Reunião Bibliográfica

3 de Dezembro

Carolina Terra

Diretor de serviço: Prof. Dr. Paulo Donato

Bariatric Arterial Embolization for Obesity: A Review of Early Clinical Evidence

Bin-Yan Zhong[1,2] · Godwin Abiola[3] · Clifford R. Weiss[2]

CVIR

CHUC CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA

INTRODUÇÃO

Obesidade: IMC ≥ 30 kg/m^2

- Causa **major** de mortalidade e morbilidade

- FR: DM tipo 2, doença hepática, cardíaca, osteoartrose, apneia obstrutiva do sono, neoplasias.

- IMC médio tem vindo a aumentar a nível mundial

INTRODUÇÃO

Tratamento:

Alteração do estilo de vida e/ou tratamento médico/cirúrgico

Perda de 5-10% em doentes com excesso de peso e obesidade

Ganho do peso perdido em até 3 anos após inicio de alterações do estilo de vida

Se obesidade severa ou co morbilidades associadas à obesidade

INTRODUÇÃO

1. Cirurgia bariátrica:

- Alta taxa de morbilidade
- Custo elevado: EUA: média $38.000. $64.000 se complicações
  Europa: $27.000 se complicações

Table 1 Bariatric surgery options [54]

Procedure	Advantages	Disadvantages	EWL
Adjustable gastric banding	Low complications	Reoperations	About 19%
	Good weight loss	Implanted device	
Sleeve gastrectomy	Continuous GI tract	Long staple line	25–30%
	Good weight loss	Nutritional deficit	
Roux-en-Y gastric bypass	Better weight loss	Anastomoses	33–36%
		Nutritional deficit	
Biliopancreatic diversion duodenal switch	Best weight loss	Anastomoses nutritional deficit	34%+

EWL estimated weight loss

INTRODUÇÃO

2. Médico:

6

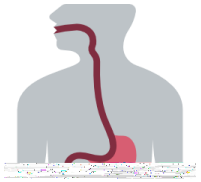
Table 2 Pharmacotherapy for obesity [20]

Medication	Mechanism	Side effects	Weight loss
Phentermine	Sympathomimetic amine	Increase in HR and/or BP, dizziness, dry mouth, constipation, insomnia, and irritability	5.1% at 28 weeks
Orlistat	Pancreatic lipase inhibitor	Decreased absorption of fat-soluble vitamins, fecal urgency, fatty stool, fecal incontinence	Mean 5.0 versus 3.8 kg with placebo
Phentermine/topiramate ER	Sympathomimetic, raises concentration of norepinephrine	Dizziness, insomnia, constipation, paresthesias	9.3–10.5% versus 1.8% loss of baseline weight in 2 years compared to placebo
Lorcaserin	Selective serotonin 2C receptor agonist	Headache, dizziness, fatigue, dry mouth, constipation	5.0 versus 1.5% total body weight loss in 1 year compared to placebo
Naltrexone/bupropion SR	Bupropion: dopamine/ norepinephrine reuptake inhibitor Naltrexone: opioid receptor agonist	Nausea, constipation headache, and psychiatric and sleep disturbances	Up to 9.3% loss of initial body weight
Liraglutide	GLP-1 agonist	Nausea, hypoglycemia, and diarrhea, among others	8.0 versus 2.5% mean weight loss after 56 weeks compared to placebo

HR heart rate, *BP* blood pressure, *ER* extended release, *SR* sustained release

Perda de peso média:
2.0-6.5 Kg

INTRODUÇÃO



3. Procedimentos bariátricos endoscópicos:

INTRODUÇÃO

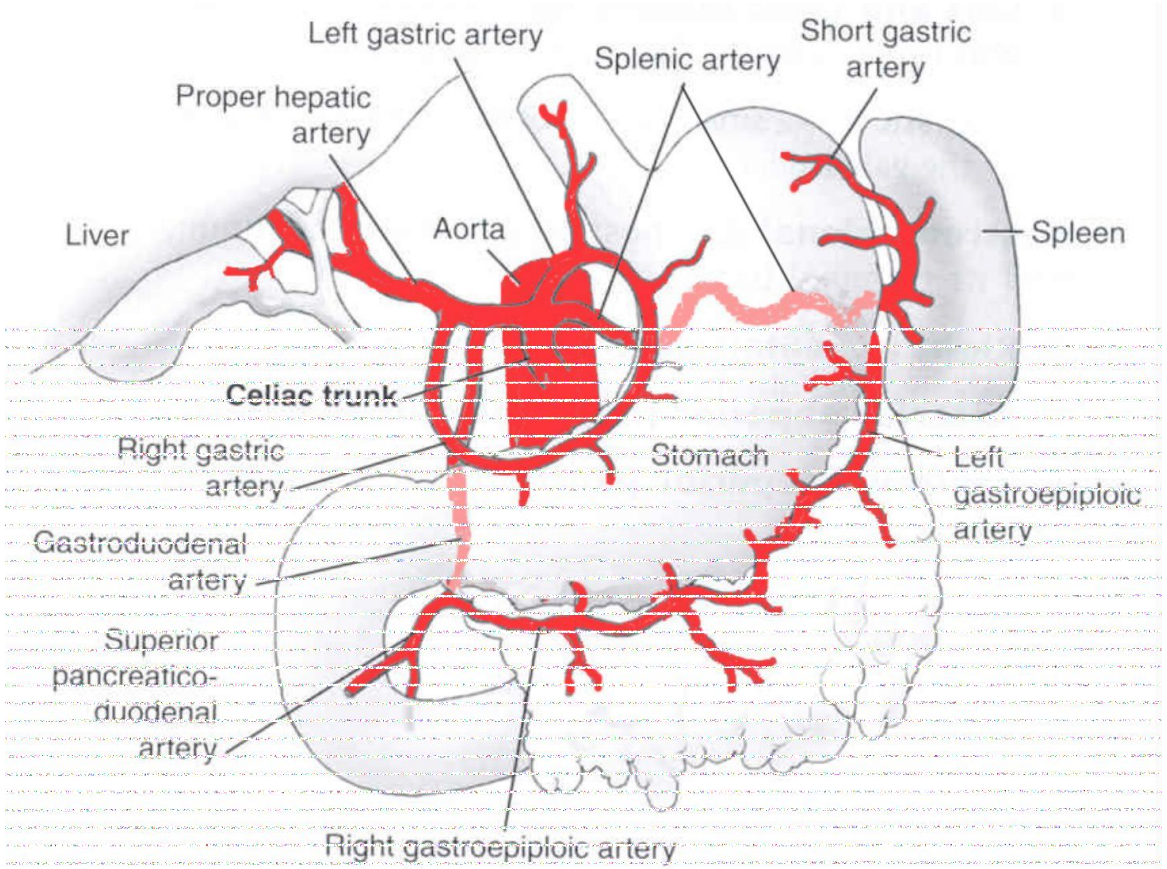
4. Embolização arterial bariátrica (EAB):

- Técnica minimamente invasiva guiada por imagem realizada por radiologia de intervenção com embolização:

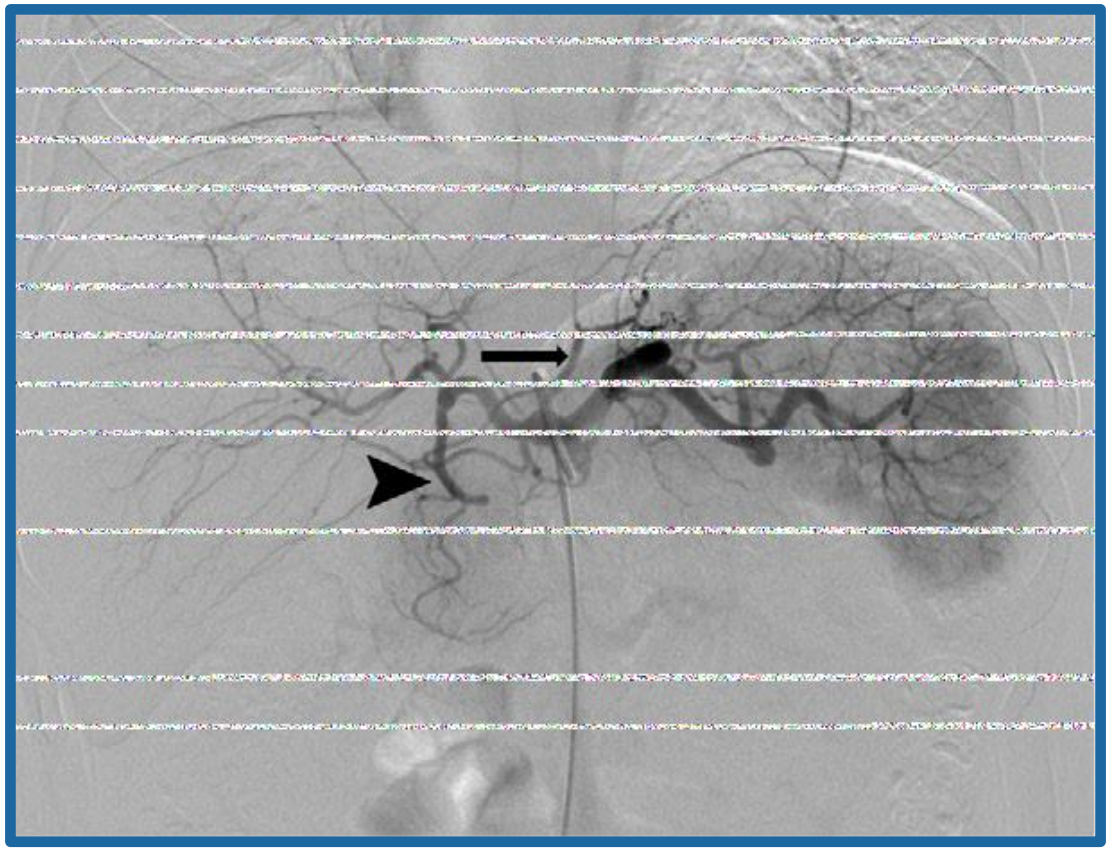
- Artéria gástrica esquerda
- Artéria gastroepiploica esquerda

↓

Fundo gástrico



INTRODUÇÃO

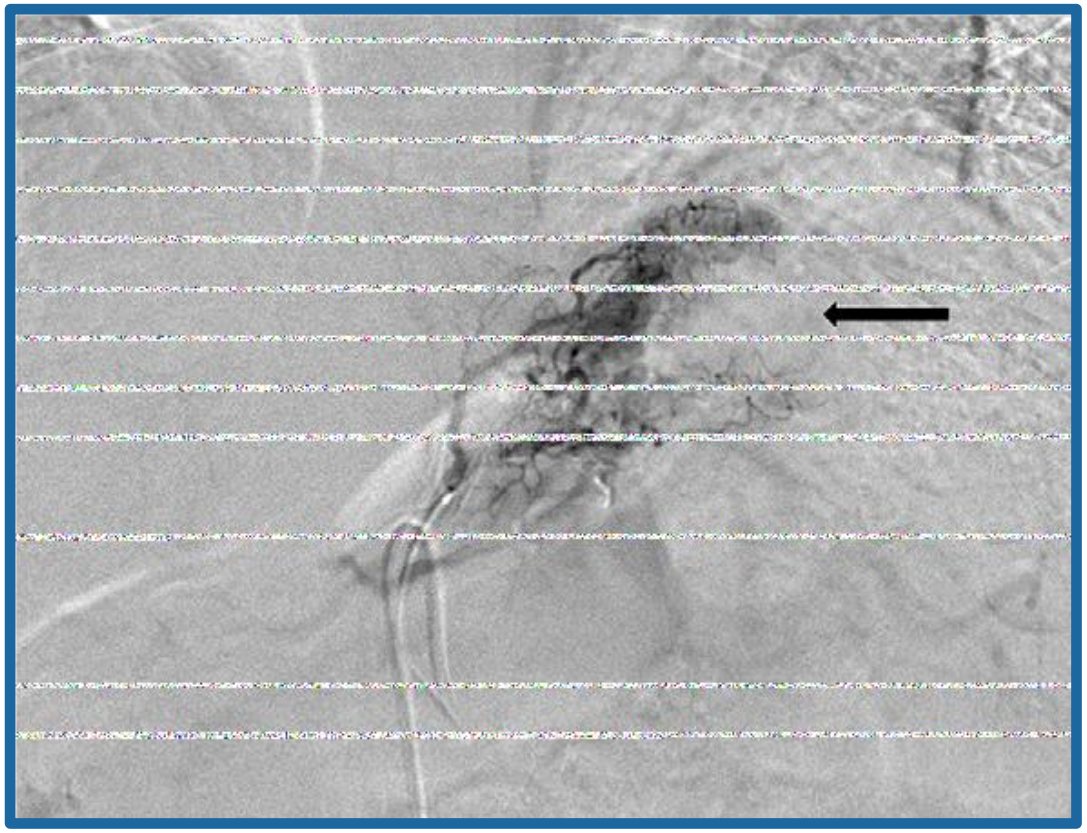


Angiograma do tronco celíaco

- Anatomia clássica: a. gástrica esquerda e a. gastroduodenal

Dr. Manuel Cruz

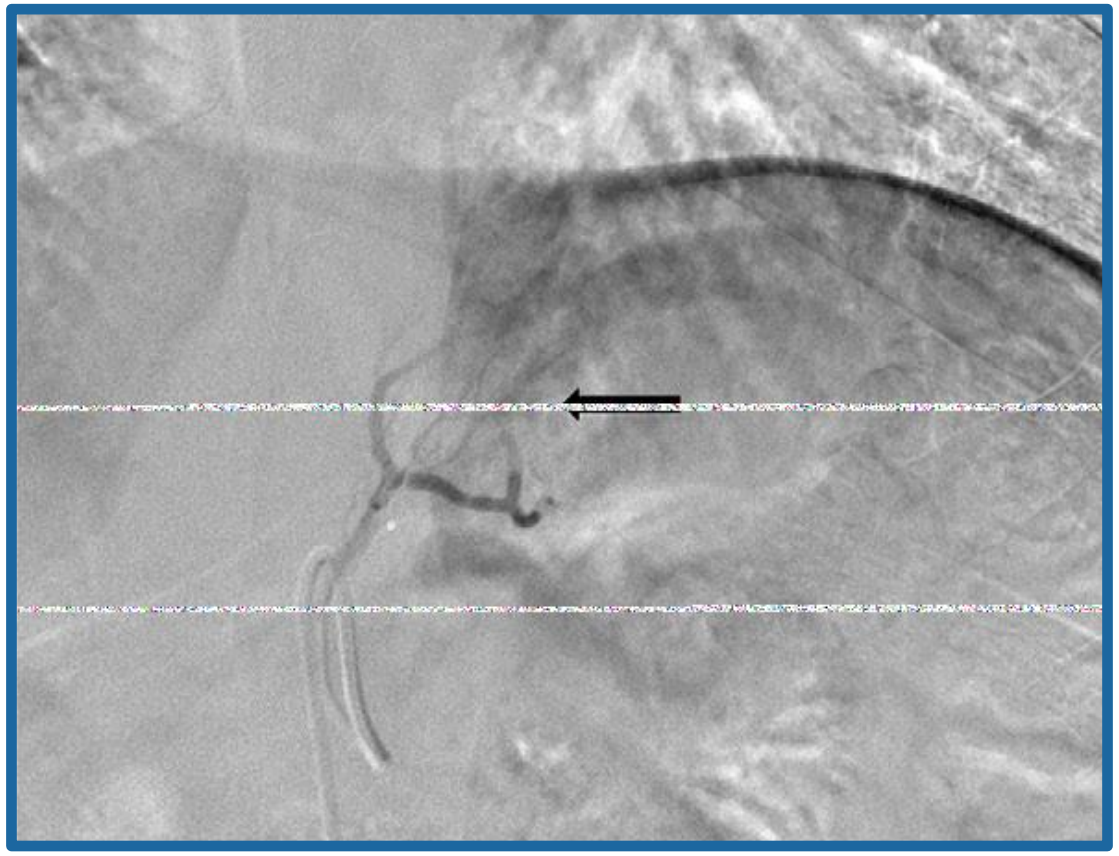
INTRODUÇÃO



Angiograma da a. gástrica esquerda

Dr. Manuel Cruz

INTRODUÇÃO

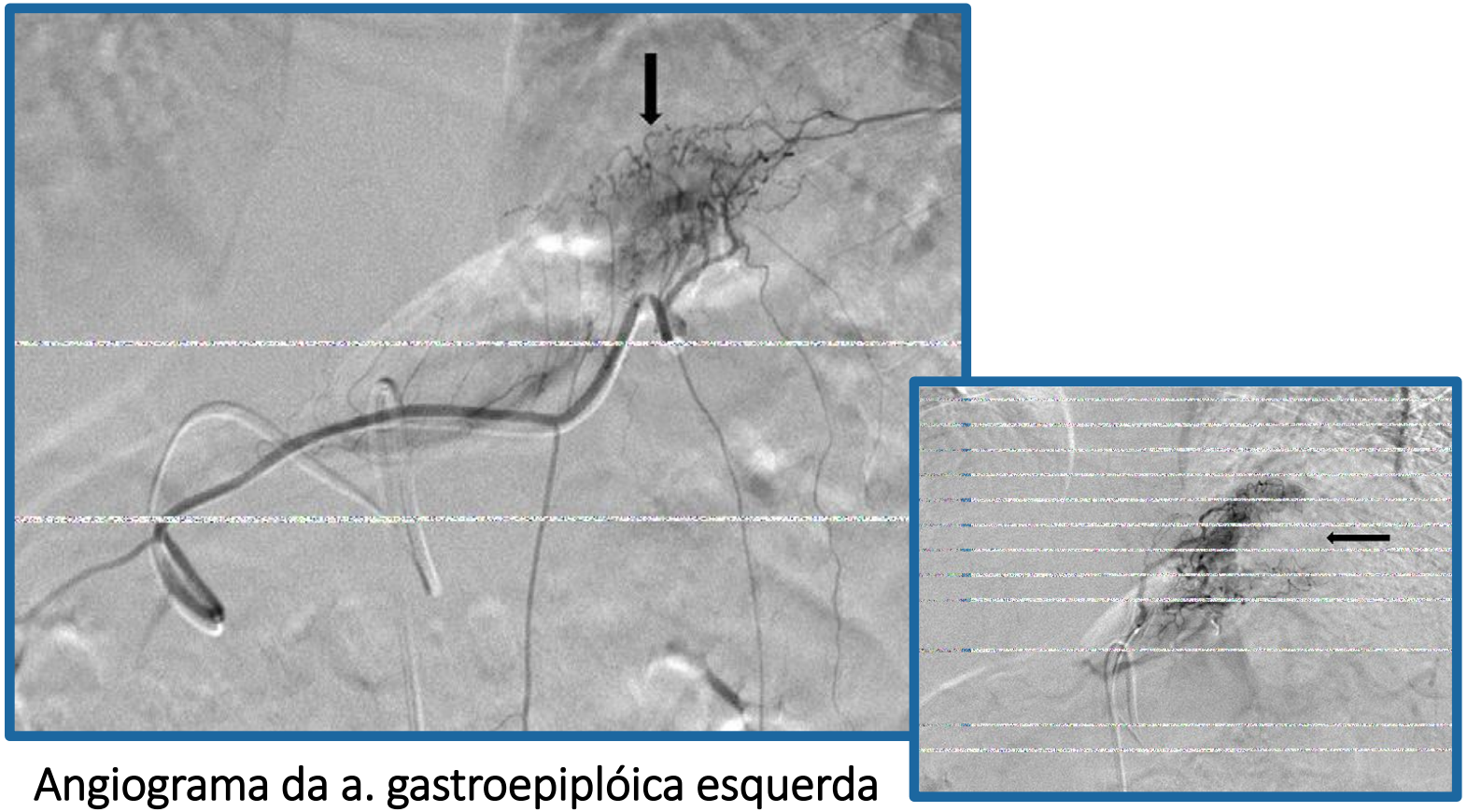


Embolização da a. gástrica esquerda

- Ausência de vascularização do fundo

Dr. Manuel Cruz

INTRODUÇÃO

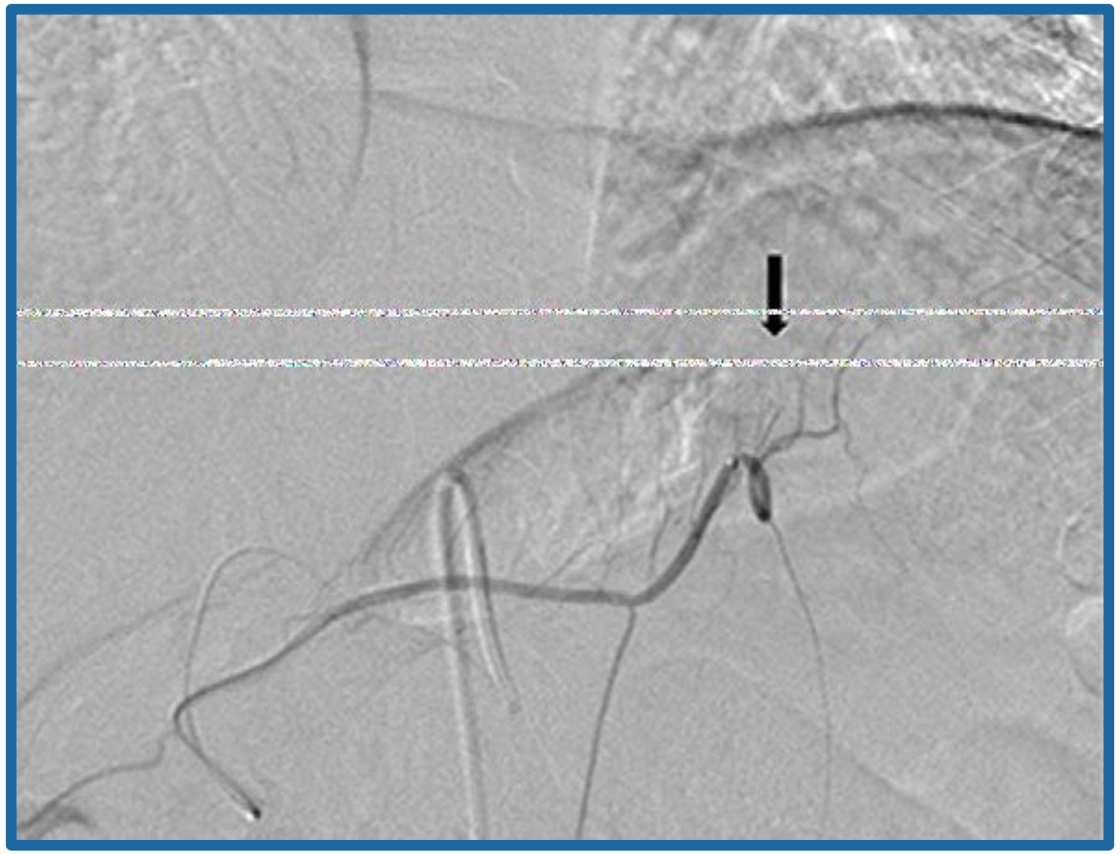


Angiograma da a. gastroepiplóica esquerda

- Após cateterização supra-selectiva da a. gastroduodenal
- Contributo vascular ⇔ defeito da perfusão na A.G.E.

Dr. Manuel Cruz

INTRODUÇÃO

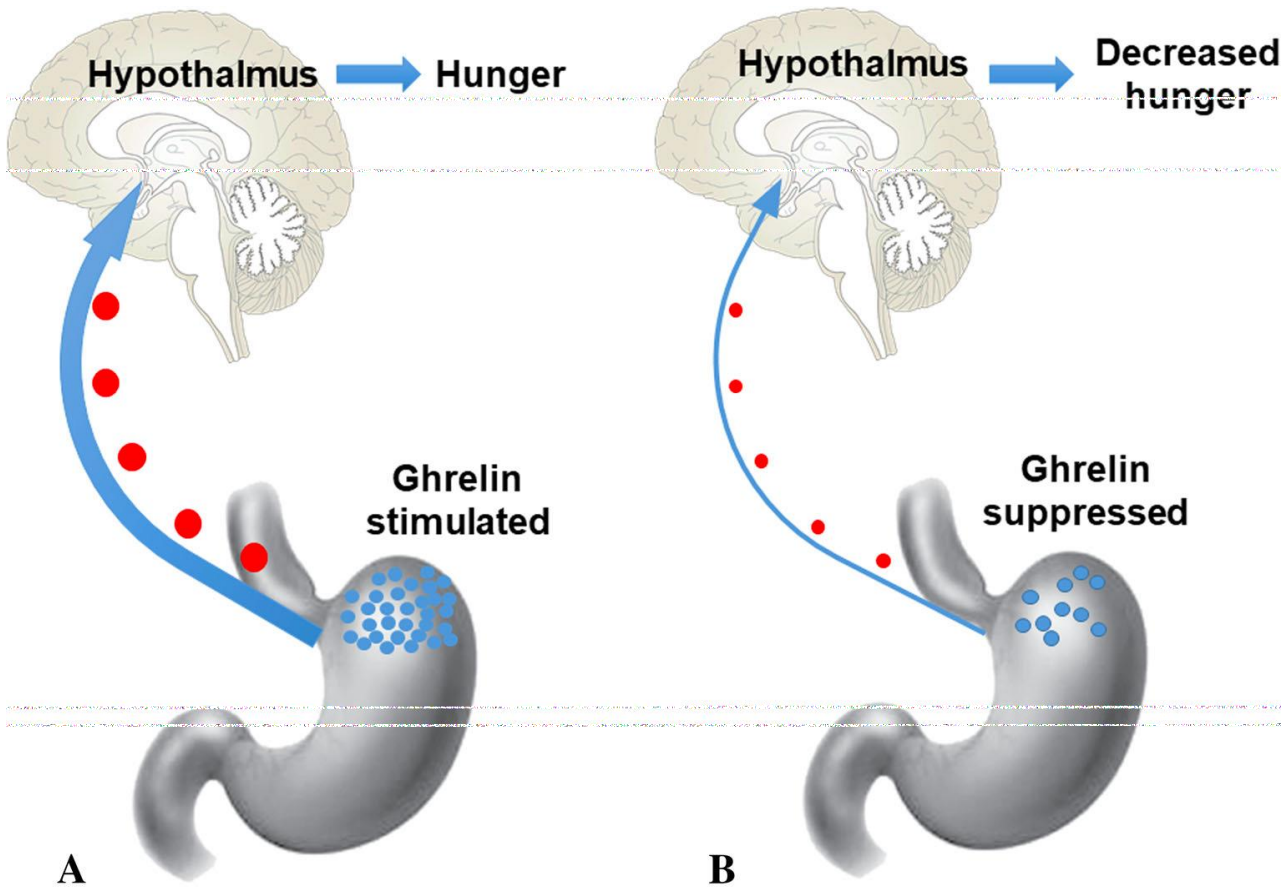


Embolização da a. gastroepiplóica esquerda

Dr. Manuel Cruz

INTRODUÇÃO

Grelina



90% produzida pelo fundo gástrico

Aumenta antes das refeições e diminui após refeições

Obesidade: falha da supressão após refeições

EAB: isquemia das células produtoras de grelina no fundo gástrico

ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Radiology. 2007 Jul;244(1):138-43.

Catheter-directed gastric artery chemical embolization for modulation of systemic ghrelin levels in a porcine model: initial experience.

Arepally A[1], Barnett BP, Montgomery E, Patel TH.

Níveis de grelina podem ser modulados com embolização da artéria gástrica - ↑ **perda de peso** *vs* grupo controlo

Radiology. 2008 Oct;249(1):127-33. doi: 10.1148/radiol.2491071232.

Catheter-directed gastric artery chemical embolization suppresses systemic ghrelin levels in porcine model.

Arepally A[1], Barnett BP, Patel TH, Howland V, Boston RC, Kraitchman DL, Malayeri AA.

Radiology. 2013 Feb;266(2):471-9. doi: 10.1148/radiol.12120242. Epub 2012 Nov 30.

Bariatric embolization for suppression of the hunger hormone ghrelin in a porcine model.

Paxton BE[1], Kim CY, Alley CL, Crow JH, Balmadrid B, Keith CG, Kankotia RJ, Stinnett S, Arepally A.

ESTUDOS CLÍNICOS

Table 5 Characteristics of early clinical studies

Author/year	Sample size	Nature	Embolic agent	Embolic size (μm)	Diabetes	Follow-up (months)	Endoscopy	Primary endpoint
Gunn AJ/2014 [46]	19	R	Coils, gelfoam, PVA	300–500 500–710 710–1000	Unknown	13.6	Unknown	Weight loss
Anton K/2014 [47]	10	R	Coils, gelatin sponge pledget suspension	Unknown	Included	12	Unknown	Weight loss
Kipshidze N/2015 [48]	5	P	Bead Block	300–500	Unknown	24	Day after procedure	Weight loss
Syed MI/2016 [49]	4	P	Bead Block	300–500	Included	6	Baseline and 3 days post-procedure	Safety
Weiss CR/2017 [50]	5	P	Embosphere	300–500	Excluded	3	Baseline, 2 weeks, and 3 months post-procedure	30-day AEs
Bai ZB/2017 [51]	5	P	PVA	500–710	Included	9	Baseline and 3 days post-procedure	Safety

R retrospective, *P* prospective, *PVA* polyvinyl alcohol, *AEs* adverse events

ESTUDOS CLÍNICOS

1º estudo clínico:

- Retrospetivo
- Embolização da artéria gástrica esquerda por hemorragia gastrointestinal superior
- Perda de peso: 7.3% vs embolização de outros ramos do tronco celíaco (2%, p=0.006)

ESTUDOS CLÍNICOS

JACC Cardiovasc Interv. 2015 Oct;8(12):1641-4. doi: 10.1016/j.jcin.2015.07.016.

Endovascular Bariatrics: First in Humans Study of Gastric Artery Embolization for Weight Loss.

Kipshidze N, Archvadze A, Bertog S, Leon MB, Sievert H.

PMID: 26493259 DOI: 10.1016/j.jcin.2015.07.016

1º estudo prospetivo:

- 5 doentes
- ↓ significativa do peso médio: 128 para 106 kg ($p<0.05$)
- ↓ significativa dos níveis plasmáticos de grelina: 29% (1º mês) e 36% (3º mês) ($p<0.05$)
- Sem complicações pós cirúrgicas

ESTUDOS CLÍNICOS

Table 4 Treatment outcomes of early clinical studies

Author/year	AEs	Pre-procedure		Post-procedure
		Weight (kg)	BMI (kg/m^2)	Weight (kg)
Gunn AJ/2014 [46]	Unknown	Unknown	30.3	Unknown
Anton K/2015 [47]	Unknown	97.3	31	Unknown
Kipshidze N/2015 [48]	Mild, transient epigastric discomfort	128	42.2	106
Syed MI/2016 [49]	Mild nausea, occasional vomiting, mild epigastric discomfort	117.6	42.4	108.4
Weiss CR/2017 [50]	Transient pancreatitis, asymptomatic superficial ulcer	127.8	43.8	123.1
Bai ZB/2017 [51]	Superficial linear ulceration, hematoma in puncture site	102.02	38.1	89.12

AEs adverse events, *BMI* body mass index

ENSAIOS EM PROGRESSO

	GET LEAN (2016)	BEAT Obesity (2017)	Bai et al (2018)
Outcome primário	Segurança 1 ano após EAB	Perda de peso 1 ano após EAB	Perda de peso 1 ano após EAB
Outcome secundário	IMC, qualidade de vida e níveis hormonais 1 ano pós EAB	EA 30 dias pós EAB	PA, perfil lipídico, tecido adiposo abdominal, níveis de leptina, endoscopia e qualidade de vida
Perda de peso	9.5 kg / 8.5 % aos 6 meses	5.9% 1º mês e 9% 3 meses	8,28 / 10,42 / 12.9 kg ao 3º/6º/9º mês
Níveis de grelina	↑ 2 doentes e ↓ 2 doentes no 3º mês	↑ 8.7% 1º mês e ↓ 17.5% 3º mês	↓ 40.83 / 31.94 / 24.82% ao 3º/6º/9º mês
Efeitos secundários	Úlcera superficial autolimitada, náuseas e vómitos	Pancreatite transitória, úlcera superficial autolimitada	Úlcera superficial autolimitada

ENSAIOS EM PROGRESSO

	GET LEAN (2016)	BEAT Obesity (2017)	Bai et al (2018)
Outcome primário	Segurança 1 ano após EAB	Perda de peso 1 ano após EAB	Perda de peso 1 ano após EAB
Outcome secundário	IMC, qualidade de vida e níveis hormonais 1 ano pós EAB	EA 30 dias pós EAB	PA, perfil lipídico, tecido adiposo abdominal, níveis de leptina, endoscopia e qualidade de vida
Perda de peso	**9.5** kg / **8.5 %** aos 6 meses	**5.9%** 1º mês e **9%** 3 meses	**8,28 / 10,42 / 12.9** kg ao 3º/6º/9º mês
Níveis de grelina	↑ 2 doentes e ↓ 2 doentes no 3º mês	↑ **8.7%** 1º mês e ↓ **17.5%** 3º mês	↓ **40.83 / 31.94 / 24.82%** ao 3º/6º/9º mês
Efeitos secundários	Úlcera superficial autolimitada, náuseas e vómitos	Pancreatite transitória, úlcera superficial autolimitada	Úlcera superficial autolimitada

ENSAIOS EM PROGRESSO

	GET LEAN (2016)	BEAT Obesity (2017)	Bai et al (2018)
Outcome primário	Segurança 1 ano após EAB	Perda de peso 1 ano após EAB	Perda de peso 1 ano após EAB
Outcome secundário	IMC, qualidade de vida e níveis hormonais 1 ano pós EAB	EA 30 dias pós EAB	PA, perfil lipídico, tecido adiposo abdominal, níveis de leptina, endoscopia e qualidade de vida
Perda de peso	9.5 kg / 8.5 % aos 6 meses	5.9% 1º mês e 9% 3 meses	8,28 / 10,42 / 12.9 kg ao 3º/6º/9º mês
Níveis de grelina	↑ 2 doentes e ↓ 2 doentes no 3º mês	↑ 8.7% 1º mês e ↓ 17.5% 3º mês	↓ 40.83 / 31.94 / 24.82% ao 3º/6º/9º mês
Efeitos secundários	Úlcera superficial autolimitada, náuseas e vómitos	Pancreatite transitória, úlcera superficial autolimitada	Úlcera superficial autolimitada

ENSAIOS EM PROGRESSO

	GET LEAN (2016)	BEAT Obesity (2017)	Bai et al (2018)
Outcome primário	Segurança 1 ano após EAB	Perda de peso 1 ano após EAB	Perda de peso 1 ano após EAB
Outcome secundário	IMC, qualidade de vida e níveis hormonais 1 ano pós EAB	EA 30 dias pós EAB	PA, perfil lipídico, tecido adiposo abdominal, níveis de leptina, endoscopia e qualidade de vida
Perda de peso	**9.5** kg / **8.5 %** aos 6 meses	**5.9%** 1º mês e **9%** 3 meses	**8,28 / 10,42 / 12.9** kg ao 3º/6º/9º mês
Níveis de grelina	↑ 2 doentes e ↓ 2 doentes no 3º mês	↑ **8.7%** 1º mês e ↓ **17.5%** 3º mês	↓ **40.83 / 31.94 / 24.82%** ao 3º/6º/9º mês
Efeitos secundários	Úlcera superficial autolimitada, náuseas e vómitos	Pancreatite transitória, úlcera superficial autolimitada	Úlcera superficial autolimitada

DISCUSSÃO

1 **Qual o candidato ideal para EAB?**

- IMC > 30 kg/m2 ? IMC>40 kg/m2 ?

- Mais eficaz em doentes com obesidade ligeira vs severa ou mórbida.

- Doentes diabéticos?

GET LEAN: 1 doente diabético: ↓ HbA1c 7.4 para 6.3 aos 3 e 6 meses - correlação entre eficácia do tratamento e nível de HbA1c ?

DISCUSSÃO

2

Outcome a longo prazo em humanos?

- estudos em animais: retorno a níveis basais do peso e da grelina após EAB.

Estudos em animais em fase de crescimento, estudos em humanos após fase de crescimento máximo.

DISCUSSÃO

3

Eficácia "modesta":

- Resultados em combinação com alterações do estilo de vida e fármacos?

- *Rebound* peso e grelina podem ocorrer por:

- revascularização do fundo gástrico?
- aumento do apetite por recuperação de lesão isquémica

↓

Angiografia no *follow up* para avaliar a revascularização gástrica

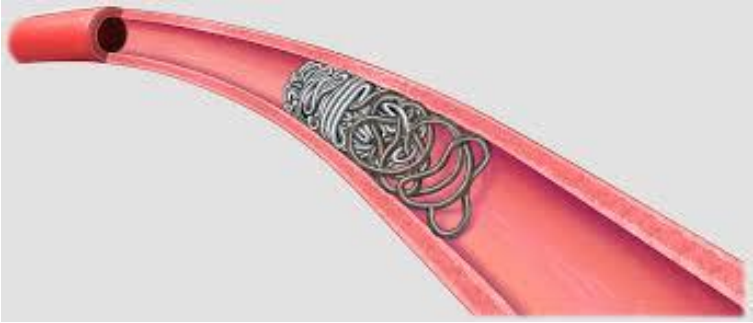
DISCUSSÃO

4

Agente de embolização ideal?

Coil / gelfoam / esferas de polivinil álcool ?

Tamanho do agente: 300-1000 µm ?



5

Grau de embolização?

GET LEAN – ramos distais da gástrica esquerda

BEAT obesity – todas as artérias que suprem o fundo gástrico (gástrica esquerda e gastroepiploica se necessário)

Bai et al - ramos selecionados da gástrica esquerda

CONCLUSÃO

A EAB é um método promissor para tratar doentes com obesidade via alterações hormonais.

Perspetivas futuras:

- Estudos com *follow-up* a longo prazo e amostras de maiores dimensões.

- Ensaios randomizados controlados para explorar a eficácia da EAB comparativamente com a dieta e exercício.

Obrigada pela atenção!

Carolina Terra

CHUC
CENTRO HOSPITALAR
E UNIVERSITÁRIO
DE COIMBRA