



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

**Análise da Correlação entre
nesidioblastose e cirurgia bariátrica**

Bruno da Fonseca Noronha

Salvador (Bahia), 2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Análise da Correlação entre nesidioblastose e cirurgia bariátrica

Bruno da Fonseca Noronha

Professor-orientador: **Leila Maria Batista Araújo**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60, e como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao

Salvador (Bahia), 2012

N852 Noronha, Bruno da Fonseca

Análise da correlação entre nesidioblastose e cirurgia bariátrica – monografia/ Bruno da Fonseca Noronha. – Salvador, 2012.

16 f.

Orientadora: Prof^a Dr^a Leila Maria de Batista Araújo

Trabalho de Conclusão De Curso (Graduação) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Cirurgia Bariátrica. 2. Cirurgia. 3. Hipoglicemia. I. Araújo, Leila Maria de Batista. II. FORMTEXT Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia III. Título.

CDU 616-056.257

Monografia: Análise da correlação entre nesidioblastose e cirurgia bariátrica. **Bruno da Fonseca Noronha**

Professor-orientador: **Leila Maria Batista Araújo**

COMISSÃO REVISORA (ou Examinadora ou Julgadora)

MEMBROS TITULARES

- Maria Margarida Santos Brito (Presidente), Professor da FMB-UFBA.
- Rosalita Nolasco Macêdo Gusmão, Professor da FMB-UFBA.
- Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Professor da FMB-UFBA.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no 1º Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito apto, pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de clínica médica da FMB-UFBA.

"O homem atinge um alto nível de evolução quando consegue unir o sentimento e o conhecimento, utilizando-os com sabedoria."

Joanna de Ângelis

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem Ele nada disso se tornaria realidade.

Aos meus pais, Josemar e Joelza que sempre acreditaram em mim, me oferecendo todo o suporte, coragem e carinho para enfrentar essa “batalha” chamada: faculdade.

À minha namorada, que muito me apoiou e contribuiu com assessoria técnica para formatação do trabalho.

À minha orientadora Dr. Leila Maria Batista Araujo pela oportunidade, atenção, paciência e apoio nesta conclusão de curso.

Aos meus amigos, que também me apoiaram nessa jornada.

À minha família, especialmente as minhas tias, que sempre me apoiaram e torceram por esse momento.

Aos que já se foram, mas que contribuíram para a minha jornada e concerteza estão olhando por mim, onde quer que estejam: Minha avô Dasneves, Meu avô Josino e Minha madrinha Celina.

Ao meu professor secundarista Leo Mendes, por me fazer acreditar que era possível chegar até aqui.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DGYR: Técnica cirúrgica de derivação gástrica em Y de Roux
GLP-1:Peptídeo 1 tipo glucagon
GIP: Polipeptídeo inibitório gástrico

RESUMO

A obesidade é um grande problema de saúde pública em muitos países desenvolvidos na atualidade. Esta condição põe em risco a vida de muitos obesos devido às diversas complicações metabólicas: dislipidemias, doenças cardiovasculares e diabetes melittus tipo 2. Além de reduzir bruscamente a qualidade de vida do paciente, diminuindo a sua auto-estima e impossibilitando o indivíduo de realizar algumas atividades convencionais. Acompanhando o desenvolvimento da técnica cirúrgica e da ciência biomédica, houve um aumento no número de realizações de cirurgias bariátricas. Esse tipo de cirurgia tem demonstrado bons resultados, diminuindo a morbidade e mortalidade desses indivíduos, devido a sua eficácia na redução de peso corporal. Em contrapartida, nesta última década, foram relatados alguns casos de hipoglicemia hiperinsulinêmica por hiperplasia das células β após cirurgia bariátrica com a técnica derivação gástrica em Y de Roux, uma comorbidade severa que põe em risco a vida do paciente. A etiologia não está completamente esclarecida, mas acredita-se que ocorra uma alteração fisiológica decorrente do aumento das incretinas, principalmente (GLP-1) e da secreção de insulina após refeição, ocasionando o quadro de hipoglicemia reativa.

Palavras-chave: Nesibioblastose. Cirurgia Bariátrica. Obesidade. Hipoglicemia reativa

SUMÁRIO

1. QUESTÃO.....	IX
2. INTRODUÇÃO.....	X
3. OBJETIVOS	XI
4. METODOLOGIA	XII
5. HISTÓRICO DA CIRURGIA BARIÁTRICA.....	XIV
6. INDICAÇÕES DE CIRURGIA BARIÁTRICA	XV
7. DEFINIÇÃO.....	XVI
8. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	XVIII
9. FISIOLOGIA METABÓLICA.....	XVIII
10. A IMPORTÂNCIA DAS INCRETINAS	XX
11. ABORDAGEM A HIPOGLICEMIA.....	XXI
12. TRATAMENTO DA NESIDIOBLASTOSE	XXIII
13. DISCUSSÃO.....	XXIV
14. CONCLUSÃO	XXVI
15. REFERÊNCIAS	XXVII
16. EXEQUIBILIDADE	XXXI
17. APLICABILIDADE	XXXII
18. IMPACTO.....	XXXIII

1. QUESTÃO

Existe uma relação direta entre a ocorrência de nesidioblastose e a cirurgia bariátrica de derivação gástrica em Y de Roux? Quais são os aspectos fisiopatológicos, etiológicos, sindrômico e topográfico? Quais são as opções de tratamento?

2. Introdução

Este presente trabalho visa correlacionar a ocorrência de nesibioblastose (uma patologia, até então, extremamente rara) com a cirurgia bariátrica, buscando na literatura médica uma base científica para justificar a maior prevalência dessa patologia em pacientes que se submeteram a cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux. Profissionais especialistas em endocrinologia e cirurgia do aparelho digestivo têm notado, em seus centros de referência, um aumento da prevalência dessa patologia e sua associação com o procedimento supracitado. A literatura médica apresenta alguns relatos e séries de caso, todavia até hoje não se tem um consenso sobre o a fisiopatologia da doença e tratamento. Esse trabalho visa aprofundar a discussão sobre o tema buscando referências de vários centros diferentes para tentar esclarecer nuances da patologia e sugerir um melhor tratamento.

3. OBJETIVOS

1. PRIMÁRIO

Avaliar de forma multifatorial, através de uma revisão de literatura, a relação entre a nesidioblastose e a cirurgia bariátrica de derivação gástrica em Y de Roux, enfocando os aspectos clínicos, fisiopatológicos e etiológicos.

2. SECUNDÁRIOS

Realizar uma revisão sobre as opções terapêuticas para o tratamento da nesidioblastose.

4. Metodologia

Utilizou-se a base de dados MEDLINE, através do descritor “nesidioblastosis and gastric bypass” e selecionou-se os artigos científicos mais relevantes à proposta do trabalho, publicados na língua inglesa, no período de 1980 a 2011. Utilizou-se a literatura de alguns livros médicos e outros artigos indicados pela orientadora de maneira complementar.

5. Histórico da Cirurgia Bariátrica

Nas últimas décadas, a obesidade tem sido um grande problema de saúde pública em muitos países desenvolvidos. Esta patologia põe em risco a vida do paciente devido as suas diversas complicações metabólicas e cardiovasculares, além de alterar a qualidade de vida do indivíduo, reduzir sua auto-estima e impossibilitando-lo de realizar algumas atividades rotineiras. Paralelo ao aumento da frequência de obesidade em todo mundo, houve um crescimento nas realizações de cirurgias bariátricas. Tal fato tem oportunizando bons resultados aos pacientes, diminuindo a morbidade e mortalidade desses indivíduos, devido a sua redução de peso de 40% ou mais (1) e melhorando a qualidade de vida destes indivíduos.

Todavia, nesta última década foram relatados alguns casos de hipoglicemia hiperinsulinêmica por hiperplasia das células β , após cirurgia bariátrica com “bypass” gástrico em Y de Roux (2). A etiologia não está completamente esclarecida, mas parece se relacionar a mecanismos fisiológicos envolvendo as incretinas, que se encontram alterados em alguns pacientes após realização da cirurgia.

Este tipo de cirurgia começou a ser executada no início da década de 1950, tendo o primeiro resultado publicado por Kremen, Linner e Commons, em 1954 (uma derivação Jejuno-ileal). Todavia, essa modalidade de cirurgia começou a ser popularizada através dos trabalhos de Payne, DeWind e Nelson, publicados em 1963. Em 1967, Eduardo Mason fez a primeira cirurgia de derivação gástrica nos EUA.

Existem três modalidades de cirurgia bariátrica: as restritivas, as disabsortivas e as mistas. A derivação gástrica em y de Roux é uma cirurgia mista, pois reduz o compartimento do estômago do indivíduo (causando uma restrição alimentar), além de diminuir a absorção de nutrientes através da anastomose em y de Roux. A cirurgia de derivação gástrica é considerada padrão ouro e é a técnica mais utilizada no Brasil e nos EUA na atualidade (3).

6. Indicações de cirurgia bariátrica

São indicações para a cirurgia bariátrica: IMC maior que 40 kg/m² ou IMC acima de 35 kg/m², portador de comorbidades (diabetes melito hipertensão arterial, doenças osteoarticulares, apnéia do sono, dislipidemias, comprometimento psicossocial, hipoventilação, infertilidade).

Já os critérios de inclusão são definidos como: a histórico de falha de tratamentos conservadores prévios, ausência de doenças endócrinas como causa da obesidade, possuir idade entre 18 e 65 anos e ser portador de uma obesidade estável por 5 anos.(3)

7. Definição

A nesidioblastose, derivada do grego, significa: nesidio=ilhotas e blastos=germe, este termo foi introduzido por Laidlaw em 1938 (4). O autor utilizou este termo para definir a proliferação de células endócrinas originadas no epitélio ductal pancreático, ocasionando uma hipersecreção inapropriada de insulina, que era conhecido como hiperinsulinemia ocasionada por hiperplasia das células β do pâncreas. A nesidioblastose é a principal causa de hipoglicemia hiperinsulinêmica em crianças, ocorre desde o nascimento até o primeiro ano de vida, depois desse período é um acometimento raro (5).

A hipoglicemia devido a grande produção de insulina endógena pode ser causada por alguns distúrbios do organismo. Dentre eles podemos citar: tumores de células β do pâncreas (insulinomas, podem ser múltiplos ou não) ou distúrbios funcionais das células β , ocorre na maioria das vezes em crianças e lactentes, caracterizada pela hiperplasia e hipertrofia dessas células. Outros fatores seriam secretagogos de células β , como sulfoniluréia, auto-anticorpos e secreção ectópica de insulina. Todas estas etiologias são incomuns, todavia esta última é ainda mais rara (6).

Uma das características fundamentais da hipoglicemia causada por hiperinsulinemismo endógeno é a incapacidade de reduzir a secreção de insulina para níveis baixos durante a hipoglicemia.

Em adultos, a causa mais comum de hipoglicemia por hiperinsulinemismo endógeno (embora também seja rara) é o insulinoma, o tumor neuroendócrino de células β no pâncreas. Todavia, desde 1981(onde foi reportada primeira série de casos de nesidioblastose em adultos por Halness e col), alguns casos de hiperinsulinemia endógena por hiperplasia das células em adultos foram relatados (7). Ao todo, de 1981 a 2004, foram relatados apenas 71 casos, mostrando ser um acometimento raro (8).

Existem relatos atuais que cerca de 40% dos pacientes com nesidioblastose tiveram o antecedente de cirurgia bariátrica "bypass" em y de Roux (9).⁸ A fisiopatologia não está completamente esclarecida, mas acredita-se que após a cirurgia existe um aumento considerável de GLP-1, no período pós-prandial, este hormônio estimularia a hipertrofia das células β , tal fato induziria a hiperplasia dessas células e conseqüentemente o quadro de hipoglicemia (2) em adultos foram relatados (7). Ao todo, de 1981 a 2004, foram relatados apenas 71 casos, mostrando ser um acometimento raro (8).

Existem relatos atuais que cerca de 40% dos pacientes com

nesidioblastose tiveram o antecedente de cirurgia bariátrica “bypass” em y de Roux (9).⁸ A fisiopatologia não está completamente esclarecida, mas acredita-se que após a cirurgia existe um aumento considerável de GLP-1, no período pós-prandial, este hormônio estimularia a hipertrofia das células β , tal fato induziria a hiperplasia dessas células e conseqüentemente o quadro de hipoglicemia (2).

8. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas principais são hipoglicemia associada a hiperinsulinemismo endógeno (9). Os achados diagnósticos importantes são: Concentração plasmática de insulina ≥ 3 micro U/ml (≥ 18 pmol), concentração plasmática do peptídeo C $\geq 0,6$ ng/ml ($\geq 0,2$ nmol/l) com concentração de insulina ≥ 5 pmo/l, associado a concentração de glicose é < 55 mg/dl (< 3 nmol/l) (6).

O principal diagnóstico diferencial da nesidioblastose é o insulinoma. Este último, apresenta um quadro de hipoglicemia similar ao primeiro, todavia existem alguns exames para diferenciá-los. A nesidioblastose não é reconhecida em exames como tomografia computadorizada, ressonância magnética e ultrassonografia. Já o insulinoma é possivelmente detectado. Outro exame seria teste de jejum prolongado (48 até 72 horas) no qual geralmente o paciente com insulinoma apresenta hipoglicemia em jejum e o paciente com nesidioblastose não. Logo percebe-se, que no insulinoma a principal ocorrência de hipoglicemia é em jejum, já na nesidioblastose é hipoglicemia pós-prandial (10).

9. Fisiologia metabólica

As ilhotas de Langerhans correspondem a porção endócrina do pâncreas. Existem em torno de um milhão de ilhotas, compondo cerca de 1% a 2% da massa pancreática e localizando-se de forma difusa pelo pâncreas, sendo composta por diversos tipos celulares e cada um produzindo um hormônio distinto. As células β compõem cerca de três quartos das células das

ilhotas e estão localizadas principalmente no corpo, na cauda na porção anterior da cabeça do pâncreas. Essas ilhotas são responsáveis pela produção da insulina. As células α produzem o glucagon, as células δ a somatostatina e as células F produzem o polipeptídeo pancreático.

A insulina é o principal hormônio anabólico, sendo responsável por manter o limite superior dos níveis sanguíneos de glicose e ácidos graxos. Esse hormônio age promovendo a captação e utilização de glicose pelos muscular e adiposo, aumentando o estoque de glicogênio no fígado e no músculo e reduzindo a produção de glicose no fígado. A insulina promove a síntese de proteínas e inibe a degradação de proteína em tecido periférico, promove também a síntese de triglicerídeos no fígado e no tecido adiposo além de reprimir a lipólise dos triglicerídeos no tecido adiposo. Outra função da insulina é regular a homeostase devido aos seus efeitos saciatógenos.

A insulina possui uma meia vida de 5 a 8 minutos e normalmente é depurada de forma rápida da circulação. Degradada pela insulinase no fígado, rim e outros tecidos. Quase metade da insulina é degradada antes de entrar na circulação, pois ao ser secretada na veia hepática entra em contato com a insulinase no fígado antes de ir para a circulação periférica. Os níveis séricos de insulina geralmente começam a subir 10 minutos após uma ingestão de alimentos, voltam a cair e tem o seu pico em 30 a 45 minutos. A secreção de insulina tem duas fases: na precoce provavelmente ocorre uma secreção de insulina pré-formada, já na tardia trata-se de insulina recém-formada.

A glicose é o principal estímulo para secreção da insulina, a mesma entra na células β através do receptor GLUT-2 e posteriormente é fosforilada pela enzima glicocinase. O aumento de concentração de ATP na célula fecha os canais de K^+ sensíveis a ATP, resultando na abertura dos canais de Ca^{++} controlados por voltagem. A concentração de Ca^{++} aumentada dentro da célula estimula a exocitose mediada por microtubulos dos grânulos contendo insulina e pró-insulina. Alguns aminoácidos que estimulam colinérgica vagal também estimulam a secreção de insulina pelo aumento das concentrações de Ca^{++} . Os ácidos graxos também podem aumentar a secreção de insulina pelo receptor GPR40 ou elevando o ATP por oxidação.

A liberação de insulina dependente de nutrientes é aumentada pelas incretinas GIP e GLP-1. Esses hormônios amplificam os efeitos do Ca^{++} sobre a glicose através da elevação do AMP-c intracelular.

A secreção da insulina é inibida por norepinefrina e epinefrina através dos receptores α_2 -adrenergicos, reduzindo o AMP-c intracelular e possivelmente fechando os canais de Ca^{++10} (11).

10. A importância das incretinas

As incretinas são hormônios produzidos pelo trato gastrointestinal e liberados quando ocorre entrada de alimentos no intestino. Ao serem liberadas, estimulam a ação da insulina. Os dois principais hormônios incretínicos são: o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) e o peptídeo 1 tipo glucagon (GLP-1). O tipo de incretina predominante é o hormônio GLP-1. Este, além de estimular a secreção da insulina suprime a liberação do glucagon, desacelera o esvaziamento gástrico, melhora a sensibilidade periférica à insulina e reduz o apetite. Já o GIP acelera o esvaziamento gástrico. Tanto o GIP quanto o GLP-1 pertencem a uma superfamília do peptídeo glucagon (12). GIP é secretado pelas células k, localizadas principalmente no duodeno e na parte proximal do jejuno.

O GLP-1 é secretado pelas células L que estão dispostas principalmente no íleo e cólon. Ambas incretinas são liberadas após ingestão oral de alimentos. Refeições com grande quantidade de carboidratos e lipídios aparentam ser os principais estimuladores de GIP. Esses peptídeos ligam-se a seis receptores específicos de GIP e GLP-1 e são rapidamente metabolizados pela enzima onipresente dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) (13). Em pacientes diabéticos tipo 2, a secreção de GIP se mantém quase inalterada em relação ao paciente normal, enquanto a de GLP-1 se deteriora. Além disso, pacientes com diabetes tipo 2 tem uma resposta insulínica melhor a administração exógena de GLP-1 em relação ao GIP.

O efeito de redução do apetite provocado pelo GIP-1 foi estudado em 1996 por Turton et AL (14). Nesse estudo foi feito uma análise de ratos que receberam injeções intracerebrais-ventriculares e outro grupo que recebeu solução salina. Num intervalo de tempo de no mínimo 72 horas entre as injeções, o consumo de alimentos foi medido em intervalos de duas horas. Conforme o concentrado de GLP-1 aumentava, o consumo de alimentos diminuía progressivamente.

Os efeitos do GLP-1 sobre células β geralmente são agudos, subagudos e crônicos (15). Na forma aguda, o GLP-1 amplia a secreção de insulina dependente de glicose. Na subaguda, ocorre a estimulação da transcrição da pro-insulina e biossíntese da insulina. Os crônicos são a estimulação da proliferação das células β e neogênese a partir das células ductais percursoras. Ocorre também um aumento de expressão do receptor GLUT2 e da glicocinase que regulam a captação da glicose e o metabolismo no pâncreas. Outra ação do GLP-1 é a redução das apoptoses de células β . Diversos estudos comprovaram que o tratamento com GLP-1 está associado a neogênese, a proliferação, hipertrofia das células β e redução das apoptoses.

Além das incretinas, existem outros hormônios responsáveis pela regulação do metabolismo energético. Podemos citar a leptina, adiponectina e a grelina. Um estudo de May Farage, publicado em 2003, mostra um aumento da concentração de adiponectina e diminuição da grelina após a cirurgia bariátrica com DGYR. Esse aumento da adiponectina, segundo o autor estaria relacionado com uma redução da resistência a insulina em paciente que foram submetidos a cirurgia (16). Já os níveis de grelina encontram-se reduzidos em pacientes submetidos ao procedimento, visto que, o fundo gástrico (local onde o hormônio é produzido) encontra-se desviado do “novo” estômago criado no procedimento. Acredita-se que essa redução nos níveis de grelina após a realização da DGYR, contribua para perda de peso já que esse hormônio estimula a fome.

11. Abordagem a hipoglicemia

A abordagem do paciente com hipoglicemia deve ser feita da seguinte forma: Primeiro deve-se verificar se o paciente tem ou não diagnóstico de diabetes. Caso o tenha, deve-se verificar se ele está sendo tratado com insulina, sulfoniluréia ou secretagogo. A partir de então, deve-se ajustar o esquema e documentar a melhora e monitorar. Todavia, se o paciente não for diabético, é necessário se observar os indícios clínicos e investigar: se o paciente está em uso de drogas, em falência orgânica, com o quadro de sepse, deficiências hormonais, se possui um tumor de células não β ou se tem história de cirurgia gástrica prévia.

Caso o paciente esteja aparentemente sadio, deve-se investigar a glicose de jejum. Se a glicemia for 55 mg/dl , deve-se colher a história do paciente, se for uma história fraca, a hipoglicemia deve ser excluída. Se o paciente tiver uma história forte para hipoglicemia, avaliar se é de jejum ou após a alimentação, deve-se fazer o teste de jejum prolongado e medir novamente a glicose. Com uma glicemia $>55 \text{ mg/dl}$, o paciente deve fazer um refeição mista e posteriormente deve-se se observar a presença ou não da tríade de

Whipple, pois a presença desta indicará uma hipoglicemia reativa, caso contrário a hipoglicemia será excluída.

Os pacientes que obtiverem uma glicemia $<55\text{mg/dl}$ tanto na glicose de jejum, quanto no teste de jejum prolongado, devem ser investigados se possuem uma insulina aumentada e a sintomatologia da tríade de whiple (hipoglicemia, sintomas neuroglicopênicos e melhora após alimentação). Caso positivo deve-se investigar o peptídeo C. Se este estiver com uma dosagem baixa no plasma, provavelmente o paciente tem um quaro de hipoglicemia factícia. Já se o mesmo estiver com uma concentração alta no plasma, poderá ser insulinoma, doença auto-imune, uso sulfoniluréia ou nesidioblastose. Lembrando que exames de imagem como Tomografia ou ressonância magnética, muitas vezes consegue identificar o insulinoma, logo esse tipo de exame torna-se importante para diferenciar nesidioblastose do insulinoma (6).

12. Tratamento da nesidioblastose

O tratamento da nesidioblastose após cirurgia bariátrica é eminentemente cirúrgico, todavia existem relatos de benefícios em alguns pacientes com tratamento farmacológico. Dos fármacos, podem ser utilizados: bloqueador do canal de cálcio (nifedipina, veparamil), análogos da somatostatina (Octreotide), agonista dos canais de K ATP (diazóxido) e inibidores da alfa-glicosidase (acarbose) (17, 18). A posologia de cada fármaco, aparentemente não é bem estabelecida nos estudos revisados, logo fica a critério a experiência do médico. Além do tratamento farmacológico, nos casos mais leves, é recomendado uma dieta com baixa ingestão de carboidratos e alta ingestão protéica (5).

Em relação aos fármacos o Octreotide (análogo da somatostatina) inibe a liberação de GH, TSH, glucagon, insulina, gastrina, VIP e outros hormônios de vários locais do trato gastrointestinal, dessa forma diminuindo a produção de insulina (19). Um dos fármacos mais utilizados no tratamento dessa patologia é o Diazóxido (agonista dos canais K ATP), em doses orais divididas, atingindo o máximo de 15 mg/kg/dia. Os efeitos colaterais principais são intolerância gástrica, retenção hídrica e hirsutismo, limitando o seu uso prolongado. Existem médicos que recomendam o uso desse fármaco associado a um diurético tiazídico, para potencializar o efeito do fármaco e reduzir os efeitos colaterais. O diazóxido age nos canais de k ATP sensíveis e k independente de ATP reduzindo a produção de insulina (20). Já os bloqueadores de canal de cálcio, como a nifedipina ou veparamil, estão sendo usados para o tratamento de nesidioblastose. A função desse fármaco é bloquear os canais de Ca^{++} , reduzindo a concentração desse íon no citoplasma

e conseqüentemente, reduzir a exocitose dos grânulos contendo insulina e pró-insulina, causando uma não elevação do AMP-c intracelular. Existem relatos de melhora clínica de pacientes com o uso de inibidores de alfa-glicosidase associado a bloqueador de canal de cálcio (veparamil).

Pode-se tentar inicialmente o tratamento farmacológico, mas caso não resolva o problema, o ideal é o tratamento cirúrgico, que deve ser realizado após exame de injeções seletivas de cálcio. Tal exame tem mostrado sensibilidade em aproximadamente 100% dos casos de insulinoma e nesidioblastose (21, 22), no intuito de se saber a área para ressecção. Não existem muitos dados sobre a evolução de pacientes tratados com cirurgia para nesidioblastose, todavia alguns relatos de caso demonstraram melhora da sintomatologia após pancreatectomia total ou subtotal para o tratamento da hipoglicemia reativa severa. (21, 23-27)

Um relato de caso, publicado por Tracey McLaughlin, descreve um tratamento seguro que inverte distúrbios metabólicos que caracterizam a hipoglicemia após DGYR. Segundo o autor, opções de tratamento atuais são insatisfatórias para pacientes como uma hipoglicemia reativa mais grave, além desses pacientes sofrerem com dietas que permitem um consumo extremamente baixo de carboidratos e uso de medicamentos como diazóxido, acarbose e octreotide, os quais não são insuficientes para tratar um paciente com uma hipoglicemia mais severa e possuem efeitos colaterais graves.(13) Para pacientes gravemente afetados, pancreatemia subtotal é freqüentemente realizada, mas esse procedimento possui uma taxa de mortalidade 2-9%(28) além de relatos de recorrência da hipoglicemia. O relato de caso compara o tratamento de um paciente com hipoglicemia grave

13. Discussão

Estudos atuais revelam que existe aparentemente uma forte associação entre nesidioblastose e a cirurgia bariátrica com derivação gástrica em Y de Roux. A etiologia ainda não é completamente esclarecida, todavia acredita-se que trata-se de um aumento na produção de incretinas (principalmente o GLP-1) após esse tipo de cirurgia. Esse aumento das incretinas induziria uma maior secreção de insulina no período pós-prandial, resultando em uma hipoglicemia severa.

Na primeira série de caso publicada sobre o tema, no ano de 2005, Thompson apresentou seis casos de pacientes com sintomas de hipoglicemia pós-prandial. Esses pacientes tinham sido submetidos a cirurgia bariátrica com *bypass* em Y de Roux no período de seis a oito anos antes da sintomatologia. Cinco desses seis pacientes, tinham hiperplasia de células β . Em um dos casos o diagnóstico ficou entre nesidioblastose e insulinoma multifocal **(25)**.

Outra série de caso de pacientes da Mayo Clinic, foram avaliados 36 pacientes que fizeram cirurgia de pancreatemia para tratar nesidioblastose entre 1994 e 2007. Desse total, 27 tinha feito cirurgia bariátrica em Y de Roux. Cerca de 92% da correlação ocorria mulheres **(29)**.

Mitchell Roslin, em estudo publicado em junho de 2011, demonstrou uma série de 36 casos de pacientes com sintomas de hipoglicemia e difícil readaptação alimentar após a cirurgia bariátrica. Esses pacientes foram submetidos, seis meses após a cirurgia, ao teste de tolerância a glicose após 4 horas de ingestão do carboidrato. O resultado foi 26 dos 36, ou seja 72%, pacientes apresentavam quadro de hipoglicemia reativa. Sendo essa hipoglicemia mais comum em indivíduos sem história de diabetes previamente. Outra discussão que o autor aborda é sobre a etiologia da hipoglicemia reativa, na opinião dele, o aumento da insulina plasmática se deve a excisão da válvula pilórica. A falta dessa válvula causaria flutuações glicêmicas que estimulariam essa hipoglicemia reativa. O autor traz essa hipótese baseando-se em cirurgias que preservam a válvula pilórica. Esse estudo, todavia, tem algumas limitações como a não mensuração do peptídeo-C e a ausência de estudo histopatológico que comprovasse a hipertrofia das células β **(30)**.

R. Marsk, publicou um estudo de coorte retrospectivo em 2010, realizado na Suécia, com 5040 pacientes que foram submetidos a cirurgia bariátrica no período de 1986 à 2006. Por conseguinte, estudaram a incidência da hipoglicemia e afins em pacientes que foram submetidos a cirurgia bariátrica e de pacientes oriundos de uma coorte de referência da população em geral da Suécia. O estudo de coorte foi realizado em todo o país com base em registros nacionais de 5.040 pessoas que se submeteram aos procedimentos de: bypass gástrico em Y de Roux, gastroplastia vertical ou bandagem gástrica para a obesidade na Suécia entre 1 de janeiro de 1986 e 31 de Dezembro de 2006. Além dos pacientes submetidos a cirurgia foi criado um grupo de dez pessoas por referentes (pessoas operadas) na qual os paciente foram pareados por sexo e idade, aleatoriamente alocados a partir da população em geral. As taxas de incidência de hospitalização de hipoglicemia, confusão, síncope, epilepsia ou convulsões antes e após as datas de cirurgia ou inclusão no coorte de referência foram estudadas. Os resultados da incidência da hipoglicemia pré –operatória, foram semelhantes no grupo de referência. Todavia, pacientes submetidos a BGYR, tiveram uma maior incidência de hipoglicemia reativa.

A etiologia ainda não parece estar bem esclarecida, embora torna-se cada vez mais forte a associação entre a nesidioblastose e a cirurgia bariátrica em Y de Roux, fortalecendo uma relação de causa e efeito. Uns acreditam que ocorre hipertrofia das células β devido ao aumento de secreção de incretinas, outros acham que pode ser a técnica cirúrgica. O importante é que se torna cada vez mais necessário avaliar a hipoglicemia reativa em pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia, como diagnóstico diferencial de hipoglicemia nessa população. Tal fato é essencial para que se possa intervir de imediato caso um paciente apresente a sintomatologia, tendo em vista que esse quadro de hipoglicemia reativa severa é um grande risco de morte para esses pacientes. A etiologia ainda não é completamente esclarecida, todavia acredita-se que trata-se de um aumento na produção de incretinas (principalmente o GLP-1) após esse tipo de cirurgia. Esse aumento das incretinas induziria uma maior secreção de insulina no período pós-prandial, resultando em uma hipoglicemia severa.

Na primeira série de caso publicada sobre o tema, no ano de 2005, Thompson apresentou seis casos de pacientes com sintomas de hipoglicemia pós-prandial. Esses pacientes tinham sido submetidos a cirurgia bariátrica com *bypass* em y de Roux no período de seis a oito anos antes da sintomatologia. Cinco desses seis pacientes, tinham hiperplasia de células β . Em um dos casos o diagnóstico ficou entre nesidioblastose e insulinoma multifocal **(25)**.

Outra série de caso de pacientes da Mayo Clinic, foram avaliados 36 pacientes que fizeram cirurgia de pancreatômia para tratar nesidioblastose entre 1994 e 2007. Desse total, 27 tinha feito cirurgia bariátrica em Y de Roux. Cerca de 92% da correlação ocorria mulheres **(29)**.

Mitchell Roslin, em estudo publicado em junho de 2011, demonstrou uma série de 36 casos de pacientes com sintomas de hipoglicemia e difícil readaptação alimentar após a cirurgia bariátrica. Esses pacientes foram submetidos, seis meses após a cirurgia, ao teste de tolerância a glicose após 4 horas de ingestão do carboidrato. O resultado foi 26 dos 36, ou seja 72%, pacientes apresentavam quadro de hipoglicemia reativa. Sendo essa hipoglicemia mais comum em indivíduos sem história de diabetes previamente. Outra discussão que o autor aborda é sobre a etiologia da hipoglicemia reativa, na opinião dele, o aumento da insulina plasmática se deve a excisão da válvula pilórica. A falta dessa válvula causaria flutuações glicêmicas que estimulariam essa hipoglicemia reativa. O autor traz essa hipótese baseando-se em cirurgias que preservam a válvula pilórica. Esse estudo, todavia, tem algumas limitações como a não mensuração do peptídeo-C e a ausência de estudo histopatológico que comprovasse a hipertrofia das células β **(30)**.

R. Marsk, publicou um estudo de coorte retrospectivo em 2010, realizado na Suécia, com 5040 pacientes que foram submetidos a cirurgia bariátrica no período de 1986 à 2006. Por conseguinte, estudaram a incidência da hipoglicemia e afins em pacientes que foram submetidos a cirurgia bariátrica e de pacientes oriundos de uma coorte de referência da população em geral da Suécia. O estudo de coorte foi realizado em todo o

país com base

em registros nacionais de 5.040 pessoas que se submeteram aos procedimentos de: bypass gástrico em Y de Roux, gastroplastia vertical ou bandagem gástrica para a obesidade na Suécia entre 1 de janeiro de 1986 e 31 de Dezembro de 2006. Além dos pacientes submetidos a cirurgia foi criado um grupo de dez pessoas por referentes (pessoas operadas) na qual os paciente foram pareados por sexo e idade, aleatoriamente alocados a partir da população em geral. As taxas de incidência de hospitalização de hipoglicemia, confusão, síncope, epilepsia ou convulsões antes e após as datas de cirurgia ou inclusão no coorte de referência foram estudadas.

Os resultados da incidência da glicemia no pré-operatório foram semelhantes nos grupos de referência, após a cirurgia de DGYR, observou-se um aumento significativo de aumento da incidência da hipoglicemia.(31)

A etiologia ainda não parece estar bem esclarecida, embora torna-se cada vez mais forte a associação entre a nesidioblastose e a cirurgia bariátrica em Y de Roux, fortalecendo uma relação de causa e efeito. Uns acreditam que ocorre hipertrofia das células β devido ao aumento de secreção de incretinas, outros acham que pode ser a técnica cirúrgica. O importante é que se torna cada vez mais necessário avaliar a hipoglicemia reativa em pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia, como diagnóstico diferencial de hipoglicemia nessa população. Tal fato é essencial para que se possa intervir de imediato caso um paciente apresente a sintomatologia, tendo em vista que esse quadro de hipoglicemia reativa severa é um grande risco de morte para esses pacientes.

14. Conclusão

A hipoglicemia reativa ocasionada por hipertrofia das células β parece ter grande associação com a cirurgia bariátrica com derivação gástrica em Y de Roux, a etiologia parece não estar completamente esclarecida, mas acredita-se que cirurgia induza algumas alterações fisiológicas após a cirurgia (aumento da secreção das incretinas), ocasionando uma hiperinsulinemia endógena, que culmina na sintomatologia da hipoglicemia severa. Devendo-se, portanto, ser investigada em pacientes no pós-operatório da cirurgia bariátrica.

15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Z'Graggen K, Guweidhi A, Steffen R, Potoczna N, Biral R, Walther F, et al. Severe recurrent hypoglycemia after gastric bypass surgery. *Obesity surgery*. 2008;18(8):981-8. Epub 2008/04/29.
2. McLaughlin T, Peck M, Holst J, Deacon C. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(4):1851-5. Epub 2010/02/06.
3. Arthur Belarmino Garrido Júnior FLB, João Batista Marchesini, Marco Aurélio Santo. *Clinínica cirúrgica do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*.
4. Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *The American journal of pathology*. 1938;14(2):125-34 5. Epub 1938/03/01.
5. Deitel M. The change in the dumping syndrome concept. *Obesity surgery*. 2008;18(12):1622-4. Epub 2008/10/23.
6. Braunwald EF, Anthony S.; Longo, Dan L.; Hauser, Stephen L.; Kasper, Dennis L.; Jameson, J. Larry. *Tratado de Medicina Interna Harrison* 2008.
7. Harness JK, Geelhoed GW, Thompson NW, Nishiyama RH, Fajans SS, Kraft RO, et al. Nesidioblastosis in adults. A surgical dilemma. *Archives of surgery*. 1981;116(5):575-80. Epub 1981/05/01.
8. Jabri AL, Bayard C. Nesidioblastosis associated with hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: review of the literature. *European journal of internal medicine*. 2004;15(7):407-10. Epub 2004/12/08.
9. Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *The New England journal of medicine*. 2004;350(11):1075-9. Epub 2004/03/12.
10. Mathavan VK, Arregui M, Davis C, Singh K, Patel A, Meacham J. Management of postgastric bypass noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia. *Surgical endoscopy*. 2010;24(10):2547-55. Epub 2010/04/01.
11. Stanton BAK, Bruce M. Berne & Levy-Fisiologia 2009
12. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1965;25(10):1317-24. Epub 1965/10/01.
13. Moller DE. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature*. 2001;414(6865):821-7. Epub 2001/12/14.
14. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 1996;379(6560):69-72. Epub 1996/01/04.
15. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Molecular endocrinology*. 2003;17(2):161-71. Epub 2003/01/30.
16. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(4):1594-602. Epub 2003/04/08.

17. Moreira RO, Moreira RB, Machado NA, Goncalves TB, Coutinho WF. Post-prandial hypoglycemia after bariatric surgery: pharmacological treatment with verapamil and acarbose. *Obesity surgery*. 2008;18(12):1618-21. Epub 2008/06/21.
18. Spanakis E, Gragnoli C. Successful medical management of status post-Roux-en-Y-gastric-bypass hyperinsulinemic hypoglycemia. *Obesity surgery*. 2009;19(9):1333-4. Epub 2009/06/25.
19. Ferraz DP, Almeida MAS, Mello BFd. Uso de octreotide na Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Persistente Infantil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2005;49:460-7.
20. Casas Vara A, Fernandez Bereciartua A, Rodriguez Munoz MA, Gonzalez Gonzalez G. [Focal and diffuse nesidioblastosis]. *Medicina clinica*. 2002;119(5):199. Epub 2002/08/30. Nesidioblastosis focal y difusa.
21. 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. Epub 2000/12/15.
22. Brandle M, Pfammatter T, Spinass GA, Lehmann R, Schmid C. Assessment of selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling to localize insulin-secreting tumours. *Clinical endocrinology*. 2001;55(3):357-62. Epub 2001/10/09.
23. Patti ME, McMahon G, Mun EC, Bitton A, Holst JJ, Goldsmith J, et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia*. 2005;48(11):2236-40. Epub 2005/10/01.
24. Starke A, Saddig C, Kirch B, Tschahargane C, Goretzki P. Islet hyperplasia in adults: challenge to preoperatively diagnose non-insulinoma pancreatogenic hypoglycemia syndrome. *World journal of surgery*. 2006;30(5):670-9. Epub 2006/03/24.
25. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *The New England journal of medicine*. 2005;353(3):249-54. Epub 2005/07/22.
26. Raffel A, Krausch MM, Anlauf M, Wieben D, Braunstein S, Kloppel G, et al. Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: a diagnostic and therapeutic challenge. *Surgery*. 2007;141(2):179-84; discussion 85-6. Epub 2007/02/01.
27. Toyomasu Y, Fukuchi M, Yoshida T, Tajima K, Osawa H, Motegi M, et al. Treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia due to diffuse nesidioblastosis in adults: a case report. *The American surgeon*. 2009;75(4):331-4. Epub 2009/04/24.
28. Wagner M, Dikopoulos N, Kulli C, Friess H, Buchler MW. Standard surgical treatment in pancreatic cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1999;10 Suppl 4:247-51. Epub 1999/08/07.
29. Rumilla KM, Erickson LA, Service FJ, Vella A, Thompson GB, Grant CS, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2009;22(2):239-45. Epub 2008/10/22.
30. Roslin M, Damani T, Oren J, Andrews R, Yatco E, Shah P. Abnormal glucose tolerance testing following gastric bypass demonstrates reactive hypoglycemia. *Surgical endoscopy*. 2011;25(6):1926-32. Epub 2010/12/25.

31. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Naslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia*. 2010;53(11):2307-11. Epub 2010/05/25.

16. EXEQUIBILIDADE

O serviço de endocrinologia do complexo HUPES dispõe de uma boa experiência no assunto, tal fato associado ao acesso a uma boa base de dados através do portal da CAPES (oferecido a estudantes pesquisadoras pela UFBA), como o medline, oportunizou uma revisão do tema com qualidade.

17. APLICABILIDADE

Um estudo que permita uma avaliação dos vários fatores que podem influenciar no curso dessa patologia, assim como estabelecer uma relação de causa e efeito com a cirurgia bariátrica e sugerir opções de tratamento é de grande relevância tanto para prática médica no próprio Complexo HUPES como para outros locais.

18. IMPACTO

As conclusões, inferências e discussões resultantes desse estudo podem ter impacto para os profissionais que atuam nessa área, pois será de grande importância para adoção de medidas preventivas, sugerir a nesibioblastose como diagnóstico diferencial na hipoglicemia, indicar possibilidades de tratamento e até mesmo abrir caminho para estudos posteriores.