



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Guidelines

Recomendações da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade sobre Abordagem e Tratamento da Hipoglicemia Após Cirurgia Bariátrica



César Esteves^{a*}, Gustavo Rocha^b, Marta Alves^c, Maria Raquel Carvalho^d, Teresa Pereira^e,
Teresa Azevedo^f, Luís Cardoso^{g,h}, João Sequeira Duarteⁱ, José Silva Nunes^{j,k}

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.

^bServiço de Endocrinologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal.

^cServiço de Endocrinologia do Hospital de Braga, Braga, Portugal.

^dHospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

^eServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal.

^fServiço de Endocrinologia, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal.

^gServiço de Endocrinologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

^hFaculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

ⁱServiço de Endocrinologia, Hospital de Egas Moniz, Lisboa, Portugal.

^jServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Unidade de Tratamento Cirúrgico de Obesidade e Doenças Metabólicas, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

^kNOVA Medical School / Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-04-02

Accepted/Aceite: 2018-09-20

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

Cirurgia Bariátrica

Hipoglicemia/diagnóstico

Hipoglicemia/fisiopatologia

Hipoglicemia/tratamento

Keywords:

Bariatric Surgery

Hypoglycemia/diagnosis

Hypoglycemia/physiopathology

Hypoglycemia/therapy

R E S U M O

A cirurgia bariátrica constitui uma estratégia eficaz de tratamento da obesidade. A hipoglicemia após cirurgia bariátrica é uma complicação progressivamente mais reconhecida nos últimos anos, em particular após a cirurgia de *bypass* gástrico. As potenciais implicações de saúde para os doentes submetidos a cirurgia bariátrica, e em particular o atingimento na qualidade de vida que lhe está associado, exigem a adopção de estratégias eficazes para o diagnóstico e tratamento deste problema. Este documento visa reunir e divulgar o conhecimento atual relativamente à abordagem e tratamento da hipoglicemia após cirurgia bariátrica.

Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade **Recommendations on the Management and Treatment of Hypoglycaemia After Bariatric Surgery**

A B S T R A C T

Bariatric surgery is an effective strategy to treat obesity. Hypoglycaemia after bariatric surgery is an increasingly recognized adverse event associated, particularly after gastric bypass surgery. Potential health consequences to the patients, particularly the impact on quality of life, demand the adoption of effective strategies to diagnose and treat hypoglycaemia. This document aims to gather and share current knowledge regarding management and treatment of hypoglycaemia after bariatric surgery.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: cesarmarquesesteves@gmail.com (César Esteves)

Alameda Prof. Hernâni Monteiro,

4202-451, Porto, Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.14.1.NA180044>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução e Fisiopatologia

A obesidade constitui um importante problema de saúde pública sendo atualmente reconhecida como uma epidemia global que se associa a significativa morbi-mortalidade.¹ Estima-se que a prevalência de obesidade tenha triplicado desde a década de 70 do século passado estimando-se que, em 2016, existissem mais de 1,9 mil milhões de adultos com excesso ponderal.² Em Portugal, estima-se que cerca de 29% da população seja obesa.³

A cirurgia bariátrica representa uma solução altamente eficaz para a obesidade grave em doentes sem contraindicação e tentativas de perda ponderal prévia frustradas, resultando em perda de peso significativa e duradoura a longo prazo e melhoria/remissão das comorbilidades associadas à obesidade.⁴ Presentemente, estão disponíveis procedimentos cirúrgicos que alteram a anatomia do trato gastrointestinal para restringir a ingestão calórica (cirurgias restritivas) ou que reduzem a absorção de nutrientes (cirurgias mal-absortivas, de que é exemplo o *bypass* gástrico em Y de Roux). Doentes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m² ou ≥ 35 kg/m² com, pelo menos, uma complicação associada à obesidade (tal como diabetes *mellitus* (DM) tipo 2, hipertensão arterial, dispnéia ou apnéia obstrutiva do sono) e doentes com IMC entre 30 e 34,9 kg/m² com DM tipo 2 mal controlada (particularmente, se com outros fatores de risco cardiovascular *major* associados) serão eventuais candidatos a este tipo de procedimentos.⁵

A hipoglicemia hiperinsulinémica pós-prandial é uma complicação metabólica rara mas de reconhecimento crescente potencialmente resultante da cirurgia bariátrica, mais frequentemente associada à cirurgia de *bypass* gástrico.

A patogénese da hipoglicemia após *bypass* gástrico não está totalmente elucidada. Admite-se que na sua base estejam alterações multifatoriais anatómicas que resultam em alterações na cinética da glicose e nos seus mecanismos de regulação, assim como nos níveis de hormonas pancreáticas e gastrointestinais envolvidas na homeostase do metabolismo dos hidratos de carbono. Vários mecanismos têm sido descritos como presumíveis mediadores críticos desta condição, nomeadamente⁶⁻¹²: 1) aumento das concentrações das hormonas incretinas (GLP-1 - peptídeo 1 semelhante a glucagon e GIP - polipeptídeo insulínico dependente); 2) aumento da sensibilidade da célula β pancreática ao GLP-1; 3) hipertrofia, hiperfunção e hiperplasia difusa das células dos ilhéus pancreáticos (que persistem apesar da perda de peso resultante da cirurgia) e neoformação de ilhéus de Langerhans do epitélio ductal pancreático (relacionado com hipersecreção prolongada do GLP-1); 4) aumento da sensibilidade à insulina atribuível à perda de peso; 5) hipersecreção inapropriada de insulina (nas fases finais da refeição combinado com redução da depuração de insulina); 6) anormal resposta contrarregulatória fisiológica à hipoglicemia (em particular resposta do glucagon pós-prandial a precipitar ou acentuar as hipoglicemias).

O GLP-1 é uma hormona incretina produzida nas células L do intestino distal (íleon) em resposta a alimentos e estimula a secreção de insulina de uma forma glicose-dependente. Apesar de se considerar complexo e não estar totalmente esclarecido o papel do GLP-1 neste contexto, admite-se que assumam um papel preponderante na fisiopatologia das hipoglicemias após *bypass* gástrico. A ingestão de alimentos e o rápido esvaziamento do conteúdo gástrico precipitam uma elevação significativa da glicose que, por sua vez, estimula a secreção de GLP-1, contribuindo para uma hiperinsulinemia pós-prandial inapropriada e exagerada com subsequente redução rápida dos níveis de glicose, desencadeando uma hipoglicemia.¹³ Este aumento parece ser mais expressivo em

doentes com hipoglicemias sintomáticas, quando comparado com doentes assintomáticos e alguns estudos avançam com a possibilidade de correção destas hipoglicemias com administração de exendina 9-39 (antagonista do GLP-1), enquanto outros estudos sugerem um papel benéfico dos agonistas do GLP-1 na correção da hipoglicemia.^{14,15}

Outros mecanismos potenciais têm sido apontados como possíveis causadores de hipoglicemias após cirurgia bariátrica, incluindo alterações no microbioma intestinal e elevação dos níveis de ácidos biliares.¹⁰

Apresentação Clínica

Para melhor clarificar a gênese da sintomatologia pós-prandial em doentes submetidos a cirurgia bariátrica, impõe-se a necessidade de distinguir dois quadros distintos: 1) síndrome de *dumping* precoce e 2) hipoglicemia pós-*bypass* gástrico, também referido historicamente como síndrome de *dumping* tardio.¹⁶ O primeiro é causado pela chegada de alimentos não digeridos ao intestino delgado com consequente transferência de fluidos do compartimento intravascular para o lúmen do intestino. Ocorre contração do volume intravascular e elevação do hematócrito com aumento da frequência cardíaca. A sintomatologia tem início poucos minutos até 1 hora após a refeição e consiste em dor abdominal, borborigmos, flatulência, náuseas, diarreia, assim como fadiga, desejo de se colocar em posição de decúbito, palpitações, *flushing*, transpiração e, raramente, síncope. Ocorre em cerca de 12% a 42% dos doentes submetidos a cirurgia bariátrica. Por outro lado, a hipoglicemia pós-cirurgia bariátrica está associada a sintomatologia entre uma a três horas após a refeição e tem início entre seis meses a três anos após a cirurgia.

Apesar de constituir uma situação clínica deveras incapacitante, a sua incidência é baixa. Dados de uma grande base de dados (*Bariatric Outcomes Longitudinal Database*), compreendendo 145 000 doentes, demonstraram uma incidência de hipoglicemia autorreferida após *bypass* gástrico de 0,1% na totalidade dos doentes e só de 0,02% nos doentes que não tomavam medicação antidiabética.¹⁷ Contudo, em outra revisão de 3082 doentes submetidos a *bypass* gástrico foi encontrada uma incidência de hipoglicemia de 0,36%.¹⁸ Mais de 95% dos relatos de hipoglicemia pós-cirurgia bariátrica ocorre em doentes submetidos a *bypass* gástrico e apenas uma minoria (2%) ocorre após *sleeve* gástrico.¹⁹ Excepcionalmente, já foi descrito após colocação de banda gástrica. Também ocorre em doentes submetidos a *switch* duodenal porém, esta técnica cirúrgica não é atualmente a preferencial no tratamento da obesidade. É de notar que há grande variabilidade na metodologia de diagnóstico utilizada nas várias publicações disponíveis, nalguns casos baseando-se apenas em questionários de sintomatologia e noutros casos com provas específicas realizadas em meio controlado. Consoante a metodologia utilizada, e incluindo doentes assintomáticos, a hipoglicemia pós-prandial pode ocorrer em até 75%²⁰ dos doentes submetidos a *bypass* gástrico. É possível que alguns doentes desenvolvam perda da percepção dos sintomas de hipoglicemia.

A sintomatologia associada a um episódio de hipoglicemia num indivíduo submetido a cirurgia bariátrica é semelhante à relatada noutros casos de hipoglicemia e pode ser dividida em dois grandes grupos: 1) autonómicos/neurogénicos (por exemplo, diaforese, tremor, palpitações, sensação de fome, ansiedade) e 2) neuroglicopénicos (fadiga, confusão, lipotímia/síncope, convulsões, coma).²¹ Considera-se habitualmente que a sintomatologia neuroglicopénica tem maior valor preditivo positivo para a pre-

sença de hipoglicemia laboratorial.¹⁶

Há poucos dados disponíveis relativamente ao atingimento que a hipoglicemia pós-prandial tem na qualidade de vida. Numa análise recente,¹⁶ 7% dos doentes sofreram episódios com perda de autocontrolo (i.e. desorientação, alterações do discurso ou perda de consciência) e 5,4% dos doentes tiveram episódios que podem ser classificados como de hipoglicemia grave. Os doentes com sintomatologia altamente sugestiva de síndrome de *dumping* registavam efeitos adversos nas escalas de qualidade de vida, ansiedade e depressão, sem diferenças entre o *dumping* precoce e tardio. Dos doentes, 2,6% tinham história de contacto com profissionais de saúde por sintomatologia associada a hipoglicemia. Um estudo demonstrou aumento da mortalidade por acidentes de viação e suicídio em doentes submetidos a *bypass* gástrico.²²

Diagnóstico

O diagnóstico é, na maioria das vezes, desafiante e requer uma história clínica detalhada e elevado nível de suspeição clínica, com particular atenção para hábitos alimentares, sintomas sugestivos de hipoglicemia e sua relação temporal com as refeições. A suspeita de hipoglicemia pós-*bypass* gástrico estabelece-se mediante a referência à sintomatologia descrita num indivíduo que tenha sido submetido a *bypass* gástrico há mais de um ano. Idealmente deve-se documentar a tríade de Whipple, que nestes doentes habitualmente ocorre no período pós-prandial tardio: 1) sintomas de hipoglicemia; 2) baixa concentração de glicose plasmática documentada em laboratório e 3) resolução dos sintomas com a administração de glicose / alimentação / resolução espontânea (5). Não há consenso relativamente ao limiar que define hipoglicemia neste período, com referência a valores entre os 45 mg/dL e os 60 mg/dL na literatura.^{23,24} Em casos que se apresentem com sintomatologia neuroglicopénica exclusivamente em jejum é necessário considerar o diagnóstico de insulínoma como mais provável. É apropriado rever cuidadosamente a história clínica, incluindo uso de fármacos de prescrição, e em particular a história de diabetes *mellitus* e o uso de fármacos antidiabéticos, achados ao exame objetivo e dados laboratoriais que possam apontar para outras etiologias. É necessário ter especial atenção à presença de outras doenças crónicas, deficiências hormonais ou doença oncológica.

Em suma, uma apresentação típica caracteriza-se por 1) início de quadro sintomático mais de um ano após a cirurgia, 2) níveis de glicose e insulina em jejum normais, 3) correlação da sintomatologia com hipoglicemia documentada laboratorialmente, na maior parte dos casos com resolução espontânea da hipoglicemia, 4) teste de provocação positivo.

No sentido de valorizar devidamente as queixas dos doentes, deve-se ter em consideração que se trata de um quadro com sintomatologia não específica, e que até 50% dos doentes submetidos a *bypass* gástrico apresentam algum tipo de redução da glicose no período pós-prandial, a maior parte dos quais sem referência a qualquer tipo de sintomas.²⁵ Apesar de importantes limitações, foram criadas escalas de sintomatologia que podem auxiliar na valorização apropriada das queixas e dos resultados laboratoriais. São de realçar o *Sigstad Dumping Score* e o *Dumping Severity Score*.²⁵

No que diz respeito à confirmação diagnóstica, a melhor estratégia não está devidamente validada. A sensibilidade e especificidade da prova de tolerância à glicose oral e da prova de refeição mista não são conhecidas. Considera-se que a utilização de monitorização da glicemia capilar não é suficientemente precisa.²⁴ Em alternativa, a utilização de monitorização contínua da glicose

intersticial (MCGI) pode ser uma medida sensível para o diagnóstico de hipoglicemia pós-*bypass* gástrico, permitindo a ingestão das refeições típicas do doente, no seu meio habitual. Num estudo recente²⁶ o valor diagnóstico da MCGI dependeu da identificação do total de excursões glicémicas anómalas e não da ocorrência de episódios de hipoglicemia bioquímica *per se*. Poderá ser utilizado como rastreio de ambulatório para identificar doentes que necessitem de avaliação laboratorial mais extensiva. Qualquer das estratégias de diagnóstico carece de sensibilidade e especificidade e de validação adequada.

Do ponto de vista de interpretação, na sequência da ingestão de uma refeição rica em hidratos de carbono, estes doentes apresentam habitualmente hiperglicemia precoce (i.e. aos 30 minutos após a refeição), seguida de hipoglicemia e posteriormente recuperação espontânea.

Três documentos de consenso relativos à avaliação da hipoglicemia em adultos,^{23,24} um dos quais especificamente no contexto de cirurgia bariátrica, concordam na utilização preferencial da prova de refeição mista (PRM) como teste de provocação para documentação laboratorial da hipoglicemia pós-cirurgia bariátrica, assim como sugerem que não seja utilizada a prova de tolerância à glicose oral (PTGO) para esse fim. Esta preferência tem por base o risco elevado de um resultado falso positivo com a PTGO e considera-se que a refeição mista constitui um estímulo mais fisiológico para a secreção de insulina. Por outro lado, é possível que as mesmas limitações surjam com a prova de refeição mista líquida, dependendo da composição da refeição utilizada. Ao optar pela realização de uma prova de refeição mista, esta deverá ser realizada após jejum noturno e preferencialmente incluir alimentos que sejam reconhecidos pelo doente como tendo relação causal com os eventos.^{24,25,27} Alguns autores consideram que metade das calorias devem ser provenientes de alimentos líquidos e a restante metade de alimentos sólidos, com cerca de 50% a 60% proveniente de hidratos de carbono.^{27,28} É possível que haja vantagem de refeições com componente líquida e sólida apesar de alguns autores considerarem que as refeições mistas líquidas provocam um perfil glicémico pós-prandial semelhante à PTGO.²⁹ Porém, as recomendações da Endocrine Society²⁴ referem a possibilidade de uso de refeições líquidas de fórmula. A PRM envolve a colheita de sangue em períodos de 30 minutos durante cinco horas, para doseamento de nível de glicose, insulina, peptídeo C e pró-insulina. Considera-se que a hipoglicemia pós-cirurgia bariátrica tem carácter hiperinsulinémico, pelo que a confirmação diagnóstica é feita com os critérios da Endocrine Society: peptídeo C > 0,6 ng/mL, insulina > 3 mcU/mL e pró-insulina > 5,0 pmol/L, apesar de glicose plasmática < 55 mg/dL. A presença de doença crónica invalida estes *cut offs*, particularmente na presença de insuficiência renal. É de considerar que, dada a semivida do peptídeo C em circulação, é possível encontrar valores superiores aos *cut offs* referidos durante uma hipoglicemia sujeita a supressão apropriada da produção e secreção de insulina. Obtendo-se hipoglicemia pode ser realizada prova de glucagon. Porém, é de notar que neste contexto ocorre frequentemente resolução espontânea da hipoglicemia.

Para exclusão de outras causas de hipoglicemia deve-se considerar o doseamento de secretagogos e anticorpos anti-insulina. Se houver suspeita clínica, principalmente com apresentação por hipoglicemia de jejum, deve-se proceder ao doseamento de cortisol, hormona de crescimento e função tiroideia, assim como considerar presença de outras doenças crónicas.

Em doentes com hipoglicemia hiperinsulinémica confirmada laboratorialmente, em jejum ou mais de cinco horas após a ingestão de refeições, deve-se proceder à realização de exame de imagem (tomografia computadorizada-TC, ressonância magnética-RM

ou ecografia transabdominal) para exclusão de insulinoma.²⁴ Há casos descritos de insulinoma com apresentação apenas por hipoglicemia pós-prandial. Mesmo que a imagem inicial seja negativa, num caso de elevada suspeita de insulinoma, pode-se proceder à realização de uma cintigrafia de receptores de somatostatina. Considera-se não apropriado o uso de ecografia endoscópica tendo em atenção que estes doentes têm alterações anatômicas do tubo digestivo. É de notar que nos casos de hipoglicemia pós-*bypass* gástrico os exames imagiológicos são habitualmente negativos mas, se o quadro clínico o justificar, pode ser necessária a realização de cateterismo seletivo pancreático com injeção de cálcio,²³ particularmente no caso de decisão por terapêutica cirúrgica.

É possível que a utilização de tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada (PET/CT) com 18F-DOPA possa ter valor diagnóstico no contexto do estudo de hipoglicemia pós-*bypass* gástrico.^{30,31} Um estudo recente demonstrou aumento difuso da captação do rádio-fármaco nos doentes com quadro sugestivo de hipoglicemia, permitindo distinguir de casos de insulinoma ou hiperplasia focal das células B. Não se objetivou correlação entre o valor de SUVmax e o nadir da glicose na PTGO.

Terapêutica Médica Nutricional

A terapêutica médica nutricional é fundamental para a prevenção e redução da frequência e gravidade dos eventos de hipoglicemia. As modificações nutricionais pretendem atenuar os picos de glicemia pós-prandial, reduzindo assim o estímulo para a secreção de insulina e subsequente risco de hipoglicemia. As refeições devem ser pequenas e várias ao longo do dia, ricas em fibras e proteínas e pobres em hidratos de carbono simples.^{18,32}

Apesar da grande variabilidade intra e interindividual, inter-diária nos picos de glicemia pós-prandial, tem sido sugerido que a restrição da ingestão de hidratos de carbono a 30 g ou menos às refeições e 15 g aos lanches reduz a frequência e gravidade das hipoglicemias.³²⁻³⁵ O tipo de hidrato de carbono afeta de modo diferente o risco de desenvolver hipoglicemia, com refeições compostas sobretudo por sacarose a associaram-se a eventos de hipoglicemia pós-prandial, enquanto que as refeições isocalóricas compostas com frutose associam-se a um pico glicémico mais baixo, menor secreção de insulina e a menor risco de hipoglicemia.³⁶ Assim, os hidratos de carbono com baixo índice glicémico, que são absorvidos mais lentamente, devem ser preferidos aos hidratos com índice glicémico elevado. Não obstante, as respostas individuais a cada alimento podem variar consideravelmente, pelo que, após o aconselhamento inicial, o plano nutricional deve ser ajustado de acordo com o perfil glicémico.

A ingestão de alimentos com gordura reduz o esvaziamento gástrico e a glicemia pós-prandial, pese embora, a magnitude deste efeito ser reduzida nos doentes submetidos a *bypass* gástrico devido à redução da bolsa gástrica. De facto, um estudo recente demonstrou que a ingestão de gordura ou proteínas antes de uma refeição mista associou-se a um aumento do tempo de trânsito intestinal, mas as excursões glicémicas não foram substancialmente afectadas.³⁷ No entanto, a ingestão de gorduras com benefício cardiovascular constitui uma fonte calórica alternativa à redução dos hidratos de carbono, sem aumentar de modo independente o risco de hipoglicemia.^{33,35} A ingestão proteica mínima, após a cirurgia bariátrica, deve ser de aproximadamente 60 g/dia e até 1,5 g/kg de peso ideal por dia ou 120 g/dia, conforme as fontes bibliográficas.^{5,38,39} A ingestão de quantidades mais elevadas, até 2,1 g/kg de peso ideal por dia devem ser individualizadas.^{5,38} O consumo excessivo de proteínas na forma líquida pode aumentar o risco de

hipoglicemia, através da estimulação da secreção de insulina, pelo que o seu consumo deve ser de aproximadamente 30 g/dia.^{35,37,38} Tal como as gorduras, as proteínas constituem uma fonte calórica alternativa à redução de hidratos de carbono e o consumo de 0,9 g/kg de peso e 2 g de gorduras por cada 3 g de hidratos de carbono resultam numa distribuição calórica de ~30% provenientes de hidratos de carbono, 45% - 50% provenientes de gordura e 20% - 25% provenientes de proteínas.³⁵ Não obstante, estas proporções são apenas uma referência e devem ser ajustadas ao peso e à resposta glicémica ao plano inicial.

Devem ser promovidas estratégias que atrasem a passagem dos nutrientes para o intestino, a absorção de glicose, a estimulação da secreção da insulina e o subsequente risco de hipoglicemia.⁴⁰ Assim, a ingestão de água ou bebidas hipocalóricas (não-carbonadas e sem cafeína) deve ser feita pelo menos 30 a 60 minutos antes ou depois da refeição e, por outro lado, as refeições devem ser realizadas lentamente, ao longo de 30 a 60 minutos, com ingestão de pequenas quantidades de alimentos que devem ser mastigados completamente.^{7,35}

Recomenda-se a ingestão de uma refeição ou lanche a cada 3-4 horas, respeitando os princípios acima referidos e evitando o consumo de cafeína e álcool.^{35,41} O consumo de micronutrientes e outras recomendações nutricionais, que vão além do âmbito do presente documento podem ser encontradas nas recomendações publicadas pelas várias sociedades internacionais.^{5,38,39,42}

Terapêutica Médica Farmacológica

Quando as medidas dietéticas não são suficientes para minimizar ou eliminar a ocorrência de hipoglicemias, existem várias opções medicamentosas às quais podemos recorrer. A evidência da sua eficácia decorre da descrição de casos isolados e de pequenas séries de doentes com hipoglicemia hiperinsulinémica pós-cirurgia bariátrica.²³

De seguida, faz-se breve referência a cada uma destas opções.

Inibidores da α -glucosidase

- Princípio ativo: acarbose
- Mecanismo de ação: atrasa a digestão e a absorção de hidratos de carbono, reduzindo o pico glicémico e a consequente resposta insulínica pós-prandial
- Dose: 100 a 300 mg/dia.²³ Sugerido iniciar com 25 mg/dia e aumentar gradualmente, 25 mg/semana.⁴³
- Efeitos laterais: flatulência, diarreia, dor abdominal. Ocorrem em ~20% dos doentes, levando frequentemente à descontinuação.⁴³

Inibidores dos canais de cálcio

- Princípio ativo: verapamilo,⁴³ nifedipina,^{22,43} diltiazem⁴⁴
- Mecanismo de ação: inibe a libertação de insulina^{43,45}
- Dose:
 - Verapamilo – 80 mg 2 vezes/dia⁴⁴
 - Nifedipina – 30 mg/dia²³
- Efeitos laterais: hipotensão, edema⁴⁶

Análogos da somatostatina de longa duração de acção

- Princípio ativo: ex. octreótido^{23,43,44}
- Mecanismo de ação: reduz níveis de GLP-1 e inibe a libertação de insulina^{43,47}
- Dose: 100 μ g, 2 vezes/dia⁴⁴
- Efeitos laterais: diarreia, dor abdominal, litíase biliar (menos frequentemente)

Agonista dos canais de potássio ATP-dependentes das células β

- Princípio ativo: diazóxido
- Mecanismo de ação: ativa os canais de potássio ATP-dependentes e diminui a abertura dos canais de cálcio, reduzindo a libertação de insulina⁴³
- Dose: 50 mg, 2 vezes/dia⁴⁴
- Efeitos laterais: retenção de líquidos (edemas), hipotensão, hirsutismo⁴³

Foi sugerida a introdução farmacológica sequencial, iniciando-se com acarbose, seguida de antagonistas dos canais de cálcio e ocreótidio ou diazóxido, ou ambos.⁴³

Os antagonistas dos recetores de GLP-1 mostraram ser eficazes e são uma classe promissora para o tratamento médico a longo prazo, embora ainda em contexto de investigação.²³

O tratamento farmacológico mostrou conseguir uma redução significativa dos episódios de hipoglicemia e da sua gravidade, especialmente nos casos ligeiros a moderados.⁴⁴ Os resultados são variáveis, mas o tratamento farmacológico deve ser tentado antes de se ponderar uma intervenção cirúrgica.²³ A monitorização contínua da glicose intersticial já foi proposta como adjuvante terapêutico neste contexto.⁴³

Terapêutica Cirúrgica

A maioria dos casos de hipoglicemias após cirurgia bariátrica respondem ao tratamento nutricional e/ou farmacológico. As opções cirúrgicas poderão ser consideradas nos casos mais graves, em que as intervenções anteriores falharam e os doentes continuam a ter sintomas neuroglicopénicos significativos. Obviamente que o tratamento cirúrgico tem várias implicações (risco anestésico, complicações cirúrgicas, reganho de peso corporal, agravamento de comorbilidades associadas à obesidade, entre outras) e a taxa de sucesso de tratamento das hipoglicemias não é garantida, sendo uma opção terapêutica de última linha.^{43,48} A abordagem destas situações deve ser multidisciplinar com nutricionistas, endocrinologistas e cirurgiões.

As opções cirúrgicas no sentido de tratar as hipoglicemias após *bypass* gástrico em Y de Roux incluem:

1. Colocação de tubo de gastrostomia no remanescente de estômago. A alimentação entérica através da gastrostomia proporciona picos menos acentuados de glicemia pós-prandial, níveis mais baixos de insulina, de GLP-1 e de GIP, em comparação com a alimentação oral.^{23,46,48,49} Esta é uma solução temporária, por vezes utilizada antes de uma cirurgia mais agressiva.¹⁹
2. Restrição da bolsa gástrica com anel ou banda ajustável.^{44,48}
3. Reversão do *bypass* gástrico para a “anatomia normal”, com ou sem conversão em gastrectomia vertical. Esta última técnica cirúrgica terá a vantagem de prevenir o reganho de peso, contudo o risco de complicações cirúrgicas e de refluxo gastroesofágico é maior.^{23,44,48,50}
4. Ressecção pancreática distal, subtotal ou total.⁴⁸ Esta é uma abordagem bastante agressiva, com grande morbidade associada e a sua eficácia no tratamento das hipoglicemias não é garantida.^{23,40} As ressecções mais extensas poderão ser mais eficazes, contudo estão associadas a maior risco de desenvolver diabetes *mellitus* e disfunção pancreática exócrina.⁴⁸ De acordo com alguns autores, identificar as áreas pancreáticas responsáveis pelo hiperinsulinismo, através de testes de estimulação com cálcio e cateterização arterial seletiva, poderá permitir a realização de ressecções menos extensas.⁴³

Segundo a revisão de Mala e colaboradores, os sintomas de hipoglicemia ficaram resolvidos em 9 dos 11 (82%) doentes submetidos a ressecção pancreática, 13 dos 17 (76%) doentes após reversão do *bypass* gástrico e 9 dos 11 (82%) doentes em que foi efetuada restrição da bolsa gástrica.⁴⁸ Na revisão realizada por van Beek e colaboradores em 2016, dos doentes reintervencionados cirurgicamente por hipoglicemias graves após *bypass* gástrico em Y de Roux, 24 % tinham sido submetidos a reversão do *bypass*, 9% a restrição da bolsa gástrica e 67% a ressecção pancreática.⁴⁰ Alguns doentes fizeram mais do que um procedimento.⁴⁰ Não há estudos que comparem a eficácia de uns procedimentos em relação aos outros, mas as ressecções pancreáticas parecem ser as que menos demonstraram eficácia no tratamento das hipoglicemias após *bypass* gástrico.⁴⁰

Nota: O documento foi promovido pela Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade com vista à uniformização e otimização dos cuidados clínicos associados à cirurgia bariátrica. Apesar do reforço do investimento para investigação nesta área, com cada vez mais evidência disponível, estão disponíveis poucos trabalhos de revisão ou normas de orientação. Com este trabalho pretende-se sumariar a evidência disponível e apresentar as linhas de orientação gerais para o diagnóstico e tratamento da hipoglicemia após cirurgia bariátrica.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse: Nenhum na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Referências

1. Limm SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
2. World Health Organization. Obesity and Overweight. Fact Sheet. [Acedido a 30.06.2018] Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Gaio V, Antunes L, Namorado S, Barreto M, Gil A, Kyslaya I, et al. Prevalence of overweight and obesity in Portugal: Results from the First Portuguese Health Examination Survey (INSEF 2015). *INSEF Research Group. Obes Res Clin Pract*. 2018;12:40-50. doi: 10.1016/j.orcp.2017.08.002.
4. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2014;351:2683-93. doi: 10.1056/NEJMoa035622.
5. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract*. 2013;19:337-2. doi: 10.4158/EP12437.GL.
6. Toft-Nielsen M, Madsbad S, Holst JJ. Exaggerated secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) could cause reactive hypoglycaemia. *Diabetologia*. 1998;41:1180-6.
7. Gebhard B, Holst JJ, Biegelmayer C, Miholic J. Postprandial GLP-1, norepinephrine, and reactive hypoglycemia in dumping syndrome. *Dig Dis Sci*. 2001;46:1915-23.
8. Miholic J, Orskov C, Holst JJ, Kotzerke J, Meyer HJ. Emptying of the gastric substitute, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and reactive hypoglycemia after total gastrectomy. *Dig Dis Sci*. 1991; 36: 1361-70.

9. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med.* 2005; 353: 249-54.
10. Patti ME, Goldfine AB. Hypoglycemia after gastric bypass: the dark side of GLP-1. *Gastroenterology.* 2014; 146: 605-8. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.038.
11. Rabiee A, Magruder JT, Salas-Carrillo R, Carlson O, Egan JM, Askin FB, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: Unraveling the role of gut hormonal and pancreatic endocrine dysfunction. *J Surg Res.* 2011; 167:199-205. doi: 10.1016/j.jss.2010.09.047.
12. Cui Y, Elahi D, Andersen DK. Advances in the etiology and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15:1879-88. doi: 10.1007/s11605-011-1585-8.
13. Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans. *Diabetes.* 2011; 60: 2308-14. doi: 10.2337/db11-0203.
14. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Altered islet function and insulin clearance cause hyperinsulinemia in gastric bypass patients with symptoms of postprandial hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:2008-17. doi: 10.1210/jc.2013-2686.
15. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology.* 2014; 146:669-80. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.044.
16. Emous M, Wolffenbuttel BHR, Totté E, van Beek AP. The short to mid-term symptom prevalence of Dumping syndrome after primary gastric-bypass surgery and its impact on health-related quality of life. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:1489-500. doi: 10.1016/j.soard.2017.04.028.
17. Sarwar H, Chapman WH 3rd, Pender JR, Ivanescu A, Drake AJ 3rd, Pories WJ, et al. Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: the BOLD experience. *Obes Surg.* 2014;24:1120-4. doi: 10.1007/s11695-014-1260-8.
18. Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, Redmond JB, Slusarek B, Swan T, et al. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4:492-9. doi: 10.1016/j.soard.2008.05.005.
19. Michaels A, Mehaffey JH, French WB, Schirmer BD, Kirby JL, Hallowell PT. Hypoglycemia following bariatric surgery: our 31-year-experience. *Obes Surg.* 2017 ;27:3118-23. doi: 10.1007/s11695-017-2734-2.
20. Kefurt R, Langer FB, Schindler K, Shakeri-Leidenmühler S, Ludvik B, Prager G. Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11:564-75. doi: 10.1016/j.soard.2014.11.003.
21. Kirby JL, O'Donnell K. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery. *Pract Gastroenterol.* 2016;152:22-7.
22. Adams T, Gress R, Smith S, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007; 357:753-61.
23. Eisenberg D, Azagury DE, Ghiassi S, Grover BT, Kim JJ. ASMBS Position Statement on Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:371-8. doi: 10.1016/j.soard.2016.12.005.
24. Cryer P, Axelrod L, Grossman A, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709-28. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
25. Emous M, Ubels FL, van Beek AP. Diagnostic tools for post-gastric bypass hypoglycaemia. *Obes Rev.* 2015;16:843-56. doi: 10.1111/obr.12307.
26. Halperin F, Patti ME, Skow M, Bajwa M, Goldfine AB. Continuous glucose monitoring for evaluation of glycemic excursions after gastric bypass. *J Obes.* 2011;2011:869536. doi: 10.1155/2011/869536.
27. Guerci B, Kuhn JM, Larger E, Reznik Y ; French Endocrine Society. Hypoglycaemia in adults: When should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Ann Endocrinol.* 2013;74:168-73. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.002.
28. Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab.* 2000;26:3337-51.
29. Singh E, Vella A. Hypoglycemia after gastric bypass surgery. *Diabetes Spectr.* 2012;25:217-21.
30. van Beek A, Heide L, van Ginkel B, Slart RH, van der Horst-Schrivers AN, Boellaard R, et al. Pancreatic uptake by 18F-FDOPA PET/CT in patients with hypoglycaemia after gastric bypass surgery compared with controls with or without carbidopa pretreatment. *Clin Nucl Med.* 2017;42:163-8. doi: 10.1097/RLU.0000000000001496.
31. Kauhanen S, Seppanen M, Minn H, Gullichsen R, Salonen A, Alanen K, et al. Fluorine-18-L-Dihydroxyphenylalanine (17F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or B-Cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1237-44. doi: 10.1210/jc.2006-1479.
32. Botros N, Rijnaarts I, Brandts H, Bleumink G, Janssen I, de Boer H. Effect of carbohydrate restriction in patients with hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2014;24:1850-5. doi: 10.1007/s11695-014-1319-6.
33. Hanaire H, Bertrand M, Guerci B, Anduze Y, Guillaume E, Ritz P. High glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring after surgical treatment of obesity by gastric bypass. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13:625-30. doi: 10.1089/dia.2010.0203.
34. van Meijeren J, Timmer I, Brandts H, Janssen I, Boer H. Evaluation of carbohydrate restriction as primary treatment for post-gastric bypass hypoglycemia. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:404-10. doi: 10.1016/j.soard.2016.11.004.
35. Suhl E, Anderson-Haynes SE, Mulla C, Patti ME. Medical nutrition therapy for post-bariatric hypoglycemia: practical insights. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:888-96. doi: 10.1016/j.soard.2017.01.025.
36. Bantle AE, Wang Q, Bantle JP. Post-gastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia: fructose is a carbohydrate which can be safely consumed. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3097-102. doi: 10.1210/jc.2015-1283.
37. Nguyen NQ, Debreceni TL, Burgstad CM, Neo M, Bellon M, Wishart JM, et al. Effects of fat and protein preloads on pouch emptying, intestinal transit, glycaemia, gut hormones, glucose absorption, blood pressure and gastrointestinal symptoms after roux-en-y gastric bypass. *Obes Surg.* 2016;26:77-84. doi: 10.1007/s11695-015-1722-7.
38. Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts.* 2017;10:597-632. doi: 10.1159/000481825.
39. 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;95:4823-43. doi: 10.1210/jc.2009-2128.
40. van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev.* 2017;18:68-85. doi: 10.1111/obr.12467.
41. Zaharieva DP, Riddell MC. Caffeine and glucose homeostasis during rest and exercise in diabetes mellitus. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38:813-22. doi: 10.1139/apnm-2012-0471.
42. Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:727-41. doi: 10.1016/j.soard.2016.12.018.
43. Millstein R, Lawler HM. Hypoglycemia after gastric bypass: An emerging complication. *Cleve Clin J Med.* 2017;84:319-28. doi: 10.3949/ccjm.84a.16064.
44. Malik S, Mitchell JE, Steffen K, Engel S, Wiisanen R, Garcia L, et al. Recognition and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract.* 2016;10:1-14. doi: 10.1016/j.orcp.2015.07.003.
45. Szollosi A, Nenquin M, Henquin JC. Pharmacological stimulation and inhibition of insulin secretion in mouse islets lacking ATP-sensitive K⁺ channels. *Br J Pharmacol.* 2010;159:669-77. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00588.x.
46. Kassem MA, Durda MA, Stoicea N, Cavus O, Sahin L, Rogers B. The impact of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus and the management of hypoglycemic events. *Front Endocrinol.* 2017;8:37. doi: 10.3389/fendo.2017.00037.
47. Myint KS, Greenfield JR, Farooqi IS, Henning E, Holst JJ, Finan N. Prolonged successful therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia after gastric bypass: the pathophysiological role of GLP1 and its response to a somatostatin analogue. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:951-5. doi: 10.1530/EJE-11-1065.
48. Mala T. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgical treatment. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10:1220-5. doi: 10.1016/j.soard.2014.01.010.
49. McLaughlin T, Peck M, Holst J, Deacon C. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1851-5. doi: 10.1210/jc.2009-1628.
50. Vilallonga R, van de Vrande S, Himpens J. Laparoscopic reversal of Roux-en-Y gastric bypass into normal anatomy with or without sleeve gastrectomy. *Surg Endosc.* 2013;27:4640-8. doi: 10.1007/s00464-013-3087-0.