

PROPOSTA DE CIRURGIA REVISIONAL PARA TRATAMENTO DE HIPOGLICEMIA HIPERINSULINÊMICA NÃO INSULINOMA APÓS BYPASS GÁSTRICO

Proposal of a revisional surgery to treat non-insulinoma hyperinsulinemic hypoglycemia postgastric bypass

José **SAMPAIO-NETO**, Alcides José **BRANCO-FILHO**, Luis Sérgio **NASSIF**,
André Thá **NASSIF**, Flávia David João De **MASI**, Daniele Rezende **XIMENEZ**

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Bariátrica, Hospital Santa Casa de Misericórdia, Curitiba, PR, Brasil.

DESCRITORES - Cirurgia bariátrica. Hipoglicemia hiperinsulinêmica. Bypass gástrico. Y-de-Roux. Gastroplastia.

Correspondência:

José Sampaio Neto
E-mail: josesampaioneto@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 10/02/2015
Aceito para publicação: 16/06/2015

HEADINGS - Bariatric surgery. Hyperinsulinemic hypoglycemia. Gastric bypass. Y-de-Roux. Gastroplasty.

RESUMO - Racional: Hipoglicemia hiperinsulinêmica com sintomas neuroglicopênicos severos tem sido identificada como complicação tardia e rara em pacientes submetidos à gastroplastia com bypass em Y-de-Roux. Porém, a gravidade potencial de suas manifestações exige tratamento definitivo desta condição. A falta de tratamento efetivo gera a necessidade de desenvolver métodos clínicos ou cirúrgicos mais eficazes. **Objetivo:** Apresentar proposta de operação revisional para o tratamento da síndrome de hipoglicemia hiperinsulinêmica. **Métodos:** O procedimento consiste em reconstituir o trânsito alimentar pelo duodeno e jejuno proximal, mantendo o componente restritivo do by-pass gástrico. Como estratégia adicional de manutenção ponderal, é realizada ressecção do fundo gástrico, visando intensificar a supressão da grelina. **Resultado:** O procedimento foi realizado em três pacientes com bom resultado em seguimento de um ano. **Conclusão:** O procedimento de reconstituir o trânsito alimentar pelo duodeno e jejuno proximal, mantendo o componente restritivo do by-pass gástrico no tratamento da hipoglicemia hiperinsulinêmica apresentou bons resultados iniciais podendo validar sua indicação para outros casos.

ABSTRACT - Background: Hyperinsulinemic hypoglycemia with severe neuroglycopenic symptoms has been identified as a late and rare complication in patients submitted to Roux-en-Y gastric bypass. However, the potential gravity of its manifestations requires effective treatment of this condition. The absence of treatment makes it necessary to develop more effective clinical or surgical methods. **Aim:** To present one surgical option to revisional surgery in the treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia. **Methods:** The procedure consists in reconstituting alimentary transit through the duodenum and proximal jejunum, while keeping the restrictive part of the gastric bypass. As an additional strategy to maintain weight loss, is realized gastric fundus resection, aiming to suppress ghrelin production more effectively. **Results:** It was used in three patients with successful results in one year of follow-up. **Conclusion:** The procedure to reconstruct the food transit through the duodenum and proximal jejunum, keeping the restrictive component of gastric bypass in the treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia showed good initial results and validated its application in other cases with this indication.

INTRODUÇÃO

A té o presente momento, a cirurgia bariátrica tem mostrado os melhores resultados na perda de peso e manutenção desta perda no longo prazo^{6,11}. Uma boa parte da população submetida ao procedimento cirúrgico também experimenta remissão total ou parcial de comorbidades relacionadas à obesidade, como o diabetes melito tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia^{3,4,6}.

O bypass gástrico em Y-de-Roux é o procedimento mais realizado no mundo todo, correspondendo a cerca de 60% de todas as operações bariátricas em 2008⁵. Os principais mecanismos relacionados à melhora da obesidade e suas comorbidades desencadeados pelo bypass gástrico são o efeito restritivo sobre a ingestão calórica, o desvio duodenal e o estímulo ileal, levando ao aumento na secreção de fatores incretínicos, como GLP-1 e peptídeo -YY^{2,11}. Estes últimos têm efeito importante sobre a liberação pancreática de insulina, um importante fator no controle glicêmico^{2,3}.

Porém, recentemente, casos de hipoglicemia hiperinsulinêmica têm sido descritos, geralmente relacionados à hiperplasia de células beta pancreáticas secundária ao estímulo dos hormônios incretínicos ileais. A síndrome denominada hipoglicemia pancreatogênica não-insulinoma (Non insulinoma pancreatogenous hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome - NIPHS) inclui sintomas neuroglicopênicos como comprometimento cognitivo, alterações de comportamento, confusão, depressão, sudorese, fraqueza, tonturas e, se hipoglicemia severa, crises generalizadas ou focais e coma, associados à hipoglicemia documentada⁹. A prevalência estimada deste tipo de manifestação é provavelmente subestimada, pela semelhança das manifestações clínicas com o quadro de dumping³.

Pacientes com tais sintomas pós-prandiais documentados devem ser investigados

visando descartar outras causas de hipoglicemia hiperinsulinêmica, como a factícia (por administração exógena de insulina ou agentes análogos) e o insulinoma, sendo de essencial valor a presença de dosagens normais ou aumentadas de peptídeo-c e pró-insulina, além do descarte por exames de imagem de lesões pancreáticas focais, para a confirmação da NIPHS como causa^{1,10,14,15}.

Apesar do diagnóstico acessível, não há consenso sobre o melhor tratamento da síndrome no pós-operatório de cirurgia bariátrica, mais especificamente no by-pass gástrico. A terapia inicial a ser instituída, constituída de medidas dietéticas e comportamentais, apresenta resposta modesta, mesmo quando adicionado o uso de medicações como a acarbose⁶. Várias propostas cirúrgicas foram feitas na literatura, na qual as ressecções pancreáticas são usualmente empregadas. Contudo, a alta morbidade e taxa de recidiva das manifestações hipoglicêmicas colocam em dúvida seu real valor¹³.

Os tratamentos que visam restabelecer o trânsito intestinal, como a reversão do procedimento bariátrico prévio ou a revisão para gastrectomia vertical, mostraram bom resultado na resolução dos episódios de hipoglicemia reativa, especialmente nos casos em que houve boa resposta à nutrição pré-operatória por gastrostomia, tática que simula o efeito da reconstituição de trânsito através do duodeno e jejuno proximal. Isto se deve provavelmente à liberação de fatores anti-incretínicos por estas porções do tubo digestivo quando estimuladas^{7,12}.

Mesmo com boa resposta, a reversão completa do by-pass gástrico em Y-de-Roux resulta no efeito indesejado de retornar à anatomia original, o que pode levar ao reganho completo do peso perdido e retorno das comorbidades pré-operatórias. A revisão para gastrectomia vertical, apesar de proporcionar os benefícios relacionados a esta técnica, é procedimento complexo e com elevado índice de morbidade, principalmente relacionada à ocorrência de fístula gástrica.

O objetivo deste trabalho é apresentar proposta de tratamento cirúrgico revisional para o tratamento da NIPHS através de novo procedimento cirúrgico, tecnicamente mais simples que as alternativas vigentes, baseada na fisiopatologia da condição e na manutenção da perda ponderal.

MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Casa, Curitiba, PR, Brasil. Os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para a realização da operação.

O procedimento consistiu em acesso videolaparoscópico seguido de liberação de aderências em andar supramesocólico. Após identificação do estômago excluso, foi realizada liberação dos vasos da grande curvatura com bisturi ultrassônico, seguido de ressecção do fundo e parte do corpo gástrico com grampeador endoscópico, e de reforço da linha de grampos com sutura manual.

Em seguida, procedeu-se a secção da alça alimentar junto à enteroentero anastomose original, proximalmente a ela. A porção distal da alça alimentar foi então anastomosada lateralmente com o antro gástrico, a 4 cm do piloro (Figura 1). Ao final, foi realizado teste da anastomose com azul de metileno, sem drenagem cavitária.

Os pacientes foram mantidos em jejum via oral até o segundo dia do pós-operatório, quando foi liberada dieta líquida restrita e concedida alta hospitalar. Foi realizado monitoramento ambulatorial clinicolaboratorial após 15 dias, 45 dias, três meses, e trimestralmente até o final do primeiro ano. O aspecto pós-cirúrgico radiológico após ingestão de contraste via oral pode ser observado através da Figura 2.

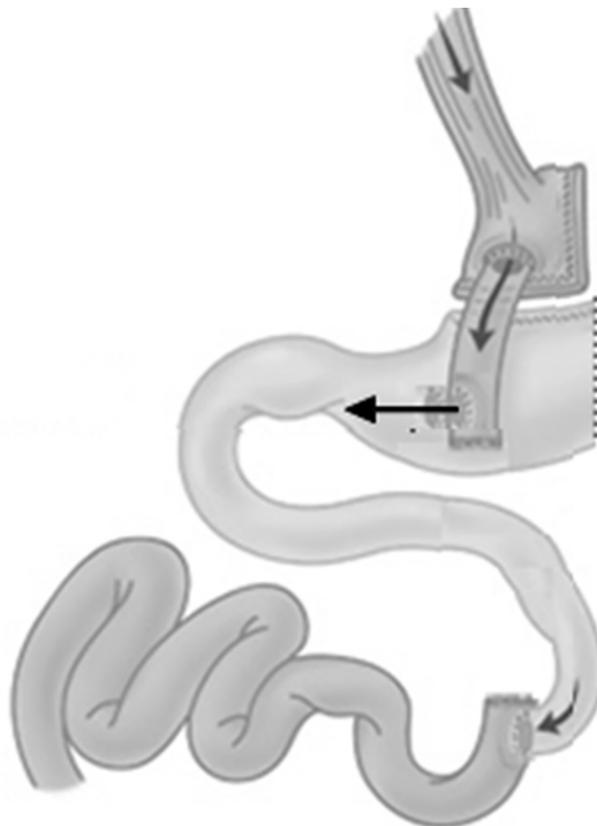


FIGURA 1 – Proposta de operação revisional para tratamento da síndrome de hipoglicemia hiperinsulinêmica após procedimento bariátrico



FIGURA 2 – Estudo radiológico contrastado ilustrando o resultado da operação revisional proposta

RESULTADOS

O procedimento foi realizado em três casos por via videolaparoscópica em pacientes operados previamente há 8, 9 e 11 anos. Apresentavam antes do procedimento bariátrico comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, esteatose hepática e dislipidemia, com mau controle e que

foram solucionadas com o procedimento inicial. Eram três mulheres com importante perda de peso após a realização do primeiro procedimento cirúrgico (Tabela 1).

TABELA 1 – Dados demográficos das pacientes submetidas à operação revisional proposta

Idade	Sexo	Altura	Peso / IMC pré-operatório	Peso/IMC pré-reoperação
32	F	1,50	91 / 40,4	69 / 30,6
43	F	1,75	112,7 / 36,8	93 / 30,1
36	F	1,68	107,5 / 38,1	73,9 / 26,2

Cursaram com episódios neuroglicopênicos de hipoglicemia no pós-operatório tardio, aproximadamente seis anos após o procedimento. Os episódios de rebaixamento do nível de consciência e convulsões iniciavam cerca de 90-120 min após a alimentação, durante os quais foram documentadas glicemias capilares de 35-45 mg/dl, com melhora após infusão parenteral de glicose.

Durante a investigação etiológica constatou-se normalidade dos valores de peptídeo-C sérico, descartando-se assim a hipótese de hiperinsulinemia factícia. Realizou-se curva glicêmica dos pacientes, que demonstrou hipoglicemia na segunda hora após administração da glicose. Visando a diferenciação entre insulinoma e NIPHS foi realizada tomografia computadorizada de abdome com alta resolução, não sendo evidenciada presença de lesões pancreáticas focais.

A realização de medidas dietéticas e comportamentais com suporte nutricional e psicológico, assim como a adição de acarbose ao tratamento clínico, não resultou em controle dos sintomas, sendo que os pacientes permaneceram com múltiplas hospitalizações devido às manifestações hipoglicêmicas. Dessa forma, foi proposta a realização de procedimento cirúrgico para controle da condição. Uma vez que houve recusa ao emprego de ressecção pancreática e à reversão do procedimento bariátrico, foi proposto tratamento baseado na fisiopatologia da hipoglicemia hiperinsulinêmica secundária a NIPHS, objetivando conjuntamente a manutenção da perda ponderal e da resolução das comorbidades pré-operatórias.

As três pacientes apresentaram melhora total dos sintomas e negaram novos episódios de hipoglicemia após a operação revisional. Os testes orais de tolerância a glicose confirmaram a remissão da condição. A perda de peso e a resolução das comorbidades foram mantidas nos três casos, havendo inclusive perda de peso extra em duas das pacientes.

A Tabela 2 mostra comparação entre o IMC e os exames laboratoriais das pacientes antes e após a realização do procedimento cirúrgico.

DISCUSSÃO

A hipoglicemia com sintomas clínicos severos ocorre em aproximadamente 1% dos pacientes submetidos à gastroplastia em Y-de-Roux e pode acontecer em doentes diabéticos ou não.

As principais causas são a síndrome de dumping tardio, a administração factícia de insulina ou hipoglicemiantes oral e a NIPHS.

Na síndrome de dumping tardio ou hipoglicemia reacional podem ocorrer sintomas neuroglicopênicos em resposta à alta liberação insulínica por ingestão de alimentos com alto índice glicêmico. Com frequência há associação com manifestações vasomotoras, relacionadas ao dumping precoce, sendo elas mais preponderantes na sintomatologia. A resolução da condição ocorre com readequação dietética e apoio psicológico, sem necessidade de adição de tratamentos farmacológicos ou cirúrgicos.

Na NIPHS os principais sintomas são neuroglicopênicos (alteração nível de consciência e convulsões) e ocorrem, geralmente,

TABELA 2 – Comparação entre IMC e dados laboratoriais antes e após a cirurgia revisional proposta

Paciente 1	Pré-operatório	Pós-operatório
IMC	30.6	25.7
TOTG (0/30/60/90/120 min)	84 / 200 / 202 / 144 / 45	80 / 136 / 142 / 112 / 89
Lipidograma (TG/ LDL/ HDL)	94/ 112 / 47	93 / 103 / 50
HBA1C	4.8%	5.3%
Insulina	7,06	3.1
Peptídeo-C	1.4	1.1
PHmetria (DeMeester)	9.2	17,32
Follow-up	8 anos	29 meses

Paciente 2	Pré-operatório	Pós-operatório
IMC	30.1	26.5
TOTG (0/ 30 / 60/ 90 / 120 min)	72 / 183 / 184 / 130 / 32	76 / 138 / 140 / 108 / 86
Lipidograma (TG/ LDL/ HDL)	105 / 132 / 43	83 / 113 / 47
HBA1C	5.1%	5.7%
Insulina	8.2	6.0
Peptídeo-C	1.3	1.1
PHmetria (DeMeester)	4.1	12.21
Follow-up	9 anos	25 meses

Paciente 3	Pré-reoperatório	Pós-reoperatório
IMC	26.2	27.8
TOTG (0/ 30 / 60/ 90 / 120 min)	78 / 191 / 172 / 91 / 42	83 / 139 / 148 / 98 / 92
Lipidograma (TG/ LDL/ HDL)	132 / 96 / 39	112 / 98 / 41
HBA1C	4.9%	5.1%
Insulina	12.1	3.2
Peptídeo-C	1.5	1.1
PHmetria (DeMeester)	2.02	9.83
Follow-up	11 anos	19 meses

IMC em Kg/m²; TOTG=teste oral de tolerância a glicose em mg/dl; lipidograma em mg/dl; insulina em microUI/ml; peptídeo-C ng/ml; Phmetria classificado de acordo com o Score DeMeester; follow-up pré-operatório considerado desde a realização do by-pass gástrico em Y-de-Roux

2-4 h após a alimentação. Os episódios de hipoglicemia devem ser documentados e costumam estar abaixo de 45 mg/dl.

Parte fundamental dos resultados de resolução de diabete melito tipo 2 - perda e manutenção ponderal após o bypass gástrico em Y-de-Roux -, está relacionada ao aumento da secreção de hormônios incretínicos, como GIP, peptídeo-YY, oxintomodulina e, principalmente, GLP-1.

O tratamento da NIPHS não está definido. Inicialmente, dieta pobre em carboidratos pode trazer benefício; porém, esta terapia é pouco efetiva. Como segunda alternativa proposta, aplicam-se algumas medicações diferenciadas como acarbose e octreotídeo. O tratamento medicamentoso deve ser utilizado na falha da modificação da dieta. Na ausência de resposta ao tratamento medicamentoso, a terapia cirúrgica tem sido sugerida.

Neste caso, realiza-se procedimento factível e seguro, baseado no mecanismo desencadeador da síndrome. A gastrectomia do estômago excluído teve o objetivo semelhante ao da gastrectomia vertical, deixando um reservatório gástrico menor e retirando o estímulo orexígeno da grelina. A permanência dele poderia ser fator preponderante no reganho de peso.

A anastomose da alça alimentar com o antro gástrico pré-pilórico tem por objetivo retomar o trânsito intestinal normal promovendo mudança do eixo enteroinsular com diminuição de GIP e GLP-1 e, conseqüentemente, da hiperinsulinemia.

Considera-se o reganho de peso possibilidade para esta operação. Neste caso, após o seguimento realizado, o reganho de peso não foi regra, havendo inclusive perda ponderal adicional de 11,17 Kg e 11,8 Kg para duas pacientes.

Isso pode ter ocorrido tanto pela supressão na produção de grelina pelo fundo gástrico quanto por melhora na aderência às medidas dietéticas e comportamentais pelas pacientes. No pós-operatório houve boa evolução, com controle intra-hospitalar dos episódios de hipoglicemia, persistindo após a alta.

Como efeito colateral, uma das pacientes queixou-se de pirose e regurgitação ácida, sendo diagnosticada doença do refluxo gastroesofágico com confirmação através de pHmetria esofágica com escore de DeMeester de 17,32. Os sintomas foram totalmente controlados com uso de inibidor de bomba de prótons.

A tendência atual é que não seja mais efetuada a pancreatectomia subtotal ou quase total, tendo em vista a morbimortalidade desta operação, que quase sempre não é resolutive. Assim, deve-se efetuar esforços para desenvolvimento de procedimento cirúrgico efetivo no tratamento da hipoglicemia hiperinsulinêmica pós bypass gástrico e voltado para a real fisiopatologia da condição, tentando-se manter a de perda ponderal.

CONCLUSÃO

O procedimento de reconstituir o trânsito alimentar pelo duodeno e jejuno proximal, mantendo o componente restritivo do by-pass gástrico no tratamento da hipoglicemia hiperinsulinêmica apresentaram bons resultados iniciais podendo validar sua indicação para outros casos.

REFERÊNCIAS

- Bernard B, Kline GA, Service FJ. Hypoglycaemia following upper gastrointestinal surgery: case report and review of the literature. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:77.
- Campos JM, Lins DC, Silva LB, Araujo-Junior JG, Zeve JL, Ferraz Á. Metabolic surgery, weight regain and diabetes re-emergence. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26 Suppl 1:57-62.
- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
- Costa ACC, Furtado MCM, Godoy EP, Pontes ERJC, Tognini JRF, Ivo ML. Perda insuficiente de peso e ou ausência de remissão da diabetes melito tipo 2 após a derivação gástrica em Y-de-Roux: fatores que podem influenciar os resultados insatisfatórios. *Brasil: ABCD, arq. bras. cir. dig.*; 2013. p. 112-6.
- Deitel M. The change in the dumping syndrome concept. *Obes Surg.* 2008;18(12):1622-4.
- Gray DS. Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin North Am.* 1989;73(1):1-13.
- McLaughlin T, Peck M, Holst J, Deacon C. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1851-5.
- Moreira RO, Moreira RB, Machado NA, Gonçalves TB, Coutinho WF. Post-prandial hypoglycemia after bariatric surgery: pharmacological treatment with verapamil and acarbose. *Obes Surg.* 2008;18(12):1618-21.
- Nadelson J, Epstein A. A rare case of noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. *Case Rep Gastrointest Med.* 2012;2012:164305.
- Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med.* 2005;353(3):249-54.
- Stoll A, Silva JC, Von Bahten LC, Gugelmin G, Vedan AB, de Souza BV. Short-term effect of gastric bypass in obese diabetic patients. *Rev Col Bras Cir.* 2013;40(1):11-5.
- Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Lloyd RV, Natt N, van Heerden JA, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: an update in 10 surgically treated patients. *Surgery.* 2000;128(6):937-44; discussion 44-5.
- Vella A, Service FJ. Incretin hypersecretion in post-gastric bypass hypoglycemia--primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4563-5.
- Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Caron P. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(1):75-83.
- Zagury L, Moreira RO, Guedes EP, Coutinho WF, Appolinario JC. Insulinoma misdiagnosed as dumping syndrome after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2004;14(1):120-3.