



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

GERSON DA COSTA LEITE JÚNIOR

**INFLUÊNCIA DA CIRURGIA BARIÁTRICA E DA ESTEATOSE
HEPÁTICA NOS NÍVEIS SÉRICOS DE FERRO E FERRITINA EM
INDIVÍDUOS COM OBESIDADE**

**Salvador
2021**

GERSON DA COSTA LEITE JÚNIOR

**INFLUÊNCIA DA CIRURGIA BARIÁTRICA E DA ESTEATOSE HEPÁTICA
NOS NÍVEIS SÉRICOS DE FERRO E FERRITINA EM INDIVÍDUOS COM
OBESIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação *Stricto Sensu* Em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Mello Almada Giuffrida

Linha de Pesquisa: Linha II – Avaliação de Fármacos, Biomarcadores, Produtos Naturais e Sintéticos

**Salvador
2021**

FICHA CATALOGRÁFICA
Sistema de Bibliotecas da UNEB

L533i

Leite Junior, Gerson da Costa

Importância da cirurgia bariátrica e da esteatose hepática nos níveis séricos de ferro e ferritina em indivíduos com obesidade / Gerson da Costa Leite Junior. - Salvador, 2021.

51 fls : il.

Orientador(a): Profº Dr. Fernando de Mello Almada Giuffrida.

Inclui Referências

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGFARMA, Campus I. 2021.

CDD: 615

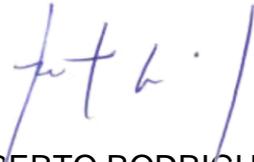
FOLHA DE APROVAÇÃO
"INFLUÊNCIA DA CIRURGIA BARIÁTRICA E DA ESTEATOSE HEPÁTICA NOS NÍVEIS SÉRICOS DE FERRO E FERRITINA EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE"

GERSON DA COSTA LEITE JUNIOR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 25 de março de 2021, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:



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



Professor(a) Dr.(a) ROBERTO RODRIGUES BANDEIRA TOSTA MACIEL
Universidade do Estado da Bahia -
UNEBDoutorado em Fisioterapia
Universidade Cidade de São Paulo - UNICID



Professor(a) Dr.(a) GILDOMAR LIMA VALASQUES JUNIOR
Universidade Estadual do Sul da Bahia -
UESBDoutorado em Biotecnologia
Universidade Estadual de Feira de Santana - UEFS

INFLUÊNCIA DA CIRURGIA BARIÁTRICA E DA ESTEATOSE HEPÁTICA NOS NÍVEIS SÉRICOS DE FERRO E FERRITINA EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE

GERSON DA COSTA LEITE JÚNIOR

Linha de Pesquisa: Linha II – Avaliação de Fármacos, Biomarcadores, Produtos Naturais e Sintéticos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), em 18 de março de 2021, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, pela Universidade do Estado da Bahia (UNEB), conforme avaliação da Banca Examinadora:

Professor Dr. Fernando de Mello Almada Giuffrida

Instituição de atuação: Universidade do Estado da Bahia–UNEB

Doutorado em Ciências

Instituição que obteve o título de Doutor: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Professor Dr. Roberto Rodrigues Bandeira Tosta Maciel

Instituição de atuação: Universidade do Estado da Bahia–UNEB

Doutorado em Fisioterapia

Instituição que obteve o título de Doutor: Universidade Cidade de São Paulo

Professor Dr. Gildomar Valarques Junior

Instituição de atuação: Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Doutorado em Biotecnologista

Instituição que obteve o título de Doutor: Universidade Estadual de Feira de Santana-UEFS

Dedicatória

A Mariana Leite, por toda dedicação e cuidado, pelo carinho e o amor diário, não só comigo, mas para com nossos filhos, a Doce Lara e o Valente Benjamim.

AGRADECIMENTOS

A ciência requer não só dedicação e compromisso, mas o máximo respeito. Os meus agradecimentos são primeiramente para Deus e depois para aqueles que lutam diariamente para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, seja em hospitais, laboratórios, salas de aulas ou atualmente no Home office.

Agradeço ao Professor Aníbal Freitas Júnior pelo profissionalismo e empenho na conquista do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA) e pela sua dedicação em manter o nível elevado do programa.

Aos meus tutores do Hospital Português da Bahia, Farmacêutica Valnélia Fraga e Katia Cerqueira, pelos ensinamentos e dedicação durante minha jornada na instituição. Meus dias com essas profissionais foram fundamentais para meu crescimento técnico e humano. Seria muito mais difícil sem a presença delas no meu caminho.

Aos Professores e Colegas de Turma do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA) da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), em especial ao Professor orientador Fernando de Mello Almada Giuffrida.

RESUMO

LEITE-JUNIOR, G. C. Influência da cirurgia bariátrica e da esteatose hepática nos níveis séricos de ferro e ferritina em indivíduos com obesidade - Salvador: Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Estado da Bahia, 2021. 62p.

Introdução: A cirurgia bariátrica é considerada o tratamento mais eficaz para o controle da obesidade severa, contudo, os pacientes submetidos a este procedimento apresentam maior risco de desenvolver deficiências nutricionais pela limitação diminuição na absorção de nutrientes essenciais. A prevalência de obesos com esteatose hepática é elevada, e mais de 80% dos pacientes obesos apresentam algum grau dessa comorbidade. A anemia e a esteatose hepática são achados frequentes em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, e apesar dos estudos demonstrarem que apenas uma pequena fração dos pacientes com esteatose, evoluem para cirrose e ou carcinoma hepatocelular, é importante que essas patologias sejam investigadas pois podem trazer riscos, seja agravando o estado do obeso no pré ou pós-cirúrgico. **Objetivos:** O presente trabalho abordou as implicações da cirurgia bariátrica sobre a absorção do ferro e ferritina, analisou a influência da esteatose hepática sobre os níveis de ferro e ferritina e o tratamento medicamentoso nessa população. **Materiais e Métodos:** Foram analisados os parâmetros clínicos e laboratoriais, todos em 4 tempos (pré-operatório, 1, 3 e 6 meses após a cirurgia): peso, índice de massa corpórea, pressão arterial, ferro, ferritina, vitamina B12, folato, hemoglobina (HB), gama-glutamil transferase (GGT), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), bem como o uso de medicamentos para tratamento farmacológico para deficiências de ferro. **Resultado e Discussão:** No pré-operatório os indivíduos estudados apresentaram níveis de ferritina elevados, que pode representar um sinal de gravidade de doenças como a esteatose. Houve queda nos níveis de ferritina no 3º e 6º meses, nos pacientes de ambos os grupos. No 6º mês os níveis de ferritina apresentaram interação significativa com os resultados tanto do pré-operatório quanto da comparação desse com o pós-operatório. Também apresentou interação significativa com a presença de esteatose, com valores de ferritina maiores no grupo com esteatose moderada/grave. O ferro no 3º e 6º meses apresentou uma queda significativa em comparação ao pré-operatório. Houve interação significativa com a presença de esteatose no 6º mês (os valores de ferro foram maiores no grupo com esteatose moderada/grave). **Conclusão:** Os níveis de ferro e ferritina devem ser monitorados e adequados desde o pré-operatório, pois a esteatose hepática em pacientes obesos pode gerar um desequilíbrio em enzimas importantes, com o as transaminases, e conseqüentemente se apresentar como um fator de risco a ser monitorado, e não somente a reposição de micronutrientes.

Palavras-Chave: ferro; ferritina; anemia; cirurgia bariátrica; esteatose; obesidade.

ABSTRACT

Introduction: Bariatric surgery is considered the most effective treatment for the control of severe obesity, however, patients undergoing this procedure are at greater risk of developing nutritional deficiencies by limiting the decrease in the absorption of essential nutrients. The prevalence of obese patients with hepatic steatosis is high, and more than 80% of obese patients have some degree of this comorbidity. Anemia and hepatic steatosis are frequent findings in patients undergoing bariatric surgery, which despite studies showing that only a small fraction, with steatosis, progress to cirrhosis and or hepatocellular carcinoma. It is a pathology that brings risks before and after surgery to obese patients. **Objectives:** The present study addressed the implications of bariatric surgery on iron and ferritin metabolism, analyzed the influence of hepatic steatosis on iron and ferritin levels and drug treatment in this population. **Materials and Methods:** Clinical and laboratory parameters were analyzed, all in 4 stages (preoperative and 1, 3 and 6 months after surgery): weight, BMI, blood pressure, iron, ferritin, vitamin B12, folate, hemoglobin, gamma-glutamyl transferase (GGT), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), as well as the use of drugs for pharmacological treatment for iron deficiencies. **Result and Discussion:** In the preoperative period, the individuals studied had high levels of ferritin, which may represent a sign of the severity of diseases such as steatosis. There was a decrease in ferritin levels in the 3rd and 6th months, in patients from both groups. In the 6th month, ferritin levels showed a significant interaction with the results of both the preoperative and the comparison of this with the postoperative. It also showed significant interaction with the presence of steatosis, with higher ferritin values in the group with moderate / severe steatosis. Iron in the 3rd and 6th months showed a significant drop compared to the preoperative. There was a significant interaction with the presence of steatosis in the 6th month (iron values were higher in the group with moderate / severe steatosis). **Conclusion:** The levels of iron and ferritin should be monitored and adequate from the preoperative period, because due to the high incidence of hepatic steatosis in obese people, an imbalance in important enzymes can be generated, such as transaminases, and consequently present as a risk factor to be monitored, and not just the replacement of micronutrients.

Key words: iron; ferritin; anemia; bariatric surgery; steatosis; obesity

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|---------------|--|
| AST | Aspartato Aminotransferase |
| ALT | Alanina Aminotransferase |
| DHGNA | Esteatose Hepática Gordurosa Não Alcoólica |
| DM 1 | Diabetes Mellitus Tipo 1 |
| DM 2 | Diabetes Mellitus Tipo 2 |
| GGT | Gama Glutamil Transferase |
| HB | Hemoglobina |
| HCP-1 | Proteína Transportadora de Heme |
| HO | Heme Oxidase |
| Fe | Ferro |
| FPN | Ferroportina |
| IREG 1 | Ferroportina |
| IMC | Índice de Massa Corpórea |
| OMS | Organização Mundial da Saúde (do inglês, Eldoro <i>Health Organization</i>) |
| PIB | Produto Interno Bruto |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01.** Técnica cirúrgica do Bypass Gástrico em Y-de-Roux e suas principais alterações metabólicas..... página 24
- Figura 02.** Técnica cirúrgica Duodenal Switch página 26
- Figura 03.** Técnica cirúrgica Banda Gástrica Ajustável..... página 27
- Figura 04.** O Enterócito e as Proteínas envolvidas na absorção do ferro página 29

LISTA DE TABELAS

- Tabela - 01.** Características de base dos indivíduos estudados.....página 36
- Tabela - 02.** Características de segmento dos indivíduos estudados.....página 37
- Tabela - 03.** Análise do modelo misto dos efeitos do tempo e da esteatose nas variáveis.....página 38

SUMÁRIO

| | | |
|----|--|----|
| 1. | INTRODUÇÃO. | 14 |
| 2. | JUSTIFICATIVA | 16 |
| 3. | OBJETIVOS. | 18 |
| | 3.1. GERAL | 18 |
| | 3.2. ESPECÍFICOS. | 18 |
| 4. | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 19 |
| | 4.1. OBESIDADE | 19 |
| | 4.2. TIPOS DE CIRURGIA BARIÁTRICAS | 22 |
| | 4.2.1. BYPASS GÁSTRICO – GASTROPLASTIA COM DESVIO INTESTINAL EM Y DE ROUX | 23 |
| | 4.2.2. GASTRECTOMIA VERTICAL (GV) | 25 |
| | 4.2.3. DUODENAL SWITCH | 26 |
| | 4.2.4. BANDA GÁSTRICA AJUSTÁVEL | 27 |
| | 4.3. FISILOGIA DO METABOLISMO DE FERRO | 28 |
| | 4.3.1. ABSORÇÃO DE FERRO | 28 |
| | 4.3.2. CAPTAÇÃO DE FERRO | 28 |
| | 4.3.3. TRANSPORTE INTRACELULAR | 29 |
| | 4.3.4. TRANSPORTE PARA O PLASMA | 30 |
| | 4.3.5. COMPORTAMENTO DO FERRO E FERRITINA NA ANEMIA FERROPIVA | 31 |
| | 4.4. ESTEATOSE HEPÁTICA | 32 |
| 5. | MATERIAIS E MÉTODOS. | 34 |
| 6. | RESULTADO | 36 |
| 7. | DISCUSSÃO | 40 |
| 8. | CONCLUSÕES. | 43 |
| | REFERÊNCIAS. | 44 |
| | ANEXOS | 49 |
| | ANEXO A - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO | 49 |
| | ANEXO B - ARTIGO SUBMETIDO | 50 |

1. INTRODUÇÃO

A obesidade afeta diversas pessoas no mundo e já é considerada uma epidemia global que vem aumentando drasticamente nos últimos anos (AL-MUTAWA A., 2018). A cirurgia bariátrica é o tratamento para a obesidade e uma forma eficiente para o controle das doenças associadas a este distúrbio (YANOFF, 2007).

A obesidade é uma doença crônica com altos índices de mortalidade, possui associação direta com doenças como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, dislipidemias e neoplasias. Atualmente, 55,7% da população adulta do país está com excesso de peso e 19,8% está obesa (BRASIL, 2020).

A má absorção de vitaminas e minerais pode gerar uma série de problemas de saúde, como por exemplo a anemia ferropriva. A anemia é um dos principais problemas de saúde pública mundial, chegando a afetar mais de um quarto da população do planeta, ou seja, mais de 2 bilhões de pessoas em todo o mundo. A deficiência de ferro em pacientes pós cirurgia bariátrica é um achado importante e frequente nesta população, sendo consequência das alterações anatômicas e fisiológicas causadas pela restrição gástrica cirúrgica (BALSIGER, 2000).

Após a cirurgia bariátrica a deficiência de ferro é uma consequência comum que frequentemente leva a anemia. Estudos demonstram que a deficiência de ferro é uma consequência tardia da cirurgia bariátrica e que a avaliação pré-operatória do risco do paciente pode ser necessária (GOWANLOCK Z, 2020). Cerca de 2/3 dos pacientes em pós-operatório podem ser afetados pela carência de micronutrientes essenciais, como ferro, vitamina B12 e ácido fólico, podendo ocorrer a carência de um ou vários desses micronutrientes concomitantemente, sendo a anemia ferropriva mais prevalente (SILVA, 2018).

Segundo Aldoheya (2005) e Dixon (2001), aproximadamente 80% dos pacientes obesos apresentam algum grau de esteatose hepática. A obesidade é uma doença de grande prevalência na população atual, devido ao elevado percentual de obesos no país (BRASIL, 2020).

Outra doença frequente decorrente da obesidade é a esteatose hepática. O estress

metabólico consequente do influxo de ácidos graxos não esterificados ao fígado, pode levar a um desequilíbrio entre esses ácidos e suas respectivas vias de eliminação, fazendo com que o excesso de lípidos se acumulem na forma de triglicerídeos e conseqüentemente, dando origem a doença hepática gordurosa não alcóolica (BARR J, 2012).

Sabendo que pacientes obesos podem desencadear uma série de doenças metabólicas, a investigação de micronutrientes como ferro e ferritina nesta população é fundamental para o desenvolvimento de tratamentos eficazes. Apesar dos estudos demonstrarem que apenas uma pequena fração dos pacientes com esteatose desenvolvem cirrose e carcinoma hepatocelular, a prevalência de obesos com esteatose hepática, segundo Barr J. (2012), está entre 20 e 30% dos ocidentais, chegando a 90% nos obesos mórbidos.

As terapêuticas medicamentosas para esteatose hepática são poucas, os hipolipemiantes e estatinas são os fármacos com ampla utilização para tratar esse distúrbio. A atividade física encontra-se como a principal e mais eficiente forma de tratamento para a perda de peso. Portanto, uma melhor compreensão do comportamento de micronutrientes como ferro e ferritina melhora o diagnóstico, o tratamento e, principalmente, a prevenção dessa doença (SINGH,2017).

O objetivo do presente estudo visou analisar, através de uma avaliação retrospectiva, o comportamento dos níveis séricos de ferro e da ferritina após cirurgia bariátrica nos grupos de pacientes com esteatose hepática moderada/grave e comparar com pacientes sem esteatose hepática.

2. JUSTIFICATIVA

A Obesidade é uma doença crônica que possui grande potencial letal, mata por ano cerca de 100 mil pessoas no Brasil. É uma condição de saúde pública que atinge metade da população brasileira. A projeção é que em 2025, caso medidas não sejam tomadas, esse número cresça e registre a marca de 2,3 bilhões de adultos considerados acima do peso e mais de 700 milhões obesos no mundo. Suas causas estão associadas principalmente a fatores sociais, comportamentais, ambientais, culturais, psicológicos, metabólicos e genéticos. Caracteriza-se pelo acúmulo de gordura corporal resultante do desequilíbrio energético prolongado, que pode ser causado pelo excesso de consumo de calorias e/ou inatividade física (OMS, 2019).

No período de 2006 à 2018 houve um aumento de 68,7% na prevalência de obesos na população brasileira, entretanto, desde 2015 a doença mantém-se estável na população, cerca de 18,9%. Observou-se maior crescimento da obesidade em adultos, faixa etária de 25 a 34 anos (84,2%) e de 35 a 44 anos (81,1%), sendo mais comum em homens. No Brasil 55,7% da população apresenta excesso de peso, um aumento de 42,6% quando comparado ao ano de 2006. Conseqüentemente o número de cirurgias bariátricas aumentou, não só pelo fato de promover a perda efetiva de peso e melhorias na qualidade de vida, como também contribuir na remissão de comorbidades como a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), apneia do sono, hipertensão, entre outras proporcionando qualidade de vida aos pacientes (BRASIL 2020).

Diversos métodos cirúrgicos para o tratamento de obesidade grave foram desenvolvidos ao longo das últimas décadas, promovendo de forma menos agressiva a menor absorção de nutrientes e trazendo mais benefícios metabólicos para os pacientes (BARROW CJ, 2002)

Uma das principais conseqüências da cirurgia bariátrica é o desenvolvimento de deficiência de ferro nos dois primeiros anos após a cirurgia, variando entre 15% e 60%. As principais causas desta complicação se dão devido a intolerância às carnes em geral, diminuição da secreção do ácido gástrico e exclusão do duodeno do trânsito alimentar, que corresponde à principal área de absorção do ferro proveniente da dieta (CANÇADO, LOBO, FRIEDRICH, 2010).

Esta deficiência de ferro favorece o aparecimento da anemia ferropriva nos pacientes pós bariátrica, sendo a anemia ferropriva caracterizada pela concentração de hemoglobina abaixo de 12 g/dL para mulheres e 13 g/dL para homens. Nesse contexto, a anemia ferropriva é mais prevalente, pois cerca de 2/3 dos pacientes em pós-operatório podem ser afetados pela carência de um ou mais nutrientes essenciais, como ferro, vitamina B12 e ácido fólico (OMS, 2020).

Tendo em vista o crescimento no número de procedimentos cirúrgicos visando à redução de peso, associados às consequências a nível metabólico, principalmente no que concerne ao controle dos níveis de ferro no organismo, estudos mostram que mesmo com a suplementação medicamentosa oral, os níveis séricos de ferritina nem sempre apresentaram resultados significativos. Outro ponto importante é a prevalência de doenças como esteatose hepática, em paciente obesos, que pode trazer sérios problemas de saúde nessa população. Pretende-se investigar a frequência de anemia ferropriva, a reposição medicamentosa suplementar de ferro nessa população e a interação da esteatose hepática com os níveis séricos de ferro e ferritina.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

- Avaliar a influência da cirurgia bariátrica sobre os níveis séricos de ferro e ferritina em pacientes com e sem esteatose hepática.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar se a presença esteatose hepática em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica tem influência nos níveis séricos de ferro e ferritina.
- Verificar a manutenção da terapia farmacológica para doenças crônicas pós-cirurgia bariátrica.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1. OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal. Está associada a altos índices de mortalidade e outras doenças bastante prevalentes, como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, dislipidemias e neoplasias. Devido ao aumento da prevalência da obesidade na população mundial, esta vem sendo considerada como uma epidemia global pela Organização Mundial da Saúde (OMS), já que afeta mais de 700 milhões de pessoas em todo o mundo. No Brasil, o custo da obesidade chega à 2,4% do PIB e está estimado em R\$ 84.3 bilhões/ano. Além disso, 69.3% do total de mortes são atribuídas a doenças crônicas não transmissíveis, como doenças cardiovasculares (30,4%), neoplasias (16.5%), doenças respiratórias (6,0%) e o diabetes (5,3%) sendo muitas associadas à obesidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA, 2019).

A obesidade mórbida é definida quando o Índice de Massa Corporal (IMC) é $\geq 40\text{Kg/m}^2$. A definição ampla de obesidade mórbida deve obrigatoriamente incluir pacientes com IMC acima de 35 kg/m^2 e com comorbidades graves, diretamente relacionadas ao excesso de peso, como artropatia mecânica, diabetes tipo 2, doença cardíaca e hipertensão (OMS, 2019).

A deficiência de ferro em pacientes pós cirurgia bariátrica é um achado importante e frequente nesta população, sendo consequência das alterações anatômicas e fisiológicas causadas pela restrição gástrica cirúrgica (BALSIGER, 2000). A má absorção de vitaminas e minerais pode gerar uma série de problemas de saúde, como a anemia ferropriva. A anemia é um dos principais problemas de saúde pública mundial, chegando a afetar mais de um quarto da população do planeta, ou seja, mais de 2 bilhões de pessoas em todo o mundo, sendo a metade dos casos determinada por deficiência de ferro (OMS, 2019).

Após a cirurgia bariátrica a deficiência de ferro é uma consequência comum que frequentemente leva a anemia. Estudos demonstram que a deficiência de ferro é uma consequência tardia da cirurgia bariátrica e que a avaliação pré-operatória do risco do paciente pode ser possível (GOWANLOCK Z, 2020).

Estudos populacionais apontam para os riscos inerentes ao excesso de gordura, Sattar e colaboradores, avaliaram as causas de mortalidade de mais de 3,6 milhões de pessoas e sua associação com a obesidade. A pesquisa fortaleceu o conceito de que quanto mais pesado o indivíduo, maiores são os riscos, mostrou que para cada 5 pontos a mais no Índice de Massa Corporal (IMC) acima do ideal, em torno de 25, o obeso apresenta chances 20% maiores de morrer. Homens com Obesidade mórbida (IMC>40) têm uma expectativa de vida nove anos menor do que aqueles com peso normal. Além do impacto na qualidade de vida, nas limitações de mobilidade, nos distúrbios do sono e outras restrições que enfrentam as pessoas com graus elevados de obesidade (SATTAR; PREISS; DAVID, 2018).

A indicação cirúrgica deve ser baseada na análise do índice de massa corpórea (IMC), Idade, doenças associadas e tempo de doença. Em relação ao IMC, quando acima de 40 kg/m², independentemente da presença de comorbidades, quando IMC entre 35 e 40 kg/m² na presença de comorbidades e IMC entre 30 e 35 kg/m² na presença de comorbidades graves. Quando a idade for abaixo de 16 anos: exceto em caso de síndrome genética, quando a indicação é unânime, o Consenso Bariátrico recomenda que, nessa faixa etária, os riscos sejam avaliados por 2 cirurgiões bariátricos e pela equipe multidisciplinar. A operação deve ser consentida pela família ou responsável legal e estes devem acompanhar o paciente no período de recuperação. Quando o paciente tiver entre 16 e 18 anos: obriga que haja indicação e consenso entre a família ou o responsável pelo paciente e a equipe multidisciplinar. Quando o paciente tiver entre 18 e 65 anos: sem restrições quanto à idade e acima de 65 anos: avaliação individual pela equipe multidisciplinar, considerando risco cirúrgico, presença de comorbidades, expectativa de vida e benefícios do emagrecimento. Já quando há a relação com o tempo e a doença o paciente, o mesmo tem de apresentar IMC estável há pelo menos 2 anos e comorbidades em faixa de risco além de ter realizado tratamentos convencionais prévios. Além disso, ter tido insucesso ou recidiva do ganho de peso. Quanto às contraindicações da cirurgia bariátrica configuram condições adversas à realização de procedimentos cirúrgicos para o controle da obesidade: limitação intelectual significativa, pacientes sem suporte familiar adequado, quadro de transtorno psiquiátrico não controlado, incluindo uso contínuo de álcool ou drogas ilícitas e doenças genéticas (GOWANLOCK Z, 2020).

Os fatores que podem levar uma pessoa a obesidade, pode estar relacionado com o gasto energético diminuindo, e com os confortos da vida moderna, esses fatores, associados a ingestão excessiva de alimentos vem se tornando um hábito de vida contemporâneo que favorece o consumo exagerado de alimentos de alto valor calórico, mas com pobre qualidade nutricional. Essa ingestão excessiva também pode ser desencadeada por transtornos de compulsão alimentar, que quando associada a falta de atividade física, é uma causa indutora da obesidade. A tendência genética é um fator importante para causa da obesidade, Pesquisas mostram a relação entre herança genética e obesidade. Normalmente, pais com peso normal têm em média 10% dos filhos obesos. Quando um dos pais é obeso, 50% dos filhos certamente o serão. E, quando ambos os pais são obesos, esse número pode subir para 80%. Por fim os problemas hormonais, associado a alterações nas funções das glândulas tireoide, suprarrenais e da região do hipotálamo também podem provocar a obesidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA, 2019).

A cirurgia bariátrica e metabólica está consolidada como um tratamento eficaz contra a obesidade grave. O avanço de técnicas e tecnologias levou a especialidade a se tornar uma alternativa segura e eficiente não só contra a obesidade, mas também contra doenças associadas como diabetes, hipertensão e outras agravadas pelo excesso de peso. O Brasil é o segundo país no mundo que mais realiza operações deste tipo, com 100 mil registros por ano, e fica atrás apenas dos EUA. Apesar do crescimento nos últimos dez anos ainda não atendemos nem 1% dos candidatos a cirurgia (OMS, 2020).

Com intuito de diminuir a ingestão e/ou absorção de alimentos, a cirurgia bariátrica tem sido cada vez mais indicada para o tratamento de obesidade mórbida. O controle das doenças associadas, a perda e manutenção de peso em longo prazo e a melhora da qualidade de vida, são os principais benefícios decorrentes dessa intervenção cirúrgica (PIMENTA, 2010). Cerca de 30% dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, são acometidos por deficiências nutricionais ao longo do tempo por vários fatores (MAHAFFEY, 2017).

A gastroplastia provoca alterações anatômicas e fisiológicas que causam prejuízos às vias de absorção e/ou ingestão alimentar (BORDALO, 2010). A OMS define a anemia como uma doença, em que a concentração de hemoglobina está abaixo de 12 g/dL para

mulheres e 13 g/dL para homens. Cerca de 2/3 dos pacientes em pós-operatório podem ser afetados pela carência de micronutrientes essenciais, como ferro, vitamina B12 e ácido fólico, podendo ocorrer a carência de um ou vários desses micronutrientes concomitantemente, sendo a anemia ferropriva mais prevalente (SILVA, 2018). Tendo em vista que a estratificação de pacientes de acordo com o tempo de pós-operatório em gastroplastia é importante para associar efeito-causa de anemia e deficiência dos demais micronutrientes, haja vista a escassez de dados em nível regional e poucos dados no Brasil referentes à incidência da deficiência de micronutrientes em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (ALDOHEYA, T. 2017).

4.2. TIPOS DE CIRURGIAS BARIÁTRICAS

As técnicas cirúrgicas para realização da cirurgia bariátrica e metabólica destinadas ao tratamento da obesidade grave e das doenças associadas ao excesso de gordura corporal estão em constante evolução, apresentando resultados satisfatórios para os órgãos envolvidos. A cirurgia altera o equilíbrio hormonal inicial de uma maneira benéfica ao paciente obeso, seja na perda de peso, seja no controle e até na cura de doenças endocrinológicas, como o diabetes, hipercolesterolemia, hiperuricemia e até na hipertensão (SATTAR; PREISS; DAVID, 2018).

As implicações dos procedimentos de cirurgia bariátrica no estado nutricional do paciente se devem especificamente às alterações anatômicas e fisiológicas que prejudicam as vias de absorção e/ou ingestão alimentar. As cirurgias diferenciam-se pelo mecanismo de funcionamento. Existem três procedimentos básicos em cirurgia bariátrica e metabólica, que podem ser feitos por abordagem aberta, por videolaparoscopia, robótica e mais atualmente (ainda em protocolo de estudo) por procedimento endoscópico, teoricamente menos invasiva, mais confortável ao paciente, mas que ainda não se sabe de fato o alcance de seus resultados relacionados a perda de peso (AILLS, 2008).

Os procedimentos são didaticamente divididos e classificados em restritivos ou disabsortivos, sendo os restritivos procedimentos que diminuem a quantidade de alimentos que o estômago é capaz de receber, restringem a quantidade e induzem a sensação de saciedade precoce. Existem cirurgias que são procedimentos puramente restritivos, que não alteram a fome do paciente e os procedimentos que são restritivos e metabólicos, pois além de induzir à saciedade precoce reduzem também o grau de fome. Os disabsortivos são cirurgias que teoricamente alteram pouco o tamanho e a capacidade do estômago em

receber alimentos. Alteram drasticamente a absorção dos alimentos a nível de intestino delgado, conhecidas como cirurgias de by-pass intestinal ou cirurgias de desvio intestinal. Em suma as cirurgias bariátricas por causarem um grande desvio intestinal, reduzem a capacidade de absorção, o tempo do alimento no trânsito pelo intestino delgado através da diminuição de absorção, acabam induzindo ao emagrecimento (JORGE, 2018).

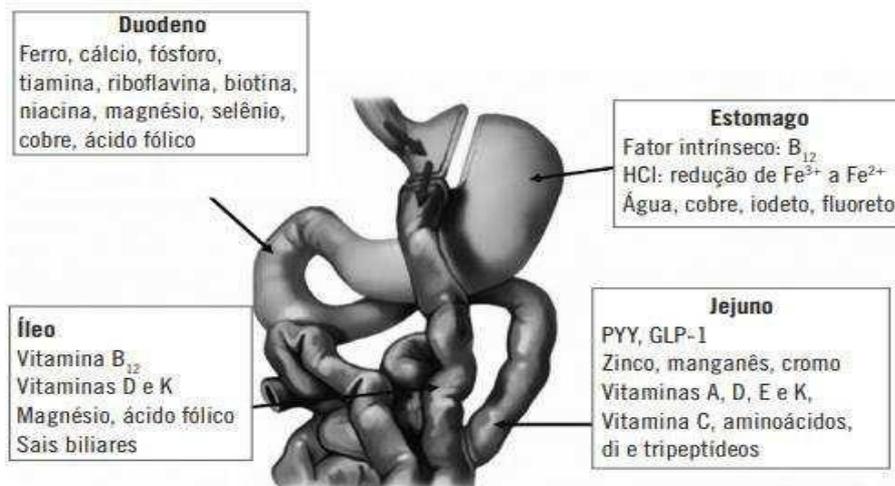
As cirurgias disabsortivas podem ser também puramente intestinais, ou seja, não alteram o tamanho do estomago ou também pode acrescentar uma parte metabólica, ao se realizar também uma parte gástrica ao procedimento intestinal, deixando de ser puramente disabsortiva. São cirurgias em que o paciente deve estar ciente da necessidade e da importância do controle dos micronutrientes (vitaminas) (YU EW, 2014).

As técnicas mistas são consideradas as cirurgias ouro, são cirurgias que apresentam elevados índices de satisfação, excelente controle das doenças associadas, excelente manutenção do peso perdido a longo prazo. Essa técnica causa uma restrição na capacidade de receber o alimento pelo estômago que se encontra pequeno e possui um desvio mais curto do intestino com má absorção de alimentos moderada em relação aos procedimentos puramente disabsorvidos. É conhecida como cirurgia de by-pass gástrico ou cirurgia de Fobi-Capella (BORDALO, 2011).

4.2.1. BYPASS GÁSTRICO – GASTROPLASTIA COM DESVIO INTESTINAL EM Y DEROUX

Estudado desde a década de 60, o bypass gástrico é a técnica bariátrica mais praticada no Brasil, é uma técnica cirúrgica mista que correspondendo a 75% das cirurgias realizadas, devido a sua segurança e, principalmente, sua eficácia. O paciente submetido à cirurgia perde de 70% a 80% do excesso de peso inicial. Nesse procedimento, é feito o grampeamento de parte do estômago, que reduz o espaço para o alimento, e um desvio do intestino inicial, que promove o aumento de hormônios que dão saciedade e diminuem a fome. Promovendo a perda de peso através da má absorção de nutrientes (Figura 1), visto que, que cerca de 25% de proteína e 72% de gordura deixam de ser absorvidos. Os nutrientes que dependem da gordura para serem absorvidos, como as vitaminas lipossolúveis e o zinco, estão mais suscetíveis a uma má absorção nesse tipo de procedimento (AILLS L, 2008; SLATER G, 2004).

FIGURA 1 - TÉCNICA CIRÚRGICA DO BYPASS GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX E SUAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES METABÓLICAS



FONTE: BOULIN (2008)

Os sinais clínicos específicos só são perceptíveis na fase mais evoluída da deficiência pois os sintomas de deficiência dos micronutrientes são geralmente inespecíficos, em níveis subclínicos, e o exame físico pode não ser confiável para o diagnóstico precoce sem que haja uma confirmação laboratorial (BOULIN R, 2008).

O bypass gástrico em Y-de-Roux (BGRY) é uma técnica cirúrgica mista que restringe o tamanho da cavidade gástrica e, conseqüentemente, a quantidade de alimentos ingerida, pela redução da superfície intestinal em contato com o alimento (disabsorção) (BORDALO LA, 2011). Pacientes submetidos a BGRY, para tratamento da obesidade, tendem a apresentar deficiência de ferro, vitamina B e folato, embora alguns suplementos polivitamínicos sejam rotineiramente prescritos, nem sempre proporcionam benefícios para corrigir o distúrbio causado pela carência do micronutriente (BOULIN R, 2008). As vitaminas lipossolúveis e o zinco são os nutrientes que dependem da gordura dietética para serem absorvidos, sendo esses os mais suscetíveis a uma má absorção nesse tipo de procedimento. A presença desses micronutrientes no organismo garante benefícios metabólicos que variam do controle da perda de peso, incluindo a regulação do apetite, da fome, da absorção de nutrientes, da taxa metabólica, do metabolismo de lipídios e carboidratos, das funções das glândulas tireoide e suprarrenais, do armazenamento de energia, da homeostase da glicose, de atividades neurais, entre outros (AILLS L, 2008).

Os estudos mais atuais sugerem o uso de minerais e polivitamínicos de forma

preventiva para compor o protocolo de atendimento de todos os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, principalmente daqueles submetidos às técnicas que envolvem algum grau disabsortivo. Propõe-se que para o tratamento das deficiências nutricionais desses pacientes deva-se considerar megadoses de micronutrientes devido à menor biodisponibilidade em decorrência das alterações fisiológicas proporcionadas pelas técnicas cirúrgicas (ANGELO P, 2015).

4.2.2. GASTRECTOMIA VERTICAL (GV)

A Gastrectomia vertical foi difundida em meados dos anos 90, sua utilização como primeiro tempo cirúrgico em obesos com IMC > 50 kg/m² e obesos com IMC > 60 kg/m², o objetivo é induzir a perda significativa de peso com um procedimento de menor porte, tratando-se de um método irreversível e apesar de menor complexidade técnica, pode produzir complicações de alta gravidade e difícil tratamento (ZEVE JLM, 2012).

Também conhecida como Sleeve gasterctomy ou gastrectomia em manga de camisa, esse procedimento é considerado restritivo e metabólico e nele o estômago é transformado em um tubo, com capacidade de 80 a 100 mililitros (ml). Foi proposta como parte de uma derivação biliopancreática sem gastrectomia distal, preservando o piloro e diminuindo o potencial ulcerogênico (ALMOGY G, 2004).

A técnica da gastrectomia vertical, é de uma aparente simplicidade, a qual, deve-se ao fato de que seus passos técnicos estão baseados na abordagem de apenas um órgão no quadrante abdominal supramesocólico e sem necessidade de realização de endossuturas ou anastomoses entre diferentes órgãos. São motivos de discussões recorrentes calibração do tubo gástrico remanescente, a realização de sobressutura de reforço na linha de grampos e a distância do piloro para iniciar o grampeamento, e conseqüente montante da antrectomia, Além dos aspectos técnicos, também não há consenso sobre as indicações, os efeitos metabólicos e os resultados em longo prazo. Quanto às complicações, a fístula na linha de grampos, que embora tenha taxa de incidência semelhante à do bypass gástrico em Y-de-Roux, geralmente acarreta maior morbidade e tempo para cicatrização (GAGNER M, 2020).

Dentre as vantagens deste procedimento tem-se 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. No caso de insucesso, pode-se transforma-la num

procedimento com algum componente disabsortivo, como o bypass gástrico em Y de Roux e a derivação biliopancreática com duodenal switch, os quais permitem acesso às vias biliares e pancreática por métodos endoscópicos habituais (BRETHAUER AS, 2009).

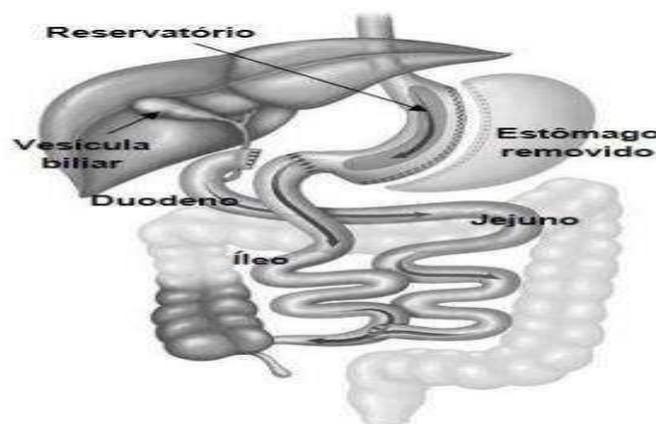
Essa intervenção também provoca uma boa perda de peso, comparável à do bypass gástrico e maior que a proporcionada pela banda gástrica ajustável, tem boa eficácia sobre o controle da hipertensão e de doenças dos lipídeos (colesterol e triglicérides) (CASAGRANDE DS, 2012).

4.2.3. DUODENAL SWITCH

O desvio biliopancreático com interruptor duodenal, como é conhecida a técnica duodenal switch foi realizada pela primeira vez em 1988. É a associação entre gastrectomia vertical e desvio intestinal. Nessa cirurgia, 60% do estômago são retirados, porém a anatomia básica do órgão e sua fisiologia de esvaziamento são mantidas. O desvio intestinal reduz a absorção dos nutrientes, levando ao emagrecimento. A técnica corresponde a 5% dos procedimentos e leva à perda de 75% a 85% do excesso de peso inicial (ALEXANDROU A, 2015).

Duodenal Switch se traduz em uma gastrectomia realizada no sentido vertical, retirando o fundo, permanecendo pequena parte do antro, e formando um remanescente gástrico em forma de meia lua (Figura 2). Essa técnica, atualmente, vem sendo realizada por vídeo cirurgia e seus resultados se assemelham aos da técnica aberta com uma diferença, é necessário a retirada da vesícula biliar quando se executa esta técnica, pois a maioria dos pacientes apresentará cálculos vesicais futuramente (MENDONÇA TM, 2020).

FIGURA 2 - TÉCNICA CIRÚRGICA DUODENAL SWITCH



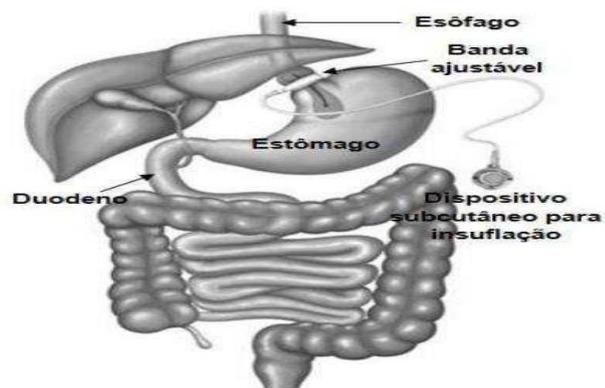
FONTE: MENDONÇA (2020)

4.2.4. BANDA GÁSTRICA AJUSTÁVEL

A banda gástrica ajustável foi criada em 1984 e trazida ao Brasil em 1996, representa hoje menos de 1% dos procedimentos realizados no país. Apesar de não promover mudanças na produção de hormônios como o bypass, essa técnica é bastante segura e eficaz na redução de peso (50% a 60% do excesso de peso inicial), o que também ajuda no tratamento de outras patologias. (DIXON JB, 2001)

Um anel de silicone inflável e ajustável é instalado ao redor do estômago, que aperta mais ou menos o órgão, tornando possível controlar o esvaziamento do estômago (Figura 3). É uma técnica puramente restritiva e tem contra ela a presença do anel, que é uma prótese, podendo a qualquer momento apresentar problemas e complicações decorrentes de sua presença na cavidade abdominal (ZAMGENEH F, 2013).

FIGURA 3 –TÉCNICA CIRURGICA BANDA GÁSTRICA AJUSTÁVEL



FONTE: MENDONÇA (2020)

A média de perda de peso é de, aproximadamente, 35,8% do peso inicial, em dois anos, sendo que a perda é maior no início e diminui gradualmente. Apesar da significativa perda de peso, pode ocorrer o acomodamento dos pacientes para com a restrição gástrica. Estes passam a se alimentar com maior frequência, bem como, com alimentos líquidos e calóricos, o que gera altos índices de falha na perda de peso após dez anos, como apontam alguns estudos (CHAPMAN AE, 2004). Esta técnica de emagrecimento, segundo, tem sido, inclusive, questionada devido à frequência de reganho de peso (ZILBERSTEIN, 2011).

4.3. METABOLISMO DO FERRO

O Ferro é um elemento essencial para as transformações de energia que ocorrem nos sistemas biológicos. Participa do transporte de oxigênio, síntese de DNA, reações redox na cadeia de transporte de elétrons, além de fazer parte da estrutura molecular de diversas proteínas e enzimas. Alterações do metabolismo de ferro são frequentes em pacientes que são submetidos à cirurgia de bypass gástrico em Y de Roux, uma vez que a cirurgia leva a diminuição da ingestão de alimentos, fontes de ferro, e à diminuição da absorção do ferro (SANTOS H, 2014).

4.3.1. ABSORÇÃO DE FERRO

O ferro da dieta é encontrado sob das formas orgânica (ou ferro heme) e inorgânica. Uma proporção relativamente pequena do ferro ingerido na dieta normal do ferro é absorvida. Estimando-se que em uma dieta contendo cerca de 13 mg a 18 mg de ferro, somente 1 mg a 2 mg serão absorvidos. A aquisição da forma heme possui melhor absorção por ser a forma orgânica, na qual 1/3 do total proveniente da quebra da Hb e mioglobina provém da carne vermelha (HOFFBRAND AV, 2006).

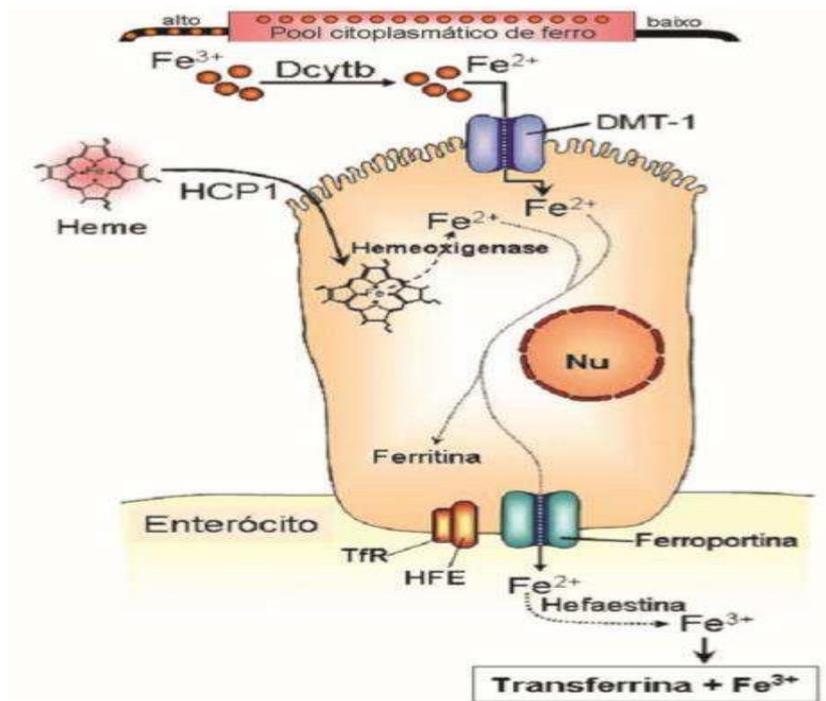
O ferro inorgânico ou não heme é proveniente de vegetais e grãos é encontrado principalmente na forma férrica (Fe^3). Alguns fatores favorecem a absorção intestinal, como a acidez e a presença de agentes solubilizantes, como açúcares. A absorção acontece pelo epitélio duodenal superior, que apresenta estruturas vilosas para ampliar a superfície de absorção. O transporte do ferro do lúmen intestinal até a circulação sanguínea ocorre em três fases principais: 1) captação e internalização na membrana apical do enterócito; 2) deslocamento intracelular, e 3) transporte para o plasma (CHUNG J, 2003).

4.3.2. CAPTAÇÃO DE FERRO

A Figura 1 ilustra uma célula intestinal e a localização das proteínas envolvidas no processo de absorção. A transportadora de metal divalente 1 (DMT-1), também conhecida como Nramp2, é composta por 12 segmentos transmembrana e, além do ferro, transporta Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} e Zn^{2+} . Para exercer sua função, a DMT-1 necessita que o ferro tenha sido convertido de Fe^3 para Fe^{2+} , o que é mediado pela redutase citocromo b duodenal.

Aparentemente, a internalização é feita pela proteína transportadora do heme-1 (HCP1), recentemente descrita e posicionada na membrana apical das células do duodeno. O heme liga-se à membrana da borda em escova dos enterócitos duodenais e a proteína transportadora de 50-kDa com nove domínios transmembrana atravessa intacta a membrana plasmática, importando o heme (OIU A, JANSEN M, SAKARIS A, 2006).

FIGURA 4 – O ENTERÓCITO E AS PROTEÍNAS ENVOLVIDAS NA ABSORÇÃO DO FERRO



FONTE: CHUNG J (2003)

4.3.3. TRANSPORTE INTRACELULAR

No interior da célula, o ferro é liberado da protoporfirina pela heme oxigenase (HO). Após o ferro ser liberado, fará parte do mesmo pool de ferro não heme, tendo dois possíveis destinos dependendo da demanda de ferro. Se a necessidade for baixa ele permanecerá no enterócito sequestrado pela ferritina e será eliminado quando da descamação do epitélio intestinal. Se houver necessidade de ferro pelo organismo ele será transportado para fora do enterócito em direção ao plasma para ser transportado pela transferrina (Tf) (ANDERSON J, FRAZER DM, MCLAREN GD, 2009).

4.3.4. TRANSPORTE PARA O PLASMA

O principal exportador do ferro da célula para o plasma é a ferroportina (FPN), também conhecida como IREG1. Possui 12 segmentos transmembrana e localiza-se na extremidade basolateral de vários tipos celulares, incluindo sinciotrofoblastos placentários, enterócitos duodenais, hepatócitos e macrófagos. A FPN é crucial para a exportação do ferro celular e é o único mecanismo de efluxo do ferro. A expressão do mRNA da FPN está aumentada na deficiência de ferro e hipóxia. Como a DMT-1, a FPN também é seletiva para o ferro na forma Fe^{2+} . A FPN, além de exportador do ferro celular é também o receptor da hepcidina (HPC), importante regulador da aquisição do ferro. Como a Tf sérica tem grande afinidade pelo ferro na forma férrica, o Fe^{2+} externalizado pela FPN deve ser oxidado para Fe^{3+} . A hepcidina, oxidase semelhante à ceruloplasmina sérica, é responsável por essa conversão. Mutações que inativam a FPN ou a hepcidina levam ao prejuízo na absorção e acúmulo de ferro no enterócito e nos macrófagos (GROTTO H, 2015).

A síntese do heme nas células eritroides está associada com a síntese de Hb nos eritroblastos. O segundo órgão que produz o heme é o fígado, em cujos hepatócitos a concentração de heme livre é estimada entre 0,05 e 0,2 μM . Esse heme é incorporado às hemoproteínas microssomais, como a citocromo P450 e é controlado pela atividade da ALAS-N e pela degradação enzimática via hemoxigenase (GATTERMANN N, 1999; WIJAYANT N, KATZ N, 2004).

Na forma de hemoproteína o ferro é fundamental para o transporte de oxigênio, geração de energia celular e detoxificação. O heme é sintetizado em todas as células nucleadas, sendo que a maior quantidade é produzida pelo tecido eritroide. Sua síntese é controlada por mecanismos enzimáticos e de degradação, e esse controle tem que ser rigoroso, uma vez que o excesso de ferro irá reagir com o oxigênio gerando radicais hidroxil e ânions superóxidos (reação de Fenton). A ação desses radicais sobre proteínas, lipídeos e DNA causa graves lesões celulares e teciduais (DUNN LL, 2007; WIJAYANTI N, 2004).

A maioria do ferro é transportada para outros locais do corpo, embora parte da quantidade absorvida permaneça presente dentro do enterócito como ferritina. Antes do transporte do ferro para fora da célula, o ferro intracelular precisa ser convertido na sua forma férrica (Fe^{3+}). Isto ocorre com a ajuda da hepcidina ou ceruloplasmina, ambas as quais possuem atividade de ferroxidase ($Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$). Dentro do intestino, ambas as

proteínas são ativas, enquanto no fígado a ceruloplasmina é quem faz o trabalho pesado. O ferro é então carregado para a transferrina, o primeiro transportador de ferro na circulação. Quando ligado à transferrina, o Fe^{3+} é solúvel e não reativo, sendo assim permitida sua entrada no sistema circulatório (ANDREWS, 2000; HEENEY, 2004).

4.3.5. COMPORTAMENTO DO FERRO E FERRITINA NA ANEMIA FERROPIVA

A anemia é definida por valores de hemoglobina no sangue abaixo do normal para idade e gênero. É um dos principais problemas de saúde pública mundial, chegando a afetar mais de um quarto da população do planeta, ou seja, mais de 2 bilhões de pessoas em todo o mundo. A metade dos casos é determinada por deficiência de ferro (OMS,2019).A deficiência de ferro pode levar a alterações de pele e mucosas, baixo peso para a idade, alterações gastrointestinais, redução da capacidade física e mental devido à limitação do transporte de oxigênio, perda do apetite e diminuição da função imunitária. Além disso pode causar alterações na função cerebral, duração e gravidade do quadro anêmico (CARDOSOJL, 2008).

O organismo pode desenvolver três estágios para deficiência. No primeiro estágio, há diminuição da ferritina sérica, que está diretamente relacionada com as reservas de ferro. No segundo estágio, há um declínio da concentração do ferro sérico e aumento da capacidade de ligação do ferro. O terceiro estágio ocorre quando há restrição na síntese de Hb, podendo se instalar a anemia. A medida da ferritina sérica é melhor exame para estimar o ferro total do organismo, particularmente o dos depósitos (DE DOMENICO, 2008).

Após uma análise evolutiva da Hb sérica, os níveis de ferro e ferritina podem não sofrer variações. Isso pode ser explicado pela contínua reposição de suplementação farmacológica feita durante os estudos. Por outro lado, observamos que os níveis de ferro sérico aumentaram de acordo com a evolução temporal do pós-operatório, ao mesmo tempo em que os níveis de ferritina sérica sofreram queda. Diante disso, explicam que, mesmo a Hb estando em níveis normais, os baixos níveis de transferrina, proteínas transportadoras, denunciam que a absorção de ferro está deficiente. Ademais, a absorção ou ingestão ineficientes de ferro levam à diminuição dos seus estoques, fato este comprovado pela análise dos níveis de ferritina sérica que normalmente caem (BARETTA, 2008).

4.4. ESTEATOSE HEPÁTICA

Outra patologia frequente decorrente da obesidade é a esteatose hepática. O estresse metabólico consequente do influxo de ácidos graxos não esterificados no fígado, pode levar ao desequilíbrio entre esses ácidos e suas respectivas vias de eliminação, fazendo com que o excesso de lípidos se acumulem em forma de triglicerídeos e consequentemente dando origem a doença hepática gordurosa não alcoólica (BARR J, 2012).

A esteatose hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) apresenta-se como uma doença de elevada prevalência caracterizada pelo acúmulo de lipídeos no fígado, podendo evoluir para estágios mais avançados com fibrose, cirrose e hepatocarcinoma, nessa fase a doença representa a forma inflamatória, principalmente em obesos (DIAS, 2009).

Sabendo que pacientes obesos podem desencadear uma série de doenças metabólicas, a investigação de micronutrientes como ferro e ferritina nesta população é fundamental para o desenvolvimento de tratamentos eficazes. Apesar dos estudos demonstrarem que apenas uma pequena fração dos pacientes com esteatose desenvolvem cirrose e carcinoma hepatocelular, a prevalência de obesos com esteatose hepática, segundo Barr J (2012). Está entre 20 e 30% dos ocidentais, chegando a 90% nos obesos mórbidos.

O acúmulo de triglicérides no interior dos hepatócitos, resultado da resistência insulínica, é considerado o primeiro passo no modelo patogênico, ou seja, presume o mecanismo fisiopatológico da DHGNA. O estresse oxidativo, resultante da oxidação mitocondrial dos ácidos graxos, e a expressão de citocinas inflamatórias têm sido apontados como fatores causais secundários, que levam à agressão hepática, à inflamação e a fibrose (DELLA, 2017). O Desenvolvimento de formas mais graves dessa da esteatose pode ser desencadeado por fatores genéticos, como mutações no gene PNPLA3, que são mais comuns em pacientes com a DHGNA e podem predispor a uma redução na capacidade antioxidante. (SILVA, 2018).

Fatores como obesidade, diabetes mellitus descompensado, etilismo, desnutrição protéica, obesidade e anorexia podem desencadear esteatose hepática ou fígado gorduroso. Está dividida em macrogoticular e microgoticular. Habitualmente um processo reversível, geralmente benigna, mas, podendo evoluir para insuficiência hepática (cirrose).

Caracterizada como uma doença crônica que pode durar anos ou uma vida inteira, sendo está tratada como um distúrbio que aumenta o acúmulo de gordura (triglicerídeos) dentro dos hepatócitos, no entanto não se limita apenas a esse local, podendo ocorrer também no coração, no músculo e nos rins (SILVA, 2018).

Entre os principais sintomas, a fadiga, perda de peso e dor abdominal são os mais frequentes. Para fins de diagnóstico da esteatose, faz-se necessário uma anamnese com histórico clínico para detectar possíveis causas. Os exames de sangue apresentam resultados pouco concludentes, sendo mais indicada a realização de exames que permitam uma visualização do fígado, como ecografia e tomografia computadorizada. Contudo, o diagnóstico diferencial é realizado através de uma biópsia do fígado. Fazendo o tratamento adequadamente que deve partir da identificação da causa do acúmulo de gordura no fígado, acompanhado de uma dieta hipocalórica e prática de exercícios, por exemplo, e também rejeição ao álcool, tratamento da diabetes, peso dentro do Índice de Massa Corporal, vacina contra hepatite B e A, será possível aos pacientes levarem uma vida normalmente (SINGH, 2017).

A esteatose hepática e a epidemia de obesidade tem sido alvo de grande interesse e investigação científica. A esteatose hepática em grande parte é um achado fisiológico normal, que pode ser ocasionado por vários motivos como os mecanismos naturais do organismo de acumular energia em excesso e diminuir a quantidade de gordura circulante, que poderia se depositar nas artérias e levar a um derrame ou infarto. A esteatose, nessas situações, seria um sintoma de outro problema, que deve ser tratado adequadamente (BALSIGER BM, 2000).

Atualmente existem poucas terapêuticas medicamentosas para a DHGNA e seu tratamento consiste principalmente na prática de atividade física para a perda de peso. Portanto, uma melhor compreensão da fisiopatologia melhora o diagnóstico, o tratamento e, principalmente, a prevenção dessa afecção (SINGH, 2017; TAVARES, 2021).

5. MATERIAIS E MÉTODOS

Os pacientes estudados foram provenientes de um banco de dados coletado para um estudo realizado anteriormente. Não houve coleta de dados realizada para o presente estudo. O banco de dados é composto de 79 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, acompanhados em serviço privado de cirurgia bariátrica de Salvador (Hospital Aliança) entre 2010 e 2017. Os critérios de indicação cirúrgica foram: pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com índice de massa corporal (IMC) pré-operatório $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, independentemente da presença de comorbidades, ou IMC pré-operatório $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ acompanhado de uma ou mais comorbidades (diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, apneia do sono, esteatose hepática e artropatias mecânicas). Os pacientes foram submetidos à cirurgia de Bypass acompanhados clínica e laboratorialmente por pelo menos 6 meses no pós-operatório. O procedimento cirúrgico e o acompanhamento foram realizados como parte de assistência médica de rotina aos pacientes, não configurando, portanto, intervenções integrantes do projeto de pesquisa.

Foram analisados os seguintes parâmetros clínicos e laboratoriais, todos em 4 tempos (Pré-operatório e 1, 3 e 6 meses após a cirurgia): peso, IMC, pressão arterial, ferro, ferritina, vitamina B12, folato, hemoglobina, gama-glutamil transferase (GGT), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), bem como o uso de medicamentos para tratamento farmacológico para deficiências de ferro.

Foi planejada a exclusão de pacientes portadores de anemia por causa diferente de deficiência de ferro (ácido fólico ou vitamina B12) no pré-operatório, porém nenhum deles preencheu este requisito. Não foi realizado cálculo amostral, sendo utilizada amostra de conveniência com todos os pacientes disponíveis no banco de dados que apresentavam dados completos.

Os indivíduos estudados foram divididos em dois grupos de acordo com a presença e grau de esteatose hepática: grupo sem esteatose ou com esteatose leve e grupo com esteatose moderada/grave.

As características de base dos dois grupos foram comparadas utilizando-se teste de Wilcoxon para as variáveis contínuas e teste exato de Fisher para as variáveis dicotômicas. As características do seguimento foram analisadas através da seguinte abordagem.

Primeiramente, foi calculado o delta do valor mais extremo de cada variável em relação ao valor de base. Os valores de delta foram comparados através da mesma abordagem utilizada acima. Na segunda etapa, para testar simultaneamente o efeito do grupo e do tempo sobre as variáveis, foi utilizado modelo misto para dados longitudinais.

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

6. RESULTADOS

A tabela 1 demonstra as características pré-operatórias dos pacientes dos grupos estudados (esteatose ausente/leve e esteatose moderada/grave).

TABELA 1. Características dos indivíduos estudados

| | Esteatose ausente/leve (N=35) | Esteatose moderada/grave (N=42) | P |
|--|--|--|----------|
| Sexo masculino - n (%) | 8 (22.9%) | 15 (35.7%) | 0.3175 |
| Idade no recrutamento (anos) | 38.0 [31.5, 45.0] | 39.5 [33.0, 51.5] | 0.3157 |
| IMC no recrutamento (kg/m²) | 40.1 [35.6, 42.2] | 39.6 [37.2, 43.7] | 0.4073 |
| hemoglobina no recrutamento (g/dL) | 13.1 [12.7, 14.0] | 13.3 [12.8, 14.2] | 0.6363 |
| Ferritina no recrutamento (µg/L) | 74.0 [45.4, 227.1] | 140 [75.1, 283.0] | 0.116 |
| Baixa ferritina no recrutamento - n (%) | 4 (11.4%) | 3 (7.1%) | 0.6932 |
| Ferro no recrutamento (µd/dL) | 92.5 [72.0, 101.8] | 83.0 [65.8, 103.0] | 0.5024 |
| Terapia de reposição de ferro no recrutamento - n (%) | 1 (2.9%) | 0 (0%) | 0.4545 |
| GGT o recrutamento (U/L) | 38.0 [27.3, 69.8] | 39.0 [27.0, 53.0] | 0.977 |
| AST no recrutamento (U/L) | 23.0 [18.5, 28.5] | 22.0 [20.0, 33.5] | 0.987 |
| ALT no recrutamento (U/L) | 30.0 [20.0, 46.0] | 29.0 [21.0, 44.0] | 0.9095 |
| Anemia no recrutamento - n (%) | 4 (11.4%) | 3 (7.1%) | 0.6986 |
| Vitamina B12 (ng/L) | 406 [293, 535] | 427 [339.5, 573.5] | 0.687 |
| Folato (mg/L) | 11.9 [9.90, 13.4] | 11.4 [8.5, 14.9] | 0.954 |

Valores contínuos expressos em mediana [interval interquartil]; variáveis categóricas expressas em números absolutos (porcentagem).

Não foram encontradas diferenças significantes nas características de base. Os níveis de Hemoglobina, Ferritina, Ferro, Vitamina B12 e Folato não apresentaram variações representativas entre os pacientes com esteatose ausente/leve, moderada/grave. Apenas um indivíduo estava utilizando reposição de Ferro no pré-operatório.

A alteração nos níveis das enzimas hepáticas GGT, AST e ALT não apresentaram associação estatística com os níveis de esteatose dos pacientes, também não foi evidenciado diferença significativa na porcentagem de indivíduos com aumento de transaminases entre os grupos.

A tabela 2 mostra a diferença entre o valor pós-operatório mais extremo e o valor pré-operatório para as variáveis estudadas.

Tabela 2. Características de seguimento dos indivíduos estudados

| | Esteatose ausente/leve (N=35) | Esteatose moderada/grave (N=42) | P |
|---|--|--|----------|
| IMC-delta (kg/m²) | -8.64 [-11.3, -5.5] | -9.24 [-11.7, -6.6] | 0.4182 |
| hemoglobina-delta (g/dL) | -0.6 [-1.3, -0.2] | -0.6 [-1.1, -0.2] | 1 |
| ferritina-delta (µg/L) | -20.5 [-58.8, 2.6] | -6.40 [-69.3, 58.2] | 0.2612 |
| Ferritina baixa no acompanhamento - n (%) | 0 (0%) | 1 (2.4%) | 1 |
| Ferro sérico delta (µd/dL) | -25.0 [-38.5, -11.5] | -11.2 [-29.3, 6.5] | 0.0711 |
| Reposição de ferro no acompanhamento - n (%) | 1 (2.9%) | 1 (2.4%) | 1 |
| GGT- delta (U/L) | -17.0 [-39.5, -9.5] | -14.0 [-30.0, -9.0] | 0.3751 |
| AST- delta (U/L)* | 11.5 [2.8, 20.5] | 10.5 [1.8, 19.3] | 0.7974 |
| ALT - delta (U/L)* | 13.0 [1.0, 36.3] | 10.0 [-5.8, 19.0] | 0.3293 |
| anemia no acompanhamento - n (%) | 13 (37.1%) | 13 (31.0%) | 0.6259 |
| vitamin B12 delta (ng/L) | -80.0 [-145.5, -5.5] | -117.0 [-216.0, 56.5] | 1 |
| folato-delta (mg/L) | -2.35 [-3.7, 1.2] | -2.65 [-5.0, 3.5] | 0.897 |

Valores contínuos expressos em mediana [intervalo interquartil]; variáveis categóricas expressas em número absoluto (porcentagem). Todos os valores representam deltas de valores de acompanhamento de nadir até a linha de base, exceto *, que denota delta de valores de acompanhamento de pico até a linha de base.

A variação de IMC foi semelhante entre os grupos. Houve uma tendência estatística ($p=0,07$) para a diferença de variação do ferro sérico entre os grupos. Sabendo que apenas um indivíduo (do grupo com esteatose moderada/grave) iniciou reposição de ferro no pós-operatório.

Na tabela 3 foi testada a significância da associação das variáveis com o tempo de seguimento, assim como sua interação com a presença de esteatose.

Table 3. Análise do modelo misto dos efeitos do tempo e da esteatose nas variáveis

| | Esteatose | Linha de base | 1- mês | 3 - meses | 6 - meses |
|--------------------|-----------------|------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| Ferritina | ausente/leve | 148.2 (152.2) | 120.3 (86.8) | 90.0 (75.1)** | 60.9 (49.8)****,# |
| | moderada/severa | 214.1 (224.3) | 240.0 (175.8) | 143.9 (103.6)** | 139.0 (131.1)****,# |
| Hemoglobina | ausente/leve | 13.2 (2.2) | 12.5 (1.1)** | 12.8 (1.2) | 12.6 (1.3)**** |
| | moderada/severa | 13.5 (1.13) | 13.1 (1.12)** | 13.0 (1.4) | 13.1 (1.3)**** |
| B12 | ausente/leve | 464.4 (247.5) | 540.5 (291.5)* | 410.8 (246.5) | 374.6 (186.9) |
| | moderada/severa | 518.9 (373.2) | 636.6 (379.8)* | 477.0 (419.0) | 323.5 (77.4) |
| Folato | ausente/leve | 11.6 (4.1) | 11.7 (3.4) | 10.7 (4.6) | 10.4 (5.4) |
| | moderada/severa | 11.8 (4.7) | 12.1 (4.1) | 10.9 (4.7) | 11.9 (5.5) |
| Ferro | ausente/leve | 89.7 (22.9) | 71.3 (19.9) | 69.8 (31.0)** | 68.6 (33.4)**,### |
| | moderada/severa | 84.9 (25.6) | 73.9 (30.3) | 68.7 (21.9)** | 92.1 (39.6)**,### |
| AST | ausente/leve | 28.1 (18.8) | 40.1 (18.8)* | 32.8 (12.2) | 31.3 (18.6) |
| | moderada/severa | 26.5 (10.9) | 40.6 (24.6)* | 38.3 (20.6) | 28.4 (18.3) |
| ALT | ausente/leve | 41.8 (45.0) | 61.9 (36.5) | 51.0 (44.9) | 31.1 (15.1) |
| | moderada/severa | 40.8 (32.5) | 49.2 (28.1) | 46.0 (28.5) | 27.9 (17.3) |
| GGT | ausente/leve | 69.7 (97.6) | 63.5 (54.1) | 28.8 (20.8)****,# | 23.9 (15.0)**** |
| | moderada/severa | 50.9 (34.5) | 39.8 (24.7) | 38.8 (40.5)****,# | 33.4 (37.5)**** |

P para a diferença da linha de base: * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001; ****p < 0.0001. P para interação com esteatose: # p < 0.05; ## p < 0.01; ### p < 0.001; #### p < 0.0001.

A Ferritina no 3^o e 6^o meses de seguimento mostrou queda significativa em relação ao pré-operatório. Houve interação significativa com a presença de esteatose no 6^o mês (os valores de ferritina foram maiores no grupo com esteatose moderada/grave).

A hemoglobina no 1^o e 6^o meses de acompanhamento mostrou uma queda significativa em comparação com a linha de base. Não houve interação significativa com a presença de esteatose.

A Vitamina B12 no 1^o mês de acompanhamento mostrou um aumento significativo em comparação à linha de base. Houve interação significativa com a presença de esteatose (os valores de Vitamina B12 foram maiores no grupo com esteatose moderada/grave). O Folato não apresentou variações significativas nos grupos estudados.

O Ferro em 3^o e 6^o meses de acompanhamento mostrou uma queda significativa em comparação ao valor basal. Houve interação significativa com a presença de esteatose no 6^o mês (os valores de ferro foram maiores no grupo com esteatose moderada/grave).

AST em 1^o mês de acompanhamento mostrou uma queda significativa em comparação com a linha de base. Não houve interação significativa com a presença de esteatose.

GGT 3^o e 6^o meses de acompanhamento mostrou uma queda significativa em relação ao valor basal. Houve interação significativa com a presença de esteatose no 6^o mês (os valores de GGT foram maiores no grupo com esteatose moderad/grave). ALT não apresentou variações significativas nos grupos estudados.

7. DISCUSSÃO

Pacientes que se submetem a cirurgia bariátrica apresentam deficiências nutricionais importantes. No presente estudo foi avaliado as principais alterações nos níveis séricos de ferritina, ferro, Vit B 12, folato, hemoglobina, assim como sobre as transaminases (GGT, AST e ALT) entre pacientes com esteatose moderada/grave e pacientes com esteatose sem ou leve em um período de 1, 3 e 6 meses.

Um achado importante no pré-operatório dos indivíduos estudados são os níveis de ferritina elevados, que pode representar um sinal de gravidade de doenças como a esteatose. A ferritina está associada a atividade inflamatória crônica na obesidade, pois nestas condições se comporta como proteína de fase aguda (KHENISER KG, 2017). A queda nos níveis de ferritina no 3º e 6º meses, nos pacientes de ambos os grupos, pode ser decorrente dos elevados níveis de ferritina nos pacientes obesos antes da cirurgia bariátrica, caracterizando o quadro inflamatório no obeso, sendo este um achado importante e comum devido ao efeito inflamatório da obesidade. No entanto, no 6º mês os níveis de ferritina apresentaram interação significativa com os resultados tanto do pré-operatório quanto da comparação desse com o pós-operatório. Também apresentou interação significativa com a presença de esteatose, com valores de ferritina maiores no grupo com esteatose moderada/grave.

A perda de peso é acompanhada pela redução da ferritina, o que pode causar problemas a saúde, pois as concentrações de ferritina sérica, que estão fortemente associados à fibrose, especialmente na presença de obesidade, apresentam variações significativas após a cirurgia bariátrica (PONTIROLI AE, 2013). Mendonça e colaboradores (2020), avaliaram pacientes portadores de esteatose hepática não alcoólica e pacientes sem esteatose e seus níveis de ferritina, concluindo que apesar dos pacientes com esteatose hepática possuírem maiores níveis de ferritina, em um período de 12 meses, não houve correlação estatística significativa entre os níveis de ferritina e os pacientes portadores de esteatose hepática.

A hemoglobina no 1º e 6º meses de acompanhamento mostrou uma queda significativa em comparação com os níveis do pré operatório. No entanto, não houve interação significativa com a presença de esteatose.

Por sua vez a vitamina B12 no 1º mês de acompanhamento mostrou um aumento significativo em comparação ao pré operatório. Houve interação significativa com a presença de esteatose (os valores de Vitamina B12 foram maiores no grupo com esteatose moderada/grave). No entanto manteve-se em queda nos consequentes meses. A vitamina B12 é necessária para a conversão do metiltetraidrofolato (inativo) em tetraidrofolato (ativo), a deficiência de vitamina B12 pode levar à deficiência de ácido fólico, (SHANKAR, BOYLAN, SRIRAM, 2010). Vitaminas e minerais são fatores e cofatores importantes nos processos biológicos que regulam direta ou indiretamente o peso corporal. Os benefícios metabólicos desses micronutrientes no controle de peso incluem a regulação do apetite, fome, absorção de nutrientes, taxa metabólica, metabolismo de lipídios e carboidratos, função tireoidiana e adrenal, armazenamento de energia, homeostase de glicose, atividade nervosa entre outras. Portanto, a presença dos micronutrientes não é importante apenas para manter a saúde, mas também para o sucesso a longo prazo na manutenção e perda de peso (MALINOWSKI, 2016).

O folato não apresentou variações significativas nos grupos estudados. O folato e a vitamina B12, são duas vitaminas do Complexo B, indispensáveis para a formação normal das células vermelhas do sangue e no reparo a dano tissular e síntese do DNA. Uma deficiência de folato ou de vitamina B12 pode refletir na redução crônica dessas substâncias (MALINOWSKI, 2016). Na maioria das vezes, a deficiência de ácido fólico após cirurgia bariátrica acontece devido à diminuição da ingestão, e não em decorrência de sua má absorção, assim como o aumento se dá por meio de uma ótima absorção. A absorção do ácido fólico ocorre melhor no duodeno. No entanto, devido à adaptabilidade fisiológica pós-operatória, também pode ocorrer ao longo de todo o intestino delgado.

Os níveis de ferro sérico no 3º e 6º meses de acompanhamento mostrou uma queda significativa em comparação ao pré operatório. Houve interação significativa com a presença de esteatose no 6º mês (os valores de ferro foram maiores no grupo com esteatose moderada/grave). Mesmo em concentrações normais o ferro sérico no organismo causa o estresse oxidativo. Uma das complicações associadas à cirurgia bariátrica é a deficiência de ferro e a anemia ferropriva. A maioria dos estudos descrevem a deficiência de ferro de 6% a 50% dentro de meses a anos de pós-operatório. O principal local de absorção do ferro ferroso e ferro ligado ao heme é a membrana basolateral e apical dos enterócitos do duodeno. Quando o ferro férrico alcança a borda em escova das células epiteliais do duodeno, o ferro é reduzido da forma férrica para a forma ferrosa pela enzima

ferro reduz-se e transportado através da membrana apical pelo transportador divalente DMT1 (ANDREWS NC, 2010).

AST apresentou variação no 1º mês para ambos os grupos, sem interação significativa com a presença de esteatose. ALT não apresentou variações significativas.

GGT 3º e 6º meses de acompanhamento mostrou uma queda significativa em relação ao valor do pré-operatório. No 3º mês houve uma interação significativa com os resultados tanto do pré-operatório quanto da comparação do desse com o pós-operatório. No 6º mês houve a diferença significativa apenas com o pré-operatório. Houve interação significativa com a presença de esteatose no 6º mês, apresentando valores de GGT maiores no grupo com esteatose moderada/grave.

8. CONCLUSÕES

Os pacientes que se submetem a cirurgia bariátrica, estão susceptíveis a apresentar maior risco de desenvolver carências nutricionais, devido a exclusão de partes do trato gastrointestinal prejudicando a absorção eficiente de micronutrientes. Quando este paciente apresenta uma doença de base como a esteatose hepática, gera o desequilíbrio de enzimas importantes com o as transaminases. A necessidade de um monitoramento clínico nutricional do paciente cujo objetivo é submeter a uma cirurgia bariátrica, tanto no pré quanto pós-operatório, com a finalidade de garantir a manutenção da perda de peso de forma saudável e a segura para o indivíduo, torna-se fundamental para o sucesso do tratamento. O presente estudo demonstrou a influência da cirurgia bariátrica sobre os níveis séricos do ferro e ferritina, e a esteatose como uma doença determinante que deve ser tratada no obeso.

REFERÊNCIAS

- AILLS L, BLANKENSHIP J, BUFFINGTON C, FURTADO M, PARROTT J. **ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient**. *Surg Obes Relat Dis*. 2008; 4(5 Suppl):S73-108.
- ALDOHEYA, T., HASSANIN, M., AL-MULHIM. **The effects of bariatric surgeries on nonalcoholic fatty liver disease**. *Surg Endosc* 31, 1142-1147 (2017).
- ANDERSON GJ, FRAZER DM, MCLAREN GD. **Iron absorption and metabolism**. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009 Mar;25(2):129-35. doi: 10.1097/MOG.0b013e32831ef1f7. PMID: 19528880.
- ANGELO P, HU JM, MARCHESINI G. **The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD**. *Hepatology* 2015; 45(4):846-854.
- ALEXANDROU A, TSOKA E, ARMENI E, RIZOS D, DIAMANTIS T, AUGOULEA A. **Determinants of Secondary Hyperparathyroidism in Bariatric Patients after Roux-en-Y Gastric Bypass or Sleeve Gastrectomy: A Pilot Study**. *International Journal of Endocrinology* 2015; 2015: 984.935 In press. doi: 10.1155/2015/984935.
- ALMOGY G, CROOKES PF, ANTHONE GJ. **Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk super-obese patient**. *Obes Surg*. 2004 Apr;14(4):492-7. doi: 10.1381/096089204323013479. PMID: 15130224.
- ANDREW E CHAPMAN; GEORGE KIROFF; PHILIP GAME; BRUCE FOSTER; PAUL O'BRIEN; JOHN HAM; GUY J MADDERN (2004). **Laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of obesity: A systematic literature review**. , 135(3), 326–351. doi:10.1016/s0039-6060(03)00392-1
- BALSIGER BM, KENNEDY FP, ABU-LEBDEH HS, COLLLAZO-CLAVELL M, JENSEN MD, O'Brien T, et al. **Prospective evaluation of Roux-en-Y gastric bypass as primary operation for medically complicated obesity**. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75:673-80.
- BARETTA GAP, MARCHESINI JB, MARCHESINI JCD, BRENNER S, SANCHES MER. **Anemia pós-cirurgia bariátrica: as causas nem sempre são relacionadas à cirurgia**. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2008;21(2):95-7
- BARR J, CABALLERÍA J, MARTÍNEZ-ARRANZ. **Obesity-dependent metabolic signatures associated with nonalcoholic fatty liver disease progression**. *J Proteome Res*. 2012 Apr 6;11(4):2521-32. doi: 10.1021/pr201223p. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22364559; PMCID: PMC3321123
- BARROW CJ. **Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity**. *AORN J*. 2002;76:(590)593–604. [https://doi.org/10.1016/S0001-2092\(06\)60934-4](https://doi.org/10.1016/S0001-2092(06)60934-4)
- BORDALO, Livia Azevedo et al. **Bariatric surgery: how and why to supplement**. *Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo* , v. 57, n. 1, p. 113-120, Feb. 2011 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-

42302011000100025&lng=en&nrm=iso>. access on 16 Aug. 2019.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302011000100025>

BOUILLON R, CARMELIET G, VERLINDEN L, VAN ELTON E, VERSTUYF A, LUDERER HF. **Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice.** *Endocr Rev.* 2008;9 (6):726-76. Doi: 10.1210/er.2008-0004

BRETHAUER, STACY A.; KIM, JULIE; EL CHAAR, MAHER; PAPASAVAS, PAVLOS; EISENBERG, DAN; ROGERS, ANN; BALLEM, NAVEEN; KLIGMAN, MARK; KOTHARI, SHANU (2015). **Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery.** *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 11(3), 489–506. doi:10.1016/j.soard.2015.02.003

CANÇADO, R. D.; LOBO, C.; FRIEDRICH, J. R. **Tratamento da Anemia Ferropriva com Ferro por Via Parenteral.** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* São Paulo. Vol. 32. 2010.

CARDOSO JL, SANTOS MJD, COLOSSI MCJ. **Anemia ferropriva e deficiência de ferro em crianças e fatores determinantes.** *Revista de Nutrologia*, 2008;1(2):78-83.

CASAGRANDE DS, REPETTO G, MOTTIN CC, SHAH J, PIETROBON R, WORN M, SCHAAN BD. **Changes in bone mineral density in women following 1-year gastric bypass surgery.** *Obesity Surgery* 2012; 22(8): 1287-1292.

CHAPMAN AE, KIROFF G, GAME P, FOSTER B, O'BRIEN P, HAM J, MADDERN GJ. **Laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of obesity: a systematic literature review.** *Surgery.* 2004 Mar;135(3):326-51. doi: 10.1016/S0039-6060(03)00392-1. PMID: 14976485.

CHUNG J, WESSLING-RESNICK. **Molecular mechanisms and regulation of iron transport.** *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003;40(2):151-82.

DE DOMENICO I, MCVEY WARD D, KAPLAN J. **Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders.** *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(1):72-8

DELLA PEPA G, VETRANI C, LOMBARDI G, BOZZETTO L, ANNUZZI G, RIVELLESE AA. **Isocaloric Dietary Changes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in High Cardiometabolic Risk Individuals.** *Nutrients.* 2017 Sep 26;9(10):1065. doi: 10.3390/nu9101065. PMID: 28954437; PMCID: PMC5691682.

DIAS, G. A, **Avaliação da frequência de esteatose hepática detectada ao ultrassom abdominal de pacientes obesos não alcoolistas.** *GED*, v. 28, n. 4, p. 115-120, 2009

DIXON JB, BHATHAL PS, O'BRIEN PE. **Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese.** *Gastroenterology* 2001; 121:91–100

DUNN LL, RAHMANTO YS, RICHARDSON DR. **Iron uptake and metabolism in the new millennium.** *Trends Cell Biol.* 2007; 17(2):93-100.

GAGNER, M., KEMMETER, P. **Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in five staple-line reinforcement options: a systematic review.** Surg Endosc **34**, 396–407 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06782-2>

GATTERMANN N. **From sideroblastic anemia to the role of mitochondrial DNA mutations in myelodysplastic syndromes.** Leuk Res. 1999; 24(2):141-51.

GOWANLOCK Z, LEZHANSKA A, CONROY M, CROWTHER M, TIBONI M, MBUAGBAW L, SIEGAL DM. **Iron deficiency following bariatric surgery: a retrospective cohort study.** Blood Adv. 2020 Aug 11;4(15):3639-3647. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001880. PMID: 32766854; PMCID: PMC7422111.

HOFFBRAND AV, PETTIT FE, MOSS PAH. **Essential Haematology.** 5th ed. Oxford (UK): Blackwell Publishing; c2006. Chapter 3, Hypochromic anaemias and iron overload; p. 28-43

GROTTO H, Holecki M, Orlik B, Wyleżoł M, Duława J. **Nutrition management of the post-bariatric surgery patient. Nutrition in Clinical Practice.** 2015; 30(3):383-92

JORGE, ANTONIO JOSÉ LAGOEIRO. **Deficiência da Vitamina D e Doenças Cardiovasculares.** Int. J. Cardiovasc. Sci., Rio de Janeiro , v. 31, n 4, p. 422-432, Aug. 2018 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-56472018000400422&lng=en&nrm=iso>. access on 17 Aug. 2019. Epub May 21, 2018. <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20180025>.

KHENISER KG, KASHYAUP SR, SCHAUER PR, LAM ETC, KULLMAN ES. **Prevalence of anemia in subjects randomized into Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy.** Obes Surg. 2017;27(5):1381-6.

MALINOWSKI SS. Nutritional and metabolic complications of bariatric surgery. Am J Med Sci. 2016; 331(4):219-25.

MEHAFFEY JH, MEHAFFEY RL, MULLEN MG, TURRENTINE FE, MALIN SK, SCHIRMER B. **Nutrient deficiency 10 years following Roux-en-Y gastric bypass: who's responsible?** Obes Surg. 2017;27(5):1131-6.

MENDONÇA TM, MENDONÇA LM, NORONHA VFCM, MOTA AVH, FILHO RCSF, CASTRO LR. **Hiperferritinemia em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.** Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 3, n. 4, p. 10833-10843, jul./ago. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Metade dos brasileiros está acima do peso e 20% dos adultos estão obesos.** 4 mar. 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46485-mais-da-metade-dos-brasileiros-esta-acima-do-peso>. Acesso 01 Ago. 2020.

OIU A, JANSEN M, SAKARIS A. **Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption.** Cell. 2006;127(5):917-28.

PIMENTA, GUNTHER PERES, SARUWATARI, ROBSON TADASHI, CORRÊA, MANOELA REGINA ALVES, GENARO, PEDRO LUIZ, & AGUILAR-NASCIMENTO,

JOSÉ EDUARDO DE. (2010). **Mortality, weight loss and quality of life of patients with morbid obesity: evaluation of the surgical and medical treatment after 2 years.** Arquivos de Gastroenterologia, 47(3), 263-269. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032010000300010>

PONTIROLI AE, BENETTI A, FOLINI L, MERLOTTI C, FRIGÈ F. **Other aspects of bariatric surgery: liver steatosis, ferritin and cholesterol metabolism.** Nutr Hosp. 2013 Mar;28 Suppl 2:104-8. doi: 10.3305/nh.2013.28.sup2.6720. PMID: 23834053. Programa Diretrizes. Associação Médica Brasileira. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.amb.org.br>

SANTOS, H. DO N., LIMA, J. M. S., & SOUZA, M. F. C. de. (2014). **Estudo comparativo da evolução nutricional de pacientes candidatos à cirurgia bariátrica assistidos pelo Sistema Único de Saúde e pela Rede Suplementar de Saúde.** Ciência & Saúde Coletiva, 19(5), 1359–1365. doi:10.1590/1413-81232014195.04232013

SATTAR, NAVEED; PREISS, DAVID (2018). **Research digest: assessment and risks of obesity.** The Lancet Diabetes & Endocrinology, 6(6), 442–. doi:10.1016/S2213-8587(18)30149-9

SHANKAR P, BOYLAN M, SRIRAM K. **Micronutrient deficiencies after bariatric surgery.** Nutrition. 2010; 26(11-12):1031-7.

SILVA, Emerson Iago Garcia; CUNHA, Bárbara Evelyn de Souza; GUEDES, Sara Emanuely Macedo. **Manifestações clínicas de pacientes portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica.** Scientia Plena, [S.L.], v. 14, n. 10, p. 1065-1068, 20 nov. 2018. Associação Sergipana de Ciência. <http://dx.doi.org/10.14808/sci.plena.2018.106501>.

SINGH, SUKHPREET; A OSNA, NATALIA; KHARBANDA, KUSUM K. **Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: a review.** World Journal Of Gastroenterology, [S.L.], v. 23, n. 36, p. 6549-6570, 28 set. 2017. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i36.6549>.

SCHIJNS W, SCHUURMAN LT, MELSE-BOONSTRA A, VAN LAARHOVEN CJHM, Berends FJ, Aarts EO. **Do specialized bariatric multivitamins lower deficiencies after RYGB?** Surg Obes Relat Dis. 2018;14(7):1005-1012. doi:10.1016/j.soard.2018.03.029

SLATER G, REN C, SIEGEL N, WILLIAMS T, BARR D, WOLFE B. **Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery.** J Gastrointest Surg. 2004; 8(1):48-55.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRÚRGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA. **Doenças associadas.** 5 out. 2017. Disponível em <https://www.sbcbm.org.br/doencas-associadas/>. Acesso em 12 Dez. 2019.

TAVARES TB, NUNES SM, SANTOS MO. **Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura.** Rev. Méd. de Minas Gerais 2010 Jul;20. Acesso em 25 Fevereiro 2021.

WIJAYANTI N, KATZ N, IMMENSCHUH S. **Biology of heme in health and disease.** Curr Med Chem. 2004;11(8):981-6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity.** Geneva: WHO, 2019. (Technical Report Series, 200).

YU EW, BOUXSEIN ML, ROY AE, BALDWIN C, CANGE A, NEER RM. **Bone loss after bariatric surgery: discordant results between DXA and QCT bone density.** Journal of Bone and Mineral Research 2014; 29(3): 542-50.

ZANGENEH F, CLARKE BL, HURLEY DL, WATTS NB, MILLER PD. **Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) What the Endocrinologist Needs to Know.** Endocr Pract. 2013;10:1-46.

ZEVE, JORGE LUIZ DE MATTOS; NOVAIS, POLIANA OLIVEIRA; JÚNIOR, NILVAN DE OLIVEIRA (2012). **Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura.** Ciência & Saúde, 5(2), 132–. doi:10.15448/1983-652x.2012.2.10966

ZILBERSTEIN, BRUNO, FERREIRA, JULIANA ABBUD, CARVALHO, MARNAY HELBO DE, BUSSONS, CELY, SILVEIRA-FILHO, ARTHUR SÉRGIO, JOAQUIM, HENRIQUE, & RAMOS, FERNANDO. (2011). **Operação de Scopinaro modificado na falha da banda gástrica.** ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo),24(2), 136-139.

ANEXOS

ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO TRABALHO

From: Obesity Surgery em@editorialmanager.com
Subject: OBSU-D-21-00264 Received - [EMID:c3161dc53670f899]
Date: 14 March 2021 16:20
To: Fernando M.A. Giuffrida fernando.giuffrida@me.com



CC: "Gerson da Costa Leite Junior" gerson.pharma@hotmail.com, "Mille Dantas Lacerda" mille_lacerda@hotmail.com, "Thalita Arraes Lopes Barreira Alencar" thali_alencar@hotmail.com, "Marcio Café" marciocafe@institutomarciocafe.com.br

Mar 14, 2021

Dear Prof Giuffrida:

We have received your manuscript entitled, "Behavior of iron and ferritin after bariatric surgery in patients with and without hepatic steatosis".

The submission id is: OBSU-D-21-00264
Please refer to this number in any future correspondence.

All co-authors have received a copy of this letter. If you have received this letter and you are not a co-author of the above manuscript, please promptly notify the Editorial Office.

Your submission will be reviewed by the Editorial Office for completeness. Once it is deemed complete and ready for review, it will be forwarded to the Editor-in-Chief for reviewer assignment and a decision.

If your submission is missing any required items, such as a Conflict of Interest form or other required item, the manuscript will be returned to your Author Center for correction and approval.

During the review process, you may keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

<https://www.editorialmanager.com/obsu/>

You will need to use your current User ID and Password in order to track your submission.

Thank you for your interest in Obesity Surgery.

Sincerely,

Obesity Surgery Editorial Office:
Deana Rodriguez
Managing Editor
Phone: (562) 961-9928
Email: obsu.rodriguez@gmail.com

P.S.: If your manuscript is accepted for publication in Obesity Surgery, you may wish to have it published with open access in our Open Choice program. For information about the Open Choice program, please access the following URL:
<http://www.springer.com/openchoice>.

"Now that your article will undergo the editorial and peer review process, it is the right time to think about publishing your article as open access. With open access your article will become freely available to anyone worldwide and you will easily comply with open access mandates. Springer's open access offering for this journal is called Open Choice (find more information on www.springer.com/openchoice). Once your article is accepted, you will be offered the option to publish through open access. So you might want to talk to your institution and funder now to see how payment could be organized; for an overview of available open access funding please go to www.springer.com/oa/funding. Although for now you don't have to do anything, we would like to let you know about your upcoming options."

****Our flexible approach during the COVID-19 pandemic****

If you need more time at any stage of the peer-review process, please do let us know. While our systems will continue to remind you of the original timelines, we aim to be as flexible as possible during the current pandemic.

This letter contains confidential information, is for your own use, and should not be forwarded to third parties.

Recipients of this email are registered users within the Editorial Manager database for this journal. We will keep your information on file to use in the process of submitting, evaluating and publishing a manuscript. For more information on how we use your personal details please see our privacy policy at <https://www.springernature.com/production-privacy-policy>. If you no longer wish to receive messages from this journal or you have questions regarding database management, please contact the Publication Office at the link below.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/obsu/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

ANEXO B - ARTIGO SUBMETIDO

Behavior of iron and ferritin after bariatric surgery in patients with and without hepatic steatosis

Gerson da Costa Leite Junior^a, Mille Dantas Lacerda^b, Thalita Arraes Lopes Barreira Alencar^b, Marcio Café^c, Fernando M. A. Giuffrida^{a*}.

^aUniversidade do Estado da Bahia - UNEB, Departamento de Ciências da Vida. Salvador - BA, Brazil.

^bFaculdade de Tecnologia e Ciências – UNIFTC, Salvador-BA, Brazil.

^cIMC Obesity Center, Hospital Aliança, Salvador-BA, Brazil.

*Corresponding author: Fernando M. A. Giuffrida

Fernando M. A. Giuffrida, MD, PhD

Universidade do Estado da Bahia - Departamento de Ciências da Vida

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

Phone/fax: +55 71 3117 2339

e-mail: fgiuffrida@uneb.br

Word count: 2158 / Tables: 3

ABSTRACT

Background: iron deficiency and hepatic steatosis are common in bariatric surgery patients. Steatosis can falsely elevate ferritin values even in presence of iron deficiency. **Objectives:** To assess the influence of hepatic steatosis on iron deficiency and replacement therapy after bariatric surgery. **Methods:** Seventy-nine individuals undergoing Gastric Bypass have been studied at 4 timepoints (preoperative and 1, 3 and 6 months after surgery). Weight, BMI, iron, ferritin, vitamin B12, folate, hemoglobin, gamma-glutamyl transferase (GGT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and use iron replacement were recorded. **Results:** 42 individuals (53%) had moderate/severe steatosis. No differences were seen in iron profile and replacement therapy features compared to individuals with no/mild steatosis both in the preoperative and postoperative periods. Mixed model analysis showed ferritin levels to be higher in the moderate/severe steatosis group than in no/mild steatosis at the 6th month (139 ± 131 vs. 60.9 ± 49.8 , $p<0.05$). Values in both groups were lower than baseline, with $p<0.0001$. The same was observed with serum iron (92.1 ± 39.6 moderate/severe steatosis vs. 68.6 ± 33.4 no/mild steatosis, $p<0.001$; p from baseline $<$ for both). GGT was higher in moderate/severe steatosis in the 3rd month (38.8 ± 40.5 vs. 28.8 ± 20.8 , $p<0.05$; p from baseline $<$ 0.0001 for both). **Conclusions:** Ferritin levels are consistently higher in individuals with steatosis in the follow-up of bariatric surgery, but no apparent implication on the diagnosis of iron deficiency and in the prescription of replacement therapy was apparent at 6 months of follow-up. Longer studies are probably necessary to investigate this matter.

Key words: iron; ferritin; anemia; bariatric surgery; steatosis; obesity.