

Hipoglicemia como complicação da cirurgia bariátrica: incidência, mecanismos e tratamento

Márcia Mariana Oliveira Machado

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

maio de 2022

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira, o seu empenho, disponibilidade e ajuda para que fosse possível a elaboração desta dissertação.

À minha família, particularmente aos meus pais, e a todos aqueles que me apoiaram neste percurso, o meu muito obrigada. Sem o vosso auxílio não teria alcançado esta etapa.

Resumo

Introdução: Atualmente, a obesidade representa um problema de saúde pública, sendo a cirurgia bariátrica o método mais eficaz para o tratamento da mesma. Como outros procedimentos, também a cirurgia bariátrica possui complicações associadas, uma delas a hipoglicemia. Os indivíduos que sofrem com esta patologia, apresentam uma redução da qualidade de vida e um risco aumentado de eventos adversos.

Objetivos: A presente revisão visa estabelecer a ligação entre a hipoglicemia e a cirurgia bariátrica. Assim, pretendemos responder a seguinte questão: A hipoglicemia é uma complicação importante da cirurgia bariátrica? Este trabalho também tem como objetivo analisar os possíveis tratamentos para esta patologia cada vez mais prevalente.

Metodologia: A metodologia utilizada para a realização desta dissertação consistiu na pesquisa de artigos científicos, publicados entre janeiro de 2016 e setembro de 2021, recorrendo à base de dados PubMed, usando a combinação das palavras-chave “hypoglycemia” e “bariatric”. Após a decisão dos tópicos abordados nesta revisão, foram selecionados os artigos com foco na relação entre a cirurgia bariátrica e a hipoglicemia e aqueles que ajudaram no enquadramento dessas temáticas.

Conclusão: No momento atual, os dados existentes sobre a hipoglicemia que decorre como consequência da cirurgia bariátrica são escassos e algo divergentes, revestindo-se de extrema importância a definição de diretrizes para a mesma, de modo a existir uma maior consciencialização, quer por parte dos utentes, quer por parte dos profissionais de saúde, para o reconhecimento desta patologia. Concomitantemente, a realização de mais estudos e investigações é fundamental para a descoberta de tratamentos mais inovadores e eficazes.

Palavras-chave

Hipoglicemia; cirurgia bariátrica; bypass gástrico; mecanismos; terapêutica farmacológica; abordagem nutricional

Abstract

Introduction: Currently, obesity represents a public health problem, and bariatric surgery is the most effective method for it. Like other procedures, bariatric surgery also has associated complications, one of which is hypoglycemia. Individuals who suffer from this pathology have a reduced quality of life and an increased risk of adverse events.

Objective: This review aims to establish the link between hypoglycemia and bariatric surgery. Thus, we intend to answer the following question: Is hypoglycemia a important complication of bariatric surgery? This work also aimed to analyze the possible treatments for this increasingly prevalent pathology.

Methodology: The methodology used to carry out this dissertation consisted of a search for scientific articles, published between January 2016 and September 2021, resorting to the PubMed database, using the combination of the keywords “hypoglycemia” and “bariatric”. After deciding on the topics that would be addressed in this review, articles focusing on the relationship between bariatric surgery and hypoglycemia and those that helped in their framing were selected.

Conclusion: At the present time, existing data on hypoglycemia as a consequence of bariatric surgery are scarce and somewhat divergent, making it extremely important to define guidelines for it, so as to raise awareness, both among patients and health care providers, for the recognition of this pathology. At the same time, further studies are essential for the discovery of more innovative and effective treatments.

Keywords

Hypoglycemia; bariatric surgery; gastric bypass; mechanisms; pharmacological therapy; nutritional approach

Índice

Introdução	1
Objetivos	2
Materiais e Métodos	3
Capítulo 1. Enquadramento.....	5
1.1 Definições	5
1.2 Hipoglicemia como complicação após cirurgia bariátrica	5
1.3 Diagnóstico de hipoglicemia	7
1.4 Diagnóstico diferencial com Síndrome de Dumping	9
1.5 Opções cirúrgicas da cirurgia bariátrica.....	10
1.5.1 Bypass Gástrico em Y de Roux	11
1.5.2 Bypass gástrico em ómega loop	11
1.5.3 Derivação biliopancreática com switch duodenal	11
1.5.4 Banda gástrica ajustável laparoscópica	12
1.5.5 Gastrectomia vertical	12
Capítulo 2. Incidência da hipoglicemia após cirurgia bariátrica.....	13
Capítulo 3. Mecanismos responsáveis pela indução da hipoglicemia.....	15
3.1 Fisiopatologia	15
3.2. Fatores de risco	19
Capítulo 4. Tratamento atual da hipoglicemia após cirurgia bariátrica	21
4.1 Tratamento agudo	21
4.2 Tratamento crónico	22
4.2.1 Abordagem Nutricional	22
4.2.1.1 Plano de 10 passos.....	23
4.2.2 Farmacoterapia	24
Acarbose	25
Diazóxido.....	25
Octreotido.....	25

Análogos de somatostatina de ação prolongada	26
Pasireotido.....	26
Bloqueadores dos canais de cálcio – Verapamil e Nifedipina.....	26
Liraglutida	27
Canagliflozina	27
4.2.3 Abordagem cirúrgica.....	27
Conclusão	31
Bibliografia	33

Lista de Figuras

Figura 1 - Diagrama ilustrativo da metodologia utilizada para a realização da dissertação.	3
Figura 2 - Padrões típicos de glicose em jejum e após uma refeição em indivíduos com hipoglicemia após cirurgia bariátrica.....	6
Figura 3 – Bypass gástrico em Y de Roux	11
Figura 4 - Gastrectomia vertical.....	12
Figura 5 - Principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da hipoglicemia após cirurgia bariátrica	18

Lista de Tabelas

Tabela 1- Diferenças entre Síndrome de Dumping e Hipoglicemia pós cirurgia bariátrica.....	10
--	----

Lista de Acrónimos

ATP	Trifosfato de adenosina
B1	Vitamina B1 ou tiamina
B12	Vitamina B12 ou cobalamina
D	Vitamina D
dl	Decilitros
FGF-19	Fator de crescimento de fibroblastos 19
GIP	Péptido Inibitório Gástrico
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon 1
Hemoglobina A1C	Hemoglobina glicada
IMC	Índice de massa corporal
Kg	Quilograma
L	Litro
M ²	Metro quadrado
Mg	Miligrama
Mmol	Milimole

Introdução

Na sociedade atual, a obesidade constitui uma epidemia global, representando uma relevante preocupação na área da saúde. (1) Em 2016, mais de um terço da população mundial possuía um IMC igual ou superior a 25 kg/m², com tendência crescente desse número. (2) Estima-se que existiam cerca de 1.9 bilhões de adultos com excesso de peso, dos quais 650 milhões com obesidade. (3)

Atualmente, uma das opções mais utilizadas e com maior eficácia a longo prazo no tratamento da obesidade, nomeadamente no estado mórbido, consiste na cirurgia bariátrica. (4–6) A eficácia encontra-se comprovada, quer relativamente à perda de peso, quer à doença metabólica e às potenciais complicações, muitas vezes, associadas. (4–6)

A American Society for Metabolic and Bariatric Surgery recomenda a realização de cirurgia bariátrica para indivíduos com um IMC superior a 40 kg/m² ou com um IMC superior a 35 kg/m² quando associado a comorbilidades que possam ser otimizadas com a perda de peso. (7)

Tal como qualquer outra cirurgia major também a cirurgia bariátrica acarreta potenciais complicações, que devem ser identificadas e tratadas. (1) São reconhecidas várias possíveis consequências metabólicas, entre elas a Síndrome de Dumping e a hipoglicemia pós-bariátrica. (5) A sua distinção será explicada adiante.

A hipoglicemia pode ser definida como um baixo nível de glicose no sangue venoso associado a sinais adrenérgicos, como sudorese, palpitações e tremores e a sinais de neuroglicopenia, nomeadamente confusão, disartria, epilepsia, transtornos comportamentais e, até mesmo, coma. (8)

Consequentemente ao aumento do número de indivíduos que sofrem de obesidade, também a procura por esse tipo de cirurgia tem aumentado ao longo dos anos, prevenendo-se, consequentemente, que haja um incremento da prevalência da hipoglicemia pós-prandial. (1,9)

Após serem submetidos a cirurgia bariátrica, os indivíduos com episódios de hipoglicemia apresentam uma diminuição da qualidade de vida e um risco superior de depressão e de morte devido a causas traumáticas. (10) O que torna ainda mais importante o reconhecimento desta doença e a identificação dos indivíduos com um

elevado risco, para ser possível a adoção de medidas nutricionais preventivas capazes de minimizar os episódios. (10)

Assim, torna-se cada vez mais importante o seu reconhecimento, não só pelos profissionais de saúde, mas também pela população e pelas pessoas que desenvolvem episódios de hipoglicemia, tornando-se imperativo consciencializar para a existência, identificação e tratamento dessa condição. (1,9)

Objetivos

A presente revisão tem como principal objetivo estabelecer uma ligação entre a hipoglicemia e a cirurgia bariátrica, através da realização de uma revisão da literatura atual, abordando a incidência, os mecanismos e os tratamentos que existem no momento para a hipoglicemia após a cirurgia bariátrica. Adicionalmente, pretende consciencializar um maior número de pessoas sobre esta temática.

Materiais e Métodos

O método utilizado para a realização desta dissertação consistiu na pesquisa de artigos científicos, publicados entre janeiro de 2016 e setembro de 2021, recorrendo à base de dados PubMed, usando o conjunto de palavras: (hypoglycemia[Title/Abstract]) AND (bariatric[Title/Abstract]).

Após a decisão dos tópicos que seriam abordados nesta revisão, foram selecionados os artigos com foco na relação entre a cirurgia bariátrica e a hipoglicemia pós-prandial e aqueles que ajudaram no enquadramento dessas temáticas, sendo usados 3 artigos complementares à pesquisa.

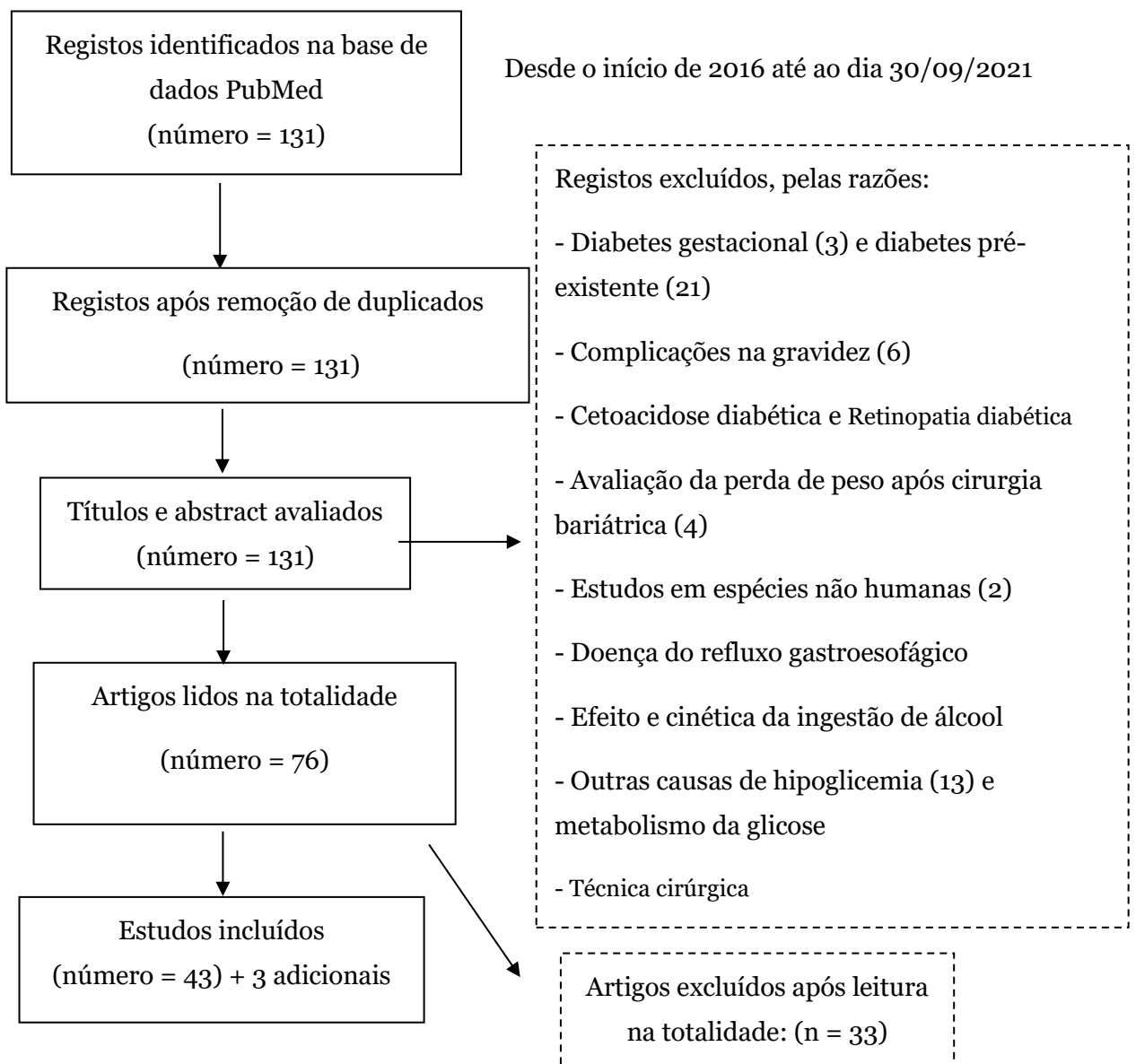


Figura 1 - Diagrama ilustrativo da metodologia utilizada para a realização da dissertação

Capítulo 1. Enquadramento

1.1 Definições

Atualmente, não existe um consenso para os níveis de glicose plasmática que permitam a definição de hipoglicemia. (11)

Segundo a American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia considera-se:

- hipoglicemia quando os níveis de glicose ≤ 70 mg/dL ($\leq 3,9$ mmol/L).
- hipoglicemia sintomática documentada: quando os sintomas típicos de hipoglicemia são acompanhados por uma concentração de glicose plasmática medida ≤ 70 mg/dL ($\leq 3,9$ mmol/L)
- hipoglicemia assintomática: quando não existem sintomas típicos de hipoglicemia, porém com uma concentração de glicose plasmática medida ≤ 70 mg/dL ($\leq 3,9$ mmol/L)
- neuroglicopenia: deficiência potencialmente fatal da glicose no sistema nervoso central. (1)

A American Diabetes Association divide a hipoglicemia em:

- nível 1: níveis de glicose <70 mg/dL ($<3,9$ mmol/L)
- nível 2: níveis de glicose <54 mg/dL ($<3,0$ mmol/L). (9)

Já as orientações da Endocrine Society definem hipoglicemia quando existem níveis de glicose <55 mg/dl em pessoas sem diabetes. (9)

1.2 Hipoglicemia como complicação após cirurgia bariátrica

A hipoglicemia após uma cirúrgica bariátrica é considerada uma hipoglicemia reativa ou pós-prandial, dado que se caracteriza por um pico de insulina excessivo e rápido após a ingestão alimentar, seguido de hipoglicemia que tipicamente ocorre 2 a 3 horas após a refeição, com níveis de glicose e de insulina plasmáticas normais quando em jejum. (12,13)

Hipoglicemia como complicação da cirurgia bariátrica

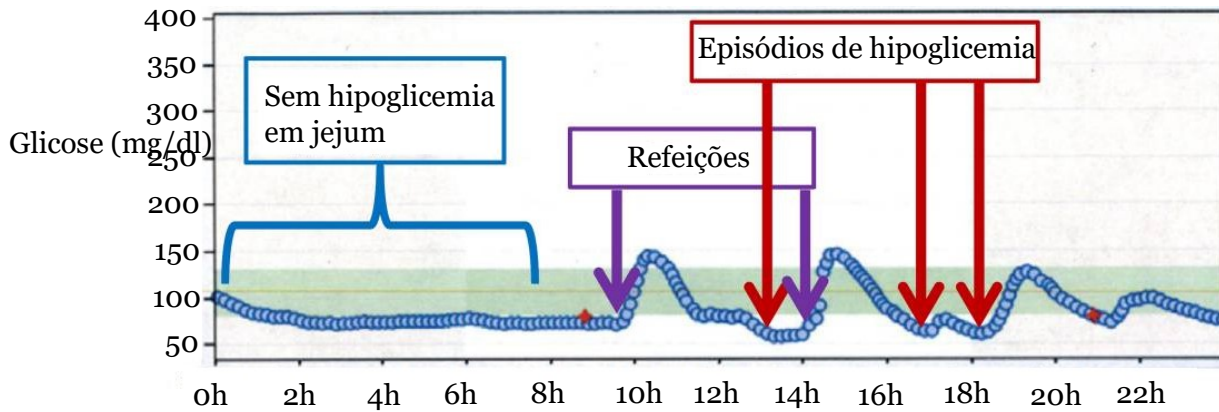


Figura 2 - Padrões típicos de glicose em jejum e após uma refeição em indivíduos com hipoglicemia após cirurgia bariátrica, como revelado pela monitorização contínua da glicose. Neste utente, os níveis de glicose são estáveis durante o jejum noturno. Adaptado de (14).

Existe um amplo espectro de apresentações, desde sintomas leves, até formas graves, com repercussões sérias para o indivíduo, podendo mesmo conduzir a incapacidade, perda de emprego, perda de capacidade para as atividades da vida diária e para as atividades sociais. (9) De realçar que pode mesmo culminar em desfechos trágicos, como acidentes de viação, convulsões e coma. (15) Todas as formas relacionam-se com uma diminuição da qualidade de vida e o não reconhecimento da hipoglicemia encontra-se correlacionada com desfechos clínicos mais graves, nomeadamente com maior morbilidade e mortalidade, visto que os indivíduos não se encontram alertas para os sinais e sintomas dessa doença. (4,15)

Os sintomas da hipoglicemia como consequência da cirurgia bariátrica começam 1 a 3 horas após uma refeição, manifestando-se com sintomas derivados do sistema nervoso autónomo e da neuroglicopenia, que melhoram após a ingestão de alimentos ou de glicose. (4,5) Normalmente, os sintomas autónomos ocorrem quando a concentração plasmática de glicose é de 60 mg/dL (3,3 mmol/L) ou menos, enquanto os sintomas de neuroglicopenia surgem quando a glicemia atinge 50 mg/dL (2,8 mmol/L) ou valores inferiores. (16)

Os sintomas autonómicos dividem-se em colinérgicos e adrenérgicos. (16) Os adrenérgicos incluem palpitações, taquicardia, tremores e ansiedade e os colinérgicos abrangem diaforese, parestesia, náuseas, fome, entre outros. (2,5,11,16)

Nos casos de hipoglicemia grave, a função cerebral pode-se encontrar alterada, surgindo sintomas neuroglicopénicos, nomeadamente confusão, fraqueza, tonturas, desorientação, alteração do sistema cognitivo, compromisso da fala, mudanças comportamentais, irritabilidade, alterações da visão, letargia, convulsões, síncope e, eventualmente, coma. (2,9,11,16) Ainda, pode ser relatada diminuição da memória ou

amnésia, apenas no momento agudo ou de forma crônica. (9) Podem ser descritos pelas familiares alterações comportamentais e de humor. (9) Adicionalmente, pode ocorrer morte cerebral nos casos em que a duração de hipoglicemia é prolongada. (16)

Normalmente, os episódios de hipoglicemia não ocorrem quando o indivíduo se encontra em jejum e se surgirem nesse período devem ser ponderados outros diagnósticos. Porém, os episódios podem ocorrer a meio da noite, sem relação com o jejum. (9)

Se hipoglicemia noturna, podem ser relatados sonhos bizarros, cefaleias matinais, sonhos vividos e pior qualidade de sono. (9,13)

De salientar, que em resposta ao consumo de alimentos e de líquidos, pode ocorrer um padrão denominado “montanha-russa”, consistindo em picos elevados de glicemia, seguidos de diminuição da glicose plasmática para valores inferiores ao normal, podendo mesmo ocorrer episódios de hipoglicemia recorrentes. (5,9)

Relativamente aos estímulos desencadeantes para a ocorrência de episódios de hipoglicemia, o mais usual consiste na ingestão de carboidratos de alto índice glicêmico de rápida absorção, mas existem outros que incluem exercício, ansiedade, ingestão de caféina ou de álcool e o consumo de líquidos durante as refeições. (9)

1.3 Diagnóstico de hipoglicemia após cirurgia bariátrica

O diagnóstico de hipoglicemia constitui um desafio dado que, atualmente, não existem diretrizes consensuais. (17) Além disso, e como referido anteriormente, não existe um acordo para os níveis de glicemia plasmática que definam hipoglicemia, dificultando a interpretação dos exames que se realizarem. (11) No entanto, demonstra-se ser de extrema importância realizar o diagnóstico, visto que podem ser evitadas situações com elevado risco para a vida. (17)

Perante um indivíduo que se apresente com uma história sugestiva, o primeiro passo consiste na confirmação ou na exclusão da tríade de Whipple, que se caracteriza através da verificação de uma baixa concentração de glicose, < 55 mg/dl (< 3mmol/l), com a associação simultânea de sintomas e/ou sinais de hipoglicemia e com a resolução desses sintomas e/ou sinais com a correção da hipoglicemia. (16–18) Os valores de glicose devem ser obtidos através de uma colheita de sangue venoso. (16)

Após a confirmação da ausência da tríade, deve-se proceder à obtenção da história, incluindo a gravidade, nomeadamente a necessidade ou não de assistência por terceiros, a frequência dos episódios, os sintomas presentes, o tempo em que ocorreu e a sua relação com as refeições ou alimentos específicos e com o exercício, com o objetivo da

deteção de padrões. (19) Não esquecer de questionar a medicação e o histórico médico. (18,19) Também se reveste de extrema importância a realização do exame objetivo, porque uma história clínica e um exame físico podem conduzir a diagnósticos ou causas alternativas de hipoglicemia como, por exemplo, a desnutrição. (19)

Perante um utente com hipoglicemia pós-prandial que ocorre num período superior a 1 hora após as refeições, histórico de cirurgia gastrointestinal pelo menos 6 a 12 meses antes do aparecimento dos sintomas e sem hipoglicemia em jejum, devem ser realizados exames laboratoriais, de modo a confirmar o quadro de hipoglicemia, excluir outras explicações e para avaliar as respostas hormonais. (9) Por outro lado, indivíduos que se apresentem com sintomas atípicos ou não relacionados com as refeições, devem ser submetidos a testes adicionais para a exploração de outros diagnósticos. (11)

Para a realização do diagnóstico é necessária a confirmação através de exames laboratoriais, não existindo, no entanto, nenhum teste padronizado. (11)

O teste de mais fácil execução consiste na determinação das concentrações venosas de glicose e de insulina durante um episódio espontâneo de diminuição de glicose plasmática. Tal pode demonstrar-se um processo difícil de realizar, uma vez os eventos de hipoglicemia podem ser imprevisíveis, apenas se podendo medida a glicose nesse momento específico se o utente recorrer ao hospital. (19,20)

Alguns autores consideram que para o diagnóstico de hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial é necessário, pelo menos, 2 colheitas de sangue periférico, nomeadamente para o conhecimento do nível de glicose basal e do nível de glicose pós-prandial. (11) Para garantir a precisão, é preferível esse tipo de medição aos glicómetros utilizados de forma doméstica, que fornecem resultados variáveis e possuem uma consistência menor. (2,11)

Outra opção consiste na monitorização contínua da glicose através de um sensor durante 3 a 7 ou 10 dias, que pode ser uma mais-valia para clarificar os padrões de glicemia e associar à sintomatologia, exigindo que seja feito um registo detalhado dos alimentos que a pessoa ingere para ser possível um reconhecimento de fatores que se encontrem possivelmente associados, como padrões alimentares ou situações específicas. (9,11,21) Um padrão de hiperglicemia dentro de 30 minutos de uma refeição com alto teor de glicose, seguido de hipoglicemia significativa é muito sugestivo do diagnóstico. (11) Normalmente, existe um retorno espontâneo a euglicemia. (11) Este método não se encontra indicado para realizar o diagnóstico, mas sim para analisar os padrões e os fatores desencadeantes ou precipitantes da hipoglicemia. (9) Considera-se um procedimento mais sensível, mas menos específico. (13)

Outra possibilidade consiste na realização de um teste provocativo como o teste de tolerância oral à glicose, sendo o mesmo realizado através de medições seriadas da glicose sérica em intervalos de até 120 a 240 minutos, depois da administração de 75 a 100 gramas de glicose. (11) O teste deve ser considerado positivo se forem registados níveis de glicose < 50 mg/dl, 60 a 180 minutos após a ingestão glicose depois de um jejum de 12 horas. (12) Porém possui pouca utilidade uma vez que, cerca de, 10% das pessoas saudáveis e 33% dos utentes submetidos a cirurgia gástrica sem hipoglicemia podem apresentar níveis de glicose plasmática inferior a 50 mg/dl e a diferença existente entre os indivíduos sintomáticos e os assintomáticos demonstra-se pequena, indicando uma baixa especificidade. (2,11,16,20). Desse forma, não desempenha um papel útil no diagnóstico de hipoglicemia após cirurgia bariátrica. (11,19)

Outra opção consiste nos testes de provocação monitorizados com refeições mistas, sendo que a Endocrine Society recomenda a utilização de refeições líquidas ou de refeições identificadas pelo utente como refeições provocadoras de hipoglicemia no quotidiano. (9) Pode ser realizado através de uma refeição mista sólida padronizada composta por 350 calorias, 30% de gordura, 15% de proteína e 55% de carboidratos ou, como referido, por uma refeição composta por alimentos reconhecidos pelo utente como desencadeadores de episódios anteriores. (2) Deve-se determinar a glicose plasmática, insulina, peptídeo C e pró-insulina no início e depois a cada 30 minutos durante cerca de 5 horas. (16) Um teste positivo encontra níveis normais de glicose quando em jejum, hiperinsulinemia antes da hipoglicemia, hipoglicemia com valores de glicose plasmática inferiores a 50 - 60 mg/dl e sintomas de hipoglicemia. (11) No entanto, apenas deve ser realizado num ambiente seguro com uma equipa que assegure a assistência devido ao risco de hipoglicemia grave. (19)

Recentemente, a American Society for Metabolic and Bariatric Surgery tentou criar uma orientação para o diagnóstico, sendo que para o mesmo são precisos: sintomas que ocorram, no mínimo, um ano após a cirurgia bariátrica; níveis de glicose e de insulina normais quando em jejum; correlação dos sintomas com a hipoglicemia, seguida de uma resolução espontânea da hipoglicemia e um teste provocativo positivo. (11)

1.4 Diagnóstico diferencial com Síndrome de Dumping

Ao realizar uma revisão sobre hipoglicemia após cirurgia bariátrica, não se pode deixar de mencionar a Síndrome de Dumping, uma vez que a hipoglicemia pós-prandial no contexto da cirurgia bariátrica era antigamente considerada uma componente tardia da Síndrome de Dumping e, apesar de mais raro, os indivíduos podem desenvolver as duas simultaneamente. (13,22)

A síndrome de dumping pode ser separada em dumping precoce e tardio. Esta diferenciação depende do tempo de desenvolvimento dos sintomas após uma refeição. (1) Atualmente, os conceitos de dumping precoce e tardio têm sido cada vez mais substituídos por dumping (precoce) e hipoglicemia pós-prandial (tardio), respetivamente, devido às diferenças descobertas. (5,23)

Tabela 1- Diferenças entre Síndrome de Dumping e Hipoglicemia após cirurgia bariátrica. (1,2,4,5,9,11,16)

	Síndrome de dumping	Hipoglicemia
Aparecimento	Imediatamente após a cirurgia	Meses a anos após a cirurgia
Início dos sintomas	Na primeira hora após a refeição	1 a 3 horas após a refeição
Sintomas	Queixas gastrointestinais, nomeadamente dor abdominal, distensão do abdómen, náuseas, diarreia e sintomas vasomotores, como sudorese, rubor, palpitações, taquicardia, tonturas, hipotensão e, raramente, síncope	Sonolência, irritabilidade, confusão, sudorese, palpitações, taquicardia, ansiedade, fome, tremores, parestesia, astenia, alteração do sistema cognitivo, compromisso da fala, mudanças comportamentais, alterações da visão, letargia, convulsões, amnésia, síncope e, eventualmente, coma.

Inevitavelmente, quando questionadas as pessoas que sofrem destas categorias de transtornos, possuem uma menor qualidade de vida e demonstram uma maior tendência para a depressão e para a ansiedade. (5)

1.5 Opções cirúrgicas para a perda de peso

Entre as diversas técnicas, a mais utilizada mundialmente foi o bypass gástrico em Y de Roux (45%), seguida da gastrectomia vertical (37%) e da banda gástrica ajustável (10%), em 2013. (1)

Atualmente, o bypass gástrico em Y de Roux continua a ser o procedimento bariátrico mais realizado mundialmente, no entanto, recentemente tem vindo a ser substituído pela gastrectomia vertical. (11) Como tal, e devido à maioria dos estudos incidir sobre o bypass gástrico em Y de Roux e a gastrectomia vertical, esta revisão irá de encontro a esses tipos de cirurgia bariátrica.

De seguida, encontra-se uma breve descrição dos procedimentos gástricos que possuem uma maior relevância para esta revisão.

1.5.1 Bypass Gástrico em Y de Roux

Consiste numa das cirurgias bariátricas mais realizadas a nível mundial. (7) Consiste numa reconstrução do trato gastrointestinal com a criação de uma bolsa gástrica de menores dimensões, que contorna uma grande parte do estômago e o duodeno, através de um ramo com o formato de um Y, que se liga a uma parte do jejuno. (2,7,24,25) O membro de desvio em Y permite que os nutrientes ingeridos passem rapidamente do estômago para o intestino delgado, promovendo a perda de peso através da restrição da quantidade de alimentos que a pessoa consegue ingerir e da diminuição da absorção dos nutrientes, criando a sensação de saciedade precoce. (2,7,24,25)

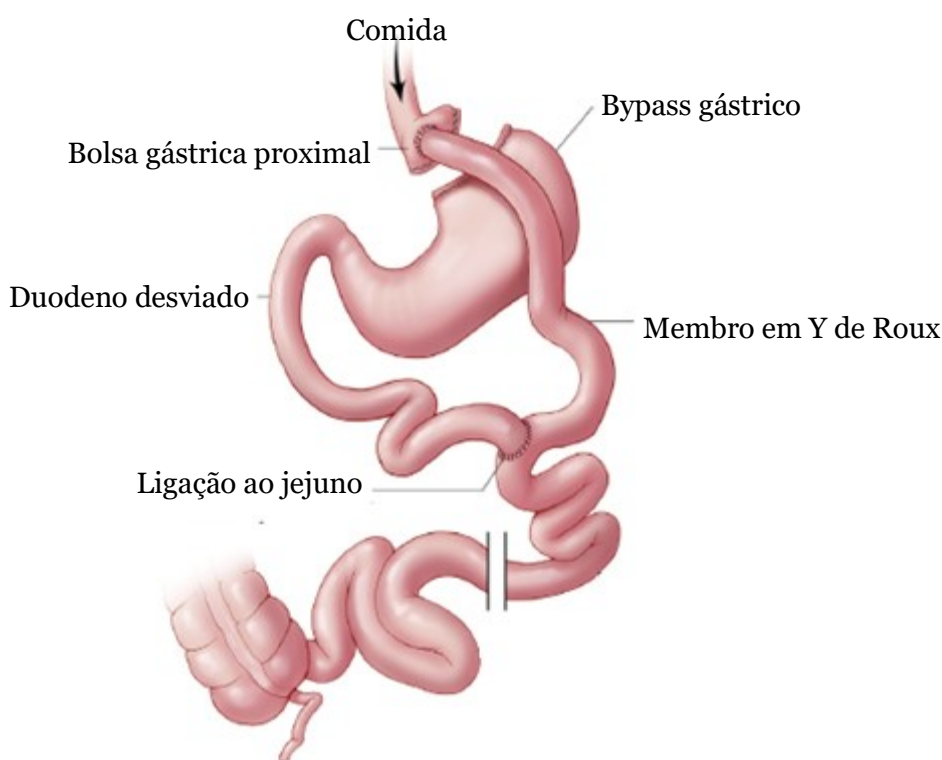


Figura 3 – Bypass gástrico em Y de Roux. Adaptado de (26)

1.5.2 Bypass gástrico em ómega loop

Constitui um procedimento relativamente recente, que consiste numa simplificação da cirurgia em Y de Roux, com uma menor taxa de complicações, mantendo uma perda de peso consistente. (27)

1.5.3 Derivação biliopancreática com switch duodenal

Consiste em 2 componentes, gastrectomia parcial e bypass intestinal. Este procedimento é pensado para preservar o processo digestivo fisiológico e é maioritariamente malabsortivo com algum grau de restrição. (7)

1.5.4 Banda gástrica ajustável por via laparoscópica

Caracterizado pela colocação de uma faixa ajustável ao redor do estômago proximal abaixo da junção gastroesofágica, formando uma pequena bolsa. (7) Esse procedimento apresenta menor morbidade e mortalidade quando comparado a outros procedimentos bariátricos, porém encontra-se associado a um risco superior de reoperações. (7) Não foi relatado nenhum caso de hipoglicemia após a realização deste tipo de cirurgia. (11)

1.5.5 Gastrectomia vertical

Criação de um estômago tubular através da remoção cirúrgica de uma ampla parte da grande curvatura do estômago. (24)

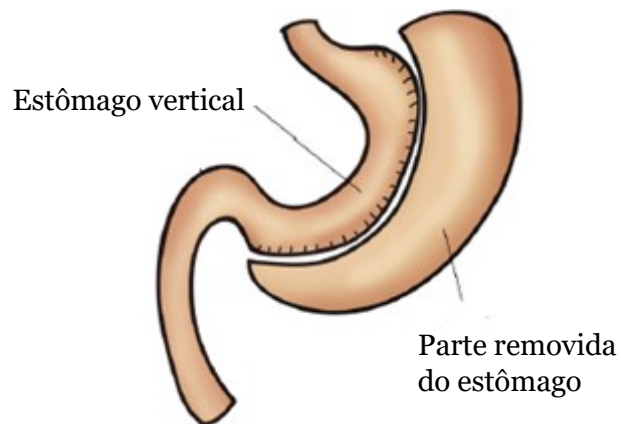


Figura 4 - Gastrectomia vertical. Adaptado de (7)

Capítulo 2. Incidência da hipoglicemia após cirurgia bariátrica

A hipoglicemia encontra-se, predominantemente, associada ao bypass gástrico em Y de Roux, apesar de também ocorrer como consequência de outros tipos de cirurgias bariátricas, como da gastrectomia vertical. (4)

Devido à ausência de conformidade nos critérios de diagnóstico para a hipoglicemia como consequência da cirurgia bariátrica, a incidência da mesma torna-se difícil de estimar, existindo discrepâncias colossais entre estudos. (4)

Um estudo sueco, relata uma taxa de hipoglicemia após bypass gástrico em Y de Roux de 0,1 % a 1,4% e após gastrectomia vertical de 0,02%. (28) Outro estudo, estima que possa afetar até 38% dos pacientes submetidos a bypass gástrico em Y de Roux. (3) Uma análise distinta conjectura que cerca de 28 a 38% das pessoas submetidas a bypass gástrico em Y de Roux desenvolvam episódios de hipoglicemia sintomáticos. (3)

Pressupõem-se que a incidência de hipoglicemia após cirurgia bariátrica esteja subestimada, por um lado devido à inexistência de testes e meios de rastreio, por outro devido à inespecificidade ou mesmo ausência de sintomas, apesar de valores baixos de glicemia (9,29). Não esquecer que o desconhecimento desta complicação conduz ao sub-reconhecimento da mesma.(27)

Uma análise publicada em 2021 procedeu à análise de dados obtidos pela monitorização contínua da glicose e descreveu uma taxa, aproximadamente, de 50% de casos de hipoglicemia entre os indivíduos sujeitos a cirurgia bariátrica, sem diferenças consideráveis entre o bypass gástrico em Y de Roux e a gastrectomia vertical. (4) Relativamente à hipoglicemia noturna, relatou uma incidência de 16,4%. (4) Esses dados são significativamente mais elevados do que os relatados anteriormente, o que se pode justificar pela escolha do método de avaliação, uma vez que a monitorização contínua da glicose possui uma maior taxa de deteção de episódios de hipoglicemia em pacientes bariátricos, do que testes de provocação, questionários e dados de hospitalizações, e também pela inexistência de valores consensuais para o diagnóstico da hipoglicemia. (4)

Um outro estudo, analisou a incidência da hipoglicemia após o bypass gástrico em ómega loop, que por ser um método recente possui poucos estudos, e descobriu que é semelhante à do bypass em Y de Roux. (27)

Em suma, as percentagens variam consoante os dados analisados, sendo que os dados dos internamentos de casos considerados graves indicam 1%, através de questionários cerca de 3% e de até 50% com base em testes provocativos, isto é, de teste de tolerância oral à glicose e do teste de tolerância a refeições mistas. (4,27) Porém, admite-se que estas percentagens se encontrem subestimadas, em virtude do subdiagnóstico e sub-reconhecimento da hipoglicemia. (4,27)

Capítulo 3. Mecanismos responsáveis pela indução da hipoglicemia

3.1 Fisiopatologia

Os mecanismos abordados dirão respeito ao bypass gástrico em Y de Roux, uma que corresponde à cirurgia mais abordada nos estudos até ao momento realizados, existindo pouca ou nenhuma informação sobre as restantes cirurgias bariátricas.

Os mecanismos subjacentes aos episódios de hipoglicemia pós-prandial que ocorrem após a realização de cirurgia bariátrica em Y de Roux não se encontram totalmente compreendidos, sendo propostas algumas teorias que, em combinação, poderão corresponder ao processo que ocorre em indivíduos suscetíveis. (2,19)

Tanto mecanismos dependentes de insulina como mecanismos independentes de insulina contribuem para a hipoglicemia. (14)

Os mecanismos propostos serão elucidados de seguida.

1) Alterações na anatomia gastrointestinal

A realização da cirurgia bariátrica em Y de Roux provoca alterações anatómicas e na inervação do trato gastrointestinal, nomeadamente através da criação do desvio em Y, com a conseqüente rápida entrega de nutrientes do estômago para o jejuno, através do contorno de uma porção significativa do estômago e da parte proximal do intestino delgado. (7,9,24,25) Para tal, contribui a não existência da válvula pilórica, que em indivíduos não sujeitos a cirurgia bariátrica, regula a entrada de nutrientes no intestino. (30)

Desse modo, após a ingestão de uma refeição, os alimentos entram rapidamente no intestino, encontrando-se esse exposto a maiores cargas de carboidratos não digeridos e acelerando a absorção de glicose para corrente sanguínea, aumentando rapidamente os níveis de glicose no sangue, cerca de 15 a 30 minutos após a ingestão, para níveis bastante elevados, como acima de 200 g/dl. (14,31) O estado de hiperglicemia estimula, por sua vez, a secreção excessiva e rápida de insulina, culminando num célere declínio nos níveis de glicose, desencadeando um episódio de hipoglicemia pós-prandial. (2,31)

2) Aumento dos níveis de incretinas

Estudos recentes sugerem um papel importante das incretinas, GIP e GLP-1, na hiperinsulinemia que precede a hipoglicemia. (2) As mesmas constituem as 2 principais

hormonas intestinais que contribuem para a secreção de insulina pós-prandial. (24) O GIP é produzido pelas células enteroendócrinas do tipo K que se localizam maioritariamente no intestino anterior (duodeno e jejuno) e o GLP-1 é excretado pelas células L localizadas predominantemente no intestino posterior (íleo). (24)

O GLP-1 é, por norma, libertado em resposta à ingestão de uma refeição. (11) Na presença de glicose, o GLP-1 liga-se a recetores nas células beta pancreáticas estimulando a libertação de insulina e aos recetores nas células alfa, causando uma redução na libertação de glucagon. (2)

Com o aumento da velocidade de entrega dos nutrientes para o íleo após o bypass em Y de Roux e o conseqüente aumento da glicemia, existe uma libertação exagerada de GIP e de GLP-1 que, naturalmente, culmina na estimulação excessiva da libertação de insulina. (2,9) A secreção pelo intestino delgado de GLP-1 encontra-se aumentada no máximo até 10 vezes. (9) De seguida, os níveis aumentados de insulina estimulam o aumento da captação de glicose pelos tecidos, levando a uma diminuição abrupta dos níveis plasmáticos de glicose 1 a 3 horas após a refeição. (9)

Estudos corroboram a explicação, demonstrando que os níveis de GLP-1 pós-prandiais encontram-se mais elevados e provocam uma resposta exagerada de insulina naqueles pacientes com hipoglicemia hiperinsulinêmica e sintomas neuroglicopénicos, em comparação com pacientes assintomáticos. (11)

3) Manutenção da massa e da função das células dos ilhéus pancreáticos

A função e o diâmetro nuclear das células beta aumentam com o aumento do IMC. (11) Apesar da perda de peso com conseqüente diminuição do IMC após a cirurgia bariátrica, a hiperfunção e o diâmetro do núcleo das células beta persistiram em pacientes com hipoglicemia após bypass gástrico em Y de Roux, comparativamente a indivíduos com o mesmo IMC submetidos a esse tipo de cirurgia sem hipoglicemia. (11)

4) Resposta hormonal contrarreguladora anormal

Pessoas sujeitas a cirurgias do trato gastrointestinal superior apresentam uma diminuição de alguns mecanismos contrarreguladores, como é o caso de cortisol, das catecolaminas e de respostas nervosas do sistema simpático. (9) Para além disso, as células alfa não conseguem aumentar os níveis de glicose em resposta à hipoglicemia. (11)

Aditivamente, a capacidade de suprimir a libertação de insulina em resposta à diminuição dos níveis de glicose encontra-se diminuída. Tal acontece, pois nos utentes

que foram sujeitos a bypass gástrico em Y de Roux existe uma menor supressão das células beta. (19)

5) Aumento da sensibilidade à insulina após perda de peso (11)

A adiponectina consiste numa glicoproteína que tem influência na regulação da glicose, nomeadamente através do aumento da sensibilidade à insulina ao nível do músculo esquelético e do fígado, com o aumento da captação de glicose, e através da diminuição da gliconeogénese. (32) Adicionalmente, tem efeito na redução do estado inflamatório, que é em parte responsável pela resistência à insulina. (32) Os seus níveis na circulação correlacionam-se de forma inversa com o IMC. (33) Dessa forma, com a perda de peso devido à cirurgia e consequente diminuição do IMC, aumentam os níveis de adiponectina, aumentando a sensibilidade à insulina. (3,33)

6) Diminuição da depuração de insulina

A redução da depuração de insulina poderá contribuir para a elevação sustentada dos níveis de insulina plasmática. (14,19) Um estudo estimou que a redução seja da ordem dos 30% dos valores normais. (19,34) O cálculo da depuração de insulina usado englobou a depuração hepática e a sistémica, não distinguindo estas 2 formas. (34) Porém, consideram pouco expectável que a depuração sistémica da insulina seja significativamente diferente em populações de indivíduos de tamanho corporal semelhante com função renal normal. (34) Uma possibilidade é que existam indivíduos propensos à hipoglicemia pós-prandial após cirurgia bariátrica devido à redução inerente da depuração de insulina que é desvendada pela cirurgia ou pela ablação dos nervos hepáticos, conduzindo a uma diminuição da função de depuração do fígado. (34)

7) Outros fatores que podem estar envolvidos

A eliminação de glicose não dependente de insulina encontra-se significativamente aumentada em indivíduos com hipoglicemia pós-prandial. (25)

A diminuição da leptina também podem desempenhar um papel na mediação da diminuição dos níveis de glicose após o bypass gástrico em Y de Roux. (25)

Mudanças na diversidade e na composição da microbiota intestinal após a cirurgia também podem desempenhar um papel na hipoglicemia pós-prandial, uma vez que a microbiota modula a inflamação, interage com os constituintes da dieta, regula o relógio circadiano e afeta a permeabilidade intestinal, a sensibilidade à insulina e a homeostase energética geral. No entanto, são necessários estudos adicionais. (25)

Outro dos mecanismos propostos consiste na modificação da composição e dos níveis de ácidos biliares, mas são necessários estudos extra para o estabelecimento de uma correlação. (2)

Também a diminuição dos níveis de grelina, a hormona contrarreguladora da insulina e estimulante do apetite, pode desempenhar um papel. (2)

Ainda, a FGF-19 pode estar envolvida no processo, encontrando-se em níveis plasmáticos 3 vezes superiores ao normal, aumentando a captação de glicose independente de insulina. (9)

Existem estudos contraditórios sobre o aumento ou não da massa das células beta, mas estudos mais recentes não revelam diferenças na massa global. (19)

Desse modo, conclui-se que os fatores responsáveis encontram-se relacionados com as alterações anatómicas do trato gastrointestinal que, conseqüentemente, resultam na alteração da cinética da glicose, nos mecanismos contra regulatórios, nas hormonas gastrointestinais e pancreáticas envolvidas na homeostase da glicose e não numa mudança na massa das células beta pancreáticas devido ao bypass gástrico em Y de Roux. (11)

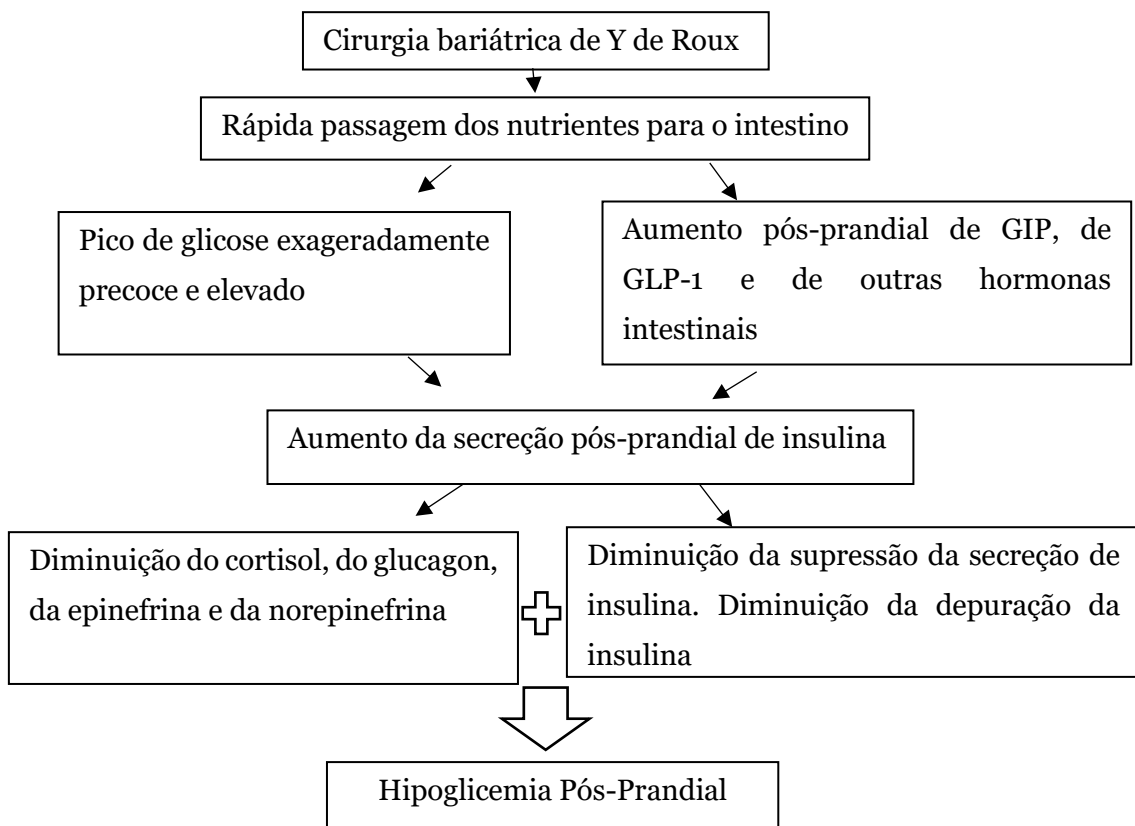


Figura 5 - Principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da hipoglicemia após cirurgia bariátrica. Adaptado de (9).

3.2. Fatores de risco

Os fatores reconhecidos como de risco para hipoglicemia em pessoas que foram submetidas a uma cirurgia bariátrica incluem serem do sexo feminino, terem uma maior perda de peso após a operação e uma alta sensibilidade à insulina no pré-operatório. (29)

Adicionalmente, possuir uma idade cronológica mais baixa e um menor IMC, uma vez que a sensibilidade à insulina diminui com o avançar da idade e aumenta com menores valores de IMC. (35)

Pessoas com sintomas de hipoglicemia pré-cirurgia também estão mais predispostos a desenvolver hipoglicemia após a cirurgia bariátrica, pois possuem uma suposta maior sensibilidade à insulina. (35) Para além desses, também indivíduos sem diagnóstico de diabetes pré-cirúrgico e com uma hemoglobina A1C pré-operatória mais baixa, possuem um maior risco. (9) Logo, indivíduos com diabetes pré-existente têm menor propensão ao desenvolvimento de hipoglicemia, porque apresentam uma maior resistência à insulina. (15,35)

Indivíduos sujeitos a colecistectomia, poderão estar em maior risco de desenvolver hipoglicemia após cirurgia bariátrica, devido a alterações do metabolismo dos ácidos biliares que estimulam o metabolismo da glicose pós-prandial, sendo, no entanto, necessários estudos adicionais. (22)

O tipo de cirurgia poderá ser um fator preditivo, sendo o bypass em Y de Roux a que mais vezes se associa à indução de hipoglicemia. (27)

Contudo, apesar da identificação de alguns fatores de risco, esses ainda não se encontram claramente estudados para se conseguir estratificar os indivíduos conforme o risco, baixo ou alto, no período pré-cirúrgico. (9) A realização de um teste provocativo, como parte da avaliação pré-operatória, pode ter utilidade clínica na prevenção e no reconhecimento dos indivíduos em risco após a cirurgia. (31)

Capítulo 4. Tratamento atual da hipoglicemia após cirurgia bariátrica

Atualmente, o tratamento para a hipoglicemia após bypass gástrico em Y de Roux encontra-se algo limitado, mas em evolução. (3) O objetivo consiste na redução da frequência e da severidade dos episódios de hipoglicemia. (2)

A hipoglicemia que acontece após a cirurgia bariátrica pode ser controlada através de múltiplas medidas nutricionais, porém, em pessoas que manifestem sintomas mais graves, pode ser indispensável uma abordagem farmacológica. (4)

4.1 Tratamento agudo

Perante um quadro de hipoglicemia sintomática, com o objetivo de alívio de sintomas e do aumento rápido da glicose para níveis que sejam considerados seguros no momento agudo, recomenda-se a ingestão de 10 a 15 g de carboidratos orais. (9)

No caso do indivíduo encontrar-se a tomar acarbose, o tratamento deve ser realizado de forma exclusiva com glicose, pois a acarbose é um inibidor da alfa-glicosidase, isso significa que atua de forma a inibir as enzimas que digerem os carboidratos, retardando a digestão e a absorção dos mesmos e reduzindo a excursão pós-prandial de glicose. Assim, a acarbose diminui e adia os efeitos terapêuticos dos carboidratos no quadro agudo de hipoglicemia. (9)

De modo a evitar os aumentos e as quedas rápidas da glicose causados pelos carboidratos orais, o tratamento inicial deve ser seguido por uma refeição ou por um lanche que inclua carboidratos de baixo índice glicêmico misturados com gordura ou com proteína para reduzir a hipoglicemia reativa. (9)

Na presença de neuroglicopenia grave, torna-se essencial a administração de glucagon, quer seja através de uma injeção (via subcutânea), quer seja por via nasal, normalmente pelos familiares, com o objetivo imediato de alcançar valores seguros de glicemia. (9)

A longo prazo, deverá ser realizada uma orientação nutricional de modo a otimizar estas recomendações e alcançar uma alimentação considerada segura para o utente. (9)

De ressaltar, que diferentes indivíduos respondem de forma distinta à dose de carboidratos, sendo necessária uma avaliação diferenciada após uma revisão da glicemia, de modo a evitar um conseqüente quadro de hiperglicemia. (9)

4.2 Tratamento crônico

A finalidade do tratamento crônico na hipoglicemia após cirurgia bariátrica integra a redução da frequência e da gravidade dos episódios da hipoglicemia, de modo a melhorar a qualidade de vida e reduzir a incapacidade provocada. (9) De seguida, serão explicados alguns tratamentos, que abrangem a área de nutrição, da farmacologia e da cirurgia. (9)

4.2.1 Abordagem Nutricional

O objetivo da abordagem nutricional consiste na diminuição das rápidas excursões pós-prandiais de insulina e de glicose características dos quadros de hipoglicemia que acontecem após uma cirurgia bariátrica. (2) Ou seja, reduzir os picos de glicose pós-prandiais, de modo a não desencadear a libertação excessiva de insulina e, consequentemente, a diminuição da glicose plasmática. (2)

Um estudo descreve que apenas com as recomendações nutricionais, aproximadamente 25% dos utentes apresentaram remissão completa dos sintomas após 1 mês, 25% apresentaram uma melhoria significativa dos sintomas e 30% alguma melhoria. (2) De ressaltar, que a adesão ao regime nutricional, por vezes, é inconsistente e variável, o que afeta os resultados. (36)

Tais objetivos podem ser atingidos principalmente através da diminuição do índice glicémico dos alimentos ingeridos, com a evicção de alimentos que possuam um índice glicémico superior a 70, e através do fracionamento das refeições. (37) Recomenda-se uma dieta rica em proteínas e pobre em carboidratos para o controlo da hipoglicemia pós-prandial. (6)

Desse modo as recomendações, de um modo geral, incluem a evicção de carboidratos de alto índice glicêmico e de açúcares simples e a preferência por hidratos de carbono de baixo índice glicêmico, 20 a 30 gramas por refeições e 10 a 15 gramas para lanches. Adicionalmente, a inclusão de gorduras saudáveis para o sistema cardiovascular, 15 gramas por refeição e 5 gramas por lanche, e a ingestão ideal de proteínas em cada refeição e lanche. (9)

Tal justifica-se, uma vez que os episódios de hipoglicemia são mais prováveis de serem desencadeados por refeições com baixo teor proteico ou com um alto teor de açúcar, demonstrando o papel que a composição da refeição produz na hipoglicemia pós-prandial e reforçando a necessidade de aprimorar a intervenção nutricional. (38) Os carboidratos ingeridos quando digeridos em glicose estimulam de uma forma elevada a secreção de GLP-1, quando comparados com gorduras ou proteínas. (6) Para além disso, um estudo com um teste de refeição mista, demonstrou que uma pré-carga de proteína

atenuou a excursão sanguínea de glicose, reduzindo a absorção da mesma e potencializando a resposta às incretinas, sem induzir sintomas pós-prandiais. (38)

Adicionalmente, recomenda-se que as refeições e lanches sejam espaçados por intervalos de 3 a 4 horas, a evicção da ingestão de líquidos com as refeições e por 30 minutos após as mesmas, a evicção de cafeína e álcool e a otimização de vitaminas e minerais. (9) No total, a ingestão diária de carboidratos não deve ultrapassar as 90 gramas. (3)

De salientar um alimento que é muito referido e que poderá ser útil como um auxiliar no plano nutricional, que consiste no amido do milho, na sua forma crua. (9,39) Tal acontece, porque o mesmo não é prontamente absorvido no intestino delgado, sendo hidrolisado pela amílase pancreática e pela glicoamilase intestinal, resultando numa degradação e absorção intestinais lentas e, como tal, num fornecimento constante de glicose exógena, diminuindo as flutuações. (9,39)

4.2.1.1 Plano de 10 passos

Existe um plano de nutrição sistematizado que inclui 10 passos, que pode ser recomendado e fornecido aos utentes. (14) Consiste em:

1. Porções controladas de carboidratos – 30 gramas por refeição e 15 gramas por lanche (14)

Um nutricionista pode ser necessário para ajudar as pessoas a contar as gramas de carboidratos. Para além disso, aplicações e bancos de dados de referência podem fornecer uma ajuda suplementar. (14)

2. Preferência por carboidratos de baixo índice glicêmico

Uma vez que retardam o aumento pós-prandial da glicose, resultando em menores elevações dos níveis de glicose após as refeições e, portanto, resultam num menor número de episódios de hipoglicemia. (14)

3. Evicção de carboidratos com alto índice glicêmico

4. Inclusão de gorduras saudáveis para o sistema cardiovascular em cada refeição e lanche - 15 gramas por refeição e 5 gramas por lanche (14)

A ingestão de gordura antes de uma refeição prolonga o tempo de trânsito intestinal, no entanto, não afeta marcadamente as variações de glicose. Justifica-se esta opção, pois as gorduras são uma fonte de calorías que normalmente não desencadeiam a secreção de insulina de forma independente e, portanto, podem ser consideradas alimentos mais seguros. (14)

5. Enfatizar a ingestão ideal de proteínas
6. Espaçamento de refeições e de lanches com intervalos de 3 a 4 horas
7. Evicção do consumo de líquidos com as refeições
8. Evicção de álcool
9. Evicção de cafeína

A evicção de café e álcool é importante, pois podem prejudicar a produção de glicose a nível hepático. (26)

10. Manter a ingestão de vitaminas e minerais recomendada após uma cirurgia bariátrica (14)

Não existem correlações diretas entre deficits de vitaminas e a hipoglicemia após cirurgia bariátrica, porém existe uma associação entre a deficiência de algumas vitaminas, como a B1, a B12 e a D, e do magnésio, com a neuropatia autonómica, o que pode comprometer as respostas contra regulatórias do sistema nervoso autónomo à hipoglicemia. (9)

Em suma, apesar destas recomendações gerais, torna-se necessária uma avaliação individualizada dos níveis de glicemia e do plano de refeições. (9) Adicionalmente, recomenda-se a elaboração de um diário alimentar, para a anotação e posterior avaliação das alterações que devem ser efetuadas. (40)

Ainda, de realçar que as modificações dietéticas supracitadas podem ser suficientes para o tratamento de casos leves a moderados de hipoglicemia após cirurgia bariátrica. (3) Em casos de elevada gravidade, as medidas nutricionais poderão resultar em perda de peso, astenia e fraqueza muscular, não prevenindo os episódios de hipoglicemia. (3)

4.2.2 Farmacoterapia

A farmacoterapia surgiu como um complemento à terapêutica nutricional, quando a mesma se demonstra insuficiente para o controlo da hipoglicemia. (9)

O primeiro fármaco utilizado no tratamento da hipoglicemia após cirurgia bariátrica foi a acarbose, dado que retarda a absorção de carboidratos, diminuindo a elevação dos níveis de glicose e de insulina plasmáticas pós-prandiais. (9) Adicionalmente, podem ser

utilizadas estratégias com o intuito de diminuir as incretinas, nomeadamente a GLP-1, e a resposta insulínica às refeições, como o diazóxido ou análogos de somatostatina. (9)

De recordar que a dosagem, a quantidade e a titulação dos fármacos requerem uma individualização com base nos padrões de hipoglicemia, da presença de efeitos colaterais e da tolerância. (9) De seguida apresenta-se um resumo dos fármacos.

Acarbose

Toma oral 20 minutos antes das refeições principais, até um máximo de 300 mg por dia. (9) A acarbose é um inibidor da alfa-glicosidase, que retarda e diminui a digestão de carboidratos, reduzindo o efeito hiperglicémico das refeições, uma vez que o seu mecanismo de ação consiste na inibição enzimática, retardando a digestão dos hidratos de carbono complexos para simples e, conseqüentemente, a absorção intestinal dos mesmos. (2,9,37) Os efeitos adversos incluem flatulência, diarreia e dor abdominal, que podem diminuir com o tempo, mas que são responsáveis pela redução da aderência por parte dos indivíduos, apesar da eficácia. (2,9,37)

Diazóxido

Toma via oral, 50 a 100 mg, 2 vezes por dia. (9,26) Impossibilita a libertação de insulina através da inibição do fecho dos canais de potássio sensíveis a ATP da superfície celular das células beta dos ilhéus pancreáticos e tem como principais efeitos adversos a retenção de líquidos e de sódio, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, íleo paralítico, diarreia e hirsutismo. (2,9) Deve ser prescrito apenas em casos excepcionais, uma vez que associa-se a um maior risco de diabetes. (37)

Octreotido

Análogo de somatostatina de ação curta que inibe a secreção de insulina e de outros peptídeos gastrointestinais e retarda o esvaziamento gástrico. (9) Concomitantemente, reduz a vasodilatação esplâncnica pós-prandial, diminuindo a motilidade intestinal. (2) De forma dependente da resposta e do padrão individual do utente, pode ser autoadministrado 3 a 4 vezes ao dia antes das refeições, através de uma injeção subcutânea. (9) Os efeitos adversos são múltiplos, incluindo colelitíase, bradicardia sinusal, anormalidades de condução cardíaca, arritmia, diarreia, náuseas e desconforto abdominal, dor à injeção, cefaleia, tontura, hipotiroidismo e piora da hipoglicemia, devido à inibição concomitante do glucagon. (9)

Análogos de somatostatina de ação prolongada

Administrados pela via intramuscular, inibem a secreção de insulina, assim como de outros peptídeos gastrointestinais e retardam o esvaziamento gástrico. (9) Os efeitos adversos incluem náusea, cefaleia, dor abdominal, tontura, mialgia, dor generalizada, lombalgia, fadiga, flatulência, infecção do trato respiratório superior, prurido, erupção cutânea, sinusite e vômito. (9)

Existe alguma evidência de que o octreotido de curta duração de ação possui uma maior eficácia no controlo sintomático relativamente aos análogos de somatostatina de ação prolongada. (9) Porém os últimos podem ser mais fáceis de usar para alguns indivíduos, pois apesar de necessitarem de serem injetados por um profissional de saúde, são administrados apenas a cada 3 a 4 semanas. (9)

Pasireotido

Análogo da somatostatina que inibe a secreção de insulina e outros peptídeos gastrointestinais e retarda o esvaziamento gástrico. (9) Possui como efeitos adversos mais comuns: diarreia, dor abdominal, náuseas, fadiga, distensão abdominal, vômitos, hiperglicemia, hipertensão, prolongamento do intervalo QT, bradicardia sinusal, colelitíase, anormalidades das enzimas hepáticas, cefaleia, alopecia, artralgia, lombalgia, dor nas extremidades e anemia. (9)

O tratamento com este fármaco pode ser acompanhado por um aumento considerável de glicemia pós-prandial, pelo que deve ser utilizado em baixas doses. (41)

Bloqueadores dos canais de cálcio – Verapamil e Nifedipina

Diminuem a libertação de insulina através da inibição de canais de cálcio dependentes de voltagem presentes nas células beta pancreáticas. (2,9,11) Demonstram eficácia quando em combinação com a abordagem nutricional, com a acarbose ou com ambas. (36)

Possuem um baixo custo e são bem tolerados, no entanto, são necessários estudos adicionais sobre a eficácia de verapamil e da nifedipina quando utilizados em monoterapia. (36)

Os efeitos adversos mais frequentes consistem em hipotensão, obstipação, tonturas, dispneia, náuseas, bradicardia, bloqueio auriculoventricular, cefaleia, edema, bloqueio de 2º ou de 3º grau, erupção cutânea, insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar, rubor e aumento das enzimas hepáticas. (9)

Liraglutida

Administração subcutânea: 1,2 a 1,8 mg por dia. (26) Agonista do recetor de GLP-1 que retarda o esvaziamento gástrico, sendo verificado em alguns casos, a diminuição da hiperglicemia e a redução da variabilidade da glicose. (9,26) Deve ser prescrito e utilizado de forma cuidadosa, pois pode resultar em piora da hipoglicemia. (9)

Possui como principais efeitos adversos náuseas, diarreia, cefaleia, nasofaringite, vômitos, diminuição do apetite, dispepsia, infecção as vias aéreas superiores e lombalgia. (9)

Canagliflozina

A canagliflozina é um inibidor da SGLT-2 que, atualmente, é utilizado para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, aumentando a excreção urinária de glicose. (12) Adicionalmente e quando administrada em doses superiores a 200 mg antes de uma refeição, causa uma diminuição adicional na glicose plasmática pós-prandial e nas concentrações de insulina, porém com uma excreção urinária de glicose semelhante durante o período pós-prandial, enfatizando os efeitos extra-renais. Na dose de 300 mg também possui ação inibitória da SGLT-1. (12)

Recentemente, foi demonstrado que a canagliflozina de 300 mg previne a hipoglicemia reativa após um teste oral de tolerância à glicose em pacientes submetidos a bypass gástrico em Y de Roux, no entanto são necessários estudos adicionais para confirmar esses resultados. (12)

Estão a ser realizados ensaios clínicos com infusões de glucagon e de antagonistas de GLP-1, porém ainda não existem resultados consistentes para a recomendação desses fármacos. (3) Nomeadamente, um ensaio com avexitide, demonstrou melhorias robustas e consistentes em vários parâmetros clínicos e metabólicos, ainda que seja necessária uma avaliação adicional. (42)

4.2.3 Abordagem cirúrgica

Nos casos em que os tratamentos supramencionados não melhoram o quadro de hipoglicemia e a qualidade de vida encontra-se seriamente comprometida, podem ser tentados tratamentos adicionais que, no entanto, devem constituir um último recurso, devido ao seu nível de invasão. (9)

Existem algumas opções cirúrgicas, entre elas a colocação de um tubo G de gastrostomia, a reversão do bypass gástrico ou a reversão do bypass gástrico com gastrectomia vertical simultânea. (43)

A **colocação de um tubo G de gastrostomia** na porção remanescente, isto é, na porção desviada de estômago, uma vez que essa via de entrega não estimula a secreção de incretinas ou de insulina, constitui uma opção viável. (9) No entanto, esse método só é passível de ser realizado nos utentes que foram submetidos a cirurgia bariátrica em Y de Roux, uma vez que outros tipos de cirurgia não deixam um estômago remanescente onde se torna possível a colocação do tubo. (3) A nutrição enteral administrada através de um tubo de gastrostomia substitui a dieta oral e, de modo racional, deve ser evitada a ingestão de hidratos de carbono por via oral, sob o risco de eventos de hipoglicemia. (3,9)

A colocação deve ser ponderada em doentes que apresentem um quadro de hipoglicemia grave, definido por um valor de glicose plasmática inferior a 54 mg/dl associado a sintomas neuroglicopénicos, que impactem de forma significativa a qualidade de vida ou, alternativamente, em utentes que apesar de seguirem as recomendações nutricionais e medicamentosas ótimas, mantêm níveis de glicemia demasiado baixos. (3)

A administração de nutrição enteral por via de um tubo G, culmina na reversão da hipersecreção de GLP-1, da hiperinsulinemia pós-prandial e da hipoglicemia, culminando no alívio sintomático e na substancial melhoria na qualidade de vida do utente. (3,9) Isso acontece por possuir como base a restauração do trânsito intestinal normal através do estômago remanescente para o trato gastrointestinal restante. (3) Dessa forma, reverte o bypass do intestino anterior e a estimulação do intestino posterior, evitando a hipersecreção de GLP-1 e de insulina. (3)

A American Society of Metabolic and Bariatric Surgery recomenda preferencialmente esse procedimento, relativamente às outras opções cirúrgicas, devido ao seu grau de eficácia e ao baixo risco cirúrgico associado. (3)

Assim, apenas na pequena porção de indivíduos que mantem os episódios de hipoglicemia apesar de serem alimentados continuamente com um tubo G, poderá ponderar-se a reversão do procedimento cirúrgico para o mais semelhante ao que seria a anatomia normal do indivíduo antes da cirurgia. (9) De ressaltar, que não se encontra garantido o sucesso, podendo associar-se concomitantemente a ganho de peso. (9)

A **reversão do bypass gástrico em Y de Roux** constitui um procedimento raro, que possui indicações muito específicas, nomeadamente, quando existe uma perda de peso excessiva, quando surgem sintomas gastrointestinais inexplicáveis ou quando se está

perante um quadro de hipoglicemia grave, refratário ao tratamento não cirúrgico e à gastrostomia com colocação do tubo G. (43)

A reversão de bypass gástrico em Y de Roux foi descrita em utentes que apresentavam hipoglicemia pós-prandial resistente a todas as outras modalidades de tratamento. (11) O procedimento consiste na tentativa de reconversão à anatomia normal através da realização de gastrogastrostomia com resseção do membro de bypass em Y de Roux (2). Consiste numa técnica de difícil realização que se pode associar a complicações em cerca de 50% dos casos, nomeadamente, a ganho de peso e que poderá não resolver a hipoglicemia. (3) Foi demonstrada uma redução drástica nas excursões pós-prandiais de glicose, insulina e de GLP-1 após a restauração da anatomia normal. (44)

A reversão do bypass gástrico em Y de Roux com gastrectomia vertical associada demonstrou melhorias semelhantes à reversão para a anatomia normal, no que diz respeito à hipoglicemia pós-prandial. (44) No entanto, existem poucos estudos devido ao diminuto número de cirurgias realizadas até ao momento. (11) Tecnicamente consiste numa cirurgia desafiadora com comorbilidades associadas, como o refluxo gastroesofágico. (11) As vantagens são a manutenção da perda de peso a curto prazo, um aumento da qualidade de vida e a diminuição de complicações a longo prazo. (45)

Alguns estudos de pequenas dimensões, demonstram resultados promissores com a utilização de anéis silásticos ou de bandas gástricas ajustáveis, com o objetivo de retardar a passagem de nutrientes para o intestino delgado. (3) Todavia, são necessários estudos adicionais. (3)

Antigamente, a pancreatectomia distal era usada, no entanto, menos de 50% dos casos demonstraram reversão da hipoglicemia. (3) De modo adicional à eficácia variável, associava-se uma morbidade potencial significativa, não sendo recomendado atualmente. (11) A pancreatectomia subtotal ou total demonstraram serem mais eficazes, porém devido à mortalidade e morbidade significativas associadas, nomeadamente hiperglicemia iatrogénica e complicações microvasculares, não se encontram recomendadas. (2,3).

Uma técnica laparoscópica piloto - Branco-Zorron Switch – encontra-se em estudo. Consiste na resseção do remanescente gástrico até 2 a 4 cm do piloro, deixando intacta uma pequena porção do antro. De seguida, secciona-se a alça alimentar a 20 cm da anastomose gastrojejunal e resseca-se a mesma até à anastomose em Y de Roux. Realiza-se uma anastomose jejuno-antral suturada à mão. O resultado é a reconstituição do fluxo fisiológico de nutrientes através do duodeno. Os primeiros resultados foram satisfatórios, com reversão dos sintomas e normalização dos níveis de insulina, glicemia

pós-prandial e teste oral de tolerância à glicose, mantendo a perda de peso. Para além disso, constitui um procedimento seguro, com baixa morbidade. No entanto, são necessários estudos maiores, com mais indivíduos, por um período maior de tempo. (46)

De ressaltar alguns componentes auxiliares do tratamento, nomeadamente a educação do utente e dos familiares sobre o reconhecimento e tratamento da hipoglicemia e o uso de glicose e do glucagon para tratar uma hipoglicemia estabelecida. (19)

Conclusão

A hipoglicemia que decorre na sequência da cirurgia bariátrica continua a ser insuficientemente compreendida, mas tornou-se evidente que modifica a qualidade de vida dos indivíduos afetados, podendo mesmo tornar-se um problema incapacitante.

Ainda que possamos considerar a hipoglicemia após uma cirurgia bariátrica como uma doença crônica, não existem dados epidemiológicos sobre o impacto da mesma na saúde e na economia e, adicionalmente, sobre o prognóstico. (9)

O presente trabalho teve como objetivo reunir a informação que existe no momento atual sobre a hipoglicemia que acontece como complicação da cirurgia bariátrica, com o propósito de aumentar a compreensão e a consciencialização sobre o tema.

Reveste-se de extrema importância, a identificação dos indivíduos que sofrem com esta patologia, de modo a poder ser dada uma orientação, quer nutricional, quer educacional, com o intuito da melhoria da qualidade de vida dessas pessoas, associada à redução de consequências negativas para as mesmas.

Para tal, os profissionais de saúde devem estar alertas e consciencializados da existência desta patologia, para a poderem reconhecer e inserir nos seus diagnósticos diferenciais. No que se refere aos doentes submetidos a cirurgia bariátrica, possibilita que fiquem mais vigilantes e que adotem uma alimentação a pensar nas possíveis complicações da cirurgia.

Do presente momento em diante, é importante que exista um particular foco na investigação, com o intuito da obtenção de evidências robustas, para se conseguirem respostas adicionais para os indivíduos que sofrem com esta patologia, nomeadamente através de orientações nos cuidados a prestar a essas pessoas. Não existem consensos em relação às definições, nem ao diagnóstico, pelo que seria um bom ponto de partida para o futuro a criação dos mesmos. Adicionalmente, a investigação de novos fármacos ou de outras formas terapêuticas também se reveste de grande relevância, de modo a diminuir os efeitos adversos dos tratamentos atuais.

Bibliografia

1. Malik S, Mitchell JE, Steffen K, Engel S, Wiisanen R, Garcia L, et al. Recognition and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2016 Jan;10(1):1–14.
2. Rariy CM, Rometo D, Korytkowski M. Post–Gastric Bypass Hypoglycemia. *Current Diabetes Reports*. 2016 Feb 11;16(2):19.
3. Zanley E, Shah ND, Craig C, Lau JN, Rivas H, McLaughlin T. Guidelines for gastrostomy tube placement and enteral nutrition in patients with severe, refractory hypoglycemia after gastric bypass. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2021 Feb;17(2):456–65.
4. Lupoli R, Lembo E, Rainone C, Schiavo L, Iannelli A, di Minno MND, et al. Rate of post-bariatric hypoglycemia using continuous glucose monitoring: A meta-analysis of literature studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021: 32–39.
5. Van Furth AM, de Heide LJM, Emous M, Veeger N, van Beek AP. Dumping Syndrome and Postbariatric Hypoglycemia: Supporting Evidence for a Common Etiology. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2021 Nov;17(11):1912–8.
6. Gletsu-Miller N. A successful nutritional therapy for postprandial hypoglycemia after bariatric surgery. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2019 Aug 1;110(2):267–8.
7. Azim S, Kashyap SR. Bariatric Surgery. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2016 Dec;45(4):905–21.
8. Douillard C, Jannin A, Vantyghem MC. Rare causes of hypoglycemia in adults. *Annales d'Endocrinologie*. 2020 Jun;81(2–3):110–7.
9. Sheehan A, Patti ME. Hypoglycemia After Upper Gastrointestinal Surgery: Clinical Approach to Assessment, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020 Nov;Volume 13:4469–82.
10. Belligoli A, Sanna M, Serra R, Fabris R, Pra' CD, Conci S, et al. Incidence and Predictors of Hypoglycemia 1 Year After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obesity Surgery*. 2017 Dec 25;27(12):3179–86.

11. Eisenberg D, Azagury DE, Ghiassi S, Grover BT, Kim JJ. ASMBS Position Statement on Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017 Mar;13(3):371–8.
12. Ciudin A, Sánchez M, Hernandez I, Cordero E, Fidilio E, Comas M, et al. Canagliflozin: A New Therapeutic Option in Patients That Present Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Roux-en-Y Gastric Bypass: A Pilot Study. *Obesity Facts*. 2021;14(3):291–7.
13. Lee D, Dreyfuss JM, Sheehan A, Puleio A, Mulla CM, Patti ME. Glycemic Patterns Are Distinct in Post-Bariatric Hypoglycemia After Gastric Bypass (PBH-RYGB). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 Jul 13;106(8):2291–303.
14. Suhl E, Anderson-Haynes SE, Mulla C, Patti ME. Medical nutrition therapy for post-bariatric hypoglycemia: practical insights. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017 May;13(5):888–96.
15. Vaurs C, Brun JF, Bertrand M, Burcelin R, du Rieu MC, Anduze Y, et al. Postprandial hypoglycemia results from a non-glucose-dependent inappropriate insulin secretion in Roux-en-Y gastric bypassed patients. *Metabolism*. 2016 Mar;65(3):18–26.
16. Kittah NE, Vella A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *European Journal of Endocrinology*. 2017 Jul;177(1):37–47.
17. Gasser M, Meier C, Herren S, Aubry E, Steffen R, Stanga Z. Is testing for postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass necessary? *Clinical Nutrition*. 2019 Feb;38(1):444–9.
18. Bansal N, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. 2000 [Updated 2020 May]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355894>
19. Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti ME. Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018 Aug 1;103(8):2815–26.
20. Vilarrasa N, Goday A, Rubio MA, Caixàs A, Pellitero S, Ciudin A, et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery: Diagnosis and

- Management Experience from a Spanish Multicenter Registry. *Obesity Facts*. 2016;9(1):41–51.
21. Rodríguez Flores M, Cruz Soto RC, Vázquez Velázquez V, Soriano Cortés RR, Aguilar Salinas C, García García E. Continuous glucose monitoring in the management of patients after gastric bypass. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. 2019 Jul 26;2019:1-6.
 22. van Furth AM, van den Broek M, Emous M, de Heide LJM, Kuipers F, van Beek AP. Cholecystectomy increases the risk of dumping syndrome and postbariatric hypoglycemia after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2020 Dec;16(12):1939–47.
 23. Rask E, Peters H, Jansson S. [Hypoglycemia following gastric bypass surgery - a case, causes and coping]. *Lakartidningen*. 2019 Feb 19;116.
 24. Smith EP, Polanco G, Yaqub A, Salehi M. Altered glucose metabolism after bariatric surgery: What's GLP-1 got to do with it? *Metabolism*. 2018 Jun;83:159–66.
 25. Zhou LY, Deng MQ, Xiao XH. Potential contribution of the gut microbiota to hypoglycemia after gastric bypass surgery. *Chinese Medical Journal*. 2020 Aug 5;133(15):1834–43.
 26. Collazo-Clavell ML, Shah M. Common and Rare Complications of Bariatric Surgery. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2020 Jun;49(2):329–46.
 27. Lazar LO, Sapojnikov S, Pines G, Mavor E, Ostrovsky V, Schiller T, et al. SYMPTOMATIC AND ASYMPTOMATIC HYPOGLYCEMIA POST THREE DIFFERENT BARIATRIC PROCEDURES: A COMMON AND SEVERE COMPLICATION. *Endocrine Practice*. 2019 Aug 14;EP-2019-0185. Forthcoming
 28. Nor Hanipah Z, Puchai S, Birriel TJ, Lansang MC, Kashyap SR, Brethauer SA, et al. Clinical features of symptomatic hypoglycemia observed after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018 Sep;14(9):1335–9.
 29. Zweck E, Hepprich M, Donath MY. Predictors of Postprandial Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: a Retrospective Case-Control Study. *Obesity Surgery*. 2021 Jun 23;31(6):2497–502.

30. Kim TY, Kim S, Schafer AL. Medical Management of the Postoperative Bariatric Surgery Patient. 2020 Aug 24. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481901/>
31. Nannipieri M, Belligoli A, Guarino D, Busetto L, Moriconi D, Fabris R, et al. Risk Factors for Spontaneously Self-Reported Postprandial Hypoglycemia After Bariatric Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016 Oct 1;101(10):3600–7.
32. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Mar 8;20(5):1190.
33. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry*. 2004 Sep 1;50(9):1511–25.
34. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Altered Islet Function and Insulin Clearance Cause Hyperinsulinemia in Gastric Bypass Patients With Symptoms of Postprandial Hypoglycemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014 Jun 1;99(6):2008–17.
35. Sun W, Zhang Y, Shen Q, Zhang W, Yao Q, Yang Y. Prevalence and risk factors for symptoms suggestive of hypoglycemia and early dumping syndrome after sleeve gastrectomy. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019 Sep;15(9):1439–46.
36. Ames A, Lago-Hernandez CA, Grunvald E. Hypoglycemia After Gastric Bypass Successfully Treated With Calcium Channel Blockers: Two Case Reports. *J Endocr Soc*. 2019 Jul 1;3(7):1417–22.
37. Quilliot D, Coupaye M, Ciangura C, Czernichow S, Sallé A, Gaborit B, et al. Recommendations for nutritional care after bariatric surgery: Recommendations for best practice and SOFFCO-MM/AFERO/SFNCM/expert consensus. *J Visc Surg*. 2021;158(1):51–61.
38. Marques AR, Lobato CB, Pereira SS, Guimarães M, Faria S, Nora M, et al. Insights from the Impact of Meal Composition on Glucose Profile Towards Post-bariatric Hypoglycemia Management. *Obesity Surgery*. 2020 Jan 21;30(1):249–55.
39. Lembo E, Lupoli R, Ciciola P, Creanza A, Silvestri E, Saldalamacchia G, et al. Implementation of Low Glycemic Index Diet Together with Cornstarch in Post-

- Gastric Bypass Hypoglycemia: Two Case Reports. *Nutrients*. 2018 May 25;10(6):670.
40. Remedios C, Bhasker AG, Dhulla N, Dhar S, Lakdawala M. Bariatric Nutrition Guidelines for the Indian Population. *Obesity Surgery*. 2016 May 16;26(5):1057–68.
 41. Øhrstrøm CC, Hansen DL, Kielgast UL, Hartmann B, Holst JJ, Worm D. A Low Dose of Pasireotide Prevents Hypoglycemia in Roux-en-Y Gastric Bypass-Operated Individuals. *Obesity Surgery*. 2020 Apr 10;30(4):1605–10.
 42. Craig CM, Lawler HM, Lee CJE, Tan M, Davis DB, Tong J, et al. PREVENT: A Randomized, Placebo-controlled Crossover Trial of Avexotide for Treatment of Postbariatric Hypoglycemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 Jul 13;106(8):e3235–48.
 43. Tayar C, Nasser HA, Lawand D, Ghazale A. Laparoscopic Gastric Bypass Reversal with Concomitant Sleeve Gastrectomy (SG) for Refractory Hypoglycemia: an Unusual Procedure. *Obesity Surgery*. 2021 Jan 9;31(1):467–8.
 44. Davis DB, Khoraki J, Ziemelis M, Sirinvaravong S, Han JY, Campos GM. Roux en Y gastric bypass hypoglycemia resolves with gastric feeding or reversal: Confirming a non-pancreatic etiology. *Molecular Metabolism*. 2018 Mar;9:15–27.
 45. Vilallonga R, Rodríguez-Luna MR, Roriz-Silva R, Caubet E, Gonzalez O, Ruiz de Gordejuela A, et al. Reversal to Normal Anatomy (With Sleeve Gastrectomy) for Severe Hypoglycemia. *Surgical Innovation*. 2021 Oct 31;28(5):536–43.
 46. Zorron R, Branco A, Sampaio J, Bothe C, Junghans T, Rasim G, et al. One-Anastomosis Jejunal Interposition with Gastric Remnant Resection (Branco-Zorron Switch) for Severe Recurrent Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Gastric Bypass for Morbid Obesity. *Obesity Surgery*. 2017 Apr 13;27(4):990–6.