



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Rafael Nascimento de Jesus

**Efeito da cirurgia bariátrica sobre a
sobrecarga hepática de ferro em indivíduos
com obesidade: estudo de casuística e
elaboração de manual assistencial**

CAMPINAS
2022

RAFAEL NASCIMENTO DE JESUS D

Efeito da cirurgia bariátrica sobre a sobrecarga hepática de ferro em indivíduos com obesidade: estudo de casuística e elaboração de manual assistencial

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Everton Cazzo

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO

FINAL DA DISSERTAÇÃO/TESE DEFENDIDA PELO

ALUNO RAFAEL NASCIMENTO DE JESUS, E ORIENTADA

PELO PROF. DR. EVERTON CAZZO.

CAMPINAS

2022

Ficha catalográfica

Universidade Estadual de Campinas

J499e Jesus, Rafael Nascimento de, 1992-
Efeito da cirurgia bariátrica sobre a sobrecarga de ferro em indivíduos com obesidade : estudo de casuística e elaboração de manual assistencial / Rafael Nascimento de Jesus. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Everton Cazzo.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Obesidade. 2. Sobrecarga de ferro. 3. Cirurgia bariátrica. 4. Hepatopatia gordurosa não-alcoólica. 5. Derivação gástrica. I. Cazzo, Everton, 1979-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Effect of bariatric surgery on hepatic iron overload in obese individuals : analysis of results and elaboration of a helthcare guideline

Palavras-chave em inglês:

Obesity
Iron overload
Bariatric surgery
Non-alcoholic fatty liver disease
Gastric bypass

Área de concentração: Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Everton Cazzo [Orientador]
Élcio Shiyoti Hirano
Marcelo Falcão de Santana

Data de defesa: 27-10-2022

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-1941-0029>
- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/4900660466510964>

**COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE
MESTRADO/DOUTORADO
RAFAEL NASCIMENTO DE JESUS**

ORIENTADOR: Dr. Everton Cazzo

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF. DR. Everton Cazzo**
- 2. PROF. DR. Élcio Shiyoiti Hirano**
- 3. PROF. DR. Marcelo Falcão de Santana**

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data: 27 de outubro de 2022

DEDICATÓRIA

A meus amados pais, Luiza e Roberto.

A todos os meus familiares, não só consanguíneos, mas os que também o
são de alma e coração e propósito.

Aos meus mestres, pela direção e por compartilharem o vosso conhecimento,
minha gratidão.

Aos amigos, todos vocês que acreditaram e contribuíram para meu propósito,
meu crescimento pessoal e profissional.

Gratidão por fazerem parte da minha Jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida, por minha saúde e por estar sempre na direção da minha vida. Aos anjos em forma humana que Deus colocou na minha jornada, minha eterna gratidão.

Minha gratidão ao meu estimado orientador Prof. Dr. Everton Cazzo, por compartilhar teus conhecimentos de forma tão gentil e possibilitar que esse trabalho fosse construído com objetivo de compartilhar com a ciência e na propedêutica de estudiosos na área da saúde.

Meus agradecimentos ao docente Prof. Dr. Elinton Adami Chaim e aos médicos assistentes Dr. Martinho Antonio Gestic, Dr. Murillo Pimentel Utrini e Dr. Felipe David Mendonça Chaim.

Meus sinceros agradecimentos à Universidade Estadual de Campinas – Unicamp pelo acolhimento e o conhecimento. Meus agradecimentos ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Meus agradecimentos à banca avaliadora pela vossa contribuição. Ao Prof. Dr. Elcio Shiyoti Hirano, Prof. Dr. Marcelo Falcão de Santana e ao Prof. Dr. Everton Cazzo.

Aos estimados pacientes e seus familiares, que fizeram parte desse estudo, pela confiança e colaboração; meus sinceros agradecimentos.

Aos meus estimados mestres, por compartilhar o vosso

conhecimento.

Aos amigos que fazem parte da minha jornada. Meus agradecimentos a todos os envolvidos de forma direta e indireta na construção desse trabalho.

Minha Gratidão!

RESUMO

Introdução: O ferro é um mineral vital para a homeostase celular, participando de numerosas vias metabólicas em todas as células do corpo, porém seu excesso associa-se a efeitos nocivos. Os efeitos da cirurgia bariátrica sobre a sobrecarga hepática de ferro em indivíduos obesos não são completamente conhecidos.

Objetivo: Determinar a evolução da sobrecarga hepática de ferro em indivíduos obesos submetidos ao *bypass* gástrico em Y de Roux e posteriormente a algum outro procedimento cirúrgico e elaborar um manual assistencial de condutas baseado nos resultados encontrados.

Métodos: Estudo de coorte histórica, baseado em coleta de dados de prontuários médicos e registros de saúde, envolvendo indivíduos atendidos no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Foram incluídos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e posteriormente a algum outro procedimento cirúrgico. A sobrecarga hepática de ferro foi avaliada através de biópsias hepáticas realizadas em ambos os procedimentos.

Resultados: Foram incluídos 42 participantes, dos quais 92,8% eram mulheres. A idade média foi de $47 \pm 10,2$ anos e o tempo médio entre os procedimentos foi de $20,6 \pm 10,4$ meses. Observaram-se reduções significativas de peso ($p < 0,0001$), IMC ($p < 0,0001$), níveis de ferritina ($p = 0,006$), insulina ($p = 0,0005$), ALT ($p = 0,01$) hemoglobina ($p = 0,01$) e contagem de hemácias ($p = 0,003$). Houve redução significativa na ocorrência de sobrecarga hepática de ferro histologicamente demonstrada (16,7% vs. 2,4%; $p = 0,03$).

Conclusão: O *bypass* gástrico em Y de Roux levou à redução significativa da frequência de sobrecarga hepática de ferro histologicamente demonstrada e dos níveis de ferritina, hemoglobina e contagem de hemácias em indivíduos obesos. Foi elaborado um manual assistencial de condutas na sobrecarga hepática de ferro em indivíduos obesos baseado nos resultados observados.

Palavras-Chave: Obesidade; Sobrecarga de ferro; Cirurgia bariátrica; Hepatopatia gordurosa não-alcoólica; Derivação Gástrica.

ABSTRACT

Background: Iron is a vital mineral for cellular homeostasis, participating in numerous metabolic pathways in all cells of the body, but its excess is associated with harmful effects. The effects of bariatric surgery on hepatic iron overload in obese individuals are not completely known.

Objectives: To determine the evolution of hepatic iron overload in obese individuals who underwent Roux-en-Y gastric bypass and subsequently some other surgical procedure and to develop a healthcare guideline based on the results found.

Methods: This is a historical cohort study, based on data collection from medical records that involved individuals treated at the Bariatric Surgery Outpatient Clinic of Hospital de Clínicas - UNICAMP. Individuals who underwent bariatric surgery and subsequently any other surgical procedure were included. Hepatic iron overload was assessed through liver biopsies performed in both procedures.

Results: 42 participants were included, of which 92.8% were women. The mean age was 47 ± 10.2 years and the mean time between procedures was 20.6 ± 10.4 months. Significant reductions were observed in weight ($p < 0.0001$), BMI ($p < 0.0001$), ferritin levels ($p = 0.006$), insulin ($p = 0.0005$), ALT ($p = 0.01$) hemoglobin ($p = 0.01$) and red blood cell count ($p = 0.003$). There was a significant reduction in the occurrence of histologically demonstrated hepatic iron overload (16.7% vs. 2.4%; $p = 0.03$).

Conclusion: Roux-en-Y gastric bypass led to a significant reduction in the frequency of histologically demonstrated hepatic iron overload and in the levels of ferritin, hemoglobin, and red blood cell count in obese subjects. A healthcare guideline aimed at the management of hepatic iron overload in obese individuals was prepared based on the observed results.

Keywords: Obesity; Iron overload; Bariatric surgery; Non-alcoholic fatty liver disease; Gastric Bypass.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo do transporte intestinal de ferro.	15
Figura 2. Balão intragástrico.....	23
Figura 3. Banda gástrica.....	24
Figura 4. <i>Duodenal Switch</i>	24
Figura 5. <i>Bypass</i> gástrico em Y de Roux.....	25
Figura 6. <i>Sleeve</i> gástrico.....	26
Figura 7. <i>Bypass</i> gastrojejunal em Y de Roux	36
Figura 8. Distribuição da população de estudo por gênero.....	38
Figura 9. Comorbidades pré-operatórias.....	38
Figura 10. Evolução dos achados histopatológicos.....	41
Figura 11. Evolução das comorbidades após a cirurgia bariátrica.....	41
Figura 12. Evolução pós-operatória da sobrecarga hepática de ferro.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Evolução pós-operatória das variáveis antropométricas e laboratoriais gerais da população de estudo.....39

Tabela 2. Evolução das variáveis laboratoriais relacionadas ao metabolismo do ferro.....40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT: Alanina aminotransferase
AST: Aspartato aminotransferase
DLP: Dislipidemia
DMT1: transportador de metal divalente 1
DNA: ácido desoxirribonucleico
DP: Desvio Padrão
EHNA: Esteato-hepatite não-Alcoólica
ES: Esteatose Simples
FH: Fibrose Hepática
FPN: ferroportina
GGT: gama-glutamil transferase
HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb glicada: Hemoglobina Glicada
Hb: Hemoglobina
HC: Hospital de Clínicas
HDL: *High Density Lipoprotein*
HH: hemocromatose hereditária
HJV: hemojuvelina
HLP: Hiperlipidemia
HPN: Hpcidina
IFSO: Federação Internacional de Cirurgia Bariátrica
IL: Interleucina
IMC: Índice de Massa Corporal
LEAP-1: proteína antimicrobiana expressa pelo fígado-1
PCR: Proteína C-Reativa
SDF: sobrecarga dismetabólica de ferro
SM: Síndrome Metabólica
Tfr2: receptor de transferrina-2
TNF α : Fator de Necrose Tumoral-Alfa
WHO: *World Health Organization*

SUMÁRIO

1.	Introdução	14
2.	Objetivos	33
3.	Justificativa	34
4.	Métodos	35
5.	Resultados	40
6.	Discussão	45
7.	Conclusões	53
8.	Referências	54
9.	Anexo 1	62
10.	Anexo 2.....	72
11.	Anexo 3.....	78
12.	Anexo 4.....	85

INTRODUÇÃO

Metabolismo do Ferro

O ferro é um dos 20 elementos essenciais no organismo. É considerado um mineral vital para a homeostase celular, participando de numerosas vias metabólicas em todas as células do corpo. É essencial para o transporte de oxigênio, a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e o metabolismo energético. É cofator importante para enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e é componente do Ciclo de Krebs, desempenhando função central no metabolismo energético celular. Na espécie humana, é utilizado, principalmente, na síntese da hemoglobina (Hb) nos eritroblastos, da mioglobina nos músculos e dos citocromos no fígado.¹

Em condições normais, uma dieta regular contém 13 a 18 mg de ferro, obtidos principalmente por carne vermelha, ovos, laticínios, vegetais e cereais. O ferro é absorvido no duodeno e jejuno proximal na forma inorgânica, ou seja, após a redução de Fe^{+3} em Fe^{+2} pelo citocromo B do epitélio duodenal. Posteriormente, o íon é internalizado no enterócito pelo transportador de metal divalente 1 (DMT1), e parte do íon é armazenado no enterócito, e o restante é transportado até a membrana basolateral, para atingir a circulação sistêmica através da ferroportina. Alguns fatores favorecem a absorção intestinal, como a acidez e a presença de agentes solubilizantes, como açúcares.

A regulação da absorção do ferro é realizada de acordo com a necessidade do organismo. Por exemplo, em condições de falta de ferro ou maior necessidade (ex. gravidez, puberdade, hemólise), há maior absorção de ferro pelo aumento de DMT1 e ferroportina. O ferro é armazenado no corpo sob forma de ferritina e hemossiderina, e circula no organismo associado a proteína transportadora de ferro chamada transferrina. A transferrina sérica possui grande afinidade pelo ferro na forma férrica (Fe^{+3}). Contudo, o ferro em estado livre e em excesso, pode ser tóxico, por catalisar a formação de radicais livres.²

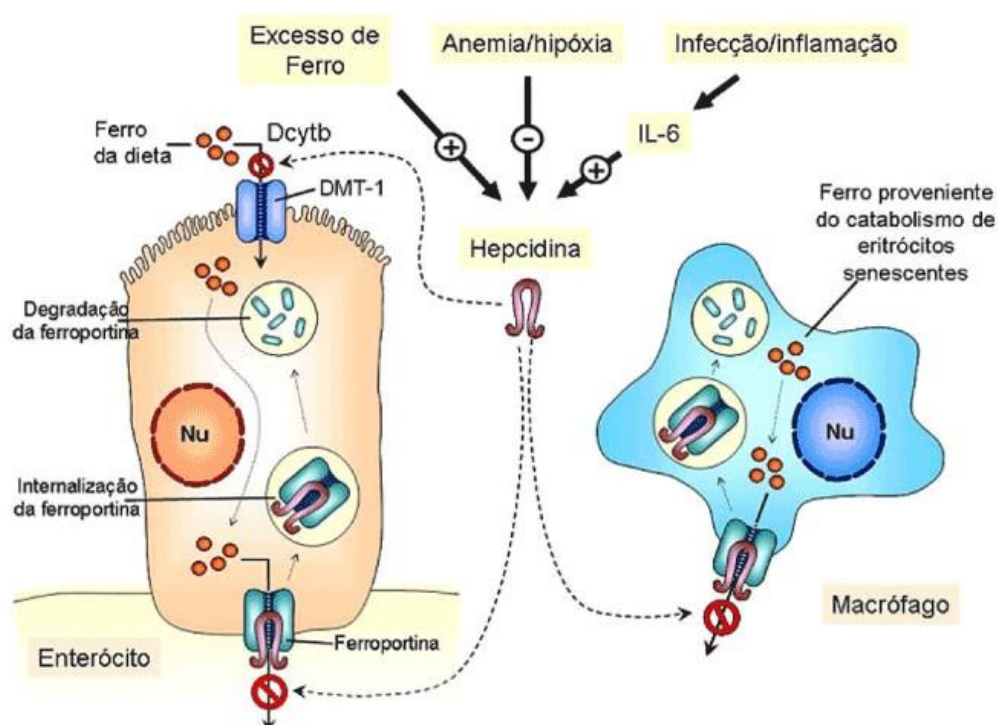


Figura 1. Mecanismo do transporte intestinal de ferro [Adaptado de Grotto (1)]

Sobrecarga de Ferro

Em relação à toxicidade, o depósito crônico de ferro geralmente está associado a estados patológicos como a hemocromatose hereditária, hepatites, entre outras doenças, ou através do excesso na oferta, como consumo excessivo de ferro através da dieta, de reposição suplementar ou até mesmo frequentes transfusões sanguíneas requeridas para o tratamento de alguns tipos de anemia. Consequentemente, seu balanço é sistemicamente controlado pelas perdas fisiológicas (secreções, menorreia, descamação de células intestinais e epidérmicas) e pelo controle da quantidade de ferro absorvida nos enterócitos e reciclada nos macrófagos. As duas principais moléculas responsáveis pela homeostase sistêmica do ferro são a hepcidina e a ferroportina, que controlam as concentrações de ferro intracelular e extracelular. O ferro extracelular é regulado principalmente pela hepcidina (HPN), um hormônio peptídeo circulante formado por 25 aminoácidos, também conhecido como proteína antimicrobiana expressa pelo fígado (*liver-expressed antimicrobial protein*) ou LEAP-1, que age inibindo a captação intestinal de

ferro e a reutilização do ferro do sistema retículo endotelial ao se ligar ao seu receptor ferroportina (FPN), que é o único canal exportador do ferro dos enterócitos para a corrente sanguínea e, sendo assim, é a única fonte de absorção do ferro dietético para a circulação sistêmica. A hepcidina se liga à ferroportina formando o complexo ferroportina-hepcidina-1, que é internalizado pela célula e reduz a exportação de ferro para o plasma. Dessa forma, há inibição da absorção intestinal de ferro, transferência do ferro do enterócito duodenal para o plasma sanguíneo, efluxo de ferro dos macrófagos e hepatócitos, resultando em redução do ferro circulante. Este canal é encontrado em hepatócitos, macrófagos e placenta. A interação HPN-FPN provoca o acúmulo de ferro no citosol destas células, estocado nestas sob a forma de ferritina. A expressão da HPN é regulada pela quantidade de ferro sérico e pelo estado inflamatório, sobretudo, pela quantidade de IL-6 liberada. As moléculas HFE (proteína reguladora do ferro homeostático), hemojuvelina (HJV) e Tfr2 (receptor de transferrina-2) regulam a expressão de HPN de acordo com a quantidade de ferro circulante. Mutações nessas proteínas levam à redução na expressão de HPN, como ocorre na Hemocromatose Hereditária (HH).^{1,2}

A análise laboratorial que permite a investigação e seguimento de pacientes com alterações do metabolismo do ferro possui múltiplos marcadores: ferro sérico, ferritina, saturação de transferrina e exames utilizados em pesquisa como hepcidina e receptor de transferrina. Existem diferentes valores e critérios para se definir deficiência ou excesso de ferro no organismo, utilizando os vários marcadores acima citados. Na prática clínica, a ferritina possui maior relevância por sua disponibilidade e percepção do estoque de ferro no organismo; porém, é uma proteína cujos níveis são sujeitos a variações susceptíveis a outros fatores, sendo o principal deles a inflamação. A ferritina tem seu nível sérico elevado em quadros inflamatórios agudos ou crônicos por seu papel protetor imunomodulador e por limitar a produção de radicais livres. De forma geral, consideram-se valores >300mcg/L para homens e >200mcg/L para mulheres, na população adulta, para se definir excesso de ferro no organismo. Estudos de metanálise possibilitaram concluir que, em

indivíduos obesos, os níveis séricos de ferro, assim como a saturação de transferrina são menores; porém, os níveis de ferritina são mais elevados comparado a população não-obesa.²

Sobrecarga Dismetabólica de Ferro

O excesso de ferro no corpo tem sido associado a complicações metabólicas, como Diabetes Mellitus tipo II (DM2)³, adiposidade central⁴, e à progressão das lesões em doenças hepáticas⁵ e cardiovasculares.⁶ Assim, esse achado tem se tornado cada vez mais importante à medida que entendemos sua relação com essas doenças e suas possíveis consequências. O fato é que pouco se sabe ainda sobre toda a dinâmica do ferro e sua interconexão com a síndrome metabólica, principalmente quando associada com a obesidade. Como a obesidade apresenta relevância global pelo volume crescente de indivíduos acometidos e a grande consequência social e econômica que ela traz, a relação entre a sobrecarga de ferro dismetabólica e a obesidade vem ganhando cada vez mais importância no cenário de pesquisa.

Diversos estudos apontam a associação entre DM2 e hiperferritinemia, e, também, a melhora da resistência à insulina associada à dieta restrita em ferro e/ou após sangria (sangria terapêutica)⁷; contudo, a exata explicação para tanto ainda não foi completamente elucidada. Acredita-se que o excesso de ferro possa causar falência das células beta pancreáticas, resistência à insulina (RI) e modulação de adipocinas.⁸ As primeiras evidências dessa associação foram verificadas em doenças relacionadas ao excesso de ferro sanguíneo, como a HH e em doenças associadas a frequentes transfusões sanguíneas, como a β -talassemia. Indivíduos portadores de HH são caracterizados clinicamente por DM2 secundário ao estresse oxidativo que aumenta a apoptose de células beta pancreáticas, fator que, consequentemente, diminui a liberação de insulina.⁹ Já entre os portadores de β -talassemia, 6-14% deles apresentam DM2, devido à deficiência insulínica e à resistência insulínica.¹⁰

Obesidade

A obesidade é uma alteração da composição corporal, com determinantes genéticos e ambientais, definida por um excesso relativo ou absoluto das reservas corporais de gordura, que ocorre quando, cronicamente, a oferta de calorias é maior que o gasto de energia corporal, e que resulta com frequência em prejuízos significativos para a saúde.

Objetivamente, é definida como índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² e está relacionada com algumas das principais causas de mortalidade no mundo, como doença cardíaca isquêmica, acidente vascular encefálico, diabetes tipo 2 e diversas neoplasias malignas. Podemos classificar a obesidade em diferentes graus dependendo do IMC, como grau 1 (IMC 30 – 34,9 kg/m²), grau 2 (IMC 35 – 39,9 kg/m²) e grau 3 (IMC 40 – 49,9 kg/m²).¹¹

Segundo dados do Vigitel de 2018 do Ministério da Saúde, a obesidade afeta 18,8% dos brasileiros, e mais da metade da população tem excesso de peso.¹²

Relação entre Obesidade e Sobrecarga de Ferro

Quanto à obesidade, tanto o excesso de ferro quanto a deficiência dele são prejudiciais, à medida que o ferro regula tanto a secreção de adipocinas e estresse oxidativo quanto a oxidação lipídica.²⁶ A liberação desregulada de adipocinas, potentes mediadores anti-esteatóticos e anti-inflamatórios, causada tanto pelo excesso de ferro quanto pela inflamação crônica, típica do obeso, está intimamente associada ao DM2 e a Doença Hepática Gordurosa Não Alcolica (DHGNA).²⁷ A diminuição da liberação de adiponectina (tipo de adipocina com ação anti-inflamatória), induz inflamação e stress oxidativo, que causam resistência à Insulina e que contribuem para a progressão da fibrose em DHGNA.²⁷ Ainda, em relação a DHGNA, a adiponectina induz a hemeoxigenase (HO-1) que tem efeito antiapoptótico nos hepatócitos, por

diminuir a quantidade de ferro nestes, reduzindo danos hepáticos. A adiponectina também induz a expressão de ciclooxygenase-2, conferindo maior proteção hepática, em um estudo ministrado em hepatócitos de ratos.²⁸ Portanto, a diminuição de adiponectina contribui para a progressão de lesão hepática. A leptina, outra adipocina, está em alta concentração nos indivíduos obesos, o que leva à resistência dos seus receptores pelo mecanismo de *downregulation*. Essa menor ação do hormônio está associada a RI e a menor secreção de hepcidina nos hepatócitos, o que contribui para o DM2 e para o acúmulo de ferro nos hepatócitos.²⁹ Resistina e Visfatina são outras adipocinas que estão em níveis elevados nos obesos e que estão associadas a RI e DM2.³⁰

No Fígado, além da liberação anormal de adipocinas, o excesso de ferro promove estresse oxidativo nos hepatócitos, ativação das células estreladas, crescimento celular e danos no DNA, contribuindo para progressão da lesão hepática. Em pacientes com DHGNA, por exemplo, o acúmulo de ferro hepatocelular foi associado a um maior risco de fibrose hepática. Isso ocorre pois o ferro é um importante catalisador de stress oxidativo, via reação de Fenton, que causa peroxidação lipídica e gera malondilaldeído, que é capaz de ativar células estreladas hepáticas importantes para a fibrinogênese. As espécies reativas de oxigênio podem gerar dano oxidativo ao DNA, que pode favorecer a malignização e a formação de Carcinoma Hepatocelular. Contudo, o excesso de ferro não é suficiente para desencadear dano hepático oxidativo, sendo necessária a concomitância de algum defeito genético, de uma outra doença hepática como a esteatose ou de alguma deficiência nutricional, já que o estresse oxidativo sozinho é acompanhado do aumento das defesas antioxidantes endógenas.

Portanto, como visto, o excesso de ferro está presente em numerosas doenças, como DHGNA, DM2 e Síndrome Metabólica, criando a chamada Síndrome de Sobrecarga Dismetabólica de Ferro (SDF) que engloba todos esses distúrbios e é caracterizada por: alteração da regulação do transporte de ferro, esteatose hepática, resistência insulínica, inflamação subclínica e predisposição genética. O diagnóstico depende de três critérios: taxa de

saturação de transferrina normal ou pouco elevado <60 (assim pode-se descartar hemocromatose hereditária sem estudo genético), anormalidades metabólicas (hipertensão arterial sistêmica, DM2, obesidade, dislipidemia) e sobrecarga hepática de ferro sem exceder 150 $\mu\text{mol/g}$ na ressonância magnética ou biópsia. Hoje a SFD é um achado mais frequente na população geral, sendo detectada em até 1/3 dos pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcolólica (DHGNA) e com Síndrome Metabólica. A associação entre esses distúrbios está sendo investigada como um novo fator de risco para o desenvolvimento de doença hepática (potencial desenvolvimento para carcinoma hepático e fibrose) e de doença cardiovascular.³¹

Felizmente, existem terapias passíveis de melhora da sobrecarga de ferro: depleção de ferro, por sangria, administração de quelantes de ferro, doações de sangue periódicas, dietas hipoférricas, perda de peso e melhores hábitos alimentares. Esse conjunto de medidas pode melhorar a função hepática e diminuir as alterações metabólicas, através da melhora da sensibilidade e secreção de insulina e da diminuição de HBAc1c.

Quando entramos no tópico de terapia para sobrecarga de ferro, existem ainda controvérsias. Há terapias estabelecidas com sangria (sangria) para doenças hematológicas classicamente associadas com excesso de ferro ou hiperviscosidade como hemocromatose hereditária e talassemia. Porém, quando se trata de SDF, apesar de estudos iniciais e da teoria favorecer essa opção terapêutica, os estudos são divergentes.

Inicialmente demonstrou-se que a depleção de ferro reduziu a RI mais do que as mudanças do estilo de vida sozinhas. Em outro estudo, além da melhora da RI, a depleção de ferro foi associada a maior normalização das enzimas hepáticas quando comparadas às modificações de estilo de vida sozinhas.³² A depleção de ferro também favoreceu a prevenção da evolução da lesão hepática, protegendo os pacientes com DHGNA do carcinoma hepatocelular.³³ Estudos prospectivos posteriores, porém, evidenciaram que a sangria não é bem tolerada por todos os pacientes e possui riscos inerentes. Além disso, estudos comparativos entre sangria e mudança de hábitos de vida não mostraram diferenças significativas na redução dos achados laboratoriais

de melhora da sobrecarga de ferro, resistência insulínica ou níveis de enzimas hepáticas.

Tratamento da Obesidade

O tratamento clínico da obesidade é um dos pilares para o sucesso em longo prazo da manutenção da perda de peso. Uma das estratégias é a redução da ingesta diária de calorias. Um indivíduo adulto gasta em média 22 kcal/kg/dia, um balanço energético negativo com a ingesta menor do que o valor de gasto energético diário pode ser uma das opções com perda de 9,7 a 16,1 kg em 6 meses nas dietas com restrição de 800 a 1600 kcal/dia. Uma observação importante é que a restrição calórica é uma boa estratégia inicial, mas, em longo prazo, mais da metade dos pacientes apresentam reganho de peso. Além disso, a composição da dieta deve ser dividida em três macrocomponentes como gordura, carboidrato, proteína, e o valor energético fornecido por cada grama é de 9, 3,7 e 4 kcal, respectivamente. A gordura é o macronutriente que menos satisfaz a fome, demora para ser absorvido e pode ser reduzido nas dietas de restrição de gordura. Metanálises demonstraram que dietas com baixo teor de gordura apresentam perda de peso de 5,41 kg em comparação com dietas habituais. A restrição de carboidratos resulta em uma rápida perda de peso inicial (3,3 kg em 6 meses), porém, grande parte dessa perda está relacionada com estoques de glicogênio e água, com recuperação de 1-2 kg após o decréscimo na restrição. A proteína é o macronutriente que mais satisfaz a fome e pode ser utilizada em altas quantidades para reduzir o consumo de outros macronutrientes, porém, metaanálises demonstram que não há benefício na composição corporal com efeito questionável no peso. Uma estratégia mais eficaz é a troca de alimentos altamente calóricos por alimentos menos calóricos, com perda de 2 a 3 kg de peso sustentado em 1 ano. A utilização de medicamentos como orlistate (inibidor de enzima pancreática) pode reduzir o peso de 6 a 10 kg de peso sustentado até 4 anos. O liraglutide (agonista do receptor de GLP-1) possui uma perda de peso semelhante com um benefício maior no controle do

diabetes. A bupropiona (inibidor da receptação da serotonina e noradrenalina) possui uma perda de peso de até 6% em 1 ano, mas devido aos efeitos colaterais como cefaleia, náuseas, constipação, acaba sendo pouco utilizada.¹³

Cirurgia Bariátrica

A intervenção cirúrgica no tratamento da obesidade teve seus primeiros estudos na década de 1950. As primeiras técnicas consistiam em criar um grande efeito disabsortivo, efetuando a exclusão de grande parte do intestino delgado,¹⁴ como *bypass* jejunoileal, descrito em 1953 pelo Dr. Richard L. Varco, e rapidamente foram abandonadas devido aos distúrbios hidroeletrólíticos, deficiências nutricionais e vitamínicas extremas, esteatohepatite, diarreia, entre outras complicações. Em 1966, os Drs. Edward E. Mason e Chikashi Ito propuseram o *bypass* gástrico à Mason, com gastrectomia horizontal e gastrojejunostomia.¹⁵ Em 1986, Fobi propôs um *bypass* gástrico utilizando anel de silicone sem incisões no estômago, sendo o anel utilizado como elemento de limitação de distensão da bolsa. Em 1990, Capella propôs uma operação similar à de Fobi a qual realizava uma gastroplastia associada a um *bypass* gastrointestinal.¹⁴ Para evitar as complicações das derivações jejunoileais, Dr. Nicola Scopinaro propôs uma cirurgia de gastrectomia horizontal com uma alça de Roux de 250 cm e canal comum de 50 cm. A derivação biliopancreática foi modificada pelo Dr. Picard Marceau com a realização de gastrectomia vertical e canal comum de 100 cm.¹⁶ A gastrectomia vertical ou *sleeve* gástrico é um procedimento restritivo e foi descrito em 1993 por Marceau et. al como parte do procedimento de duodenal switch com derivação biliopancreática.¹⁶ A técnica de derivação biliopancreática foi aprimorada pelo Dr. Douglas S. Hess realizando gastrectomia vertical com preservação pilórica e da primeira porção duodenal, secção do duodeno, duodenoileostomia e canal comum de 100 cm, conhecida como *duodenal switch*.¹⁵

Os procedimentos reconhecidos pelo Conselho Federal de Medicina como cirurgias bariátrica e/ou metabólicas incluem: (1) balão intragástrico,

posicionado por via endoscópica preenchido por cerca de 500 ml de líquido com o objetivo de reduzir a capacidade gástrica do paciente, pode ser utilizado como procedimento ponte, principalmente nos superobesos, ou como forma adjuvante na perda de peso; (2) banda gástrica ajustável, que consiste em um anel de silicone colocado ao redor do estômago proximal, tornando o órgão em forma de ampulheta, para limitar a entrada de alimentos no estômago; (3) gastrectomia vertical, que consiste na ressecção da grande curvatura gástrica e tubulização do estômago com auxílio de grampeador; (4) *bypass* gástrico em Y-Roux, que possui um mecanismo predominantemente restritivo, pela criação de um *pouch* gástrico de aproximadamente 30 ml, anastomose gastrojejunal estreita de 1,5 a 2 cm, alça alimentar de 75 a 150 cm e alça biliopancreática de 30 a 50 cm; (50) duodenal switch, que possui um componente disabsortivo mais importante que o *bypass* e é baseado na realização de *sleeve* com preservação do piloro e da primeira porção duodenal, associado a anastomose gastrojejunal com alça alimentar de 150 cm e alça comum de 100 cm. ¹⁷

Balão intragástrico

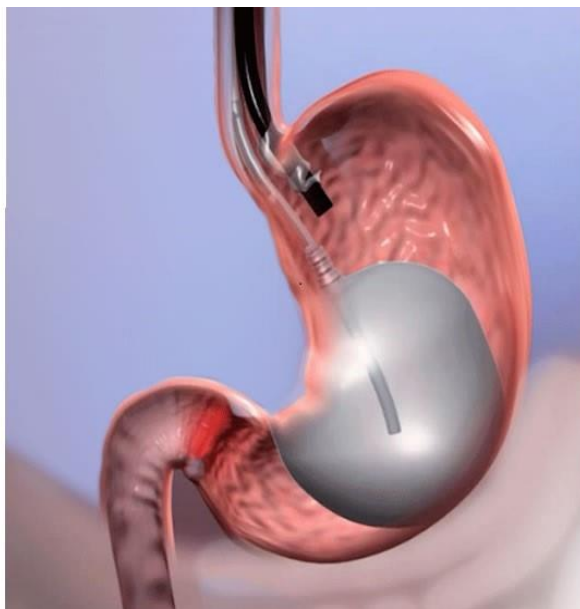


Figura 2. Balão intragástrico [<https://clinicaedt.com.br/tratamento/balao-gastrico/>]

Banda gástrica

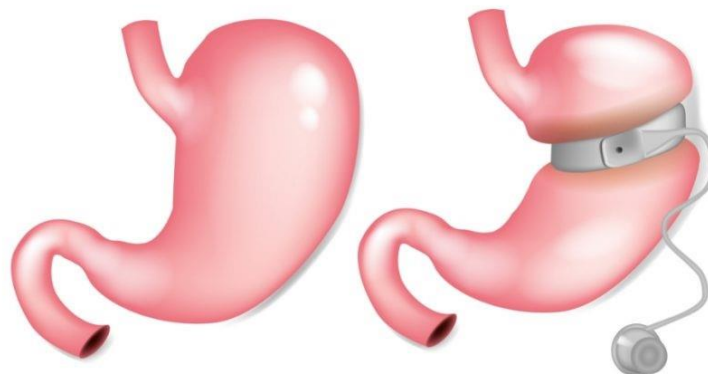


Figura 3. Banda gástrica ajustável

[<https://www.drbrunoseara.com.br/cirurgiabariatronca/banda-gastrica-ajustavel>]

Duodenal Switch

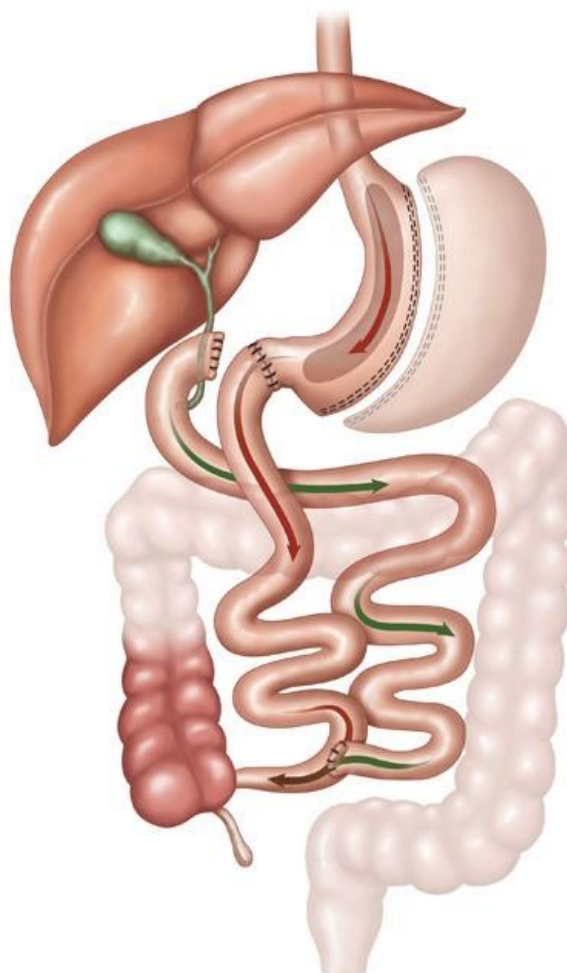


Figura 4. *Duodenal Switch* [<https://www.bariatrica.com.br/duodenal+switch.aspx>]

As duas principais técnicas utilizadas atualmente são a gastrectomia vertical em manga (*Sleeve*) e a gastroplastia redutora com derivação intestinal em Y-Roux (*Bypass* gástrico).¹¹ Uma das vantagens da gastrectomia vertical em relação ao *bypass* é a não-exclusão do duodeno do trânsito alimentar, portanto, não há interferência com o sítio de absorção de ferro, cálcio, zinco e vitaminas do complexo B. Ademais, pode ser transformada, no caso de insucesso, em procedimento com algum componente disabsortivo, como o *bypass* gástrico em Y de Roux ou na derivação biliopancreática com duodenal switch, e permite acesso às vias biliares e pancreática por métodos

endoscópicos habituais.¹⁸ Apesar da gastrectomia vertical apresentar menor complexidade técnica é um procedimento irreversível e pode produzir complicações de alta gravidade e difícil tratamento, como a fístula junto a ângulo de His (esôfago-gástrico) e deiscência de sutura gástrica.¹⁹ Já o *bypass* possui uma perda de peso levemente superior à gastrectomia vertical, controle mais precoce do diabetes, dislipidemia e da doença do refluxo gastroesofágico, porém, devido às anastomoses, há maior risco de fístulas e hérnias internas no pós-operatório. As técnicas possuem perda de peso, taxas de resolução do diabetes à longo prazo, hipertensão, níveis de hemoglobina glicada e de complicações menores semelhantes.²⁰

Bypass gástrico em Y de Roux

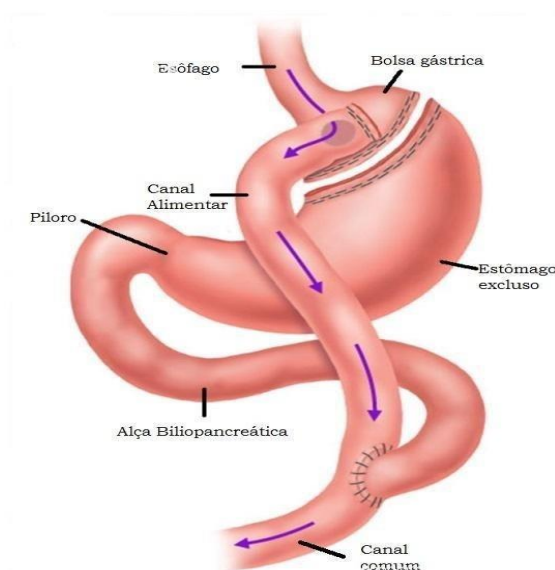


Figura 5. *Bypass* gástrico em Y de Roux^{36,37}

Sleeve gástrico (gastrectomia vertical)



Figura 6. Sleeve gástrico [<https://cardiopapers.com.br/qual-a-tecnica-de-cirurgiabariatica-que-mais-reduz-o-risco-cardiovascular/>]

A estimativa de 2011 a 2018 dos Estados Unidos mostrou um aumento no número de cirurgias bariátricas (158 mil para 252 mil), já no Brasil, esse número aumentou de 34.629 para 63.969 procedimentos (aumento de 84,73%), ambos concordantes com o crescente aumento de pessoas obesas.^{11,12}

Indicações de Cirurgia Bariátrica

Os requisitos para a seleção do paciente incluem a falha do tratamento clínico por pelo menos 2 anos, associado ao critério de IMC: IMC ≥ 40 kg/m², IMC ≥ 35 kg/m² associado às comorbidades relacionadas à obesidade e IMC ≥ 30 kg/m² associado à DM2 de difícil controle refratário (cirurgia metabólica). Segundo o Conselho Federal de Medicina, as comorbidades relacionadas ou

agravadas pela obesidade são: diabetes (DM), apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares incluindo doença arterial coronariana, infarto do miocárdio (IM), angina, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), acidente vascular cerebral, fibrilação atrial, cardiomiopatia dilatada, *cor pulmonale*, síndrome de hipoventilação, asma grave nãocontrolada, osteoartroses, hérnias discais, refluxo gastroesofágico com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa, pancreatites aguda de repetição, esteatose hepática, incontinência urinária de esforço na mulher, infertilidade masculina e feminina, disfunção erétil, síndrome dos ovários policísticos, veias varicosas, doença hemorroidária, hipertensão intracraniana idiopática, estigmatização social e depressão.¹⁷

Mecanismos Fisiopatológicos da Cirurgia Bariátrica e Metabólica

Tradicionalmente, a perda de peso da cirurgia bariátrica é atribuída a restrição da ingestão alimentar, mal absorção, ou uma combinação dos dois. Além disso, o mecanismo entero-hormonal das cirurgias é de extrema importância. O peptídeo *glucagon-like 1* (GLP-1) e o peptídeo YY (PYY) são produzidos pelas células L da mucosa intestinal, e estão relacionados com redução da fome e aumento da sensação de saciedade, por estimulação do núcleo arqueado do hipotálamo. Ademais, esses dois hormônios são responsáveis pelo fenômeno de “*ileal break*” (retardo do esvaziamento gástrico, aumento do tempo de trânsito intestinal da boca até o ceco, e menores pressões na peristalse jejunal) e pelo aumento do efeito incretínico (maior liberação de insulina após estímulo oral da glicose).

A leptina, peptídeo hormonal produzido pelos adipócitos, também possui mecanismo regulatório do peso, aumentando a secreção de GLP-1 e na redução da fome. Quando há diminuição das células de gordura há redução no nível de leptina, estimulando o apetite e reduzindo o gasto energético. Com o aumento de células adiposas há maior produção de leptina, que suprime o apetite e aumenta o gasto energético. Porém, no paciente obeso, evidências

apontam que há resistência à leptina, portanto, esse mecanismo de feedback não é efetivo.

A grelina é um hormônio produzido pelas células D1 do fundo gástrico e células épsilon do pâncreas, e age na hipófise (aumenta produção de hormônio de crescimento), estômago e intestino (reduz a sensibilidade mecânica dos nervos vagais aferentes), pâncreas, timo, gônadas e coração. A grelina é o principal hormônio orexígeno, e normalmente seus níveis estão elevados logo antes das refeições.¹⁵

Tanto no *bypass* gástrico, quanto na gastrectomia vertical, nota-se a diminuição, no pós-operatório, dos níveis de grelina (hormônio orexígeno e adipogênico) e sinalização precoce do GLP-1 (glucagon - like peptídeo), devido ao estímulo precoce das células ileais pelo trânsito intestinal acelerado. O aumento de GLP-1 é capaz de reduzir a velocidade de esvaziamento gástrico, aumentar a secreção de insulina e promover saciedade central, e do PYY (polipeptídio Y), hormônio que diminui a motilidade intestinal e aumenta a saciedade.²¹ Outros hormônios que também aumentam no pós-operatório de cirurgia bariátrica são: Colecistocinina (CCK), produzido pelo delgado proximal (duodeno) com efeito hiporexígeno e de lentificar o esvaziamento gástrico; Apolipoproteína A-IV, produzido pelo delgado proximal com efeito hiporexígeno, lentificação do esvaziamento gástrico, anti-aterogênico e antiinflamatório; Oxintomodulina, produzido pelo cólon e/ou íleo terminal (células L) com efeito hiporexígeno.

Vias de Acesso para Cirurgia Bariátrica

Com o avanço das técnicas cirúrgicas e da tecnologia, a videolaparoscopia demonstrou diversas vantagens sobre a cirurgia aberta, como menor índice de dor pós-operatória; menor risco de hérnia incisional; deambulação, redução nas taxas de infecção de ferida operatória, retorno da função intestinal e alta hospitalar mais precoces.²² A cirurgia robótica também vem sendo utilizada para cirurgia bariátrica, mas não há diferença significativa

com a videolaparoscopia em relação a perda de peso, segurança da cirurgia, taxa de complicações, tempo de internação.²⁸

Novas Técnicas de Cirurgia Bariátrica e Metabólica

Modificações técnicas tem sido proposta como a realização de anastomose única no *duodenal switch* (SADI-S: *single anastomosis duodenalileal switch*) e o *bypass gástrico (mini gastric bypass)* com o intuito de reduzir o tempo operatório, complexidade técnica e morbimortalidade. Os resultados dos trabalhos ainda são conflitantes, mas aparentemente o SADI-S aparenta ter maiores complicações nutricionais devido ao efeito disabsortivo²⁴, e o *mini gastric bypass* possui Benefícios como perda de excesso de peso e resolução de comorbidades equivalentes comparados ao *Bypass*, mas com o risco teórico de aumentar a incidência de neoplasia de coto gástrico devido ao refluxo biliar, como na reconstrução à Billroth II.²⁵

Cirurgia Bariátrica como Tratamento para Sobrecarga de Ferro

A cirurgia bariátrica não é considerada terapia para a sobrecarga de ferro em nenhum contexto atualmente. As evidências disponíveis são estudos individuais que apresentaram melhora dos achados laboratoriais relacionados ao ferro após a realização de cirurgia bariátrica. O principal foco de interesse anteriormente associado ao ferro e cirurgia bariátrica tratava-se da deficiência de ferro, já que muitos obesos apresentavam anemia nos exames préoperatórios. Com o tempo mostrou-se que essa anemia se associa ao quadro de inflamação crônica do obeso e não ao déficit de ferro de fato. Assim, esses pacientes apresentavam níveis de ferritina elevados decorrente dos níveis elevados de hepcidina e anemia crônica por não conseguir mobilizar o estoque de ferro que possuíam. Não encontramos na literatura estudos que avaliem a melhora da sobrecarga de ferro tecidual após a cirurgia bariátrica, porém, há estudos que evidenciam a melhora dos níveis de ferritina.³⁴

A cirurgia bariátrica possui muitos benefícios e efeitos colaterais, como já mencionado anteriormente. A melhora teórica associada a SDF está ancorada em ambos os pilares. Estaria associada a efeitos benéficos que melhoram o uso do ferro, em especial a diminuição da inflamação crônica, assim como em um efeito colateral que melhora sobrecarga tecidual, a má absorção intestinal do ferro.

A regulação do ferro possui relação íntima com a inflamação. As citocinas inflamatórias, principalmente TNF-alfa e IL-6 produzidas pelos adipócitos, favorecem aumento de hepcidina e consequente menor absorção intestinal, maior retenção do ferro nos macrófagos e tecidos, favorecendo menor ferro sérico e a longo prazo anemia. Esse ciclo inflamatório possui intuito protetor por minimizar o ferro disponível para os patógenos, porém, quando crônico como no caso da obesidade, hepatites e doenças renais crônicas, acabam por acarretar prejuízos. Assim a melhora dos níveis de citocinas inflamatórias após a perda de peso e diminuição do tecido adiposo favorece melhora nos níveis de hepcidina e metabolismo do ferro. O efeito colateral de má absorção de ferro por efeito da derivação intestinal, desviando o trânsito intestinal do duodeno e jejuno proximal, favorece menor absorção de ferro. Além disso, os pacientes pós-bariátrica apresentam menor aceitação de carne, má adesão a suplementação com suplemento de ferro e menor secreção gástrica que dificulta a oxidação do ferro para sua absorção.

Os pacientes em pós-operatório de cirurgia bariátrica possuem recomendação formal de suplementação oral de ferro. Os esquemas variam de acordo com cada centro. A sociedade de obesidade e a sociedade americana de cirurgia metabólica e bariátrica recomendam 195mg de ferro não-heme diário para pacientes após *bypass*. Casos de anemia refratários a reposição oral ou caso haja intolerância, pacientes reclamam de sintomas intestinais e náusea, pode optar-se por reposição venosa de ferro.³⁵

Os efeitos da cirurgia bariátrica sobre a sobrecarga hepática de ferro em indivíduos obesos que não possuem diagnóstico de hemocromatose não são completamente conhecidos, assim como o papel de exames laboratoriais pouco invasivos para analisar sua evolução pós-operatória. Como alguns

desses procedimentos associam-se à redução na absorção e biodisponibilidade de ferro, acredita-se que possam trazer melhora da SDF e ser opção terapêutica nesses indivíduos.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

O presente estudo tem por objetivo determinar a evolução da sobrecarga hepática de ferro histologicamente demonstrada e das variáveis bioquímicas relacionadas ao metabolismo do ferro em indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica (*bypass* gástrico em Y de Roux) e posteriormente a algum outro procedimento cirúrgico.

Objetivo Específico

Desenvolver um manual assistencial de condutas direcionadas ao manejo da sobrecarga hepática de ferro em indivíduos obesos baseado nos achados do presente estudo.

JUSTIFICATIVA

Existem poucos dados referentes às alterações que este estudo se propõe a estudar, especialmente na população local. Dados os efeitos deletérios da sobrecarga hepática de ferro, o potencial benefício da cirurgia bariátrica sobre esta alteração pode trazer novas informações a respeito da importância terapêutica desta modalidade cirúrgica.

MÉTODOS

Desenho do Estudo

Foi realizado estudo de coorte histórica, baseado em coleta de dados de prontuários médicos e registros de saúde, envolvendo indivíduos atendidos no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

População de Estudo

Os indivíduos participantes foram oriundos de procedimentos cirúrgicos bariátricos realizados no HC-UNICAMP no período entre janeiro de 2014 e dezembro de 2018 (T0 – cirurgia bariátrica), e posteriormente a algum outro procedimento cirúrgico eletivo (T1 - colecistectomia ou herniorrafia incisional). Os dados foram obtidos através de prontuários médicos e planilhas de atendimento ambulatorial. Foram consultados os laudos de biópsias hepáticas indicadas sistematicamente na cirurgia bariátrica conforme o protocolo de assistência habitual deste serviço, e também as biópsias realizadas em eventuais procedimentos subsequentes, que são habitualmente indicadas para reavaliação hepática após a cirurgia bariátrica. Nenhum exame ou procedimento foi realizado para fins exclusivos de pesquisa.

CrITÉRIOS de Inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- 1) Indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e a um segundo procedimento cirúrgico posterior
- 2) De ambos os sexos
- 3) Idades entre 18 e 70 anos.

Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- 1) História pregressa ou atual de hepatopatias de outra natureza
- 2) Membros de grupos vulneráveis
- 3) Sorologias positivas para hepatopatias virais
- 4) Uso pregresso ou atual de álcool e drogas ilícitas
- 5) Uso atual ou recente de medicamentos hepatotóxicos
- 6) Hemotransfusão ou tratamento com ferro parenteral até 3 meses antes do procedimento
- 7) Diagnóstico prévio de hemocromatose hereditária
- 8) Prontuários médicos incompletos

Selecionados para estudo

Foram identificados 48 indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica e a um novo procedimento após. Destes, foram excluídos 06, sendo que as razões para exclusão foram: tratamento com ferro parenteral (N=3), hemotransfusão recente (N=1) e prontuários médicos incompletos (N=2). Desta forma, foram selecionados para o estudo 42 pacientes que foram submetidos a cirurgia e posteriormente a alguma outra intervenção cirúrgica. Os prontuários foram solicitados ao sistema de gestão de prontuários do hospital para consulta e anotação de dados. Os participantes foram abordados diretamente pelos pesquisadores durante seu acompanhamento no Ambulatório, onde foram informados sobre a pesquisa, seus métodos, ausência de benefícios diretos ou gratificações e riscos.

Variáveis de Estudo

Os exames laboratoriais consultados constavam do protocolo habitual do laboratório de cirurgia bariátrica do HC-Unicamp: hemograma, hemoglobina glicada, Alanina aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST),

gama-glutamil transferase (GT), Glicemia em jejum, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Colesterol Total (CT), ferritina e ferro sérico, colhidos no preparo préoperatório da cirurgia conforme protocolo habitual de assistência e no seguimento habitual dos pacientes.

As biópsias hepáticas são colhidas rotineiramente durante a realização dos procedimentos cirúrgicos dentro do protocolo habitual deste procedimento. Os resultados foram avaliados através do exame histológico de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Hepatologia; as alterações foram classificadas em categorias: 1) esteatose; 2) fibrose; 3) esteato-hepatite; e 4) sobrecarga de ferro.^{1,3}. Foi avaliada a presença de sobrecarga de ferro a partir dos resultados dessas biópsias nos dois tempos avaliados (T0 e T1), sendo classificada de forma dicotômica: presente ou ausente.

Foram também estudadas as seguintes variáveis: idade, gênero, peso, estatura e índice de massa corporal (IMC).

Técnica Operatória

Todas as cirurgias foram padronizadas e realizadas pela mesma equipe, conforme a técnica do *bypass* gastrojejunal em Y de Roux com gastroplastia vertical redutora com banda de silicone por via laparotômica.¹⁴

O acesso à cavidade abdominal é realizado através de incisão mediana e abertura por planos. O estômago é apreendido manualmente e é confeccionada uma bolsa (*pouch*) gástrica vertical na pequena curvatura com grampeadores lineares cortantes de 80 mm, por meio de um disparo horizontal e dois verticais em direção ao ângulo de His. A linha de grampeamento é reforçada através sutura manual com pontos contínuos utilizando fio absorvível de poligalactina (Vicryl® 3.0) no reservatório e no estômago excluído. O intestino delgado é então apreendido junto ao ângulo de Treitz e são medidos manualmente 100 centímetros. Neste ponto, é realizada a secção do intestino com grampeador linear cortante de 80 mm. O coto intestinal distal é então transposto por via retrocólica e é confeccionada anastomose gastrojejunal manual término-lateral calibrada por sonda de Foucher em dois planos com

fios absorvíveis de poligalactina (Vicryl® 3.0) e polidioxanona (PDS® 3.0), entre a bolsa e a alça. São então contados 150 cm a partir do coto distal; neste ponto é confeccionada uma anastomose jejuno-jejunal látero-lateral manual em dois planos com fios absorvíveis de poligalactina (Vicryl® 3.0) e polidioxanona (PDS® 3.0). As brechas do mesentério e do mesocólon são então fechados com fios inabsorvíveis de Algodão 3.0. Coloca-se dreno de sucção laminar (J-Vac®) e a cavidade é fechada por planos: aponeurose do músculo reto abdominal com fios absorvíveis de polidioxanona (PDS® II 1); tecido celular subcutâneo com poligalactina (Vicryl® 3.0); pele com sutura intradérmica com poligalactina (Vicryl Rapide® 4.0) ou simples com fios inabsorvíveis de Nylon 4.0.

A anestesia utilizada é a geral venosa associada à peridural. Todos os pacientes recebem antibioticoprofilaxia na indução anestésica com 3,0 gramas de ampicilina-sulbactam.

A Figura 7 mostra uma representação esquemática da técnica cirúrgica empregada.

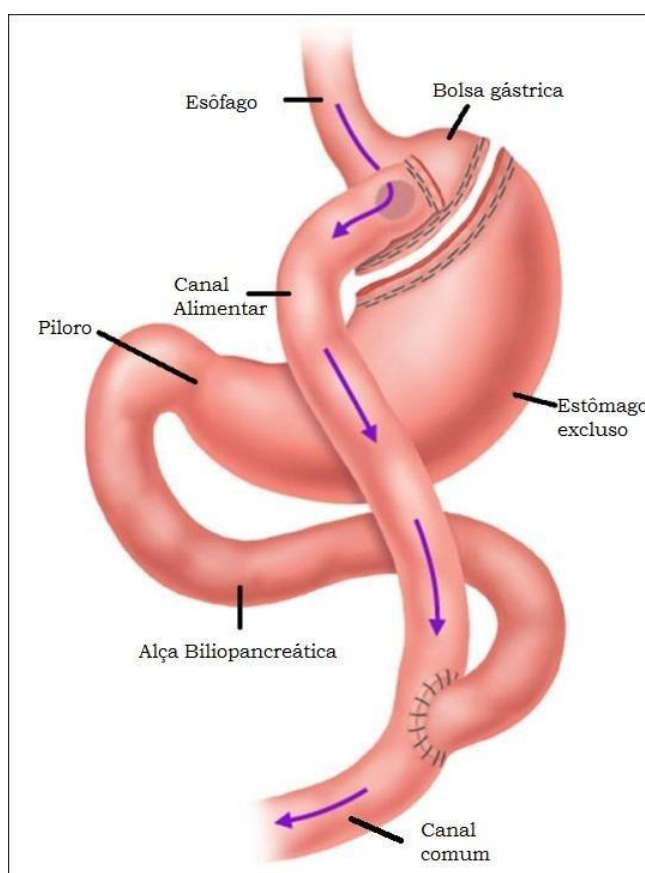


Figura 7. *Bypass Gastrojejunal em Y de Roux com banda de silicone.*

Adaptado de Lau et al.^{36,37}

Aspectos Éticos

A participação neste protocolo de pesquisa foi condicionada à assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O protocolo de pesquisa foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP e aprovado conforme o parecer 4.216.974 (CAAE: 34447520.7.0000.5404) (Anexo 1).

Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva com apresentação de tabelas de frequências para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis numéricas.

Para comparação de proporções, foi utilizado o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando necessário. Para comparação de medidas contínuas ou ordenáveis entre dois tempos, foi utilizado o teste de MannWhitney.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

Foi utilizado para execução das análises o programa computacional *SAS System for Windows (Statistic Analysis System)*, versão 9.2; SAS Institute Inc., 2002-2008, Cary, NC, USA.

RESULTADOS

Houve 42 indivíduos incluídos neste estudo, dos quais 92,9% eram do sexo feminino e 7,1% eram do sexo masculino (Figura 8). A idade média à cirurgia bariátrica foi de $47 \pm 10,2$ anos.

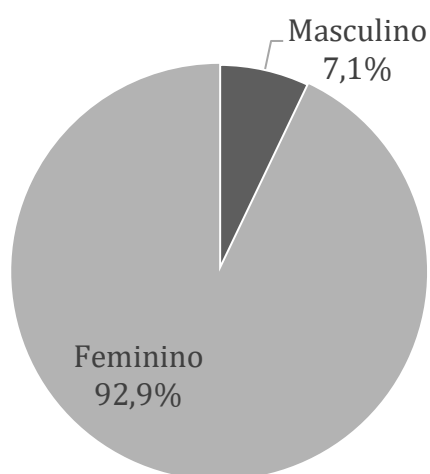


Figura 8. Distribuição da população de estudo por gênero

Em relação à presença de comorbidades no momento da cirurgia bariátrica, 42,9% dos pacientes eram hipertensos, 28,6% apresentavam DM2 e 38,1% apresentam dislipidemia (Figura 9).

50%

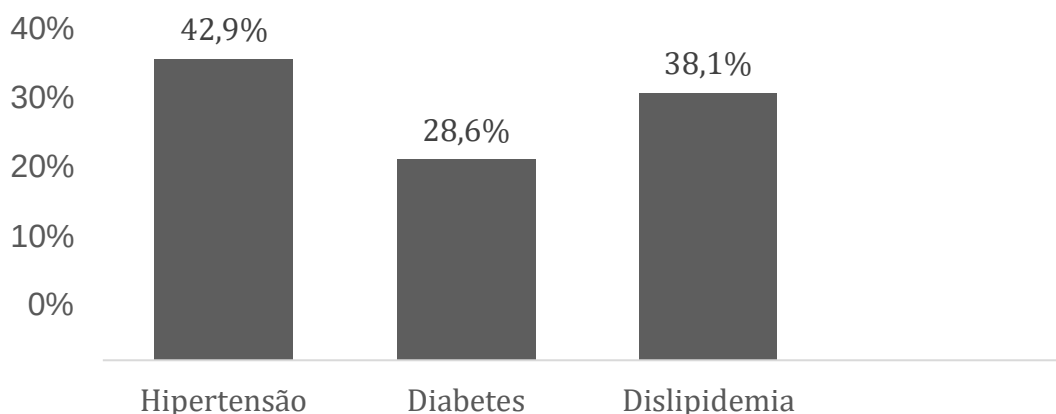


Figura 9. Comorbidades pré-operatórias.

O tempo médio decorrido entre a cirurgia bariátrica e o novo procedimento cirúrgico foi de $20,6 \pm 15,4$ meses. As principais cirurgias realizadas no segundo momento foram colecistectomia (76,2%) e herniorrafia incisional (19%). A perda percentual de peso média entre os dois procedimentos foi de $26,7 \pm 9,4\%$, enquanto a perda percentual média de excesso de peso foi de $88,8 \pm 32,1\%$.

Os participantes apresentaram reduções estatisticamente significativas de peso e IMC e dos níveis de insulina e ALT, e elevação dos níveis de HDL. A Tabela 1 apresenta as alterações completas das variáveis gerais estudadas.

Tabela 1. Evolução pós-operatória das variáveis antropométricas e laboratoriais gerais da população de estudo

	Cirurgia Bariátrica	Pós-operatório	Valor de P
Peso (kg)	106,9±12,2	70,9±12,4	<0,0001
IMC (kg/m ²)	38,6±2,8	26,6±3,8	<0,0001
Glicemia (mg/dL)	86,5±17,9	84,8±11,2	0,6
Insulina (U/mL)	15,3±11,2	5,8±3,2	0,0005
Hemoglobina glicada (%)	5,3±0,6	5,2±0,4	0,5
AST (U/L)	26,6±24,4	21,1±8,4	0,2

ALT (U/L)	26,3±14,2	19,5±8,7	0,01
Triglicérides (mg/dL)	106,7±63	87,5±34,3	0,1
LDL (mg/dL)	99,4±39,3	87,4±29,6	0,2
HDL (mg/dL)	40,6±7,6	55,3±12,7	<0,0001
Colesterol Total (mg/dL)	169,8±31,2	155,3±30,9	0,1

Quanto às variáveis laboratoriais relacionadas ao metabolismo do ferro, observaram-se reduções estatisticamente significativas dos níveis de ferritina, hemoglobina e contagem de hemácias.

Tabela 2. Evolução das variáveis laboratoriais relacionadas ao metabolismo do ferro

	Cirurgia Bariátrica	Pós-operatório	Valor de P
Ferritina (mg/dL)	220,8±202,9	101,6±116,7	0,006
Ferro sérico (mg/dL)	79±33,4	89,4±38,3	0,2
Hemoglobina (g/dL)	13,7±1,8	12,1±2,6	0,01
Hematócrito (%)	38,2±9,3	37±4,8	0,5
Contagem de hemácias (10 ⁹ /L)	4,7±0,7	4,3±0,5	0,003
Volume corpuscular (fL)	85,6±5,8	87,2±6	0,2
Hemoglobina corpuscular (pg)	28,6±2,5	29,5±3	0,2
Concentração de hemoglobina corpuscular (g/dL)	33,4±1,2	33,5±1,1	0,6

Foram observadas reduções estatisticamente significativas das frequências de esteatose e esteato-hepatite entre os dois períodos analisados. A figura 10 apresenta as variações nas frequências de cada uma das variáveis histopatológicas hepáticas relacionadas à DHGNA analisadas.

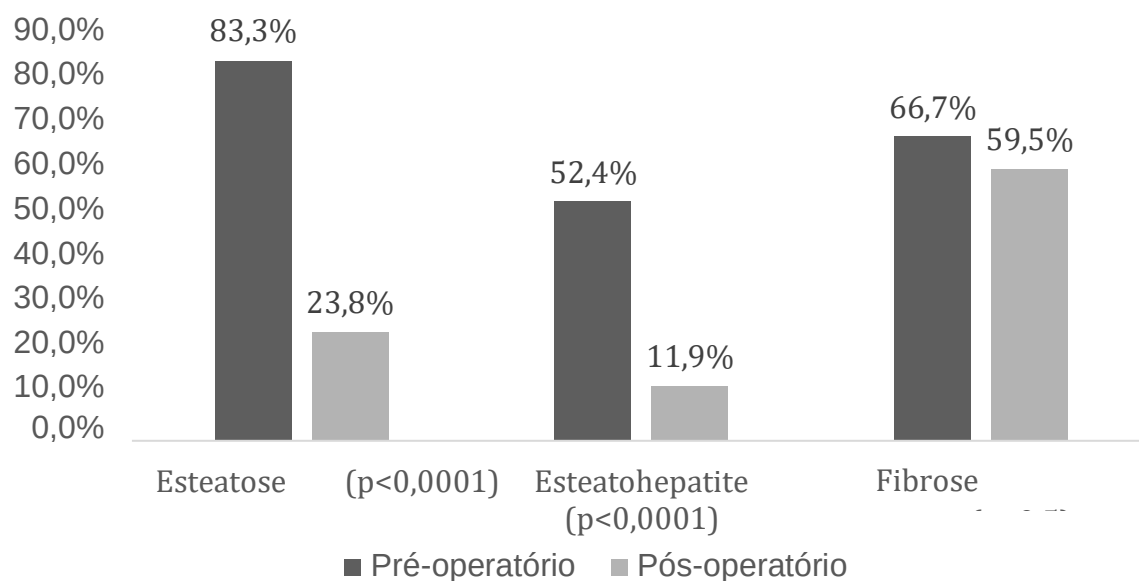


Figura 10. Evolução dos achados histopatológicos.

Houve reduções estatisticamente significativas das frequências de DM2, hipertensão e dislipidemia na população de estudo (Figura 11).

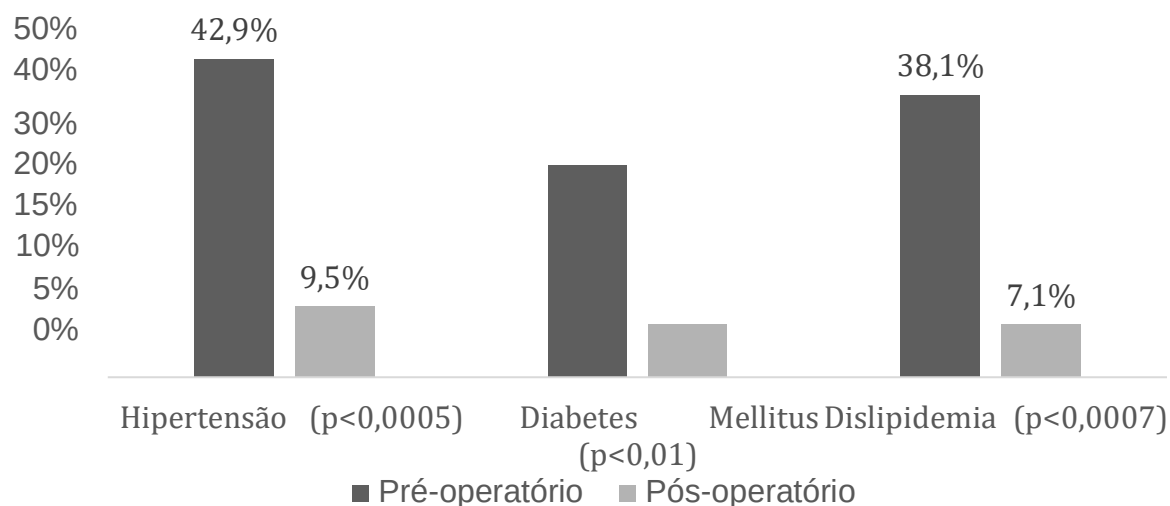


Figura 11. Evolução das comorbidades após a cirurgia bariátrica

A frequência de sobrecarga hepática de ferro histologicamente demonstrada apresentou uma redução estatisticamente significativa de 16,7% para 2,4% ($p=0,03$) (Figura 12).

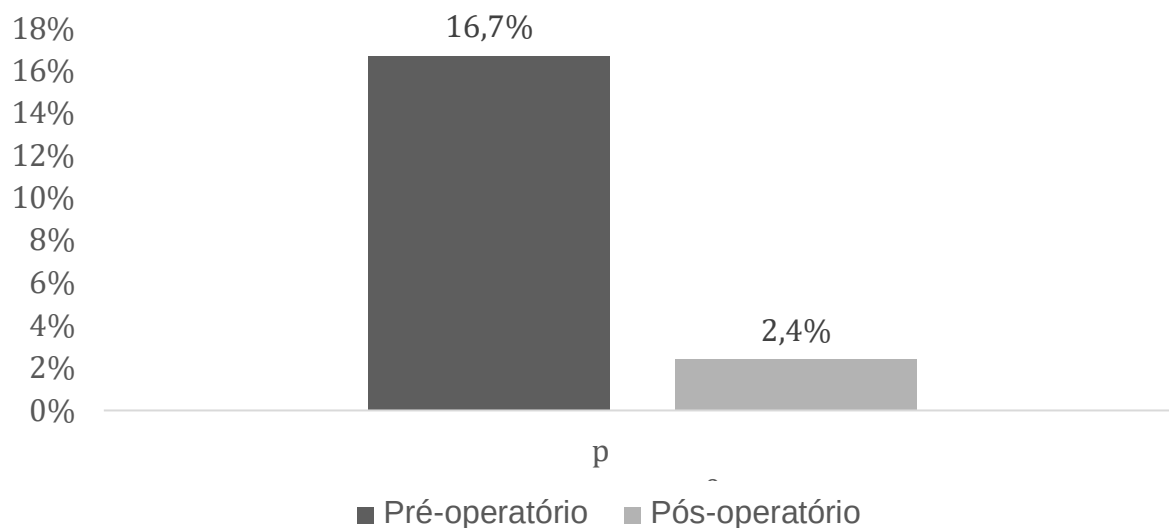


Figura 12. Evolução pós-operatória da sobrecarga hepática de ferro.

DISCUSSÃO

O tratamento da sobrecarga dismetabólica de ferro (SDF) tem constituído um desafio desde a sua descoberta e definição de critérios diagnósticos. Esse tratamento tem grande importância devido a relevância clínica que o depósito de ferro ganha a cada dia. Isso decorre da associação cada vez mais forte entre o depósito de ferro e alterações clínicas e laboratoriais. Em relação ao fígado, a sobrecarga de ferro associa-se a quadros metabólicos importantes, como hipertensão arterial, diabetes, fibrose hepática e cirrose. Fato relevante é que ainda não se compreende ao certo se a sobrecarga de ferro é fator causal ou consequência da alteração metabólica dessas doenças; assim, cada vez mais seu entendimento se mostra importante para possibilitar intervenções que possam melhorar o quadro metabólico, as comorbidades e a expectativa de vida do paciente. No coração, a sobrecarga de ferro também apresenta importância clínica. O coração possui uma dinâmica singular para controle dos níveis de ferro, uma vez que a necessidade desse mineral para as reações do elevado e constante metabolismo energético deste órgão é essencial. Dessa forma, níveis alterados de ferro, sejam baixos ou elevados, afetam tanto a contratilidade cardíaca como a condução elétrica do órgão. Na sobrecarga de ferro, esses dados são bem documentados na literatura. Existem evidências acerca de pacientes com beta-talassemia: cerca de 70% dos óbitos são decorrentes de doenças cardíacas, seja insuficiência cardíaca ou arritmias secundárias à sobrecarga de ferro.³⁶ De forma interessante, a regulação cardíaca de ferro não limita a sua entrada como em outros órgãos, ou seja, não há *feedback* negativo de acordo com o excesso de ferro sérico ou tecidual. Há vários mecanismos e proteínas associadas à absorção cardíaca de ferro e somente uma de retirada (exportação) que seria a ferroportina. Estados inflamatórios com elevação de hepcidina acabam por bloquear a ferroportina, possibilitando acúmulo exagerado no coração por manutenção das vias de entrada do ferro que não são bloqueadas. Isso possibilita depósito e alteração celular direta, principalmente por alterar os níveis de cálcio, gerando efeito direto na sua função contrátil e a condução

elétrica necessária para adequado funcionamento cardíaco, e indireto por favorecer maior estresse metabólico com elevação de espécies reativas de oxigênio, também chamados de radicais livres.³⁸

Em relação ao atual conhecimento sobre a SDF, a literatura ainda não apresenta achados conclusivos ou definitivos acerca de anormalidades cardíacas relevantes. Possivelmente, por se tratar de alterações subclínicas associadas a níveis abaixo do limite de toxicidade do excesso de ferro esses achados ainda sejam incipientes e pouco valorizados. Provavelmente, com o desenvolvimento de uma compreensão mais abrangente sobre a SDF e sua história natural, novos dados surgirão para que o acometimento cardíaco se torne relevante.

Baseado na atual compreensão sobre a fisiopatologia da doença, foram propostas algumas modalidades terapêuticas. Inicialmente, acreditava-se que a dieta e mudanças comportamentais como atividade física e perda de peso fossem as melhores alternativas terapêuticas e, de fato os pacientes apresentam melhora clínica e laboratorial quando conseguem adequada adesão a mudanças do estilo de vida, em especial a prática de atividade física regular e a adoção de dietas hipogordurosas e hipocalóricas. Porém, estes resultados dependem de adesão em longo prazo, algo habitualmente pouco alcançado. A partir da compreensão sobre as consequências da sobrecarga de ferro, a sangria tornou-se uma opção terapêutica com intuito de acelerar a homeostase dos níveis de ferro e assim minimizar os riscos associados a sobrecarga tecidual. Essa opção terapêutica é utilizada e comprovada para pacientes com hemocromatose, porfiria e policitemia.^{39,40} A sangria ou sangria consiste na retirada de sangue após punção venosa. É um procedimento muito comum, atualmente semelhante à doação de sangue. Porém, diferente da doação regular de sangue, a quantidade de sangue retirada para uma sangria terapêutica varia de acordo com a doença envolvida e a meta de retirada de ferro sérico, assim como a quantidade de sessões terapêuticas. Historicamente a sangria mudou seu patamar de terapia de escolha para múltiplas comorbidades, desde os egípcios há cerca de 1000 A.C. até meados do século XIX, para terapia restrita para doenças hematológicas bem

conhecidas e com estudos comprovando evidências que justifiquem os riscos envolvidos. A sangria durante sua longa história entrou em descrédito quando médicos começaram a questionar resultados não científicos que foram propagados por nomes renomados como Hipócrates, Galeno, Boerhaave, entre outros. Em seus respectivos períodos, não era possível dosar os níveis de hemoglobina, ferro ou ferritina sérica para ajudar na avaliação da sangria, bem como seus reais efeitos fisiológicos; assim, foi considerada por muito tempo terapêutica para situações clínicas variadas como pneumonia, febre etc. Casos famosos historicamente evidenciaram os riscos da sangria, como o de Mozart e George Washington, que tiveram seus quadros de base piorados pela terapêutica com sangria e evoluíram a óbito. A sangria atualmente tem protocolos adequados com equipe treinada para o procedimento, sinais vitais avaliados anteriormente ao procedimento, uma vez que a hipotensão é a complicação mais comum. É realizada ambulatorialmente, não necessitando de internação para tal. A retirada de cerca de 500mL dura em média 15-30 minutos e todo o processo dura cerca de 50 minutos, incluindo o repouso de 10 minutos após a sessão.⁴¹ A teoria de que a retirada de sangue poderia proporcionar uma depleção do estoque de ferro e consequente melhora dos achados laboratoriais de ferritina, depósito de ferro tecidual e consequente disfunção orgânica foram testadas em diversos estudos. Inicialmente, os estudos mostraram benefício da terapia com sangria, apresentando melhora laboratorial de ferritina, resistência à insulina, pressão arterial, nível de glicemia, LDL, LDH, hemoglobina glicada e até melhora na DHGNA.³¹ BardouJacquet et al. realizaram estudo longitudinal com 58 pacientes avaliados de 1998-2003 com diagnóstico confirmado de SDF tratados com sangria e seguidos em relação aos níveis séricos de ferritina, cujo critério de excesso de ferro foi considerada ferritina de 300mcg/L para homens e 200mcg/L para mulheres (uma vez que as mulheres apresentam perdas menstruais, períodos gestacionais e lactação, fatores que naturalmente consomem os estoques de ferro e protegem de doenças relacionadas ao excesso de ferro). O tratamento foi realizado com retiradas de 5-7ml/kg por sessão (estima-se que a retirada de 1 litro de sangue corresponda a retirada

de 0,5 grama de ferro do organismo), até se alcançar o nível sérico de ferritina menor que 100mcg/L. Após alcançada essa meta os pacientes não realizavam novas sangrias. Porém, os achados de longo prazo (seguimento de 5 anos) evidenciaram recidiva do aumento de ferritina em 64% dos pacientes. Concluiu-se que não há evidência para realizar sangrias de manutenção nos pacientes com SDF.⁴² Apesar dos estudos iniciais, estudos randomizados longitudinais comparando sangria e terapia comportamental (dieta e atividade física) não apresentaram diferença significativa e mostraram que a sangria não era facilmente tolerada pelos pacientes como esperado em longo prazo. Assim, a sangria não é considerada uma terapia padrão para o tratamento da SDF, sendo recomendado o tratamento das comorbidades, mudança dietética, atividade física e perda de peso.

Esta pesquisa permitiu avaliar pacientes obesos com SDF de ferro em dois momentos diferentes: no momento da cirurgia bariátrica e após ela, permitindo analisar os efeitos da perda de peso associada à cirurgia sobre a sobrecarga hepática através do método padrão-ouro (exame histopatológico). Um dos principais trabalhos prospectivos sobre os benefícios metabólicos da cirurgia bariátrica incluiu 150 pacientes que foram randomizados para receber tratamento clínico otimizado para diabetes isoladamente ou associado ao procedimento cirúrgico, e acompanhados durante 5 anos. Nesse estudo, a terapia cirúrgica foi superior para controle glicêmico, perda de peso, níveis de colesterol, necessidade de medicações, e escores de qualidade de vida.⁴³ Além disso, outro estudo demonstrou índices de reversão de 88% para esteatose hepática, 59% para esteato-hepatite e 30% fibrose, além de redução na taxa de mortalidade em 49% e de 40% para neoplasias de qualquer sítio, levando a aumento na expectativa de vida média de 6,1 anos.⁴⁴

Os benefícios parecem ser mais relevantes com o *bypass* gástrico, pelo mecanismo restritivo e disabsortivo combinados, mas com risco significativo de complicações, como hérnias internas, aderências, entre outros.⁴⁵ A deficiência de micronutrientes no pós-operatório a longo prazo já é complicação conhecida na literatura, tanto que a recomendação de reposição de ferro, vitamina B12, folato, cobre, cálcio elementar, vitamina D já se

encontram estabelecidas e orientadas nos manuais de conduta.^{46,47} Essas deficiências decorrem de alterações anatômicas e fisiológicas do trato gastrointestinal, além de ingestão inadequada por via oral. Estudos já evidenciaram que, de forma geral, o consumo de ferro nos pacientes pós-cirurgia bariátrica é insuficiente. Isso decorre da dieta restrita, aumento da saciedade e menor apetite secundário a cirurgia. Além disso, há relação com menor ingestão de carne vermelha, pois cerca de 23-50% dos pacientes apresentam intolerância ao seu consumo com sintomas de náusea, dor e vômitos. Esses sintomas tendem a melhorar quanto maior for o tempo pós-operatório. No que se refere à alteração fisiológica e anatômica, independente da técnica realizada (*bypass* ou gastrectomia vertical), há menor produção de ácido gástrico com consequente menor transformação do ferro no seu estado férrico (presente no alimento) para ferroso (estado em que é absorvido). Além disso, as técnicas que produzem derivações intestinais, que desviam o trânsito do duodeno e parte proximal do jejuno, reduzem a área de absorção do ferro, que se dá majoritariamente no duodeno. Acredita-se também que a estrutura das vilosidades intestinais esteja possivelmente alterada, contribuindo para menor absorção do ferro exposto a elas. Assim, a combinação de todos esses fatores acaba por gerar quadro de deficiência de ferro, anemia e todas as suas consequências.³⁴ Quando analisamos esse efeito em princípio deletério da cirurgia bariátrica em um cenário em que o paciente apresentava consequências pelo excesso de ferro tecidual, mesmo que não apresente um excesso de ferro sérico de fato, conseguimos avaliar de forma teórica um possível benefício do efeito colateral esperado para a cirurgia bariátrica. Na literatura atual, não há estudos que avaliem o efeito da cirurgia bariátrica para esse intuito.

No que tange à inflamação e resistência à insulina associada à obesidade e os efeitos da cirurgia bariátrica sobre estas alterações, apesar da vasta literatura, a dinâmica que leva a estes efeitos não é completamente conhecida. Atualmente, compreende-se boa parte dos mecanismos associados e, a cada dia, surgem novas descobertas de hormônios com ações variáveis, não se sabendo ao certo o peso de cada elemento neste intrincado

mecanismo. Assim, o efeito mais conhecido e estabelecido da cirurgia bariátrica nessa cascata hormonal ocorre pelas alterações tanto nos níveis quanto na ação fisiológica dos seguintes compostos: leptina, grelina, peptídeo YY e peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1). O GLP-1 e o peptídeo YY são produzidos por células L da mucosa intestinal principalmente no íleo distal e tem como efeito diminuir o apetite, gerar sensação de saciedade e diminuir motilidade intestinal. Além disso, o GLP-1 possui influência sobre a produção endócrina pancreática com efeito incretínico na produção de insulina dependente da glicose, expressão do gene da pré-insulina, proliferação das células beta e inibe a liberação de glucagon. Já a leptina, hormônio produzido pelos adipócitos, possui ação conjugada com GLP-1 e peptídeo YY, pois estimula a produção desses hormônios e recebe *feedback* negativo secundário aos níveis elevados deles. A grelina, produzida por células do fundo gástrico e do pâncreas, possui efeito contrário ao da leptina favorecendo maior apetite e menor saciedade. É importante entender o papel da inflamação de baixo grau na obesidade porque ela favorece o surgimento de diabetes e problemas cardiovasculares. Secundário ao aumento de gordura corporal, principalmente a gordura visceral, há aumento de ácidos graxos livres no sangue, os quais produzem menor consumo de glicose pelo fígado e tecidos periféricos, reduzindo por consequência a depuração da insulina pelo fígado e proporcionando maior oferta de insulina para a periferia, efeito que produz resistência periférica à insulina em longo prazo. A cirurgia bariátrica, ao favorecer a perda de peso, seja por menor ingesta calórica, por diminuir produção de grelina e aumentar os níveis de PYY e GLP-1, ou má absorção, acaba por diminuir a produção de leptina e citocinas inflamatórias pelas células de gordura e favorece a melhoria do padrão inflamatório crônico associado à obesidade. Estudos prévios prospectivos e randomizados, que compararam os níveis de hormônios inflamatórios como TNF-alfa e leptina e anti-inflamatórios como adiponectina, já demonstraram que no seguimento de 6 meses pós-operatório, há diminuição com valor estatístico significativo dos níveis de TNF-alfa e leptina e aumento dos níveis de adiponectinas (efeito anti-inflamatório). Isso demonstra o efeito benéfico da cirurgia bariátrica no estado

inflamatório do paciente com obesidade e melhora dos efeitos maléficos que essa inflamação traz: neoplasia, maior risco cardiovascular, doença renal.⁴⁸

Assim, melhorar a inflamação crônica do paciente obeso se apresenta com melhora dos níveis de glicose, insulina e consequente resistência periférica de insulina. Estes efeitos, conjugados à melhora na função das células beta pancreáticas promovida pelo GLP-1, cujos níveis aumentam no *bypass* gástrico devido à passagem de mais nutrientes pelo íleo distal, levam à melhora na sensibilidade e ação da insulina.^{2,49}

Neste estudo, foram encontrados resultados que corroboram esses princípios classicamente descritos na literatura ao comparar os achados laboratoriais no pré-operatório e no pós-operatório: redução de peso, melhora do nível de insulina sérico e glicemia, redução da ocorrência de hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia.

O principal achado do presente estudo foi a reversão da sobrecarga hepática de ferro avaliada por biópsia em seis (85%) dos sete pacientes previamente acometidos. Na literatura, não há estudos avaliando a melhora da SDF após intervenção cirúrgica que sejam comparáveis a estes resultados. Porém, estudos prospectivos já evidenciaram que a perda de peso como fator isolado mostrou melhora no nível de ferritina, alterações hepáticas e parâmetros metabólicos.^{50,51} Os resultados do presente estudo corroboram esta hipótese ao demonstrar com clareza a redução verificada histologicamente da sobrecarga hepática de ferro, além das reduções dos níveis séricos de ferritina e ferro sérico. Ou seja, em pacientes com SDF ou até mesmo hemocromatose hereditária, as dificuldades impostas pela cirurgia para a absorção de ferro associadas aos benefícios metabólicos das mesmas sobre a homeostase glicêmica e insulínica se tornam fatores fisiopatológicos que podem levar à melhora ou mesmo reversão da sobrecarga de ferro.

Apesar de a doença se relacionar com a obesidade e DHGNA, podem existir SDF sem DHGNA e alguns pacientes não apresentarem critérios clássicos para indicação de cirurgia bariátrica. Desta forma, os achados favorecem a compreensão de que o *bypass* gástrico em Y Roux provoca melhora da síndrome da sobrecarga de ferro dismetabólica devido à

combinação entre redução do estado inflamatório, melhora do metabolismo glicêmico, redução da DHGNA e prejuízo à absorção de ferro. Pode-se, assim, propor que, em pacientes com obesidade e SDF, esta alteração seja incluída como uma comorbidade que contribua para a indicação de cirurgia bariátrica em indivíduos com IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, ou mesmo de cirurgia metabólica para casos graves com IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser levadas em consideração. O desenho retrospectivo pode levar acarretar maior risco de dados de pior qualidade. A necessidade de biópsias pareadas obriga a necessidade de selecionar pacientes submetidos a novo procedimento cirúrgico, o que pode gerar um viés de seleção, uma vez que pacientes submetidos à herniorrafias costumam apresentar perda de peso adequada. Além disto, como as biópsias sequenciais eram realizadas na eventualidade de novo procedimento, o tempo de seguimento dos indivíduos era altamente variável. Ainda assim, os resultados demonstrados apresentaram clara significância e o método de avaliação do desfecho (SDF) foi o padrão-ouro (biópsia hepática); desta forma, estes achados devem ser considerados relevantes. Novos estudos com desenhos prospectivos são necessários para o estabelecimento de conclusões definitivas.

CONCLUSÕES

O *bypass* gástrico em Y de Roux levou a reduções significativa da frequência de sobrecarga hepática de ferro histologicamente demonstrada e dos níveis de ferritina, hemoglobina e contagem de hemácias em indivíduos obesos.

Foi elaborado um manual assistencial de condutas adotadas no manejo da sobrecarga hepática de ferro no indivíduo com obesidade baseado nos achados do presente estudo (Anexo 2).

REFERÊNCIAS

- 1- Grotto, H., 2008. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30(5), p.390-397.
- 2- Bjørklund, G., Peana, M., Pivina, L., Dosa, A., Aaseth, J., Semenova, Y., Chirumbolo, S., Medici, S., Dadar, M. and Costea, D., 2021. Iron Deficiency in Obesity and after Bariatric Surgery. *Biomolecules*, 11(5), p.613.
- 3- Fernandez-Real, J., Lopez-Bermejo, A. and Ricart, W., 2002. Crosstalk Between Iron Metabolism and Diabetes. *Diabetes*, 51(8), pp.2348-2354.
- 4- Gillum, R., 2001. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *International Journal of Obesity*, 25(5), pp.639-645.
- 5- Dongiovanni, P., Fracanzani, A., Fargion, S. and Valenti, L., 2011. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target. *Journal of Hepatology*, 55(4), pp.920-932.
- 6- Qi, L., van Dam, R., Rexrode, K. and Hu, F., 2006. Heme Iron From Diet as a Risk Factor for Coronary Heart Disease in Women With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 30(1), pp.101-106.
- 7- Facchini, F., 1998. Effect of Phlebotomy on Plasma Glucose and Insulin Concentrations. *Diabetes Care*, 21(12), pp.2190-2190.

- 8- Gabrielsen, J., Gao, Y., Simcox, J., Huang, J., Thorup, D., Jones, D., Cooksey, R., Gabrielsen, D., Adams, T., Hunt, S., Hopkins, P., Cefalu, W. and McClain, D., 2012. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity.

Journal of Clinical Investigation, 122(10), pp.3529-3540.

- 9- Buysschaert, M., 2021. Clinical aspects of diabetes secondary to idiopathic haemochromatosis in French-speaking Belgium. Diabetes & Metabolism, 23(4), p.308-13.

- 10- Borgna-Pignatti, C., 2004. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica, 89(10), p.1187-93.

- 11- Cazzo, E., Ramos, A.C., Pareja, J.C., Chaim, E.A. 2018. Nationwide Macroeconomic Variables and the Growth Rate of Bariatric Surgeries in Brazil.

Obesity Surgery, 28(10), p. 3193-3198.

- 12- Cazzo, E., Ramos, A.C., Chaim, E.A. Bariatric Surgery Offer in Brazil: a Macroeconomic Analysis of the Health system's Inequalities. 2019. Obesity Surgery, 29(6), p.1874-1880.

- 13- Ruban, A., Stoenchev, K., Ashrafian, H. and Teare, J., 2019. Current treatments for obesity. Clinical Medicine, 19(3), pp.205-212.

- 14- Cazzo, E. Impacto do Bypass Gastrojejunal em Y de Roux sobre a Síndrome Metabólica e seus componentes: análise de resultados. 2013. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de

Ciências

Médicas.

Disponível

em:

<<https://doi.org/10.47749/T/UNICAMP.2013.911562>>

Acessado

em 26/Setembro/2022.

- 15- Buchwald, H., 2014. The Evolution of Metabolic/Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*, 24(8), pp.1126-1135.
- 16- Marceau, P., Hould, F., Simard, S., Lebel, S., Bourque, R., Potvin, M. and Biron, S., 1998. Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch. *World Journal of Surgery*, 22(9), pp.947-954.
- 17- PDF.js viewer In-text: (PDF.js viewer, 2021) Your Bibliography: Sistemas.cfm.org.br. 2021. PDF.js viewer. [online] Available at: <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2015/2131>> [Accessed 3 December 2021].
- 18- Lalor, P., Tucker, O., Szomstein, S. and Rosenthal, R., 2008. Complications after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 4(1), pp.33-38.
- 19- Lee, C., Cirangle, P. and Jossart, G., 2007. Vertical gastrectomy for morbid obesity in 216 patients: report of two-year results. *Surgical Endoscopy*, 21(10), pp.1810-1816.
- 20- Lee, Y., Doumouras, A., Yu, J., Aditya, I., Gmora, S., Anvari, M. and Hong, D., 2019. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *Annals of Surgery*, 273(1), pp.66-74.
- 21- Kalinowski, P., Paluszkiewicz, R., Wróblewski, T., Remiszewski, P., Grodzicki, M., Bartoszewicz, Z. and Krawczyk, M., 2017. Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass— results of a randomized clinical trial. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 13(2), pp.181-188.
- 22- Reoch, J., 2011. Safety of Laparoscopic vs Open Bariatric Surgery. *Archives of Surgery*, 146(11), p.1314.

- 23- Li, K., Zou, J., Tang, J., Di, J., Han, X. and Zhang, P., 2016. Robotic Versus Laparoscopic Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Surgery*, 26(12), pp.3031-3044.

- 24- Shoar, S., Poliakin, L., Rubenstein, R. and Saber, A., 2017. Single Anastomosis Duodeno-Ileal Switch (SADIS): A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Obesity Surgery*, 28(1), pp.104-113.

- 25- Bdtd.ibict.br. 2021. Descrição: Contribuição a etiopatogenia do cancer do coto gastrico: estudo experimental. [online] Available at: <https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/CAMP_cfd46afcc5bef70e7056fbb30d054a4b> [Accessed 3 December 2021].

- 26- Simcox, J. and McClain, D., 2013. Iron and Diabetes Risk. *Cell Metabolism*, 17(3), pp.329-341.

- 27- Musso, G., Gambino, R., Biroli, G., Carello, M., Faga, E., Pacini, G., De Michieli, F., Cassader, M., Durazzo, M., Rizzetto, M. and Pagano, G., 2005. Hypoadiponectinemia Predicts the Severity of Hepatic Fibrosis and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Nondiabetic Nonobese Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 100(11), pp.2438-2446.

- 28- Polyzos, S., Toulis, K., Goulis, D., Zavos, C. and Kountouras, J., 2011. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, 60(3), pp.313-326.

- 29- Chung, B., Matak, P., McKie, A. and Sharp, P., 2007. Leptin Increases the Expression of the Iron Regulatory Hormone Hepcidin in HuH7 Human Hepatoma Cells. *The Journal of Nutrition*, 137(11), pp.2366-2370.

- 30- Baltieri, L., Chaim, E.A., Chaim, F.D.M. et al., 2018. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease features and levels of adipokines and inflammatory cytokines among morbidly obese individuals. *Arquivos de Gastroenterologia*, 55(3), pp. 247-251.
- 31- Deugnier, Y., Bardou-Jacquet, É. and Lainé, F., 2017. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). *La Presse Médicale*, 46(12), pp.306-e311.
- 32- Valenti, L., Moscatiello, S., Vanni, E., Fracanzani, A., Bugianesi, E., Fargion, S. and Marchesini, G., 2010. Venesection for non-alcoholic fatty liver disease unresponsive to lifestyle counselling--a propensity score-adjusted observational study. *QJM*, 104(2), pp.141-149.
- 33- Zacharski, L., Chow, B., Howes, P., Shamayeva, G., Baron, J., Dalman, R., Malenka, D., Ozaki, C. and Lavori, P., 2008. Decreased Cancer Risk After Iron Reduction in Patients with Peripheral Arterial Disease: Results From a Randomized Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 100(14), pp.996-1002.
- 34- Steenackers, N., Van der Schueren, B., Mertens, A., Lannoo, M., Grauwet, T., Augustijns, P. and Matthys, C., 2018. Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem? *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(4), pp.445-455.
- 35- Parrott, J., Frank, L., Rabena, R., Craggs-Dino, L., Isom, K. and Greiman, L., 2017. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update:
Micronutrients. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 13(5), pp.727-741.
36. Lau RG, Radin M, Braithwaite CE, Ragolia L., 2013. Understanding the Effects of Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) Surgery on Type 2 Diabetes

Mellitus. In: Masuo K. Type 2 Diabetes. Rijeka: Intech. [acessado em 23 set 2022].

37. Cazzo, E. Influência da Resistência Insulínica sobre o desenvolvimento de Colecistolitíase em indivíduos submetidos ao Bypass Gástrico em Y de Roux. 2015. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Everton-Cazzo/publication/282249407_Influencia_da_Resistencia_Insulinica_sobre_o_desenvolvimento_de_Colecistolitiase_em_individuos_submetidos_ao_Bypass_Gastrico_em_Y_de_Roux/links/56094ced08ae840a08d388f1/Influencia-daResistencia-Insulinica-sobre-o-desenvolvimento-de-Colecistolitiase-emindividuos-submetidos-ao-Bypass-Gastrico-em-Y-de-Roux.pdf Acesso em 26/Setembro/2022.
- 38- Paterek, A., Mackiewicz, U. and Mączewski, M., 2019. Iron and the heart: A paradigm shift from systemic to cardiomyocyte abnormalities. Journal of Cellular Physiology, 234(12), pp.21613-21629.
- 39- Barton, J., 1998. Management of Hemochromatosis. Annals of Internal Medicine, 129(11_Part_2), pp.932.
- 40- Wheeler, C. and Kowdley, K., 2006. Hereditary Hemochromatosis: A Review of the Genetics, Mechanism, Diagnosis, and Treatment of Iron Overload. Comprehensive Therapy, 32(1), pp.10-16.
- 41- DePalma, R., Hayes, V. and Zacharski, L., 2007. Bloodletting: Past and Present. Journal of the American College of Surgeons, 205(1), pp.132-144.
- 42- Bardou-Jacquet, E., Lainé, F., Morcet, J., Perrin, M., Guyader, D. and Deugnier, Y., 2014. Long-term course after initial iron removal of iron excess in

patients with dysmetabolic iron overload syndrome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 26(4), pp.418-421.

43- Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E. et al. 2004. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 292(14), p. 1724-37.

44- Zhao, L., Zhang, X., Shen, Y., Fang, X., Wang, Y. and Wang, F., 2015. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. *Obesity Reviews*, 16(12), pp.1081-1093.

45- Chang, S., Stoll, C., Song, J., Varela, J., Eagon, C. and Colditz, G., 2014. The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery. *JAMA Surgery*, 149(3), p.275.

46- Mechanick, J., Apovian, C., Brethauer, S., Garvey, W., Joffe, A., Kim, J., Kushner, R., Lindquist, R., Pessah-Pollack, R., Seger, J., Urman, R., Adams, S., Cleek, J., Correa, R., Figaro, M., Flanders, K., Grams, J., Hurley, D., Kothari, S., Seger, M. and Still, C., 2020. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 16(2), pp.175-247.

47- Parrott, J., Frank, L., Rabena, R. et al. 2017. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 13, n. 5, p. 727-741.

- 48- Freitas-Junior, W.R., Oliveira, L.V., Franco-Perez, E.A. et al. 2018. Systemic Inflammation in Severe Obese Patients Undergoing Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases. *Obesity Surgery*, v. 28, n. 7, p. 1931-1942.
- 49- Jesus, R.N., Callejas, G.H., Concon, M.M. et al. 2020. Prevalence and Factors Associated with Hepatic Iron Overload in Obese Individuals Undergoing Bariatric Surgery: a Cross-Sectional Study. *Obesity Surgery*, v. 30, n. 12, p. 4967-4973.
- 50- Adams, L.A., Crawford, D.H., Stuart, K. et al. 2015. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology*, v. 61, n. 5, p. 1555-1564.
- 51- Lainé, F., Bendavid, C., Moirand, R. et al. 2004. Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption. *Hepatology*, v. 39, n. 6, p. 1639-1646.
- 52- Jesus, R.N., Callejas, G.H., Chaim, F.D.M. et al. 2022. Roux-en-Y Gastric Bypass as a Treatment for Hepatic Iron Overload: An Exploratory Study. *Obesity Surgery*, v. 32, n. 7, p. 2438-2444.

ANEXO 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Efeito da cirurgia bariátrica sobre a sobrecarga hepática de ferro em indivíduos com obesidade

Pesquisador: EVERTON CAZZO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34447520.7.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.216.974

Apresentação do Projeto:**Resumo:**

Os efeitos da cirurgia bariátrica sobre a sobrecarga hepática de ferro em indivíduos obesos que não possuem diagnóstico de hemocromatose não é completamente conhecida, assim como o papel de exames laboratoriais pouco invasivos para analisar sua evolução pós-operatória. Será realizado estudo de coorte histórica, baseado em coleta de dados de prontuários médicos e registros de saúde, envolvendo participantes atendidos no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP. A sobrecarga hepática de ferro será estudada através dos resultados das biópsias hepáticas que são rotineiramente colhidas durante as cirurgias bariátricas (T0) e em novas biópsias de controle realizadas devido a indicações clínicas documentadas em procedimentos cirúrgicos posteriormente realizados (T1). Todas as variáveis analisadas serão oriundas de exames e procedimentos realizados na rotina assistencial e cuja indicação foi exclusivamente clínica e relacionada à assistência; não haverá coletas ou procedimentos exclusivos para fins de pesquisa. Espera-se observar que a cirurgia bariátrica provoque redução significativa da sobrecarga de ferro em indivíduos obesos.

Introdução:

O ferro é um mineral vital para a homeostase celular, participando de numerosas vias metabólicas em todas as células do corpo. É essencial para o transporte de oxigênio, a síntese de DNA e o

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.216.974

metabolismo energetico. E um cofator importante para enzimas da cadeia respiratoria mitocondrial e e componente do Ciclo de Krebs, desempenhando funcao central no metabolismo energetico celular. No homem, e utilizado, principalmente, na sintese da hemoglobina (Hb) nos eritroblastos, da mioglobina nos musculos e dos citocromos no figado.¹ Contudo, o ferro, em estado livre e em excesso, pode ser toxico, por catalisar a formacao de radicais livres.² Em termos de toxicidade, o deposito cronico de ferro geralmente esta associado a Hemocromatose hereditaria, consumo excessivo de ferro atraves da dieta e frequentes transfusoes sanguineas, requeridas para o tratamento de alguns tipos de anemia. Consequentemente, seu balanço e sistemicamente controlado pelas perdas fisiologicas (secrecoes, menorreia, descamacao de celulas intestinais e epidermicas) e pelo controle da quantidade de ferro absorvida nos enterocitos e reciclada nos macrofagos, realizado pela hepcidina (HPN), um hormonio peptideo circulante.³ Esta ultima se liga ao seu receptor, a ferroportina (FPN), que e o unico canal exportador do ferro dos enterocitos para a corrente sanguinea, sendo assim, e a unica fonte de absorcao do ferro dietetico para a circulacao sistêmica. Tal canal e, tambem, encontrado em hepatocitos, macrofagos e placenta. Como consequencia, a interacao HPN-FPN provoca o acumulo de ferro no citosol destas celulas, estocado nestas sob a forma de ferritina.⁴ A expressao da HPN e regulada pela quantidade de ferro serico e pelo estado inflamatorio, sobretudo, pela quantidade de IL-6 liberada.¹³ As moleculas HFE (proteina reguladora do ferro homeostatico), hemojuvelina (HJV) e Tfr2 (receptor de transferrina-2) regulam a expressao de HPN de acordo com a quantidade de Ferro circulante. Mutacoes nessas proteinas levam a reducao na expressao de HPN⁶, como ocorre na Hemocromatose Hereditaria (HH). O excesso de ferro no corpo tem sido associado a complicacoes metabolicas, como Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2)⁷ e adiposidade central⁸, e a progressao das lesoes em doencas hepaticas⁹ e cardiovasculares¹⁰. Diversos estudos apontam a associacao entre DM2 e hiperferritinemia, e, tambem, a melhora da resistencia a insulina associada a dieta restrita em ferro e/ou apos flebotomia¹¹, contudo, a explicacao para tanto ainda nao foi bem elucidada. Acredita-se que o excesso de ferro possa causar falencia das celulas beta pancreaticas, resistencia a insulina (RI) e modulacao de adipocinas.¹² As primeiras evidencias dessa associacao foram verificadas em doencas associadas ao excesso de ferro sanguineo, como a HH e em doencas associadas a frequentes transfusoes sanguineas, como a beta-talassemia. Indivíduos portadores de HH sao caracterizados clinicamente por DM2 secundario ao estresse oxidativo que aumenta a apoptose de celulas beta pancreaticas, fator que, consequentemente, diminui a liberacao de insulina.¹⁴ Ja entre os portadores de beta-Talassemia, 6-14% deles apresentam DM2, devido a deficiencia insulinica e a RI.¹⁵ Quanto a obesidade, tanto o excesso de ferro quanto a deficiencia

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.216.974

dele são prejudiciais, a medida que o ferro regula tanto a secreção de adipocinas e estresse oxidativo quanto a oxidação lipídica.¹⁸ A liberação desregulada de adipocinas, potentes mediadores anti-esteatóticos e anti-inflamatórios, causada tanto pelo excesso de ferro, quanto pela inflamação crônica, típica do obeso, está intimamente associada ao DM2 e, também, a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA).¹⁹ A diminuição da liberação de adiponectinas, um tipo de adipocina, induz inflamação e stress oxidativo, que causam Resistência à Insulina e que contribuem para a progressão da fibrose em DHGNA.¹⁹ Ainda, em relação ao DHGNA, as adiponectinas induzem a heme-oxigenase (HO-1) que tem efeito antiapoptótico nos hepatócitos, por diminuir a quantidade de Ferro nestes,²⁰ reduzindo danos hepáticos. As adiponectinas também induziram a expressão de ciclooxigenase-2, conferindo maior proteção hepática, em um estudo ministrado em hepatócitos de ratos.²⁰ Portanto, a diminuição de adiponectinas contribui para a progressão de lesão hepática, como mostrado. Aleptina, outra adipocina, está em alta concentração nos indivíduos obesos, o que leva à resistência dos seus receptores pelo mecanismo de downregulation.²⁵ Essa menor ação do hormônio está associada à RI e à menor secreção de hepcidina nos hepatócitos, o que contribui para o DM2 e para o acúmulo de ferro nos hepatócitos.²¹ Resistina e Visfatina são outras adipocinas que estão em níveis elevados nos obesos e que estão associadas à RI e DM2.²² No Fígado, além da liberação anormal de adipocinas, o excesso de ferro promove estresse oxidativo nos hepatócitos, ativação das células estreladas, crescimento celular e danos no DNA, contribuindo para progressão da lesão hepática.¹⁷ Em pacientes com DHGNA, por exemplo, o acúmulo de ferro hepatocelular foi associado a um maior risco de fibrose hepática. Isso ocorre pois o ferro é um importante catalisador de stress oxidativo, via reação de Fenton, que causa peroxidação lipídica, que gera malondilaldeído, que é capaz de ativar células estreladas hepáticas, importantes para a fibrinogênese. As espécies reativas de oxigênio, também, podem gerar dano oxidativo ao DNA, o que pode favorecer a malignização e a formação de Carcinoma Hepatocelular. Contudo, o excesso de ferro não é suficiente para desencadear dano hepático oxidativo, sendo necessária a concomitância de algum defeito genético, de uma outra doença hepática como a esteatose ou de alguma deficiência nutricional, já que o estresse oxidativo sozinho é acompanhado do aumento das defesas antioxidantes endógenas. Portanto, como visto, o excesso de ferro está presente em numerosas doenças, como DHGNA, DM2 e Síndrome Metabólica, criando a chamada Síndrome de Sobrecarga de Ferro Dismetabólica (DIOS) que engloba todos esses distúrbios e é caracterizada por: alteração da regulação do transporte de ferro, esteatose hepática, resistência insulínica, inflamação subclínica e predisposição genética. Hoje DIOS é um achado comum na população geral, sendo detectada em 1/3 dos pacientes com Doença Hepática

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.216.974

Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) e com Síndrome Metabólica. 17A associação entre esses distúrbios está sendo investigada como um novo fator de risco para o desenvolvimento de doença hepática (potencial desenvolvimento para carcinoma hepático) e de doença cardiovascular. 17Felizmente, a síndrome é tratável através da depleção de ferro, por flebotomia, administração de quelantes de ferro, doações de sangue periódicas e por dietas hipoferricas, melhorando a função hepática e diminuindo as alterações metabólicas, através da melhora da sensibilidade e secreção de insulina e da diminuição de HbA1c. Foi, inclusive, demonstrado que a depleção de ferro reduziu RI mais do que as mudanças do estilo de vida sozinhas. 26Em outro estudo, além da melhora da RI, a depleção de ferro foi associada a maior normalização das enzimas hepáticas quando comparadas as modificações de estilo de vida sozinhas. 27 A depleção de ferro também pode prevenir a evolução e progressão da lesão hepática, protegendo os pacientes com DHGNA do carcinoma hepatocelular. 28Os efeitos da cirurgia bariátrica sobre a sobrecarga hepática de ferro em indivíduos obesos que não possuem diagnóstico de hemocromatose não é completamente conhecida, assim como o papel de exames laboratoriais pouco invasivos para analisar sua evolução pós-operatória. Como alguns desses procedimentos associam-se a redução na absorção e biodisponibilidade de ferro, acredita-se que possam trazer redução na frequência de sobrecarga hepática de ferro.

Hipótese:

A cirurgia bariátrica provoca redução da sobrecarga hepática de ferro em indivíduos obesos.

Metodologia Proposta:

Será realizado estudo de coorte histórica, baseado em coleta de dados de prontuários médicos e registros de saúde, envolvendo indivíduos atendidos no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Os indivíduos serão oriundos de procedimentos cirúrgicos bariátricos realizados no HC-UNICAMP no período entre 2010 e 2018 (T0), e posteriormente a algum outro procedimento cirúrgico (T1 - colecistectomia ou herniorrafia incisional). Os dados serão obtidos através de prontuários médicos e planilhas de atendimento ambulatorial. Serão consultados os laudos de biópsias hepáticas indicadas devido a razões clínicas ligadas à assistência aos participantes (por exemplo, indivíduos que apresentam esteato-hepatite grave na biópsia da cirurgia bariátrica, alterações de enzimas hepáticas na época do segundo procedimento, suspeita de doenças hepáticas na época do segundo procedimento etc.) realizadas em eventuais procedimentos subsequentes. Ressalta-se

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.216.974

que não são realizadas biópsias hepáticas sistemáticas nesses procedimentos, exceto nas situações clínicas onde houver indicação. Os resultados utilizados serão os oriundos destes exames realizados de acordo com as indicações clínicas da equipe de assistência.

Os critérios de inclusão serão:

- 1) Indivíduos com obesidade submetidos a cirurgia bariátrica e a um segundo procedimento cirúrgico posterior
- 2) De ambos os sexos
- 3) Idades entre 18 e 70 anos

Os critérios de exclusão serão:

- 1) História pregressa ou atual de hepatopatias de outra natureza
- 2) Membros de grupos vulneráveis
- 3) Sorologias positivas para hepatopatias virais
- 4) Uso pregresso ou atual de álcool e drogas ilícitas
- 5) Uso atual ou recente de medicamentos hepatotóxicos
- 6) Infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)
- 7) Diagnóstico prévio de hemocromatose hereditária

Após a seleção, os prontuários serão solicitados ao sistema de gestão de prontuários do hospital para consulta e anotação de dados. Os participantes serão abordados diretamente pelos pesquisadores durante seu acompanhamento no Ambulatório, onde serão informados sobre a pesquisa, seus métodos, ausência de benefícios diretos ou gratificações e riscos.

Os exames laboratoriais consultados constam do protocolo habitual do laboratório de cirurgia bariátrica do HC-Unicamp: hemograma, proteína C reativa, transaminases e enzimas canaliculares, coagulograma e proteínas totais e frações, ferritina e ferro sérico, colhidos no preparo pré-operatório da cirurgia conforme protocolo habitual de assistência. Além de exames que apresentem os níveis de Alanina aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamil transferase (GT), Glicemia em jejum, Colesterol (HDL), Colesterol (LDL), Colesterol Total (CT). As biópsias hepáticas são colhidas rotineiramente durante a realização dos procedimentos cirúrgicos. Os resultados serão avaliados através do exame histológico; as alterações serão classificadas em categorias: 1) esteatose leve; 2) esteatose moderada; 3) esteatose severa; 4) fibrose; 5) hepatite; 6) cirrose e 7) hepatocarcinoma. Cada categoria será classificada em: 1) ausente; 2) leve; 3) moderada; 4) severa^{1,3}. Será avaliada a presença de sobrecarga de ferro a partir dos resultados dessas biópsias nos dois tempos avaliados (T0 e T1), sendo classificada de forma dicotômica: presente ou ausente.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.216.974

O diagnostico pre-operatorio por imagem de DHGNA sera realizado atraves de ultrasonografia de abdomen, tambem realizada no protocolo habitual de assistencia destes participantes.

Serao tambem estudadas as seguintes variaveis: idade; genero; e antropometria (Circunferencia Cintura [CC], Circunferencia de Quadril [CQ], Circunferencia de pescoco [CP], peso, estatura e indice de massa corporal [IMC]).

A participacao neste protocolo de pesquisa sera condicionada a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Criterio de Inclusao:

- 1) Indivíduos com obesidade submetidos a cirurgia bariátrica e a um segundo procedimento cirúrgico posterior
- 2) De ambos os sexos
- 3) Idades entre 18 e 70 anos

Criterio de Exclusao:

- 1) Historia pregressa ou atual de hepatopatias de outra natureza
- 2) Membros de grupos vulneraveis
- 3) Sorologias positivas para hepatopatias virais
- 4) Uso pregresso ou atual de alcool e drogas ilicitas
- 5) Uso atual ou recente de medicamentos hepatotoxicos
- 6) Infecção pelo virus da imunodeficiencia adquirida (HIV)
- 7) Diagnostico previo de hemocromatose hereditaria

Metodologia de Analise de Dados:

Analise descritiva com apresentacao de tabelas de frequencias para variaveis categoricas e medidas de posicao e dispersao para variaveis numericas.

Para comparacao de proporcoes, sera utilizado o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando necessario. Para comparacao de medidas continuas, sera utilizado o teste de Wilcoxon para amostras relacionadas e a ANOVA para medidas repetidas com transformacao por postos quando necessario ajuste para co-variaveis. Para comparacao de medidas continuas ou ordenaveis entre dois grupos independentes sera utilizado o teste de Mann-Whitney.

Para identificar os fatores associados aos desfechos estudados sera utilizada analise de regressao logistica multipla.

O nivel de significancia adotado para os testes estatisticos sera de 5% ($p < 0,05$).

Sera utilizado para execucao das analises o programa computacional SAS System for Windows (StatisticAnalysis System), versao 9.2; SAS Institute Inc., 2002-2008, Cary, NC, USA.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.216.974

Desfecho Primario:

Sobrecarga hepatica de ferro.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primario:

O presente estudo tem por objetivo determinar a evolucao da sobrecarga hepatica de ferro em individuos obesos submetidos a cirurgia bariatrica e posteriormente a algum outro procedimento e analisar a presenca de correlacoes entre estes achados e os resultados de exames laboratoriais ligados ao estudo dos metabolismos do ferro, da glicose e da DHGNA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informam o que segue:

Riscos:

Nao ha riscos previstos.

Benefícios:

Nao havera beneficios diretos aos participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se do Trabalho de Conclusão de Curso "Efeito da cirurgia bariátrica sobre a sobrecarga hepática de ferro em indivíduos com obesidade". Pesquisador Responsavel e Orientador: Prof. Dr. Everton Cazzo e Equipe de Pesquisa: Rafael Nascimento de Jesus, Rodolfo Araújo Marques, Matheus Mathedi Concon e Guilherme Hoverter Callejas. Estudo de coorte histórica, baseado em coleta de dados retrospectivos clínicos, laboratoriais e de biopsias hepáticas obtidas de prontuários médicos e registros de saúde de 50 participantes entre 18 e 70 anos de idade atendidos no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clinicas da UNICAMP. A sobrecarga hepática de ferro será estudada através dos resultados das biópsias hepáticas rotineiramente colhidas durante as cirurgias bariátricas do período entre 2010 e 2018 (T0), comparadas com novas biopsias de controle realizadas em algum outro procedimento cirúrgico (colecistectomia ou herniorrafia incisional) posteriormente realizados (T1) por indicações clínicas. A data de inicio da coleta de dados e 01/10/2020 e o orcamento proprio de R\$ 200,00.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP **Município:** CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.216.974

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A documentação anexa e a seguinte:

PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1578644.pdf

carta_resposta_sobrecarga.docx

TCLE_evolucao_sobrecarga_ferro_corrigido.docx

Projeto_Evolucao_Sobrecarga_Ferro_revisado.docx

folhaderostoevolucaosobrecarga.pdf: assinada pelo Prof.Dr Plinio Trabasso, Coordenador de Assistencia do HC/Unicamp

AUTORIZACAO_evolucao_SOBRECARGA.pdf: autorizacao da Chefia do Ambulatorio
comprovante_vinculo_unicamp_prof.pdf: do Prof.Dr Everton Cazzo

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.216.974

- Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais semestrais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".
- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1578644.pdf	30/07/2020 17:18:32		Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_resposta_sobrecarga.docx	30/07/2020 17:16:42	EVERTON CAZZO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_evolucao_sobrecarga_ferro_corrigido.docx	30/07/2020 17:16:16	EVERTON CAZZO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Evolucao_Sobrecarga_Ferro_revisado.docx	30/07/2020 17:16:03	EVERTON CAZZO	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoevolucaosobrecarga.pdf	21/06/2020 16:31:15	EVERTON CAZZO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_evolucao_SOBRECARGA.pdf	17/06/2020 09:16:14	EVERTON CAZZO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	comprovante_vinculo_unicamp_prof.pdf	17/06/2020 09:12:17	EVERTON CAZZO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.216.974

CAMPINAS, 17 de Agosto de 2020

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

CAPÍTULO 4

MANUAL DE ABORDAGEM DA SOBRECARGA HEPÁTICA DISMETABÓLICA DE FERRO EM PACIENTES COM OBESIDADE

Data de aceite: 04/07/2022

Rafael Nascimento de Jesus

Departamento de Cirurgia – Faculdade de
Ciências Médicas – Universidade Estadual de
Campinas (UNICAMP)

Elinton Adami Chaim

Departamento de Cirurgia – Faculdade de
Ciências Médicas – Universidade Estadual de
Campinas (UNICAMP)

Everton Cazzo

Departamento de Cirurgia – Faculdade de
Ciências Médicas – Universidade Estadual de
Campinas (UNICAMP)

RESUMO: A sobrecarga dismetabólica de ferro (SDF) é definida como acúmulo tecidual de ferro e pode ser consequência de uma série de condições clínicas, sobretudo doenças hematológicas e hepáticas, além de obesidade. Em estudo recente, observou-se prevalência de 17% em uma população de indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica. A fisiopatologia da SDF não está bem estabelecida, porém sabe-se que compreende a participação de diversos mediadores da complexa rede de regulação endógena do ferro, como a transferrina e hepcidina, que tem seu funcionamento básico alterado por estados inflamatórios crônicos que acabam por favorecer o acúmulo tecidual de ferro (principalmente em fígado e coração). O diagnóstico depende de três critérios: taxa de saturação de transferrina normal ou pouco elevada (abaixo de 60%; assim, pode-se

descartar hemocromatose hereditária sem estudo genético), anormalidades metabólicas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes tipo II ou intolerância à glicose, obesidade e/ou dislipidemias) e sobrecarga hepática de ferro que não exceda 150 $\mu\text{mol/g}$ na ressonância magnética ou biópsia. Atualmente, consideram-se controle dietético, atividade física e perda de peso como terapias estabelecidas para a SDF. A cirurgia bariátrica não é considerada terapia padrão para a sobrecarga de ferro em nenhum contexto atualmente. A maior parte das evidências disponíveis é composta de estudos individuais realizados em pacientes obesos sem diagnóstico confirmado de SDF, que apresentaram melhora dos achados laboratoriais relacionados ao ferro após a realização de cirurgia bariátrica. Todavia, estudo recente demonstrou que ocorre redução na frequência de SDF após o *bypass* gástrico em Y de Roux, em correlação direta com a redução dos níveis sanguíneos de ferritina. Assim, este procedimento pode se apresentar como opção terapêutica para pacientes com este perfil.

PALAVRAS-CHAVE: Sobrecarga de Ferro; Obesidade; Cirurgia Bariátrica; Hiperferritinemia; Derivação Gástrica.

CLINICAL GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF HEPATIC DYSMETABOLIC IRON OVERLOAD IN INDIVIDUALS WITH OBESITY

ABSTRACT: Dysmetabolic iron overload (DIO) is defined as tissue accumulation of iron and can be a consequence of a series of clinical conditions, especially hematological and liver diseases, in addition to obesity. In a recent

study, a prevalence of 17% was observed in a population of obese individuals undergoing bariatric surgery. The pathophysiology of DIO is not well established, but it is known that it comprises the participation of several mediators of the complex network of endogenous iron regulation, such as transferrin and hepcidin, whose basic functioning is altered by chronic inflammatory states that end up favoring the tissue accumulation of iron (mainly in liver and heart). Diagnosis depends on three criteria: normal or mildly elevated transferrin saturation rate (below 60%; thus, hereditary hemochromatosis can be ruled out without genetic study), metabolic abnormalities (hypertension, type II diabetes, or glucose intolerance, obesity and/or dyslipidemias) and hepatic iron overload not exceeding 150 $\mu\text{mol/g}$ on magnetic resonance imaging or biopsy. Currently, dietary control, physical activity, and weight loss are considered established therapies for DIO. Bariatric surgery is not considered standard therapy for iron overload in any setting nowadays. Most of the available evidence is comprised of individual studies performed in obese patients without a confirmed diagnosis of DIO, who showed improvement in iron-related laboratory findings after bariatric surgery. However, a recent study showed that there is a reduction in the frequency of DIO after Roux-en-Y gastric bypass, in direct correlation with the reduction in blood levels of ferritin. Hence, this procedure can be presented as a therapeutic option for patients with these characteristics.

KEYWORDS: Iron Overload; Obesity; Bariatric Surgery; Hyperferritinemia; Gastric Bypass.

INTRODUÇÃO

A síndrome da sobrecarga dismetabólica de ferro (SDF) é definida como acúmulo tecidual de ferro e pode ser consequência de uma série de condições clínicas, sobretudo doenças hematológicas e hepáticas, além de obesidade.

OBJETIVO

Este manual tem como objetivo auxiliar os profissionais de saúde no diagnóstico e manejo da sobrecarga hepática dismetabólica de ferro em pacientes com obesidade através de análise clínica e laboratorial de exames utilizados na rotina médica e analisar a indicação de intervenção cirúrgica para casos selecionados.

EPIDEMIOLOGIA

Trata-se de uma síndrome que vem apresentando cada vez maior relevância clínica, principalmente por sua relação com a obesidade, porém, sem dados populacionais determinados até o momento. Em estudo prévio de Jesus et al., observou-se prevalência de 17% em uma população de indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da SDF não está bem estabelecida, porém são conhecidos alguns fatores associados, como a obesidade, doenças hepáticas e doenças hematológicas.

Compreende também a participação de diversos mediadores da complexa rede de regulação endógena do ferro, como a transferrina e hepcidina, que tem seu funcionamento básico alterado por estados inflamatórios crônicos que acabam por favorecer o acúmulo tecidual de ferro (principalmente em fígado e coração). Estudos mais recentes correlacionam estresse oxidativo no tecido hepático, secundário ao acúmulo de ferro, como parte do mecanismo fisiopatológico da doença hepática e resistência à insulina possivelmente induzida.

FATORES DE RISCO

Obesidade e sobrepeso

Diabetes tipo II

Dislipidemias

Síndrome Metabólica

Doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA)

Hepatopatias crônicas: cirrose, hepatite por vírus da hepatite B e C.

Doenças hematológicas: hemocromatose hereditária, talassemia, porfiria, talassemia, doença falciforme.

Sexo masculino

HISTÓRIA CLÍNICA

A SDF é assintomática em suas formas iniciais, apenas manifestando sintomas nas fases de doença hepática avançada. Sintomas como icterícia, prurido, distúrbios de coagulação, aumento volume abdominal, hematemese, ginecomastia, entre outros, já são manifestações de formas avançadas, com cirrose hepática e insuficiência hepatocítica já estabelecidas.

EXAME FÍSICO

O exame físico na SDF pode ser inalterado ou encontrar alterações relacionadas com o maior risco de desenvolvimento da síndrome, como obesidade, hipertensão arterial, hepatomegalia e aumento da circunferência abdominal. Alterações como ascite, ginecomastia, icterícia e circulação colateral podem ser encontradas nas formas avançadas da doença hepática, quando ocorrem cirrose e insuficiência hepática.

DIAGNÓSTICO E EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico depende de três critérios: taxa de saturação de transferrina normal ou pouco elevada (abaixo de 60%; assim, pode-se descartar hemocromatose hereditária

sem estudo genético), anormalidades metabólicas (hipertensão arterial sistêmica, DM2 ou intolerância à glicose, obesidade e/ou dislipidemia) e sobrecarga hepática de ferro que não exceda 150 $\mu\text{mol/g}$ na ressonância magnética ou biópsia.

Tanto a biópsia quanto a ressonância magnética são exames de alto custo e pouco disponíveis para a rotina. Assim, exames laboratoriais que são facilmente disponíveis, devem servir de triagem e alerta para a SDF caso o paciente apresente síndrome metabólica relevante e alteração laboratorial fora do esperado.

Os exames que podem auxiliar no diagnóstico da doença são:

- Glicemia de jejum, insulina e hemoglobina glicosilada: podem estar normais ou elevadas. Nos casos em que há elevação, o quadro metabólico disglucêmico pode ser mais relevante do que em os outros pacientes, representando pior resposta ao tratamento proposto.
- Transaminases: Aspartato aminotransferase (AST) e Alanina aminotransferase (ALT): tendem a apresentar elevações sutis em relação ao valor da normalidade, demonstrando alteração subclínica da hepatopatia associada a SDF.
- Ferritina: tende a valores elevados condizentes com estados inflamatórios crônicos, devido ao papel da ferritina como marcador inflamatório.
- Ferro sérico: pode ter valores normais ou reduzidos. Na SDF, o quadro dismetabólico se mostra mais relevante que em doentes apenas obesos, assim, a tendência é o achado de valores baixos de ferro sérico.
- Saturação de transferrina: valores normais ou pouco elevados; valores muito elevados sugerem alterações genéticas como hemocromatose hereditária.
- Hemograma: podem ser encontrados valores normais, mas anemia costuma ser achado frequente pela SDF.
- Triglicérides e Colesterol total e frações: são esperados valores elevados fazendo parte da síndrome dismetabólica.

TRATAMENTO ATUAL DA SDF

Tendo por base a atual compreensão sobre a fisiopatologia da doença, foram propostas algumas modalidades terapêuticas. Inicialmente, acreditava-se que a dieta e mudanças comportamentais como atividade física e perda de peso fossem as melhores alternativas terapêuticas e, de fato os pacientes apresentam melhora clínica e laboratorial quando conseguem adequada adesão a mudanças do estilo de vida, em especial a prática de atividade física regular e a adoção de dietas hipogordurosas e hipocalóricas. Porém, estes resultados dependem de adesão em longo prazo, algo habitualmente pouco alcançado.

A partir da compreensão sobre as consequências da sobrecarga de ferro, a sangria foi proposta como uma opção terapêutica com intuito de acelerar a homeostase dos níveis

de ferro e assim minimizar os riscos associados a sobrecarga tecidual; porém, os achados em longo prazo evidenciaram recidiva do aumento de ferritina em 64% dos pacientes e concluiu-se que não há evidência de benefício para realizar sangrias de manutenção nos pacientes com SDF. Assim, atualmente temos o controle dietético, atividade física e perda de peso como terapias estabelecidas para a SDF.

CIRURGIA BARIÁTRICA COMO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE SDF

A cirurgia bariátrica não é considerada terapia padrão para a sobrecarga de ferro em nenhum contexto atualmente. A maior parte das evidências disponíveis é composta de estudos individuais realizados em pacientes obesos sem diagnóstico confirmado de SDF, que apresentaram melhora dos achados laboratoriais relacionados ao ferro após a realização de cirurgia bariátrica. Estudo recente de Jesus et al. demonstrou que ocorre redução na frequência de SDF após o *bypass* gástrico em Y de Roux, em correlação direta com a redução dos níveis sanguíneos de ferritina.

A melhora da SDF após cirurgia bariátrica está ancorada em dois pilares: efeitos benéficos que otimizam o aproveitamento do ferro (diminuição da inflamação crônica e da resistência à insulina) e um potencial efeito adverso da cirurgia, que melhora a sobrecarga tecidual através da má absorção intestinal do mineral.

O principal achado do estudo de Jesus et al. foi a reversão da sobrecarga hepática de ferro avaliada por biópsia em seis (85%) de sete pacientes previamente acometidos, favorecendo a compreensão de que o *bypass* gástrico em Y Roux provoca melhora da síndrome da sobrecarga de ferro dismetabólica devido à combinação entre redução do estado inflamatório, melhora do metabolismo glicêmico, redução da DHGNA e prejuízo à absorção de ferro. Pode-se, assim, propor que, em pacientes com obesidade e SDF, esta alteração venha a ser incluída como uma comorbidade que contribua para a indicação de cirurgia bariátrica em indivíduos com IMC ≥ 35 kg/m², ou mesmo de cirurgia metabólica para casos graves com IMC ≥ 30 kg/m² associado a diabetes mal controlado.

CONCLUSÕES

A SDF é uma doença cada vez mais relevante no cenário clínico, principalmente do paciente obeso, e os achados laboratoriais de seguimento desses pacientes devem ser valorizados para instigar a hipótese e facilitar o diagnóstico da SDF. Além disso, o *bypass* gástrico em Y de Roux em nosso estudo, levou a reduções significativa da frequência de sobrecarga hepática de ferro histologicamente demonstrada e dos níveis de ferritina, hemoglobina e contagem de hemácias em indivíduos obesos, podendo se apresentar como opção terapêutica para pacientes com este perfil.

REFERÊNCIAS

- 1- Jesus RN, Callejas GH, Concon MM, Braga JGR, Marques RA, Chaim FDM, Gestic MA, Utrini MP, Ramos AC, Chaim EA, Cazzo E. Prevalence and Factors Associated with Hepatic Iron Overload in Obese Individuals Undergoing Bariatric Surgery: a Cross-Sectional Study. *Obes Surg*. 2020;30(12):4967-4973. doi: 10.1007/s11695-020-05003-3.
- 2- Björklund G, Peana M, Pivina L, Dosa A, Aaseth J, Semenova Y, Chirumbolo S, Medici S, Dadar M, Costea DO. Iron Deficiency in Obesity and after Bariatric Surgery. *Biomolecules*. 2021;11(5):613. doi: 10.3390/biom11050613.
- 3- Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes*. 2002;51(8):2348-54. doi: 10.2337/diabetes.51.8.2348.
- 4- Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(5):639-45. doi: 10.1038/sj.ijo.0801561.
- 5- Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *J Hepatol*. 2011;55(4):920-32. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.008.
- 6- Qi L, van Dam RM, Rexrode K, Hu FB. Heme iron from diet as a risk factor for coronary heart disease in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(1):101-6. doi: 10.2337/dc06-1686.
- 7- Facchini FS. Effect of phlebotomy on plasma glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2190.
- 8- Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, Huang J, Thorup D, Jones D, Cooksey RC, Gabrielsen D, Adams TD, Hunt SC, Hopkins PN, Cefalu WT, McClain DA. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3529-40. doi: 10.1172/JCI44421.
- 9- Buysschaert M, Paris I, Selvais P, Hermans MP. Clinical aspects of diabetes secondary to idiopathic haemochromatosis in French-speaking Belgium. *Diabetes Metab*. 1997;23(4):308-13.
- 10- Deugnier Y, Bardou-Jacquet É, Lainé F. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). *Presse Med*. 2017;46(12 Pt 2):e306-e311. doi: 10.1016/j.lpm.2017.05.036.
- 11- Lainé F, Ruivard M, Loustaud-Ratti V, Bonnet F, Calès P, Bardou-Jacquet E, Sacher-Huvelin S, Causse X, Beusnel C, Renault A, Bellissant E, Deugnier Y; Study Group. Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: A randomized controlled study in 274 patients. *Hepatology*. 2017;65(2):465-474. doi: 10.1002/hep.28856.
- 12- de Jesus RN, Callejas GH, David Mendonça Chaim F, Antonio Gestic M, Pimentel Utrini M, Callejas-Neto F, Adami Chaim E, Cazzo E. Roux-en-Y Gastric Bypass as a Treatment for Hepatic Iron Overload: An Exploratory Study. *Obes Surg*. 2022. doi: 10.1007/s11695-022-06103-y.

Anexo 3. Artigo Publicado – *Obesity Surgery*

Obesity Surgery (2022) 32:2438–2444
<https://doi.org/10.1007/s11695-022-06103-y>



ORIGINAL CONTRIBUTIONS



Roux-en-Y Gastric Bypass as a Treatment for Hepatic Iron Overload: An Exploratory Study

Rafael Nascimento de Jesus¹ · Guilherme Hoverter Callejas¹ · Felipe David Mendonça Chalm¹ · Martinho Antonlo Gestic¹ · Murillo Pimentel Utrini¹ · Francisco Callejas-Neto¹ · Elinton Adami Chalm¹ · Everton Cazzo¹

Received: 11 February 2022 / Revised: 4 May 2022 / Accepted: 4 May 2022 / Published online: 11 May 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2022

Abstract

Background Excess bodily iron content is commonly associated with obesity and metabolic associated medical conditions and is thought to lead to cardiovascular disease. The effect of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) on hepatic iron overload remains to be determined.

Objective To assess the evolution of histologically proven hepatic iron overload after RYGB.

Methods This is an exploratory historical cohort study in which 42 individuals who underwent RYGB, and then a second surgical procedure had paired liver biopsies collected. Hepatic iron overload and NAFLD features were assessed through histopathological examination. Biochemical iron metabolism parameters were also assessed.

Results The mean age at RYGB was 47 ± 10.2 years and 92.9% were female. The average time elapsed between RYGB and the second surgical procedure was 20.6 ± 15.4 months. The mean percentage of total weight loss between the two procedures was $26.7 \pm 9.4\%$. Significant reductions in ferritin (220.8 ± 202.9 vs. 101.6 ± 116.7 ng/mL; $p=0.006$), hemoglobin (13.7 ± 1.8 vs. 12.1 ± 2.6 g/dL; $p=0.01$), and red blood cell count (4.7 ± 0.7 vs. 4.3 ± 0.5 $10^6/\text{mm}^3$; $p=0.003$) were observed, as well as reductions in the frequencies of steatosis (83.3% vs. 23.8%; $p<0.0001$) and steatohepatitis (52.4% vs. 11.9%; $p<0.0001$). The frequency of hepatic iron overload significantly decreased from 16.7 to 2.4% ($p=0.03$).

Conclusion RYGB led to a significant decrease in hepatic iron overload, emerging as a possible therapeutical tool for this condition in individuals with obesity and dysmetabolic iron overload syndrome.

Keywords Iron overload · Obesity · Bariatric surgery · Gastric bypass · Metabolic syndrome X

Introduction

Bodily iron overload has been associated with metabolic complications, such as type 2 diabetes (T2D), central adiposity, and liver and cardiovascular diseases [1]. As obesity

has become a global epidemic with an increasing burden over healthcare systems, the relationship between iron overload and obesity has reached increasing importance. Our research group has previously reported that almost 20% of the individuals who undergo bariatric surgery (BS) present with hepatic iron overload [2].

The association between iron overload and obesity-related metabolic abnormalities is the so-called dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS), which encompasses all these disorders and is characterized by abnormalities of iron transport regulation, hepatic steatosis, insulin resistance (IR), subclinical inflammation, and genetic predisposition. Diagnosis depends on three criteria: normal or slightly elevated transferrin saturation rate, metabolic abnormalities (hypertension, T2D, obesity, dyslipidemia), and hepatic iron overload without exceeding $150 \mu\text{mol/g}$ on magnetic resonance imaging or biopsy [3, 4]. Nowadays, DIOS is a frequent

Key Points

- RYGB was highly effective to treat hepatic iron overload.
- The prevalence of hepatic iron overload in individuals undergoing bariatric surgery was high.
- RYGB leads to decreases in serum ferritin levels.
- RYGB leads to improvement of NAFLD histopathological features.

✉ Everton Cazzo
 notrevezzo@yahoo.com.br; evertoncazzo@yahoo.com.br

¹ Department of Surgery, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

Springer

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

finding in the general population; it occurs in up to one third of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and/or metabolic syndrome [3]. BS is not currently considered a standard therapy for iron overload in any setting. The available evidence in this regard arose from case reports and small series that showed improvement in iron-related laboratory findings after BS.

This study aims at assessing the evolution of histologically proven DIO in individuals who undergo Roux-en-Y gastric bypass (RYGB).

Methods

Study Design

This is an exploratory and retrospective cohort study, based on data from a prospectively collected database, which enrolled individuals who underwent RYGB at a tertiary university hospital from January 2014 through December 2018 and a second abdominal procedure (mainly hernia repair or cholecystectomy) later.

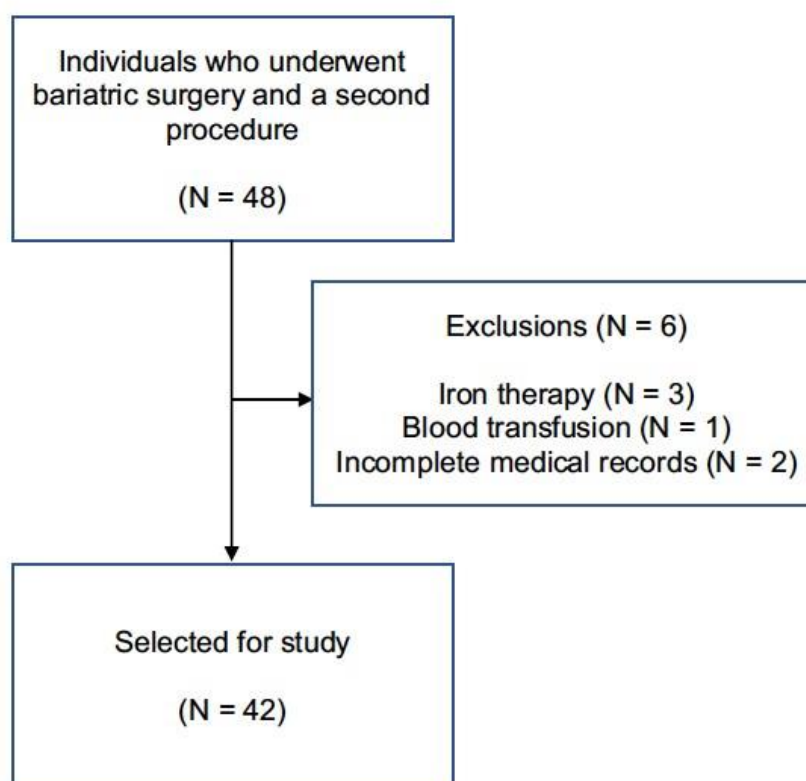
Study Population

Data were obtained from medical records. Liver biopsies were performed in both procedures and then compared.

The inclusion criteria were individuals of any gender, aged 18–70 years old, who underwent RYGB (T0), and other elective abdominal surgical procedure (T1) at least 12 months later. Liver biopsy is routinely performed in both procedures. The exclusion criteria were previous or current liver disease of another nature; vulnerable groups (individuals who are aged under 18 years old, mentally ill or disabled, or under state guardianship); positive serology for viral hepatitis; past or current use of alcohol and illicit drugs; current or recent use of hepatotoxic drugs; previous diagnosis of hereditary hemochromatosis; intravenous iron replacement therapy or blood transfusion in the 6 months prior to the procedures; and incomplete medical records.

We identified 48 individuals in which two biopsies were obtained; of these, 42 appropriately fulfilled the proposed criteria and were included. Figure 1 shows the flowchart of the study population.

Fig. 1 Flowchart of the study population



Surgical Technique

RYGB was performed in all participants by the same surgical team and with the following characteristics: a 30-mL gastric pouch, a 100-cm biliopancreatic limb, and a 150-cm alimentary channel. Surgical wedge liver biopsies were routinely collected following a standardized proceeding. A 2-cm fragment was extracted from the hepatic segments IV or V.

Preoperative Weight Loss Program

All individuals who undergo BS at this institution take part in a preoperative weight loss program which lasts 4 to 12 weeks and is comprised of weekly consultations carried out by a multidisciplinary team. Individuals undergo surgery once a minimal 10% preoperative weight loss is achieved or since the minimal BMI of 35 kg/m² for the ones with obesity-associated medical conditions or 40 kg/m² for those with no obesity-associated medical conditions.

Study Variables

Demographic and anthropometric variables were included: age, gender, and body mass index (BMI). Laboratory tests consulted consisted of our standard BS protocol: hemogram, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), blood glucose (fasting), HDL cholesterol, LDL cholesterol, total cholesterol (TC), ferritin, serum iron, and zinc. Blood samples were collected on the day prior to the procedures. ultrasound scans (US) were performed prior to both procedures. Medical records were reviewed to analyze the occurrence of post-operative complications; we considered major morbidity any complication classified as Clavien-Dindo greater than 3. The occurrence of complications associated with the liver biopsy (biopsy-related morbidity) was also analyzed.

Hepatic histopathological assessment was performed according to the classification of the Brazilian Society of Hepatology: (1) steatosis (absent, mild, moderate, or intense); (2) fibrosis (according to the Kleiner classification: 0, absent; 1, isolated perisinusoidal or periportal; 2, associated periportal and perisinusoidal; 3, presence of fibrous septa ["bridging fibrosis"]; 4, cirrhosis); (3) steatohepatitis (classified in grades: 0, 1+, 2+, 3+); (4) iron overload, which was classified categorically (present or absent) and ordinally (absent and grades I, II, III, and IV) [4, 5]. All biopsies were analyzed by the same team.

Statistical Analysis

Descriptive analysis was performed with the presentation of frequency tables for categorical variables and position and dispersion measures for numerical variables. To compare

proportions, the chi-square test or Fisher's exact test was used, when necessary. To compare continuous measurements between two time periods, the Mann-Whitney test was used. The significance level adopted for the statistical tests was 5% ($p < 0.05$). The computer program SAS for Windows (Statistic Analysis System), version 9.2 was used to perform the analyses; SAS Institute Inc., 2002–2008, Cary, NC, USA.

Results

Of 42 participants, 92.9% were female, and the mean age at BS was 47 ± 10.2 years. In regard to the presence of comorbidities at the time of BS, 42.9% of the patients had hypertension, 28.6% T2D, and 38.1% dyslipidemia. The average time elapsed between BS and the second surgical procedure was 20.6 ± 15.4 months. The most performed second operations were cholecystectomy (76.2%) and incisional hernia repair (19%). The mean percentage of total weight loss between the two procedures was $26.7 \pm 9.4\%$, whereas the mean percentage of excess weight loss was $88.8 \pm 32.1\%$. There was no major morbidity reported within the study population in both procedures. There was not any biopsy-related morbidity.

Participants experienced significant reductions in weight (106.9 ± 12.2 ; median 107.4; range 89.8–140 vs. 70.9 ± 12.4 ; median 69.6; range 53–100 kg; $p < 0.0001$), BMI (38.6 ± 2.8 ; median 39.3; range 35–43.9 vs. 26.6 ± 3.8 ; median 26.7; range 18.8–36.3 kg/m²; $p < 0.0001$), insulin (15.3 ± 11.2 ; median 15.2; range 2–38.6 vs. 5.8 ± 3.2 ; median 5.2; range 2–14.3 IU/mL; $p = 0.0005$), ALT (26.3 ± 14.2 ; median 26; range 8–195 vs. 19.5 ± 8.7 ; median 17; range 5–145 U/L; $p = 0.01$), and zinc levels (72.4 ± 31.2 ; median 70; range 56–108 vs. 62.2 ± 23.4 ; median 62; range 43–82 mg/dL; $p = 0.004$) and elevation in HDL levels (40.6 ± 7.6 ; median 41.5; range 23–55 vs. 55.3 ± 12.7 ; median 54; range 25–77 mg/dL; $p < 0.0001$). There were statistically significant reductions in the frequencies of T2D (28.6% vs. 7.1%; $p = 0.01$), hypertension (42.9% vs. 9.5%; $p = 0.0005$), and dyslipidemia (38.1% vs. 7.1%; $p = 0.0007$). Table 1 shows the evolution of the general variables studied from baseline to the postoperative period. As for laboratory variables related to iron metabolism, statistically significant reductions in ferritin (220.8 ± 202.9 ; median 133.7; range 5.9–773.6 vs. 101.6 ± 116.7 ; median 79.2; range 5.1–455 ng/mL; $p = 0.006$), hemoglobin (13.7 ± 1.8 ; median 13.4; range 11–19.1 vs. 12.1 ± 2.6 ; median 12.8; range 8.1–15.2 g/dL; $p = 0.01$), and red blood cell count (4.7 ± 0.7 ; median 4.7; range 2.7–6.7 vs. 4.3 ± 0.5 ; median 4.3; range 2.7–5.1 $\times 10^6$ /mm³; $p = 0.003$) were observed. Table 2 shows the evolution of iron metabolism-related variables. Considering only the 7 individuals who preoperatively fulfilled the

Table 1 Evolution of general variables after Roux-en-Y gastric bypass

	Baseline	Post-RYGB	Value of <i>p</i>
Weight (kg)	106.9 ± 12.2 (median 107.4; range 89.8–140)	70.9 ± 12.4 (median 69.6; range 53–100)	< 0.0001
BMI (kg/m ²)	38.6 ± 2.8 (median 39.3; range 35–43.9)	26.6 ± 3.8 (median 26.7; range 18.8–36.3)	< 0.0001
Glucose (mg/dL)	86.5 ± 17.9 (median 82.5; range 70–167)	84.8 ± 11.2 (median 84; range 68–126)	0.6
Insulin (IU/L)	15.3 ± 11.2 (median 15.2; range 2–38.6)	5.8 ± 3.2 (median 5.2; range 2–14.3)	0.0005
Hemoglobin A1c (%)	5.3 ± 0.6 (median 5.4; range 4–6.3)	5.2 ± 0.4 (median 5.3; range 4.3–5.9)	0.5
AST (mg/dL)	26.6 ± 24.4 (median 21; range 11–164)	21.1 ± 8.4 (median 18.5; range 10–140)	0.2
ALT (mg/dL)	26.3 ± 14.2 (median 26; range 8–195)	19.5 ± 8.7 (median 17; range 5–145)	0.01
Triglycerides (mg/dL)	106.7 ± 63 (median 92; range 45–408)	87.5 ± 34.3 (median 81; range 35–177)	0.1
LDL (mg/dL)	99.4 ± 39.3 (median 98; range 43–187)	87.4 ± 29.6 (median 78.5; range 41–165)	0.2
HDL (mg/dL)	40.6 ± 7.6 (median 41.5; range 23–55)	55.3 ± 12.7 (median 54; range 25–77)	< 0.0001
Total cholesterol (mg/dL)	169.8 ± 31.2 (median 160; range 89–229)	155.3 ± 30.9 (median 152; range 103–229)	0.1
Zinc (mg/dL)	72.4 ± 31.2 (median 70; range 56–108)	62.2 ± 23.4 (median 62; range 43–82)	0.004

N, number of individuals; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; BMI, body mass index; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein

Table 2 Evolution of iron metabolism-related variables after Roux-en-Y gastric bypass

	Baseline	Post-RYGB	Value of <i>p</i>
Ferritin (mg/dL)	220.8 ± 202.9 (median 133.7; range 5.9–773.6)	101.6 ± 116.7 (median 79.2; range 5.1–455)	0.006
Serum iron (mg/dL)	79 ± 33.4 (median 73; range 29–192)	89.4 ± 38.3 (median 88; range 11–168)	0.2
Hemoglobin (g/dL)	13.7 ± 1.8 (median 13.4; range 11–19.1)	12.1 ± 2.6 (median 12.8; range 8.1–15.2)	0.01
Hematocrit (%)	38.2 ± 9.3 (median 39.9; range 24.3–55.6)	37 ± 4.8 (median 37.9; range 22–44.3)	0.5
Red blood cell count (10 ⁹ /L)	4.7 ± 0.7 (median 4.7; range 2.7–6.7)	4.3 ± 0.5 (median 4.3; range 2.7–5.1)	0.003
Mean corpuscular volume (fL)	85.6 ± 5.8 (median 86.6; range 66.2–97.4)	87.2 ± 6 (median 88.4; range 66.5–97.4)	0.2
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	28.6 ± 2.5 (median 29.2; range 20.2–33.5)	29.5 ± 3 (median 29.9; range 20.4–39.9)	0.2
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	33.4 ± 1.2 (median 33.3; range 30.5–35.8)	33.5 ± 1.1 (median 33.5; range 30.7–35.7)	0.6
Hepatic iron overload – <i>N</i> (%)	7 (16.7%)	1 (2.4%)	0.03

N, number of individuals; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass

diagnostic criteria of DIOS, there was a significant decrease in the levels of ferritin (349.3 ± 241.6; median 323; range 56.9–749.2 vs. 104.7 ± 49.6; median 106; range 17–182 mg/dL; *p* = 0.03). Table 3 shows the post-RYGB evolution of

iron metabolism-related variables within this group of individuals.

With regard to liver histology, significant reductions in the frequencies of steatosis (83.3% vs. 23.8%; *p* < 0.0001)

Table 3 Evolution of iron metabolism-related variables after Roux-en-Y gastric bypass in individuals with preoperative DIOS

	Baseline	Post-RYGB	Value of <i>p</i>
Ferritin (mg/dL)	349.3 ± 241.6 (median 323; range 56.9–749.2)	104.7 ± 49.6 (median 106; range 17–182)	0.03
Serum Iron (mg/dL)	95.6 ± 55.5 (median 91; range 51–192)	91 ± 43.3 (median 100; range 22–140)	0.9
Hemoglobin (g/dL)	13.5 ± 0.9 (median 13.2; range 12.6–15.1)	12.7 ± 1.4 (median 13.4; range 10.1–13.8)	0.1
Hematocrit (%)	40.6 ± 2.2 (median 39.6; range 38.5–44.5)	36.8 ± 6 (median 38.6; range 33.8–43.7)	0.1
Red blood cell count (10 ⁹ /L)	4.6 ± 0.4 (median 4.6; range 4.1–5)	4.2 ± 0.7 (median 4.4; range 3.7–5)	0.2
Mean corpuscular volume (fL)	89.3 ± 3.8 (median 89.5; range 84.9–95.8)	88.3 ± 2.6 (median 87.1; range 85.7–92.2)	0.4
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	29.8 ± 1.7 (median 29.4; range 28.3–31.6)	29.8 ± 1.3 (median 30.2; range 27.7–31.5)	1.0
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	33.1 ± 1.4 (median 33.1; range 31–35)	33.8 ± 0.9 (median 34; range 32.3–34.7)	0.3

DIOS, dysmetabolic iron overload syndrome; *N*, number of individuals; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass

and steatohepatitis (52.4% vs. 11.9%; $p < 0.0001$) were observed between the two analyzed periods. There was also a significant decrease in the frequency of steatosis detected through US scans (88.1% vs. 28.6%; $p < 0.0001$). The frequency of histologically demonstrated hepatic iron overload showed a significant reduction from 16.7% to 2.4% ($p = 0.03$) (Table 2). Figure 2 shows the variations in the frequencies of each of the analyzed hepatic histopathological variables.

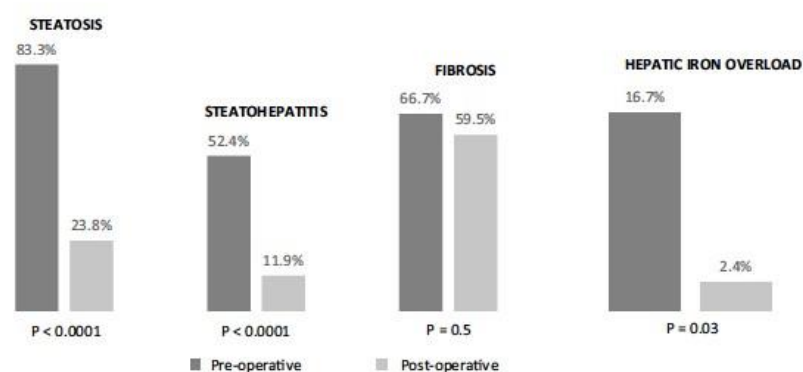
Discussion

The current study evaluated individuals with obesity and DIOS at two different times: at the time of BS and after it, analyzing the effects of surgically induced weight loss on liver iron overload using the most accurate method (histopathological examination). In the current literature, there are only small case series that evaluated the effect of BS specifically for this purpose. Pandya et al. reported three cases of individuals with hemochromatosis that experienced an improvement in their ferritin levels and a decrease in

the frequency of therapeutic bloodletting after RYGB [6]. Similarly, Barton reported improvement in iron overload after RYGB in three individuals with hemochromatosis [7].

The malabsorptive characteristics of RYGB in relation to iron, associated with the mitigation of chronic inflammation and improvement of hepcidin-related iron metabolism, seem to be a plausible mechanism to treat DIOS within this context.

The main finding of the current study was the reversal of liver iron overload assessed by biopsy in six (85%) of the seven previously affected patients. In the literature, there are no studies evaluating the improvement in DIOS after surgical intervention that are comparable to these results. However, prospective studies have already shown that weight loss as an isolated factor showed improvement in the levels of ferritin, hepatic changes, and metabolic parameters [8–10]. The results of the present study corroborate this hypothesis by clearly demonstrating the histologically verified reduction of hepatic iron content, in addition to a significant reduction in serum ferritin. Serum iron levels did not differ after surgery likely because of the oral iron supplementation as well

Fig. 2 Evolution of hepatic histopathological variables after Roux-en-Y gastric bypass

as experienced a decrease of chronic inflammation to some extent. Therefore, the difficulties imposed by RYGB for iron absorption along with its metabolic benefits on IR and inflammation act as pathophysiological factors that can lead to mitigation or even reversal of iron overload in individuals with DIOS.

Based on the current understanding of the pathophysiology of the disease, some therapeutic modalities have been proposed. Initially, it was believed that diet and behavioral changes such as physical activity and weight loss were the best therapeutic alternatives and, in fact, patients present clinical and laboratory improvement when they achieve adequate adherence to lifestyle changes, especially the practice of regular physical activity and the adoption of low-fat and low-calorie diets [11, 12]. However, these results depend on long-term adherence, which is uncommon in the setting of chronic diseases. Bloodletting has become a therapeutic option to accelerate the homeostasis of iron levels and thus minimize the risks associated with tissue overload. This therapeutic option has usually been used for patients with hemochromatosis, porphyria, and polycythemia [13, 14]. Currently, there is evidence on long-term benefits of bloodletting, which leads to improvement in ferritin and glucose levels, IR, blood pressure, LDL, hemoglobin A1c, and even improvement in NAFLD [15]. Bardou-Jacquet et al. carried out a longitudinal study with 58 patients with a confirmed diagnosis of DIOS treated by means of bloodletting and were followed up in relation to serum ferritin levels. Although a normalization of ferritin levels occurred within 6 months, there was a recurrence of increased ferritin levels in 64% of patients, and the authors concluded that there is no evidence to perform bloodletting in patients with DIOS [16]. Thus, it is reasonable to propose RYGB as a possible treatment option for this condition and even consider DIOS a metabolic obesity-associated medical condition that may help indicate BS in individuals with grade II obesity.

The current study has some limitations that must be taken into consideration. Its retrospective design and its small sample are the major limitations. The need for paired biopsies forces the need to select patients undergoing a new surgical procedure, which usually generates a selection bias. In addition, as sequential biopsies were performed in the event of a new procedure, the follow-up time of individuals was highly variable. Moreover, there were no genetic data on the presence of hereditary hemochromatosis. Even so, the results demonstrated were unprecedented and clearly significant, and it should be highlighted that the most appropriate method was used for assessing hepatic iron overload. Further studies with larger populations and prospective designs are needed to establish ultimate conclusions.

Conclusion

RYGB led to a significant decrease in hepatic iron overload, emerging as a possible therapeutic tool for this condition in individuals with obesity and DIOS.

Declarations

Ethics Approval The study was approved by the local committee of ethics in research under the reference number 4.216.974/UNICAMP, and all participants signed an informed consent form. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Consent to Participate Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Competing Interests The authors declare no competing interests.

References

1. Qi L, van Dam RM, Rexrode K, et al. Heme iron from diet as a risk factor for coronary heart disease in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(1):101–6. <https://doi.org/10.2337/dc06-1686>.
2. Jesus RN, Callejas GH, Concon MM, et al. Prevalence and factors associated with hepatic iron overload in obese individuals undergoing bariatric surgery: a cross-sectional study. *Obes Surg*. 2020;30(12):4967–73. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-05003-3>.
3. Deugnier Y, Bardou-Jacquet É, Lainé F. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). *Presse Med*. 2017;46(12 Pt 2):e306–11. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.05.036>.
4. Sachinidis A, Doumas M, Imprialos K, et al. Dysmetabolic iron overload in metabolic syndrome. *Curr Pharm Des*. 2020;26(10):1019–24. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200130090703>.
5. Baltieri L, Chaim EA, Chaim FDM, et al. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease features and levels of adipokines and inflammatory cytokines among morbidly obese individuals. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(3):247–51. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-62>.
6. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol*. 2011;10(1):33–7.
7. Pandya Y, Ameri D, Paolino J, Roux en Y gastric bypass as a proposed treatment operation for patients with hemochromatosis – a case series. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(10 Suppl):S80. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.09.175>.
8. Barton JC. Hemochromatosis, HFE C282Y homozygosity, and bariatric surgery: report of three cases. *Obes Surg*. 2004;14(10):1409–14. <https://doi.org/10.1381/0960892042583798>.

9. Adams LA, Crawford DH, Stuart K, et al. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: a prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2015;61(5):1555–64. <https://doi.org/10.1002/hep.27662>.
10. Lainé F, Bendavid C, Moirand R, et al. Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption. *Hepatology*. 2004;39(6):1639–46. <https://doi.org/10.1002/hep.20219>.
11. Ferrari M, Cuenca-García M, Valtueña J, HELENA Study Group, et al. Inflammation profile in overweight/obese adolescents in Europe: an analysis in relation to iron status. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(2):247–55. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.154>.
12. Shattawi KK, Alomari MA, Al-Sheyab N, et al. The relationship between plasma ferritin levels and body mass index among adolescents. *Sci Rep*. 2018;8(1):15307. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33534-4>.
13. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, et al. Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Ann Intern Med*. 1998;129(11):932–9. https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-11_part_2-199812011-00003.
14. Wheeler CJ, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis: a review of the genetics, mechanism, diagnosis, and treatment of iron overload. *Compr Ther*. 2006;32(1):10–6. <https://doi.org/10.1385/comp.32.1:10>.
15. Facchini FS. Effect of phlebotomy on plasma glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2190.
16. Bardou-Jacquet E, Lainé F, Morcet J, et al. Long-term course after initial iron removal of iron excess in patients with dysmetabolic iron overload syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(4):418–21. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000058>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Anexo 4. Licença para utilização de publicação

23/08/2022 11:53

RightsLink Printable License

SPRINGER NATURE LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 23, 2022

This Agreement between Everton Cazzo ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	5374830049309
License date	Aug 23, 2022
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Obesity Surgery
Licensed Content Title	Roux-en-Y Gastric Bypass as a Treatment for Hepatic Iron Overload: An Exploratory Study
Licensed Content Author	Rafael Nascimento de Jesus et al
Licensed Content Date	May 11, 2022
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	full article/chapter
Will you be translating?	no

Circulation/distribution 1 - 29

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

23/08/2022 11:53

RightsLink Printable License

Author of this Springer
Nature content yes

Title Efeito da cirurgia bariátrica sobre a sobrecarga hepática de ferro em indivíduos com obesidade: estudo de casuística e elaboração de manual assistencial

Institution name UNICAMP

Expected presentation
date Oct 2022

Requestor Location
Everton Cazzo
Estrada da Rhodia 7700
Casa 08
Campinas, SP 13085000
Brazil
Attn: Everton Cazzo

Customer VAT ID BR28600854830

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

Springer Nature Customer Service Centre GmbH Terms and Conditions

This agreement sets out the terms and conditions of the licence (the **Licence**) between you and **Springer Nature Customer Service Centre GmbH** (the **Licensor**). By clicking 'accept' and completing the transaction for the material (**Licensed Material**), you also confirm your acceptance of these terms and conditions.

1. Grant of License

1.1. The Licensor grants you a personal, non-exclusive, non-transferable, world-wide licence to reproduce the Licensed Material for the purpose specified in your order only. Licences are granted for the specific use requested in the order and for no other use, subject to the conditions below.

1.2. The Licensor warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of the Licensed Material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to the Licensor and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version).

1.3. If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted with permission from another source, then you should also

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

seek permission from that source to reuse the material.

2. Scope of Licence

2. 1. You may only use the Licensed Content in the manner and to the extent permitted by these Ts&Cs and any applicable laws.

2. 2. A separate licence may be required for any additional use of the Licensed Material, e.g. where a licence has been purchased for print only use, separate permission must be obtained for electronic re-use. Similarly, a licence is only valid in the language selected and does not apply for editions in other languages unless additional translation rights have been granted separately in the licence. Any content owned by third parties are expressly excluded from the licence.

2. 3. Similarly, rights for additional components such as custom editions and derivatives require additional permission and may be subject to an additional fee. Please apply to Journalpermissions@springernature.com/bookpermissions@springernature.com for these rights.

2. 4. Where permission has been granted **free of charge** for material in print, permission may also be granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to your work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version.

2. 5. An alternative scope of licence may apply to signatories of the [STM Permissions Guidelines](#), as amended from time to time.

3. Duration of Licence

3. 1. A licence for is valid from the date of purchase ('Licence Date') at the end of the relevant period in the below table:

Scope of Licence	Duration of Licence
Post on a website	12 months
Presentations	12 months
Books and journals	Lifetime of the edition in the language purchased

4. Acknowledgement

4. 1. The Licensor's permission must be acknowledged next to the Licenced Material in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figures/tables/illustrations or abstract, and must be hyperlinked to the journal/book's homepage. Our required acknowledgement format is in the Appendix below.

5. Restrictions on use

5. 1. Use of the Licensed Material may be permitted for incidental promotional use and minor editing privileges e.g. minor adaptations of single figures, changes of format, colour and/or style where the adaptation is credited as set out in Appendix 1 below. Any other changes including but not limited to, cropping, adapting, omitting material that

affect the meaning, intention or moral rights of the author are strictly prohibited.

5. 2. You must not use any Licensed Material as part of any design or trademark.

5. 3. Licensed Material may be used in Open Access Publications (OAP) before publication by Springer Nature, but any Licensed Material must be removed from OAP sites prior to final publication.

6. Ownership of Rights

6. 1. Licensed Material remains the property of either Licensor or the relevant third party and any rights not explicitly granted herein are expressly reserved.

7. Warranty

IN NO EVENT SHALL LICENSOR BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL OR INDIRECT DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

8. Limitations

8. 1. BOOKS ONLY:Where 'reuse in a dissertation/thesis' has been selected the following terms apply: Print rights of the final author's accepted manuscript (for clarity, NOT the published version) for up to 100 copies, electronic rights for use only on a personal website or institutional repository as defined by the Sherpa guideline (www.sherpa.ac.uk/romeo/).

8. 2. For content reuse requests that qualify for permission under the [STM Permissions Guidelines](#), which may be updated from time to time, the STM Permissions Guidelines supersede the terms and conditions contained in this licence.

9. Termination and Cancellation

9. 1. Licences will expire after the period shown in Clause 3 (above).

9. 2. Licensee reserves the right to terminate the Licence in the event that payment is not received in full or if there has been a breach of this agreement by you.

Appendix 1 — Acknowledgements:**For Journal Content:**

Reprinted by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

For Advance Online Publication papers:

Reprinted by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication), advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].)]

For Adaptations/Translations:

Adapted/Translated by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

Note: For any republication from the British Journal of Cancer, the following credit line style applies:

Reprinted/adapted/translated by permission from [the Licensor]: on behalf of Cancer Research UK: : [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

For Advance Online Publication papers:

Reprinted by permission from The [the Licensor]: on behalf of Cancer Research UK: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication), advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].)]

For Book content:

Reprinted/adapted by permission from [the Licensor]: [Book Publisher (e.g. Palgrave Macmillan, Springer etc)] [Book Title] by [Book author(s)] [COPYRIGHT] (year of publication)

Other Conditions:

Version 1.3

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.