



**USO DE ANÁLOGO DE GLP-1 NA HIPOGLICEMIA PÓS PRANDIAL
EM PACIENTE SUBMETIDO A CIRURGIA BARIÁTRICA: RELATO DE
CASO**

BRUNNO VINICIOS DA SILVA SOUSA

São Paulo

2018

BRUNNO VINICIOS DA SILVA SOUSA

**USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 NA HIPOGLICEMIA PÓS PRANDIAL
EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA: RELATO
DE CASO**

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado à Comissão de
Residência Médica do Hospital do Servidor
Público Municipal, para obter o título
da Residência em Clínica Médica.

Área: Endocrinologia

**Orientadora: Prof^a. Dr^a Fabiana Mandel
Cyrulnik**

São Paulo

2018

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura do Autor:

Sousa, Brunno Vinícios da Silva

Uso de análogo de glp-1 na hipoglicemia pós prandial em paciente submetido a cirurgia bariátrica: relato de caso / Brunno Vinícios da Silva Sousa. São Paulo: HSPM, 2018.

f.: il.

Orientador: Dr^a Fabiana Mandel Cyrulnik

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, para obter o título de Residência Médica, na área de Clínica Médica

RESUMO

O baypass gástrico em Y de Roux(GYR) é um dos principais procedimentos utilizados para tratamento da obesidade quando dieta e medição não funcionam, porém a longo prazo pode levar a uma complicação rara e de etiologia ainda imprecisa, a Hipoglicemia pós-prandial (HPP). Surge 1 a 3 anos após o procedimento, acredita-se que em resposta ao aumento da secreção de GLP-1 e consequente aumento de insulina, levando a hipoglicemia. É percebido na maioria das vezes na presença de alguns sintomas, como tontura, fadiga, fraqueza, sudorese, entre outros; com a detecção de hipoglicemia no momento, e melhora após consumo de carboidrato, podendo ser realizados exames posteriormente para confirmação. O tratamento inicial pode ser feito com uma dieta restrita em carboidrato, podendo ser associada medicação, entre elas, o análogo de GLP-1, medidas mais invasivas, como pancreatectomia são utilizadas em casos refratários ou com sintomas mais graves. Foi utilizado Victoza no tratamento de uma paciente que desenvolveu HPP um ano e meio após cirurgia, com sintomas principalmente após o janta, realizou-se teste oral de tolerância a glicose com e sem o uso da medicação, sendo comprovado a eficácia do tratamento com ausência de hipoglicemia no primeiro teste, e 2 episódios de hipoglicemia e aumento de curva de insulina na segunda etapa.

Palavras-chave: cirurgia bariátrica, hipoglicemia, liraglutida.

ABSTRAT

The Roux-en-Y gastric baypass (GYR) is one of the main procedures used to treat obesity when diet and medication do not work, but in long-term it can lead to a rare complication and still imprecise etiology, postprandial hypoglycemia). It appears 1 to 3 years after the procedure, it is believed that in response to increased secretion of GLP-1 and consequent increase of insulin, leading to hypoglycemia. It is most often noticed in the presence of some symptoms, such as dizziness, fatigue, weakness, sweating, among others; with detection of hypoglycemia at the time, and improvement after consumption of carbohydrate, and tests can be performed later for confirmation. The initial treatment can be made with a diet restricted in carbohydrate, and may be associated with medication, among them, the GLP-1 analog, more invasive measures such as pancreatectomy are used in refractory cases or with more severe symptoms. Victoza was used in the treatment of a patient who developed PPH a year and a half after surgery, with symptoms mainly after dinner, oral glucose tolerance test with and without the use of the medication was verified, and the efficacy of the treatment with absence of hypoglycemia in the first test, and 2 episodes of hypoglycemia and increase of insulin curve in the second stage

Key words: bariatric surgery, hypoglycemia, liraglutide.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO-----	7
2. OBJETIVO-----	13
3. RELATO DE CASO-----	14
4. DISCUSSÃO-----	18
5. CONCLUSÃO-----	25
6. BIBLIOGRAFIA-----	26

INTRODUÇÃO

A obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública do mundo, que cresce a cada ano, e por conta disso, aumenta também a procura por meios que possam tratar essa epidemia, dentre eles, o mais eficaz atualmente é a cirurgia bariátrica, que além de mostrar maior potencial de perda de peso e menor reganho deste no longo prazo, em relação ao tratamento clínico, melhora outras comorbidades clínicas pré-existentes relacionadas direta ou indiretamente ao excesso de peso. No entanto, algumas complicações pós-operatórias podem surgir no curto ou longo prazo, uma delas é a hipoglicemia pós-prandial.

A Hipoglicemia após o bypass gástrico em Y de Roux é uma complicação tardia que ocorre em média de 1 a 5 anos após a cirurgia, de etiologia ainda não totalmente esclarecida. No entanto, acredita-se que a passagem rápida de nutrientes diretamente para o intestino resulta em um pico de glicose gerando um aumento da resposta a insulina e de GLP-1 (Glucagon Like Peptide) após a refeição. O GLP-1 sabidamente promove o estímulo da síntese e secreção de insulina de maneira glicose dependente, inibição da secreção do glucagon e retardamento do esvaziamento gástrico. Contudo, outros fatores também contribuem para a ocorrência desse estado, incluindo fatores antecedentes a cirurgia, como por exemplo antecedente pessoal de diabetes tipo 2, técnica cirúrgica empregada (tamanho de alça elementar) e aderência a dieta no pós operatório.

Os sintomas podem ser precoces ou tardios. Os precoces, ou a chamada síndrome de dumping, ocorrem dentro de 10 a 30 minutos após a ingestão de refeições contendo alta concentração de carboidratos em detrimentos de fibras,

proteínas e gordura. São caracterizados por sintomas como tontura, diaforese, rubor, náusea, palpitação e fadiga, podendo ocorrer ou não diarreia aquosa após. Tais sintomas são resultado de uma hiperativação simpática secundária a liberação de peptídeos gastrointestinais, pela presença deste alimento hiperosmolar no lúmen intestinal, diga-se não digeridos adequadamente. Os sintomas tardios, a hipoglicemia propriamente dita, caracteristicamente chegam de 1 a 3 horas após a ingestão alimentar e também tem como característica a hiperativação simpática podendo ou não haver presença de sintomas neuroglicopenicos como tontura, perda de consciência e convulsão. Ainda não se sabe por que alguns pacientes evoluem como esta síndrome e ainda dentro deste espectro, o porque de alguns evoluírem para polos diferentes, ou seja, alguns só com síndrome de dumping e outros somente com hipoglicemia. A experiência clínica adquirida relaciona o polo de hipoglicemia a fatores antecedentes de disfunção pancreática ainda no pré-operatório, assim como perda de peso acima da média para tratamento proposto.

O diagnóstico de hipoglicemia é desafiador em qualquer paciente, mas ainda mais em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. Os sintomas adrenérgicos e colinérgicos da hipoglicemia são inespecíficos e se sobrepõem consideravelmente aqueles com síndrome de dumping, portanto é essencial determinar quando a hipoglicemia esta relacionada com os sintomas e quando os sintomas respondem ao tratamento com glicose, através de historia clínica detalhada e recordatório alimentar indicando o momento dos sintomas.

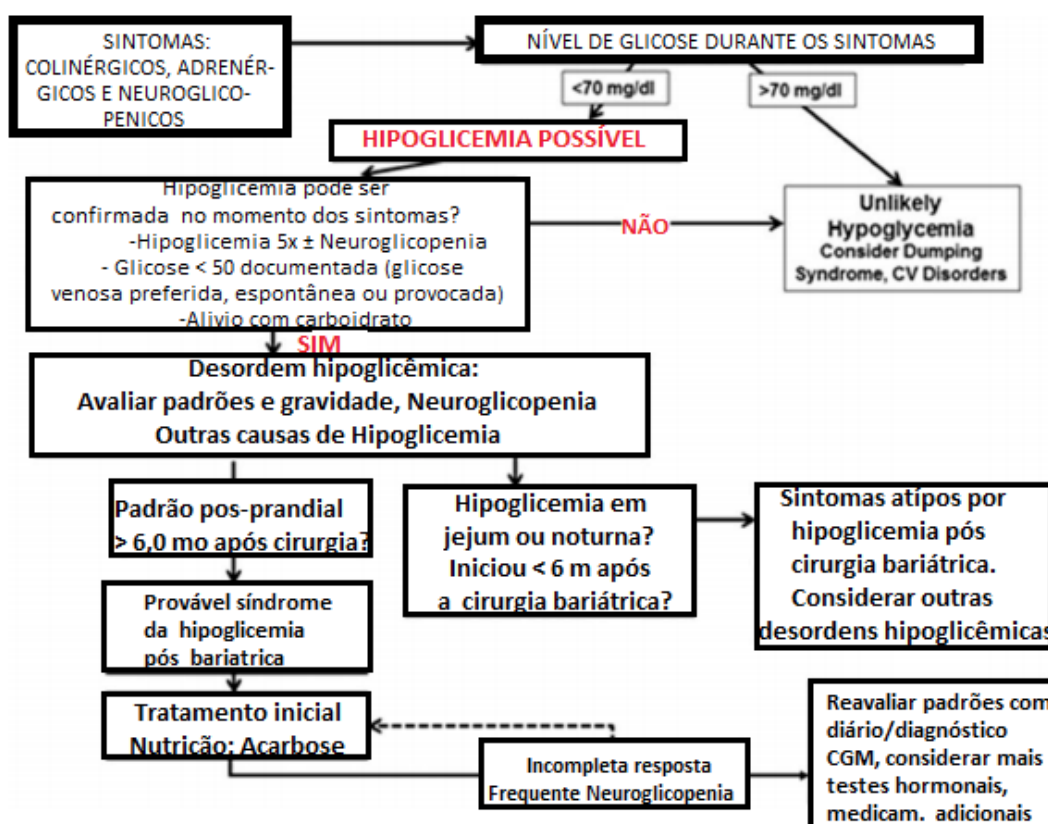
Dessa maneira o diagnostico da Hipoglicemia pós-prandial após cirurgia bariátrica faz-se pela presença da tríade de Whipple, que consiste no aparecimento

de sintomas típicos de hipoglicemia, glicose sérica baixa no momento dos sintomas e alívio dos mesmo com a administração de glicose, além de níveis inapropriadamente elevados de insulina sérica ($>3\text{mcg/ml}$) e peptídeo C ($>0,6\text{ng/ml}$) na vigência de hipoglicemia (Glicose $< 55\text{mg/dL}$). Nesta situação faz-se necessário excluir outras causa de hipoglicemia hiperinsulinêmica como tumor neuroendócrino produtor de insulina (insulinoma) ou hipoglicemia factícia. É importante também a realização de historia detalhada, exame físico e também testes hormonais de outros eixos que poderiam ser a causa do problema, como presença de insuficiência adrenal, além da avaliação do nível adequado de nutrição e ingestão de álcool, embora estas duas últimas sejam causas de hipoglicemia hipoinsulinêmica.

Diante do exposto, Se a historia é típica para hipoglicemia pós-prandial após cirurgia bariátrica, o passo seguinte é a determinação dos níveis de insulina na vigência de hipoglicemia. No mundo ideal, a analise de glicose venosa e peptídeo C no momento de uma hipoglicemia espontânea seria excelente. Entretanto isso raramente é viável na pratica clínica, pois os pacientes poderiam não chegar de maneira segura no laboratório. Dessa maneira, testes provocativos com glicose ou refeição mista são sempre considerados. O Teste oral de tolerância a glicose (TOTG) 'e pouco tolerado por pacientes submetidos a cirurgia bariátrica (2,3), pois a glicose hipertônica provoca uma severa síndrome de dumping, além de que, mesmo em população sadia, ate 10% dos pacientes submetidos o TOTG, podem apresentar hipoglicemia (Glicose $< 50\text{mg/dL}$). Por outro lado o teste de refeição mista, apesar de preferido para diagnostico pela menor chance da ocorrência de síndrome dumping, não tem método padronizado ou validado na literatura para este grupo

específico de pacientes e para esta patologia, tanto para saber se a refeição deve ser líquida ou sólida, como também para determinar a quantidade de carboidratos, fibras, proteínas e gorduras presentes no teste. De qualquer maneira o provocativo deve demonstrar hipoglicemia (glicose < 55mg/dL) na vigência de hiperinsulinemia (insulina sérica >3mcg/ml) e peptídeo C normal ou aumentado (>0,6ng/ml).

Figura 1 - Abordagem para possível hipoglicemia em paciente pós-bariátrico



Fonte: ENDO 2018 · ADIPOSE TISSUE, APPETITE, AND OBESITY

Feito o diagnostico, inicia-se a partir daí o tratamento para essa comorbidade. Inúmeras são as formas de tratamento, mas não há ainda um consenso de qual seja a ideal e mais eficaz. O objetivo da intervenção é de evitar ou diminuir o numero de

episódios e intensidade das hipoglicemias, melhorando a segurança e permitindo que o paciente desempenhe suas funções diárias usuais. O pilar do manejo terapêutico é a terapia nutricional que reduz os picos glicêmicos e também secreção de insulina.

Com as terapias atualmente disponíveis, a eliminação completa de episódios de hipoglicemia é improvável, por isso a vigilância contínua na dieta e na nutrição são essenciais. Quando a modificação dietética não é suficiente, inicia-se o tratamento farmacológico. Dentre eles temos, acarbose, bloqueadores dos canais de cálcio, diazóxido, octreótido, e análogos de GLP-1. Se ainda assim persistir a falha de tratamento, existe ainda a opção de tratamentos mais invasivos, que são, a pancreatectomia parcial ou total, a colocação de um tubo de gastrostomia, ou ainda a reversão do by-pass gástrico.

O uso dos análogos de GLP-1 como tratamento desta síndrome tem se mostrado promissor pelo fato de diminuírem ou extinguirem os episódios de hipoglicemia, como a vantagem de gerarem poucos efeitos adversos em relação as outras terapias medicamentosas e ainda oferecerem perda de peso adicional, porém seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado. Estudos mostraram que ao aumentar os níveis de GLP1, a resposta do glucagon à hipoglicemia aguda aumentou significativamente. Além disso, os resultados indiretos indicaram que a ativação do receptor GLP1 pode tornar as células beta mais capazes de suprimir a secreção de insulina com níveis glicêmicos baixos.

A relevância científica do caso que será relatado deve-se a ocorrência crescente da hipoglicemia no universo das complicações pós-cirurgia bariátrica, e ao

pequeno número de estudos para comprovação da eficácia do uso dos análogos do GLP-1. Dito isso deve-se acrescentar que a adoção dessa terapia não oferece riscos adicionais ao paciente.

OBJETIVO

Este trabalho tem por objetivo descrever um caso clínico acompanhado no Hospital do Servidor Público Municipal que desenvolveu hipoglicemia pós cirurgia bariátrica, mostrar a eficácia do tratamento feito com inibidor de GLP-1 nesse paciente, e abordar os novos estudos e descobertas feitas com o uso dessa droga para tratamento de da Hipoglicemia pós-prandial após Cirurgia Bariátrica.

RELATO DE CASO:

GAG, 46 anos, sexo feminino, solteira, professora, natural e procedente de São Paulo - SP, previamente hipertensa, diabética e Obesa G II (IMC=39 /100 quilos), fazendo uso das seguintes..(medicamentos). Acompanhava no ambulatório de obesidade e após falha de tratamento clínico, ao qual foi submetida por mais de 2 anos, paciente foi encaminhada para fila de cirurgia Bariátrica. Em janeiro de 2015, foi submetida a realização de cirurgia bariátrica sob a técnica de bypass gástrico em Y de Roux, sem a colocação de anel gástrico. Procedimento realizado sem intercorrências. Após 01 ano de acompanhamento paciente já apresentava perda de 100% do excesso de peso (-36 quilos), tendo atingido 64 kg como peso mínimo. Atualmente mantém-se de maneira sustentada nos 66 kg.

Durante o acompanhamento pós operatório, aproximadamente 1 ano e meio após a cirurgia, paciente veio com queixa de que estava tendo episódios de hipoglicemias, medidas no aparelho de glicemia capilar (DEXTRO) e que eram percebidas principalmente antes do jantar, com frequência de 5-7 vezes na semanas. Segundo relato da paciente, a maioria dessas medições eram menores que 40mg/dL, e ainda eram acompanhadas de fraqueza, visão turva, tontura, sudorese fria. Inicialmente a paciente não conseguia relacionar a ingestão de tipo de nenhum alimento específico com a ocorrência das hipoglicemias, porém negou que hipoglicemia no jejum. Relatou ainda que perdeu a consciência por 2 vezes e que apresentou uma convulsão com liberação esfínteriana em outro episódio durante o trabalho, tendo que ser internada. Nesse momento optou-se por internar eletivamente a paciente para submetê-la a realização do Teste de jejum prolongado,

para exclusão de tumor produtor de insulina (insulinoma). Após 72 horas de jejum de calorias, o teste foi suspenso por ausência de episódio de hipoglicemia.

Já durante a internação iniciou-se planejamento dietético com restrição de carboidratos de alto índice glicêmico, aumento da ingestão de fibras através de frutas, verduras e saladas em todas as refeições e uso oral da medicação Acarbose na dose de 50 mg 3 vezes ao dia. No entanto, a acarbose precisou ser interrompida devido a presença cólicas, meteorismo e ainda apresentar muitos episódios de hipoglicemia em casa e no trabalho a despeito de seguir corretamente o planejamento dietético. Neste momento então optou-se iniciar Liraglutide 0,6 mg subcutâneo uma vez ao dia. Nos primeiros 6 meses do início do tratamento com Liraglutide, a paciente não apresentou nenhum episódio de hipoglicemia, e desde então até atual momento raramente apresenta episódios de hipoglicemia, exceto quando não segue dieta proposta e mesmo quando os mesmos surgem os sintomas são mais leves segundo relato da paciente. Atualmente faz uso contínuo das seguintes medicações: Barivit 2 x/dia, Digedrat, Clonazepam 0,5 mg/dia, Bupropiona 150 mg/dia, Fluoxetina 20 mg /dia, System conti Adesivo (2x/semana) e testosterona gel (1,0mg/dia). Encontra-se com níveis adequados de vitaminas e minerais. Faz adesão correta as medicações e também as consultas ambulatoriais, tanto no ambulatório de pós operatório de cirurgia bariátrica na endocrinologia e também com a nutrição do ambulatório de cirurgia bariátrica na gastrocirurgia.

A fim de comprovar definitivamente o diagnóstico de Hipoglicemia pós-prandial após cirurgia bariátrica e também provar o real benefício do uso contínuo de liraglutide, submetemos a paciente a teste provocativo assistido. A seguir (tabela 1)

encontram-se os resultados dos teste realizados com intervalor de 15 dias, sendo o primeiro (25/07/2018) em vigência do uso contínuo de medicação (> 2 meses de uso) e o segundo (08/08/2018) apos interromper uso de Liraglutide por 14 dias

Tabela 1 – Teste oral de tolerância a Glicose

	COM LIRAGLUTIDE (25/07/18)		SEM LIRAGLUTIDE (08/08/18)	
TEMPO (MINUTOS)	GLICEMIA (mg/dL)	INSULINA (mcg/ml)	GLICEMIA (mg/dL)	INSULINA (mcg/ml)
0	81	6,8	86	3,8
30	197	58,1	153	53,4
60	119	85,3	154	92,5
90	60	15,1	54	41,2
120	58	5,5	27	9,6

GRAFICO 1 Glicemia mG/dL versus Minutos

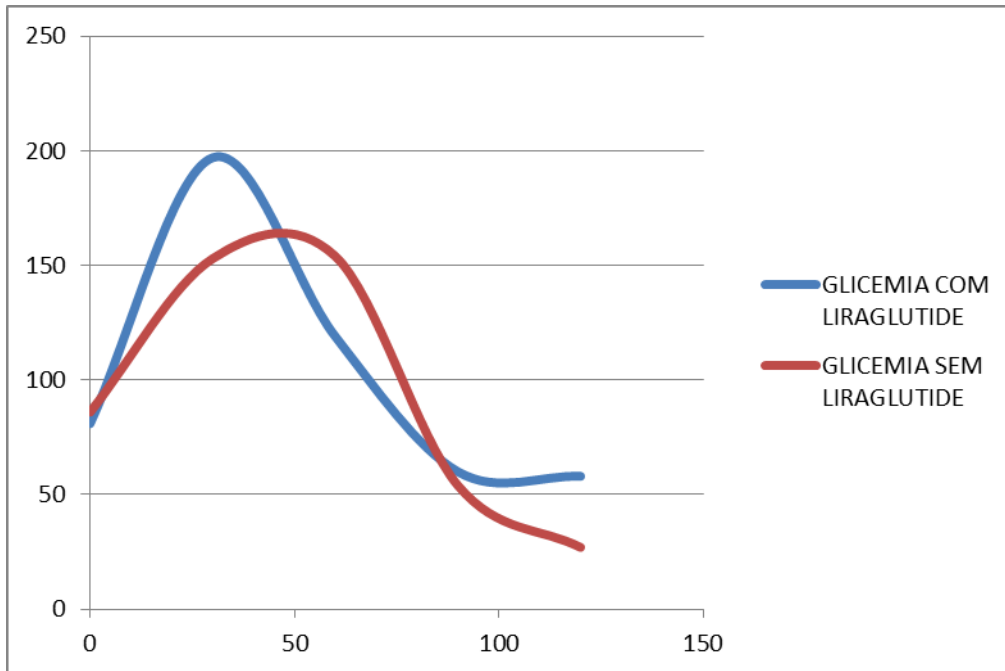
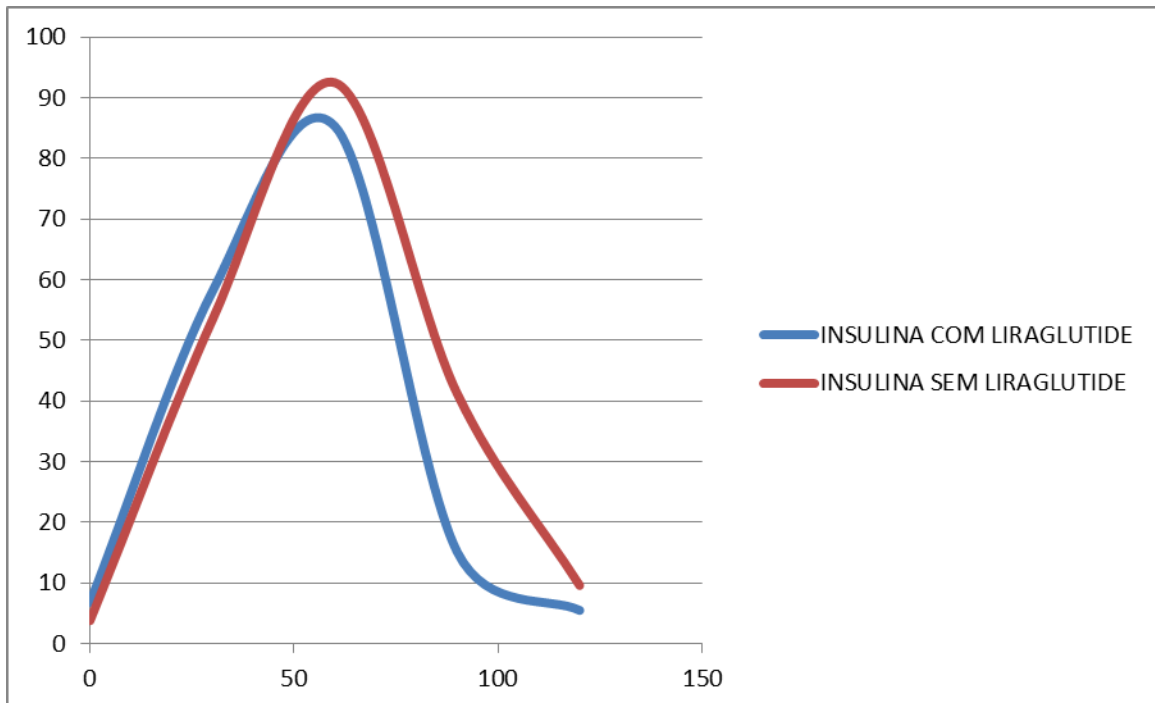


GRAFICO 2 Insulina mcg/dL versus Minutos

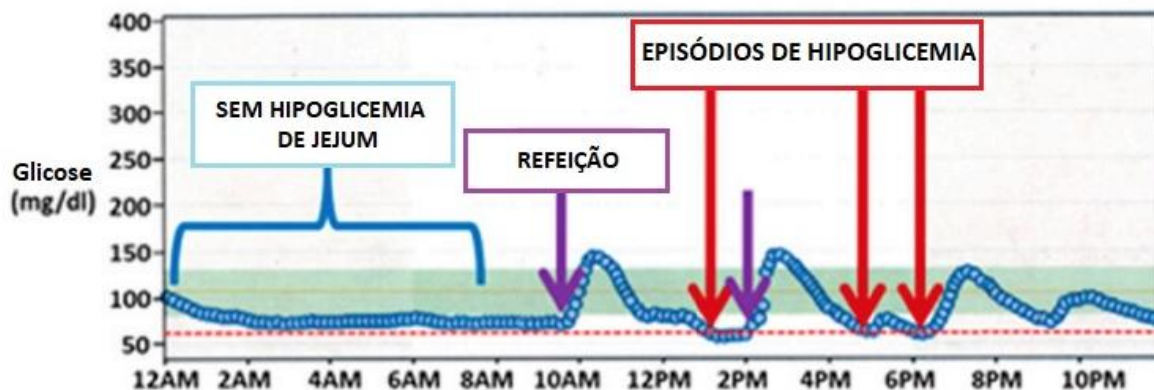


DISCUSSÃO:

A prevalência da hipoglicemia pós-prandial após realização de cirurgia bariátrica é muito reduzida, varia de 0,1% a 13,3% (4), contudo a verdadeira frequência dessa condição é ainda menor, devido muitas vezes a critérios diagnósticos ainda incompletos, e descrição dos sintomas pelos pacientes ainda vagos. Por isso o relato do tema na literatura, sobre fisiopatologia e tratamento é ainda muito pequeno e inconclusivo. Foi descrito pela primeira vez por Service *et al.* em 2005 em 6 pacientes (6), neste estudo após ressecção pancreática foi observado que todos os pacientes apresentavam Nesidioblastose (hipertrofia de células beta, hiperplasia de ilhotas e aumento de massa celular) e que a mesma estava relacionada a gástrctomia em Y de Roux (GYR). Porém alguns autores propõem, que a nesidioblastose não existe após o bypass gástrico e que o hiperinsulinismo observado é resultado de células beta hiperfuncionantes pré-existentes resultado da obesidade prolongada(7).

De qualquer maneira o diagnóstico dessa situação começa-se inicialmente pela suspeita clínica, a partir dos sintomas que o paciente vem sentindo e relato de cirurgia bariátrica prévia. É muito importante estabelecer um padrão de ocorrência dos episódios de hipoglicemia, através de questionário detalhado de recordatório alimentar ou colocação de GCM (Glucose monitor control) por pelo menos 2 semanas, que usualmente revelara ausência de hipoglicemia no jejum e maior prevalência de hipoglicemia após os lanches, já que em geral são refeições mais simples, com menor quantidade de fibras e proteínas e com maior chance de conter carboidratos de alto índice glicêmico.

Figura 2 - Padrões típicos de excursão glicêmica na hipoglicemia pós-bariátrica



Fonte: ENDO 2018 - ADIPOSE TISSUE, APPETITE, AND OBESITY

A partir da suspeita, inicialmente podem ser feitos exames laboratoriais, como a dosagem do nível sérico de glicose, insulina, peptídeo-C e de sulfoniluréia. Ainda na dúvida ou para comprovação podem ser feitos outros testes, o teste de tolerância com refeição mista, o teste oral de tolerância a glicose, 72 horas de jejum, monitoramento da glicose contínua. Em testes de refeição, os pacientes apresentam picos de glicose 30 a 45min pós-prandial seguido por quedas abaixo da linha de base em 180 min, e a insulina atinge um pico aos 30-60 min e volta aos níveis basais em 90-120min. O GLP1 tem picos de 15 a 30 min, caindo para níveis basais de 60 a 90 min mais tarde (2).

O fato de nem todos os indivíduos que se submetem ao by-pass gástrico apresentam tal complicação e isso pode ser devido a individualidade de cada paciente. Alguns podem ter maior sensibilidade a ação da insulina, outros podem ter

mecanismos contra-regulatórios mais eficientes contra a hipoglicemia. Lembra-se ainda o papel central do tipo de alimentação consumida e a presença de distúrbios alimentares, causadores da obesidade e que muitas vezes voltam a se manifestar no período pós operatório, como por exemplo hábito beliscador, transtorno de compulsão alimentar ou comedor noturno. Além disso, devemos levar em consideração características estruturais, anatômicas, hormonais, genéticas e bioquímicas individuais, como **fluxo biliar** alterado, tamanho da bolsa gástrica, comprimento da alça elementar, tamanho da anastomose, manipulação vagal e alteração da microbiota intestinal.

Independente de qual mecanismo ou qualquer individualidade que possa haver, o que se sabe é que a ingestão de alimentos e o esvaziamento gástrico rápido leva a um aumento excessivo da glicose e conseqüentemente a um pico de secreção de insulina, com subsequente declínio rápido dos níveis de glicose. Acredita-se que esse mecanismo esteja relacionado a desregulação da função das ilhotas pancreáticas, assim também como presença de Nesidioblastose.

O GLP-1 e o GIP (peptídeo inibidor gástrico) são liberado pelas células L e K intestinais e se ligam a receptores nas células pancreáticas e estimulam a secreção de insulina dependente de glicose. Muito se fala do efeito incretínico aumentado decorrente da cirurgia bariátrica e o seu papel principal na remissão do diabetes tipo 2. Porém no caso de pacientes com hipoglicemia interroga-se se o grande vilão da história não seria somente o efeito incretínico exagerado de GLP-1 e GIP sobre a célula beta pancreática, já que estes hormônios induzem a **expressão do fator de transcrição pancreático-duodeno homeobox-1 (PDX-1)**, sendo este

relacionado ao desenvolvimento da nesidioblastose (7). Como seria então possível usar um análogo de GLP-1 para tratamento de um condição que potencialmente ele mesmo seria o vilão? Provavelmente porque ainda não temos a compreensão completa da fisiopatologia da doença e que provavelmente dentre todos os casos, hajam varias causas diferentes, talvez alguns com predomínio de nesidioblastose, outros com predomínio de disfunção de ilhotas pancreáticas. Mais trabalhos ainda são necessários para elucidar o assunto.

De todo modo, essa e' uma doença potencialmente grave e debilitante, que traz muito impacto para o dia-a-dia do doente e portanto o tratamento não deve ser postergado. Como muito se frisou a base de toda a intervenção é o planejamento alimentar juntamente com a nutricionista. Em resumo, o carboidratos simples (alto índice glicêmico) é rapidamente absorvido e digerido no paciente apos cirurgia bariátrica, por isso recomenda-se evitar completamente alimentos ricos em carboidratos com alto índice glicêmico. Ao mesmo tempo, orienta-se um planejamento alimentar com porções controladas de alimentos contendo carboidratos de baixo índice glicêmico (< 30g por refeição e 15g por lanche) associada a ingesta rica em fibras (>30g/dia divididos nas refeições e lanches). Adicionalmente orienta-se evitar líquidos durante as refeições, evitar álcool e cafeína em excesso (> 3 porções ao dia), assim como aderência ao uso de vitaminas e minerais, sempre guiados por exames laboratoriais.

Quando apenas a dieta não é suficiente pode ser utilizada a fármaco terapia, entre as opções temos, a acarbose, que contribui para lenta absorção da glicose, reduzindo os picos de glicemia e de secreção de insulina, podendo ser

utilizada na dose de 50-100 mg 3 vezes ao dia; os bloqueadores dos canais de cálcio, reduzem a secreção de insulina, na dose de 80 mg 2 vezes ao dia; o diazóxido, 50 mg 2 vezes ao dia, o octreotíde, reduz incretina e secreção de insulina, 100 mcg 2 vezes ao dia, e os análogos de GLP-1, 0,6 a 1,8 mg por dia. Alguns efeitos colaterais podem ser observados com o uso dessas medicações, a acarbose pode levar a gases e cólicas abdominais, o Octreotíde a diarreia e hipoglicemia aguda, o Diazóxido a retenção de líquidos, edema e cefaleia. Não existe ainda o medicamento ideal ou de escolha, pode-se ir fazendo o teste com cada um até encontrar o que mais melhora os sintomas do paciente.

Outras terapias ainda são possíveis, naqueles pacientes refratários a essas medidas ou que tem sintomas de neuroglicopnia graves ou hipoglicemia aguda severa. Uma das alternativas é a pancreatectomia parcial ou total, porém não é muito recomendada devido a alta taxa de mortalidade, também retorno dos sintomas de hipoglicemia após um tempo, e ainda apresenta risco de desenvolver diabetes e disfunção exócrina. Outra opção é a colocação de um tubo de gastrostomia no remanescente do estômago (tubo G), onde a alimentação será feita a maior parte por lá, reduzindo a frequência e severidade da hipoglicemia, devido a diminuição das excursões glicêmicas e consequente diminuição de secreção de incretinas e insulina. Alguns pacientes também se beneficiam com a reversão da cirurgia bariátrica, com a redução da frequência e severidade dos sintomas, mas os resultados são variáveis em cada indivíduo, e muitos deles retornam o ganho de peso.

Os análogos de GLP-1, ainda tem um mecanismo de ação não totalmente conhecido, mas acredita-se que aumentando os níveis de GLP-1, em uma situação de hipoglicemia aguda, a resposta do glucagon aumenta bastante. Outro fator importante é que a ativação do receptor GLP1 pode tornar as células beta mais capazes de suprimir a secreção de insulina com níveis glicêmicos baixos. Além disso, ele diminui a velocidade de absorção dos alimentos, retardando o esvaziamento gástrico, apresentando pico de insulina menor. A soma desses fatores ajuda a diminuir ou eliminar os episódios de hipoglicemia. (12,13)

Após as mudanças dietéticas ou juntamente com elas, os análogos de GLP1 tornam-se uma das primeiras escolhas frente aos outros tratamentos e até mesmo sobre as outras drogas, pois os mesmos causam efeitos colaterais menos severos e menos frequentes, e os outros procedimentos são menos indicados por serem invasivos, e alguns por apresentarem risco de mortalidade (2)

Em um estudo de Niclas et al (2), realizado com 5 pacientes, submetidos a GYR e que desenvolveram HPP, todos se beneficiaram com o uso de Liraglutide, tendo apresentado melhora parcial ou total dos sintomas, alguns com tentativa frustrada de uso de outros medicamentos sem sucesso.

A partir da análise do relato de caso deste estudo foi possível perceber a eficácia do tratamento proposto para a paciente, onde observou-se que com o uso da Liraglutide a mesma não apresentou episódios de hipoglicemia, e a curva de insulina não apresentou valores tão altos. Já quando apresentou-se sem a Liraglutide, o nível glicêmico chegou a 54 mg/dl em 90 min e 27mg/dl em 120 minutos, e o nível de insulina foi de 92,5 em 60 min, 41,2 em 90 min e 9,6 ui/ml em

120 min. Mostrando assim que a mesma apresentou episódios de hipoglicemia em resposta aos picos de secreção de insulina.

Uma das barreiras para realização desse trabalho foi o reduzido número de pacientes acometido por tal situação, no Hospital do Servidor Público Municipal de SP foi encontrada apenas uma paciente, que é a do estudo em questão. É sabido de mais duas pacientes que acompanhavam em outros serviços com Dra Fabiana Mandel, orientadora desse trabalho, mas que por motivos de força maior não puderam participar do trabalho.

Outra problemática foi o reduzido número de artigos a cerca do tema, e mesmo nos poucos existentes, permanece ainda algumas questões que se tornam barreiras. Esclarecer se os sintomas são causados exatamente pela hipoglicemia, ou se existe outro fator associado relacionada a cirurgia. Definir a etiologia base que leva a hipoglicemia. Terapias atuais sem evidencia científica

CONCLUSÃO:

A partir do estudo pode-se perceber que o tema ainda tem muito para avançar. O paciente e o médico precisam estar mais atentos aos sintomas e a possibilidade de hipoglicemia, e no momento do sintoma já coletar exame para confirmação, e após isso observar melhora com o consumo de carboidratos. A partir daí utilizar um dos exames secundários para diagnóstico, e já começar o tratamento com as mudanças dietéticas e/ou medicamentos, e devido os seus riscos, deixar os métodos invasivos como última opção naqueles casos refratários e com sintomas graves. Quanto a opção medicamentosa inicial, não existe uma de escolha, porém a Liraglutide apresenta menos efeitos colaterais, e foi comprovado sua eficácia a longo prazo na paciente em questão.

Acredita-se que a hipoglicemia se deve principalmente a rápida passagem do alimento para intestino, que estimula a liberação de GLP-1 e o consequente aumento dos picos de insulina levando a hipoglicemia. Porém ainda necessita-se de estudos que esclareçam mais sobre a sua fisiopatologia, não se sabe realmente o que causa a hipoglicemia, o porque ela aparece apenas 1 a 3 após a realização da cirurgia, o porque exatamente só poucos pacientes apresentam o sintoma.

BIBLIOGRAFIA

1. Patti ME, Goldfine AB. Hypoglycemia after gastric bypass: the dark side of GLP-1. *Gastroenterology*. 2014;146:605–8
2. Abrahamsson N, Eden Engström B, Sundbom M & Karlsson FA. GLP1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication? *European Journal of Endocrinology* 2013 169 885–889. (doi:10.1530/EJE-13-0504)
3. Carol Rees Parrish, M.S., R.D., Series Editor. Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery. *Nutrition issues in gastroenterology*, series #152
4. Tharakan, G., Behary, P., Wewer Albrechtsen, N. J., Chahal, H., Kenkre, J., Miras, A. D., ... Tan, T. (2017). Roles of increased glycaemic variability, GLP-1 and glucagon in hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass. *European Journal of Endocrinology*, 177(6), 455–464. doi:10.1530/eje-17-0446
5. Abrahamsson, N., Eden Engstrom, B., Sundbom, M., & Karlsson, F. A. (2015). Hypoglycemia in everyday life after gastric bypass and duodenal switch. *European Journal of Endocrinology*, 173(1), 91–100. doi:10.1530/eje-14-0821
6. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005;353:249–254.

7. Cui Y, Elahi D & Andersen DK. Advances in the etiology and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2011 15:1879–1888. (doi:10.1007/s11605-011-1585-8)
8. Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, et al: Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:492- 499.
9. Abrahamsson, N., Börjesson, J. L., Sundbom, M., Wiklund, U., Karlsson, F. A., & Eriksson, J. W. (2016). Gastric Bypass Reduces Symptoms and Hormonal Responses in Hypoglycemia. *Diabetes*, 65(9), 2667–2675. doi:10.2337/db16-0341
10. Rao, B. B., Click, B., Eid, G., & Codario, R. A. (2015). Management of Refractory Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome with Gastric Bypass Reversal: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Endocrinology*, 2015, 1–4. doi:10.1155/2015/384526
11. Spanakis, E., & Gagnoli, C. (2009). Successful Medical Management of Status Post-Roux-en-Y-Gastric-Bypass Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Obesity Surgery*, 19(9), 1333–1334. doi:10.1007/s11695-009-9888-5
12. Ahre'n B, Schweizer A, Dejager S, Dunning BE, Nilsson PM, Persson M & Foley JE. Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical*

Endocrinology and Metabolism 2009 94 1236–1243. (doi:10.1210/jc.2008-2152)

13. Baggio LL & Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007 132 2131–2157. (doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054)

14. Goldfine AB, Patti ME. How common is hypoglycemia after gastric bypass? Obesity (Silver Spring). 2016;24(6):1210–1211