatório, a segurança das intervenções cirúrgicas em geral, e os perfis de segurança comparativos de diferentes intervenções cirúrgicas, os dados foram obtidos a partir de ERCs, quando disponíveis, de estudos longitudinais de casos vs. controlos e de casos vs. séries e das mais recentes meta-análises relevantes.

### Descritores do Nível de Evidência

Foram utilizados descritores padronizados da evidência (Níveis de Evidência), definidos da seguinte forma: IA = evidência de meta-análises de ERCs; IB = evidência de, pelo menos, um ERC; IIA = evidência de, pelo menos, um estudo controlado não randomizado; IIB = evidência de, pelo menos, um outro tipo de estudo quase experimental; III = evidência de estudos descritivos não experimentais (por exemplo, comparativo, de correlação, ou de casos vs. controlos); IV = evidência de relatórios de comissões de especialistas, de opiniões ou experiência clínica de autoridades respeitadas ou ambos.

### Processo de Desenvolvimento do Consenso

Após revisão e avaliação da evidência, dois moderadores independentes desenvolveram questionários tipo Delphi, "online", [47,48] para medir o grau de consenso relativamente a um conjunto de declarações e recomendações que se acreditava resumirem e refletirem a evidência disponível. Para cada um destes, procurou-se chegar a um consenso, definido como um acordo por maioria absoluta ( $\geq 67\%$ ) dos delegados votantes, em consonância com outras conferências de consenso médicas. [49]

Os delegados da DSS-II que não concordavam com as declarações propostas foram solicitados a declarar as suas razões e propor alterações. Foram efetuadas três rondas de questionários para testar várias alterações às declarações originais, que poderiam aumentar os níveis de consenso do grupo. O esboço das conclusões, gerado através deste processo iterativo, foi apresentado na DSS-II e no "3rd World Congress on Interventional Ther-

apies for Type 2 Diabetes" (WCITD 2015, Londres, Reino Unido, 28-30 de Setembro 2015), que se realizaram em simultâneo. Os procedimentos foram abertos a comentários públicos por parte de outros especialistas na área (membros peritos do WCITD) e de toda a audiência, através de pesquisa de opinião utilizando votação eletrónica em tempo real. Cerca de 630 congressistas, provenientes de 50 nações dos cinco Continentes, contribuíram para essas discussões.

Finalmente, em 30 de Setembro de 2015, os delegados votantes da DSS-II reuniram-se, presencialmente, para definir um documento de consenso final. Várias organizações profissionais relevantes e partes interessadas foram convidadas a observar o processo através do envio de representantes oficiais ao WCITD 2015/DSS-II (Quadro Suplementar I, acessível em: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc16-0236/-/DC1>). O documento com as conclusões alcançadas pelos peritos passou por uma revisão final pelos delegados votantes da DSS e foi, em seguida, submetido às comissões competentes e órgãos de direção das organizações parceiras para aprovação formal (Quadro I).

### Grau de Consenso

Utilizamos uma regra de maioria absoluta para definir consenso. De forma consistente com outros estudos (8,50), considerámos que tinha sido atingido consenso quando  $\geq 67\%$  dos especialistas concordaram sobre um determinado tópico. Todavia, a linguagem foi iterativamente modificada para maximizar o acordo e o grau de consenso relativo a cada declaração foi classificado de acordo com a seguinte escala: grau U = acordo de 100% (unanidade); grau A = acordo de 89 a 99%; grau B = acordo de 78 a 88%; grau C = acordo de 67 a 77% (Quadro III). Esta escala de graduação pretende indicar declarações que refletem opiniões unânimes ou quase unânimes (grau U e grau A), uma forte concordância com pouca variação (grau B) ou uma declaração que reflete uma diversidade maior de opiniões (grau C). Relatamos aqui tanto o grau de consenso, como a percentagem exata de acordo relativa a cada declaração.

## > RESUMO DA EVIDÊNCIA: BASE LÓGICA BIOLÓGICA E CLÍNICA PARA O TRATAMENTO DA DMT2

### Evidência que Apoia o Tratamento Cirúrgico da DMT2

O trato GI é um importante contribuinte para a homeostase da glicose, em condições normais, [35] e a evidência



**Quadro III - Declarações e recomendações.**

<b>Generalidades</b>	<b>Grau; NdC</b>
1. Dado o seu papel na regulação metabólica, o trato GI constitui um alvo clínico e biológico significativo para o tratamento da DMT2.	Grau U; NdC 100%
2. Existe agora evidência clínica e fisiopatológica suficiente para suportar a inclusão da cirurgia GI no leque das intervenções antidiabéticas para pessoas com DMT2 e obesidade.	Grau A; NdC 97%
3. Os algoritmos para tratar a DMT2 deverão incluir cenários específicos em que a cirurgia metabólica é considerada uma opção de tratamento, adicionalmente às abordagens de alteração do estilo de vida, nutricionais e farmacológicas.	Grau A; NdC 92%
4. O desenvolvimento de um modelo de cuidados integrados da doença crónica incluindo abordagens de alteração do estilo de vida, nutricionais, farmacológicas e cirúrgicas constitui uma importante prioridade no contexto dos modernos cuidados da diabetes.	Grau U; NdC 100%
5. A comunidade clínica deve trabalhar em conjunto com os reguladores dos cuidados de saúde para que a cirurgia metabólica seja reconhecida como uma intervenção válida de tratamento da DMT2 em pessoas com obesidade e para que sejam introduzidas políticas de reembolso adequadas.	Grau U; NdC 100%
<b>Cirurgia metabólica versus cirurgia bariátrica tradicional</b>	<b>Grau; NdC</b>
6. A cirurgia metabólica, definida neste documento como a utilização de cirurgia GI com a intenção de tratar a DMT2 e a obesidade, requer o desenvolvimento de um modelo de prática clínica baseado na diabetes e consistente com os padrões internacionais de cuidados desta.	Grau U; NdC 100%
7. Têm de ser desenvolvidos critérios complementares à utilização exclusiva do IMC (critério tradicional usado para selecionar os candidatos à cirurgia bariátrica) para obter um melhor algoritmo de seleção para a cirurgia metabólica.	Grau U; NdC 100%
8. O "Bypass" gástrico em Y de Roux (BGYR), a gastrectomia vertical em manga ( <i>sleeve</i> gástrico), a banda gástrica ajustável laparoscópica e a derivação biliopancreática (DBP), clássica ou com desvio duodenal (DBP-DD), são intervenções cirúrgicas metabólicas comuns, cada uma com o seu rácio de risco-benefício próprio. De momento, todas as outras intervenções cirúrgicas metabólicas são consideradas de investigação.	Grau A; NdC 91%
9. A cirurgia metabólica deve ser efetuada em centros com elevado volume de casos e equipas multidisciplinares com conhecimentos e experiência do tratamento da DMT2 e da cirurgia GI.	Grau U; NdC 100%
<b>Definição das metas e do sucesso da cirurgia metabólica</b>	<b>Grau; NdC</b>
10. Embora sejam necessários estudos adicionais, para demonstrar benefícios a longo prazo, existe evidência para a cirurgia GI ser considerada uma abordagem adicional, para lá da alteração do estilo de vida e das terapêuticas médicas correntes, para reduzir as complicações da DMT2.	Grau A; NdC 97%
11. Nas pessoas com DMT2 e obesidade, o objetivo da cirurgia metabólica é melhorar a hiperglicemia e outros desequilíbrios metabólicos, enquanto reduz as complicações da diabetes, a fim de melhorar a sua saúde a longo prazo.	Grau A; NdC 97%
<b>Seleção dos doentes</b>	<b>Grau; NdC</b>
12. A elegibilidade dos doentes para a cirurgia metabólica deve ser avaliada por uma equipa multidisciplinar, incluindo cirurgião(ões), internista(s) ou diabetologista(s)/endocrinologista(s) e nutricionista(s) com conhecimentos específicos de cuidados da diabetes. Dependendo das circunstâncias individuais, outros especialistas relevantes podem também ser consultados para avaliar o doente.	Grau B; NdC 85%
13. As contraindicações para a cirurgia metabólica incluem: diagnóstico de DMT1 (a não ser que a cirurgia seja indicada por outras razões, tais como obesidade grave); abuso corrente de álcool ou drogas; doença psiquiátrica não controlada; falta de compreensão dos riscos e benefícios, resultados esperados ou alternativas; falta de empenhamento para fazer a suplementação nutricional e o seguimento a longo prazo, requeridos pela cirurgia.	Grau A; NdC 93%

Quadro III continua na próxima página...

... continuação do Quadro III.

**Quadro III - Declarações e recomendações.**

<b>Seleção dos doentes</b>	<b>Grau; NdC</b>
14. A cirurgia metabólica é recomendada como opção de tratamento da DMT2 em indivíduos com as seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidade classe III (IMC <math>\geq</math> 40 kg/m<sup>2</sup>), independentemente do seu nível de controlo glicémico ou complexidade da terapêutica antihiperlipidemiante.</li> <li>• Obesidade classe II (IMC = 35.0 a 39.9kg/m<sup>2</sup>) e hiperglicemia inadequadamente controlada, apesar de alteração do estilo de vida e terapêutica médica otimizada.</li> </ul>	Grau U; NdC 100% Grau A; NdC 97%
15. A cirurgia metabólica deverá também ser considerada uma opção no tratamento nos indivíduos com DMT2 e obesidade classe I (IMC = 30.0 a 34.9 kg/m <sup>2</sup> ), com hiperglicemia inadequadamente controlada, apesar de terapêutica médica otimizada com antidiabéticos orais ou injectáveis (incluindo insulina).	Grau B; NdC 87%
16. Todos os limiares de IMC devem ser reconsiderados em função da raça/etnia do indivíduo com DMT2. Por exemplo, nos indivíduos asiáticos, os valores limiares de IMC referidos acima devem ser reduzidos em 2.5 kg/m <sup>2</sup> .	Grau B; NdC 86%
17. Dada a falta de evidência de nível I relativa aos efeitos da cirurgia metabólica nos adolescentes com DMT2, o comité da DSS-II considera que, no presente, é inapropriada uma recomendação para a utilização da cirurgia GI nesta população. Todavia, o comité considera este tópico de prioridade elevada para investigação futura.	Grau U; NdC 100%
<b>Avaliação pré-operatória</b>	<b>Grau; NdC</b>
18. A avaliação pré-operatória do doente deve incluir a avaliação da saúde endócrina, metabólica, física, nutricional e psicológica.	Grau U; NdC 100%
19. A avaliação pré-operatória deve incluir uma combinação de testes clínicos de rotina e de testes específicos da diabetes. O grupo de peritos da DSS-II recomenda os seguintes testes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testes pré-operatórios padrão usados para a cirurgia GI nas instituições prestadoras de cuidados de saúde ao doente individual.</li> <li>• Testes recentes para caracterizar o estado atual da diabetes; por exemplo, mas não apenas, HbA1c, glicemia em jejum, perfil lipídico, testes para a retinopatia, nefropatia e neuropatia.</li> <li>• Testes para fazer a distinção entre DMT1 e DMT2 (péptido C em jejum; anticorpos anti-GAD ou outros autoanticorpos).</li> </ul>	Grau A; NdC 98%
20. Para reduzir o risco de infeção pós-operatória devido a hiperglicemia, deve ser feita uma tentativa de melhorar o controlo glicémico antes da cirurgia.	Grau A; NdC 95%
<b>Escolha do procedimento cirúrgico</b>	<b>Grau; NdC</b>
21. O BGYR é um procedimento cirúrgico bem padronizado e, entre as quatro operações aceitáveis de cirurgia metabólica, parece ter um perfil de risco-benefício mais favorável em muitos indivíduos com DMT2.	Grau U; NdC 100%
22. Embora sejam necessários estudos a longo prazo, os dados disponíveis sugerem que a gastrectomia vertical em manga ( <i>sleeve</i> gástrico) é um procedimento eficaz que resulta em excelente perda de peso e melhoria <i>major</i> da DMT2, pelo menos a curto e médio prazo (1 a 3 anos) conforme avaliado nos ERCs. Poderá constituir uma alternativa válida para tratar a diabetes, especialmente em indivíduos em que existam preocupações relativas ao risco de operações que envolvam exclusão de parte do intestino.	Grau B; NdC 80%
23. A banda gástrica ajustável laparoscópica é eficaz na melhoria da glicemia em indivíduos com obesidade e DMT2, secundariamente à perda de peso. Todavia, comparativamente à BGYR é um procedimento que se associa a um maior grau de reintervenção/revisão devido a falha da banda ou complicações relacionadas com esta, e.g., deslizamento/migração, erosão, etc.	Grau B; NdC 85%
24. Embora a evidência clínica sugira que a derivação biliopancreática (DBP), clássica ou com desvio duodenal (DBP-DD), poderá ser o procedimento mais eficaz em termos de controlo glicémico e perda de peso, esta associa-se a um risco significativo de deficiências nutricionais o que torna o seu perfil de risco-benefício menos favorável do que outros procedimentos bariátricos/metabólicos, na maioria dos doentes. A DBP/DBP-DD deve apenas ser considerada em indivíduos com níveis extremos de obesidade (e.g., IMC > 60 kg/m <sup>2</sup> ).	Grau B; NdC 83%

Quadro III continua na próxima página...

... continuação do Quadro III.

**Quadro III - Declarações e recomendações.**

Seguimento pós-operatório	Grau; NdC
25. Após a cirurgia, os doentes devem continuar a ser tratados por equipas multidisciplinares que incluam diabetologistas/endocrinologistas, cirurgiões, nutricionistas e enfermeiras com competência específica em diabetes.	Grau A; NdC 98%
26. O seguimento pós-operatório deve incluir, durante os primeiros 2 anos pós cirurgia, avaliações cirúrgicas e nutricionais pelo menos de 6 em 6 meses ou com mais frequência, se necessário; a partir dos 2 anos as avaliações devem ser pelo menos anuais.	Grau U; NdC 100%
27. A menos que os doentes tenham um valor de glicemia não diabético estável comprovado, o controlo glicémico deverá ser monitorizado no mínimo com a mesma frequência utilizada nos cuidados da pessoa com diabetes, nos indivíduos não operados.	Grau U; NdC 100%
28. Nos doentes que atingiram uma normalização estável da hiperglicemia, durante pelo menos 6 meses, a monitorização do controlo glicémico deverá ser efetuada com a mesma frequência recomendada para os doentes com pré-diabetes devido ao potencial de recidiva.	Grau A; NdC 95%
29. Os doentes com uma condição estável de glicemia na faixa não diabética durante menos de 5 anos, devem ser monitorizados, relativamente às complicações da diabetes, com a mesma frequência do que antes da remissão. Assim que a remissão atingir os 5 anos, a monitorização das complicações pode ser feita com uma frequência reduzida, dependendo do estado de cada complicação. A cessação completa da monitorização de uma complicação particular deve ser considerada apenas se persistir glicemia não diabética e não existir história dessa complicação.	Grau B; NdC 85%
30. Durante os 6 meses após a cirurgia, o controlo glicémico deverá ser cuidadosamente avaliado e a medicação antidiabética reduzida progressivamente, de acordo com a opinião profissional do(s) médico(s). Após esse período inicial de 6 meses, o tratamento da DMT2 deverá ser ajustado em conformidade, mas não descontinuado enquanto não seja obtida prova laboratorial de normalização estável da glicemia. Deve ser documentada glicemia na faixa não diabética (i.e., valores normais de HbA1c) durante pelo menos 2 ciclos de 3 meses (6 meses no total) antes de considerar a retirada completa dos antihiperglicemiantes, embora a retirada de certos fármacos de primeira linha (por exemplo, metformina) deve ser considerada com mais cuidado.	Grau B; NdC 82%
31. No caso de os níveis de glicemia se aproximarem rapidamente da gama normal, logo no início do pós-operatório, devem ser efetuados ajustes da terapêutica anti-hiperglicemiante (classes e dosagens) para prevenir a hipoglicemia. Devido ao seu baixo risco de induzirem hiperglicemia, a metformina, as tiazolidinedionas (glitazonas), os análogos do GLP-1, os inibidores da DPP-4, os inibidores da alfa-glicosidase e os inibidores da SGLT2 são fármacos anti-hiperglicemiantes adequados para o tratamento pós-operatório da diabetes.	Grau A; NdC 98%
32. Após a cirurgia, devem ser providenciadas ao doente monitorização contínua e de longo prazo dos níveis de micronutrientes, suplementação nutricional e apoio, de acordo com as recomendações das sociedades profissionais nacionais e internacionais para o pós-operatório da cirurgia bariátrica/metabólica (por exemplo, AACE/TOS/ASMBS, IFSO, BOMSS).	Grau U; NdC 100%

Legenda: Grau U 5 = acordo de 100% (unanimidade); Grau A = acordo de 89-99%; Grau B = acordo de 78-88%; Grau C = acordo de 67-77%. NdC = Nível de Consenso; AACE = American Association of Clinical Endocrinologists; ASMBS = American Society for Metabolic and Bariatric Surgery; BOMSS = British Obesity & Metabolic Surgery Society; DPP-4 = dipeptidil peptidase 4; GLP-1 = peptide "glucagon-like" 1; IFSO = International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders; SGLT2 = co-transportador de sódio-glicose 2; TOS = The Obesity Society.

crescente, em especial obtida na última década, tem demonstrado benefícios da cirurgia bariátrica/metabólica para tratar e prevenir a DMT2. [3,5,10-25,51-53] Além de induzir melhorias metabólicas relacionadas com a perda de peso, algumas intervenções cirúrgicas envolvem mecanismos que melhoram a homeostase da glicose independentemente da perda de peso, [6] tais como as alterações das hormonas intestinais, o metabolismo dos ácidos biliares, o metabolismo intestinal da glicose pela

microbiota e a perceção de nutrientes. [5,6,26-34] A cirurgia bariátrica/metabólica confere efeitos favoráveis sustentados sobre a glicemia – de até 20 anos, num estudo observacional [52] – embora os benefícios possam diminuir ao longo do tempo, com ou sem recuperação do peso. [3,51,52,54-56]

Dados de um número crescente de ECRs recentes, efetuados em pessoas com DMT2, [10-25] sobretudo com IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (limiar mais comumente utilizado para a

cirurgia bariátrica tradicional), bem como algumas pessoas com IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> (intervalo de 25 a 35 kg/m<sup>2</sup>), demonstram, de forma consistente eficácia superior da cirurgia bariátrica/metabólica na redução de peso e da glicemia, comparativamente a uma variedade de intervenções farmacológicas e/ou sobre o estilo de vida (Nível de Evidência IA) (Figura 2A).

Embora os benefícios antidiabéticos da cirurgia muitas vezes diminuam ao longo do tempo, a superioridade relativa da cirurgia sobre intervenções médicas e/ou sobre o estilo de vida, em ERCs, é semelhante ao longo de períodos de seguimento variando entre 1 a 5 anos (Figura 2B). A nossa análise desses estudos mostra uma redução mediana da HbA<sub>1c</sub> de 2,0% para a cirurgia *versus* 0,5% para as terapêuticas convencionais (P < 0,001) (Figuras 2C e 3A). Cada um dos 11 ERCs existentes da cirurgia bariátrica/metabólica, *versus* intervenções farmacológicas e/ou sobre o estilo de vida, relataram maior redução da HbA<sub>1c</sub> após a cirurgia (Figuras 2C e 3B). Em todos esses ERCs, a HbA<sub>1c</sub> final dos grupos submetidos a cirurgia bariátrica/metabólica estava próxima de 6,0%, independentemente do seu nível basal (Figura 3C). No entanto, a maioria desses ERCs avaliaram apenas os resultados a 1 ano ou 2 anos e apenas um punhado deles examinaram resultados ao fim de 3 a 5 anos.

Várias intervenções cirúrgicas “bariátricas” clássicas causam remissão da DMT2 – definida como o atingimento de HbA<sub>1c</sub> para níveis de não diabetes, sem utilização de fármacos antidiabéticos - na maioria dos casos (Nível de Evidência IA) (Figura 2A). Numerosos ERCs, com um seguimento pós-operatório variando entre 1 e 5 anos, têm consistentemente, documentado remissão sustentada da diabetes em 30 a 63% dos doentes (Nível de Evidência IB).<sup>[10-25]</sup> Dados disponíveis sugerem uma redução nas taxas de remissão do diabetes ao longo do tempo: 35 a 50%, ou mais, dos doentes que, no início, atingem critérios de remissão da diabetes, eventualmente, tornam a apresentar critérios para a doença.

No entanto, o período mediano livre de doença nas pessoas com DMT2 submetidas a “bypass” gástrico em Y de Roux (BGR) é de 8,3 anos.<sup>[52,56]</sup> Com ou sem recaída da diabetes, a grande maioria dos pacientes que se submetem à cirurgia mantém uma melhoria substancial do controlo glicémico, *versus* realidade pré-cirúrgica, durante, pelo menos, 5 (Nível de Evidência IB)<sup>[20]</sup> a 15 anos (Nível de Evidência IIA)<sup>[52,55-59]</sup> anos.

A duração da DMT2 (sobretudo se superior a 8 anos) (Nível de Evidência IB),<sup>[19]</sup> o uso de insulina e um controlo glicémico mais pobre (Nível de Evidência IIA), associam-se de forma consistente a menores taxas de remissão e/ou maior risco de recidiva da DMT2.<sup>[19,52,58]</sup>

A quantidade de gordura visceral antes da cirurgia pode também ajudar a prever os resultados pós-operatórios, especialmente nas pessoas asiáticas com DMT2. Estas têm, normalmente, mais gordura visceral (em comparação com caucasianos com DMT2 e o mesmo IMC).<sup>[60]</sup>

Em ERCs, além de melhorar a glicemia, a cirurgia bariátrica/metabólica tem demonstrado conferir benefícios adicionais de saúde, incluindo reduções mais significativas de outros fatores de risco CV, comparativamente às intervenções farmacológicas e/ou sobre o estilo de vida<sup>[10-25]</sup> e benefício significativo na qualidade de vida (Nível de Evidência IB).<sup>[15,19,20]</sup> Melhorias de outros resultados *major*, tais como complicações micro e macrovasculares da diabetes, DCV, neoplasias e mortalidade total, foram observadas apenas em estudos não randomizados (Nível de Evidência IIA).<sup>[3,52,57,61-65]</sup>

Pequenas análises retrospectivas e um recente estudo prospetivo, multicêntrico, não randomizado (Nível de Evidência II)<sup>[66]</sup> sugerem que a cirurgia bariátrica/metabólica poderá induzir benefícios semelhantes em adolescentes obesos com DMT2. Em adolescentes parece ocorrer grau semelhantes de redução ponderal, remissão da diabetes e melhoria dos fatores de risco cardiometabólico pelo menos até 3 anos após a cirurgia.<sup>[66]</sup> Todavia, até agora, nenhum estudo randomizado comparou a eficácia e segurança da cirurgia em adolescentes com a das opções de tratamento convencionais. Dados disponíveis de análises económicas, embora predominantemente baseados em modelos, apoiam o custo-eficácia da cirurgia bariátrica/metabólica, especialmente em pessoas com DMT2.<sup>[37]</sup> O custo por ano de vida ajustado para a qualidade (QALY) da cirurgia bariátrica/metabólica, em geral, é de aproximadamente US \$3.200 a \$6.300, bem abaixo da faixa dos US \$50.000/QALY considerada adequada para a cobertura pelos seguros de saúde.<sup>[36,67]</sup> Num estudo norte-americano, com pessoas obesas, o BGR teve rácios de custo-efetividade incrementais (ICERs) de US \$7.000/QALY para a DMT2 recém diagnosticada e de US \$12.000/QALY para a DMT2 já estabelecida.<sup>[68]</sup> A título de comparativo outros tratamentos para a pessoa com diabetes, tais como o controlo glicémico e o controlo lipídico intensivos, têm ICERs de US \$41.384/QALY e US \$51.889/QALY, respetivamente.<sup>[69]</sup> Embora alguns modelos tenham sugerido que a cirurgia bariátrica poderá mesmo ser poupadora de custos, as medições diretas dos custos de saúde, nos estudos clínicos, não demonstraram que a cirurgia diminua as despesas globais com os cuidados de saúde.

Foi efetuada uma avaliação, a longo prazo, dos custos dos cuidados de saúde em indivíduos incluídos no “Swedish Obese Subjects (SOS) Study”, de acordo com o

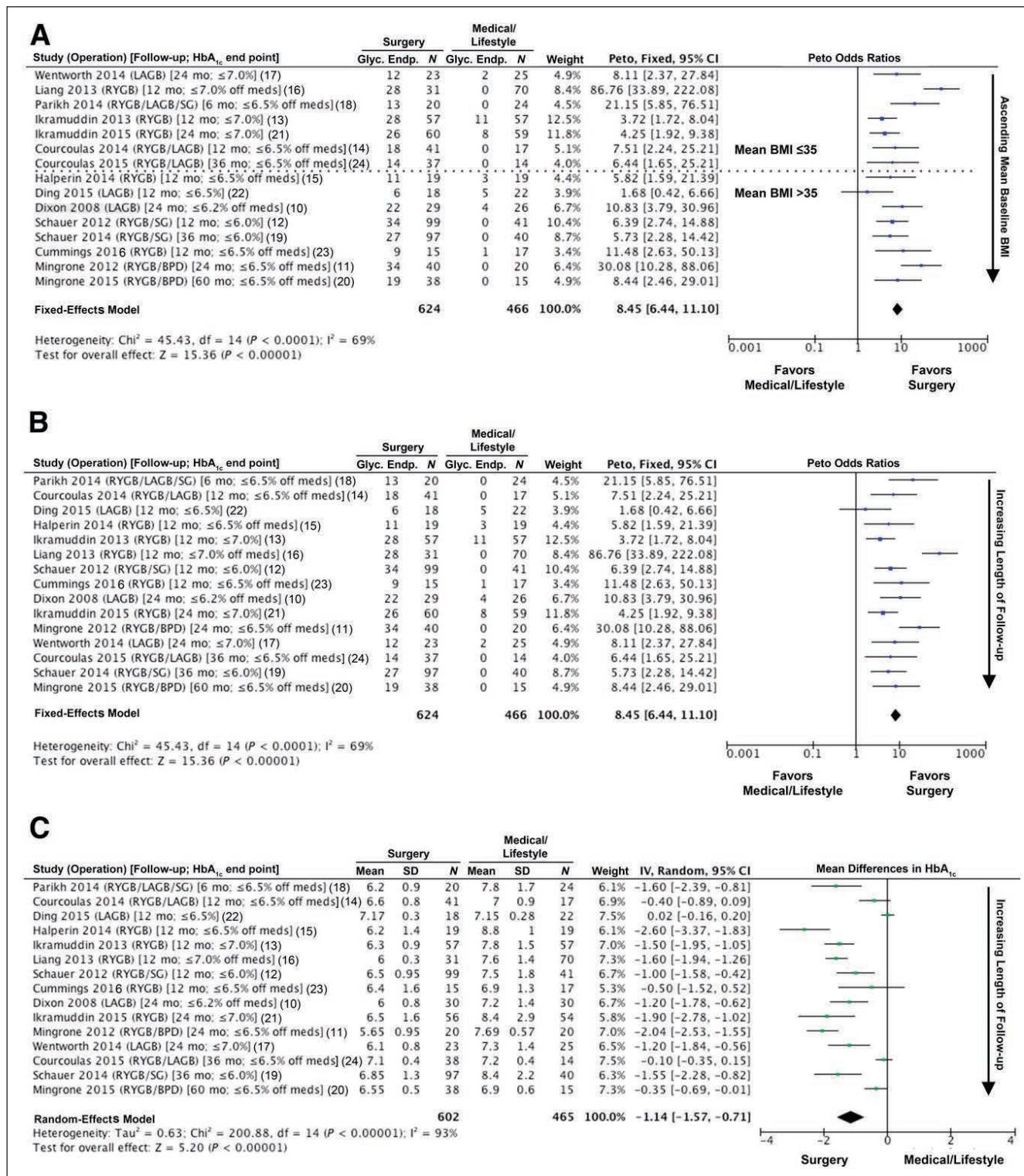


Figura 2 - A: Gráficos com os “odds ratios” (ORs) de Peto, relativos aos principais “end points” glicémicos, tal como foram definidos em cada estudo clínico, obtidos a partir dos ERCs publicados que compararam a cirurgia bariátrica/metabólica e a alteração de estilo de vida/ terapêutica farmacológica antihiperlipicemiante. Os dados estão dispostos por ordem ascendente dos valores médios de IMC na linha de base; a linha a tracejado separa os estudos efetuados com coortes com um IMC na linha de base inferior ou superior a 35 kg/m<sup>2</sup>. A duração do estudo e os limiares do “end point” HbA<sub>1c</sub> são mostrados entre parênteses na coluna 1, onde o termo “off meds” indica um limiar alcançado sem qualquer terapêutica antihiperlipicemiante; caso contrário, os “end points” representam limiares de HbA<sub>1c</sub> atingidos com ou sem medicação antihiperlipicemiante. ORs > 1 indicam um efeito positivo da cirurgia, comparativamente à alteração de estilo de vida/terapêutica

farmacológica antihiperlipicemiante. Relativamente a cada estudo, o OR é mostrado com o seu intervalo de confiança (IC) de 95%. Os ORs agrupados de Peto (IC 95%) relativos a todos os dados foram calculados sob a hipótese de um modelo de efeitos fixos. Pesos representam a variância inversa dos ORs (ou diferenças médias destes) e providenciam uma medida indireta da relevância de cada estudo na meta-análise, em função da dimensão individual e variância do estudo. **B:** Gráficos de Forest dos estudos representados na Figura 2A, com os dados dispostos por duração maior do seguimento. **C:** Gráfico de Forest das diferenças médias (DMs) dos níveis séricos de HbA1c após cirurgia bariátrica/metabólica, comparativamente à alteração de estilo de vida/terapêutica farmacológica antihiperlipicemiante. Os dados estão dispostos por duração maior do seguimento. As DMs negativas denotam níveis mais baixos de HbA1c pós cirurgia dos que os obtidos com alteração de estilo de vida/terapêutica farmacológica. Os dados de cada estudo são apresentados com DM com o seu IC 95%. Foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios para calcular a DM padronizada agrupada. MD = *mean differences* (diferenças médias); Glyc. Endp = *glycemic end point* (end point glicémico); mo = *month* (mês); SG = *sleeve gastrectomy* (sleeve gástrico).

seu “status” glicémico antes da cirurgia. Tal proporcionou uma comparação da despesa com a terapêutica farmacológica e da despesa total com cuidados de saúde nos indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica, *versus* controlos emparelhados, durante um período de mais de 15 anos.<sup>[37]</sup> Os custos com a terapêutica farmacológica foram menores nos indivíduos submetidos a cirurgia e que, quando da cirurgia, apresentavam pré-diabetes (menos \$3.329 por indivíduo) ou diabetes (menos \$5.487 menos por indivíduo). Embora, no grupo submetido a cirurgia, os custos de saúde totais fossem maiores nos indivíduos com euglicemia ou pré-diabetes, não houve diferença nos custos entre os indivíduos com diabetes submetidos a cirurgia e aqueles sob terapêutica convencional. Estes resultados dão apoio adicional ao valor económico da cirurgia bariátrica/metabólica, especificamente em indivíduos com obesidade e DMT2. Todavia, os estudos económicos realizados nesta área têm várias limitações, sendo necessária mais investigação (vide infra).

### Segurança da Cirurgia Bariátrica/Metabólica

Os procedimentos utilizados na cirurgia bariátrica/metabólica são caracterizados por rearranjos anatómicos distintos (Figura 1). Isto implica diferenças a nível da complexidade técnica, mecanismos de ação, resultados clínicos e perfis de segurança. A segurança da cirurgia bariátrica/metabólica também varia segundo os hospitais e os cirurgiões. Os dados empíricos sugerem que a proficiência do cirurgião é um fator importante que determina a mortalidade, as complicações, as re-intervenções e os re-internamentos.<sup>[70]</sup>

Em geral, a segurança da cirurgia bariátrica/metabólica melhorou, significativamente, ao longo das últimas duas décadas, com o refinamento contínuo das abordagens minimamente invasivas (cirurgia laparoscópica), reforço da formação específica e da creditação e envolvimento de equipas multidisciplinares. As taxas de mortalidade com as intervenções cirúrgicas bariátricas/metabólicas

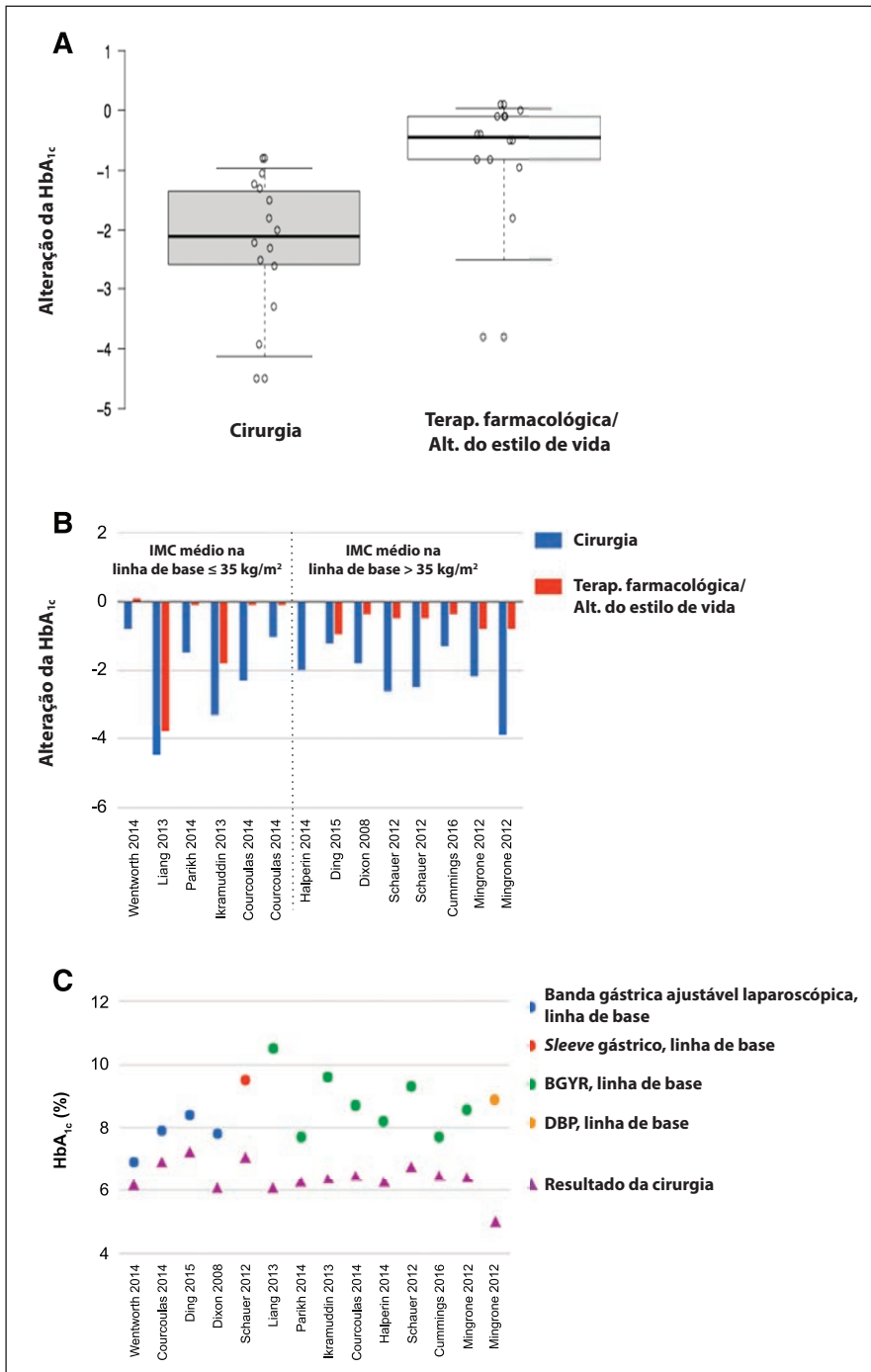
são, tipicamente, de 0,1 a 0,5%, ou seja semelhantes às da colecistectomia ou da histerectomia.<sup>[71-75]</sup> Com as abordagens laparoscópicas, a morbidade também diminuiu dramaticamente. As taxas de complicações *major* são de 2 a 6% e as de complicações *minor* de até 15%,<sup>[71-79]</sup> comparando-se favoravelmente com outras intervenções cirúrgicas comumente realizadas.<sup>[75]</sup>

Porém, continuam a existir complicações cirúrgicas que podem requerer re-intervenções e re-internamentos. Um estudo multicêntrico recente mostrou taxas precoces de re-operação e de re-admissão após intervenções cirúrgicas laparoscópicas, respetivamente de 2,5% e 5,1% para a BGYR, *versus* 0,6% e 2,0% para a banda gástrica ajustável laparoscópica e *versus* 0,6% e 5,5% para a gastrectomia vertical em manga (*sleeve* gástrico), em seguimento mediano de 3 anos.<sup>[76]</sup>

Estudos de longo prazo (> 5 anos) demonstraram baixos índices de re-intervenção após a maioria dos procedimentos bariátricos/metabólicos, excepto no caso da banda gástrica, que se associa a taxas de remoção ou revisão superiores a 20% ao fim de 5 a 10 anos.<sup>[72,77-79]</sup>

A derivação biliopancreática (DBP), de tipo clássico ou com desvio duodenal (DBP-DD), o procedimento mais complexo, requer mais tempo operatório e está associado a maiores taxas de mortalidade e morbidade peri-operatória.<sup>[80]</sup> Comparado com o BGYR, a DBP resulta em mais complicações cirúrgicas e maior incidência de efeitos secundários GI,<sup>[81]</sup> bem como de deficiências nutricionais<sup>[20]</sup> (Nível de Evidência IB).

Deficiências de micronutrientes e nutricionais de longo prazo, com complicações relacionadas, tais como anemia, desmineralização óssea, e hipoproteinemia, podem ocorrer com frequência variável, dependendo do tipo de procedimento, e requerendo suplementação vitamínica/nutricional para toda a vida.<sup>[82,83]</sup> A deficiência de ferro após cirurgia bariátrica, com ou sem anemia clínica, tem sido observada em 5 a 64% dos adultos.<sup>[84]</sup> Um estudo relatou deficiência de ferro em até 50% dos adolescentes operados.<sup>[66]</sup> É de notar que foi observada deficiência de ferro, previamente à cirurgia bariátrica,



**Figura 3 - A:** Gráfico de caixas que compara as alterações médias da HbA<sub>1c</sub>, entre a cirurgia e a terapêutica farmacológica/alteração do estilo de vida, relatados nos 11 ERCS publicados até à data. O gráfico mostra 15 pontos de amostragem porque alguns ERCS relataram os resultados de dois braços cirúrgicos em separado. As linhas centrais mostram medianas; os limites das caixas indicam os percentis 25 e 75, tal como determinado pelo *software* R; os traços horizontais nos extremos estendem 1,5 vezes a faixa interquartis dos percentis 25 aos percentis 75. Os dados estão representados sob a forma de círculos abertos. **B:** Alteração média da HbA<sub>1c</sub>, *versus* linha de base, de cada um dos 11 ERCS representados na Figura 3A. Nos estudos em que foi avaliado mais de um tipo de cirurgia, cada tipo foi apresentado em separado, comparativamente à terapêutica farmacológica/alteração do estilo. **C:** Gráfico de pontos comparando os níveis de HbA<sub>1c</sub> após cirurgia e na linha de base em cada um dos 11 ERCS da Figura 3A.

em até 44% dos adultos. [85] Assim, diferenças no “status” de ferro no pré-operatório poderão explicar a grande variabilidade das taxas relatadas de deficiência de ferro pós-cirurgia.

As complicações nutricionais, bem como a desmineralização óssea, são mais frequentes nas cirurgias de “bypass” intestinal, particularmente na DBP, [20] e menos comuns ou menos graves com o BGYR, a banda gástrica e o *sleeve* gástrico. O risco de fraturas ósseas após a cirurgia não é claro. Um estudo de coorte retrospectivo mostrou não haver aumento do risco de fratura, enquanto outro estudo semelhante relatou um aumento de 1,2 vezes do risco de fratura no grupo submetido a cirurgia, *versus* grupo de controlo. [86,87] Pode também ocorrer hipoglicemia pós-prandial, especialmente com o BGYR. [83,88] A prevalência exata de hipoglicemia sintomática é desconhecida. Num estudo, afetou 11% dos 450 pacientes que haviam sido submetidos a BGYR ou *sleeve* gástrico. [88] Todavia, a hipoglicemia grave, resistente à terapêutica conservadora, é rara. [89]

### Intervenções Inovadoras para a Diabetes Baseadas em Dispositivos

Recentemente, tem havido um interesse crescente em intervenções GI baseadas em dispositivos concebidos para reproduzir alguns dos benefícios da cirurgia metabólica. Pequenos estudos humanos examinaram várias abordagens, incluindo dispositivos ocupando o espaço endoluminal, [90] estimulação elétrica gástrica, [91] barreiras endoluminais duodenais e gastroduodenais [92,93] e abrasão da mucosa duodenal (estudo clínico com registo nº NCT01927562, em “www.clinicaltrials.gov”). Os resultados prelimina-

res de curto prazo mostram graus variáveis de eficácia, na melhoria da glicemia e do controlo metabólico em pessoas com obesidade e DMT2, dependendo do dispositivo. No entanto, devido às limitações do tamanho da amostra e/ou ao relativamente curto prazo de seguimento dos estudos existentes, o Nível de Evidência corrente desses dispositivos ainda não foi considerado suficiente para uma recomendação formal.

### Lacunas de Conhecimento

Os ECRs disponíveis não permitem uma avaliação do papel relativo da cirurgia *versus* terapêuticas convencionais, em muitos cenários clínicos, incluindo os efeitos a longo prazo do procedimento atual mais comumente realizado (*sleeve* gástrico), ou da eficácia da cirurgia em diferentes estádios de gravidade da doença. Os fatores que predizem o controlo da glicemia após a cirurgia não estão completamente caracterizados e não há evidência suficiente de ECRs para definir claramente pontos de corte relativos à duração do diabetes e/ou aos marcadores laboratoriais que poderiam, de forma quantitativa, prever o sucesso do tratamento ao longo do tempo. Além disso, o número de indivíduos com IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> estudados em ECRs ainda é modesto e o de indivíduos com IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> ainda é menor. Poucos ECRs compararam diretamente procedimentos cirúrgicos específicos para tratar a DMT2. Mais estudos são necessários para entender os papéis das diferentes intervenções cirúrgicas em cenários clínicos específicos, especialmente em adolescentes e indivíduos com IMC 35 kg/m<sup>2</sup>, e para determinar o que constitui, exatamente, o fracasso da terapêutica farmacológica e/ou alteração do estilo de vida antes de ser considerada a cirurgia. O Nível de Evidência atual não é suficiente para determinar o papel da cirurgia como tratamento de primeira linha na maioria dos cenários clínicos, especialmente em indivíduos com obesidade ligeira ou simplesmente pré-obesidade.

Embora seja provável que grandes melhorias na glicemia e/ou remissão prolongada da diabetes após cirurgia bariátrica/metabólica resulte em reduções das complicações relacionadas com a diabetes, dados sobre eventos micro e macrovasculares, neoplasias e mortalidade podem somente ser extrapolados a partir de estudos não randomizados. [3,52,57,61-65,94] Não estão disponíveis ERCs de longo prazo, comparando diretamente a cirurgia com as terapêuticas farmacológicas modernas e tendo como "end points" primários as complicações da diabetes ou os eventos de DCV como desfechos primários. Igualmente, não têm dimensão, duração e abrangência de seguimento suficientes para determinar, de forma

conclusiva, os efeitos da cirurgia sobre aqueles "end points". Tais estudos, que são claramente justificados, deverão, idealmente, ser randomizados, com potência e seguimento adequados para avaliar, como "endpoints" primários, os resultados microvasculares e cardiovasculares.

Embora a segurança e a eficácia a longo prazo da cirurgia metabólica tenha sido demonstrada em diversos estudos, [20,52,55-59] as investigações com seguimento para além de 5 anos são limitadas. Isto é particularmente relevante para alguns procedimentos, tais como o *sleeve* gástrico, por causa da sua relativamente recente introdução na prática clínica. Deve ser prosseguida uma avaliação mais aprofundada dos resultados a longo prazo da cirurgia metabólica/bariátrica, particularmente em comparação com tratamentos alternativos disponíveis para a diabetes. A experiência do cirurgião parece influenciar os resultados [70] e há necessidade de identificar estratégias eficazes para avaliar a competência de equipas/centros que providenciam cirurgia metabólica, com o objetivo de aumentar a padronização dos resultados em todos os hospitais e áreas geográficas.

Há, também, evidência limitada relativamente à frequência adequada da monitorização do estado nutricional e da eficácia de diferentes tipos e dosagens da suplementação nutricional e vitamínica. A prevalência exata e as causas de hipoglicemia severa após a cirurgia bariátrica/metabólica permanecem desconhecidas; [89] em consequência, são necessários estudos que investiguem o melhor meio de prevenir e tratar esta condição.

Há uma escassez de estudos investigando o papel da terapêutica multimodal, integrando as terapêuticas farmacológica e cirúrgica para otimizar os resultados do tratamento da diabetes. Em particular, pouco se sabe sobre o papel do estilo de vida e da terapêutica farmacológica pós-intervenção cirúrgica no aumento e manutenção da remissão da diabetes ou na melhoria do controlo glicémico e na diminuição do risco de complicações tardias da diabetes.

Embora os dados disponíveis sugiram que a cirurgia metabólica pode ser tão eficaz em adolescentes como em adultos, [66] não existe atualmente qualquer Evidência de Nível I para avaliar a eficácia da cirurgia nesta população, comparativamente ao tratamento conservador.

Em particular, existem poucos dados a longo prazo relativos à segurança da cirurgia metabólica e ao potencial impacto negativo sobre o desenvolvimento de défices nutricionais.

Embora a evidência clínica preliminar relativa a algumas intervenções GI baseadas em dispositivos seja promiss-



sora, são necessários ERCS com “end points”, dimensão da amostra e período de seguimento adequados para a consideração formal de tais abordagens no algoritmo de tratamento da DMT2. Estudos futuros deverão investigar o papel destas abordagens em cenários clínicos específicos, isoladamente ou em associação com terapêutica farmacológica e/ou intervenções no estilo de vida e seu valor potencial para prever resultados cirúrgicos (por exemplo, triagem de candidatos à cirurgia).

Embora a maioria dos estudos sugiram um significativo impacto económico positivo da cirurgia bariátrica/metabólica, especialmente nas pessoas com DMT2, a evidência atualmente disponível tem limitações. A maioria das avaliações do impacto económico da cirurgia bariátrica/metabólica deriva de estudos de modelagem em vez de medições diretas de custos económicos com base em estudos clínicos.

Os estudos de modelagem são propensos a riscos de sobrestimar reduções de custos, porque fazem suposições sobre a durabilidade dos benefícios clínicos da cirurgia metabólica. Por exemplo, em muitas análises económicas, a recuperação do peso e a recidiva da diabetes não foram devidamente contabilizadas. Variações dos tratamentos não cirúrgicos da obesidade e da diabetes, bem como os custos consoante os diferentes tipos de pagadores (privado *versus* público) e entre países, são também suscetíveis de determinar diferentes níveis de retorno sobre o investimento.

Existe, também, incerteza sobre a relação custo-efetividade da cirurgia bariátrica/metabólica, ou a poupança que pode proporcionar, em doentes com IMCs mais baixos. Por outro lado, a maioria dos estudos até agora efetuados examinaram indivíduos que foram submetidos a cirurgia bariátrica principalmente para obesidade grave e com uma prevalência de diabetes relativamente baixa; estes estudos podem ter subestimado o valor económico da cirurgia, porque o custo-efetividade parece ser maior em pessoas obesas quando da cirurgia, *versus* aquelas sem diabetes.<sup>[37]</sup> Estudos adicionais de custo-efetividade de procedimentos específicos de cirurgia metabólica, em diferentes cenários clínicos e com base em dados de ERCS, facilitariam, grandemente, o processo de tomada de decisões dos decisores das políticas de saúde, determinando a cobertura dos seguros para o tratamento cirúrgico da DMT2.

Finalmente, apesar de inúmeras consequências fisiológicas das intervenções cirúrgicas GI parecerem contribuir para os benefícios antidiabéticos e de redução de peso da cirurgia bariátrica/cirurgia metabólica,<sup>[5,6,26,28-34]</sup> os mecanismos mediadores exatos da remissão da DMT2, após vários procedimentos, não são totalmente conhe-

cidos. Estudos concebidos para melhor elucidar estes mecanismos representam uma importante prioridade de investigação. Esse conhecimento encerra uma promessa de informar as decisões sobre a escolha de procedimentos individualizados, por forma a otimizar o modelo de cirurgia e também para estabelecer objetivos para novas abordagens da DMT2 baseadas em dispositivos e/ou terapêuticas farmacológicas.

## > DECLARAÇÕES E RECOMENDAÇÕES (Ver Quadro III)

### Cirurgia Metabólica *Versus* Cirurgia Bariátrica Tradicional

Embora a obesidade e a DMT2 sejam frequentemente associadas, a DMT2 é uma doença com heterogeneidade significativa que apresenta desafios distintos aos cuidados clínicos. Em consequência, o modelo tradicional de prática da cirurgia bariátrica, que é moldado em torno do objetivo de induzir perda de peso e tratar a obesidade grave, não é consistente com os princípios e padrões dos cuidados modernos da diabetes. Alguns exemplos abaixo providenciam uma ideia das ramificações conceptuais e práticas da utilização de um modelo de cuidados específicos para a doença, quando a cirurgia é usada especificamente para tratar a DMT2.

Oferecer a cirurgia GI com a intenção primária de tratar a DMT2, em vez de apenas como uma terapêutica de redução do peso, pode influenciar as características demográficas e os estados patológicos dos indivíduos elegíveis para o tratamento cirúrgico. Os indivíduos que escolhem a cirurgia bariátrica são tipicamente jovens, predominantemente do género feminino, com relativamente baixa prevalência de DMT2 para o seu IMC.<sup>[3,4,95]</sup> Em contraste, um estudo que comparou populações de um programa de “cirurgia metabólica” *versus* de um programa tradicional de “cirurgia bariátrica”, no mesmo centro académico, mostrou que apesar do grau de obesidade ser semelhante, os indivíduos que procuraram a cirurgia metabólica eram mais velhos, mais frequentemente do género masculino e tinham DMT2 mais grave e presença de DCV.<sup>[95]</sup>

Embora não seja surpreendente, essas diferenças podem influenciar, significativamente, os resultados da cirurgia (por exemplo, as taxas de remissão/controlo da diabetes, a relação custo-efetividade, etc.), e têm importantes implicações relativamente a todos os aspectos do atendimento ao paciente. Estas, ao invés do IMC da população-alvo, representam a distinção fundamental entre cirurgia bariátrica e metabólica, sendo necessário o

desenvolvimento de um novo modelo de prática baseado na doença.

A cirurgia bariátrica tradicional é concebida, principalmente, como uma intervenção para reduzir o risco futuro de doença (isto é, para evitar complicações metabólicas ou CV da obesidade grave), em vez de uma abordagem para o tratamento da doença estabelecida. Esse conceito errático reflete-se no facto de a maioria das recomendações e critérios atuais para a cobertura da cirurgia bariátrica não fazerem qualquer recomendação para a intervenção precoce e, com frequência, atrasarem o acesso à cirurgia.

No entanto, a DMT2 é uma doença progressiva associada a um risco aumentado de DCV e complicações microvasculares. Além disso, a evidência mostra que, nas pessoas com DMT2, a melhoria metabólica após a cirurgia correlaciona-se com uma duração mais curta da doença na linha de base, possivelmente refletindo uma função das células beta mais preservada.<sup>[19,52,96]</sup> Isto sugere que, em pessoas com DMT2, atrasar desnecessariamente o acesso à cirurgia poderá reduzir os benefícios de saúde e a relação custo-efetividade desta. Além disso, os critérios existentes utilizados para a cobertura da cirurgia bariátrica são de pouca relevância para a cirurgia metabólica. Por exemplo, dado que o IMC não constitui um parâmetro de diagnóstico padrão ou uma medida da gravidade da DMT2, usar limiares de IMC como único critério para cirurgia metabólica não permite aos prestadores de cuidados de saúde selecionar, adequadamente, os candidatos para essas intervenções cirúrgicas ou definir os critérios para a priorização desse tipo de abordagem.

### **Definindo os Objetivos e o Sucesso da Cirurgia Metabólica**

A perda de 50% do excesso de peso corporal (uma métrica de algum modo arbitrária) é considerado um bom resultado da cirurgia bariátrica tradicional. Todavia, a DMT2 descreve um contínuo de estados hiperglicémicos, é uma doença heterogénea e está associada a disfunções metabólicas complexas que aumentam o risco de DCV, bem como a morbilidade e a mortalidade. Assim, quando a cirurgia é utilizada com a intenção principal de tratar a diabetes tipo 2, é necessário definir objetivos específicos de tratamento e critérios de sucesso do mesmo. A normalização temporária (durante meses ou anos) do controlo glicémico ou a grande melhoria a longo prazo da glicemia, mesmo sem remissão da doença, confere benefícios potenciais às pessoas com DMT2. Embora desejável, a remissão da DMT2 não deve

ser considerada como o único objetivo da cirurgia metabólica ou a única medida do seu sucesso.

O sucesso da cirurgia metabólica precisa ser definido no contexto mais amplo dos planos abrangentes de cuidados da diabetes. A cirurgia metabólica deve ser considerada um meio para atingir o controlo glicémico, necessário para reduzir o risco de complicações microvasculares e a DCV. Até à data, não há dados de alta qualidade (ERCs) que tenham demonstrado, diretamente, reduções das complicações microvasculares ou dos eventos de DCV, em comparação com a terapêutica padrão.

Em 2009, um painel de especialistas da ADA definiu remissão parcial ou completa da DMT2 como o atingimento de uma HbA1c, < 6,5% ou < 6,0%, respetivamente, sem qualquer medicação antidiabética, e manutenção desse controlo glicémico durante, pelo menos, 1 ano.<sup>[97]</sup> Embora essas definições tenham ajudado a melhorar a padronização do relato dos resultados, a sua aplicação na prática clínica de rotina e na investigação é problemática. Os delegados da DSS sentiram que a remissão, tal como é atualmente definida, não deve ser considerada como o único benefício clínico que justifica a utilização da cirurgia metabólica, especialmente porque requer a remoção de todos os medicamentos antidiabéticos e a metformina é, com frequência, utilizada em indivíduos sem diabetes. Além disso, as terapêuticas farmacológicas complementares, tais como a metformina, não devem ser interrompidas simplesmente para satisfazer a definição de remissão. A metformina, bem como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e as estatinas, devem ser mantidas em função da necessidade, por forma a manter um controlo glicémico adequado e prevenir as complicações da diabetes. São necessários estudos adicionais para identificar marcadores biológicos e/ou clínicos mais confiáveis para uma definição exata de remissão e/ou cura da diabetes.

### **Seleção dos Doentes**

A seleção dos doentes para a cirurgia metabólica deve basear-se na avaliação individual do equilíbrio entre os riscos cirúrgicos e outros riscos a longo prazo, e os potenciais benefícios a longo prazo, como para qualquer outra cirurgia (Figura 4). Esta avaliação deve ter em conta fatores como o risco prévio de DCV devido à doença metabólica, e a hiperglicemia que não responde adequadamente a tratamentos não-cirúrgicos. Igualmente, deverão ser tidas em conta as condições, bem como condições que poderão contraindicar qualquer intervenção cirúrgica eletiva, tais como cirurgia abdominal

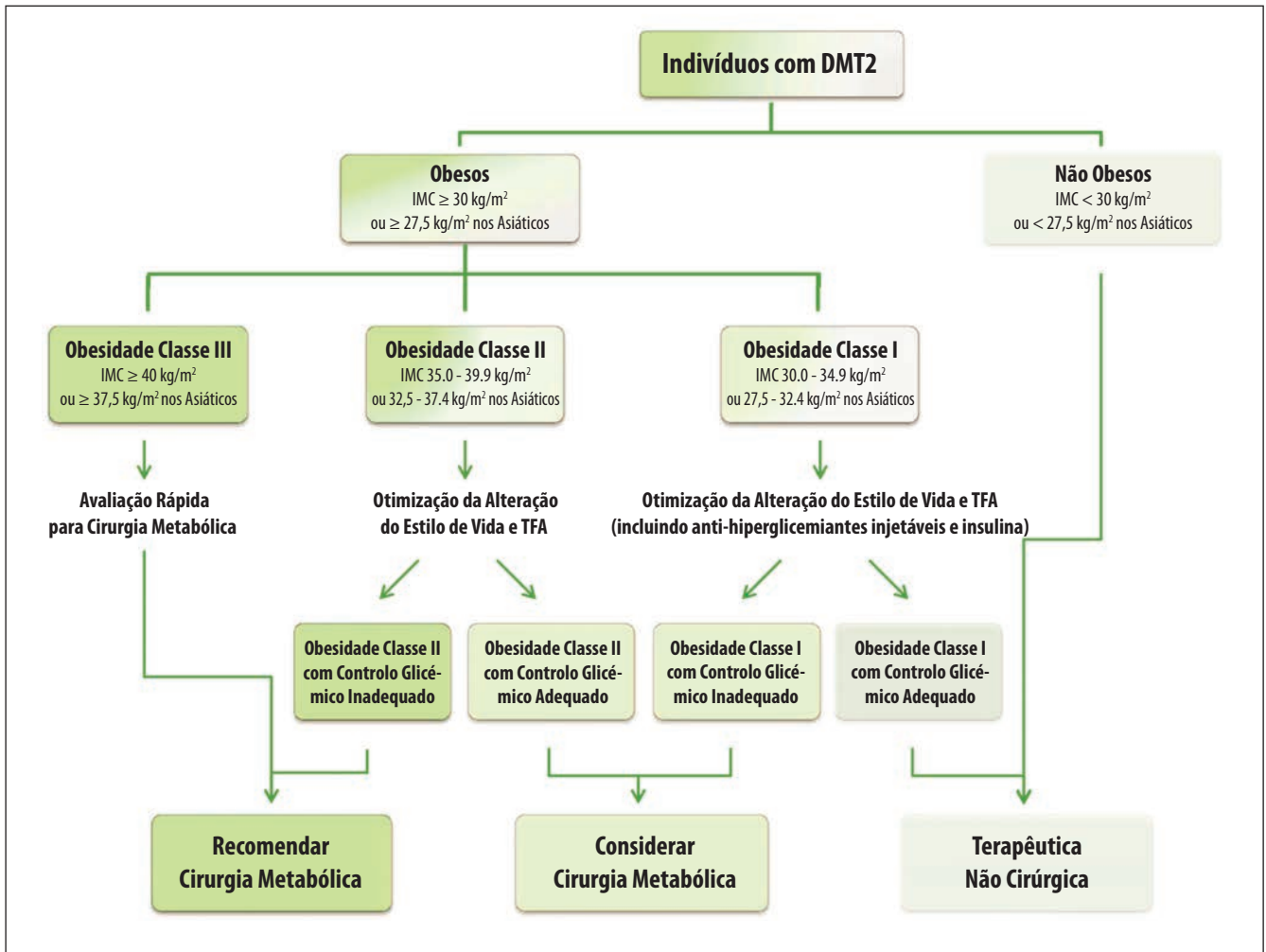


Figura 4 - Algoritmo para o tratamento da DMT2, de acordo com as recomendações dos delegados votantes da DSS-II. As indicações acima aplicam-se aos indivíduos com DMT2 que sejam considerados candidatos apropriados para cirurgia eletiva. TFA = terapêutica farmacológica anti-hiperglicemiante.

prévia, risco de deiscência da anastomose ou risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Além disso, outros indicadores que não somente o IMC pré-operatório devem ser estabelecidos para tornar relevante a seleção das pessoas com DMT2 para a cirurgia metabólica. Não existem dados que mostrem que o IMC pré-operatório prevê o sucesso da cirurgia metabólica. Em vez disso, uma forte evidência indica que o IMC pré-operatório, pelo menos para valores dentro da faixa da obesidade, não prevê os benefícios da cirurgia GI no que respeita à prevenção da DMT2, [51,57] da sua remissão [11,20,52,53,56,98,99] e da sua recidiva após remissão inicial, [20] ou a magnitude dos seus efeitos sobre os eventos de DCV, [62,100] as neoplasias, [61] ou a mortalidade (Nível de Evidência IIA). [51,53,56,61-63,98] É de notar que uma recente meta-análise de todos os estudos que relataram taxas de remissão da diabetes

após cirurgia bariátrica, incluindo 94.579 doentes cirúrgicos com DMT2, mostrou que a taxa de remissão foi equivalente entre os 60 estudos nos quais o IMC médio pré-operatório era  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ , comparativamente aos 34 estudos em que o IMC médio pré-operatório era  $< 35 \text{ kg/m}^2$  (71% versus 72%, respetivamente). [98] Em geral, o valor da cirurgia parece estar mais relacionada com a melhoria da homeostase da glicose do que com a perda de peso por si só. [11,12,51,54,55,61-63] Apesar de o IMC pré-operatório, *per se*, não prever os resultados da cirurgia metabólica, a evidência existente, incluindo todos os ERCs disponíveis, baseia-se em estudos que incluíram o IMC como principal critério de elegibilidade. Nestes estudos, o número de indivíduos com  $\text{IMC} < 35 \text{ kg/m}^2$  também foi limitado. Com base nos dados existentes e até que estudos adicionais identifiquem preditores mais fortes dos resultados, continua a ser ne-

cessário identificar qual a faixa de IMC para a qual devem ser selecionados os indivíduos que podem beneficiar mais com a cirurgia metabólica. No entanto, parâmetros adicionais específicos da diabetes deverão ajudar a identificar cenários clínicos onde o tratamento cirúrgico da DMT2 deve ser priorizado.

### Preparação Pré-Intervenção Cirúrgica

As indicações para o tratamento cirúrgico da DMT2 devem ser avaliadas por uma equipa clínica multidisciplinar, após uma avaliação pré-operatória detalhada da diabetes e da saúde metabólica. O diagnóstico exato do tipo de diabetes, o rastreio de complicações da diabetes e a medição da reserva secretora de insulina residual têm especial relevância antes de avançar para cirurgia metabólica. Este conhecimento pode informar os clínicos sobre o aconselhamento do paciente (por exemplo, a probabilidade de remissão da diabetes após a cirurgia), os riscos de cetoacidose diabética pós-operatória (nos indivíduos com diabetes tipo 1 não reconhecida [DMT1]), o planeamento da frequência de monitorização pós-operatória do controlo glicémico e das complicações da diabetes e a utilização de terapêutica médica complementar pós-operatória.

### Escolha do Procedimento Cirúrgico

A escolha do procedimento cirúrgico deve ser baseada na avaliação individual do rácio de risco-benefício, pesando os perigos nutricionais a longo prazo contra a eficácia sobre o controlo glicémico e o risco de DCV. É muito cedo para estabelecer uma operação padrão ("gold standard") para a cirurgia metabólica, devido à escassez de ECRs comparando, diretamente, diferentes procedimentos cirúrgicos. Contudo, os ECRs disponíveis e estudos não randomizados concebidos especificamente para comparar diferentes procedimentos cirúrgicos contra intervenções farmacológicas e/ou no estilo de vida ou outras intervenções cirúrgicas, em pessoas com DMT2, mostram o seguinte gradiente de eficácia entre as quatro abordagens cirúrgicas aceites para a perda de peso e a remissão da diabetes: DBP > BGYR > *sleeve* gástrico > banda gástrica. Existe um gradiente oposto para a segurança comparativa destas intervenções cirúrgicas. [10-25,72, 76-79,101-104] A evidência a partir desses estudos pode ser resumida do seguinte modo:

- BGYR *versus* DBP: A DBP promove maior remissão da DMT2, mas associa-se a maiores complicações metabólicas, comparativamente ao BGYR (Nível de Evidência IB);

- BGYR *versus* banda gástrica: O BGYR consegue maior remissão da diabetes, comparativamente à banda gástrica (Nível de Evidência IA). O BGYR associa-se a um risco maior de complicações pós-operatórias precoces, mas a um menor risco de re-intervenções a longo prazo (Nível de Evidência IIA).
- BGYR *versus sleeve* gástrico: Comparado com o *sleeve* gástrico, o BGYR promove maiores taxas de remissão da diabetes (Nível de Evidência IA), melhor controlo dos parâmetros lipídicos (Nível de Evidência IA), risco semelhante de re-intervenção (Nível de Evidência IA), melhor qualidade de vida (Nível de Evidência IB) e maior incidência de complicações pós-operatórias (Nível de Evidência IA).

### Seguimento Pós-operatório

Independentemente do nível de controlo de diabetes e/ou da sua remissão, alcançados pelos pacientes após a cirurgia, o tratamento da diabetes devem incluir, adicionalmente, a otimização da monitorização do controlo glicémico e a melhoria dos fatores de risco de DCV, tais como a hipertensão arterial e a Dislipidemia. Tal porque é razoável supor que estes indivíduos permanecem com maior risco de DCV (e de recidiva da diabetes) do que a população geral. Assim, enquanto não forem desenvolvidos preditores específicos de recidiva da diabetes após cirurgia metabólica, estes doentes devem continuar a ser monitorizados por médicos de Cuidados Primários, endocrinologistas e especialistas em Medicina Interna, conforme apropriado e serem submetidos a rastreio pós-operatório regular relativamente ao desenvolvimento e/ou progressão de complicações microvasculares da DMT2 (por exemplo, retinopatia, nefropatia e neuropatia). Porque a melhoria repentina da hiperglicemia prolongada pode agravar, de forma aguda, a doença microvascular, justifica-se um acompanhamento pós-operatório precoce particularmente intenso nos doentes que podem ser atingidos (Quadro III).

### Investigação Futura

Os delegados da DSS identificaram as seguintes áreas para investigação futura sobre a cirurgia metabólica:

1. Desenvolver e avaliar critérios para a cirurgia que sejam mais apropriadas do que apenas o IMC, em pessoas com DMT2.
2. Investigar o efeito a longo prazo da cirurgia sobre a doença microvascular e a DCV em estudos de alta qualidade (especialmente ECRs e estudos prospetivos de casos *versus* controlos bem emparelhados).

3. Refinar a estrutura dos algoritmos terapêuticos para incorporar a cirurgia metabólica.
4. Estabelecer registos nacionais/internacionais apropriados de cirurgia metabólica em pessoas com DMT2, especialmente concebidos para facilitar a recolha padronizada de dados de qualidade, a longo prazo, relativos a DCV, mortalidade e outros resultados relevantes.
5. Investigar a eficácia e segurança, a longo prazo, da cirurgia metabólica em adolescentes, comparativamente às opções alternativas de tratamento.
6. Determinar que tipo de intervenção cirúrgica constitui a escolha ideal para cada doente específico.
7. Determinar o momento ideal para intervir em cada doente.
8. Identificar cenários clínicos específicos, em pessoas com diabetes, que justifiquem uma escalada no tratamento e a consideração precoce de intervenção cirúrgica.
9. Definir a utilização ótima das abordagens de tratamento que combinam a cirurgia, a terapêutica farmacológica e a alteração do estilo de vida pós-cirurgia.
10. Identificar definições ótimas dos resultados para serem usadas relativamente a todas as modalidades de tratamento.
11. Aumentar a compreensão dos mecanismos cirúrgicos, de modo a melhorar a utilização das opções de tratamento atuais e desenvolver novas terapêuticas alternativas eficazes.
12. Investigar o papel das intervenções GI baseadas em dispositivos (“diabetologia de intervenção”) para tratar a DMT2, em associação com as abordagens baseadas no estilo de vida e/ou na terapêutica farmacológica.
13. Investigar a relação de custo-efetividade de procedimentos específicos e da utilização da cirurgia, em cenários clínicos distintos, para informar os decisores de políticas de saúde sobre estratégias ótimas para priorizar o acesso à cirurgia. <
4. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995; 222: 339-350; discussion 350-352.
5. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med.* 2010; 61: 393-411.
6. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg.* 2004; 239: 1-11.
7. Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2002; 236: 554-559.
8. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE; Diabetes Surgery Summit Delegates. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2010; 251: 399-405.
9. Cummings DE, Cohen RV. Beyond BMI: the need for new guidelines governing the use of bariatric and metabolic surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 175-181.
10. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299: 316-323.
11. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1577-1585.
12. 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: 1567-1576.
13. 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: 2240-2249.
14. Courcoulas AP, Goodpaster BH, Egleton JK, et al. Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2014; 149: 707-715.
15. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2014; 149: 716-726.
16. Liang Z, Wu Q, Chen B, Yu P, Zhao H, Ouyang X. 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: 50-56.
17. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 545-552.
18. Parikh M, Chung M, Sheth S, et al. Randomized pilot trial of bariatric surgery versus intensive medical weight management on diabetes remission in type 2 diabetic patients who do NOT meet NIH

## BIBLIOGRAFIA

1. Leyton O. Diabetes and operation: a note on the effect of gastrojejunostomy upon a case of mild diabetes mellitus with a low renal thresh- old. *Lancet.* 1925; 206: 1162-1163.
2. Friedman MN, Sancetta AJ, Magovern GJ. The amelioration of diabetes mellitus following subtotal gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1955; 100: 201-204.
3. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al.; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2683-2693.

- criteria for surgery and the role of soluble RAGE as a novel biomarker of success. *Ann Surg.* 2014; 260: 617-622; discussion 622-624.
19. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al.; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes 3-year outcomes. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2002-2013.
  20. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386: 964-973.
  21. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 413-422.
  22. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, et al. Adjustable gastric band surgery or medical management in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2546-2556.
  23. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2016; 59: 945-953.
  24. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery vs life-style intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2015; 150: 931-940.
  25. 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.
  26. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology.* 2009; 150: 2518-2525.
  27. Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 152-164.
  28. Salehi M, Woods SC, D'Alessio DA. Gastric bypass alters both glucose-dependent and glucose-independent regulation of islet hormone secretion. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23: 2046-2052.
  29. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, et al. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab.* 2015; 22: 228-238.
  30. Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia.* 2012; 55: 1890-1901.
  31. Breen DM, Rasmussen BA, Kokorovic A, Wang R, Cheung GW, Lam TK. Jejunal nutrient sensing is required for duodenal-jejunal bypass surgery to rapidly lower glucose concentrations in uncontrolled diabetes. *Nat Med.* 2012; 18: 950-955.
  32. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature* 2014; 509: 183-188.
  33. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM Jr, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med.* 2013; 5: 178ra41.
  34. Saeidi N, Meoli L, Nestoridi E, et al. Reprogramming of intestinal glucose metabolism and glycemic control in rats after gastric bypass. *Science.* 2013; 341: 406-410.
  35. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2007; 117: 24-32.
  36. Picot J, Jones J, Colquitt JL, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009; 13: 1-190, 215-357.
  37. Keating C, Neovius M, Sjöholm K, et al. Health-care costs over 15 years after bariatric surgery for patients with different baseline glucose status: results from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 855-865.
  38. Zimmet P, Alberti KG, Rubino F, Dixon JB. IDF's view of bariatric surgery in type 2 diabetes. *Lancet.* 2011; 378: 108-110.
  39. Kasama K, Mui W, Lee WJ, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. *Obes Surg.* 2012; 22: 677-684.
  40. National Institute for Health and Care Excellence. Obesity: identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults. London, National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
  41. National Institute for Health and Care Excellence. Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes. London, National Institute for Health and Care Excellence, 2015.
  42. Grady D. Surgery for diabetes may be better than standard treatment. *The New York Times*, 26 March 2012.
  43. Consensus Development Conference Panel. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med.* 1991; 115: 956-961.
  44. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 128: 305-310.
  45. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med.* 1999; 170: 348-351.
  46. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(25 Pt B): 2985-3023.
  47. Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the DELPHI method to the use of experts. *Manage Sci.* 1963; 9: 458-467.
  48. Milholland AV, Wheeler SG, Heieck JJ. Medical assessment by a Delphi group opinion technic. *N Engl J Med.* 1973; 288: 1272-1275.
  49. Gabel MJ, Shipan CR. A social choice approach to expert consensus panels. *J Health Econ.* 2004; 23: 543-564.

50. Kleynen M, Braun SM, Bleijlevens MH, et al. Using a Delphi technique to seek consensus regarding definitions, descriptions and classification of terms related to implicit and explicit forms of motor learning. *PLoS One*. 2014; 9: e100227.
51. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2012; 367: 695-704.
52. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014; 311: 2297-2304.
53. Sjöholm K, Pajunen P, Jacobson P, et al. Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia*. 2015; 58: 1448-1453.
54. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial da prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013; 273: 219-234.
55. Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, Salles JE, Wajchenberg BL, Cummings DE. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1420-1428.
56. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg*. 2013; 23: 93-102.
57. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA*. 2012; 308: 1122-1131.
58. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, et al. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2013; 258: 628-636; discussion 636-637.
59. Hsu CC, Almulaifi A, Chen JC, et al. Effect of bariatric surgery vs medical treatment on type 2 diabetes in patients with body mass index lower than 35: five-year outcomes. *JAMA Surg*. 2015; 150: 1117-1124.
60. Yu H, Di J, Bao Y, et al. Visceral fat area as a new predictor of short-term diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery in Chinese patients with a body mass index less than 35 kg/m<sup>2</sup>. *Surg Obes Relat Dis*. 2015; 11: 6-11.
61. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, et al.; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 653-662.
62. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012; 307: 56-65.
63. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al.; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007; 357: 741-752.
64. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007; 357: 753-761.
65. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA*. 2015; 313: 62-70.
66. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al.; Teen-LABS Consortium. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. *N Engl J Med*. 2016; 374: 113-123.
67. Laiteerapong N, Huang ES. The public health implications of the cost-effectiveness of bariatric surgery for diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2126-2128.
68. Hoerger TJ, Zhang P, Segel JE, Kahn HS, Barker LE, Couper S. Cost-effectiveness of bariatric surgery for severely obese adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1933-1939.
69. CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA*. 2002; 287: 2542-2551.
70. Birkmeyer JD, Finks JF, O'Reilly A, et al.; Michigan Bariatric Surgery Collaborative. Surgical skill and complication rates after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1434-1442.
71. Flum DR, Belle SH, King WC, et al.; Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2009; 361: 445-454.
72. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al.; Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA*. 2013; 310: 2416-2425.
73. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ*. 2014; 349: g3961.
74. Young MT, Gebhart A, Phelan MJ, Nguyen NT. Use and outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic gastric bypass: analysis of the American college of surgeons NSQIP. *J Am Coll Surg*. 2015; 220: 880-885.
75. Aminian A, Brethauer SA, Kirwan JP, Kashyap SR, Burguera B, Schauer PR. How safe is metabolic/diabetes surgery? *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 198-201.
76. Birkmeyer NJ, Dimick JB, Share D, et al.; Michigan Bariatric Surgery Collaborative. Hospital complication rates with bariatric surgery in Michigan. *JAMA*. 2010; 304: 435-442.
77. Altieri MS, Yang J, Telem DA, et al. Lap band outcomes from 19,221 patients across centers and over a decade within the state of New York. *Surg Endosc*. 23 July 2015 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00464-015-4402-8.
78. Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, et al. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg*. 2011; 254: 410-420; discussion 420-422.
79. Nguyen NT, Slone JA, Nguyen XM, Hartman JS, Hoyt DB. A prospective randomized trial of laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid obesity: outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg*. 2009; 250: 631-641.

80. Morino M, Toppino M, Forestieri P, Angrisani L, Allaix ME, Scopinaro N. Mortality after bariatric surgery: analysis of 13,871 morbidly obese patients from a national registry. *Ann Surg.* 2007; 246: 1002-1007; discussion 1007-1009.
81. Risstad H, Søvik TT, Engström M, et al. Five-year outcomes after laparoscopic gastric bypass and laparoscopic duodenal switch in patients with body mass index of 50 to 60: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2015; 150: 352-361.
82. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17 (Suppl. 1): S1-S70.
83. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 update: co-sponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21(Suppl. 1): S1-S27.
84. Del Villar Madrigal E, Neme-Yunes Y, Clavellina-Gaytan D, Sanchez HA, Mosti M, Herrera MF. Anemia after Roux-en-Y gastric bypass. How feasible to eliminate the risk by proper supplementation? *Obes Surg.* 2015; 25: 80-84.
85. Flancbaum L, Belsley S, Drake V, Colarusso T, Tayler E. Preoperative nutritional status of patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10: 1033-1037.
86. Lalmohamed A, de Vries F, Bazelier MT, et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: population based, retrospective cohort study. *BMJ.* 2012; 345: e5085.
87. Lu CW, Chang YK, Chang HH, et al. Fracture risk after bariatric surgery: a 12-year nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e2087.
88. Lee CJ, Clark JM, Schweitzer M, et al. Prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23: 1079-1084.
89. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med.* 2005; 353: 249-254.
90. Ponce J, Woodman G, Swain J, et al.; REDUCE Pivotal Trial Investigators. The REDUCE pivotal trial: a prospective, randomized controlled pivotal trial of a dual intragastric balloon for the treatment of obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2015; 11: 874-881.
91. Lebovitz HE, Ludvik B, Yaniv I, Schwartz T, Zelewski M, Gutterman DD; Metacure Investigators. Treatment of patients with obese type 2 diabetes with Tantalus-DIAMOND gastric electrical stimulation: normal triglycerides predict durable effects for at least 3 years. *Horm Metab Res.* 2015; 47: 456-462.
92. Rohde U, Hedbäck N, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Effect of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner on obesity and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18: 300-305.
93. Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, et al. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg.* 2010; 251: 236-243.
94. Iaconelli A, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Effects of biliopancreatic diversion on diabetic complications: a 10-year follow-up. *Diabetes Care.* 2011; 34: 561-567.
95. Rubino F, Shukla A, Pomp A, Moreira M, Ahn SM, Dakin G. Bariatric, metabolic, and diabetes surgery: what's in a name? *Ann Surg.* 2014; 259: 117-122.
96. Nguyen KT, Billington CJ, Vella A, et al. Preserved insulin secretory capacity and weight loss are the predominant predictors of glycemic control in patients with type 2 diabetes randomized to Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes.* 2015; 64: 3104-3110.
97. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care.* 2009; 32: 2133-2135.
98. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. *Ann Surg.* 2015; 261: 459-467.
99. Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A, et al. Determinants of diabetes remission and glycaemic control after bariatric surgery. *Diabetes Care.* 2016; 39: 166-174.
100. Eliasson B, Liakopoulos V, Franzén S, et al. Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 847-854.
101. Müller-Stich BP, Senft JD, Warschkow R, et al. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2015; 261: 421-429.
102. 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: 143-148.
103. Li JF, Lai DD, Ni B, Sun KX. 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. *Can J Surg.* 2013; 56: E158-E164.
104. Lee WJ, Chong K, Lin YH, Wei JH, Chen SC. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus single anastomosis (mini-) gastric bypass for the treatment of type 2 diabetes mellitus: 5-year results of a randomized trial and study of incretin effect. *Obes Surg.* 2014; 24: 1552-1562.