

# Tratamento de curto prazo com liraglutide no reganho de peso após cirurgia bariátrica

## *Short-term use of liraglutide in the management of patients with weight regain after bariatric surgery*

DENIS PAJECKI, TCBC-SP<sup>1</sup>; ALFREDO HALPERN<sup>2</sup>; CINTIA CERCATO<sup>3</sup>; MARCIO MANCINI<sup>3</sup>; ROBERTO DE CLEVA<sup>4</sup>; MARCO AURÉLIO SANTO<sup>5</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar os resultados da utilização do liraglutide em um grupo de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico da obesidade mórbida com perda insatisfatória de peso ou ganho de mais de 15% do seu peso mínimo atingido. **Métodos:** realizou-se análise retrospectiva de 15 pacientes operados que tiveram perda de excesso de peso <50% após dois anos de seguimento ou reganho de peso de mais de 15% do peso mínimo atingido. Foram incluídos apenas pacientes que apresentavam a "anatomia cirúrgica" normal avaliada por radiografia contrastada e endoscopia digestiva alta. A média de idade foi 47,2±12,5 anos e os pacientes receberam liraglutide na dose de 1,2 a 3,0mg/dia por oito a 28 semanas de seguimento. **Resultados:** o tratamento cirúrgico induziu uma perda de peso de 34,1± 16,5Kg. A média de reganho de peso após 5,3 ±3,3 anos foi 14,2±12,1Kg. A media de peso reduziu significativamente após o tratamento com liraglutide (100,9±18,3Kg vs. 93,5±17,4Kg; p<0,0001). Seis pacientes apresentaram náuseas e dois descontinuaram o tratamento em decorrência do custo da medicação. **Conclusão:** o tratamento clínico medicamentoso dirigido para o controle da saciedade com o uso do liraglutide pode ser uma alternativa para manejo dos pacientes com reganho de peso ou perda insuficiente após o tratamento cirúrgico, quando nenhum problema técnico tenha sido identificado.

**Descritores:** Obesidade. Cirurgia bariátrica. Uso de medicamentos. Fármacos antiobesidade. Glucagon.

### INTRODUÇÃO

A cirurgia bariátrica é o método mais eficiente de tratamento da obesidade grave. A perda de peso varia de 20 a 40% do peso inicial, ou de 60 a 80% do excesso de peso, dependendo do método cirúrgico empregado que pode ser puramente restritivo, misto com maior componente restritivo ou disabsortivo<sup>1</sup>.

A perda máxima de peso ocorre entre 18 e 24 meses de pós-operatório, mas, com o passar dos anos, uma recuperação de 10 a 15% do peso mínimo atingido é considerada normal<sup>2</sup>.

Recuperações mais acentuadas de peso, principalmente se houver retorno de comorbidades anteriormente controladas, ou se o paciente não for capaz de manter, pelo menos, 50% de perda de seu excesso de peso, são consideradas "patológicas"<sup>3</sup>.

As causas do reganho de peso podem estar relacionadas ao próprio método cirúrgico empregado, principalmente naqueles puramente restritivos, à falhas téc-

nicas da operação, qualquer que seja o método, ou ao comportamento alimentar do paciente (excesso de carboidratos, "beliscadores", consumo excessivo de álcool), influenciados ou não por fatores da saúde mental como a ansiedade, a depressão e a compulsão alimentar<sup>4</sup>. Afirma-se que possíveis falhas no estímulo entero-hormonal, influenciando a perda da saciedade, poderiam estar envolvidas<sup>5</sup>.

O tratamento do reganho de peso se faz com orientação dietética e de atividade física. Em casos de reganho excessivo e, dependendo do método cirúrgico empregado inicialmente, operações revisionais poderão ser indicadas para a correção de falhas técnicas ou mudança de técnica, por exemplo, transformação de banda gástrica ajustável em *bypass* gástrico<sup>6</sup>.

A utilização de fármacos como auxílio no tratamento do reganho de peso já foi descrita em estudos não controlados e com resultados irregulares<sup>7,8</sup>. Embora a associação de drogas antiobesidade em paciente com reganho de peso seja prática frequente nos consultórios dos

Trabalho realizado nas Disciplinas de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Endocrinologia do Hospital das Clínicas do HCFMUSP.

1. Doutor em Cirurgia e médico do Serviço de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da FMUSP; 2. Professor Associado da Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da FMUSP; 3. Doutor em Medicina pela Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da FMUSP; 4. Professor Livre-Docente e Médico do Serviço de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da FMUSP; 5. Chefe do Serviço de Cirurgia Bariátrica e Metabólica da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da FMUSP.

endocrinologistas<sup>9</sup>, há poucos dados sobre os resultados, em longo prazo, com este tipo de abordagem.

O liraglutide é um análogo sintético do hormônio GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), de secreção intestinal, utilizado no tratamento do diabetes tipo II<sup>10</sup>.

Sabe-se que nas operações de derivação gastrojejunal (bypass gástrico) ou de derivação biliopancreática ocorre aumento da secreção de GLP-1, que estimula a hiperplasia da célula beta pancreática e a produção de insulina (ação incretínica) e tem ação sacietógena<sup>11</sup>. Por seu efeito sacietógeno, o Liraglutide tem sido utilizado também como medicação antiobesidade<sup>12</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar os resultados da utilização do liraglutide em um grupo de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico da obesidade mórbida e que apresentaram, ao longo de sua evolução, perda insatisfatória de peso ou ganho de mais de 15% do seu peso mínimo atingido.

## MÉTODOS

Foram estudados retrospectivamente 15 pacientes (quatro homens e 11 mulheres), com idade variando de 27 a 74 anos, submetidos a diferentes técnicas cirúrgicas para tratamento da obesidade grave e que tiveram perda de peso inferior a 50% do excesso de peso após, pelo menos, dois anos de acompanhamento, ou recuperação de, pelo menos, 15% do peso mínimo atingido.

Os pacientes avaliados já haviam recebido orientação dietética e prescrição de medicações antiobesidade (sibutramina) ou para controle da compulsão alimentar, sem sucesso (fluoxetina, sertralina ou topiramato).

Os pacientes foram medicados com Liraglutide com doses que variaram de 1,2 a 1,8mg/dia por injeção subcutânea, iniciando com a dose de 0,6 mg/dia e aumentando para 1,2 mg após uma semana. O aumento de dose foi realizado de acordo com a resposta clínica e a maioria dos pacientes recebeu a dose de 1,8 mg (53,3%). Todos os pacientes receberam orientação de dieta. Foram acompanhados por tempo médio de 4,2 meses (três a sete meses) e reavaliados quanto à perda de peso.

A endoscopia digestiva alta e radiografia contrastada foram realizadas em todos os pacientes para descartar as possíveis causas cirúrgicas que poderiam proporcionar o reganho de peso.

Os dados estão expressos como média  $\pm$  DP para variáveis contínuas ou como porcentagem para dados categóricos. O percentual de perda de excesso de peso (% PEP) foi calculada usando a fórmula: % PEP = (peso pré-operatório - peso atual)  $\times$  100 / peso pré-operatório - peso ideal (para IMC 25 kg/m<sup>2</sup>). Foi utilizado o teste-t para avaliar a perda de peso e percentual de perda de excesso de peso, que comparou as médias das duas variáveis em um único grupo em diferentes momentos durante o seguimento. Foi considerado estatisticamente significativo  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Dos 15 pacientes estudados, quatro foram operados pela técnica da banda gástrica (26,6%), nove pela técnica do *bypass* gástrico em Y de Roux (60%), um pela derivação biliopancreática tipo duodenal *switch* (6,7%) e um por gastrectomia longitudinal (6,7%). O tempo médio de pós-operatório foi 5,6 anos (dois a 13 anos). As características basais dos pacientes encontram-se na tabela 1.

A perda de peso após o tratamento cirúrgico foi estatisticamente significativa (pré-operatório peso médio = 120,8  $\pm$  22,1 kg vs pós-operatório peso médio = 86,7  $\pm$  14,4 kg,  $p < 0,0001$ ), com uma redução média de peso de 34,1 kg (IC 95% 24,9-43,22). A perda média de excesso de peso foi de 66,7  $\pm$  22,4% (41,4% -112,9%). O peso recuperado durante o follow-up de 5,3  $\pm$  3,3 anos foi estatisticamente significativa (peso mínimo = 86,7  $\pm$  14,4 kg vs peso antes do uso liraglutide = 100,9  $\pm$  18,3 kg,  $p < 0,0005$ ), com a recuperação do peso de 14,2 kg (IC 95% 4,9-43,2 kg).

Liraglutide foi utilizado durante o período de 12,5  $\pm$  4,7 semanas (intervalo: 8-28 semanas). Durante a utilização do medicamento, todos os pacientes relataram melhora de saciedade e tiveram uma perda de peso que variou de 2 a 18 kg (-7,5  $\pm$  4,3 kg) (Figura 1). Náusea ocorreu em seis pacientes (40%), três com banda gástrica e três com *bypass* gástrico. Não houve outros eventos adversos. Quatro pacientes interromperam a medicação (26,6%) por conta própria, ou pelo custo elevado ou porque acharam que não estavam apresentando o resultado esperado. Os resultados completos dos pacientes podem ser vistos na tabela 2.

## DISCUSSÃO

O reganho de peso em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica representa um enorme desafio para os cirurgiões e endocrinologistas.

A sensação de frustração e medo que muitas vezes atinge esses pacientes pode desencadear a compulsão, o aumento da ingestão de açúcar e carboidratos piorando acentuadamente o padrão alimentar, o que agrava o problema. Frequentemente, esses pacientes vêm em busca de alternativas cirúrgicas, que têm risco elevado, resultados, às vezes, desapontadores e custo alto, beneficiando uma minoria. Entender melhor as causas do reganho de peso é um passo importante para poder tratá-lo.

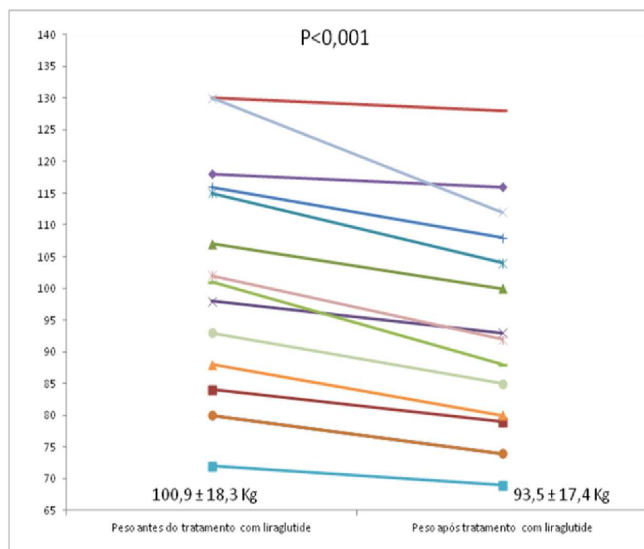
Os problemas causados pela cirurgia puramente restritiva, pelas bolsas e anastomoses muito largas ou pelas grandes distorções alimentares são facilmente diagnosticadas. Entretanto, em muitas ocasiões, o paciente refere que voltou a ter fome e já não se sente tão saciado como antes, apesar da anatomia cirúrgica intacta.

A perda do mecanismo regulador do apetite pode estar associada aos menores níveis de secreção de

**Tabela 1** - Características basais dos pacientes com reganho de peso,

| Variável   | Total (n=15)  |
|--|---------------|
| Idade (anos)   | 47,2 ± 12,5   |
| Sexo (%)   |               |
| Masculino  | 33,3          |
| Feminino   | 66,7          |
| Peso pre-operatório (kg)                             |               |
| Média ± Desvio Padrão                                | 120,8 ± 22,1  |
| Variação   | (82 - 150)    |
| Índice de Massa Corpórea (kg/m <sup>2</sup> )        |               |
| Média ± Desvio Padrão                                | 42,4 ± 4,1    |
| Variação   | (33,3 - 48,4) |
| Técnica cirúrgica (%)                                |               |
| Bypass gastric em Y de Roux                          | 60,0          |
| Banda Gástrica Ajustável                             | 26,6          |
| Gastrectomia longitudinal                            | 6,7           |
| Derivação biliopancreática                           | 6,7           |
| % PEP  |               |
| Média ± Desvio Padrão                                | 64,4          |
| Variação   | (33 - 105)    |
| Intervalo entre cirurgia e uso de Liraglutide (anos) |               |
| Média ± Desvio Padrão                                | 5,3 ± 3,3     |
| Variação   | (1 - 11)      |

%PEP: Percentual de perda de excesso de peso (considerando o mínimo de peso atingido)



**Figura 1** - Resultado do uso de liraglutide, em curto prazo, havendo reganho ou perda de peso insuficiente após cirurgia bariátrica.

peptídeos intestinais (PYY), como demonstrado em ratos<sup>5</sup>. Pode estar aí uma das chaves para o controle de peso em longo prazo.

O GLP-1 é um potente inibidor da ingestão alimentar, por seu efeito retardador sobre o esvaziamento gástrico e também por sua ação na área supressora do apetite do hipotálamo.

O liraglutide é um agonista do receptor de GLP-1 (*glucagonlike peptide-1*), lançado para tratamento do diabetes tipo II<sup>11</sup>. Mas, em estudo prospectivo randomizado que avaliou sua utilização em pacientes obesos com IMC de 30 a 40Kg/m<sup>2</sup>, a perda média de peso após 20 semanas de tratamento variou de 4,8 a 7,2Kg, dependendo da dose utilizada (1,2 a 3,0mg por dia) e superior ao grupo placebo<sup>12</sup>. Outro agonista de receptor de GLP-1, o exenatide, já foi testado como tratamento adjuvante em pacientes com banda gástrica ajustável, com bons resultados<sup>13</sup>.

A utilização dessas medicações pode ficar limitada por seus efeitos colaterais, náuseas, vômitos e hiperamilasemia, e pelo seu custo. No presente estudo, seis pacientes apresentaram náuseas, mas foram bem controlados com diminuição temporária da dose da medicação. No Brasil, o custo médio mensal do tratamento com liraglutide é de 250 dólares por mês (dose de 1,8mg/dia), o que limita sua utilização prolongada para muitos pacientes e foi motivo de descontinuidade de tratamento em dois pacientes na série apresentada.

Apesar dos vários vieses do presente estudo (tipo de cirurgia, variabilidade na perda de peso e no período de observação), os bons resultados observados abrem uma nova perspectiva para que novos estudos possam determinar o papel desta droga no tratamento do reganho de peso em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico da obesidade.

**Tabela 2** - Dados clínicos dos pacientes incluídos na análise.

| Paciente | Técnica cirúrgica | Peso (Kg) antes da cirurgia | Peso mínimo (Kg) após cirurgia | Peso (Kg) antes do uso de Liraglutide | Peso (Kg) após Liraglutide | Duração do tratamento com Liraglutide (semanas) |
|----------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---|
| 1        | BPG               | 112                         | 72                             | 80                                    | 74                         | 8   |
| 2        | BPG               | 93                          | 70                             | 84                                    | 79                         | 8   |
| 3        | BPG               | 122                         | 92                             | 107                                   | 100                        | 28  |
| 4        | BPG               | 113                         | 67                             | 98                                    | 93                         | 8   |
| 5        | GL                | 145                         | 105                            | 115                                   | 104                        | 12  |
| 6        | BGA               | 88                          | 74                             | 80                                    | 74                         | 12  |
| 7        | BPG               | 121                         | 90                             | 116                                   | 108                        | 12  |
| 8        | BPG               | 150                         | 95                             | 130                                   | 128                        | 12  |
| 9        | DBP               | 145                         | 72                             | 101                                   | 88                         | 12  |
| 10       | BPG               | 140                         | 99                             | 118                                   | 116                        | 12  |
| 11       | BGA               | 82                          | 72                             | 72                                    | 69                         | 12  |
| 12       | BPG               | 110                         | 88                             | 88                                    | 80                         | 12  |
| 13       | BGA               | 150                         | 110                            | 130                                   | 112                        | 12  |
| 14       | BGA               | 120                         | 102                            | 102                                   | 92                         | 16  |
| 15       | BPG               | 121                         | 93                             | 93                                    | 85                         | 12  |

BPG (Bypass Gástrico), BGA (Banda Gástrica Ajustada), GL (Gastrectomia Longitudinal), DBP (Derivação biliopancreática)

Em conclusão, a terapia medicamentosa dirigida ao controle da saciedade, por meio do uso do liraglutide, pode ser uma alternativa para o tratamento da perda

insatisfatória ou do reganho de peso após cirurgia bariátrica, quando nenhum problema técnico tenha sido identificado.

## A B S T R A C T

**Objective:** To evaluate the results of the use of liraglutide in a group of patients undergoing surgical treatment of morbid obesity with unsatisfactory weight loss or regain of more than 15% of minimum reached weight. **Methods:** The authors conducted a retrospective analysis of 15 operated patients who had excess weight loss <50% after two years of follow-up or regained weight more than 15% of the minimum reached weight. We included only patients who had the expected "surgical anatomy", assessed by contrast radiography and endoscopy. Mean age was  $47.2 \pm 12.5$  years, and patients received liraglutide at doses from 1.2 to 3.0 mg/day for eight to 28 weeks follow-up. **Results:** Surgical treatment induced a weight loss of  $34.1 \pm 16.5$  kg. The average weight regain after  $5.3 \pm 3.3$  years was  $14.2 \pm 12.1$  Kg. The average weight was significantly reduced after treatment with liraglutide ( $100.9 \pm 18.3$  kg. vs Kg  $93.5 \pm 17.4$ ,  $p < 0.0001$ ). Six patients had nausea and two discontinued therapy due to the cost of medication. **Conclusion:** medical treatment directed to the control of satiety using liraglutide may be an alternative treatment of patients with poor weight loss or weight regain after surgery when no technical problem has been identified.

**Key words:** Obesity. Bariatric surgery. Drug utilization. Anti-obesity agents. Glucagon.

## REFERENCIAS

1. Machanick JJ, Kushner RF, Sugerma HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Spitz AF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity*. 2009;17 Suppl 1:S1-70,v. Erratum in: *Obesity*. 2010;18(3):649.
2. Sjöström L. Bariatric surgery and reduction of morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes*. 2008;32 Suppl 7:S93-7.
3. Coleman KJ, Toussi R, Fujioka K. Do gastric bypass patients characteristics, behavior, and health differ depending upon how successful weight loss is defined? *Obes Surg*. 2010;20(10):1385-92.
4. Odom J, Zalestin KC, Washington TL, Miller WW, Hakmeh B, Zaremba DL, et al. Behavioral predictors of weight regain after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010;20(3):349-56.
5. Meguid MM, Glade MJ, Middleton FA. Weight regain after Roux-en-Y: a significant 20% complication related to PYY. *Nutrition*. 2008;24(9):832-42.
6. Kellogg TA. Revisional bariatric surgery. *Surg Clin North Am*. 2011;91(6):1353-71,x.
7. Zilberstein B, Pajecki D, Garcia de Brito AC, Gallafrio ST, Eshkernazy R, Andrade CG. Topiramate after adjustable gastric banding in patients with binge eating and difficulty losing weight. *Obes Surg*. 2004;14(6):802-5.

8. Zoos I, Piec G, Horber EF. Impact of orlistat therapy on weight reduction in morbidly obese patients after implantation of the Swedish adjustable gastric band. *Obes Surg.* 2002;12(1):113-7.
9. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C; Endocrine Society. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4823-43.
10. Shyangdan D, Cummins E, Royle P, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Health Technol Asses.* 2011;15 Suppl 1:77-86.
11. Laferrère B. Effect of gastric bypass surgery on the incretines. *Diabetes Metab.* 2009;35(6 Pt 2):513-7.
12. Astrup, A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2009;374(9701):1606-16.
13. Rothkopf MM, Bilof ML, Haverstick LP, Nusbaum MJ. Synergistic weight loss and diabetes resolution with exenatide administration after laparoscopic gastric banding. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(1):128-31.

Recebido em 12/08/2012

Aceito para publicação em 01/09/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

**Como citar este artigo:**

Pajecki D, Halpern A, Cercato C, Mancini M, Cleve R, Santo MA. Tratamento de curto prazo com liraglutide no reganho de peso após cirurgia bariátrica. Relato de caso. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2013;40(3). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

**Endereço para correspondência:**

Denis Pajecki

E-mail: [pajecki@netpoint.com.br](mailto:pajecki@netpoint.com.br)