

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

Giovani Barum

**Avaliação da segurança da cirurgia
bariátrica em pacientes com fibrose
hepática avançada**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2023

Giovani Barum

**Avaliação da segurança da cirurgia bariátrica em pacientes
com fibrose hepática avançada**

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Hepatologia da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre como
requisito para a obtenção do grau de
Mestre

Orientador: Prof. Dr. Ângelo Zambam de Mattos

Porto Alegre

2023

Catálogo na Publicação

Barum, Giovani

Avaliação da segurança da cirurgia bariátrica em
pacientes com fibrose hepática avançada / Giovani Barum.
-- 2023.

31 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2023.

Orientador(a): Angelo Zambam de Mattos.

1. esteatose hepática metabólica. 2. cirurgia
bariátrica. 3. fibrose hepática. I. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação aos meus pais Lineu e Marília, incentivadores incondicionais, alicerces do médico que sou.

À minha esposa Aline, pelo companheirismo e estímulo ao aprimoramento constante.

Aos meus filhos Maria Antônia e Francisco, de quem tomei o tempo para minha dissertação.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial ao meu orientador, Dr. Ângelo Zambam de Mattos, pela paciência e estímulo, por ter sido um orientador exemplar, transmitindo seu conhecimento e experiência com dedicação. Meu eterno agradecimento.

Aos meus professores e amigos, Dr Antônio Nocchi Kalil, Dr Luiz Alberto de Carli, Dr Natalino Rinaldi, Dr Guilherme Bassols e Dr Manoel Trindade, com quem aprendi muito sobre pessoas, medicina e cirurgia.

À toda equipe do Centro de Tratamento da Obesidade da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, da qual tenho a honra de fazer parte.

RESUMO

Introdução: A obesidade cresce em todo o mundo em ritmo pandêmico. A relação entre a obesidade e a esteatose hepática metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* - MASLD) já é bem estabelecida, sendo um dos mais importantes fatores etiológicos para o desenvolvimento de cirrose hepática. A cirurgia bariátrica é um tratamento efetivo para perda de peso em pacientes com obesidade moderada e severa, tendo também um efeito no controle da MASLD. Contudo, a segurança da cirurgia em pacientes com fibrose hepática avançada não é ainda bem estabelecida. **Objetivo:** avaliar a segurança e as repercussões da cirurgia bariátrica de acordo com o grau de fibrose hepática. **Métodos:** foram avaliados retrospectivamente pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no período de junho de 2004 a fevereiro de 2020 e que possuíam biópsia hepática realizada no momento da cirurgia. Foram coletados dados do prontuário correspondentes ao pré-operatório e ao período de até 1 ano de pós-operatório, e os resultados, estratificados conforme o grau de fibrose hepática em fibrose inicial (ausente ou estágios 1 e 2) e fibrose avançada (estágios 3 e 4). **Resultados:** Foram incluídos no estudo 1185 pacientes no período de 2004 a 2020. Foram identificados 1129 pacientes sem fibrose ou com estágios 1 e 2 de fibrose e 56 pacientes com fibrose avançada. O grupo com fibrose avançada tinha maior percentual de homens (35,7% versus 21,6%, $p=0,014$), portadores de diabetes (42,9% versus 16,5%, $p<0,001$) e de hipertensão arterial sistêmica (57,1% versus 41,4%, $p=0,012$). Pacientes com fibrose avançada ficaram mais tempo internados (4,64 dias versus 4,06 dias, $p<0,001$) e necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva em uma maior proporção (7,1% versus 2,9%, $p=0,038$). Não houve diferença significativa com relação à ocorrência de infecções relacionadas ao procedimento, fístulas, hemorragia digestiva, tromboembolismo pulmonar ou trombose venosa profunda. Não houve diferença significativa com relação ao desenvolvimento de estenose da gastroenteroanastomose, colelitíase e anemia em 6 meses. Não houve óbito em quaisquer dos grupos. **Conclusão:** a cirurgia bariátrica se mostrou um procedimento seguro, com taxas de complicações semelhantes em pacientes portadores de fibrose avançada, quando comparado com pacientes sem fibrose ou com fibrose inicial.

Palavras-Chave: fibrose hepática, cirrose hepática, cirurgia bariátrica

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of obesity demonstrates a pandemic growth worldwide. The relationship between obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is already well established, and it is currently one of the most important etiological factors for the development of liver cirrhosis. Bariatric surgery is an effective treatment for weight loss in patients with moderate and severe obesity, also having an effect on the control of MASLD. However, the safety of surgery in patients with advanced liver fibrosis is not yet well established. **Objective:** to evaluate the safety and the repercussions of bariatric surgery in patients according to the degree of liver fibrosis. **Methods:** patients who underwent bariatric surgery from June 2004 to February 2020 who had a liver biopsy performed at the time of surgery were retrospectively evaluated. Data from the medical records corresponding to the preoperative period and the period of up to 1 year postoperatively were collected, and the results were stratified according to the degree of liver fibrosis into initial fibrosis (absent, or fibrosis stages 1 or 2) and advanced fibrosis (fibrosis stages 3 or 4). **Results:** A total of 1185 patients were included in the study from 2004 to 2020. According to the degree of liver fibrosis, 1129 patients without fibrosis or with fibrosis stages 1 or 2, and 56 patients with advanced fibrosis were identified. The group with advanced fibrosis had a higher percentage of men (35.7% versus 21.6%, $p=0,014$), with diabetes (42.9% versus 16.5%, $p<0,001$) and systemic arterial hypertension (57.1% versus 41.4%, $p=0,012$). Patients with advanced fibrosis had longer hospital admissions (4.64 days versus 4.06 days, $p<0,001$) and required admission to the Intensive Care Unit more often (7.1% versus 2.9%, $p=0,038$). There was no significant difference regarding the occurrence of procedure-related infections, fistula, gastrointestinal bleeding, pulmonary thromboembolism (PE) or deep vein thrombosis (DVT). There was no significant difference regarding the development of stenosis of the gastroenteric anastomosis, cholelithiasis, and anemia at 6 months. There was no death in either group. **Conclusion:** bariatric surgery was a safe procedure with similar complication rates in patients with advanced fibrosis, compared with patients without fibrosis or with initial fibrosis.

Keywords: liver fibrosis, liver cirrhosis, bariatric surgery

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos grupos conforme o grau de fibrose. Características categóricas pré-operatórias e dados da cirurgia.42

Tabela 2: Distribuição dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais basais dos grupos conforme o grau de fibrose. Características quantitativas do pré-operatório, do procedimento e da internação..... 44

Tabela 3: Complicações pós-operatórias dos grupos conforme o grau de fibrose. Características categóricas..... 45

Tabela 4: Dados do acompanhamento pós-operatório de acordo com o grau de fibrose. Características quantitativas.....46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD – *American Association for the Study of Liver Diseases*

ALEH – *Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado*

ALT – alanino aminotransferase

AST – aspartato aminotransferase

BD – bilirrubina direta

BGYR – *bypass* gástrico em Y de Roux

BT – bilirrubina total

Cr – creatinina

CT – colesterol total

DHGNA – Doença hepática gordurosa não-alcoólica

DM – diabetes melito

EASL – *European Association for the Study of the Liver*

EHNA – esteato-hepatite não-alcoólica

GJ – glicemia de jejum

GLP-1 – *Glucagon like Peptide -1* (Peptídeo -1 semelhante ao Glucagon)

GV – gastrectomia vertical

HAS – hipertensão arterial sistêmica

Hb – hemoglobina

HbA1c – hemoglobina glicada

HCV – Vírus da hepatite C

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IMC – Índice de Massa Corpórea

MASH - *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*

MAFLD – *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*

MASLD – *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (esteatose hepática metabólica)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PPAR γ - agonista do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama

RNI – razão normatizada internacional

SAOS – síndrome da apneia obstrutiva do sono

SLD – *Steatotic Liver Disease* (esteatose hepática)

TEP – tromboembolismo pulmonar

TG – Triglicerídeos

TP – tempo de protrombina

TVP – trombose venosa profunda

UTI – unidade de tratamento intensivo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Obesidade.....	11
1.2 Esteatose hepática metabólica.....	13
1.3 Cirurgia bariátrica e esteatose hepática metabólica.....	17
2. JUSTIFICATIVA.....	21
3. OBJETIVOS.....	22
3.1 Objetivo Geral.....	22
3.2 Objetivos específicos.....	22
4. REFERÊNCIAS.....	23
5. ARTIGO CIENTÍFICO.....	28
6. CONCLUSÕES	48
6.1 Geral	48
6.2 Específica.....	48

1. INTRODUÇÃO

OBESIDADE

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define obesidade como acúmulo anormal e excessivo de gordura, que acarreta prejuízos à saúde, sendo o índice de massa corpórea (IMC) a ferramenta mais aceita e utilizada para diagnosticar e classificar a obesidade (1). O IMC é calculado pela razão entre o peso e o quadrado da altura, e representado em Kg/m^2 , sendo considerado, na população adulta, ideal um IMC entre 18 e $24,9\text{Kg/m}^2$, sobrepeso um IMC entre 25 e $29,9\text{Kg/m}^2$, obesidade grau 1 um IMC de 30 a $34,9\text{Kg/m}^2$, obesidade grau 2 um IMC de 35 a $39,9\text{Kg/m}^2$ e obesidade grau 3 um IMC de 40Kg/m^2 ou mais.

A prevalência de obesidade cresce em ritmo pandêmico em todo o mundo. Novos hábitos alimentares, sedentarismo e um novo ambiente social e cultural são responsáveis por esse crescimento. A maior parte da população mundial vive em países onde a obesidade já é responsável por mais mortes do que a desnutrição. Dados da Organização Mundial da Saúde indicam que os índices de obesidade triplicaram na população mundial desde 1975, sendo que a estimativa da prevalência de obesidade no mundo em 2016 era de 650 milhões de pessoas maiores de 18 anos. (1). Segundo a World Obesity Federation, esse número em 2020 já era de 764 milhões. (2) Dados do Brasil de 2021, coletados a partir do VIGITEL, estimam que o sobrepeso está presente em 57,2% da população adulta, enquanto a obesidade está presente em 22,4%. Talvez ainda mais importante do que os valores absolutos, percebe-se um aumento expressivo, quando comparado com dados de 2006 do mesmo VIGITEL, da prevalência de pessoas com sobrepeso e obesidade, que eram 42,6% e 11,8% da população respectivamente, mostrando uma curva crescente nos últimos anos (3).

A obesidade é uma doença complexa com mecanismos fisiopatológicos diversos e interconectados. O balanço energético positivo entre as calorias consumidas e gastas é considerado fundamental para o desenvolvimento da doença, estando isso muito relacionado à introdução de uma dieta baseada em alimentos de

alto valor calórico, especialmente na população mais jovem. Em um estudo com 3 mil jovens acompanhados por 3 anos, aqueles que consumiam mais *fast-food* pesavam em média 6kg a mais, além de terem uma maior circunferência abdominal. (4) As dificuldades da população em obter uma alimentação saudável também estão relacionadas a um constante estímulo alicerçado em interesses econômicos para venda de alimentos baratos e altamente calóricos, através de campanhas de marketing que influenciam nas escolhas alimentares das crianças. (5).

A história familiar também é importante no desenvolvimento da obesidade, tanto por questões genéticas, quanto comportamentais. (6, 7) Hábitos alimentares são transmitidos de pais para filhos, e estudos que avaliam a intervenção no comportamento alimentar de mães mostram que a aderência a um padrão de vida saudável pode interferir no risco de obesidade dos filhos.(8) Estudos que avaliam a relação familiar e genética, sugerem que grande parte da variação de peso na população é resultado de fatores genéticos (9, 10), determinando que filhos de pais obesos tenham maior chance de desenvolverem obesidade. Grande parte da obesidade na população é poligênica, fazendo com que pessoas com determinados genes tenham uma predisposição ao consumo de calorias, aumento da fome, menor saciedade e aumento da tendência a armazenar o excesso de energia em forma de gordura.(11)

A base do tratamento da obesidade deve enfatizar a mudança de estilo de vida, com mudanças na alimentação e aumento da atividade física, podendo ser acrescido de tratamento farmacológico ou cirúrgico quando não se alcança o objetivo inicial, que deve ser a perda de 5 a 10% do peso nos primeiros 6 meses de tratamento. (12) Porém, a cronicidade da doença tem revelado grandes dificuldades em se atingir bons resultados de perda de peso na população no longo prazo, fazendo com que o envolvimento da cirurgia bariátrica no tratamento de pacientes com obesidade severa tenha se tornado mais frequente.

ESTEATOSE HEPÁTICA METABÓLICA

A obesidade é a principal causa do desenvolvimento de uma série de outras doenças crônicas, e, entre elas, a esteatose hepática metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* – MASLD) é a alteração hepática mais frequente, estando presente em 84-96% da população com obesidade severa (13-15).

Há mais de 40 anos o termo doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) vinha sendo utilizado para definir os pacientes com esteatose hepática não associada ao uso de álcool (16). Ao longo dos anos, se percebeu que o termo “não-alcoólica” não identificava corretamente a etiologia da doença, e o termo “gordurosa” foi considerado, por alguns, como estigmatizante. Além disso, alguns indivíduos com alguns fatores de risco para DHGNA, como diabetes tipo 2, que consumiam mais álcool do que definido para considerar a doença de natureza “não-alcoólica” eram excluídos de estudos e da possibilidade de tratamentos por não serem corretamente reconhecidos pela nomenclatura existente. Essa percepção fez com que vários pesquisadores buscassem um novo termo para definir a doença hepática, abrangendo pacientes que podem estar expostos a mais de um fator etiológico sobrepostos, como, por exemplo, síndrome metabólica e consumo problemático de álcool (17).

Um grupo de especialistas sugeriu que o termo DHGNA devesse ser substituído por doença hepática gordurosa associada à distúrbio metabólico (*metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* – MAFLD), que seria definida pela presença de esteatose hepática associada a um ou mais dos seguintes: sobrepeso ou obesidade; diabetes tipo 2; evidência de distúrbio metabólico, caracterizado por pelo menos dois fatores de risco metabólicos (circunferência da cintura aumentada, aumento da pressão arterial acima de 130/80mmHg, triglicerídeos acima de 150mg/dL, colesterol HDL menor que 40mg/dL, pré-diabete, proteína C reativa acima de 2mg/L ou sinais de resistência insulínica) (18, 19). Ainda assim, o termo não foi amplamente aceito por ainda manter o termo “gordurosa” e por poder causar confusão sobre as etiologias, com potencial impacto negativo nos critérios diagnósticos (17). Assim, recentemente, a *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), a *European Association for the Study of the Liver* (EASL) e a *Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado* (ALEH), com a participação

de especialistas de todo o mundo, definiram um consenso para a mudança na nomenclatura e nos critérios diagnósticos. O termo abrangente Esteatose Hepática (*Steatotic Liver Disease* - SLD) foi escolhido para ser uma definição abrangente de todas as etiologias da esteatose. O termo esteatose hepática metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* - MASLD) foi escolhido para substituir o termo DHGNA, mudando os critérios diagnósticos para incluir ao menos um de cinco fatores de risco cardiometabólicos (hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, colesterol HDL – *high density lipoprotein* - baixo, IMC acima de 25 e elevação na glicose). Neste contexto, a forma inflamatória da doença, anteriormente identificada como esteato-hepatite não-alcoólica, passou a receber a nomenclatura de esteato-hepatite metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* – MASH). Além disso, uma nova categoria, Enfermidade Hepática por Disfunção Metabólica e Álcool (MetALD), foi criada para incluir pacientes com MASLD que consomem grande quantidade de álcool (acima de 140g/semana para mulheres e de 210g/semana para homens). (17)

A prevalência mundial da MASLD é estimada em 25%, com taxas mais altas em regiões como América do Sul e Oriente Médio, e mais baixas na África.(20, 21) No mundo, tanto a MASLD, quanto a MASH são mais frequentes em homens.(22) Na América do Sul, um estudo com 2722 pacientes de 8 centros em 5 países identificou a MASLD mais frequentemente em mulheres (63%), tendo a gravidade de fibrose, esteatose e inflamação associação com síndrome metabólica, hipertensão arterial e diabetes melito.(23)

A MASLD corresponde a um espectro de alterações hepáticas em que a presença de esteatose (acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos) se desenvolve sem a presença de outras causas (consumo de álcool especialmente) (24) . A MASH é o subtipo inflamatório da MASLD, com a presença de inflamação e lesão celular (balonização hepatocitária), com ou sem fibrose, estando presente em cerca de 20% dos pacientes com esteatose hepática (25).

A fibrose hepática pode ocorrer com a longa exposição à esteatose simples, porém é ainda mais frequente em pacientes com MASH (26). O grau de fibrose é o fator mais importante relacionado aos desfechos hepáticos de longo prazo dos

pacientes com MASLD, incluindo importante impacto na mortalidade desse grupo (26, 27). Brunt et al. descreveram as características histopatológicas da doença, propondo o primeiro modelo de classificação da MASH, graduando a atividade necroinflamatória e a fibrose(28). Kleiner et al. descreveram um escore que é ainda hoje utilizado para classificação histopatológica que abrange todo espectro de lesões da MASLD, o escore *NAFLD activity score (NAS)*. Já a fibrose poderia ser classificada em 5 categorias: F0, quando ausente; F1, quando perissinusoidal ou periportal; F2, quando perissusoidal e periportal; F3, quando fibrose em ponte; F4, quando cirrose. (29) Em torno de 40% dos pacientes com MASH terão progressão para fibrose ao longo do tempo, em uma velocidade aproximada de um estágio (F1, F2, F3 ou F4) por década (21). A esteatose simples tem uma baixa taxa de progressão para cirrose, em torno de 4%, enquanto mais de 20% dos pacientes com MASH vão desenvolver cirrose durante sua vida (30). A cirrose hepática secundária à MASH já está entre as principais causas de transplante hepático no mundo, e estima-se que provavelmente será a principal causa nos próximos anos (31). A prevalência de fibrose hepática avançada é de 1-7% da população obesa adulta candidata à cirurgia bariátrica (32, 33).

Do ponto de vista terapêutico, a perda de peso através de uma dieta saudável e o exercício físico regular são a base do tratamento para a grande maioria dos pacientes portadores de MASLD (34), tendo benefícios mesmo quando a perda de peso poderia não ser considerada necessária de acordo com o IMC, por promover saúde cardiovascular, melhora de comorbidades e da saúde hepática. (24) A perda de peso, especialmente quando superior a 7-10% do peso corporal, é um tratamento efetivo para a MASLD, tanto em pacientes com esteatose simples, quanto naqueles com MASH, podendo retardar a sua evolução ou até mesmo reverter alterações estabelecidas (35-37). Não existem medicações aprovadas especificamente para o tratamento da MASLD, mas alguns medicamentos mostraram-se moderadamente eficazes na melhora histopatológica de pacientes com MASH em ensaios clínicos randomizados. A vitamina E, um antioxidante, quando comparada com placebo, mostrou melhora na MASH (43% versus 19%, $p=0,001$) em adultos sem diabetes e sem cirrose que receberam a suplementação por 96 semanas. (38) A pioglitazona, um agonista do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ), também foi estudada neste contexto. Ainda que tenha apresentado apenas uma

tendência não significativa de melhora da esteato-hepatite quando comparada ao placebo no estudo PIVENS (34% x 19%) (38), posteriormente, demonstrou-se sua eficácia na reversão da esteato-hepatite e da fibrose hepática (39). O uso do ácido obeticólico, um agonista do receptor farnesoide X, em pacientes com fibrose hepática relacionada à MASH, porém sem cirrose, mostrou uma melhora nos parâmetros de fibrose em dose de 25mg ao dia, quando comparado com placebo.(40) Um ensaio clínico randomizado duplo cego mostrou possível benefício do uso de Lanifibranor, um agonista dos receptores ativadores de proliferação peroxissomal, na melhora da atividade da inflamação hepática, quando avaliado o escore *Steatosis, Activity, Fibrosis* (SAF).(41) O uso da combinação de ciclofexor (receptor farnesoide X não-esteroidal) e firsocostat (inibidor da acetil-CoA carboxilase) também foi comparado ao placebo para pacientes com fibrose F3 ou F4. Pacientes que receberam as medicações tiveram uma tendência à melhora dos níveis de fibrose e da atividade da MASH (21% versus 11%, $p=0,17$).(42)

Medicamentos que estão sendo utilizados para perda de peso têm se mostrado eficazes na melhora da MASLD. Um estudo com 52 pacientes comparou os efeitos da liraglutida, um análogo do GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), na melhora da MASLD, e mostrou resolução das alterações hepáticas à biópsia em 39% dos pacientes, comparado com 9% do grupo placebo ($p=0,019$). (43) O uso de semaglutida também foi comparado com placebo, mostrando eficácia na resolução da MASH em dose de 0,4mg (59% versus 17%, $p<0,001$), com tendência à melhora da fibrose, porém sem significância estatística.(44) Porém, o mesmo medicamento não parece levar à melhora da fibrose ou à resolução da inflamação hepática em pacientes com cirrose estabelecida. Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego que comparou a semaglutida com placebo em pacientes com cirrose relacionada à MASH comprovada à biópsia, o medicamento não melhorou a fibrose nem levou à resolução do componente inflamatório.(45)

CIRURGIA BARIÁTRICA

Ao longo dos últimos 50 anos a cirurgia bariátrica evoluiu de um procedimento com alta mortalidade e risco de complicações, para um procedimento seguro e reprodutível. O avanço da tecnologia permitiu que o procedimento passasse a ser realizado de forma minimamente invasiva através da videolaparoscopia, com redução importante nos índices de morbimortalidade, além de menor tempo cirúrgico e retorno mais rápido às atividades(46). Dados recentes demonstram taxas de mortalidade perioperatória de 0,03% a 0,2%, e de eventos adversos em 30 dias (como reoperação e tromboembolismo pulmonar) de 0,8 a 9,4%, o que reflete uma redução importante nos últimos 20 anos. (47-49) Além disso, o abandono de técnicas antigas que faziam grandes desvios intestinais, com desfechos negativos em termos nutricionais e de qualidade de vida, com adoção e desenvolvimento de novas técnicas, permitiu que a perda de peso fosse acompanhada de aumento na qualidade de vida. Um estudo avaliou a qualidade de vida de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e mostrou uma melhora dos escores de qualidade de vida após 7 anos da cirurgia, sendo mais significativa nos pacientes com maior perda de peso. (50)

A cirurgia bariátrica é atualmente a maneira mais efetiva para perda de peso sustentada em pacientes com obesidade severa (IMC maior ou igual a 40) ou com obesidade moderada (IMC maior ou igual a 35) associada a outras doenças desencadeadas ou agravadas pelo excesso de peso (51, 52). Ao mesmo tempo, tem se mostrado o tratamento mais efetivo para uma série de comorbidades em pacientes com obesidade, como a diabete, a hipertensão arterial, a síndrome da apneia obstrutiva do sono e as dislipidemias (53, 54).

Estudos observacionais sugerem que pacientes submetidos à cirurgia bariátrica tem aumento da sobrevida, com redução do risco de mortalidade quando comparados a pacientes obesos não operados. Uma coorte observou 7925 pacientes submetidos ao bypass gástrico em Y de Roux (BGYR) e comparou com 7925 pessoas com obesidade severa não submetidos à cirurgia. Durante um seguimento de mais de 7 anos, a mortalidade por qualquer causa reduziu em 40% no grupo BGYR (37,6 versus 57,1 mortes por 10 mil pessoas/ano) (55). Outro estudo similar, mostrou índices de mortalidade em 5 e 10 anos de 6,4% e 13,8% em 2500 pacientes submetidos à

cirurgia bariátrica, comparados com 10,4% e 23,9% em pacientes não operados (razão de risco de 0,45 e 0,47 respectivamente). (56)

Além da melhora da sobrevida, a cirurgia bariátrica tem se mostrado efetiva no tratamento das doenças relacionadas à obesidade, inclusive da MASLD e da MASH. Estudos mostram que obesos com MASH submetidos ao tratamento cirúrgico da obesidade apresentam, além da perda de peso, melhora da histologia hepática.(57) Em um estudo com 70 pacientes que foram submetidos à cirurgia bariátrica e possuíam MASLD comprovada por biópsia, houve melhora dos parâmetros histopatológicos em segunda biópsia realizada após perda de peso, com resolução da esteatose e inflamação em 37% dos pacientes, e resolução da fibrose em 20%. (58). Em outro estudo que incluiu 90 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, foi identificada esteatose em 87% dos pacientes e houve resolução ou melhora da esteatose em uma segunda biópsia em 80% dos pacientes, após perda média de 81% do excesso de peso (59).

Um estudo recente italiano randomizou 288 pacientes com MASH comprovada por biópsia a receberem o melhor tratamento clínico ou cirurgia bariátrica tipo gastrectomia vertical (GV) ou cirurgia bariátrica tipo BGYR, e avaliou a resolução da MASH em um ano. Foi observado que os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica tinham 3,6 vezes maior chance de resolução da MASH, sem mostrar piora da fibrose nesse período. O percentual de pacientes no grupo gastrectomia vertical e bypass gástrico que atingiu resolução da MASH foi de 57% e 56%, comparado com 16% no grupo com tratamento clínico ($p<0,0001$) (60)

Em outro estudo que também observou os efeitos da cirurgia bariátrica em pacientes com MASH, 84% dos pacientes tiveram resolução da MASH em 5 anos, sem piora da fibrose, além de 70% terem apresentado melhora da fibrose também. Pacientes com pouca melhora da atividade inflamatória foram aqueles com menor perda de peso, mostrando que os efeitos estão muito relacionados à capacidade da cirurgia de manter a perda de peso em longo prazo.(61)

Por outro lado, em estudo que comparou as biópsias de 381 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no momento da cirurgia e depois de 1 e 5 anos de

pós-operatório, apesar de melhora na esteatose, houve um leve aumento no nível de fibrose, apesar de 95% ainda se manterem em escore F1. No entanto, vale ressaltar que este estudo incluiu uma parcela de pacientes submetidos a técnicas cirúrgicas atualmente em desuso por terem um grande componente disabsortivo, o que talvez pudesse explicar um incremento nos níveis de fibrose.(62)

Além da melhora da histologia hepática, é importante avaliar o quanto a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica implica melhora de saúde e de desfechos clinicamente relevantes. Um estudo comparou a incidência de eventos adversos hepáticos (progressão à cirrose, descompensação hepática, carcinoma hepatocelular, transplante hepático) e de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com obesidade e fibrose hepática (sem cirrose) submetidos ou não à cirurgia bariátrica. Essa coorte comparou 650 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica com 508 controles não cirúrgicos, evidenciando que, entre pacientes obesos com MASH, a cirurgia bariátrica foi relacionada a um menor risco cumulativo de eventos hepáticos (2,3% no grupo cirúrgico e 9,6% no grupo sem cirurgia, $p=0,01$) e cardiovasculares (8,5% no grupo cirúrgico e 15,7% no grupo sem cirurgia, $p=0,007$) em 10 anos (63).

Tratar a obesidade em pacientes cirróticos pode retardar a progressão da doença hepática, torná-los mais aptos ao transplante hepático, além de evitar a recorrência da esteatose no fígado transplantado (64-66). No entanto, as evidências ainda não são suficientes para que a cirurgia bariátrica seja indicada como tratamento específico da MASLD, podendo apenas ser considerada na presença de indicações tradicionais da cirurgia (24). Nesse contexto de hepatopatias com fibrose avançada e especialmente na cirrose, o papel da cirurgia bariátrica é controverso. Por um lado, a cirurgia bariátrica poderia beneficiar o paciente cirrótico com obesidade por proporcionar perda de peso efetiva e duradora, além de melhora do ambiente metabólico (67). Por outro lado, a doença hepática crônica, especificamente a cirrose, aumenta os riscos de complicações dos procedimentos cirúrgicos em geral, com maiores índices de morbimortalidade (68, 69). Para cirurgias de grande porte, o risco de mortalidade pode ser dez vezes maior quando comparado ao de pacientes sem cirrose (70). Uma das maiores preocupações é a descompensação da cirrose após a cirurgia, com aumento do risco de sangramento e infecções (71). Além do risco aumentado pela presença da doença hepática, é comum a presença de outras

comorbidades em pacientes com obesidade e cirrose, como doença cardiovascular, diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia e nefropatia (72).

Nesse contexto, estudo norte-americano que avaliou pacientes cirróticos submetidos à cirurgia bariátrica mostrou aumento das taxas de mortalidade, quando comparados com pacientes com histologia hepática normal (0,9% versus 0,3%). Os resultados foram ainda piores quando havia cirrose descompensada (16,3%, $p=0,0002$) (68). Outro estudo mostrou que a cirurgia bariátrica realizada em 22 pacientes com cirrose compensada apresentou bom resultado na perda de peso, sem aumento significativo na morbimortalidade (73), indicando que o estado compensado da cirrose é um fator importante para o desfecho. Uma metanálise recentemente publicada incluiu dados de 15 estudos e mostrou índices de complicações maiores em pacientes portadores de cirrose submetidos à cirurgia bariátrica, com mortalidade maior em pacientes com cirrose descompensada quando comparados a pacientes com cirrose compensada (18,2% versus 0,9%). (74)

Assim, a AASLD considera que a segurança da cirurgia bariátrica ainda não está estabelecida nos pacientes com cirrose hepática secundária à MASH e que é necessária uma avaliação por uma equipe multidisciplinar para avaliar os riscos e benefícios. Porém, em casos em que há cirrose descompensada ou com presença de varizes de esôfago ou outros sinais de hipertensão portal, a cirurgia bariátrica não deve ser realizada, exceto quando associada ao transplante hepático e em centros de referência (24). Uma revisão sistemática que avaliou o papel da cirurgia bariátrica associada ao transplante hepático mostrou desfechos comparáveis deste grupo com aqueles de pacientes submetidos ao transplante hepático exclusivamente.(75)

Dessa forma, percebe-se que a associação da obesidade com a hepatopatia avançada torna o manejo das duas patologias desafiador. A variabilidade dos graus de apresentação de ambas as doenças impede uma conduta uniforme para todos pacientes, e entender quais pacientes com MASLD e obesidade apresentam risco aumentado ao submeterem-se à cirurgia bariátrica é de fundamental importância. Ainda hoje, existem poucos estudos na literatura que mostram a segurança e a efetividade da cirurgia bariátrica em pacientes com fibrose hepática avançada.

2. JUSTIFICATIVA

O aumento da prevalência da obesidade e sua íntima associação com a MASLD tornarão cada vez mais frequente a presença de cirrose em pacientes candidatos à cirurgia bariátrica. Por isso, conhecer a segurança e a efetividade do tratamento cirúrgico da obesidade em pacientes com graus avançados de fibrose hepática é de fundamental importância.

3. OBJETIVOS

3.1 – Objetivo geral

Avaliar as repercussões da cirurgia bariátrica de acordo com o grau de fibrose hepática.

3.2 – Objetivos específicos

Avaliar a mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica de acordo com o grau de fibrose hepática.

Avaliar a incidência de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica de acordo com o grau de fibrose hepática.

Avaliar o tempo de internação em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica de acordo com o grau de fibrose hepática.

Avaliar a perda ponderal em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica de acordo com o grau de fibrose hepática.

Avaliar o impacto da cirurgia bariátrica em parâmetros metabólicos de acordo com o grau de fibrose hepática.

4. REFERÊNCIAS

1. Obesity and Overweight World Health Organization (Homepage na Internet)2021 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
2. World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023 [Available from: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>].
3. Vigitel Brasil 2006-2021 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica do estado nutricional e consumo alimentar nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal entre 2006 e 2021 : estado nutricional e consumo alimentar: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022; 2021 [updated 2018
Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2006-2021_estado_nutricional.pdf].
4. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Jacobs DR, Williams OD, Popkin BM. Differential associations of fast food and restaurant food consumption with 3-y change in body mass index: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):201-8.
5. Sadeghirad B, Duhaney T, Motaghipisheh S, Campbell NR, Johnston BC. Influence of unhealthy food and beverage marketing on children's dietary intake and preference: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev*. 2016;17(10):945-59.
6. Ben Slama F, Achour A, Belhadj O, Hsairi M, Oueslati M, Achour N. [Obesity and life style in a population of male school children aged 6 to 10 years in Ariana (Tunisia)]. *Tunis Med*. 2002;80(9):542-7.
7. Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, Sørensen TI. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(1):29-40.
8. Dhana K, Haines J, Liu G, Zhang C, Wang X, Field AE, et al. Association between maternal adherence to healthy lifestyle practices and risk of obesity in offspring: results from two prospective cohort studies of mother-child pairs in the United States. *BMJ*. 2018;362:k2486.
9. Kasuga M. [Genetic factor for diabetes and obesity]. *Nihon Rinsho*. 2010;68 Suppl 8:359-63.
10. Wu Y, Duan H, Tian X, Xu C, Wang W, Jiang W, et al. Genetics of Obesity Traits: A Bivariate Genome-Wide Association Analysis. *Front Genet*. 2018;9:179.
11. Koochakpour G, Esfandiar Z, Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Daneshpour MS, Sedaghati-Khayat B, et al. Evaluating the interaction of common FTO genetic variants, added sugar, and trans-fatty acid intakes in altering obesity phenotypes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(5):474-80.
12. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2985-3023.

13. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51(2):679-89.
14. Losekann A, Weston AC, Carli LA, Espindola MB, Pioner SR, Coral GP. Nonalcoholic fatty liver disease in severe obese patients, subjected to bariatric surgery. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(4):285-9.
15. Meneses D, Oliveira A, Corripio R, Méndez MDC, Romero M, Calvo-Viñuelas I, et al. Prevalence and predictors of non-alcoholic steatohepatitis in patients with morbid obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022;69(3):178-88.
16. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-8.
17. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol*. 2023:101133.
18. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Panel IC. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1.
19. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9.
20. Riazzi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851-61.
21. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
22. Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2014;6(5):274-83.
23. Akambase JA, Prieto JE, Mattos AZ, Mattos AA, Carrera E, Díaz-Ferrer J, et al. Epidemiology and risk factors for histopathologic characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in South America. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;58(5):526-36.
24. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-835.
25. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40 Suppl 1:S5-10.
26. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97.e10.
27. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54.
28. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-74.
29. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.

30. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
31. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-55.
32. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2006;45(4):600-6.
33. Losekann A, Weston AC, de Mattos AA, Tovo CV, de Carli LA, Espindola MB, et al. Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): Risk Factors in Morbidly Obese Patients. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):25552-9.
34. Semmler G, Datz C, Reiberger T, Trauner M. Diet and exercise in NAFLD/NASH: Beyond the obvious. *Liver Int*. 2021;41(10):2249-68.
35. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55(4):885-904.
36. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(1):121-9.
37. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016;59(6):1121-40.
38. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85.
39. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):633-40.
40. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2184-96.
41. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1547-58.
42. Loomba R, Nouredin M, Kowdley KV, Kohli A, Sheikh A, Neff G, et al. Combination Therapies Including Cilofexor and Firsocostat for Bridging Fibrosis and Cirrhosis Attributable to NASH. *Hepatology*. 2021;73(2):625-43.
43. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-90.
44. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-24.
45. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjær MS, Krarup N, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):511-22.

46. Reoch J, Mottillo S, Shimony A, Filion KB, Christou NV, Joseph L, et al. Safety of laparoscopic vs open bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg.* 2011;146(11):1314-22.
47. Sudan R, Maciejewski ML, Wilk AR, Nguyen NT, Ponce J, Morton JM. Comparative effectiveness of primary bariatric operations in the United States. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(5):826-34.
48. Telem DA, Yang J, Altieri M, Patterson W, Peoples B, Chen H, et al. Rates and Risk Factors for Unplanned Emergency Department Utilization and Hospital Readmission Following Bariatric Surgery. *Ann Surg.* 2016;263(5):956-60.
49. Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, Ko CY, Cohen ME, Merkow RP, et al. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg.* 2011;254(3):410-20; discussion 20-2.
50. Grönroos S, Helmiö M, Juuti A, Tiusanen R, Hurme S, Löyttyniemi E, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss and Quality of Life at 7 Years in Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2021;156(2):137-46.
51. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA.* 2013;310(22):2416-25.
52. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Thomas AJ, Connett JE, Bantle JP, et al. Lifestyle Intervention and Medical Management With vs Without Roux-en-Y Gastric Bypass and Control of Hemoglobin A1c, LDL Cholesterol, and Systolic Blood Pressure at 5 Years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA.* 2018;319(3):266-78.
53. Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S, Wolfe B. Clinical Outcomes of Metabolic Surgery: Efficacy of Glycemic Control, Weight Loss, and Remission of Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(6):902-11.
54. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376(7):641-51.
55. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007;357(8):753-61.
56. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, Livingston EH, Van Scoyoc L, Yancy WS, et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA.* 2015;313(1):62-70.
57. de Almeida SR, Rocha PR, Sanches MD, Leite VH, da Silva RA, Diniz MT, et al. Roux-en-Y gastric bypass improves the nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of morbid obesity. *Obes Surg.* 2006;16(3):270-8.
58. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, Demetris AJ, Krasinskas AM, Barinas-Mitchell E, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg.* 2005;242(4):610-7; discussion 8-20.
59. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Kupski C, Swarowsky AM, Glock L, et al. Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg.* 2005;15(6):788-93.
60. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, De Gaetano A, Lembo E, Capristo E, et al. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* 2023;401(10390):1786-97.

61. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1290-301.e5.
62. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137(2):532-40.
63. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazzadeh H, Singh T, et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA*. 2021;326(20):2031-42.
64. Kumar N, Choudhary NS. Treating morbid obesity in cirrhosis: A quest of holy grail. *World J Hepatol*. 2015;7(28):2819-28.
65. Takata MC, Campos GM, Ciofica R, Rabl C, Rogers SJ, Cello JP, et al. Laparoscopic bariatric surgery improves candidacy in morbidly obese patients awaiting transplantation. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(2):159-64; discussion 64-5.
66. Suraweera D, Dutson E, Saab S. Liver Transplantation and Bariatric Surgery: Best Approach. *Clin Liver Dis*. 2017;21(2):215-30.
67. Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*. 2004;135(1):48-58.
68. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(10):897-901.
69. Northup PG, Friedman LS, Kamath PS. AGA Clinical Practice Update on Surgical Risk Assessment and Perioperative Management in Cirrhosis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):595-606.
70. Neeff H, Mariaskin D, Spangenberg HC, Hopt UT, Makowiec F. Perioperative mortality after non-hepatic general surgery in patients with liver cirrhosis: an analysis of 138 operations in the 2000s using Child and MELD scores. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(1):1-11.
71. Goh GB, Schauer PR, McCullough AJ. Considerations for bariatric surgery in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(28):3112-9.
72. Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A Systematic Review of Bariatric Surgery in Patients with Liver Cirrhosis. *Obes Surg*. 2015;25(8):1518-26.
73. Shimizu H, Phuong V, Maia M, Kroh M, Chand B, Schauer PR, et al. Bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(1):1-6.
74. Bai J, Jia Z, Chen Y, Li Y, Zheng S, Duan Z. Bariatric Surgery is Effective and Safe for Obese Patients with Compensated Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg*. 2022;46(5):1122-33.
75. Safavi D, Creavin B, Gallagher TK, Kelly ME. The role of bariatric surgery in liver transplantation: timing and type. *Langenbecks Arch Surg*. 2022;407(8):3249-58.