

# HIPOGLICEMIA APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA: DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA À PRÁTICA CLÍNICA

## POST-BARIATRIC HYPOGLYCAEMIA: FROM SCIENTIFIC EVIDENCE TO CLINICAL PRACTICE

 CAROLINA B. LOBATO<sup>1-3</sup>,  MARIANA P. MONTEIRO<sup>1, 2</sup>,  MARTA GUIMARÃES<sup>1, 2, 4</sup>

<sup>1</sup> Endocrine and Metabolic Research, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>2</sup> Departamento de Anatomia, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>3</sup> Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

<sup>4</sup> Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

### RESUMO

A abordagem ao doente com apresentação clínica compatível com hipoglicemia pós-cirurgia bariátrica (HPB) é um desafio clínico com que se depararam os cirurgiões, endocrinologistas, nutricionistas e médicos de família que acompanham estes doentes. Colocar este diagnóstico diferencial como hipótese implica um elevado grau de suspeição dado que a clínica é altamente inespecífica e sobreponível à da síndrome de dumping, muito prevalente nesta população. A relação das hipoglicemias com a ingestão alimentar dificulta também a sua documentação analítica. A sua etiologia é mal-esclarecida e aparentemente multifatorial, o que limita a possibilidade de abordagem terapêutica dirigida. Com a presente revisão, pretendemos compilar a melhor evidência disponível sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da HPB e propor um algoritmo para a investigação diagnóstica e abordagem terapêutica destes doentes, com aplicabilidade nos cuidados de saúde primários e em contexto hospitalar.

**Palavras chave:** *cirurgia bariátrica, obesidade, distúrbios do metabolismo da glicose, hipoglicemia.*

### ABSTRACT

Approaching the patient presenting symptoms compatible with post-bariatric hypoglycaemia (PBH) is a major clinical challenge for surgeons, endocrinologists, nutritionists, and primary care physicians. Raising the hypothesis of PBH as differential diagnosis requires a high degree of suspicion, since patient clinical features at presentation are highly unspecific and overlap with those of dumping syndrome, which is highly prevalent in this population. The temporal relationship between food intake and hypoglycaemia poses an additional challenge for laboratorial documentation. PBH aetiology is poorly understood and appears to be multifactorial, which limits the possibility of targeting treatment interventions. By means of this review, we aim to summarize the best evidence available regarding PBH pathophysiology, diagnosis and treatment. A diagnosis and therapeutic algorithm for patient approach, easy to implement at both primary care and tertiary hospitalary centres settings is herein proposed.

**Palavras-chave (MeSH):** *Bariatric Surgery, Obesity, Glucose Metabolism Disorders, Hypoglycemia.*



## INTRODUÇÃO

Há menos de um ano, sendo a obesidade reconhecida como doença, seria unânime aclamar considerá-la a pandemia do século XXI. No entanto, com o aparecimento do SARS-CoV2 e reemergência das doenças infecciosas, este problema de saúde pública parece ter passado para segundo plano, sem ser, no entanto, menos meritório dos esforços da comunidade científica. A obesidade tem consequências multissistêmicas e está comprovada a sua relação causal direta com várias comorbidades metabólicas, mecânicas e mentais<sup>1</sup>. Dados da OCDE revelam que a obesidade causa uma redução média de esperança de vida de 2,7 anos e também que 67,6% da população portuguesa com mais de 15 anos de idade padece de obesidade ou excesso de peso<sup>2</sup>.

Várias sociedades científicas internacionais recomendam a cirurgia bariátrica para o tratamento da obesidade grau II em doentes com comorbidades e para o tratamento de obesidade grau III mesmo em indivíduos sem distúrbios associados<sup>3</sup>.

A hipoglicemia pós-cirurgia bariátrica (HPB) é uma complicação rara e tardia, que ocorre após diversos tipos de procedimentos bariátricos<sup>4</sup>. Com a crescente popularidade e número de intervenções bariátricas realizadas à escala mundial, a HPB afeta um número cada vez mais significativo de doentes, com impacto negativo na sua qualidade de vida e saúde global<sup>5</sup>.

Sendo uma área de conhecimento em permanente atualização, a abordagem da HPB, desde o diagnóstico ao tratamento é empírica, desafiante e, sobretudo, nem sempre satisfatória face às abordagens terapêuticas atualmente disponíveis.

Com a presente revisão, pretendemos compilar a melhor evidência disponível relativamente à fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da HPB e propor um algoritmo para a investigação diagnóstica e abordagem terapêutica de doentes com clínica compatível com HPB, aplicável nos cuidados de saúde primários e em contexto hospitalar.

## MÉTODOS

Para elaborar a presente revisão da literatura referente à hipoglicemia após cirurgia bariátrica, foi conduzida uma pesquisa na PubMed de todos os artigos em inglês indexados à MEDLINE até janeiro de 2021.

Os termos de pesquisa foram organizados usando operadores de Booleano como de seguida enumerado: (*hypoglycemia OR hypoglycaemia*) AND (*post-bariatric OR bariatric surgery OR gastric bypass OR RYGB OR sleeve gastrectomy*). Foram incluídos artigos originais e artigos de revisão que traduzissem tentativas de consenso das entidades de referência na área. Como os estudos atualmente disponíveis referentes às opções terapêuticas para a HPB traduzem maioritariamente estudos piloto ou de prova de conceito, não foi usado o número de participantes como critério de exclusão.

A seleção de artigos e elaboração da presente revisão foi conduzida por uma equipa multidisciplinar com mais de 17 anos de experiência no tratamento cirúrgico de obesidade, desde o pré-operatório, à intervenção cirúrgica e seguimento no pós-operatório precoce e tardio. Esta população tem sido alvo de múltiplos estudos clínicos e translacionais da equipa, que soma já mais de 15 publicações originais entre as quais 4 com foco particular em hipoglicemia após cirurgia bariátrica.

## DEFINIÇÃO

Estabelecer o que se enquadra na HPB é o primeiro grande obstáculo à abordagem clínica. A HPB caracteriza-se pela ocorrência de episódios de hipoglicemia na fase pós-prandial tardia, com um atraso em relação à refeição geralmente de 2 a 4 horas, podendo ser mais precoce (a partir de uma hora após a ingestão) ou mais tardia (até 6 horas após a refeição)<sup>4</sup>. Em todo o caso, a ocorrência de hipoglicemia em jejum ou mesmo após a prova de jejum prolongado em contexto de HPB é



improvável e obriga à investigação diagnóstica para exclusão de outras entidades passíveis de causar esta clínica, nomeadamente tumores neuroendócrinos pancreáticos ou gastrointestinais ou fármacos com potencial hipoglicemiante, em particular sulfonilureias ou insulina<sup>4, 6, 7</sup>.

A maioria dos relatos sintomáticos iniciam-se apenas anos após a intervenção cirúrgica<sup>7</sup>. A sintomatologia associada a eventos de HPB é altamente inespecífica e caracteristicamente atribuída a hipoglicemia. Os sintomas autonómicos, como tremor, palpitações, ansiedade, diaforese, sensação de fome e até parestesias, predominam em eventos de glicose baixa entre 55-60 mg/dL. Abaixo destes valores, os sintomas neuroglicopénicos são dominantes, tais como fraqueza, alterações do discurso, estados confusionais e/ou convulsivos e alterações do estado de consciência<sup>4</sup>.

Classicamente, o diagnóstico de hipoglicemia implica a presença da Tríade de Whipple, nomeadamente ocorrência de sintomas compatíveis com hipoglicemia, documentação de níveis baixos de glicose plasmática (<70mg/dL) e resolução da sintomatologia com a correção da glicemia para valores normais<sup>4</sup>. No entanto, há hoje evidência, muito graças ao uso crescente de sistemas de monitorização contínua de glicose, que valores de glicemia muito baixos *per si* deverão ser reconhecidos como hipoglicemias pelo potencial risco para a vida do doente e terceiros, independentemente de serem acompanhados ou não por sintomatologia<sup>4, 5</sup>, na medida em que hipoglicemias graves podem cursar com estados confusionais e a recorrência de eventos hipoglicémicos mitiga as suas manifestações clínicas a longo prazo, fenómeno largamente estudado em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1.

Foi no seguimento desta linha de pensamento que as várias entidades internacionais acordaram critérios atualizados para o diagnóstico de hipoglicemia. São considerados eventos hipoglicémicos valores de glicose plasmática inferiores a 70mg/dL quando acompanhados por sintomatologia sugestiva (hipoglicemia nível 1, valor de alerta), inferiores

a 54 mg/dL sem que seja necessária a presença de sintomas para o diagnóstico (hipoglicemia nível 2, hipoglicemia clinicamente significativa) e ainda valores de glicose inferiores a 70mg/dL quando associados a alterações do estado de consciência com necessidade de intervenção de terceiros para recuperação (hipoglicemia nível 3, hipoglicemia severa)<sup>8</sup>. Por sua vez, quando considerados dados de monitorização contínua de glicose (CGM), para excluir o diagnóstico de hipoglicemia é proposto que as percentagens alvo de tempo relativo abaixo de 70 e 54 mg/dL sejam inferiores a 4% e 1%, respetivamente<sup>9</sup>.

Estas definições de consenso já foram aplicadas em diversos estudos centrados em HPB, com resultados promissores e concordantes entre vários estudos<sup>10, 11</sup>.

## ETIOLOGIA

A fisiopatologia da HPB permanece controversa. As várias hipóteses etiológicas convergem no hiperinsulinismo pós-prandial como fator pivot para a ocorrência de HPB. A fisiopatologia da hiperinsulinemia observada é provavelmente multifatorial e permanece temática de discussão e discórdia na comunidade científica, sem perspectiva de consenso num horizonte próximo.

A maioria das hipóteses etiológicas focam-se no sistema entero-endócrino e condicionantes anatómicas.

O esvaziamento gástrico acelerado, proporcionado pela dismotilidade gástrica observado após a maioria das intervenções bariátricas, deverá constituir o estímulo primordial à hiperinsulinemia, ao promover a hipersecreção de hormonas incretinas, em particular de *glucagon like peptide 1* (GLP-1)<sup>12</sup>. Sabemos também que refeições sólidas ou pastosas, por oposição a refeições líquidas, são menos propícias a provocar hipoglicemia, por estarem associadas a um maior tempo de trânsito gástrico<sup>13</sup>. No entanto, há também evidência no sentido



oposto que sugere que a velocidade de esvaziamento gástrico não influencia a hipersecreção de GLP-1<sup>14</sup>.

A composição nutricional de uma refeição é determinante para a ocorrência de HPB. Alimentos processados ou refeições ricas em açúcares simples são rapidamente absorvidas ao nível do intestino delgado e causam uma rápida e pronunciada elevação da glicemia e, por sua vez, tal constitui um potente estímulo à secreção de insulina pela célula beta pancreática. Pelo contrário, estímulos alimentares com uma composição nutricional relativa com teor superior em proteínas parece evitar a ocorrência de HPB em doentes com história prévia, sem que, no entanto, seja modificada a excursão de GLP-1, a atividade da célula beta ou a *clearance* de insulina<sup>15</sup>.

O papel do glucagon, classicamente considerado uma hormona produzida em exclusivo pelas células alfa pancreáticas, mais recentemente foi identificado como podendo ter uma origem no trato gastrointestinal, e ter um papel complexo na fisiopatologia da HPB. A deteção mais tardia de uma excursão de glucagon a par da excursão insulínica culminando em hipoglicemia levantou a hipótese da secreção pós-prandial de glucagon ser fator de risco para a HPB<sup>11</sup>. Contrariamente, o nosso grupo observou que uma elevação muito precoce dos níveis de glucagon após a refeição é um fator protetor da ocorrência de HPB<sup>16</sup>.

Outra hipótese menos explorada é a possibilidade de ocorrer diminuição da secreção de um fator anti-incretina, ainda não identificado, após a manipulação anatómica do trato gastrointestinal obtida através da cirurgia bariátrica<sup>17</sup>. Em paralelo, a hipótese de expansão de células beta pancreáticas com a nesidioblastose como causa presumida para HPB serviu de fundamentação para a realização de pancreatectomias parciais nestes doentes, prática que demonstrou ser ineficaz, sendo uma abordagem terapêutica atualmente desencorajada<sup>18</sup>.

Epidemiologicamente, a HPB ocorre com maior frequência após a cirurgia bypass gástrico em Y de Roux (BGYR), um procedimento misto que alia

um componente restritivo com um componente hipoabsortivo. A maior prevalência de HPB associada ao BGYR deve-se não só à popularidade e número de procedimentos realizados à escala mundial, mas também às alterações anatomo-fisiológicas introduzidas pela cirurgia, considerado o que já é conhecido sobre a etiologia da hipoglicemia neste contexto. No BGYR, destaca-se a alteração da motilidade gástrica, nomeadamente a perda do controlo do esvaziamento gástrico pela falta da contratilidade pilórica, com a exclusão do antro e piloro do tubo digestivo e resultante num trânsito gastrointestinal acelerado e chegada de um quimo menos processado ao intestino delgado. Por sua vez, com a exclusão quase total do jejuno do circuito entérico gástrico, o quimo hiperosmolar hiperestimula diretamente as células enteroendócrinas ileais com consequente hipersecreção de hormonas incretinas, em particular de GLP-1, o que contribui para a hipersecreção de insulina em resposta à refeição e, em última análise, propicia os eventos de HPB.

No entanto, a HPB não ocorre em exclusivo após procedimentos mistos, sendo também reportada após intervenções restritivas, tais como a gastrectomia vertical, na qual a motilidade gástrica é parcialmente preservada e não há rearranjo gastrointestinal; e ainda após outras intervenções cirúrgicas gastrointestinais sem enquadramento na cirurgia bariátrica, nomeadamente da vagotomia troncular, associada a dismotilidade gástrica marcada; funduplicatura de Nissen<sup>19</sup>, para tratamento de refluxo gastroesofágico e até mesmo após esofagectomia com reconstrução gástrica e piloroplastia, para tratamento de carcinoma do esófago<sup>14</sup>.

## ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

A prevalência da HPB permanece desconhecida, em grande parte porque, até ao momento, não há consenso quanto aos critérios a utilizar para o seu diagnóstico. Acresce o caráter inespecífico do



quadro clínico à apresentação inaugural, o que dificulta o diagnóstico diferencial.

O diagnóstico de HPB deverá ser um diagnóstico de exclusão, na medida em que, apesar de ser a causa mais provável para a hipoglicemia em doentes previamente submetidos a cirurgia gastrointestinal, outras causas que requerem tratamento dirigido poderão estar presentes. Entre as mais relevantes, destacam-se o uso de fármacos com potencial hipoglicemiante (insulina e sulfonilureias mas também salicilatos, beta-bloqueadores ou quinolonas), tumores neuroendócrinos pancreáticos ou gastrointestinais secretores, insuficiência suprarrenal e hipotireoidismo, entre outros<sup>6, 20</sup>.

A síndrome de dumping precoce, por ser muito frequente na população bariátrica, é o diagnóstico diferencial mais importante a considerar. A síndrome de dumping precoce tem em comum com a PBH manifestar-se igualmente no período pós-prandial, com sintomatologia semelhante embora com início mais breve, geralmente na primeira hora após a refeição, e com predomínio de sintomas gastrointestinais e vasomotores, nomeadamente dor abdominal, náuseas, diarreia, palpitações, hipotensão e hipersudorese<sup>21</sup>.

A definição da HPB e da síndrome de dumping tardia enquanto entidades distintas é alvo de grande controvérsia e de ativa discussão na comunidade científica, dado o predomínio de eventos hipoglicémicos na HPB no período pós-prandial, à semelhança da síndrome dumping. A variável suscetibilidade interindividual e o atraso em relação à cirurgia na instalação da HPB são apontados como fatores diferenciadores entre as duas entidades<sup>21, 22</sup>.

No que respeita a critérios de diagnóstico de HPB, existem várias propostas discordantes entre si e sustentadas em evidência pouco representativa<sup>4, 21</sup>. A prevalência de HPB quando o diagnóstico apenas tem por base os registos de admissão hospitalar auferem a ordem de 0.2%<sup>7</sup> e 0.47%<sup>23</sup>, valores que provavelmente subestimam esta entidade clínica,

na medida em que a maioria dos doentes com hipoglicemias não carecem de assistência hospitalar.

O diagnóstico da HPB tendo por base o relato de sintomas também já foi tentado. Esta abordagem tem como potencial vantagem permitir o diagnóstico num momento temporal diferente do evento agudo, uma vez que geralmente a hipoglicemia já foi resolvida quando o doente é observado. Existem vários questionários, no entanto nenhum está formalmente validado, disponível em português e dada a demonstrada baixa acuidade diagnóstica e consequente risco de sobrestimar a incidência de HPB, a sua utilização isolada não é recomendada<sup>21, 24</sup>.

Dado o caráter pós-prandial dos eventos hipoglicémicos, o uso de provas de provocação como ferramenta diagnóstica em doentes com clínica compatível com HPB tem como objetivo estudar a resposta à ingestão alimentar em condições controladas<sup>4, 21</sup>.

O uso de provas de tolerância à glicose oral (PTGO), contemplada nos algoritmos para diagnóstico de diabetes mellitus e também como teste de rastreio de diabetes gestacional, têm a vantagem permitir alcançar resultados comparáveis entre os diversos centros. No entanto, uma vez que o estímulo alimentar se limita a açúcares simples, a probabilidade de provocar uma síndrome de dumping precoce com uma resposta hiperinsulinémica subsequente é muito elevada, falhando a PTGO em replicar a dieta mista praticada pelos doentes em ambulatório. Assim, apesar do seu elevado valor preditivo negativo para o diagnóstico de HPB, a PTGO causa um mal estar significativo a estes doentes e auferem incidências de hipoglicemia reativas superiores a 70%, sendo inespecífica para o diagnóstico de HPB<sup>25</sup>.

Por outro lado, as provas de provocação com refeição mista, mais equilibradas do ponto de vista de composição de macronutrientes, aproximam-se do estímulo alimentar fisiológico. A ausência de padronização das refeições mistas utilizadas como estímulo, quer do ponto de vista nutricional, mas





também quanto à textura e ao volume dificulta a comparação de resultados entre os vários protocolos implementados. As taxas de hipoglicemia reativas reportadas são inferiores às reportadas em PTGO, chegando, no entanto, aos 50%. Acresce que, quando realizadas em indivíduos submetidos a BGYR com queixas compatíveis com HPB e assintomáticos, as taxas de hipoglicemia reativa observadas são semelhantes nas duas populações, ficando assim o seu valor diagnóstico em questão<sup>16</sup>.

Por fim, os sistemas de monitorização contínua de glicose têm surgido como ferramenta emergente no auxílio ao diagnóstico de HPB. Ao permitirem o registo de valores de glicose intersticial durante 7-14 dias, é possível aferir se a clínica reportada pelo doente se associa ou não a valores de glicose baixos e, assim, estabelecer o diagnóstico de HPB. No entanto, poderão existir limitações económicas no acesso a estes sistemas e dificuldade na gestão do grande volume de informação gerado pelo sistema. Ainda assim, algumas medidas sumárias, como o intervalo de tempo abaixo de 54mg/dL de glicose ou o risco de hipoglicemia ajustado (LBGI<sub>IFGM</sub>GT) com valores de corte de 1% e 4.6, respetivamente, já foram validadas para diagnóstico de HPB<sup>4, 10, 26</sup>.

## TRATAMENTO

As opções terapêuticas para doentes com HPB atualmente disponíveis são escassas, altamente empíricas e carecem de fundamentação científica sólida<sup>22</sup>. Se parece haver um consenso sobre a relevância do aconselhamento dietético para melhorar a clínica apresentada pelos doentes com HPB, já as intervenções farmacológicas estão envoltas em grande controvérsia<sup>4</sup>.

A identificação de alimentos críticos para o desenvolvimento de eventos hipoglicémicos reativos é chave no tratamento da HPB. Os sistemas *flash* de monitorização de glicose facilitam esta aprendizagem ao disponibilizarem valores de glicose intersticial em tempo real, propiciando a

autogestão dos hábitos alimentares, para evicção da hipoglicemia e melhoria da sintomatologia, com um impacto clínico significativo *per si*<sup>10</sup>.

Refeições com menor teor proteico e maior quantidade de açúcares são mais propícias de desencadear sintomatologia compatível com HPB<sup>27</sup>. Na mesma linha e contrariamente ao preconizado para o tratamento da hipoglicemia iatrogénica em indivíduos com diabetes, os doentes com HPB devem ser desencorajados a corrigir as hipoglicemias com açúcares de absorção rápida ou alimentos de elevado índice glicémico, sob risco de potenciarem nova hipersecreção de insulina e conseqüente recidiva da hipoglicemia. Pelo contrário, deverá ser feita uma educação no sentido de promover a ingestão de alimentos de baixo índice glicémico, ricos em proteínas e/ou lípidos. A evicção da ingestão de líquidos com a refeição ou nos 30 minutos subsequentes é também fundamental na gestão da HPB, a que acrescem a recomendação de abstenção da ingestão de álcool e cafeína<sup>28</sup>.

Se esta abordagem terapêutica se revelar insuficiente ou insatisfatória, algumas opções farmacológicas foram já testadas em ensaios clínicos num pequeno número de doentes com graus de eficácia variáveis e até contraditórios.

De todas, o uso de acarbose, um inibidor das alfa-glucosidases intestinais, é o mais consensual. A acarbose retarda a digestão e absorção de açúcares e reduz a excursão pós-prandial de GLP-1 e insulina durante provas de provocação<sup>29</sup>, proporcionando resultados replicáveis em ambulatório<sup>30</sup>. A dose terapêutica recomendada varia entre 25-100mg por via oral, até 3 vezes por dia às principais refeições, mas esta é, em geral, mal tolerada com incumprimento terapêutico, por efeitos secundários gastrointestinais, tais como diarreia e flatulência marcadas, secundárias à fermentação intestinal dos açúcares não absorvidos<sup>30</sup>. Doses mais baixas estão potencialmente associadas a um melhor perfil de efeitos secundários, melhor adesão terapêutica e perfil mais favorável no tratamento de doentes com HPB refratária à dieta (dados não publicados).



O glucagon parece ser uma terapêutica emergente para a HPB, embora controversa. O glucagon aumenta a glicemia ao promover a gluconeogênese hepática e consequentemente estimula a secreção de insulina com risco de promover de hipoglicemia em segundo tempo<sup>31</sup>. Num ensaio clínico randomizado duplamente cego pequenas doses de glucagon (300µg de glucagon seguidos de 150 µg se necessário ou volume equivalente) administradas por bombas infusoras em sistema fechado a doentes com HPB demonstraram reduzir a taxa de hipoglicemia, sem hiperglicemia reflexa, reportada para as doses tradicionais 1mg de glucagon utilizadas no tratamento da hipoglicemia iatrogênica em doentes com diabetes tratados com insulina<sup>32</sup>.

O papel do GLP-1 é também alvo de debate. A sua hipersecreção no período pós-prandial é um dos potenciais fatores etiológicos da HPB. Acresce que o bloqueio dos recetores de GLP-1 em provas de provocação com o fármaco experimental exendin 9-39, antagonista do GLP-1 (12, 33), mostrou reduzir a taxa de hipoglicemia reativa em doentes com HPB. Ainda assim, o uso de um análogo de GLP-1, o liraglutido, numa pequena série de doentes, com o propósito de reduzir a fome, promover a saciedade, alterar o padrão alimentar e atrasar o esvaziamento gástrico, pareceu ser promissor na redução das manifestações clínicas e/ou gravidade dos eventos hipoglicémicos registados<sup>34</sup>.

Um estudo de pequena escala procurou comparar a eficácia de algumas das opções farmacológicas para o tratamento de doentes com HPB, a saber acarbose 50mg, sitagliptina 100mg (inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)), verapamil 120mg (bloqueador de canais de cálcio), liraglutida 1.2mg (análogo de GLP-1) ou pasireotido 300µg (análogo da somatostatina). Durante a intervenção terapêutica, os doentes foram mantidos com sistemas de monitorização contínua de glicose e realizaram uma prova de refeição mista. Os resultados comprovaram a eficácia da acarbose e também do pasireotido, com redução do tempo em hipoglicemia e valores de glicemia mínimos superiores nas provas de

provocação, apesar do pasireotido estar associado a uma tendência para a hiperglicemia pós-prandial. A sitagliptina agravou a severidade da hipoglicemia reativa durante a prova de provocação, enquanto o verapamil e o liraglutido tiveram efeitos neutros, possivelmente devido ao curto período de tempo em que foram administrados (3 semanas)<sup>35</sup>.

Por fim, o recurso à pancreatectomia parcial para redução da massa de ilhéus pancreáticos funcionantes e assim controlar a HPB, para além de ser uma intervenção cirúrgica com elevada morbimortalidade, demonstrou ser ineficaz uma vez que a ocorrência de hipoglicemias foi recidivante<sup>36</sup>, motivo pelo qual foi abandonada.

A cirurgia revisional em doentes com HPB refratária à terapêutica médica, maioritariamente com reversão da intervenção cirúrgica prévia, foi reportada como tendo resultados maioritariamente satisfatórios<sup>37-39</sup>. O estudo dinâmico e metabólico de uma das doentes intervencionadas revelou que as melhorias no controlo da HPB observadas estavam associadas à redução da magnitude de excursões glicémicas pós-prandiais, inibição da hipersecreção de GLP-1 e insulina pós-prandial e evicção da hipoglicemia reativa tardia. No entanto, a reversão do BGYR condicionou também um reganho ponderal significativo aos 15 meses de seguimento, (30 kg, de IMC 22 para 31 kg/m<sup>2</sup>)<sup>37</sup>.

## RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerado o estado da arte e a nossa experiência prévia no cuidado de doentes com HPB, propomos a seguinte abordagem e tratamento de doentes com suspeita clínica de HPB sumarizado no algoritmo da Figura 1. Em particular:

- O diagnóstico de HPB implica um elevado grau de suspeição clínica, nomeadamente uma anamnese cuidada e a exclusão de outras causas de hipoglicemia.



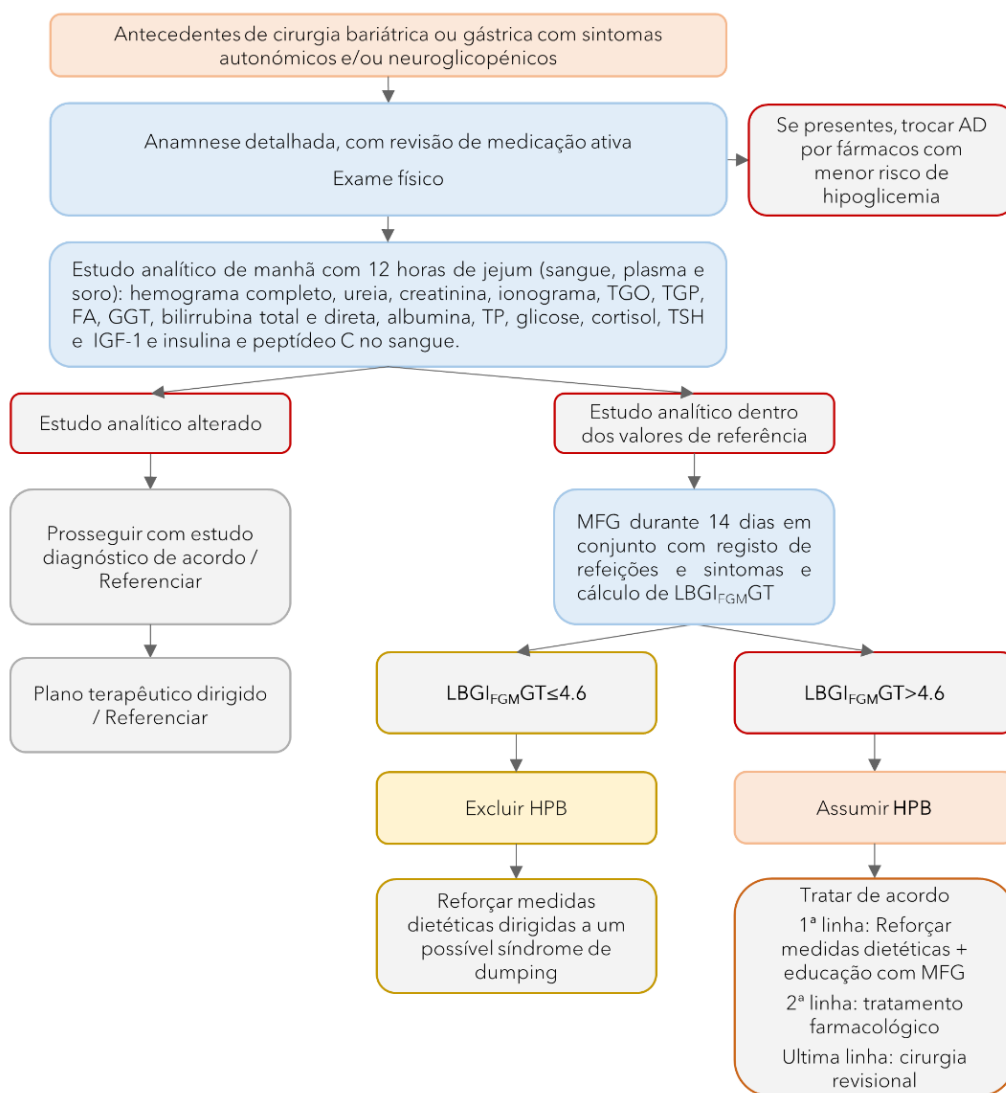


FIGURA 1. Algoritmo para diagnóstico e tratamento de hipoglicemia após cirurgia bariátrica (HPB). Abreviaturas: AD – fármacos anti-diabéticos; FA – fosfatase alcalina; GGT – gama glutamil transferase; HPB – hipoglicemia após cirurgia bariátrica; IGF-1 – fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; LBGIFGMGT – risco de hipoglicemia, ajustado para o uso do sistema de monitorização flash de glicose em indivíduos sem diabetes (glicose capilar alvo: 70-140 mg/dL)<sup>10</sup>; MFG – monitorização flash de glicose; TGO e TGP – transaminases; TSH – hormona tireostimulante; TP – tempo de protrombina.

- Hipoglicemias nível 1 sintomáticas ou nível 2 e 3 independentemente da sintomatologia em doentes com cirurgia gastrointestinal prévia e sem outras causas identificadas para a hipoglicemia são diagnósticas de HPB;
- Recomenda-se o uso em simultâneo de um sistema de monitorização de glucose e registo alimentar e de sintomas como abordagem

diagnóstica e terapêutica de primeira linha. Caso não haja acessibilidade a esta tecnologia, a pesquisa e registo de glicemias capilares quando sintomático poderá ser usada como alternativa;

- Para diagnóstico de HPB, o recurso a provas de provocação e questionários dirigidos aos sintomas não é recomendado pela sua baixa sensibilidade e especificidade;





- A educação e correção de hábitos alimentares por profissionais de saúde diferenciados com experiência no seguimento de doentes com HPB é a opção terapêutica de primeira linha para gestão desta entidade clínica;
- Caso a intervenção nutricional seja insuficiente para controlo clínico da HPB, a acarbose na dose mínima eficaz é a opção farmacológica de primeira linha atualmente disponível;
- Se necessário para otimizar controlo da HPB, outras intervenções farmacológicas podem ser tentadas mas deverão ser descontinuadas em caso de intolerância ou ineficácia na redução da taxa de hipoglicemia;
- A cirurgia revisional para reversão da intervenção bariátrica prévia é uma terapêutica de último recurso;
- Na ausência de evidência imagiológica e/ou histológica de alterações focais e/ou parenquimatosas pancreáticas, a pancreatectomia total ou parcial para tratamento da HPB está contra-indicada.

## REFERÊNCIAS

1. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, et al. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obesity Facts*. 2019;12(2):131-6.
2. Cecchini M, Vuik S. The heavy burden of obesity. 2019.
3. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014;24(1):42-55.
4. 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(3):371-8.
5. van Meijeren J, Timmer I, Brandts H, Janssen I, de Boer H. Evaluation of carbohydrate restriction as primary treatment for post-gastric bypass hypoglycemia. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(3):404-10.
6. Guimaraes M, Rodrigues P, Pereira SS, Nora M, Goncalves G, Albrechtsen NW, et al. GLP1 and glucagon co-secreting pancreatic neuroendocrine tumor presenting as hypoglycemia after gastric bypass. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015;2015:150049.
7. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Naslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia*. 2010;53(11):2307-11.
8. American Diabetes A. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S73-S84.
9. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-603.
10. Lobato CB, Pereira SS, Guimarães M, Morais T, Oliveira P, de Carvalho JPM, et al. Use of flash glucose monitoring for post-bariatric hypoglycaemia diagnosis and management. *Scientific Reports*. 2020;10(1):11061.
11. Tharakan G, Behary P, Wewer Albrechtsen NJ, Chahal H, Kenkre J, Miras AD, et al. Roles of increased glycemic variability, GLP-1 and glucagon in hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Eur J Endocrinol*. 2017.
12. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology*. 2014;146(3):669-80 e2.
13. Stano S, Alam F, Wu L, Dutia R, Ng SN, Sala M, et al. Effect of meal size and texture on gastric pouch emptying and glucagon-like peptide 1 after gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2017.
14. Murphy CF, Elliott JA, Docherty NG, Mohamed AA, Vincent RP, Ravi N, et al. Exaggerated postprandial GLP-1 secretion following esophagectomy is not associated with gastric emptying and intestinal transit. *Dis Esophagus*. 2020.
15. Kandel D, Bojsen-Moller KN, Svane MS, Samkani A, Astrup A, Holst JJ, et al. Mechanisms of action of a carbohydrate-reduced, high-protein diet in reducing the risk of postprandial hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Clin Nutr*. 2019.
16. Lobato CB, Pereira SS, Guimaraes M, Hartmann B, Wewer Albrechtsen NJ, Hilsted L, et al. A Potential Role for Endogenous Glucagon in Preventing Post-Bariatric Hypoglycemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:608248.
17. Salinari S, Mingrone G, Bertuzzi A, Previti E, Capristo E, Rubino F. Down-regulation of Insulin Sensitivity After Oral Glucose Administration: Evidence for the "Anti-Incretin Effect". *Diabetes*. 2017.
18. Meier JJ, Butler AE, Galasso R, Butler PC. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1554-9.
19. Zaloga GP, Chernow B. Postprandial hypoglycemia after Nissen fundoplication for reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1983;84(4):840-2.



20. Mathur S, Boparai J, Mediwala SN, Garcia JM, Cunningham GR, Marcelli M, et al. Reversible Adrenal Insufficiency in Three Patients With Post-Roux-en-Y Gastric Bypass Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2014;2(1):2324709614526992.
21. Scarpellini E, Arts J, Karamanolis G, Laurenus A, Siquini W, Suzuki H, et al. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2020.
22. Yaqub A, Smith EP, Salehi M. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery: what's up and what's down? *Int J Obes (Lond).* 2017.
23. Vilarrasa N, Goday A, Rubio MA, Caixas A, Pellitero S, Ciudin A, et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery: Diagnosis and Management Experience from a Spanish Multicenter Registry. *Obes Facts.* 2016;9(1):41-51.
24. Lee CJ, Clark JM, Schweitzer M, Magnuson T, Steele K, Koerner O, et al. Prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(5):1079-84.
25. Roslin M, Damani T, Oren J, Andrews R, Yatco E, Shah P. Abnormal glucose tolerance testing following gastric bypass demonstrates reactive hypoglycemia. *Surg Endosc.* 2011;25(6):1926-32.
26. Ilesanmi I, Tharakan G, Alexiadou K, Behary P, Alessimii H, Bovill-Taylor C, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Increases Glycemic Variability and Time in Hypoglycemia in Patients With Obesity and Prediabetes or Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2021;44(2):614-7.
27. Marques AR, Lobato CB, Pereira SS, Guimaraes M, Faria S, Nora M, et al. Insights from the Impact of Meal Composition on Glucose Profile Towards Post-bariatric Hypoglycemia Management. *Obes Surg.* 2019.
28. Suhl E, Anderson-Haynes SE, Mulla C, Patti ME. Medical nutrition therapy for post-bariatric hypoglycemia: practical insights. *Surg Obes Relat Dis.* 2017.
29. Valderas JP, Ahuad J, Rubio L, Escalona M, Pollak F, Maiz A. Acarbose improves hypoglycaemia following gastric bypass surgery without increasing glucagon-like peptide 1 levels. *Obes Surg.* 2012;22(4):582-6.
30. Ritz P, Vauris C, Bertrand M, Anduze Y, Guillaume E, Hanaire H. Usefulness of acarbose and dietary modifications to limit glycemic variability following Roux-en-Y gastric bypass as assessed by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(8):736-40.
31. Halperin F, Patti ME, Goldfine AB. Glucagon treatment for post-gastric bypass hypoglycemia. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(9):1858-60.
32. Mulla CM, Zavitsanou S, Laguna Sanz AJ, Pober D, Richardson L, Walcott P, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Double-Blind Trial of a Closed-Loop Glucagon System for Post-Bariatric Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019.
33. Craig CM, Liu LF, Deacon CF, Holst JJ, McLaughlin TL. Critical role for GLP-1 in symptomatic post-bariatric hypoglycaemia. *Diabetologia.* 2017;60(3):531-40.
34. Abrahamsson N, Engstrom BE, Sundbom M, Karlsson FA. GLP1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication? *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):885-9.
35. Ohrstrom CC, Worm D, Hojager A, Andersen D, Holst JJ, Kielgast UL, et al. Postprandial hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass and the effects of acarbose, sitagliptin, verapamil, liraglutide and pasireotide. *Diabetes Obes Metab.* 2019.
36. Mathavan VK, Arregui M, Davis C, Singh K, Patel A, Meacham J. Management of postgastric bypass noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia. *Surg Endosc.* 2010;24(10):2547-55.
37. Svane MS, Toft-Nielsen MB, Kristiansen VB, Hartmann B, Holst JJ, Madsbad S, et al. Nutrient re-routing and altered gut-islet cell crosstalk may explain early relief of severe postprandial hypoglycaemia after reversal of Roux-en-Y gastric bypass. *Diabet Med.* 2017.
38. Dapri G, Cadière GB, Himpens J. Laparoscopic reconversion of Roux-en-Y gastric bypass to original anatomy: technique and preliminary outcomes. *Obes Surg.* 2011;21(8):1289-95.
39. Lee CJ, Brown T, Magnuson TH, Egan JM, Carlson O, Elahi D. Hormonal response to a mixed-meal challenge after reversal of gastric bypass for hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):E1208-12.

**Correspondência:**

CAROLINA BRITO LOBATO  
e-mail: ccbritolobato@gmail.com

**Data de recepção do artigo:**

13/03/2021

**Data de aceitação do artigo:**

27/07/2021

