



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA  
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS (PPGFARMA)**

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO COM  
ANTI-DIABÉTICOS E ANTI-HIPERTENSIVOS EM  
PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA**

**DACICLEIA BARBOSA MOURA**

**SALVADOR  
2022**

# AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO COM ANTI-DIABÉTICOS E ANTI-HIPERTENSIVOS EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA

DACICLEIA BARBOSA MOURA

Dissertação apresentado ao Programa Pós-Graduação *Stricto Sensu* Em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como pré-requisito para obtenção de créditos parciais e Qualificação do trabalho de conclusão do Curso de Mestrado Acadêmico.

**Orientador:** Prof. Dr. Fernando de Mello Almada Giuffrida.

**Linha de Pesquisa:** Avaliação de fármacos, biomarcadores, produtos naturais e sintéticos.

SALVADOR  
2022

FICHA CATALOGRÁFICA  
Sistema de Bibliotecas da Uneb

M929a

Moura, Dacicleia

Avaliação do tratamento farmacológico com anti-diabéticos e anti-hipertensivos em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica / Dacicleia Moura. – Salvador, 2022.

73 fls.

Orientador(a): Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Fernando de Mello Almada Giuffrida  
Inclui referências.

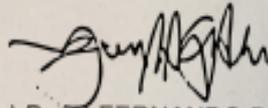
Dissertação (Mestrado Acadêmico) – Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGFARMA, Campus I. 2022.

1. Diabetes 2. Cirurgia bariátrica 3. Hipertensão. 4. Obesidade - tratamento. I. Giuffrida, Fernando de Mello Almada. II. Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Campus I. III. Título.

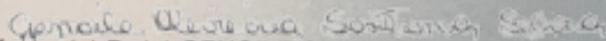
CDD: 615

**FOLHA DE APROVAÇÃO****"AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO COM ANTI-DIABÉTICOS E ANTI-HIPERTENSIVOS EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA"****DACICLEIA BARBOSA MOURA**

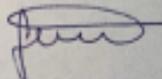
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 24 de março de 2022, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:



Professor(a) Dr.(a) FERNANDO DE MELLO ALMADA GIUFFRIDA  
Universidade do Estado da Bahia - UNEB  
Doutorado em Medicina (Endocrinologia Clínica)  
Universidade Federal de São Paulo



Professor(a) Dr.(a) GENOILE OLIVEIRA SANTANA SILVA  
Universidade do Estado da Bahia - UNEB  
Doutorado em Medicina e Saúde  
Universidade Federal da Bahia



Professor(a) Dr.(a) GLAUCIA CARNEIRO  
Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP  
Doutorado em Medicina (Endocrinologia Clínica)  
Universidade Federal de São Paulo

Dedico a **DEUS**, Pai grandioso, a minha filha Isabella e meu esposo Fernando e, em especial, ao meu orientador Professor Dr. Fernando de Mello Almada Giuffrida.

## **AGRADECIMENTOS**

Minha gratidão eterna a Deus, sem sua permissão nada poderíamos ter feito nesta vida e não seria permitido esse momento de aprendizado tão sublime. A Ele toda honra toda glória e todo louvor!

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que, de uma maneira direta e indireta, contribuíram para a realização deste trabalho, aos colegas do PPGFARMA, a Leia que sempre mostrou uma palavra de apoio em momentos difíceis a Dra. Renata Peixoto pelo suporte nos momentos conclusivos, ao Dr. Professor Aníbal, que sempre acreditou no meu sonho e por ser este mestre dedicado. De forma especial, agradeço a minha filha Isabella e meu esposo Fernando que muito se privaram da minha presença para realização desse sonho, contribuindo para minha evolução. Mesmo com as dificuldades apresentadas pela vida, que são muitas, estou exatamente onde meu esforço levou, nas partes finais, na conclusão do meu mestrado.

Ao meu orientador, Professor Dr. Fernando de Mello Almada Giuffrida deixo aqui a minha gratidão, pelo apoio e dedicação num momento tão importante da minha formação como mestre.

Ao longo dessa trajetória, muitas coisas aconteceram, professores que passaram seus conhecimentos e que me transformaram em um profissional melhor, foram momentos únicos e, hoje, sinto-me orgulhoso por cumprir mais uma etapa da minha vida. A todos minha gratidão!

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1. Objetivo Geral.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2. Objetivos específicos.....</b>	<b>15</b>
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1. Obesidade.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1.1. Cirurgia Bariátrica.....</b>	<b>17</b>
<b>3.2. Diabetes Mellitus.....</b>	<b>20</b>
<b>3.3. Hipertensão Arterial.....</b>	<b>22</b>
<b>3.4. Tratamento Farmacológico e Classes Farmacológicas.....</b>	<b>25</b>
<b>3.4.1. Obesidade.....</b>	<b>25</b>
<b>3.4.2. Diabetes.....</b>	<b>27</b>
<b>3.4.3. Hipertensão.....</b>	<b>29</b>
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>8. CRONOGRAMA.....</b>	<b>44</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXO A: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO.....</b>	<b>52</b>
<b>ANEXO B: ARTIGO SUBMETIDO.....</b>	<b>54</b>

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>ADA</b>	<i>American Diabetes Association</i>
<b>BGYR</b>	Bypass gástrico em Y-de-Roux
<b>CID</b>	Código Internacional de Doenças
<b>DBP</b>	Derivação biliopancreática <i>duodenal switch</i>
<b>DM1</b>	Diabetes Mellitus Tipo 1
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus Tipo 2
<b>DCV</b>	Doenças Cardiovasculares
<b>DPP</b>	<i>Diabetes Prevention Program</i>
<b>DDP-IV</b>	Dipeptidil-peptidase 4
<b>GV</b>	Gastrectomia vertical
<b>GLP-1</b>	Glucagon-like peptide-1
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>IDF</b>	<i>International Diabetes Federation</i>
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercúrio
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PA</b>	Pressão Arterial
<b>PAS</b>	Pressão arterial sistólica
<b>PAD</b>	Pressão arterial diastólica
<b>PPGFARMA</b>	Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas
<b>RAAS</b>	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
<b>SUs</b>	Sulfonilureias
<b>ISGLT2</b>	Inibidor do cotransportador de sódio e glicose tipo 2
<b>SNS</b>	Sistema nervoso simpático
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TZD</b>	Tiazolidinediona
<b>UNEB</b>	Universidade do Estado da Bahia
<b>VE</b>	Ventrículo esquerdo

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b>	Características dos pacientes portadores DM e não portadores DM .....	32
<b>Tabela 2-</b>	Características dos pacientes portadores HAM e não portadores HAM .....	33
<b>Tabela 3-</b>	Diferença entre o nadir no pós-operatório e o valor pré- operatório.....	34
<b>Tabela 4-</b>	Diferença entre o nadir no pós-operatório e o valor pré-operatório .....	35
<b>Tabela 5-</b>	Evolução dos parâmetros clínicos e laboratoriais do custo mensal em anti-hipertensivos e antidiabético.....	37

## RESUMO

MOURA, D. B. **Avaliação Do Tratamento Farmacológico Com Antidiabéticos e Anti-Hipertensivos em Pacientes Submetidos à Cirurgia Bariátrica.** Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2021; 73p.

**Introdução:** A obesidade é considerada uma doença crônica, com potencial fatal e que segundo a OMS mata por ano cerca de 100 mil indivíduos no Brasil, estando associada a comorbidades como diabetes e hipertensão que podem acarretar redução da expectativa de vida. Os números de cirurgias bariátricas aumentaram, não só pelo fato de promover a perda efetiva de peso e melhorias na qualidade de vida, como também contribuir com a remissão do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e da hipertensão. **Objetivos:** O objetivo geral é comparar o tratamento e melhora do diabetes e da hipertensão no pré e pós-operatório da cirurgia bariátrica em um centro de atendimento em Salvador. Os objetivos específicos visam avaliar a remissão do diabetes e hipertensão após bariátrica, o tratamento farmacológico pré e pós cirurgia bariátrica, avaliar o total de medicamentos e doses em uso pelo paciente nos pré operatório e pós operatório, avaliando o custo médio do tratamento realizado pelo paciente antes da realização cirúrgica e pós cirurgia bariátrica. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma pesquisa clínica, estudo de coorte retrospectivo, com cunho exploratório e analítico. A pesquisa foi conduzida com avaliação de prontuários dos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, sendo avaliado antes da cirurgia, no primeiro, terceiro e sexto mês pós cirurgia bariátrica. **Resultados:** Os achados mostram que os pacientes portadores de DM e hipertensão fizeram uso em maior quantidade de anti-hipertensivos e antidiabéticos orais, também com os custo total de gasto com medicamentos mensal quando comparado ao grupo de não diabéticos e não hipertensos, mostra que depois da cirurgia bariátrica o grupo de diabéticos e hipertensos tiveram uma redução significativa em quantidade de medicamentos, quanto em custo mensal com tratamento. **Conclusão:** Os benefícios da cirurgia bariátrica vão além da perda de peso e podem levar à resolução de condições relacionadas à obesidade, como hipertensão e DM2. Os achados sugerem que, além da redução de peso, a cirurgia bariátrica é útil para melhorar o controle glicêmico e os níveis pressóricos. Além disso, a bariátrica parece promover a redução dos custos dos tratamentos farmacológicos para hipertensão e diabetes.

**Palavras-chave:** Cirurgia bariátrica; Diabetes; Hipertensão; Custo de tratamento.

## ABSTRACT

MOURA, D. M. EVALUATION OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT WITH ANTI-DIABETICS AND ANTI-HYPERTENSIVES IN PATIENTS SUBMITTED TO BARIATRIC SURGERY. Salvador: Department of Life Sciences (DCV), State University of Bahia, 2021; 73p.

**Introduction:** Obesity is considered a chronic disease with fatal potential, which according to the WHO kills about 100 thousand individuals in Brazil per year, being associated with comorbidities such as diabetes and hypertension that can decrease the life expectancy of patients. The number of bariatric surgeries has increased, not only because it promotes effective weight loss and improvements in quality of life, but also contributes to the remission of Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) and hypertension.

**Objectives:** The general objective is to compare the treatment and improvement of diabetes and hypertension in the pre- and postoperative period of bariatric surgery in a center in Salvador, specific aims are to evaluate remission of diabetes and hypertension after surgery, therapeutic drugs before and after bariatric surgery, assess the total number of medications and doses in use by the patient in the preoperative and postoperative period, assessing the average cost of treatment performed by the patient before and after surgery.

**Materials and Methods:** This is a clinical retrospective cohort study with an exploratory and analytical nature. The research was conducted with evaluation of medical records of patients undergoing bariatric surgery, before surgery and in the first, third, and sixth months after bariatric surgery.

**Results:** Findings show that patients with DM and hypertension used a greater amount of oral antihypertensive and antidiabetic drugs, also with the total monthly cost of medication when compared to the non-diabetic and non-hypertensive group, showing that after surgery bariatric surgery, the group of diabetics and hypertensive patients had a significant reduction in the amount of medication, as well as in the monthly cost of treatment.

**Conclusion:** The benefits of bariatric surgery go beyond weight loss and can lead to the resolution of obesity-related conditions such as hypertension and DM2. The findings suggest that, in addition to weight reduction, bariatric surgery is useful for improving glycemic control and blood pressure levels. In addition, bariatric therapy seems to reduce the cost of pharmacological treatments for hypertension and diabetes.

**Keywords:** Bariatric surgery; Diabetes; Hypertension; Treatment cost.

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica, com grande potencial fatal e que segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) mata por ano cerca de 100 mil indivíduos no Brasil, pois está associada a comorbidades que podem diminuir a expectativa de vida dos portadores (BACCHI, 2012). A obesidade é classificada em graus de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC) do seguinte modo: grau I quando o IMC está entre 30,0 a 34,9kg/m<sup>2</sup>, grau II com IMC entre 35 e 39,9 Kg/m<sup>2</sup> e grau III com IMC  $\geq$  40Kg/m<sup>2</sup>. (ABESO, 2016).

A OMS e relatórios da Administração Nacional de Saúde Pública constataram um aumento significativo nos custos para tratamento e prevenção dessa condição, o que a torna um importante problema político. As duas principais observações epidemiológicas são, em primeiro, o aumento claro e significativo de sobrepeso e a obesidade na infância e adolescência (meninos: 12,9%; meninas: 13,4%), sendo que a maioria das crianças que apresentam sobrepeso ou obesidade vive em países em desenvolvimento, onde a taxa de aumento tem sido 30% maior do que nos países desenvolvidos (World Health Organization, 2008). O segundo aspecto é o aumento acentuado da obesidade nos países em desenvolvimento devido às transições socioeconômicas e demográficas. Um aumento expressivo de três vezes ou mais na obesidade foi observada em grupos de nível socioeconômico mais baixo no Oriente Médio, Austrália Ásia e China, levando em consideração a urbanização, mudanças no abastecimento de alimentos e dieta, além de redução drástica na atividade física (MARIE, 2014).

Nas últimas décadas, também se observou uma propensão para um aumento na expectativa de vida. Sendo considerado um efeito de "progresso", em contrapartida, isso significa que os efeitos metabólicos adversos de sobrepeso e da obesidade, começam na fase inicial da vida, e permanecerão por mais tempo, dessa forma contribuirão para o aumento do risco de doença cardíaca coronária, doenças cerebrovasculares e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (WILSON, 2002; PEETERS, 2003).

Os fatores ambientais podem estar implicados na distribuição de gordura como aumento dos valores da pressão arterial, como a ingestão de álcool, tabagismo, tempo de início da obesidade infantil, mudanças nos hábitos da vida diária, alteração do perfil lipídico (SERAVALLE, 2016; JENSEN, 2008). Todos esses fatores, associados a um comprometimento da sensibilidade à insulina, entendido como um estado inflamatório

e uma disfunção endotelial, podem contribuir para o início do processo aterosclerótico (SERAVALLE, 2016; ROSA, 2012).

O número de cirurgias bariátricas vem aumentando, não só pelo fato de promover a perda efetiva de peso e melhorias na qualidade de vida, como também por contribuir na remissão de comorbidades como o DM2, hipertensão arterial sistêmica (HAS), entre outras (KHWAJA, 2010). No período de 2006 a 2018 houve um aumento de 68,7% na prevalência de obesos na população brasileira, entretanto, desde 2015 a doença mantém-se estável na população, cerca de 18,9%. Observou-se maior crescimento da obesidade em adultos, nas faixas etárias de 25 a 34 anos (84,2%) e de 35 a 44 anos (81,1%), sendo mais comum em homens. No Brasil 55,7% da população apresenta excesso de peso, um aumento de 42,6% quando comparado ao ano de 2006 (Ministério da Saúde, 2019).

Diversos métodos cirúrgicos para o tratamento de obesidade grave têm sido desenvolvidos ao longo das últimas décadas. O bypass gástrico em Y-de-Roux (BGYR) é considerado uma alternativa para a obesidade grave por ser menos agressivo e possibilitar mais absorção de nutrientes em relação aos outros procedimentos tradicionais como o by-pass jejunoileal. (ARROW, 2002; JONES, 2004; SILVEIRA, 2015).

O BGYR é uma técnica cirúrgica mista, que restringe o tamanho da cavidade gástrica e, conseqüentemente, a quantidade de alimentos ingerida (PARKES, 2006). Técnicas disabsortivas como a derivação biliopancreática ou duodenal switch (DBP), promovem a perda de peso através da má absorção de nutrientes, visto que cerca de 25% de proteína e 72% de gordura deixam de ser absorvidos. Os nutrientes que dependem da gordura para serem absorvidos, como as vitaminas lipossolúveis e o zinco, estão mais suscetíveis a uma má absorção nesse tipo de procedimento (AILLS, 2008; SLATER, 2004).

Especialistas consideram que o DM2 será a próxima epidemia global, pelo número de novos casos e a dificuldade no controle da doença em uma parcela dos pacientes, mundialmente existem cerca de 387 milhões de indivíduos com diabetes (13 milhões no Brasil). Estima-se que aproximadamente 1,2 milhão de pacientes com DM2 não tenham controle da doença, mesmo utilizando tratamento adequado (SBCBM, 2019).

A OMS estima que glicemia elevada é o terceiro fator em importância, da causa de mortalidade prematura, superada apenas por pressão arterial aumentada e uso de

tabaco (SOCIEDADE BRASILEIRA DIABETES, 2017-2018). Havendo persistência das tendências atuais, o número de pessoas com diabetes foi projetado para ser superior a 642 milhões em 2040. Estima-se que 46% dos casos de diabetes em adultos não sejam diagnosticados e que 83,8% de todos os casos de diabetes não diagnosticados estejam em países em desenvolvimento (BEAGLEY, 2014).

A estimativa da OMS é que cerca de 600 milhões de pessoas tenham hipertensão arterial sistêmica (HAS), ocorrendo um crescimento global de 60% dos casos até 2025, com cerca de 7,1 milhões de mortes anuais. Estudos tem estimado que aproximadamente 30 milhões de brasileiros são atingidos pela doença (Organização Mundial da Saúde, 2010).

A HAS atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos no Brasil, mais de 60% dos idosos, contribuindo de forma direta ou indireta para 50% das mortes por doenças cardiovasculares (DCV) (SCALA, 2015). A meta estabelecida pelo Plano Global de Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) foi a redução da HAS em 25% entre 2015 e 2025 (MALTA, 2013).

Este trabalho analisou pacientes submetidos à cirurgia bariátrica que possuíam comorbidades como diabetes e hipertensão. Os pacientes foram avaliados quanto à remissão ou melhora das comorbidades, sendo feito o comparativo do tratamento pré e pós-operatório dos medicamentos usados. A relevância do estudo se dá em investigar o impacto da cirurgia bariátrica no tratamento farmacológico dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e que possuíam comorbidades como diabetes, hipertensão e dislipidemia.

Os resultados gerados no presente estudo fornecem informações à população e comunidade científica, promovendo conhecimento, comparando valores dos tratamentos farmacológicos do pré e pós-operatório em pacientes acometidos com comorbidades e submetidos à cirurgia bariátrica.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

Comparar o tratamento farmacológico e melhora do diabetes e da hipertensão no pré e pós-operatório da cirurgia bariátrica.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- ✓ Avaliar tratamento farmacológico no pós-operatório;
- ✓ Avaliar o número total e dose de medicamentos no pré e pós-operatório;
- ✓ Avaliar o custo médio do tratamento no pré e no pós-operatório.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1. Obesidade

A obesidade é uma doença crônica, com grande potencial fatal e que segundo a OMS mata por ano cerca de 100 mil indivíduos no Brasil, pois está associada com comorbidades que podem diminuir a expectativa de vida dos portadores (BACCHI, 2012). A obesidade é classificada em graus de acordo com o IMC do seguinte modo: grau I quando o IMC está entre 30,0 a 34,9kg/m<sup>2</sup>, grau II com IMC entre 35 e 39,9Kg/m<sup>2</sup> e grau III 3 com IMC  $\geq$  40Kg/m<sup>2</sup> (ABESO,2016).

O IMC não reflete de forma clara a distribuição da gordura corporal, a medida da distribuição de gordura é importante na avaliação de sobrepeso e obesidade porque a gordura visceral ou intra-abdominal é um fator de risco latente para a doença, independente da gordura corporal total. Existem diversas formas de avaliar o peso e a composição corporal, desde a pesagem hidrostática (peso submerso), composição corporal por absorciometria com raios-X de dupla energia e técnicas de imagem como ressonância magnética e tomografia computadorizada. Estas técnicas ainda apresentam custo elevado e uso limitado na prática clínica. Outras alternativas como a estimativa da composição corporal pela somatória de medidas de pregas cutâneas, ultrassonografia, análise de bioimpedância são disponíveis e menos onerosas (ABESO, 2016).

No período de 2006 a 2018 houve um aumento de 68,7% na prevalência de obesos na população brasileira, entretanto, desde 2015 a doença mantém-se estável, cerca de 18,9% na população. Observou-se maior crescimento da obesidade em adultos, faixa etária entre 25 a 34 anos (84,2%) e de 35 a 44 anos (81,1%), sendo mais comum em homens. No Brasil 55,7% da população apresenta excesso de peso. Um aumento de 42,6% quando comparado ao ano de 2006 (Ministério da Saúde, 2019).

A complexidade do desenvolvimento da obesidade, bem como certos fatores que aumentam a morbidade em pacientes obesos, são de grande relevância devido à amplitude na maioria dos campos da medicina e à sua prevalência crescente na população global. As causas da obesidade são múltiplas e diversos fatores contribuem para o desenvolvimento e agravamento do excesso de peso na maioria dos pacientes.

Fatores genéticos podem predispor os pacientes ao desenvolvimento, ao passo que as influências ambientais desempenham um papel para o aumento dos casos, com mecanismos biológicos complexos informando o comportamento de consumo ao alterar as vias hormonais que são controladas centralmente (SARZANI, 2019).

O tratamento de obesidade é ainda mais complexo por entendimentos errôneas sobre o próprio diagnóstico. Embora a OMS e muitos órgãos científicos notórios identifiquem a obesidade como uma doença (código E66 da CID-10), as pessoas obesas frequentemente enfrentam estigma, hostilidade e acusações de que sua condição advém de sua própria falta de disciplina ou força de vontade (YUMUK, 2015). A gordura é a principal reserva de energia no organismo contida nas células do tecido adiposo. Os adipócitos não só estão sob o controle endócrino, mas podem agir como um órgão endócrino ele próprio, capaz de secretar hormônios. Sendo assim, a interferência no controle hormonal do tecido adiposo também pode levar a depósitos indevidos de gordura e, portanto, à obesidade (CAMARGO, 2020).

Os mecanismos da hipertensão relacionada à obesidade são complexos. Os principais, além de fatores genéticos e ambientais, estão relacionados ao sistema nervoso simpático, à função renal e adrenal, ao endotélio, às adipocinas e à resistência à insulina (SERAVALLE, 2017). É cada vez mais reconhecido que as interações hospedeiro e microbioma são importantes na manutenção das funções vitais do hospedeiro, modulando o sistema imunológico, bem como a síntese de enzimas e vitaminas. Dessa forma, a alteração da microbiota intestinal parece favorecer o comprometimento de certos processos metabólicos que auxiliam ao desenvolvimento de obesidade e diabetes (SALAH, 2019).

### **3.1.1. Cirurgia Bariátrica**

A gastrectomia vertical (GV) é um procedimento cirúrgico mais recente e oferece efeitos metabólicos, perda de peso e riscos cirúrgicos intermediários entre a banda gástrica e o bypass gástrico. Acredita-se que a gastrectomia vertical leva a uma absorção mais previsível de carboidratos (KIRWAN, 2016).

Os procedimentos cirúrgicos bariátricos mais comumente realizados incluem gastrectomia vertical, bypass gástrico pela técnica de Y-de-Roux e banda gástrica ajustável. Os três procedimentos têm aplicabilidade comprovada e estão se tornando cada vez mais usados para adolescentes com obesidade grave e comorbidades relacionadas à obesidade. Os resultados a curto prazo têm sido excelentes, incluindo

perda de peso de 25–35% após a cirurgia e é considerável a melhora das comorbidades relacionadas à obesidade, como resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão. Além disso, a cirurgia bariátrica em adolescentes com obesidade e DM2 resultou em melhor controle glicêmico e remissão sustentada em comparação com o tratamento farmacológico (BJORNSTAD, 2020).

Quando a cirurgia é realizada em um centro experiente e combinada com acompanhamento exaustivo, os resultados do BGYR são prósperos, até mesmo a longo prazo em adolescentes. Os dados para GV de dez anos são atualmente escassos; para a banda gástrica, uma taxa de falha de mais de 90% em 12 anos foi identificada, o que resultou em um abandono quase completo deste procedimento. Embora os mecanismos fisiológicos exatos da cirurgia bariátrica não sejam completamente compreendidos, sua eficácia clínica é bem documentada. A falta de conhecimento sobre a cirurgia bariátrica não deve ser apontada como fator limitante de sua difusão. A melhor taxa de complicações alcançável da cirurgia bariátrica primária, também chamada de benchmark, expressa pelo índice de complicação abrangente (CCI®), atualmente está sob investigação sob o grupo de estudo no University Hospital Zürich, usando a metodologia de benchmarking previamente aplicada em transplante de fígado e esofagectomia (GERO, 2018).

Os primeiros procedimentos cirúrgicos bariátricos como o bypass jejuno-ileal, realizados na década de 1950 por laparotomia aberta, apresentaram significativa morbimortalidade, em parte devido à falta de conhecimento adequado sobre os riscos anestésicos específicos da obesidade, à natureza empírica de certos procedimentos e à falta de resultados a longo prazo. A melhora do conhecimento médico cirúrgico dessa especialidade permitiu estabelecer as primeiras diretrizes para o manejo cirúrgico da obesidade em 1991. Desde então, a cirurgia bariátrica se estabeleceu como o tratamento padrão para a obesidade. O constante aumento do número de procedimentos realizados nas últimas três décadas é devido a ajustes de vários parâmetros. Em primeiro, a pandemia de obesidade e suas comorbidades estão evoluindo de forma constante, apesar dos programas de prevenção. Em segundo, a obesidade e o DM2 afetaram 500 e 442 milhões de pessoas, em todo o mundo, respectivamente. (GENSER, 2018).

Presume-se que as cirurgias de má absorção diminuam a absorção de nutrientes ao reorganizar ou contornar porções do intestino delgado (ou seja, BGYR ou DBP). Estudos criteriosos descreveram um grande número de modificações

metabólicas associadas a essas cirurgias com alterações nas incretinas, hormônios intestinais, níveis de ácidos biliares e microbiota, o que fez com que essas cirurgias fossem descritas como operações metabólicas e para perda de peso. Após a cirurgia, os pacientes são acompanhados a cada 3 a 4 meses no primeiro ano, a seguir a cada 6 meses no segundo ano, depois anualmente. A longo prazo o acompanhamento é recomendado após a cirurgia para acompanhar o status ponderal, bem como detectar e tratar deficiências nutricionais, complicações e detecção de recidiva das comorbidades. Testes completos de hemograma, eletrólitos, ureia e creatinina, cálcio, hormônio da paratireoide, vitamina D, ferro sérico, capacidade total de ligação de ferro e ferritina e vitamina B 12 são realizados no momento do acompanhamento (KAPELUTO, 2017).

Para pacientes com diabetes, a cirurgia bariátrica pode levar à remissão completa sem uso de medicamentos antidiabéticos, remissão parcial com ausência de medicamentos antidiabéticos com glicose elevada, e melhora, com reduções nas medicações, com base em definições padronizadas. A remissão resultará em economia de custos para medicamentos e pode atrasar a progressão das complicações do diabetes, enquanto a recorrência colocará fim a essas economias e atrasos (HOERGER, 2019).

A cirurgia bariátrica promove efeitos benéficos na função cardíaca em pacientes obesos sem diabetes, com estudos iniciais esclarecendo melhorias na relação E / A, redução do tempo de relaxamento isovolumétrico, regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) pela massa do VE, e melhoria na deformação longitudinal do VE e taxa de deformação. Portanto, não está claro se a cirurgia bariátrica altera a evolução ou mesmo reverte as anormalidades miocárdicas da cardiomiopatia diabética. Poucos estudos avaliaram a repercussão da gastrectomia vertical laparoscópica na função do VE em pacientes com DM2 (ABDELBAKI, 2020).

A cirurgia bariátrica é um procedimento seguro e apresenta risco global de morte durante o procedimento em torno de 0,1-0,5%. Algumas complicações, entretanto, devem ser destacadas, incluindo infecção e trombose, desnutrição, vazamento de costuras, especialmente na GV, e síndrome de dumping no BGYR. A cirurgia revisional às vezes é necessária, respondendo por 14% das cirurgias bariátricas em 2017.

### 3.2. Diabetes Mellitus

A epidemia de diabetes mellitus e suas complicações constituem um grande desafio à saúde global. A *International Diabetes Federation* (IDF) estimou que 1 em 11 adultos com idade entre 20-79 anos tinha diabetes mellitus (um total de 415 milhões de adultos) globalmente em 2015. Esta estimativa está projetada para aumentar para 642 milhões até 2040, e todo esse aumento virá das regiões onde ocorrem transformações econômicas dos níveis de baixa renda para os de renda média. Essas estimativas podem não estar representando a verdadeira carga global do diabetes mellitus, principalmente em regiões responsáveis por rápidas transições epidemiológicas. Várias razões culminam para a escalada da epidemia de diabetes mellitus, incluindo envelhecimento da população, desenvolvimento econômico, urbanização, hábitos alimentares pouco saudáveis e estilos de vida sedentários. Mais de 90% dos casos de diabetes mellitus são DM2. Embora a estrutura genética possa determinar parcialmente a resposta de um indivíduo às mudanças ambientais, destaca-se como principais motivos da epidemia global de DM2 o aumento da obesidade, estilo de vida sedentário, dietas com alto valor energético e envelhecimento da população (ZHENG, 2018).

Devido às suas complicações que influenciam quase todos os tecidos do corpo, o diabetes mellitus torna-se a principal causa de morbidade e mortalidade cardiovascular, cegueira, insuficiência renal e amputações. Todavia, o diagnóstico precoce de DM2 em adultos jovens ( $\leq 40$  anos) e adolescentes foi associado a uma forma mais agressiva da doença, com desenvolvimento precoce de complicações graves. Associadas, essas estatísticas preocupantes sinalizam a importância vital de descobrir as causas e origens do diabetes mellitus e suas complicações para melhor construir estratégias para intervenção terapêutica nesta enfermidade (SCHMIDT, 2018).

O diabetes mellitus é uma síndrome reconhecida e classificada como um grupo de doenças definida por sinais e sintomas de hiperglicemia crônica. DM2, diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e diabetes mellitus gestacional são as formas mais frequentes. Existem outros tipos específicos que são menos comuns. Especificamente, a incidência de DM1 em crianças e adolescentes é determinada com base em registros de pacientes recém-diagnosticados com diabetes mellitus tratados com insulina em populações definidas, sob a conjectura que quase todos os casos representam DM1 e que poucos casos escapam à detecção precoce. Entretanto, durante os últimos 30

anos, tornou-se aparente que a maioria dos pacientes com diabetes mellitus tem a forma de DM2. As formas monogênicas de diabetes mellitus, como diabetes de início na maturidade em jovens, apesar de bastante incomuns, também estão sendo cada vez mais confirmadas. Além do surgimento de DM1 nesta faixa etária, uma incidência inexplicada, mas crescente de DM1 também foi observada durante os últimos 25 anos. Essa paisagem em mudança agora requer abordagens novas e aprimoradas para documentar a ocorrência e os tipos de diabetes mellitus na infância e adolescência (ZIMMET, 2016).

Para o tratamento do diabetes tipo 1, os pacientes necessitam de injeções diárias de insulina para manter a glicemia em valores considerados normais. Nos pacientes com DM2, o tratamento varia de acordo com o grau de necessidade de cada pessoa. Os agentes antidiabéticos são medicamentos que reduzem a glicemia, a fim de mantê-la em níveis normais (em jejum < 100 mg/dL e pós-prandial < 140 mg/dL). Os antidiabéticos podem ser agrupados do seguinte modo: aqueles que aumentam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); os que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); e/ou os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas); aqueles que exercem efeito incretínico mediado pelos hormônios GLP-1 (peptídeo semelhante a glucagon 1, glucagon-like peptide-1) e GIP (peptídeo inibidor gástrico, gastric inhibitory polypeptide), considerados peptídeos insulíntrópicos dependentes de glicose.

A prevalência de diabetes está aumentando rapidamente, resultante de combinação de vários fatores, incluindo: sistemas de saúde com baixo desempenho, baixa conscientização entre o público em geral e os profissionais de saúde, início insidioso dos sintomas e progressão lenta do diabetes tipo 2. A condição pode perdurar sem ser detectada por muitos anos, podendo ocorrer complicações (SOCIEDADE BRASILEIRA DO DIABETES, 2019).

Estudos recentes revelaram que existe uma inter-relação entre inflamação e anormalidades metabólicas no diabetes que conseqüentemente leva à lesão endotelial e a ampliação de complicações vasculares. Sugere-se que o indicador inicial desses efeitos é a disfunção endotelial em conjunto com o desenvolvimento de um estado pró-coagulante. As células endoteliais vasculares causam um risco particular de desenvolver hiperglicemia intracelular, uma vez que a glicose pode atravessar nessas células por difusão passiva, não sendo necessária a ação da

insulina. Desta forma, o acúmulo de glicose intracelular leva à ativação de uma via metabólica secundária, em que a aldose redutase e a sorbitol desidrogenase estimula o metabolismo da glicose em sorbitol e sorbitol em frutose, respectivamente (DOMINGUETI, 2016).

O diagnóstico laboratorial do diabetes pode ser realizado por meio de glicemia de jejum, glicemia 2 horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e pela hemoglobina glicada (HbA1c). Não existem outros testes laboratoriais validados e recomendados para essa finalidade. Os valores adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para cada um desses parâmetros são os mesmos recomendados pela ADA (SOCIEDADE BRASILEIRA DO DIABETES, 2019).

A alta qualidade das evidências do *Diabetes Prevention Program* (DPP) apoia os efeitos benéficos da prevenção do DM. O estudo mostrou que modificações intensas no estilo de vida podem reduzir o a incidência de DM2 em cerca de 60% ao longo de uma média de 3 anos de acompanhamento. Espera-se que intervenções planejadas com uma dieta saudável de padrão alimentar hipocalórico, atividade física regular e constante, com redução do consumo de álcool e tabaco previnam ou pelo menos retardem o surgimento do DM. O uso de metformina demonstrou eficácia e segurança em se tratando a longo prazo quando usada como medida para prevenir DM2. As intervenções farmacológicas, que visam controlar os níveis de glicose no sangue e o risco de doenças cardiovasculares, são consideradas a “melhor prática” no manejo do DM. A detecção precoce dos sintomas clínicos e o diagnóstico do DM são considerados fundamentais para o controle em longo prazo da doença e de suas complicações, que têm impacto direto na qualidade de vida do indivíduo (LOVIC, 2020).

### **3.3. Hipertensão Arterial**

Normalmente, a hipertensão é descrita como uma pressão arterial sistólica (PAS) de 140 mm Hg ou mais, ou uma pressão arterial diastólica (PAD) de 90 mm Hg ou mais. A pressão arterial para adultos com 18 anos ou mais pode ser classificada como segue; normal: sistólica inferior a 120 mmHg, diastólica inferior a 80 mmHg; pré-hipertensão: sistólica 120-139 mmHg, diastólica 80-89 mmHg; estágio 1: sistólica 140-159 mmHg, diastólica 90-99 mmHg; estágio 2: sistólica 160 mmHg ou maior, diastólica 100 mmHg ou maior. Numerosas alterações fisiológicas podem ocorrer, incluindo aterosclerose e alterações vasculares decorrentes do envelhecimento. Estas são

responsáveis pela maior parte do episódio de hipertensão nas populações mais velhas. Sendo assim, a idade avançada tem sido associada ao aumento da incidência de hipertensão. A prevalência global de hipertensão é de 31%, e estima-se que as mortes prematuras consequentes da hipertensão sejam de aproximadamente 7,1 milhões anualmente, que respondem por 64 milhões de anos de vida ajustados por deficiência, se utilizado o indicador no estudo da carga de doença (DALYs) (ONDIMU, 2018).

Elevações agudas na pressão arterial (PA), comumente definidas como  $\geq 180/110$  mmHg, podem se apresentar com perfis altamente heterogêneos, variando de ausência de sintomas a lesão de órgão-alvo com risco de vida. Houve um aumento significativo na taxa de hospitalização nos últimos 10 anos, todavia, houve a mesma quantidade de aumento da PA, que pode ser observada na ausência de lesão aguda de órgão-alvo em muitos pacientes e foi atualmente recomendado o uso do termo urgência hipertensiva ou hipertensão não-controlada. Desta forma, o rigoroso reconhecimento e a abordagem terapêutica nesses diferentes grupos de condições clínicas, são de imprescindível importância (SALVETTI, 2020).

A Hipertensão Arterial é o principal fator de risco para a Doença Cardiovascular (DCV), apresentando uma contribuição significativa na carga global das doenças e nos anos de vida perdidos por conta da incapacidade (DE SIMONE, 2006; MALTA, 2015). Atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos no Brasil, mais de 60% dos idosos, contribuindo de forma direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV) (SCALA, 2015).

Definição de hipertensão 'secundária' compreende as formas de hipertensão arterial que são devidas a uma causa identificada e, portanto, podem ser resolvidas removendo a causa subjacente. As diretrizes das Sociedades Europeias de Cardiologia e Hipertensão (ESC / ESH) sugerem que a triagem para hipertensão secundária deva ser restrita a pacientes com certas características, como idade mais jovem (ou seja,  $<40$  anos), piora aguda da HA em pacientes com diagnóstico prévio de padrões normais e cronicamente estável, HA grave ou resistente a medicamentos. Mesmo que centros especializados recebam uma coorte selecionada de pacientes, esses números indicam que o diagnóstico de hipertensão secundária provavelmente não foi detectado na maioria dos pacientes. Isso implica de forma direta a perda de oportunidade de cura a longo prazo e/ou melhor controle da hipertensão. O aldosteronismo primário é a forma curável mais comum de hipertensão arterial e está

associado a uma taxa excessiva de HAS em pacientes com hipertensão resistente a medicamentos e complicações cardiovascular (CV). Sua prevalência varia de 6% em pacientes hipertensos não selecionados para 11,2% nos encaminhados para centros especializados e a mais de 20% nos pacientes com HA resistente a medicamentos (ROSSI, 2020).

Os dados sobre prevalência global de hipertensão segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão mostram que em faixas etárias mais jovens, a PA é mais elevada entre homens, mas a elevação pressórica por década se apresenta maior nas mulheres. Dessa forma, na sexta década de vida, a PA entre as mulheres costuma ser mais elevada e a prevalência de HA, maior. Em ambos os sexos, a frequência de HA aumenta com a idade, alcançando 61,5% e 68,0% na faixa etária de 65 anos ou mais, em homens e mulheres, respectivamente (DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2020). No entanto os recentes estudos a evidência é uma relação direta com a hipertensão arterial em mulheres e elevação do risco para acidente vascular encefálico (GORGUI, 2014).

Um dos maiores desafios no combate à hipertensão arterial ainda se deve à não adesão ao tratamento (DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2020). Todos os medicamentos anti-hipertensivos disponíveis podem ser utilizados desde que sejam observadas as indicações e contraindicações específicas em suas classes terapêuticas. A preferência para iniciar o tratamento será sempre por medicamentos para os quais haja comprovação de diminuição de eventos cardiovasculares, ficando os demais medicamentos a serem avaliados para casos especiais em que haja a necessidade da associação de múltiplos medicamentos para que sejam atingidas as metas da PA (DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2020).

A hipertensão e a doença renal crônica (DRC) estão associadas a uma relação de ciclo degradado, onde ambas podem ser a causa ou o efeito. O rim é o principal órgão regulador dos níveis de PA a longo prazo, sobretudo por meio do controle da homeostase renal do sódio e da água. Estudos que confrontaram a resposta ao sal em pacientes com e sem DRC indicam que apenas em pacientes com DRC o aumento da excreção fracionada de sódio foi associado a aumentos na PA, estando este envolvido na regulação do sistema vascular, participando do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e da ativação do sistema nervoso simpático (SNS). Os mecanismos complementares que levam a níveis elevados de PA na DRC são a síntese de óxido nítrico comprometida e a vasodilatação mediada pelo endotélio,

ocasionando o aumento da rigidez arterial e rarefação vascular do tecido, da mesma maneira que o uso de drogas específicas, como eritropoietina, esteroides ou inibidores da calcineurina. Por outro lado, a nefroesclerose hipertensiva é a segunda causa mais comum de doença renal terminal depois da nefropatia diabética (LOUTRADIS, 2020).

Os exames complementares serão indicados para procurar danos agudos em órgãos-alvo e deverão ser individualizados de acordo cada caso: eletrocardiograma, radiografia de tórax, pró-peptídeo natriurético cerebral, para descartar sinais de insuficiência cardíaca e/ou edema agudo de pulmão, urinálise (hematúria e proteinúria), enzimas cardíacas em caso de suspeita de síndrome coronariana aguda, tomografia computadorizada (TC) de crânio se houver déficit neurológico, angio-TC de tórax e/ou ecocardiograma Doppler se houver suspeita de dissecação aórtica. Na escolha do tratamento, recomendam-se anti-hipertensivos de curta duração, de preferência a via oral em detrimento da sublingual, por apresentarem ação mais lenta. Deve ser individualizado e dependerá das características de cada paciente (doenças concomitantes, idade, tratamento usual, entre outras). As possibilidades farmacológicas incluem diuréticos de alça, betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio (ARBE, 2018).

### **3.4. Tratamento Farmacológico e Classes Farmacológicas.**

#### **3.4.1. Obesidade**

Nos dias atuais, as opções de tratamento para obesidade e comorbidades relacionadas são limitadas, o que a faz uma área urgente de necessidade médica não atendida. Agentes farmacêuticos que organizam o desequilíbrio energético e melhoram a sensibilidade à insulina, promovendo o gasto energético, sem efeitos adversos significativos, podem fornecer uma nova abordagem para combater a obesidade e suas sequelas patológicas. Quando as mudanças no estilo de vida espontaneamente não são suficientes para atingir e manter a perda de peso desejada, a terapia farmacológica deve ser considerada. No *Food and Drug Administration* (FDA) – os medicamentos aprovados estão agora disponíveis para aqueles com IMC > 30 kg / m<sup>2</sup> sem doenças relacionadas à obesidade e IMC > 27 kg / m<sup>2</sup> com doenças relacionadas à obesidade. Alguns medicamentos aprovados têm suas origens na classe original de drogas estimulantes. Os medicamentos aprovados hoje podem atuar centralmente diminuindo o apetite ou aumentando a saciedade, diminuindo o

esvaziamento gástrico (diminuindo assim o consumo de alimentos) ou aumentando o metabolismo (aumentando assim o gasto calórico). Há uma diversidade considerável nas respostas a esses medicamentos, exigindo, assim, o teste de algumas opções antes de encontrar o medicamento que funciona para um paciente. Para pacientes com comorbidades como diabetes ou depressão, deve-se tentar escolher medicamentos que causem perda de peso ou que sejam neutros em relação ao peso, em vez de medicamentos que causem ganho de peso (KOFOED, 2019).

Uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos é a possibilidade de prever os resultados do tratamento, que podem levar a uma mudança no tratamento do paciente e ajudar a otimizar os resultados. Quando o peso é estável, ele é mantido por um equilíbrio dinâmico envolvendo a regulação da ingestão de energia e do gasto de energia. O apetite é controlado por mecanismos homeostático (com base nas necessidades de nutrientes / energia durante os períodos de jejum) e mecanismos hedônico (baseados no desejo por comida saborosa impulsionada por propriedades prazerosas, incorporando visão, olfato e paladar, ao invés da necessidade metabólica), com interação com fatores ambientais. Os dois mecanismos são inter-relacionados e sinérgicos. Os mecanismos homeostáticos dependem de sinais eferentes (leptina), dos estoques de tecido de longo prazo, especialmente tecido adiposo, e sinais esporádicos pelo GLP-1; surgindo em grande parte do trato gastrointestinal gerado pela alimentação, retransmitindo informações para o cérebro, principalmente para o hipotálamo (BROWN, 2019).

A duração do tratamento medicamentoso necessário foi estimada em cerca de 12 semanas, que é o tempo necessário para adaptação a novos hábitos. Quase uma década depois que a obesidade foi classificada como uma doença, a leptina foi descoberta e a ideia de a obesidade ser uma doença crônica fisiologicamente controlada começou a ganhar força. O tratamento da atualidade mais eficaz e disponível para obesidade e diabetes é a cirurgia bariátrica, sendo seguido por uma série de farmacoterapias (COULTER, 2018).

Atualmente, três medicamentos estão aprovados para tratamento da obesidade no Brasil: sibutramina, orlistate e liraglutida 3,0 mg. Sibutramina tem ação que bloqueia a recaptção de noradrenalina (NE) e de serotonina (SE) e leva a redução da ingestão alimentar, mostra-se eficaz em promover perda de peso, embora não existam evidências para determinar o perfil do risco-benefício da sibutramina além de

dois anos de uso. O orlistate é um análogo da lipostatina, inibidor de lipases gastrintestinais (GI) que faz sua ligação no sítio ativo da enzima através de ligação covalente, fazendo com que cerca de um terço dos triglicérides ingeridos permanecem não digeridos, ocorrendo a não-absorção pelo intestino e consequente eliminação nas fezes. A liraglutida é um agonista do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) que compartilha 97% de homologia com o GLP-1 nativo, tendo a meia-vida de circulação do GLP-1 aumentada de 1-2 minutos para 13 horas e na dose de 3,0 mg. Tem ação hipotalâmica em neurônios envolvidos no balanço energético, em centros ligados a prazer e recompensa e ocorrendo esvaziamento gástrico em uma velocidade reduzida (ABESO, 2016).

### **3.4.2. Diabetes**

Apesar das melhorias nos últimos anos, o arsenal terapêutico disponível para o tratamento de pacientes diabéticos continua insuficiente. Por essa razão, novas estratégias terapêuticas para prevenir e tratar esse distúrbio metabólico tão comum são indispensáveis. Os vários medicamentos anti-hiperglicêmicos orais são divididos em várias classes, como biguanidas, meglitinidas, sulfonilureias (SUs), inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-IV), tiazolidinediona (TZD) e inibidores do cotransportador de glicose de sódio (ISGLT2). A estratégia de tratamento de pacientes com DM2 é baseada em uma abordagem combinada que inclui terapia alimentar e de exercícios antidiabéticos orais e injetáveis (KHURSHEED, 2019).

A Metformina tem como ação o aumento sensibilidade insulínica no fígado, reduzindo a produção hepática de glicose, aumentando a captação muscular de glicose (ativação da AMPK), trazendo como resultado ao paciente a redução estimada de glicemia de jejum de 60-70 mg/dL e de HbA1c entre 1,5-2,0%, podendo reduzir de forma potencial eventos cardiovasculares, prevenir progressão do pré-diabetes para DM2, melhorando perfil lipídico, sem ganho de peso e com um custo baixo.

Os agonistas do receptor GPL1 aumentam a secreção de insulina dependente de glicose, reduzem a secreção de glucagon, retardam o esvaziamento gástrico e aumentam a saciedade. Seu uso traz benefícios como a redução estimada de glicemia de jejum em 30 mg/dL e da HbA1c em 0,8-1,5%, redução significativa do peso corporal e da variabilidade da glicose pós-prandial, reduz discretamente a pressão arterial sistólica, gera queda nos níveis de triglicérides pós-prandiais (no caso da semaglutida oral). Apresentam com raridade hipoglicemia e geram redução de eventos

cardiovasculares em pacientes com DCV aterosclerótica, além de queda nos níveis de albuminúria.

Os Inibidores do SGLT2 tem como ação inibir a reabsorção de glicose e sódio no túbulo proximal por meio da inibição do receptor SGLT2, levando à glicosúria e natriurese, com redução da glicemia de jejum em cerca de 30 mg/dL e HbA1C: 0,5%-1,0%, com os seguintes benefícios: redução de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular em pessoas com diabetes e DCV, queda no índice de internação por Insuficiência Cardíaca, redução de desfechos renais, raramente causa hipoglicemia, com uma discreta redução de peso e pressão arterial.

Inibidores da DDP-IV tem como ação o aumento do nível do GLP-1, com aumento de síntese e secreção de insulina, além de redução do glucagon e como vantagens apresenta: redução de glicemia de jejum em média de 20 mg/dL e HbA1c de 0,6%-0,8%, uma crescente no aumento da massa de células beta em modelos animais, segurança e tolerabilidade, raramente causando hipoglicemia.

Sulfonilureias têm como ação estimular a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, por meio da ligação no receptor SUR-1 (aumenta influxo de Ca → aumenta liberação de insulina), como benefício para o paciente uma redução de glicemia de jejum entre 60-70 mg/dL e de HbA1c entre 1,5%-2,0%, menor risco de complicações microvasculares e uma maior potência na redução da HbA1c.

Pioglitazona tem como ação o aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito. Pode trazer uma queda de glicemia de jejum de 35-65 mg/dL de HbA1c entre 0,5%-1,4%, redução resistência à insulina, prevenção de DM2 em pré-diabetes, reduz o espessamento médio-intimal carotídeo, melhorando o perfil lipídico com redução de triglicérides, diminuição da gordura hepática e raramente causa hipoglicemia.

Inibidores da Alfa-Glicosidase apresentam uma ação de inibidor esta enzima presente na borda em escova do TGI, levando ao retardo da absorção de carboidratos. Apresentam como vantagens do seu uso redução de glicemia de jejum em 20-30 g/dL e de HbA1c em 0,5%-0,8%, poucos eventos cardiovasculares, prevenção de DM2 no pré-diabetes, redução do espessamento médio-intimal carotídeo, melhora do perfil lipídico e redução peso.

As glinidas têm como mecanismo de ação a ligação ao receptor SUR na célula beta e a despolarização, levando à liberação rápida de insulina, trazendo como benefícios a redução de glicemia de jejum entre 20-30 mg/dL e de HbA1c entre 1,0%-

1,5%, redução da variabilidade da glicose pós-prandial e flexibilidade de dose (DIRETRIZ OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022).

A necessidade de um melhor entendimento dos fenótipos de DM2 tem implicações práticas para o tratamento farmacológico desta doença. Na verdade, a escolha do tratamento não deve mais basear-se exclusivamente em uma visão glicocêntrica. O estresse oxidativo está implicado na patogênese das complicações vasculares diabéticas, notadamente, apenas alguns ensaios foram projetados especificamente para testar antioxidantes em pacientes com diabetes, mas os ensaios clínicos gerais com antioxidantes foram decepcionantes. O tratamento multifatorial é necessário para reduzir a mortalidade em pacientes com diabetes tipo 2, no entanto, a mortalidade não é normalizada. Mesmo em pacientes tratados, as complicações macrovasculares são a principal causa de morte e biomarcadores como hemoglobina Glicada (HbA1c) têm limitações como biomarcadores, prognósticos e preditivos para mortalidade e efeito do tratamento (KOFOED, 2019).

### **3.4.3. Hipertensão**

Em comparação com a duplicação da dose de uma única classe de drogas, a adição de uma nova droga à monoterapia em curso pode potencializar a redução da PA em cinco vezes. Cada uma das principais classes de medicamentos anti-hipertensivos produz reduções de pressão arterial (PA) semelhantes para os mesmos níveis de PA de pré-tratamento em doses equivalentes, ou seja, dose padrão ou metade da dose padrão.

Hipertensão e hiperlipidemia são áreas-chave a serem investigadas, uma vez que são fatores de risco modificáveis para DCV, que podem ser controlados com mudança no estilo de vida e intervenção farmacológica. Conforme revisado anteriormente em 2010, a ingestão medicamentosa noturna em comparação com a ingestão matinal, das classes comuns de medicamentos anti-hipertensivos geralmente aumenta seus efeitos de redução da pressão arterial, estes incluem: Bloqueadores adrenoceptores alfa ( $\alpha$ -bloqueadores); Bloqueadores beta-adrenoceptores ( $\beta$ -bloqueadores); Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA); Bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA); Diuréticos; e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) (BOWLES, 2018).

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### Tipo de Pesquisa

Trata-se de uma pesquisa clínica, estudo de coorte retrospectivo, com cunho exploratório e analítico.

### População e Amostra

Foram estudados pacientes consecutivos submetidos a cirurgia bariátrica, acompanhados em serviço privado e público de cirurgia bariátrica de Salvador (Hospital Aliança) entre 2010 e 2017.

Os critérios de inclusão foram: pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com índice de massa corporal (IMC) pré-operatório  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ , submetidos à cirurgia de By-pass gástrico (com ou sem o uso de anel), que apresentem acompanhamento laboratorial de pelo menos 6 meses no pós-operatório. O critério de exclusão: pacientes sem dados evolutivos de medicamentos em uso.

### Coleta e Análise de Dados

Os pacientes estudados foram provenientes de um banco de dados coletado para um estudo realizado anteriormente. Não houve coleta de dados realizada para o presente estudo. O banco de dados é composto de 79 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. Os critérios de indicação cirúrgica foram: pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com índice de massa corporal (IMC) pré-operatório  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ , independentemente da presença de comorbidades, ou IMC pré-operatório  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  acompanhado de uma ou mais comorbidades (diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, apneia do sono, esteatose hepática e artropatias mecânicas). Os pacientes foram submetidos à cirurgia de By-pass gástrico e acompanhados clínica e laboratorialmente por pelo menos 6 meses no pós-operatório. O procedimento cirúrgico e o acompanhamento foram realizados como parte de assistência médica de rotina aos pacientes, não configurando, portanto, intervenções integrantes do projeto de pesquisa.

Foram analisados os seguintes parâmetros clínicos e laboratoriais, todos em 4 tempos (pré-operatório e 1, 3 e 6 meses após a cirurgia): peso, IMC, tratamento medicamentoso do DM2 e da HAS (tipos de medicamentos, doses e posologia),

glicemia, colesterol total e frações, hemoglobina glicada e presença de deficiências nutricionais. Foi solicitada dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), visto que não houve qualquer contato ou intervenção realizados com os pacientes.

O banco de dados utilizado é proveniente de dois estudos prévios já aprovados anteriormente pela instituição proponente (Faculdade de Tecnologia e Ciências – UniFTC, Salvador; CAAE 52923212.5.0000.5032 e 62430116.3.0000.50320), portanto não houve coleta de dados e aplicação de TCLE para o presente estudo.

A análise estatística foi realizada com o pacote estatístico R versão 4.1.0.

## 5. RESULTADOS

Setenta e nove pacientes submetidos à cirurgia bariátrica foram incluídos na análise. As tabelas 1 e 2 mostram as características clínico-laboratoriais, o custo mensal de anti-hipertensivos, antidiabéticos e o custo mensal total com estas medicações antes da cirurgia bariátrica dos indivíduos estudados.

A tabela 1 exibe as características de 79 pacientes. Destes, 33 portadores de DM e 46 não portadores de DM. Os pacientes portadores de DM apresentaram idade mais avançada ao recrutamento (43 [37 - 50] x 34 [28-43];  $p= 0.0034$ ); usaram maior número de anti-hipertensivos e antidiabéticos orais, apresentaram maior glicemia de jejum (116 [101 - 140] x 92 [86-100.2];  $p=9.20 \times 10^{-6}$ ; maior HbA1c (6,3 [5,9-6,9] x 5,6 [5,1-6];  $p= 6.53 \times 10^{-5}$ ) e maior custo mensal total com medicamentos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao sexo, IMC e níveis pressóricos.

A tabela 2 mostra as características de 79 indivíduos agrupados de acordo com a presença de HAS (32) e a ausência de HAS (47). Os portadores de HAS apresentaram idade mais avançada ao recrutamento (46 [35-53] x 34 [29-42];  $p= 0,0002$ ), maior uso e maior custo com anti-hipertensivos e antidiabéticos, maior custo total com medicamentos e maiores níveis pressóricos. Também não houve diferença entre os grupos em relação ao sexo, 13 (41.9%) x 11 (23.4%) eram do sexo masculino,  $p=0,1316$  e IMC (39.6 [36.2 -43.9] x 40.1 [36.9-42.3];  $p=1$ ).

As tabelas 3 e 4 exibem a diferença entre o nadir no pós-operatório e o valor pré-operatório dos parâmetros estudados entre os grupos dos pacientes portadores de DM e os não portadores de DM e entre o grupo de hipertensos e não hipertensos, respectivamente.

Entre os indivíduos com diabetes, houve maior redução do uso de anti-hipertensivos e antidiabéticos; maior redução da glicemia de jejum (-27 [-59 – -11] x -9[-15 – -2];  $p= 0,001$ ), maior redução do custo com medicações anti-hipertensivas e antidiabéticos e redução do custo total mensal em saúde. Apesar da tendência de maior redução de HbA1c no grupo dos diabéticos, não houve diferença estatisticamente significativa quando comparada ao grupo de não-diabéticos (-0,5 [-1,3 – -0,4] x -0,3 [-0,8 – 0];  $p=0,0566$ ). Não houve diferença na variação em relação à redução de IMC e redução dos níveis pressóricos entre os grupos.

Entre os hipertensos, houve redução significativa do uso e do custo mensal de anti-hipertensivos e antidiabéticos após a cirurgia, bem como redução do custo mensal total em saúde. Também houve diferença estatisticamente significativa na redução de glicemia de jejum (-20 [-54 -- -10,2] x - 9,5 [- 21,5 - -2]; p=0,0025) e HbA1c (-0,9 [-1,6 - -0,5] x -0,3 [-0,7 - 0]; p=0,0009) quando comparados aos não hipertensos.

**Tabela 1.** Características de base dos indivíduos estudados, comparando os grupos com e sem diabetes.

	Diabetes	Não-diabéticos	p
n	33	46	
Gênero masculino - n (%)	14 (42,4%)	10 (21,7%)	0,0813
Idade de recrutamento (anos)	43 [37 - 50]	34 [28 - 43]	0,0034
IMC Pré-operatório (kg/m <sup>2</sup> )	41,1 [36,4 - 43,4]	39 [36,2 - 42,1]	0,4236
Número de medicamentos anti-hipertensivos iniciais	0 [0 - 2]	0 [0 - 0]	0,0069
Custos dos medicamentos anti-hipertensivos iniciais (USD)	0 [0 - 21]	0 [0 - 0]	0,0037
Pressão sanguínea sistólica (mmHg)	120 [120 - 130]	120 [120 - 130]	0,4923
Pressão sanguínea diastólica (mmHg)	80 [80 - 90]	80 [80 - 88]	0,7556
Números de medicamentos antidiabéticos iniciais	0 [0 - 1]	0 [0 - 0]	0,0001
Custos dos medicamentos antidiabéticos iniciais (USD)	0 [0 - 11]	0 [0 - 0]	2,08E-05
Total de custo de medicamentos iniciais (USD)	0 [0 - 22]	0 [0 - 0]	2,08E-05
Glicemia de jejum pré-operatória (mg/dL)	116 [101 - 140]	92 [86 - 100.2]	9,20E-06
Hemoglobina A1c pré-operatória (%)	6,3 [5,9 - 6,9]	5,6 [5,1 - 6]	6,53E-05

Variáveis contínuas expressas em média±DP ou mediana [intervalo interquartil].

Variáveis categóricas expressas em número absoluto (%).

**Tabela 2.** Características de base dos indivíduos estudados, comparando os grupos com e sem hipertensão arterial.

	<b>Hipertensos</b>	<b>Não-hipertensos</b>	<b>p</b>
n	31	47	
Gênero masculino - n (%)	13 (41,9%)	11 (23,4%)	0,1316
Idade de recrutamento (anos)	46 [35 - 53]	34 [29 - 42]	0,0002
IMC Pré-operatório (kg/m <sup>2</sup> )	39,6 [36,2 – 43,9]	40,1 [36,9 – 42,3]	1
Número de medicamentos anti-hipertensivos iniciais	2 [1 - 3]	0 [0 - 0]	1,93E-11
Custos dos medicamentos anti-hipertensivos iniciais (USD)	15 [6 - 27]	0 [0 - 0]	3,33E-11
Pressão sanguínea sistólica (mmHg)	130 [120 - 130]	120 [120 - 120]	0,0002
Pressão sanguínea diastólica (mmHg)	80 [80 - 90]	80 [80 - 80]	0,0021
Números de medicamentos antidiabéticos iniciais	0 [0 - 1]	0 [0 - 0]	4,17E-05
Custos dos medicamentos antidiabéticos iniciais (USD)	0 [0 - 10]	0 [0 - 0]	0,0001
Total de custo de medicamentos iniciais (USD)	0 [0 - 19]	0 [0 - 0]	0,0001
Glicemia de jejum pré-operatória (mg/dL)	105 [93 - 138]	95 [86 - 105.5]	0,0045
Hemoglobina A1c pré-operatória (%)	6,4 [6 - 7]	5,7 [5,2 - 6]	0,0002

Variáveis contínuas expressas em média±DP ou mediana [intervalo interquartil].

Variáveis categóricas expressas em número absoluto (%).

**Tabela 3.** Diferenças entre o valor extremo pós-operatório e o valor de base nos parâmetros estudados, comparando-se os grupos com e sem diabetes.

	<b>Diabéticos</b>	<b>Não-diabéticos</b>	<b>p</b>
n	33	46	
IMC no acompanhamento (kg/m <sup>2</sup> )	-9,7 [-11,7 – -5,5]	-8,6 [-11,4 – -5,9]	0,5764
Número de medicamentos para hipertensão no seguimento	0 [-2 – 0]	0 [0 – 0]	0,0053
Pressão arterial sistólica no seguimento (mmHg)	-10 [-20 – 0]	-10 [-20 – 0]	0,6859
Pressão arterial diastólica no seguimento (mmHg)	-10 [-10 – 0]	-10 [-10 – 0]	0,7030
Número de medicamentos antidiabéticos no seguimento	0 [-1 – 0]	0 [0 – 0]	8,22E-05
Glicemia de jejum de acompanhamento (mg/dL)	-27 [-59 – -11]	-9 [-15 – -2]	0,0010
Acompanhamento Hemoglobina A1c (%)	-0,5 [-1,3 – -0,4]	-0,3 [-0,8 – 0]	0,0566
Variação de acompanhamento do custo da medicação para diabetes (USD)	0 [-11 – 0]	0 [0 – 0]	2,08E-05
Variação de acompanhamento do custo da medicação para hipertensão (USD)	0 [-21 – 0]	0 [0 – 0]	0,0035
Variação de acompanhamento do custo total da medicação (USD)	0 [-22 – 0]	0 [0 – 0]	2,08E-05

Valores delta expressando diferença entre o valor nadir pós-operatório e o valor basal, expressos em mediana [intervalo interquartil].

**Tabela 4.** Diferenças entre o valor extremo pós-operatório e o valor de base nos parâmetros estudados, comparando-se os grupos com e sem hipertensão arterial.

	<b>Hipertensos</b>	<b>Não hipertensos</b>	<b>p</b>
n	31	47	
IMC no acompanhamento (kg/m <sup>2</sup> )	-9,3 [-11,3 – -5,6]	-8,5 [-11,7 – -5,9]	0,8950
Número de medicamentos para hipertensão no seguimento	-2 [-3 – 0]	0 [0 – 0]	7,83E-11
Pressão arterial sistólica no seguimento (mmHg)	-10 [-20 – 0]	-10 [-20 – 0]	0,5129
Pressão arterial diastólica no seguimento (mmHg)	-10 [-10 – 0]	-10 [-10 – 0]	0,6662
Número de medicamentos antidiabéticos no seguimento	0 [-1 – 0]	0 [0 – 0]	3,31E-05
Glicemia de jejum de acompanhamento (mg/dL)	-20 [-54 – -10,2]	-9,5 [-21,5 – -2]	0,0025
Acompanhamento Hemoglobina A1c (%)	-0,9 [-1,6 – -0,5]	-0,3 [-0,7 – 0]	0,0009
Variação de acompanhamento do custo da medicação para diabetes (USD)	0 [-10 – 0]	0 [0 – 0]	0,0001
Variação de acompanhamento do custo da medicação para hipertensão (USD)	-11 [-27 – -4]	0 [0 – 0]	3,33E-11
Variação de acompanhamento do custo total da medicação (USD)	0 [-19 – 0]	0 [0 – 0]	0,0001

Valores delta expressando diferença entre o valor nadir pós-operatório e o valor basal, expressos em mediana [intervalo interquartil].

A tabela 5 demonstra a evolução dos parâmetros clínicos e laboratoriais, do custo mensal em anti-hipertensivos e antidiabéticos e do custo total com medicamentos no pré-operatório e nos meses 1, 3 e 6 após a cirurgia bariátrica. A média do peso no pré-operatório foi de  $113 \pm 23$  Kg e de  $79,9 \pm 15$  Kg no sexto mês ( $p= 5,18 \times 10^{-23}$ ), enquanto a média de IMC no pré-operatório foi de  $40,7 \pm 5,9$  Kg/m<sup>2</sup>, chegando a  $28,9 \pm 4,1$  Kg/m<sup>2</sup> no mês 6 ( $p=1,69 \times 10^{-39}$ ). O uso de medicamentos anti-hipertensivos e dos níveis pressóricos também caíram ao longo do seguimento. O número máximo de drogas anti-hipertensivas no pré-operatório foi de 5 drogas, chegando ao máximo de 1 droga no 3º mês e de 3 drogas no 6º mês ( $p=1,13 \times 10^{-5}$ ). O mesmo ocorreu com os níveis glicêmicos, com média da glicemia de jejum de  $111,2 \pm 59,5$  mg/dL e média de HbA1c de  $6,1 \pm 1,2$  % antes da cirurgia e média de glicemia de jejum de  $84,6 \pm 9,4$  mg/dL e de HbA1c de  $5,4 \pm 0,4$  % no sexto mês. Acompanhando a tendência de redução da glicemia, houve redução do número máximo de medicamentos antidiabéticos em uso, sendo o máximo de 3 drogas antes da cirurgia e máximo de 1 droga no sexto mês pós-operatório ( $p=0,0005$ ), bem como redução da proporção de pacientes em uso de antidiabéticos 15 (19%) no pré-operatório e 1 (1,3%) no pós-operatório,  $p=0,0002$ . Em relação ao custo, houve redução do custo mensal com anti-hipertensivos e antidiabéticos, isoladamente, e redução significativa do custo total ao longo do seguimento, máximo de 183,7 USD antes e 17,4 USD seis meses após a cirurgia bariátrica ( $p=0,00059$ ).

**Tabela 5.** Análise longitudinal dos parâmetros estudados por equações de estimação generalizadas.

	<b>Pré- operatório</b>	<b>1 mês de acompanhamento</b>	<b>3 meses de acompanhamento</b>	<b>6 meses de acompanhamento</b>	<b>P para tendência*</b>
Peso (kg)	113±23	102,1±18,8	91,1±18,2	79,9±15	5,18E-23
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	40,7±5,9	36,7±4,9	33,1±5,2	28,9±4,1	1,69E-39
Número de medicamentos para hipertensão	0 [0 - 5]	0 [0 - 2]	0 [0 - 1]	0 [0 - 3]	1,13E-05
Proporção em uso de medicação para hipertensão (%)	25 (31,6%)	8 (10,1%)	7 (8,9%)	7 (8,9%)	0,0003
Custo mensal de medicamentos para hipertensão (USD)	0 [0 – 241,2]	0 [0 – 38,5]	0 [0 – 44,9]	0 [0 – 16,8]	0,0057
Pressão arterial sistólica (mmHg)	126±15	120±9	118±13	116±10	4,09E-05
Pressão arterial diastólica (mmHg)	84±9	79±5	78±9	76±7	3,54E-06
Número de medicamentos antidiabéticos	0 [0 - 3]	0 [0 - 1]	0 [0 - 1]	0 [0 - 1]	0,0005
Proporção em uso de medicação antidiabética (%)	15 (19%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0,0002
Custo mensal de medicamentos antidiabéticos (USD)	0 [0 – 91,9]	0 [0 – 10,9]	0 [0 – 11,7]	0 [0 – 8,7]	0,0059
Custo total da medicação (USD)	0 [0 – 183,7]	0 [0 – 21,7]	0 [0 – 23,4]	0 [0 – 17,4]	0,0059
Glicemia de jejum (mg/dL)	111,2±59,5	92,3±16,5	86,9±14,3	84,6±9,4	0,0001
Hemoglobina a1c (%)	6,1±1,2	5,8±0,8	5,5±0,7	5,4±0,4	0,0003

Variáveis contínuas expressas em média±DP ou mediana [mínimo-máximo]. Variáveis categóricas expressas em número absoluto (%). \* valor p para tendência linear geral em equações de estimação generalizadas, empregando mês de observação como variável contínua.

## 6. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução do peso corporal, dos níveis pressóricos e dos parâmetros glicêmicos de 79 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, bem como avaliar o impacto do procedimento no custo e no tratamento farmacológico da hipertensão e do diabetes.

Nosso estudo indica que seis meses após a cirurgia bariátrica houve tendência de redução significativa do peso corporal, dos parâmetros glicêmicos, dos níveis pressóricos, do uso de medicamentos para controle de HAS e DM e do custo total com medicamentos.

Um dos fatores mais importantes para determinar a efetividade da cirurgia bariátrica e a resolução das comorbidades associadas é a perda de peso. Neste trabalho, a média do peso no pré-operatório foi de  $113 \pm 23$  Kg, alcançando média de  $79,9 \pm 15$  Kg no sexto mês do pós-operatório. A média de perda de peso costuma variar de 4,5 a 7 Kg por mês, assim, a média de perda de peso no sexto mês costuma ser de 27 a 36 Kg (TELEM, 2022). O *Swedish Obese Subjects Study Scientific Group* demonstrou que a perda percentual no sexto mês foi de aproximadamente 33%, alcançando perda máxima percentual de peso no primeiro ano pós-operatório ( $38 \pm 7$  Kg)(SJÖSTRÖM, 2004). Assim, a perda de peso na nossa amostra foi compatível com o esperado para os primeiros seis meses após a cirurgia.

No pré-operatório, o peso médio foi de  $113 \pm 23$  Kg x  $102,1 \pm 18,8$  Kg no primeiro mês pós-operatório. Assim como em outros estudos (CIANGURA, 2012; SALINARI, 2013) a melhora da glicemia também aconteceu precocemente (glicemia jejum no pré-operatório  $112,2 \pm 59,5$  mg/dL x  $92,3 \pm 16,5$  mg/dL no primeiro mês).

Diversos mecanismos têm sido implicados na melhora do controle glicêmico após a cirurgia bariátrica. A busca pela elucidação destes mecanismos vem a partir da observação de que o controle glicêmico começa a melhorar com poucos dias após a cirurgia, antes mesmo de uma redução expressiva do peso, levantando a hipótese de que outros mecanismos para além da perda de peso, exerçam um papel importante na melhora dos parâmetros metabólicos.

Dentre eles destacam-se o papel da via enterohepática. Estudos mostraram que pacientes submetidos à cirurgia bariátrica apresentaram aumento dos níveis de FGF19 e ácidos biliares. A hipótese seria de que esses ácidos biliares “limpos”, que

não se misturaram aos alimentos oriundos do estômago seriam mais bioativos e mais capazes de estimular a produção de FGF19 e de GLP-1. O FGF19 por sua vez aumenta a sensibilidade hepática à insulina e estimula a produção de ácidos biliares e o GLP-1 ressensibiliza as células-beta e aumenta a produção de insulina (ARGYROPOULOS, 2015).

As vias centrais que controlam o balanço energético também exercem papel importante no controle do diabetes. Os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica parecem ter as regiões cerebrais associadas à recompensa menos ativadas (MITHIEUX, 2014; SHIN, 2011).

A mudança na microbiota intestinal também têm sido objeto de estudo após a cirurgia bariátrica. Alguns trabalhos demonstraram mudanças em espécies de bactérias e sua correlação com fatores inflamatórios e metabólicos. Mais estudos ainda são necessários para elucidar se as alterações da microbiota precedem a remissão do diabetes ou são consequências das mudanças metabólicas decorrentes da cirurgia (ARGYROPOULOS, 2015).

Em relação ao controle glicêmico, o estado de balanço energético muito negativo no pós-operatório leva a longo prazo a uma melhora da sensibilidade insulínica. A redução da ingestão calórica sustentada parece estar relacionada à redução da fome e ao aumento da saciedade relacionada à distensão precoce do estômago com capacidade reduzida que envia sinais de saciedade através de vias vagais aferentes ou através da modulação das vias de sinalização da fome e saciedade em áreas subcorticais. Esta modulação envolve o aumento da secreção de peptídeos com glucagon-like peptide 1 (GLP-1), peptídeo YY (PYY) e oxintomodulina e a redução da secreção de hormônios orexígenos como a grelina (MIRAS, 2013).

A American Diabetes Association (ADA) define diabetes por glicemia de jejum maior que 126 mg/dL ou HbA1c > 6,5% e pré-diabetes como a condição que contempla o intervalo de glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL e HbA1c entre 5,7 e 6,4%. A remissão de diabetes é dividida em duas condições, a remissão parcial (glicemia de jejum 100-125 mg/dL e HbA1 < 6,5%) e a remissão completa (glicemia de jejum < 100 mg/dL e HbA1c < 5,6%) (BUSE, 2009). No sexto mês após a cirurgia, os pacientes alcançaram média de glicemia em níveis normais,  $84,6 \pm 9,4$  mg/dL. Entretanto, para que haja critério de remissão é necessário um mínimo de 12 meses após a cirurgia sem o uso de qualquer tratamento farmacológico para diabetes.

Considerando que o tempo máximo de seguimento foi de seis meses, não foi possível avaliar este desfecho no nosso trabalho.

Em relação a hipertensão, houve tendência de redução da pressão arterial durante o seguimento, com média da PAS no pré-operatório de  $126 \pm 15$  mmHg e de  $116 \pm 10$  mmHg 6 meses após a cirurgia ( $p=4,09 \times 10^{-5}$ ), o mesmo ocorreu com a PAD,  $84 \pm 9$  mmHg no pré-operatório e  $76 \pm 7$  mmHg ao final do estudo ( $p=3,54 \times 10^{-6}$ ). Apesar da tendência de redução significativa da pressão, quando comparamos os pacientes hipertensos e os pacientes não-hipertensos e os diabéticos e não-diabéticos, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de PAS e PAD. Uma explicação plausível seriam os níveis bem controlados da pressão arterial já no pré-operatório.

A perda de peso é a chave da melhora da hipertensão, entretanto, outros fatores parecem desempenhar papel importante na melhora dos níveis pressóricos. A redução da resposta inflamatória com a perda de peso parece melhorar a resistência insulínica que melhora a rigidez arterial e reduz a absorção de sódio, levando a normalização da PA. Ocorre também redução da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, participação dos hormônios do trato gastrointestinal como o PYY e GLP-1 que têm efeito diurético e natriurético no rim. Há ainda o papel das adipocinas e outras citocinas inflamatórias e da melhora de comorbidades que compartilham mecanismos fisiopatológicos com a hipertensão como a síndrome de apneia obstrutiva do sono. (CLIMENT, 2021).

Inúmeros estudos já mostraram a remissão ou melhora da hipertensão após a cirurgia bariátrica. (ADAMS, 2017; HALLERSUND, 2012; WILHELM, 2014). Um importante estudo brasileiro, o The GATEWAY trial, avaliou pacientes com IMC entre 30 e  $39,9 \text{ Kg/m}^2$  e hipertensos em uso de pelo menos 2 anti-hipertensivos em doses máximas ou mais de 2 drogas em dose moderada. Os indivíduos foram randomizados em dois grupos (by-pass gástrico e terapia farmacológica x terapia farmacológica). O desfecho primário foi redução de 30% no número total de anti-hipertensivos e manutenção de pressão arterial menor que  $140 \times 90$  mmHg em 12 meses após a cirurgia. O desfecho ocorreu em 83,7% dos pacientes no grupo da cirurgia e em 12,8% no grupo do tratamento farmacológico. Remissão da HAS foi definida como PA  $< 140 \times 90$  mmHg após 1 ano da cirurgia com suspensão de todas as medicações anti-hipertensivas, ocorrendo em aproximadamente 50% dos pacientes submetidos à

cirurgia. (SCHIAVON, 2018). Assim como no diabetes, a remissão da hipertensão no nosso estudo não pode ser avaliada pelo curto tempo de seguimento.

Houve uma tendência significativa de redução dos custos com medicamentos anti-hipertensivos, antidiabéticos e o custo total de ambos. Em relação ao custo total mensal com anti-hipertensivos e antidiabéticos, o custo máximo no pré-operatório foi de USD 183.7 caindo para USD 17.4 no sexto mês pós-operatório. Este dado é compatível com uma metanálise que demonstrou que a diferença média do custo das drogas entre o período pré e pós-operatório foi significativa. Os estudos mostraram uma redução média de  $49,8 \pm 24,2$  % no custo total com medicamentos durante um período de follow-up de 6 a 24 meses. (LOPES, 2015). Outros estudos demonstraram o efeito da bariátrica na redução dos custos em saúde a curto prazo, (PICOT, 2009; CREMIEUX, 2008) entretanto, um estudo por exemplo, demonstrou aumento nos custos (88,7%) após 6 anos de *follow-up* (NARBRO, 2002). Assim, o efeito a longo prazo sobre os custos é controverso e ainda é objeto de grande interesse.

Este trabalho possui limitações relacionadas a própria natureza de um estudo retrospectivo e unicêntrico. Outra limitação é o curto período de seguimento, não sendo possível determinar o impacto da cirurgia na remissão do diabetes e da hipertensão. Outro ponto importante foi a não discriminação do tempo de DM e do uso de insulina entre os pacientes diabéticos, não sendo possível correlacionar os resultados com os diferentes estágios de gravidade da doença.

Uma das vantagens deste estudo foi a avaliação de um número satisfatório de pacientes (79) submetidos à cirurgia bariátrica. Para além da avaliação do perfil metabólico e do controle da hipertensão, foi possível obter *insights* sobre o impacto da cirurgia bariátrica no custo com medicamentos para tratamento da hipertensão e do diabetes. Outros estudos clínicos randomizados com *follow-up* mais longo, incluindo análises de custos associadas ao seguimento e tratamento de complicações da cirurgia bariátrica são necessários para preencher as lacunas do conhecimento sobre o impacto financeiro da bariátrica sobre os cuidados em saúde a longo prazo.

## **7. CONCLUSÃO**

Os benefícios da cirurgia bariátrica vão além da perda de peso e podem levar à resolução de condições relacionadas à obesidade, como hipertensão e DM2. Os achados sugerem que, além da redução de peso, a cirurgia bariátrica é útil para melhorar o controle glicêmico e os níveis pressóricos. Além disso, a bariátrica parece promover a redução dos custos dos tratamentos farmacológicos para hipertensão e diabetes. Ensaios clínicos randomizados com tempo de seguimento maior são necessários para melhor avaliação do impacto da cirurgia bariátrica nos custos em saúde a longo prazo.



## REFERÊNCIAS

- ABDELBAKI, T. N. *et al.* Control of weight loss and diabetes after laparoscopic sleeve gastrectomy. **Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques**, v. 30, n. 4, pág. 383-388, 2020.
- ABESO, A. B. para E da O, Mancini MC. **Diretrizes brasileiras de obesidade**, p. 57-59, 2016.
- ADAMS, T.D, *et al.* Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. **N Engl J Med**. 2017;377:1143 –1155.
- ALLS L, *et al*, ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient. **Surg Obes Relat Dis**. 2008; 4(5 Suppl):S73-108.
- ALKHARO U.F *et al.* Long-Term Effects of the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Captopril on Metabolic Control in Non–Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **American journal of hypertension**, v. 6, n. 5\_Pt\_1, p. 337-343, 1993.
- Association American Diabetes. Clinical Practice Recommendations 2015. **Diabetes Care**. 2015; 38 Suppl 1:S20-30.
- ARBE, G; PASTOR I; FRANCO, J. Aproximação diagnóstica y terapêutica de las crisis hipertensivas. **Medicina Clínica**, v. 150, n. 8, p. 317-322, 2018.
- ARGYROPOULOS, G. Bariatric surgery: prevalence, predictors, and mechanisms of diabetes remission. **Current Diabetes Reports**. 2015 Apr;15(4):15.
- BYINGTON, R.P; GOFF D.C; Bigger JT . Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. **N Engl J Med**. 2008;358(24):2545-59.
- BACCHI, R; BACCHI, K. Cirurgia bariátrica: Aspectos clínicos e nutricionais. **motricidade**, v. 8, n. 2, p. 89-94, 2012.
- BARROS, L; *et al.* Avaliação dos resultados da cirurgia bariátrica. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 36, n. 1, p. 21-27, 2015.
- BARROW, C.; Roux-en-v gastruc bypiclss for morbid obesity. **AORN J**. 2002;76:(590)593–604.
- BJORNSTAD, P. NEHUS, E. VAN, R, Daniel. Bariatric surgery and kidney disease outcomes in severely obese youth. In: **Seminars in pediatric surgery**. WB Saunders, 2020. p. 150883.
- BOWLES, N. P. *et al.* Chronotherapy for hypertension. **Current hypertension reports**, v. 20, n. 11, p. 1-24, 2018.

BRENNER, B. M. *et al.* The losartan renal protection study—rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 1, n. 4, p. 328-335, 2000.

BROWN, E *et al.* Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. **Obesity Reviews**, v. 20, n. 6, p. 816-828, 2019.

ROSA, B *et al.* Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. **Frontiers in physiology**, v. 3, p. 284, 2012.

BUSE, J.B, *et al.* How do we define cure of diabetes, **Diabetes Care**. 2009 Nov ;32(11):2133-5.

CAMARGO, B. DISRUPTORES ENDÓCRINOS E OBESIDADE. **Revista Abeso: Evidências em Obesidade e Síndrome Metabólica**, número 102, p. 16 a 18, janeiro/fevereiro 2020.

CEFALU, W. T *et al.* Dapaglifozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. **Diabetes Care**. 2015;38(7):1218-27.

CENEVIVA, R *et al.* Cirurgia bariátrica e apneia do sono. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 39, n. 2, p. 236-245, 2006.

CHAMBERLAIN, J.J. *et al.* Pharmacological therapy for type 2 diabetes: synopsis of the 2017 American **Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes**. **Ann Intern Med**. 2017;166(8):572-8.

CHIASSON, J.L.*et al.* Acarbose for prevention of type 2 diabetes: the STOPNIDDM randomized trial. **Lancet**. 2002;359(9323):2072-7.

CIANGURA, C, Corigliano, N. Obesity surgery and its adverse effects. **Rev Med Interne**. 2012; 33(6):318–27. doi:10.1016/j.revmed.2011. 12.008.

CLIMENT, E, *et al.* Bariatric Surgery and Hypertension. **J Clin Med**. 2021 Sep 7;10(18):4049.

COULTER, A. A, REBELLO, C.J, GREENWAY, F. L. Agentes de ação central para a obesidade: passado, presente e futuro. **Drogas**, v. 78, n. 11, pág. 1113-1132, 2018.

CREMIEUX PY, BUCHWALD H, SHIKORA SA. A study on the economic impact of bariatric surgery. **Am J Manag Care** 2008; 14:589.

CUSI K, DeFronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effects. **Diabetic Rev.** 1998;6(2):89-130.

**DE OBESIDADE, Diretrizes Brasileiras.** Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. (2019-2020).

DOMINGUETI, C, P et al. **Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications.** Journal of Diabetes and its Complications, v. 30, n. 4, p. 738-745, 2016.

EPSTEIN, M; SOWERS, J. R. Diabetes mellitus and hypertension. **Hypertension**, v. 19, n. 5, p. 403-418, 1992.

FARIA, A. N. et al. Tratamento de diabetes e hipertensão no paciente obeso. **Arq. Bras Endocrinol Metab**, v. 46, n. 2, p. 137-42, 2002.

FILHO R, *et al.* Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes** (2022).

GARBER, A.J, *et al.* AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. **Endocr Pract.** 2013;19(2):327-36.

HALLERSUND, P, *et al.* Gastric bypass surgery is followed by lowered blood pressure and increased diuresis: long term results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. **PLoS One.** 2012;7:e49696.

HANEFELD, M, *et al.* **Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies.** Eur Heart J. 2004;25(1):10-6.

HANSSON, L, *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. **Lancet** 1998;351:1755-62.

HOERGER, T.J. Economics and Policy in Bariatric Surgery. **Current diabetes reports**, v. 19, n. 6, p. 1-6, 2019.

JENSEN, M.D. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** , v. 93, n. 11\_suplemento\_ p. s57-s63, 2008.

JONES, Jr KB. Bariatric surgery--where do we go from here. **International surgery**, v. 89, n. 1, p. 51-57, 2004.

KAPELUTO, J, TCHERNOF, A, BIERTHO, L. Surgery for diabetes: clinical and mechanistic aspects. **Jornal canadense de diabetes**, v. 41, n. 4, pág. 392-400, 2017.

KHURSHEED, R *et al.* **Estratégias de tratamento contra o diabetes: Sucesso até agora e desafios futuros.** *Jornal Europeu de Farmacologia*, v. 862, p. 172625, 2019.

KIRWAN, John P. *et al.* Bariatric surgery in obese patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 39, n. 6, p. 941-948, 2016

KOFOED KJÆR, L *et al.* Urinary nucleic acid oxidation product levels show differential associations with pharmacological treatment in patients with type 2 diabetes. **Free radical research**, v. 53, n. 6, p. 694-703, 2019.

LEITER, L.A, *et al.* Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. **Diabetes Care**. 2015;38(6):1145-53.

LERARIO, A.C, *et al.* Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society. **Diabetology & Metabolic Syndrome**. 2010;2:35.

LOPES, E.C, *et al* Stein AT. Is Bariatric Surgery Effective in Reducing Comorbidities and Drug Costs? A Systematic Review and Meta-Analysis. **Obes Surg**. 2015 Sep;25(9):1741-9.

LOUTRADIS, C, SARAFIDIS, P. Farmacoterapias da hipertensão em pacientes com doença renal crônica pré-diálise. **Opinião de especialista em farmacoterapias**, v. 21, n. 10, pág. 1201-1217, 2020.

MIRAS, A.D, Roux C.W. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;10(10):575-84. doi: 10.1038/nrgastro.2013.119.

MITHIEUX G. Crosstalk between gastrointestinal neurons and the brain in the control of food intake. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 2014;28(5):739–44.

NARBRO K, AGREN G, JONSSON E. Costes farmacéuticos en obesos: comparación con una muestra poblacional seleccionada aleatoriamente y cambios a largo plazo tras tratamiento convencional y quirúrgico: estudio de intervención SOS . **Arch Intern Med**. 2002;162(18):2061–9.

MARIE, N.G, *et al.* Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The lancet**, v. 384, n. 9945, pág. 766-781, 2014.

O'DOHERTY, B. **An open comparative study of azithromycin versus cefaclor in the treatment of patients with upper respiratory tract infections.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 37, n. suppl\_C, p. 71-81, 1996

OLIVEIRA J, MILECH A. Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar. São Paulo: **Atheneu**; 2004.

ONDIMU, D, KIKUVI, G, OTIENO, W. **Risk factors for hypertension among young adults** (18-35) years attending in Tenwek Mission Hospital, Bomet County, Kenya in 2018. *The Pan African Medical Journal*, v. 33, 2019.

PAREJA, J,PILLA, V, NETO, B. Mecanismos de funcionamento das cirurgias anti-obesidade. *Einstein*, v. 3, n. 4, p. 120-124, 2006.

PARKES E. Nutritional management of patients after bariatric surgery. *Am J Med Sci*. 2006; 331(4):207-13.

PEETERS A, *et al*. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138:24-32.

PICOT J, JONES J, COLQUITT J . 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.

PLAVINIK, F. *et al*. Hypokalemia, glucose intolerance, and hyperinsulinemia during diuretic therapy. *Hypertension*, v. 19, n. 2\_supplement, p. II26, 1992.

REGAZZI, R. MicroRNAs: novos biomarcadores e alvos terapêuticos promissores da doença renal do diabetes. *Opinião de especialista sobre alvos terapêuticos*, v. 22, n. 2, pág. 153-160, 2018.

ROSSI, G. *et al*. **Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension.** *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 1-14LAH, Mohammed *et al*. **New insights on obesity and diabetes from gut microbiome alterations in Egyptian adults.** *Omics: a journal of integrative biology*, v. 23, n. 10, p. 477-485, 2019.

SALINARI, S, BERTUZZI, A, GUIDONE, C. Insulin sensitivity and secretion changes after gastric bypass in normotolerant and diabetic obese subjects. *Ann Surg*. 2013; 257(3):462–8.

SALVETTI, M, *et al*. Hypertension Urgencies and Emergencies: The GEAR Project. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, v. 27, n. 2, p. 129-132, 2020.

SARZANI, R, *et al*. Cardiopatia hipertensiva e obesidade: uma complexa interação entre fatores hemodinâmicos e não hemodinâmicos. *Hipertensão Arterial e Prevenção Cardiovascular*, v. 21, n. 2, pág. 81-87, 2014.

SCALA, L, MAGALHÃES, L, MACHADO, A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. 2015.

SCHIAVON, C, *et al.* Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension the GATEWAY randomized trial (gastric bypass to treat obese patients with steady hypertension). **Circulation** 2018, 137, 1132–1142.

SCHMIDT, A.M. Highlighting diabetes mellitus: The epidemic continues. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 38, n. 1, p. e1-e8, 2018.

SERAVALLE, G, GRASSI, G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity and metabolic syndrome. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention**, v. 23, n. 3, p. 175-179, 2016.

SHIN, A, Berthoud, H. Food reward functions as affected by obesity and bariatric surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35 Suppl 3:S40– 4.

SILVEIRA-JUNIOR, Sergio *et al.* Nutritional repercussions in patients submitted to bariatric surgery. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 28, n. 1, p. 48-52, 2015.

SJÖSTRÖM, L, *et al.* Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. **N Engl J Med**. 2004 Dec 23;351(26):2683-93.

SLATER, G, *et al.* **Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery**. *J Gastrointest Surg*. 2004; 8(1):48-55.

TELEM D, GREENSTEIN A, WOLFE B; Outcomes of bariatric surgery. In: Jones D), ed *UpToDate*. **Waltham, Mass.**: UpToDate, 2022.

TSIOUFIS, C, THOMOPOULOS, C. Combination drug treatment in hypertension. **Pharmacological research**, v. 125, p. 266-271, 2017.

UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). **BMJ** 1998;317:713-20.

WIJAYANTI N, Katz N, Immenschuh S. Biology of heme in health and disease. **Curr Med Chem**. 2004;11(8):981-6.

WILHELM S.M, Young J, Kale-Pradhan PB. Effect of bariatric surgery on hypertension: a meta-analysis. **Ann Pharmacother**. 2014;48:674–682.

WILSON, P, *et al.* Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. **Arch Intern Med** 2002;162:1867-1872.

World Health Organization. Obesity 2008. Available at: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>

YUMUK V, *et al.* Grupo de trabalho de gestão da obesidade da Associação Europeia para o Estudo da Obesidade. Diretrizes europeias para o tratamento da obesidade em adultos. **Obes Facts**. 2015; 8 (6): 402 – 24

ZANELLA, M.T *et al.* Comparative effects of captopril and chlorthalidone on glucose tolerance and insulin levels essential hypertensive. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 67, n. 1, p. 47-52, 1996.

ZHENG, Y, LEY, S, HU, F. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 88, 2018.

ZIMMET, Paul *et al.* Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 12, n. 10, p. 616, 2016.

**ANEXO A: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO**

**From:** Susan Lane onbehalf@manuscriptcentral.com  
**Subject:** Manuscript submitted - DOM-22-0275-OP, Cost-effectiveness of bariatric surgery in the treatment of hypertension and diabetes  
**Date:** 17 March 2022 16:21  
**To:** fernando.giuffrida@me.com  
**Cc:** cleiabmoura@hotmail.com, peixoto\_renata@yahoo.com.br, marciocafe@institutomarciocafe.com.br, fernando.giuffrida@me.com



Dear Prof. Fernando Giuffrida

Thank you very much for submitting your manuscript to this journal. Diabetes, Obesity and Metabolism is primarily a journal of pharmacology and therapeutics, and the impact factor is now 6.715.

We have assigned a reference number to the manuscript, shown above, which you should cite in all future correspondence with the Editorial Office and the Publishing Department.

Your manuscript has been sent to an Editor who will make an initial assessment of whether the paper falls within the scope of the journal and whether the paper is likely to be competitive. Currently DOM can only accept 15-20% of submissions.

The editor will invite two or more independent reviewers to provide detailed peer review comments, and to provide the editor with their assessment of the quality, originality and impact of your research. You will be contacted again as soon as their reports have been received.

We are trying very hard to ensure timely completion of the peer review process. We endeavour to contact our authors with an initial editorial decision, enclosing referees' comments, within 40 days of submission (for 75% of papers we are currently making first decisions within 30 days).

This journal offers a number of license options for published papers; information about this is available here: <https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/licensing/index.html>. The submitting author has confirmed that all co-authors have the necessary rights to grant in the submission, including in light of each co-author's funder policies. If any author's funder has a policy that restricts which kinds of license they can sign, for example if the funder is a member of Coalition S, please make sure the submitting author is aware.

We are pleased that you have decided to submit your work to Diabetes, Obesity and Metabolism. If you have any questions about the handling of your manuscript, please feel free to contact the Editorial Assistant, [susan.lane@nottingham.ac.uk](mailto:susan.lane@nottingham.ac.uk).

Yours sincerely

Richard Donnelly  
Editor  
Diabetes, Obesity and Metabolism

**ANEXO B: ARTIGO SUBMETIDO**

**Cost-effectiveness of bariatric surgery in the treatment of hypertension  
and diabetes**

Dacicleia Barbosa Moura<sup>a</sup>, Renata Peixoto-Barbosa<sup>a,b</sup>, Marcio Café<sup>c</sup>, Fernando  
M. A. Giuffrida<sup>a,b,\*</sup>.

<sup>a</sup>Universidade do Estado da Bahia - UNEB, Departamento de Ciências da Vida.  
Salvador - BA, Brazil.

<sup>b</sup>Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Disciplina de Endocrinologia.  
São Paulo - SP, Brazil.

<sup>c</sup>IMC Obesity Center, Hospital Aliança, Salvador-BA, Brazil.

\*Corresponding author: Fernando M. A. Giuffrida

Fernando M. A. Giuffrida, MD, PhD

Universidade do Estado da Bahia - Departamento de Ciências da Vida

Rua Silveira Martins, 2555, Cabula. Salvador-BA. CEP: 41.150-000.

Phone/fax: +55 71 3117 2339

e-mail: [fgiuffrida@uneb.br](mailto:fgiuffrida@uneb.br)

Word count: 2144 / Tables: 5

## ABSTRACT

**Background:** Obesity is a worldwide public health problem, with large impact on healthcare costs. Bariatric surgery is an efficient treatment to obtain sustained weight loss, but its impacts on long-term costs are still controversial.

**Objectives:** to assess utilization and cost of medication for diabetes and hypertension before and after bariatric surgery.

**Methods:** medical records of 79 individuals undergoing Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) were studied longitudinally. Number of medications used, percentage of individuals on medication, and cost of medication were assessed at baseline and 1, 3, and 6 months after surgery. Longitudinal analyses was carried out by Generalized Estimating Equations.

**Results:** at baseline, individuals with diabetes used more medications (median[interquartile range] 0[0-1] versus 0[0-0],  $p=0.0001$ ), and had higher cost (0[0-11] versus 0[0-0] USD,  $p=2.08 \times 10^{-5}$ ) than individuals without diabetes. The same pattern was seen comparing individuals with and without hypertension. Similar findings were seen in post-operative variation for the same parameters. Difference between post-operative and baseline cost with medication was 0 [-19 – 0] in individuals with diabetes versus 0 [0 – 0] in those without,  $p=0.0001$ . In longitudinal analysis, total cost with medication in USD was 0 [0 – 183.7] at baseline, 0 [0 – 21.7] at 1 month, 0 [0 – 23.4] at 3 months, and 0 [0 – 17.4] at 6 months (values expressed in median [minimum – maximum],  $p$ -value for trend 0.0059)

**Conclusions:** bariatric surgery seems to be associated with lowering costs in the post-operative period, regarding medical treatment of hypertension and diabetes.

**Key words:** obesity; bariatric surgery; cost-effectiveness; diabetes; hypertension

## INTRODUCTION

Obesity is a global public health problem. Prevalence has been increasing steeply in the last decades. Obesity defined by a body mass index (BMI) above 30 kg/m<sup>2</sup> is seen more than 10% of the world's adult population (1). Obesity is known to increase morbidity and mortality, especially due to metabolic disorders such as diabetes, hypertension, dyslipidemia, and cardiovascular disease.

Both obesity itself and associated comorbidities can have considerable impact on healthcare costs. Costs of obesity-related care can reach 10-digit sums per year country-wide and 6-digit sums in one individual's lifespan, considering costs in US dollars (2). Obesity can drive costs up in different categories of care: inpatient, outpatient, and prescription drugs.

Around one percent of the world's population has a BMI of 40 kg/m<sup>2</sup> or greater, characterizing thus severe forms of obesity (1). Since clinical success of medical treatment is limited in those cases, bariatric surgical procedures have been developed as an efficient and safe treatment for obesity and associated comorbidities (3). Among these procedures, Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) is the most widely performed in the majority of countries (4,5).

Bariatric surgery promotes amelioration or resolution of comorbidities additionally to weight loss. Besides, it shows effects on the pharmacokinetics of medications, which can lead to changes in pharmacotherapy such as dose reduction or discontinuation. Some studies have demonstrated reduction in dose of medications used to treat metabolic disorders after bariatric surgery (6). This can have direct implications on cost of outpatient care. This study aims to assess

utilization and cost of medication for hypertension and diabetes after bariatric surgery.

## METHODS

A database of medical records of 79 subjects who underwent bariatric surgery (Roux-en-Y Gastric Bypass – RYGB) has been studied retrospectively. Recruitment strategy has been previously described (7). In brief, patients older than 18 years, with complete follow-up for at least 6 months, and with a pre-operative body mass index (BMI)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> in the presence of significant comorbidities or BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> regardless of the presence of associated disease have been included. The following clinical and laboratory parameters were analyzed in 4 time points (preoperative and 1, 3 and 6 months after surgery): weight, BMI, blood pressure, fasting plasma glucose (FPG), hemoglobin A1c (HbA1c), monthly cost of diabetes medication, number and percentage of individuals taking diabetes medications, monthly cost of hypertension medication, number and percentage of individuals taking hypertension medication, and total cost of medication (encompassing diabetes and hypertension).

The database used for this analysis was part of studies previously approved by the Ethics and Research Committee of one of the proposing institutions (under numbers 52923212.5.0000.5032 and 62430116.3.0000.50320).

Baseline characteristics were expressed in median and interquartile intervals or mean and SD (for continuous variables, depending on distribution) and absolute number and percentages (for categorical variables). Subjects have been divided into two groups regarding presence of hypertension and the same analyses were made dividing patients into two groups regarding presence of diabetes. Continuous variables have been compared between groups with Mann-

Whitney's U-test or Student's t-test (according to distribution) and categorical variables were compared employing Fisher's exact test. Follow-up characteristics are expressed in delta from baseline (subtracting baseline values from the most extreme post-operative value, either peak or nadir) and analyzed by the same tests. Effects of follow-up time on all variables (both continuous and categorical) were analyzed by Generalized Estimating Equations (GEEs). Post-operative time points were employed as continuous variables in the model, so a single p-value for trend was obtained. Since no multiple comparisons were performed, a p-value of 0.05 was set as the significance threshold for all analyses. All statistical analyses have been performed with R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Sciences, Vienna, Austria).

## RESULTS

Baseline characteristics according to the presence of diabetes are shown in Table 1. Individuals with diabetes had higher FPG and HbA1c, as expected. Besides, this group was also higher in age and all parameters concerning cost and use of medication.

Table 2 shows baseline characteristics according to the presence of hypertension. Besides showing higher values of SBP and DBP, as expected, the group with hypertension showed higher age, glycemic parameters and also all variables regarding use and cost of medication.

Table 3 shows variation of parameters from baseline from the most extreme post-operative value, according to the presence of diabetes. Deltas of all variables regarding number and cost of medications were significantly different in the group with diabetes. The same pattern was seen in Table 4, when patients were divided into groups regarding presence of hypertension.

Longitudinal analyses are shown in Table 5. As expected after bariatric surgery, a strongly significant trend was seen in post-operative drops in weight and BMI. Significant decrease in SBP and DBP was also seen, as well as in number of hypertension medications, proportion using hypertension medication, and monthly cost of hypertension medication. In parameters associated with diabetes a similar pattern was seen. A significant downward trend was seen in FPG and HbA1c. Number of diabetes medications, proportion using diabetes medication, and monthly cost of diabetes medication all showed significant decreasing trends. The same was seen with total medication cost.

## DISCUSSION

This study aimed to assess the impact of bariatric surgery on the cost of hypertension and diabetes treatment in 79 individuals undergoing RYGB, as well as to verify the effects of surgery on blood pressure and glucose levels. Our report shows a significant trend for reduction in body weight, glycemic parameters, blood pressure, use of hypertension and diabetes medication, and total cost of pharmacological treatment.

One of the most important parameters to ascertain effectiveness of bariatric surgery and comorbidity resolution is weight loss. Pre-operative mean weight was 113 kg, reaching 79.9 kg in the 6<sup>th</sup> month. Average weight loss usually varies from 4.5 to 7 kg per month, therefore weight loss in the 6<sup>th</sup> month is around 27 to 36 kg. The *Swedish Obese Subjects Study Scientific Group* demonstrated an approximate 33% weight loss in the 6th month, reaching maximum weight reduction at 1 year post-operatively (38 kg) (8). Thus, weight loss demonstrated in our report was similar to the amount expect for the first six months after surgery.

Before surgery, average weight was 113 kg, compared to 102.1 kg in the first month. Comparably to other studies, blood glucose followed suit in showing early decrease at the first month ( $92.3 \pm 16.5$  mg/dL in the first month, compared to  $112.2 \pm 59.5$  mg/dL at baseline) (9).

Several mechanisms have been implicated in glucose metabolism improvement after RYGB. The search for clarification of those mechanisms comes from the observation of blood glucose improvement just a few days after surgery, even before any significant weight loss, raising the hypothesis that other mechanisms besides weight loss play an important role in this metabolic change. Among them, the entero-hepatic pathway can be singled out. RYGB has been

demonstrated to increase levels of fibroblast growth factor-19 (FGF-19) and biliary salts. The working hypothesis is that “clean” biliary salts (i.e., those that don’t mix with gastric content due to the by-pass) would be biologically more active and therefore capable of stimulating production of FGF-19 and IGF-1. FGF-19, in turn, increases hepatic insulin sensitivity and increases biliary acid production. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) sensitizes beta-cells and increases insulin production (10).

Central pathways controlling energetic balance also play an important role on diabetes control. Patients undergoing RYGB seem to have less active reward-associated brain regions (11,12).

Changes in gut microbiota have also been intensively studied in bariatric surgery. Some publications demonstrate changes in bacteria species and their correlation with inflammatory and metabolic factors. Further studies are necessary to clarify whether microbiota changes precede diabetes remission or are just a consequence of metabolic change promoted by surgery (10).

Regarding glucose control, negative energy balance after surgery leads to improved insulin sensitivity. Sustained caloric restriction seems to be associated to decreased hunger and increased satiety related to early distention of the reduced stomach, which in turn sends satiety signals through afferent vagal pathways or through modulation of satiety and hunger pathways in subcortical areas. This modulation involves increased secretion of peptides such as GLP-1, peptide YY (PYY) and oxyntomodulin, as well as decreased secretion of orexigenic peptides such as ghrelin (13).

The American Diabetes Association (ADA) defines diabetes as fasting plasma glucose (FPG) equal or higher than 126 mg/dL or HbA1c  $\geq$  6.5%, whereas prediabetes is defined by the interval comprising FPG between 100 and 125 mg/dL or HbA1c from 5.7 to 6.4%. Diabetes remission is broken down into two conditions: partial remission (FPG 100-125 mg/dL and HbA1c  $<$  6.5%) and complete remission (FPG  $<$  100 mg/dL and HbA1c  $<$  5.7%) (14). In the 6<sup>th</sup> month after surgery, our sample showed average FPG in normal levels ( $84.6 \pm 9.4$  mg/dL). Nevertheless, in order to fulfill the remission criterion, a minimum of 12 months of post-operative follow-up without anti-diabetic medications would be necessary. Considering our follow-up time of 6 months, it was not possible to adequately assess this outcome in our paper.

Regarding hypertension, there was a significant trend for decrease in blood pressure (BP) values, with average systolic BP (SBP)  $126 \pm 15$  mmHg at baseline and  $116 \pm 10$  mmHg after 6 months ( $p=4.09 \times 10^{-5}$ ). The same was seen with diastolic BP (DBP),  $84 \pm 9$  mmHg at baseline and  $76 \pm 7$  mmHg at 6 months ( $p=3.54 \times 10^{-6}$ ). Despite the significant trend for reduction of BP, there were no statistically significant differences in SBP and DBP means, when comparing either patients with and without diabetes or patients with or without hypertension at baseline. One possible explanation for this finding is that BP was well-controlled already at baseline.

Weight loss plays a key role in the improvement of hypertension. Other factors seem also to play a role, though. Reduction in inflammatory response with weight loss improves insulin sensitivity, which in turn improves arterial stiffness and reduces sodium absorption, leading to better BP levels. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system is also reduced. Besides, gastrointestinal

hormones such as PYY and GLP-1 may have diuretic and natriuretic effects on the kidney. Furthermore, adipokines and other inflammatory cytokines share pathophysiological mechanisms with hypertension and other associated disorders such as sleep apnea (15).

Several studies have shown remission or improvement of hypertension after bariatric surgery (16–18). The *GATEWAY* trial studied patients with BMI between 30 and 39.9 kg/m<sup>2</sup> and hypertension treated with at least 2 drugs in maximum dosage or more than 2 drugs in moderate doses. They were randomized in two groups (RYGB plus pharmacological therapy versus pharmacological therapy alone). Primary outcome was a 30% reduction in total number of anti-hypertensive medications and maintaining BP lower than 140 x 90 mmHg during a 12-month follow-up. The outcome was seen in 83.7% of the surgery group and 12.8% of the medical treatment group. Remission of hypertension was defined as BP below 140 x 90 mmHg without any medication one year after surgery, occurring in approximately 50% of surgical patients (19). Therefore, similarly to diabetes, hypertension remission could not be evaluated in our study due to the shorter follow-up time.

There was a significant trend in reduction of cost of anti-diabetic treatment, cost of hypertension treatment, and total cost of both. Regarding total cost, maximum value was USD 183.7 at baseline, dropping to USD 17.4 in the 6<sup>th</sup> month. This finding is similar to a meta-analysis demonstrating a significant difference between baseline and 6-month cost. On average, reduction in cost of medication was  $49.8 \pm 24.2$  %, during follow-up periods ranging from 6 to 24 months (20). Other studies showed an effect of bariatric surgery on short-term cost reduction (21), although one study demonstrated a raise in costs (88.7%)

after a 6-year follow-up period (22). Thus, effect on long-term costs is controversial and still a topic of interest.

This article shows limitations inherent to its retrospective and unicentric design. Another limitation is the short follow-up time, rendering us unable to determine the role of surgery on remission of diabetes and hypertension. A further important point was missing data about diabetes duration, hindering any inference about severity of the disease.

One strength of our study was the robust sample of 79 individuals who underwent bariatric surgery. Besides approaching diabetes and hypertension control, we could obtain insight on the impact of bariatric surgery on cost of medical treatment of those two conditions. Further trials with randomized design, longer follow-up, and including analysis of costs related to surgical complications are necessary to fill in the knowledge gaps about the impact of bariatric surgery on long-term healthcare.

Concluding, benefits of bariatric surgery go beyond weight loss, having the potential to resolve conditions related to obesity such as hypertension and type 2 diabetes. Our findings suggest that, besides weight reduction, bariatric surgery improved glucose and blood pressure levels. Moreover, RYGB seems to promote reduction in the cost of medical treatment for both conditions. Further studies are necessary to completely elucidate these points.

**Table 1.** Comparison of baseline characteristics between patients with and without diabetes.

	<b>Diabetes</b>	<b>No diabetes</b>	<b>p-value</b>
n	33	46	
Male gender - n (%)	14 (42.4%)	10 (21.7%)	0.0813
Age at recruitment (years)	43 [37 - 50]	34 [28 - 43]	0.0034
Preoperative BMI (kg/m <sup>2</sup> )	41.1 [36.4 - 43.4]	39 [36.2 - 42.1]	0.4236
Number of hypertension medications at baseline	0 [0 - 2]	0 [0 - 0]	0.0069
Monthly cost of hypertension medications at baseline (USD)	0 [0 - 21]	0 [0 - 0]	0.0037
Systolic blood pressure (mmHg)	120 [120 - 130]	120 [120 - 130]	0.4923
Diastolic blood pressure (mmHg)	80 [80 - 90]	80 [80 - 88]	0.7556
Number of anti-diabetic medications at baseline	0 [0 - 1]	0 [0 - 0]	0.0001
Monthly cost of anti-diabetic medications at baseline (USD)	0 [0 - 11]	0 [0 - 0]	2.08E-05
Total medication cost at baseline (USD)	0 [0 - 22]	0 [0 - 0]	2.08E-05
Preoperative fasting glucose (mg/dL)	116 [101 - 140]	92 [86 - 100.2]	9.20E-06
Preoperative Hemoglobin A1c (%)	6.3 [5.9 - 6.9]	5.6 [5.1 - 6]	6.53E-05

Continuous variables expressed in mean±SD or median [interquartile range]. Categorical variables expressed in absolute number (%).

**Table 2.** Comparison of baseline characteristics between patients with and without hypertension.

	Hypertension	No hypertension	p-value
n	31	47	
Male gender - n (%)	13 (41.9%)	11 (23.4%)	0.1316
Age at recruitment (years)	46 [35 - 53]	34 [29 - 42]	0.0002
Preoperative BMI (kg/m <sup>2</sup> )	39.6 [36.2 - 43.9]	40.1 [36.9 - 42.3]	1
Number of hypertension medications at baseline	2 [1 - 3]	0 [0 - 0]	1.93E-11
Monthly cost of hypertension medications at baseline (USD)	15 [6 - 27]	0 [0 - 0]	3.33E-11
Systolic blood pressure (mmHg)	130 [120 - 130]	120 [120 - 120]	0.0002
Diastolic blood pressure (mmHg)	80 [80 - 90]	80 [80 - 80]	0.0021
Number of anti-diabetic medications at baseline	0 [0 - 1]	0 [0 - 0]	4.17E-05
Monthly cost of anti-diabetic medications at baseline (USD)	0 [0 - 10]	0 [0 - 0]	0.0001
Total medication cost at baseline (USD)	0 [0 - 19]	0 [0 - 0]	0.0001
Preoperative fasting glucose (mg/dL)	105 [93 - 138]	95 [86 - 105.5]	0.0045
Preoperative Hemoglobin A1c (%)	6.4 [6 - 7]	5.7 [5.2 - 6]	0.0002

Continuous variables expressed in mean±SD or median [interquartile range]. Categorical variables expressed in absolute number (%).

**Table 3.** Comparison of follow-up characteristics between patients with and without diabetes

	<b>Diabetes</b>	<b>No diabetes</b>	<b>p-value</b>
n	33	46	
BMI at follow-up (kg/m <sup>2</sup> )	-9.7 [-11.7 - -5.5]	-8.6 [-11.4 - -5.9]	0.5764
Number of hypertension medications at follow-up	0 [-2 - 0]	0 [0 - 0]	0.0053
Systolic blood pressure at follow-up (mmHg)	-10 [-20 - 0]	-10 [-20 - 0]	0.6859
Diastolic blood pressure at follow-up (mmHg)	-10 [-10 - 0]	-10 [-10 - 0]	0.7030
Number of anti-diabetic medications at follow-up	0 [-1 - 0]	0 [0 - 0]	8.22E-05
Follow-up fasting glucose (mg/dL)	-27 [-59 - -11]	-9 [-15 - -2]	0.0010
Follow-up Hemoglobin A1c (%)	-0.5 [-1.3 - -0.4]	-0.3 [-0.8 - 0]	0.0566
Follow-up variation of diabetes medication cost (USD)	0 [-11 - 0]	0 [0 - 0]	2.08E-05
Follow-up variation of hypertension medication cost (USD)	0 [-21 - 0]	0 [0 - 0]	0.0035
Follow-up variation of total medication cost (USD)	0 [-22 - 0]	0 [0 - 0]	2.08E-05

Delta values expressing difference between nadir postoperative value and baseline value, expressed in median [interquartile range].

**Table 4.** Comparison of follow-up characteristics between patients with and without hypertension.

	Hypertension	No hypertension	p-value
n	31	47	
BMI at follow-up (kg/m <sup>2</sup> )	-9.3 [-11.3 - -5.6]	-8.5 [-11.7 - -5.9]	0.8950
Number of hypertension medications at follow-up	-2 [-3 - 0]	0 [0 - 0]	7.83E-11
Systolic blood pressure at follow-up (mmHg)	-10 [-20 - 0]	-10 [-20 - 0]	0.5129
Diastolic blood pressure at follow-up (mmHg)	-10 [-10 - 0]	-10 [-10 - 0]	0.6662
Number of anti-diabetic medications at follow-up	0 [-1 - 0]	0 [0 - 0]	3.31E-05
Follow-up fasting glucose (mg/dL)	-20 [-54 - -10.2]	-9.5 [-21.5 - -2]	0.0025
Follow-up Hemoglobin A1c (%)	-0.9 [-1.6 - -0.5]	-0.3 [-0.7 - 0]	0.0009
Follow-up variation of diabetes medication cost (USD)	0 [-10 - 0]	0 [0 - 0]	0.0001
Follow-up variation of hypertension medication cost (USD)	-11 [-27 - -4]	0 [0 - 0]	3.33E-11
Follow-up variation of total medication cost (USD)	0 [-19 - 0]	0 [0 - 0]	0.0001

Delta values expressing difference between nadir postoperative value and baseline value, expressed in median [interquartile range].

**Table 5.** Longitudinal analysis of studied variables by GEE.

	Preoperative	1-month follow-up	3-month follow-up	6-month follow-up	P-value for trend*
Weight (kg)	113±23	102.1±18.8	91.1±18.2	79.9±15	5.18E-23
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	40.7±5.9	36.7±4.9	33.1±5.2	28.9±4.1	1.69E-39
Number of hypertension medications	0 [0 - 5]	0 [0 - 2]	0 [0 - 1]	0 [0 - 3]	1.13E-05
Proportion using hypertension medication (%)	25 (31.6%)	8 (10.1%)	7 (8.9%)	7 (8.9%)	0.0003
Monthly cost of hypertension medications (USD)	0 [0 - 241.2]	0 [0 - 38.5]	0 [0 - 44.9]	0 [0 - 16.8]	0.0057
Systolic blood pressure (mmHg)	126±15	120±9	118±13	116±10	4.09E-05
Diastolic blood pressure (mmHg)	84±9	79±5	78±9	76±7	3.54E-06
Number of anti-diabetic medications	0 [0 - 3]	0 [0 - 1]	0 [0 - 1]	0 [0 - 1]	0.0005
Proportion using anti-diabetic medication (%)	15 (19%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0.0002
Monthly cost of anti-diabetic medications (USD)	0 [0 - 91.9]	0 [0 - 10.9]	0 [0 - 11.7]	0 [0 - 8.7]	0.0059
Total medication cost (USD)	0 [0 - 183.7]	0 [0 - 21.7]	0 [0 - 23.4]	0 [0 - 17.4]	0.0059
Fasting glucose (mg/dL)	111.2±59.5	92.3±16.5	86.9±14.3	84.6±9.4	0.0001
Hemoglobin A1c (%)	6.1±1.2	5.8±0.8	5.5±0.7	5.4±0.4	0.0003

Continuous variables expressed in mean±SD or median [minimum-maximum]. Categorical variables expressed in absolute number (%). \* p-value for general linear trend in generalized estimating equations, employing month of observation as a continuous variable.

## REFERENCES

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288–98.
2. Tremmel M, Gerdtham U-G, Nilsson PM, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Pu.* 2017;14(4):435.
3. O'Brien PE, Hindle A, Brennan L, Skinner S, Burton P, Smith A, et al. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obes Surg.* 2019;29(1):3–14.
4. 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 Surgeons.* 2015;220(5):880–5.
5. Borisenko O, Colpan Z, Dillemans B, Funch-Jensen P, Hedenbro J, Ahmed AR. Clinical Indications, Utilization, and Funding of Bariatric Surgery in Europe. *Obes Surg.* 2015;25(8):1408–16.
6. Yska JP, Meer DH van der, Dreijer AR, Eilander W, Apers JA, Emous M, et al. Influence of bariatric surgery on the use of medication. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(2):203–9.
7. Junior G da CL, Lacerda MD, Alencar TALB, Café M, Giuffrida FMA. Behavior of Iron and Ferritin After Bariatric Surgery in Patients With and Without Hepatic Steatosis. *Obes Surg.* 2021;1–6.
8. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *New Engl J Medicine.* 2004;351(26):2683–93.
9. Salinari S, Bertuzzi A, Guidone C, Previti E, Rubino F, Mingrone G. Insulin Sensitivity and Secretion Changes After Gastric Bypass in Normotolerant and Diabetic Obese Subjects. *Ann Surg.* 2013;257(3):462–8.
10. Argyropoulos G. Bariatric Surgery: Prevalence, Predictors, and Mechanisms of Diabetes Remission. *Curr Diabetes Rep.* 2015;15(4):15.
11. Mithieux G. Crosstalk between gastrointestinal neurons and the brain in the control of food intake. *Best Pract Res Cl En.* 2014;28(5):739–44.
12. Shin AC, Berthoud H-R. Food reward functions as affected by obesity and bariatric surgery. *Int J Obesity.* 2011;35(Suppl 3):S40–4.

13. Miras AD, Roux CW le. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroentero.* 2013;10(10):575–84.
14. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Prato SD, Inzucchi SE, et al. How Do We Define Cure of Diabetes? *Diabetes Care.* 2009;32(11):2133–5.
15. Climent E, Oliveras A, Pedro-Botet J, Goday A, Benaiges D. Bariatric Surgery and Hypertension. *J Clin Medicine.* 2021;10(18):4049.
16. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *New Engl J Medicine.* 2017;377(12):1143–55.
17. Hallersund P, Sjöström L, Olbers T, Lönroth H, Jacobson P, Wallenius V, et al. Gastric Bypass Surgery Is Followed by Lowered Blood Pressure and Increased Diuresis - Long Term Results from the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Plos One.* 2012;7(11):e49696.
18. Wilhelm SM, Young J, Kale-Pradhan PB. Effect of Bariatric Surgery on Hypertension. *Ann Pharmacother.* 2014;48(6):674–82.
19. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, Bueno PT, et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension. *Circulation.* 2018;137(11):1132–42.
20. Lopes EC, Heineck I, Athaydes G, Meinhardt NG, Souto KEP, Stein AT. Is Bariatric Surgery Effective in Reducing Comorbidities and Drug Costs? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2015;25(9):1741–9.
21. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Loveman E, Clegg AJ. Weight Loss Surgery for Mild to Moderate Obesity: A Systematic Review and Economic Evaluation. *Obes Surg.* 2012;22(9):1496–506.
22. Narbro K, Agren G, Jonsson E, Näslund I, Sjöström L, Peltonen M, et al. Pharmaceutical Costs in Obese Individuals: Comparison With a Randomly Selected Population Sample and Long-term Changes After Conventional and Surgical Treatment: The SOS Intervention Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(18):2061–9.