

Heliana Fernanda de Albuquerque Andrade

**EFEITOS ADVERSOS QUANDO DA REALIZAÇÃO DO TESTE DE
TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À
CIRURGIA BARIÁTRICA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

BELO HORIZONTE – MG

2013

Heliana Fernanda de Albuquerque Andrade

**EFEITOS ADVERSOS QUANDO DA REALIZAÇÃO DO TESTE DE TOLERÂNCIA
ORAL À GLICOSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto (área de concentração em Ciências Clínicas).

Orientadora: Profa. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz

Co-orientadora: Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos

Belo Horizonte – MG

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**Reitor**

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice- Reitora

Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA**Diretor**

Prof. Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. Ricardo de Menezes Macedo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**Coordenadora**

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Sub-coordenadora

Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos

Colegiado

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos

**EFEITOS ADVERSOS QUANDO DA REALIZAÇÃO DO TESTE DE TOLERÂNCIA
ORAL À GLICOSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA**

Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais

Banca Examinadora: Professor Adagmar Andriolo- UNIFESP

Professora Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz-UFMG

Professora Valéria Maria de Azeredo Passos-UFMG

Professora Soraya Rodrigues de Almeida-UFMG

Dedico esta dissertação

A minha família e aos meus amigos pelo apoio, paciência e incentivo.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, professora Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz, pela generosidade de sempre, pelo apoio e presença constante na condução deste projeto.

A minha co-orientadora, professora Valéria Maria de Azeredo Passos, pelo apoio e por ter passado grande parte da sua experiência durante a condução deste importante trabalho.

Aos professores das disciplinas do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto pela aquisição de conhecimentos que muito acrescentaram para a conclusão deste trabalho.

Ao Dr. William Pedrosa pelo incentivo ao projeto nas fases mais remotas da sua criação, e pelo seu apoio de sempre.

RESUMO

O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) é um dos métodos utilizados para o diagnóstico do diabetes tipo 2 e diabetes gestacional, sendo o método de escolha pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O TOTG é frequentemente requisitado após cirurgia bariátrica, tanto para reavaliação da condição de diabetes em pacientes que apresentavam glicemia alterada antes da cirurgia, como para triagem do diabetes gestacional, além de ser usado para investigação de outras condições menos frequentes no pós-operatório, como a hipoglicemia. O TOTG é normalmente bem tolerado, não havendo contraindicações formais à sua realização. Efeitos colaterais mais comuns são náuseas e vômitos. Vários estudos descrevem a ocorrência de sintomas indesejáveis após a ingestão de alimentos ricos em carboidratos em pacientes submetidos à derivação gástrica em “Y de Roux”. Na maioria dos casos, estes sintomas se relacionam com a síndrome de *dumping*, caracterizada por sintomas vasomotores, sudorese, fraqueza e rubor, ou a episódios de hipoglicemia. Entretanto, há poucas descrições em relação a manifestações indesejáveis durante o TOTG, que oferece um significativo teor de carboidrato, neste grupo de pacientes.

Em todo o mundo, a obesidade tem aumentado de forma epidêmica. A elevada prevalência de formas graves de obesidade - obesidade mórbida - tem causado aumento paralelo do tratamento cirúrgico desta condição: cirurgia bariátrica. A cirurgia bariátrica é indicada para pacientes com IMC ≥ 40 kg/m² ou com IMC ≥ 35 kg/m² associado à comorbidades de alto risco, tais como problemas cardiopulmonares e diabetes *mellitus* tipo 2 não controlado. A obesidade mórbida acomete 3% da população brasileira, sendo significativo o número de pessoas candidatas ao tratamento cirúrgico da obesidade. No Brasil, entre 2003 e 2010, o número de cirurgias bariátricas passou de 16.000 procedimentos para 60.000.

A avaliação do estado glicêmico, seja em pacientes que eram diabéticos antes da cirurgia bariátrica ou que engravidaram no pós-operatório, constitui motivo frequente de solicitação do TOTG aos laboratórios de patologia clínica.

O presente estudo avaliou os efeitos colaterais em 128 pacientes que já haviam realizado cirurgia bariátrica e que realizaram o TOTG. Cento e dezessete (91,4%) eram do sexo feminino, 38 (29,7%) eram gestantes, idade média de $39 \pm 11,8$ anos, com mediana de IMC de 30,4 kg/m². O tempo mediano pós- cirurgia bariátrica foi de 53 meses. Os principais sintomas observados durante a realização do TOTG foram: náuseas (38,3%), tonteira (30,5%), fraqueza (25,8%) e diarreia (23,4%). Os principais sinais adversos detectados foram: taquicardia (14,1%), tremores (13,4%) e sudorese (12,5%). A hipoglicemia sintomática ocorreu em 14,8% dos pacientes, sendo que um paciente apresentou glicemia igual a 24 mg/dL durante o teste.

A presença de sinais adversos foi associada à hipoglicemia (OR=8,14, IC95% 2,63-25,12). A hipertensão arterial acarretou maior risco para incidência de sinais adversos (OR=3,64, IC95% 1,17-11,34), após ajuste por sexo, idade, tempo de pós-operatório e hipoglicemia. A glicose em jejum abaixo de 75 mg/dl ao início do teste foi um fator preditor para hipoglicemia durante o TOTG (OR= 9,5, IC 95% 2,57-35,11), após ajuste por sexo, idade, tempo de pós-operatório e hipertensão arterial.

Concluiu-se que pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e que realizam o TOTG apresentam alta incidência de efeitos colaterais. Tais efeitos não são vistos em pacientes não operados, e alguns deles são potencialmente graves, como a hipoglicemia sintomática. Além

disso, as manifestações observadas geram insegurança e constrangimento aos pacientes durante o teste, o que justifica acompanhamento médico e estrutura física adequada para a execução do mesmo. Tendo em vista os riscos potenciais do TOTG, sugere-se a necessidade de revisão, pelos médicos assistentes, dos motivos para solicitação do teste numa população com características específicas, como os pacientes pós - cirurgia bariátrica.

Palavras-Chaves: Teste de tolerância oral a glicose, efeitos adversos, cirurgia bariátrica.

ABSTRACT

The oral glucose tolerance test (OGTT) is one of the methods used to diagnose type 2 diabetes mellitus and gestational diabetes, and is the World Health Organization's method of choice. The OGTT is frequently requested after bariatric surgery, both for the re-assessment of the diabetes condition in patients who presented altered glycemia before the surgery and also for the triage of gestational diabetes. It is also used in the investigation of other conditions less frequent in the post-operative period, such as hypoglycemia. The OGTT is usually well tolerated and there are no formal contraindications to its performance. The most common collateral effects are nausea and vomit. Several studies describe the occurrence of undesirable symptoms after the intake of carbohydrate-rich food in patients submitted to Roux-en-Y gastric bypass. In most cases, these symptoms were related either to the *dumping* syndrome, characterized by vasomotor symptoms, profuse sweating, weakness and flushing or to hypoglycemia episodes. However, there are few descriptions of undesirable manifestations during the OGTT, a test that offers a very high level of carbohydrates, in this group of patients.

Obesity has been increasing epidemically worldwide. The high prevalence of severe forms of obesity – morbid obesity – has caused a parallel increase on the surgical treatment of this condition: bariatric surgery. Bariatric surgery is indicated for patients with BMI ≥ 40 kg/m² or with BMI ≥ 35 kg/m² associated to high-risk co-morbidities, such as cardiopulmonary problems and uncontrolled type 2 diabetes mellitus. Morbid obesity affects 3% of the Brazilian population and the number of candidates to the surgical treatment of obesity is significant. In Brazil, between 2003 and 2010, the number of bariatric surgeries increased from 16,000 procedures to 60,000.

Assessment of the glycemic state, either in patients who had diabetes before the surgery or who got pregnant during the post-operative period, is a frequent reason for the solicitation of the OGTT in clinical pathology laboratories.

The present study assessed collateral effects in 128 patients who had had bariatric surgery and had performed the OGTT. One hundred and seventeen (91.4%) were women, 38 (29.7%) were pregnant, the average age was 39 ± 11.8 years, with a BMI median of 30.4 kg/m². The median time of post-bariatric surgery was 53 months. The main symptoms observed during the performance of the OGTT were: nausea (38.3%), dizziness (30.5%), weakness (25.8%) and diarrhea (23.4%). The main adverse signs detected were: tachycardia (14.1%), tremor (13.4%) and profuse sweating (12.5%). Symptomatic hypoglycemia occurred in 14.8% of the patients and one patient presented glycemia = 24 mg/dL during the test.

The presence of adverse signs was associated to hypoglycemia (OR=8.14, CI95% 2.63-25.12). The diagnosis of arterial hypertension represented a higher risk to the incidence of adverse signs (OR=3.64, CI95% 1.17-11.34), after the adjustment for gender, age time of post-operative and hypoglycemia. The fasting glucose below 75 mg/dl at the beginning of the test was a predicting factor for hypoglycemia during the OGTT (OR= 9.5, CI 95% 2.57-35.11), after the adjustment for gender, age, time of post-operative and arterial hypertension.

The study concluded that patients submitted to bariatric surgery who performed the OGTT presented high incidence of collateral effects. Such effects are not seen in non-operated patients, and some of them are potentially severe, such as symptomatic hypoglycemia. Furthermore, the observed manifestations lead to insecurity and embarrassment of the patients

during the test, which justifies medical supervision and appropriate area and equipments to perform the test. Due to the potential risks of the OGTT, we suggest the need of revision, by the assistant physicians, of the reasons for requesting the test in a population with specific characteristics, such as the patients submitted to bariatric surgery.

Key-words: Oral glucose tolerance test, adverse effects, bariatric surgery.

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	13
1.1 Teste oral de tolerância a glicose.....	13
1.2 Definição e prevalência da obesidade.....	15
1.3 Etiologia e patogênese da obesidade.....	16
1.4 Comorbidades e impacto na expectativa de vida.....	19
1.5 Tratamentos cirúrgicos da obesidade	21
1.6 Benefícios e complicações metabólicas após tratamento cirúrgico da obesidade.....	23
1.7 O teste oral de tolerância à glicose e a cirurgia bariátrica.....	28
1.8 Objetivo.....	30
2 ARTIGO	
2.1 INTRODUÇÃO.....	34
2.2 MÉTODOS.....	36
2.3 RESULTADOS.....	38
2.4 DISCUSSÃO.....	40
2.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
4 APÊNDICE	
APÊNDICE A – Projeto de pesquisa.....	52
APÊNDICE B - Protocolo de acompanhamento clínico durante o teste oral de tolerância à glicose.....	69
APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	72
5 ANEXOS	
ANEXO A – Aprovação do projeto no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.....	76
ANEXO B – Certificado de qualificação.....	78
ANEXO C – Apresentação do trabalho no 30º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia.....	80
ANEXO D – Declaração de aprovação.....	83
ANEXO E – Ata da defesa.....	85

1- CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Teste Oral de Tolerância à Glicose

O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) foi introduzido em 1922 e é um dos métodos utilizados para o diagnóstico do diabetes tipo 2 e diabetes gestacional, sendo o método de escolha pela Organização Mundial da Saúde (OMS).¹ É também preconizado para detecção de tolerância à glicose diminuída (IGT), condição já relacionada com aumento de risco de doença cardiovascular.²

O TOTG consiste na dosagem da glicemia após jejum de dez a dezesseis horas, seguida da administração oral de uma solução de água e 75 g de glicose anidra, com nova dosagem da glicemia 2 horas após a ingestão. Durante este período, o paciente deve permanecer em repouso.³

A *American Diabetes Association* (ADA) determina rastreamento para diabetes mellitus em pacientes assintomáticos com 45 anos de idade ou mais, podendo ser realizada a dosagem da glicemia de jejum, de hemoglobina glicada ou o TOTG. Nos casos de glicemia plasmática em jejum < 100 mg/dL ou após 2 horas no TOTG < 140 mg/dL, o teste seria repetido a cada três anos para pacientes assintomáticos. Nos pacientes com sobrepeso ou obesidade e mais um fator de risco adicional para o diabetes, o rastreamento seria realizado antes dos 45 anos. Como a prevalência do diabetes tipo 2 está aumentando nas crianças, o rastreamento seria realizado naquelas com 10 anos ou mais e com sobrepeso, que tenham mais dois fatores de risco, como história familiar, sinais de resistência à insulina ou mãe com história de diabetes gestacional na gravidez daquela criança.⁴

¹ Lauria MW, Dias INB, Soares MMS, et al. Análise de fatores que se associam a alterações no teste de tolerância oral à glicose, independentemente dos valores da glicemia de jejum. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011;55:708-713.

² Bianchi C, Miccoli R, Bonadonna RC, et al. Pathogenetic mechanisms and cardiovascular risk: differences between HbA_{1c} and oral glucose tolerance test for the diagnosis of glucose tolerance. *Diabetes Care* 2012;35:1-6.

³ World Health Organization, WHO study group on diabetes mellitus. *Diabetes mellitus: report of a WHO study group*. Geneva:1985. 113p.

⁴ American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes 2013*. *Diabetes Care* 2013;36:11-66.

Para a *International Diabetes Federation* (IDF) a glicemia de jejum é o melhor método para o rastreamento do diabetes.⁵

Outro importante uso do TOTG é para o rastreamento e diagnóstico do diabetes gestacional. Este é definido como qualquer grau de intolerância à glicose que surgiu ou foi detectado pela primeira vez, durante a gestação. A *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) recomenda que toda gestante que não tenha conhecimento de diabetes previamente à gravidez seja rastreada para diabetes gestacional com um TOTG com 75 gramas de dextrosol entre a 24ª e 28ª semanas de gestação. Os critérios para diagnóstico seriam uma glicemia de jejum ≥ 92 mg/dL, glicemia 1 hora após a ingestão ≥ 180 mg/dL ou glicemia após 2 horas de ingestão ≥ 153 mg/dL. Estas recomendações foram também adotadas pela ADA em 2011.⁵

A OMS propõe para o diagnóstico do diabetes gestacional o TOTG com 75 gramas de dextrosol com medidas de glicemia apenas em jejum e 2 horas após a ingestão. Valores de glicemia ≥ 140 mg/dL na dosagem de 2 horas seriam considerados diagnósticos de diabetes gestacional.⁶

O TOTG normalmente é bem tolerado, não havendo contraindicações formais à sua realização. Efeitos colaterais possíveis são náuseas e vômitos.⁷

Na avaliação do estado da tolerância à glicose em pacientes após a realização de cirurgia bariátrica, ou para gestantes que já realizaram derivação gástrica, não existe qualquer diferenciação dos métodos diagnósticos que devem ser utilizados, sendo o TOTG uma das opções para tal avaliação. Não são encontrados estudos sobre os efeitos colaterais com o TOTG padrão nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, e a maioria dos trabalhos que utilizaram qualquer tipo de sobrecarga neste subgrupo de pacientes, optou por utilizar dietas prontas padronizadas, com um teor de carboidrato bem menor que o do

⁵ Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011;57:1-47.

⁶ World Health Organization. Diabetes programme: gestational diabetes [Internet]. Geneva. [acesso em 2012 nov 19]. Disponível em: www.who.int/diabetes/actio_online/bas

⁷ National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Oral glucose tolerance test (OGTT) procedures manual. CDC; 2007. 103p.

TOTG padrão.^{8,9} Provavelmente, este procedimento evitaria ou amenizaria a incidência de episódios de hipoglicemia grave naqueles pacientes potencialmente predispostos. Os poucos trabalhos que utilizaram o teste com o dextrosol objetivavam avaliar as causas da melhora da sensibilidade à insulina. Esses estudos não visavam avaliar e descrever os efeitos colaterais ocorridos durante o teste e foram feitos sob supervisão médica.^{10,11} Mesmo assim, um deles descreve hipoglicemia (glicemia < 60 mg/dL) em mais de dois terços dos pacientes durante o TOTG.¹⁰

1.2 Definição e Prevalência da Obesidade

A obesidade é uma desordem da composição corporal definida pelo excesso absoluto ou relativo de gordura, com causa multifatorial.¹² O critério de classificação mais amplamente utilizado é baseado no índice de massa corporal (IMC), definido como peso em kg dividido pela altura em metros, ao quadrado. Considera-se peso normal o IMC de 18,5 a 24,9 kg/m², sobrepeso de 25 a 29,9 kg/m², obesidade grau I de 30 a 34,9 kg/m², obesidade grau II de 35 a 39,9 kg/m² e grau III maior ou igual a 40 kg/m².¹³

A distribuição da gordura está associada a diferentes perfis de risco: a obesidade central ou visceral, mais comum nos homens, está associada à resistência à insulina, com risco aumentado de doença cardiovascular, diferentemente da obesidade gluteofemoral, mais comum nas mulheres, que envolve menor risco. De um modo geral, obesidade abdominal

⁸ Patti ME, McMahon G, Mun EC, et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 2005; 48:2236-2240.

⁹ Bantle JP, Ikramuddin S, Kellogg TA, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia developing late after gastric bypass. *Obes Surg* 2007;17:592-594.

¹⁰ Roslin M, Damani T, Oren J, et al. Abnormal glucose tolerance testing following gastric bypass demonstrates reactive hypoglycemia. *Surg Endosc* 2011;25:1926-1932.

¹¹ Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, et al. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2009;32:375-380.

¹² Pinheiro AR, Freitas S, Corso ACT. An epidemiological approach to obesity. *Rev Nutr* 2004;17:523-533.

¹³ Australian Government department of health and ageing. Promoting healthy weight: about overweight and obesity [Internet]. Australia. [acesso em 2012 nov 19]. Disponível em: www.health.gov.au

com alto risco é definida com uma medida de cintura maior que 102 cm em homens e maior que 88 cm em mulheres.¹⁴

Obesidade é uma doença crônica e de difícil tratamento. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a obesidade um dos dez principais problemas de saúde pública do mundo, classificando-a como epidemia, com cerca de 1,1 bilhões de adultos e 10% das crianças no mundo considerados como tendo sobrepeso ou obesidade.¹⁵

Nos EUA a prevalência de obesidade grave (IMC > 40 kg/m²) aumentou mais de 50% entre 2000 e 2005. Aproximadamente 65% da população adulta dos EUA está acima do peso normal. Entre 2009 e 2010, a prevalência de obesidade nos Estados Unidos foi de 35.5% entre homens adultos e 35.8% entre mulheres adultas, não havendo mudanças significativas entre 2003-2008.¹⁶

No Brasil, 40% da população adulta tem excesso de peso. As pesquisas indicam que há cerca de 17 milhões de obesos no Brasil, o que representa 9,6% da população. Segundo o IBGE, em pesquisa feita entre 2008 e 2009, no Brasil a obesidade atinge 12,4% dos homens e 16,9% das mulheres com mais de 20 anos, 4,0% dos homens e 5,9% das mulheres entre 10 e 19 anos e 16,6% dos meninos e 11,8% das meninas entre 5 a 9 anos.¹⁷

1.3 Etiologia e patogênese da obesidade

As causas da obesidade são multifatoriais e complexas. O balanço energético positivo é uma causa importante da obesidade. O balanço energético é definido como a relação entre o total de energia consumida através dos alimentos e o total de calorias gastas, durante um determinado período. Pode ser alterado pelo aumento do consumo calórico, pela

¹⁴ Navarro AM, Stedille MS, Unamuno MR, et.al. Distribuição da gordura corporal em pacientes com e sem doenças crônicas: uso da relação cintura quadril e do índice de gordura do braço. Rev Nutr 2001;14:37-41.

¹⁵ Haslam DW, James WPT. Obesity. Lancet 2005;366:1197-1209.

¹⁶ Flegal KM, Carroll MD, Kit BK., et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. JAMA. 2012;307(5):491-497.

¹⁷ Ministério da Saúde e IBGE. Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) [Internet]. Brasília; 2008-2009. [acesso em 2012 nov 19]. Disponível em: www.ibge.gov.br

diminuição do gasto calórico ou ambos. O gasto energético diário é composto pela taxa metabólica basal, que representa 60% desta, pelo efeito térmico dos alimentos (10%), e pelo gasto de calorias durante a atividade física (20 a 30% do gasto calórico total).¹⁸

O aumento da incidência de obesidade em sociedades ocidentais nos últimos 25 anos teve como principais causas o consumo excessivo de nutrientes combinado com crescente sedentarismo.¹⁸ O meio ambiente predominante em todos os países ocidentais ou com hábitos de vida ocidentalizados caracteriza-se por oferta ilimitada de alimentos baratos, palatáveis, práticos e de alta concentração energética.¹⁸

Nos Estados Unidos, por exemplo, estima-se que nos últimos 100 anos o consumo de gorduras tenha aumentado em 67% e o de açúcar em 64%. Já o consumo de verduras e legumes diminuiu 26%, e o de fibras 18%. Em grande parte, este aumento do consumo calórico também está relacionado ao crescimento progressivo das porções de alimentos ao longo das últimas décadas.¹⁹ Na população brasileira, houve redução do consumo de arroz e feijão em 30%, enquanto o consumo de refrigerantes aumentou em 268% no Rio de Janeiro.²⁰

O modelo urbano atual favorecendo principalmente o tráfego de automóveis, a longa permanência das pessoas diante do computador e televisão, além da baixa frequência de atividade física pela população contribuem para o aumento do sedentarismo com consequente aumento da incidência de obesidade. A falta de segurança dos bairros de subúrbio torna as populações de baixa renda mais vulneráveis ao sedentarismo e à obesidade.^{21,22}

¹⁸ Associação brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica. Etiologia da obesidade: artigo de revisão[Internet]. 2011. [acesso em 2012 nov 19]. Disponível em: www.abeso.org.br/artigos

¹⁹ Young LR, Nestle M. The contribution of expanding portion sizes to the US obesity epidemic. *Am J Public Health* 2002;92(2): 246-249.

²⁰ Sichieri R, Castro JF, Moura AS. Factors associated with dietary patterns in the urban Brazilian population. *Cad Saude Publica* 2003;19:47-53.

²¹ Ewing R, Cervero R. Travel and the built environment: a synthesis. *Transportation Research Record* 2001;1780:87-114.

²² Jacoby ER. PAHO regional consultation of the Americas on diet, physical activity and health. *Food Nutr Bull* 2004;25:172-174.

Fatores genéticos também têm participação na patogênese da obesidade. Causas monogênicas são raras, mas devem ser lembradas. O gene FTO (*fat mass and obesity-associated*) vem sendo muito estudado e seu produto é uma enzima que atua no hipotálamo e está envolvida na regulação do balanço energético.²³ Mutações no gene da leptina, gerando deficiência da mesma, são responsáveis por raros casos de obesidade mórbida, que respondem ao tratamento de reposição da leptina. Entretanto, os níveis séricos de leptina aumentam com o aumento do tecido adiposo nos obesos, sugerindo que a maioria destas pessoas são resistentes à regulação pela leptina endógena. Polimorfismos em genes que controlam apetite e metabolismo predisõem à obesidade, mas a condição requer a disponibilidade de calorias em quantidade suficiente para se desenvolver, sugerindo que o ambiente tem um papel substancial.²³

Se há história familiar de obesidade mórbida, há maior associação de risco de desenvolvimento de obesidade. O risco de obesidade quando nenhum dos pais é obeso é de 9%, enquanto que quando um deles é obeso o risco é de 50%, chegando a 80% quando ambos são obesos. O fato de ter sido obeso na infância também aumenta a chance de obesidade na idade adulta. Por exemplo, pessoas que foram obesas quando da idade de seis anos têm mais de 50% de chance de serem adultos jovens obesos (entre 21 e 29 anos).²⁴

Novas linhas de pesquisa mostram que bactérias intestinais parecem ter um papel no peso corporal. A flora intestinal de obesos é rica em espécies firmicutes e pobres em bacteroidetes, ao contrário dos não obesos. Não foi possível ainda determinar se a diferença na flora de pessoas obesas ou não obesas é primária ou secundária a algum aspecto da dieta ou balanço energético.²²

Sintomas de ansiedade, depressão, irritabilidade e o hábito de se alimentar quando problemas emocionais estão presentes são comuns em pacientes com sobrepeso e obesidade.²³ Transtornos mentais podem aumentar o risco de desenvolvimento de obesidade. O estresse pode ser consequência da obesidade devido a fatores sociais, ou ser

²³ Bessesen DH. Update on obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2027-2034.

²⁴ Associação brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade [Internet]. 2009. [acesso em 2012 nov 19]. Disponível em: www.abeso.org.br/diretrizes

uma das causas da obesidade. É descrita maior atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em obesos e seu desequilíbrio é relacionado à maior acúmulo de gordura visceral.²³

Medicamentos também podem contribuir para o ganho de peso, seja por influenciarem na ingestão alimentar ou por interferirem no gasto calórico.²³

Fatores sociais estão associados à maior incidência de obesidade. A maior taxa de obesidade ocorre em populações com maior grau de pobreza e menor nível educacional.¹⁴ Esta associação pode ocorrer pelo baixo custo de alimentos com maior teor calórico, como açúcar e gorduras.

O ganho de peso excessivo durante a gestação e a falta de perda de peso após o parto são também importantes preditores de obesidade em longo prazo.²³

O maior ganho de peso após a menopausa está relacionado à idade e ao estilo de vida. A terapia de reposição hormonal parece não alterar o peso corporal, podendo até reduzir a adiposidade central.²³

1.4 Comorbidades e impacto na expectativa de vida

Obesidade é o sexto mais importante fator de risco para morte no mundo. Várias doenças surgem em decorrência do sobrepeso e obesidade.¹⁴

O risco de hipertensão arterial é cinco vezes maior entre pessoas obesas em relação às de peso normal. Pelo menos dois terços dos casos de hipertensão arterial estão ligados ao excesso de peso. A hipertrofia do ventrículo esquerdo ocorre em 70% das mulheres obesas hipertensas e 14% dos casos de insuficiência cardíaca em mulheres (e 11% nos homens) são atribuídos à obesidade. O efeito da obesidade sobre a função cardíaca é resultado da combinação de fatores como hipertensão, dislipidemia, diabetes, disfunção endotelial e aterosclerose.¹⁴

A incidência de dislipidemia é muito maior entre as pessoas com sobrepeso e obesidade. Juntamente ao aumento do LDL colesterol, o risco de doença arterial coronariana aumenta de três a seis vezes.¹⁴

A relação entre obesidade e diabetes tipo 2 é muito estreita. Aproximadamente 90% dos indivíduos que desenvolvem diabetes tipo 2 têm IMC acima de 23kg/m². O risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 é ainda maior com o ganho de peso precoce (obesidade desde infância), em pessoas com história familiar de diabetes, com obesidade abdominal e cujas mães tiveram diabetes gestacional.^{14,25}

O sistema respiratório também é afetado pela obesidade. O efeito físico da gordura torácica e abdominal restringe a capacidade vital. Complicações pós-anestésicas como a atelectasia e infecção são aumentadas. Não se sabe se a obesidade induz broncoespasmo, mas muitas vezes a asma só se torna aparente após o aparecimento de obesidade, podendo ser induzida por marcadores de resposta inflamatória que estão presentes em maior quantidade nas pequenas vias aéreas de obesos.¹⁴ Outra complicação importante é o surgimento da apneia do sono, associada ao efeito mecânico da gordura no pescoço. A apneia pode levar ao quadro de hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca direita, acidente vascular encefálico, arritmias, e ao aumento de risco de acidentes durante o dia, por sonolência.^{26,27}

Obesidade é uma das mais importantes causas passível de prevenção do câncer. A agência internacional para pesquisa em câncer estima que aproximadamente um terço dos cânceres de mama, cólon, endométrio, rins e esôfago são relacionados à obesidade.²⁸

A função reprodutiva também é afetada. A obesidade é responsável por 6% dos casos de infertilidade primária nas mulheres, causando ciclos anovulatórios. Nos homens, a obesidade também parece estar relacionada com impotência e infertilidade.¹⁴

A artrite é outra complicação da obesidade, afetando principalmente joelhos e quadril. Entretanto, articulações carpometacarpeanas também são afetadas.²⁹

²⁵ Wannamethee SG, Shaper AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1266-72.

²⁶ Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012.

²⁷ Zieliński J. Morbid obesity as a cause of respiratory failure. *Pneumonol Alergol* 2012;80(6):555-559.

²⁸ International Agency for Research on Cancer (France). Weight control and physical activity. Lyon; 2002.13p.

²⁹ Sellam J, Berenbaum F. Osteoarthritis and obesity. *Rev Prat* 2012;62(5):621-624.

A prevalência de esteatohepatite não alcoólica está aumentando rapidamente, junto com o aumento da prevalência da obesidade. Cinquenta por cento dos pacientes com esta condição desenvolvem fibrose hepática e 30%, cirrose. Há uma forte associação entre obesidade e patologias da vesícula biliar, principalmente colecistolitíase.^{14,30}

Em relação à expectativa de vida, a obesidade se relaciona com redução de aproximadamente sete anos, até a idade de 40 anos. O aumento de risco de morte declina progressivamente com a idade, mas permanece substancial até a idade de 75 anos. No caso de pessoas com $IMC \geq 45\text{kg/m}^2$, há redução de 13 anos e 8 anos na expectativa de vida de homens brancos e mulheres brancas, respectivamente. A mortalidade cardiovascular é 50% maior em pessoas obesas e 90% maior em pessoas severamente obesas, se comparadas com pessoas de peso normal.¹⁴

1.5 Tratamento cirúrgico da obesidade

Paralelamente ao grande aumento da prevalência mundial de obesidade, tem ocorrido aumento significativo dos procedimentos cirúrgicos para o seu tratamento, a cirurgia bariátrica.

Nos EUA o número de procedimentos bariátricos aumentou de 13.000 em 1998 para aproximadamente 200.000 em 2007.^{15,31} No Brasil, entre 2003 e 2010, o número de cirurgias bariátricas passou de 16.000 procedimentos para 60.000.³²

O tratamento cirúrgico da obesidade teve início em 1954 com uma técnica de *bypass* jejunocólica seguido pelo *bypass* jejunoileal. Apesar de alcançar satisfatória perda de peso, este procedimento gerou complicações inaceitáveis e de alto risco, como falência hepática e renal e múltiplas deficiências nutricionais, caindo em desuso. No final da década de 70 a derivação gástrica passou a ser realizada com uma anastomose em “Y de

³⁰ Khedr M, Elias E. Non-alcoholic fatty liver disease: can weight loss help? *Obes Pract* 2003;5:12-15.

³¹ Goldfine AB, Mun EC, Devine E, et.al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endoc Metabol* 2007;92:4678-4685.

³² Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabologia. Mapeamento – Obesidade [Internet]. 2007. [acesso em 2012 nov 19]. Disponível em: www.sbc.org.br

Roux”, com bons resultados no emagrecimento, sem as graves complicações das técnicas anteriores.³³

Atualmente, o tratamento cirúrgico da obesidade é indicado para aqueles pacientes em que a mudança de hábitos de exercícios e alimentação e o tratamento clínico medicamentoso não alcançaram êxito em dois anos. Além disso, a cirurgia é indicada apenas quando o IMC ≥ 40 kg/m² ou ≥ 35 kg/m² na presença de comorbidades de alto risco, como doenças cardiopulmonares, diabetes ou alterações físicas importantes interferindo no estilo de vida e deambulação, como doenças articulares.³⁴ Inicialmente, a idade acima de 65 anos seria contraindicação para o tratamento cirúrgico da obesidade, mas desde 2006 este limite de idade não é mais estipulado, devendo-se levar em consideração os riscos e benefícios do emagrecimento nesta faixa etária.³³

Os procedimentos cirúrgicos para obesidade são divididos em três grandes grupos: cirurgias restritivas, cirurgias disabsortivas e cirurgias mistas.³⁵

³³ Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. AACE/TOS/ASMBS Guidelines: American association of clinical endocrinologists, The obesity society, and American Society for metabolic & bariatric surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Endocr Pract* 2008;14:1-83.

³⁴ Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabologia. [Internet]. [acesso em 2012 nov 19]. Disponível em: www.sbc.org.br

³⁵ Smith BR, Schauer P, Nguyen NT. Surgical approaches to the treatment of obesity: bariatric surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(4):943-964.

Tipos de cirurgia para tratamento da obesidade ³⁴

Tipo de cirurgia	Objetivo	Exemplos	Resultados
Cirurgias Restritivas	Gerar saciedade precoce	. Banda gástrica ajustável . Gastrectomia em “Sleeve”	Perda de peso menor que a alcançada pelas cirurgias mistas.
Cirurgias disabsortivas	Causar má-absorção de nutrientes	. Derivação bilio-pancreática . Derivação bilio-pancreática com duodenal switch	Perda de peso superior à cirurgia mista, porém com alta incidência de diarreia, flatulência e deficiência de micronutrientes.
Cirurgias Mistas	Associar restrição e má-absorção	. Derivação gástrica em “Y de Roux”. Esta corresponde a 70% das cirurgias bariátricas realizadas.	Perda de peso significativa, com menos efeitos indesejáveis que nas cirurgias disabsortivas.

1.6 Benefícios e complicações metabólicas após tratamento cirúrgico da obesidade

O tratamento cirúrgico da obesidade proporciona substancial perda de peso dos pacientes. A derivação gástrica em “Y de Roux” leva à perda de aproximadamente 40% a 60% do peso inicial.³⁶ Juntamente com o emagrecimento, vários benefícios são observados.

Perda da gordura visceral reduz a pressão intra-abdominal que resulta em melhora da incontinência urinária, refluxo gastroesofágico, estase venosa e hipoventilação.³¹ Outros benefícios mecânicos incluem o alívio sobre as articulações (alterações degenerativas) e a redução da gordura ao redor do pescoço, com melhora substancial da apneia do sono.³¹

³⁶ Spivak H, Abdelmelek MF, et al. Long-term outcomes of laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in the United States. Surg Endosc 2012;26:1909-1919.

A hipertensão arterial prévia ao procedimento tem melhora importante, através dos mecanismos de diurese, natriurese, queda do volume total de fluidos e menor atividade simpática.³⁷

O perfil lipídico apresenta modificações benéficas significativas, a esteatohepatite não alcoólica sofre regressão, os quadros de asma são controlados, há melhora da fertilidade e dos casos de síndrome dos ovários policísticos nas mulheres. Os pacientes também podem experimentar considerável mudança positiva de caráter psicológico, com melhora da qualidade de vida.³¹

O tratamento cirúrgico da obesidade também proporciona queda da mortalidade, o que foi demonstrado em vários estudos que comparam obesos operados com obesos não operados. A queda foi em decorrência da redução de infarto agudo do miocárdio (IAM), diabetes e mortes relacionadas ao câncer.^{15, 38}

Dos efeitos benéficos da cirurgia bariátrica, o controle do diabetes tipo 2 se destaca como um dos mais importantes. As taxas de remissão variam de 40-100%, sendo maiores nas cirurgias de derivação gástrica e cirurgias disabsortivas.³⁹

A melhora dos níveis de glicemia de jejum ocorre antes de se observar grande perda de peso, com a maioria dos pacientes podendo descontinuar o uso da insulina, em média, seis semanas após o procedimento.⁴⁰

A redução da gordura visceral está associada à melhora da sensibilidade à insulina, redução do fluxo de ácidos graxos livres, aumento dos níveis de adiponectina, queda dos níveis de interleucina-6, do fator de necrose tumoral α e proteína C reativa de alta sensibilidade.³¹

³⁷ Neto RM, Herbella FA, Tauil RM, et al. Comorbidities remission after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity is sustained in a long-term follow-up and correlates with weight regain. *Obes Surg* 2012;22:1580-1585.

³⁸ Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-752.

³⁹ Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248-256.

⁴⁰ Vetter ML, Ritter S, Wadden TA, et al. Comparison of bariatric surgical procedures for diabetes remission: efficacy and mechanisms. *Diabetes Spectr* 2012; 25: 200-210.

A derivação gástrica em “Y de Roux” leva à mudança da fisiologia dos hormônios intestinais envolvidos na regulação da glicemia e do apetite, como a grelina, *glucagon like peptide-1* (GLP-1), *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) e peptídeo YY³¹. A rápida chegada dos alimentos ao íleo distal é um forte estímulo para a produção do GLP-1, já que este é o local onde ficam as células L, produtoras deste peptídeo. Ele participa do aumento da produção de insulina estimulada pela glicose e redução da produção do glucagon, melhorando os níveis glicêmicos no diabetes tipo 2.³⁹ O GLP-1 também está relacionado à possível redução da apoptose das células β , além de promover esvaziamento gástrico mais lento, induzindo saciedade e menor ingestão alimentar. O GIP, produzido nas células K do duodeno e jejuno proximal, também atua nas células β pancreáticas promovendo elevação prandial de insulina, porém de forma menos potente que o GLP-1, mas alguns estudos não encontraram aumento do GIP após derivação gástrica, em detrimento do encontro de níveis elevados em outras pesquisas.³⁹ O peptídeo YY é co-secretado com o GLP-1 nas células L e gera um sinal de saciedade em resposta à presença de nutrientes. Após a derivação gástrica em “Y de Roux” há uma exagerada resposta de produção do peptídeo YY.³⁹ A grelina, um hormônio orexígeno, é secretada pelo fundo gástrico e parte proximal do intestino delgado. Os efeitos da derivação gástrica em “Y de Roux” sobre os níveis de grelina são inconsistentes, com alguns trabalhos mostrando redução em seus níveis, outros não demonstram mudanças e alguns sugerem aumento.³⁹

Entre as complicações metabólicas após a derivação gástrica em “Y de Roux”, destacam-se a síndrome de *dumping* e a hipoglicemia.

Atualmente, a cirurgia bariátrica é a principal causa de síndrome de *dumping* em pós-operatórios,⁴¹ ocorrendo em 10-15% dos pacientes submetidos à derivação gástrica em “Y de Roux”.³¹ Ela ocorre pelo rápido acesso dos alimentos ao intestino delgado. Seus sintomas são classificados em precoces ou tardios. Os sintomas precoces ocorrem por vários mecanismos, sendo o principal a chegada de conteúdo hiperosmolar no intestino delgado, gerando passagem de líquido intravascular para a luz intestinal. Isto leva à queda do volume circulante de fluido com aparecimento de taquicardia, às vezes provocando síncope. Outro importante mecanismo relacionado aos sintomas precoces, mas menos

⁴¹ Tack J, Arts J, Caenepeel P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:583-590.

esclarecido, é o aumento de liberação de vários hormônios gastrointestinais.^{40,42} Podemos citar, por exemplo, a ação da neurotensina e peptídeo vasoativo intestinal que geram vasodilatação esplâncnica com hemoconcentração e hipotensão como consequências. Outros peptídeos atuam também na motilidade do trato gastrointestinal. Os sintomas precoces são gastrointestinais, como dor abdominal, diarreia, náuseas, plenitude, e vasomotores, como a fadiga, forte desejo de deitar-se após as refeições, rubor facial, palpitações, taquicardia, sudorese, hipotensão e síncope. Os sintomas tardios ocorrem uma a três horas após a refeição e são atribuídos à hipoglicemia reativa. Normalmente, a presença de glicose no jejuno já é um forte estímulo para a secreção de insulina. Com a rápida chegada dos carboidratos no intestino delgado, há uma excessiva secreção de insulina, que resulta em hipoglicemia. O GLP-1 pode também estar implicado na hipoglicemia tardia do *dumping*. Os sintomas tardios incluem hipoglicemia, sudorese, palpitações, sensação de fome, confusão mental, fraqueza, tremores e síncope. É importante ressaltar que tanto os sintomas precoces como os tardios da síndrome de *dumping* são parcialmente incapacitantes, do ponto de vista profissional e social.⁴⁰

O diagnóstico da síndrome de *dumping* é suspeitado inicialmente pelo achado de sintomas sugestivos em pacientes que foram submetidos à cirurgia abdominal. A presença de hipoglicemia, junto com outros sintomas da síndrome, já é um forte indicador. Para facilitar a caracterização da síndrome, em 1970 foi criado um escore (Escore de Sigstad), baseado na presença de vários sintomas da síndrome para calcular o índice e confirmar o diagnóstico.^{43,44} A confirmação pode ser feita também por um teste provocativo que corresponde a uma modificação do teste oral de tolerância à glicose (TOTG), com ingestão de 50 ou 75g de glicose em solução, após uma noite de jejum. Antes (coleta em jejum) e até os 180 minutos da ingestão desta solução são medidos a glicemia, hematócrito, a frequência cardíaca e a pressão arterial, a cada trinta minutos. O teste provocativo é considerado positivo (ou seja, diagnóstico de *dumping*) se ocorrer hipoglicemia entre os tempos de 120-180 minutos, ou aumento do hematócrito de mais de

⁴² Sirinek KR, O'Dorisio TM, Howe B, et al. Neurotensin, vasoactive intestinal peptide, and Roux-en-Y gastrojejunostomy. Arch Surg 1985;120:605-609.

⁴³ Sigstad H. A clinical diagnostic index in the diagnosis of the dumping syndrome. Changes in plasma volume and blood sugar after a test meal. Acta Med Scand 1970;188:479-486.

⁴⁴ Loss AB, Souza AAP, Pitombo CA, et al. Avaliação da síndrome de dumping em pacientes obesos mórbidos submetidos à operação de bypass gástrico com reconstrução em Y de Roux. Rev Col Bras Cir 2009;36:413-419.

3%, ou aumento da frequência cardíaca em mais de 10 batimentos por minuto nos primeiros 30 minutos, sendo este o maior preditor.⁴⁵

Outra complicação metabólica importante, porém mais rara no pós-operatório da derivação gástrica em “Y de Roux” é a hipoglicemia grave, não atribuída à síndrome de *dumping*. Vários trabalhos relataram casos de hipoglicemia hiperinsulinêmica prandial após derivação gástrica com sintomas neuroglicopênicos importantes, inclusive com episódios de perda de consciência e convulsão, que não responderam ao tratamento dietético e medicamentoso para síndrome de *dumping*.^{7,8}

Inicialmente, foram descritos seis casos de hipoglicemia prandial em pacientes submetidos à derivação gástrica em “Y de Roux” com sintomas graves, não respondendo ao tratamento para a síndrome de *dumping*.⁴⁶ Após falência do tratamento clínico, eles foram submetidos à pancreatectomia parcial para tratamento da condição e, em cinco deles, foi detectada hiperplasia das células β pancreáticas. Desde então, várias publicações mostraram casos semelhantes.^{7,8,30,47}

Na tentativa de se pesquisar as possíveis causas deste aumento na secreção de insulina, com consequente hipoglicemia, a maioria dos estudos realizou dosagens de insulina, glucagon e incretinas (principalmente o GLP-1), em pacientes em jejum e após sobrecarga com dietas padronizadas, como Glucerna® e Ensure®^{7,30} com quantidades moderadas de carboidratos (29g e 40g, respectivamente). Provavelmente evitou-se o uso do dextrosol, comumente utilizado para avaliar a resposta à insulina de pacientes com alterações glicêmicas, para que não ocorressem casos graves de hipoglicemia, com possível perda de consciência e convulsão, já que estes pacientes apresentavam tais sintomas após suas refeições habituais. Na avaliação das causas da hipoglicemia hiperinsulinêmica desenvolvida após a cirurgia de derivação gástrica, foi levantada a hipótese deste grupo de pacientes serem portadores de uma condição não reconhecida antes da cirurgia, como uma síndrome hipersinsulinêmica familiar ou uma disfunção de

⁴⁵ Van der Kleij FG, Vecht J, Lamers CB, et al. Diagnostic value of dumping provocation in patients after gastric surgery. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1162-1166.

⁴⁶ Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005;353:249-254.

⁴⁷ Kim SH, Liu TC, Abbasi F, et al. Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia. *Obes Surg* 2009;19:1550-1556.

ilhotas, que poderia ter sido mascarada pela obesidade e resistência à insulina. Entretanto, esta associação é pouco provável, se levarmos em conta a raridade destas doenças e o fato de serem pacientes, na maioria das vezes, sem nenhum relato de episódio prévio de hipoglicemia até a cirurgia.^{7, 30}

Dessa forma, dois mecanismos são mais prováveis para explicar as hipoglicemias hiperinsulinêmicas: a reduzida apoptose de ilhotas após a perda de peso em pessoas com ilhotas já aumentadas previamente em função da obesidade e/ ou expansão da massa de células beta estimuladas pelas incretinas, sobretudo o GLP-1 que se mostra bastante aumentado após a derivação gástrica, em relação a controles não operados.⁴⁸ Parece pouco provável que o excesso da produção de insulina após a derivação gástrica esteja ligado à melhora da sensibilidade insulínica após a perda de peso, já que a sensibilidade à insulina melhora rapidamente e o surgimento da hipoglicemia hiperinsulinêmica grave ocorre tardiamente, geralmente um a cinco anos após o procedimento cirúrgico.

1.7 O teste oral de tolerância à glicose e a cirurgia bariátrica

O TOTG é realizado na maioria dos laboratórios de patologia clínica das grandes cidades, sendo bastante seguro. Os efeitos adversos descritos durante o teste são náuseas e, eventualmente, vômitos.⁷ Entretanto, a maioria dos estudos com o TOTG não são recentes e não levaram em consideração uma nova realidade clínica: o grande número de indicações deste exame para pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, tanto para reavaliação do estado do metabolismo glicêmico após a cirurgia, como para triagem do diabetes gestacional em mulheres que engravidam após terem sido submetidas à cirurgia bariátrica.

Atualmente não há um protocolo de realização do TOTG específico para os pacientes que realizaram cirurgia bariátrica, mas pela maior incidência de síndrome de *dumping*⁴¹ e de hipoglicemia prandial^{7,8} neste grupo de pacientes, o teste passa a oferecer riscos não observados em pacientes não operados, já que um alto teor de carboidrato é oferecido na forma de dextrosol.

⁴⁸Anderwald CH, Tura A, Promintzer-Schifferl M, et al. Alterations in gastrointestinal, endocrine, and metabolic processes after bariatric Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care* 2012;35:1-8.

A ideia deste trabalho surgiu da observação em um laboratório de patologia clínica de Belo Horizonte da realização do TOTG em pacientes previamente submetidos à cirurgia bariátrica que passaram a ser acompanhados por médico durante o teste após vários relatos de complicações antes não observadas por técnicos em patologia. Os técnicos acompanharam o exame em pacientes que se tornaram muito sintomáticos durante o mesmo, descrevendo sintomas típicos de hipoglicemia, sem terem formação adequada para prestar qualquer tipo de atendimento a esses pacientes. Pelos relatos, foi observado que sempre eram pacientes já submetidos à cirurgia bariátrica.

A ausência de estudos a respeito e a provável possibilidade de ocorrerem sintomas potencialmente graves durante o TOTG em pacientes previamente submetidos à cirurgia bariátrica, inclusive em gestantes, justificam o presente trabalho que pretende descrever e quantificar tais efeitos adversos neste grupo de pacientes.

1.8 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Descrever a incidência e os fatores de risco para efeitos adversos ocorridos durante o teste oral de tolerância à glicose em pacientes previamente submetidos à cirurgia bariátrica.

Artigo

**EFEITOS ADVERSOS QUANDO DA REALIZAÇÃO DO TESTE DE TOLERÂNCIA
ORAL À GLICOSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA**

Periódico pretendido para submissão: Annals of Clinical Biochemistry

EFEITOS ADVERSOS QUANDO DA REALIZAÇÃO DO TESTE DE TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA

Andrade HFA, Passos VMA, Lima WP, Diniz MFHS.

Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

RESUMO

Objetivos: O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) é amplamente utilizado para triagem do diabetes gestacional, além de ser uma opção para o diagnóstico do diabetes tipo 2, juntamente com as medidas da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada.

O objetivo deste estudo é descrever incidência e fatores de risco para efeitos adversos do TOTG em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, além de propor normatização para a solicitação e execução do teste neste grupo de pacientes.

Métodos: Estudo da incidência de efeitos adversos em 128 pacientes que realizaram cirurgia bariátrica e foram atendidos no período de 01/2010 a 12/2011 em laboratório de patologia clínica. O TOTG foi realizado conforme padronização, com glicemia aferida em jejum e aos 120 minutos. Preenchido protocolo com dados clínicos, antropométricos e de efeitos adversos. Feita análise descritiva e de regressão logística, variáveis dependentes definidas como a presença de sinais (tremor, sudorese, taquicardia), sintomas (náuseas, diarreia, tonteira e fraqueza) e hipoglicemia (glicemia \leq 50mg/dL em qualquer tempo). Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

Resultados: Cento e dezessete participantes (91,4%) eram do sexo feminino, média de $39 \pm 11,8$ anos, com mediana de IMC de $30,4 \text{ kg/m}^2$. Houve relato de depressão (n=24, 18,8%), hipertensão arterial (n=22, 17,2%), hipotireoidismo (n=17, 13,3%), dislipidemia (n=10, 7,8%), diabetes (n=3, 2,3%) e 38 (29,7%) eram gestantes. O tempo mediano pós-cirurgia bariátrica foi de 53 meses. Observou-se alta incidência (64,8%) de efeitos adversos: náuseas (38,4%), tonteira (30,5%), fraqueza (25,8%), diarreia (23,4%), hipoglicemia (14,8%), taquicardia (14,1%), tremores (13,3%), sudorese (12,5%) e um caso de hipoglicemia grave (glicemia capilar = 24mg/dL). A presença de sinais foi associada à hipoglicemia (OR=8,1, IC95% 2,6-25,1). Após regressão múltipla, a hipertensão arterial permaneceu como fator de risco para incidência de sinais (OR=3,6, IC95% 1,2-11,3). Apresentar valor de glicemia em jejum abaixo de 75 mg/dL aumentou o risco de hipoglicemia durante o teste (OR=9,5, IC95% 2,6-35,1).

Conclusão: Neste estudo observou-se elevada incidência de efeitos adversos durante o TOTG, alguns, potencialmente graves, como a hipoglicemia. Se confirmados estes resultados por novos estudos, a indicação e normatização da realização do TOTG deve ser revista para este grupo de pacientes. É muito importante que os laboratórios de patologia clínica contem com estrutura física adequada e assistência médica para o tratamento das instabilidades clínicas que podem surgir durante o TOTG nos pacientes pós-cirurgia bariátrica.

Palavras-chave: Teste de tolerância a glicose, hipoglicemia, cirurgia bariátrica

ADVERSE EFFECTS WITH THE PERFORMANCE OF THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PATIENTS SUBMITTED TO BARIATRIC SURGERY

Andrade HFA, Passos VMA, Lima WP, Diniz MFHS.

Post-graduation Program in Sciences Applied to Adults' Health.

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

ABSTRACT

Objectives: The oral glucose tolerance test (OGTT) is widely used on the triage of gestational diabetes, besides being an option for the diagnosis of type 2 diabetes, in addition to fasting glycemia and glycated hemoglobin.

The aim of this study is to describe the incidence and risk factors for adverse effects of the OGTT in patients submitted to bariatric surgery, and also to propose normatization for the solicitation and execution of the test in this group of patients.

Methods: A study of the incidence of adverse effects in 128 patients who underwent bariatric surgery and were submitted to the OGTT from 01/2010 to 12/2011 in a clinical pathology laboratory. The OGTT was performed according to standardization, with glycemia checked in fasting and after 120 minutes. A protocol with clinical, anthropometric and adverse effects data was filled in. Descriptive and logistic regression analysis were performed, the dependent variables were defined as presence of signs (tremor, profuse sweating, tachycardia), symptoms (nausea, diarrhea, dizziness and weakness) and hypoglycemia (glycemia \leq 50 mg/dL at any time). The project was approved by the Ethics in Research Committee of UFMG.

Results: A hundred and seventeen participants (91.4%) were women, with mean age of 39 ± 11.8 years, and a BMI median of 30.4 kg/m^2 . There was report of depression (n=24, 18.8%), arterial hypertension (n=22, 17.2%), hypothyroidism (n=17, 13.3%), dyslipidemia (n=10, 7.8%) and diabetes mellitus (n=3, 2.3%) and 38 (29.7%) were pregnant. The median time post-bariatric surgery was 53 months. High incidence (64.8%) of adverse effects was observed: nausea (38.4%), dizziness (30.5%), weakness (25.8%), diarrhea (23.4%), hypoglycemia (14.8%), tachycardia (14.1%), tremor (13.3%), profuse sweating (12.5%) and one case of severe hypoglycemia (24 mg/dL). The presence of signs was associated to hypoglycemia (OR=8.1, CI 95% 2.6-25.1). After multiple regression, arterial hypertension persisted as a risk factor to incidence of signs (OR=3.6, CI 95% 1.2-11.3). Fasting glycemia below 75 mg/dL has increased the risk of hypoglycemia during the test (OR=9.5, CI 95% 2.6-35.1).

Conclusion: In this study, a high incidence of adverse effects during the OGTT was observed, some of them potentially severe, such as hypoglycemia. If these results are confirmed by new studies, the indication and normatization of the performance of the OGTT must be reviewed for this group of patients. It is important that the clinical pathology laboratories have an appropriate area and medical support for the treatment of the clinical instabilities that may occur during the OGTT in post-bariatric surgery patients.

Key-words: Glucose tolerance test, hypoglycemia, bariatric surgery.

INTRODUÇÃO

O teste de tolerância oral à glicose (TOTG) é um exame tradicional, proposto desde 1922¹ com diversas indicações na prática clínica: é considerado padrão ouro para a triagem e diagnóstico do diabetes gestacional², utilizado para o diagnóstico do diabetes tipo 2 juntamente com as medidas da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada, e constitui opção importante na investigação do pré-diabetes.^{2,3} Além disso, é utilizado para a avaliação de risco da doença cardiovascular.^{3,4} Apesar de sua maior sensibilidade do que a glicemia de jejum ou a dosagem da hemoglobina glicada no diagnóstico do diabetes tipo 2^{3,5,6}, sua utilização é mais restrita por ser exame mais trabalhoso e de baixa reprodutibilidade.

O TOTG é realizado na maioria dos laboratórios de patologia clínica das grandes cidades, sendo bastante seguro. Os efeitos adversos descritos durante o teste são náuseas e, eventualmente, vômitos.⁷ Entretanto, a maioria dos estudos com o TOTG não são recentes e não levaram em consideração uma nova realidade clínica: o grande número de indicações deste exame para pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, tanto para reavaliação do estado do metabolismo glicêmico após a cirurgia⁸ como para triagem do diabetes gestacional. Sabe-se que após a cirurgia bariátrica as taxas de remissão do diabetes tipo 2 estão em torno de 80%.⁹ e há melhora significativa da fertilidade e dos casos de síndrome dos ovários policísticos nas mulheres.¹⁰

Em todo o mundo há uma tendência de aumento da obesidade e do número de cirurgias bariátricas.¹¹ No Brasil, 40% da população adulta tem excesso de peso e cerca de 10% apresenta obesidade.¹² A obesidade mórbida acomete 3% da população, sendo significativo o número de pessoas candidatas ao tratamento cirúrgico para esta condição. De 2003 a 2010, o número de cirurgias bariátricas no Brasil praticamente quadruplicou, de 16.000 para 60.000.¹³

A partir de 2005, uma nova condição clínica relacionada à cirurgia bariátrica passou a ser identificada, sendo denominada hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-derivação gástrica, um quadro com episódios prandiais repetidos de hipoglicemia neuroglicopênica grave.^{11,14,15} O risco de hipoglicemia grave é duas a sete vezes maior em pessoas submetidas às derivações gástricas em comparação a não operados, ou àquelas que realizaram somente bandagem gástrica restritiva.¹¹

Outra complicação mais frequente que a hipoglicemia hiperinsulinêmica que ocorre em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica é a síndrome de *dumping*. Ela está presente em 10-15% dos pós-operatórios de derivação gástrica.¹⁶ Portanto, o TOTG é utilizado na investigação de várias situações clínicas após as cirurgias bariátricas.

Quatro estudos utilizaram o TOTG para avaliação de pacientes bariátricos que apresentavam hipoglicemia, sendo variável a carga do dextrosol administrado (alguns utilizaram 75g e outros 100g).^{9,14,17,18} Nenhum deles tinha como objetivo descrever possíveis efeitos adversos durante o teste, e sim pesquisar as possíveis causas da hipoglicemia através das dosagens de parâmetros relacionados, como a glicemia, a insulina, o peptídeo-C e o *Glucagon-like peptide type 1* (GLP-1). Quase todos foram realizados com acompanhamento médico.⁹ Vários autores que estudaram o comportamento glicêmico em pacientes operados com derivação gástrica em “*Y de Roux*” optaram por utilizar dietas padronizadas, com menor teor de carboidrato que os testes padrões do dextrosol, provavelmente para evitar o aparecimento de sinais e sintomas provenientes, principalmente, da síndrome de *dumping* e da hipoglicemia reativa, que podem ser, do ponto de vista social, parcialmente incapacitantes.^{19,20,21}

Como os episódios graves de hipoglicemia e de *dumping* são desencadeados pela alimentação, nossa hipótese de estudo é que a sobrecarga de carboidratos como aquela oferecida durante o TOTG possa ocasionar quadros semelhantes. O objetivo deste estudo é investigar a incidência e fatores de risco para o desenvolvimento de efeitos adversos ao TOTG em pacientes previamente submetidos à cirurgia bariátrica.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo da incidência de efeitos adversos em 128 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (derivação gástrica em “Y de Roux”), e que foram encaminhados para realizarem o TOTG em um laboratório de patologia clínica com certificação ISO 9001:2008 e acreditação PALC/SBPC (Sociedade Brasileira de Patologia Clínica) e DICQ/SBAC (Sociedade Brasileira de Análises Clínicas), Belo Horizonte, Brasil, de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2011. Todos os participantes procuraram o laboratório espontaneamente com o pedido do TOTG feito pelo seu médico assistente e aceitaram participar do presente estudo (não houve recusa).

Os dados clínicos foram coletados por uma única médica (HFAA) em questionário padronizado, com variáveis sócio-demográficas (idade, sexo), antropométricas (peso e altura), especialidade do médico que solicitou o teste, morbidades referidas, tempo de pós-operatório da cirurgia bariátrica, motivo pelo qual o teste foi solicitado, e descrição de sintomas (tonteira, fraqueza, náuseas e diarreia) e sinais (tremor, taquicardia-frequência cardíaca ≥ 100 e sudorese). Hipoglicemia foi definida como glicemia capilar ≤ 50 mg/dL.¹⁴

Os participantes foram pesados com roupas leves, sem sapatos, utilizando balança da marca Welmy (capacidade até 150 kg), com acurácia de 100 g.

A pressão arterial (PA) foi aferida com aparelho aneroide da marca Becton Dickinson (BD), em decúbito dorsal, antes da administração do dextrosol. As medidas foram feitas em repouso de, no mínimo, 30 minutos, sem o consumo de cafeína ou cigarro por igual período de tempo e, posteriormente, caso surgissem sintomas durante o exame.

O protocolo de execução do TOTG constou de coleta de sangue para dosagem de glicemia em jejum de 8 a 14 horas, segundo orientação do fabricante (Gluc UP- Newprov®), em tubo com anticoagulante EDTA e fluoreto de sódio (tempo zero). O método utilizado para a dosagem da glicose no soro foi o da hexoquinase, Modular P®, Roche®. O coeficiente de variação para a glicose neste laboratório é de 2,4% (média de 82 mg/dL) e de 2,6% (média de 275 mg/dL).

O dextrosol, na dose de 75g (75g de glicose anidra em 300 mL de água), foi administrado por via oral durante período de cinco minutos. Os pacientes mantiveram-se em repouso e sentados, em observação durante o exame e nova coleta de sangue para dosagem de glicemia foi realizada no tempo de 120 minutos em todos os pacientes.

Os valores da glicemia capilar foram aferidos no início do teste e a cada trinta minutos em todos os pacientes, após a ingestão do dextrosol, utilizando-se o aparelho *Accu-check Advantage Johnson*, devidamente calibrado. Em caso de sintomas de hipoglicemia fora dos tempos previstos de coleta de sangue, glicemias capilares suplementares foram determinadas e registradas. A utilização das medidas de glicemia capilar durante o TOTG foi feita para este estudo e não fazem parte, habitualmente, do protocolo de realização do TOTG no laboratório onde o estudo foi realizado. Como medida de controle de qualidade do laboratório, foi realizado estudo comparativo entre as medidas de glicose venosa e capilar antes da realização deste trabalho, em dois grupos de pacientes, com glicemia de jejum com valores iguais ou superiores a 60 mg/dL (grupo 1) e para valores abaixo de 60 mg/dL (grupo 2). Foram observadas boas correlações entre as medidas. O grupo 1 apresentou mediana de glicemia venosa igual a 81 mg/dL e de capilar igual a 92 mg/dL, com correlação igual a 0,825 ($p < 0,0001$). O grupo 2 apresentou mediana de glicemia venosa de 32 mg/dL e de capilar igual a 43,5 mg/dL, com correlação igual a 0,879 ($p < 0,0001$).

Todos os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil (0385.0.203.000-11).

Análise Estatística

Os dados foram armazenados em banco de dados no programa Excel® e analisados utilizando-se o programa STATA™ versão 10.0.

Foram feitas análises descritivas por distribuição das frequências das variáveis e medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (desvio padrão), sendo média e desvio padrão usadas para variáveis contínuas e com distribuição paramétrica.

O teste Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para variáveis categóricas.

Análise de regressão logística foi utilizada na avaliação da relação entre variáveis dependentes, quando $p < 0,20$ na análise univariada. Valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Dos 128 pacientes, a grande maioria eram mulheres, com média de idade de $39 \pm 11,8$ anos, mediana de IMC de $30,4 \text{ kg/m}^2$. A depressão foi a principal morbidade referida, seguida de hipertensão arterial, hipotireoidismo, dislipidemia e diabetes. Trinta e oito (29,7%) eram gestantes (tabela 1). O tempo de pós-operatório da cirurgia bariátrica variou de 3 a 144 meses, com média de $53 \pm 34,0$ meses, e mediana de 53 meses (Tabela 1).

Os motivos para a solicitação do TOTG foram a presença de sintomas sugestivos de hipoglicemia em 46 pacientes (35,9%), gestação em 38 casos (29,7%), avaliação geral de saúde em 14 pacientes (10,9%), glicemia de jejum elevada em oito pacientes (6,3%), diabetes tipo 2 antes da cirurgia em sete pacientes (5,5%), ganho de peso após a cirurgia em seis pacientes (4,7%), e oito pacientes não sabiam o motivo da solicitação (6,3%).

Os médicos solicitantes dos exames eram ginecologistas (49, 38,3%), endocrinologistas (22, 17,2%), clínicos gerais (22, 17,2%), cirurgiões (15, 11,7%), cardiologistas (5, 3,9%), otorrinolaringologistas (4, 3,1%), além de outras especialidades (11, 8,6%).

A tabela 2 mostra os valores médios da glicemia capilar dos pacientes durante o TOTG em jejum e a cada 30 minutos, até os 120 minutos.

Oitenta e três pacientes (64,8%) apresentaram efeitos adversos durante o TOTG: náuseas (49, 38,4%), tonteira (39, 30,5%), fraqueza (33, 25,8%), diarreia (30, 23,4%), hipoglicemia (19, 14,8%), taquicardia (18, 14,1%), tremor (17, 13,3%) e, sudorese (16, 12,5%).

Entre os pacientes do estudo, 14,8% apresentaram dois efeitos adversos simultaneamente durante o teste, 13,3% apresentaram três efeitos adversos, e 16,4% apresentaram quatro ou mais sinais e sintomas durante o exame.

Um paciente apresentou episódio de hipoglicemia grave (24 mg/dL) com tremor, náuseas, tonteira, fraqueza e sudorese. Dois pacientes apresentaram valores de glicemia muito baixos aos 90 minutos e 120 minutos (33 e 24 mg/dL , respectivamente), sendo o valor de 33 mg/dL encontrado em gestante grávida de trigêmeos.

À análise univariada, pacientes com glicose basal (jejum) abaixo de 75 mg/dL apresentaram maior risco para hipoglicemia (OR=6,7, IC95% 1,95-23,09). Após ajuste por sexo, idade, tempo de pós-operatório e hipertensão arterial, este risco continua sendo significativo (tabela 3).

A presença dos sinais (tremor, taquicardia, sudorese) foi associada à hipoglicemia (OR=8,14 IC95% 2,63-25,12), após ajuste por sexo, idade, tempo de pós-operatório e hipertensão arterial (tabela 4).

A hipertensão arterial acarretou maior risco para incidência de sinais (OR= 3,64, IC95% 1,17-11,34) após ajuste por sexo, idade, tempo de pós-operatório e hipoglicemia (tabela 4).

Na análise do grupo das mulheres separadamente, pacientes com glicose basal (jejum) abaixo de 75 mg/dL apresentaram maior risco para hipoglicemia (OR=19,69, IC95% 3,59-107,8) e as gestantes apresentaram menor risco de hipoglicemia (OR=0,17, IC95% 0,03-0,84), após ajuste por idade, tempo de pós-operatório e hipertensão arterial (tabela 5).

DISCUSSÃO

O TOTG apresenta baixa incidência de efeitos adversos quando administrado em pacientes não submetidos à cirurgia bariátrica.⁷ Entretanto, este estudo alerta para a elevada incidência (64,8%) de efeitos adversos e de hipoglicemia (14,8%) durante o TOTG em pacientes previamente submetidos à cirurgia bariátrica. Outros estudos também já sugeriram esta possibilidade, apesar de não a investigarem diretamente. Roslin e colaboradores, avaliaram a incidência de hipoglicemia em 36 pacientes com pelo menos seis meses de pós-operatório de derivação gástrica em “Y de Roux”, através de teste com 100g de dextrosol e medidas de glicemia e de insulina de hora em hora, por quatro horas. Mais de dois terços (72%) dos pacientes apresentaram hipoglicemia (glicemia \leq 60 mg/dL) com o valor de glicose mais baixo encontrado igual a 32 mg/dL.⁹

Efeitos adversos tais como rubor facial, palpitações, náuseas, sudorese e diarreia foram observados em todos os oito pacientes pós-cirurgia bariátrica de outro estudo, submetidos ao TOTG com 100g de dextrosol antes e três meses após a cirurgia, com objetivo de comparar os níveis de glicose, insulina, peptídeo intestinal vasoativo e neurotensina nestas duas situações.¹⁸

Um estudo recente utilizou o TOTG como teste provocativo para avaliação da síndrome de *dumping* em 25 pacientes submetidos à gastrectomia em Sleeve. Sintomas sugestivos de *dumping* ocorreram durante o TOTG em 40% dos pacientes seis meses após a cirurgia e em 33% após doze meses. Hipoglicemia (glicemia $<$ 60 mg/dL) durante o TOTG ocorreu em 33% dos pacientes tanto em seis como em doze meses de pós-operatório.²²

Este estudo tem por mérito ter observado um grande número de pacientes. Apesar da assimétrica distribuição de gêneros, a maioria de mulheres pode se dever à maior prevalência de obesidade grau III entre as mulheres, com maior realização de tratamento cirúrgico.¹³ A idade média dos participantes (39 anos), foi semelhante a dos pacientes que realizaram cirurgia bariátrica no Brasil, de 41 anos.¹³

De maneira paradoxal, a hipoglicemia, um dos principais efeitos adversos encontrados com a realização do TOTG, foi também o motivo principal da solicitação deste exame pelo médico assistente. Observou-se que a sobrecarga com dextrosol poderia reproduzir tais sintomas, possivelmente, de forma mais grave que a ingestão de uma refeição habitual do paciente.

O segundo motivo de solicitação do teste foi a gestação (29,7%). Sabe-se que a perda de peso obtida após procedimentos bariátricos melhora a taxa de fertilidade, tanto em homens como em mulheres por várias causas, sendo importante a melhora da sensibilidade à insulina e síndrome dos ovários policísticos nas mulheres.¹⁰ Como o TOTG é preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela *American Diabetes Association* (ADA) para a triagem do diabetes gestacional, é natural que grande número de gestantes previamente submetidas à cirurgia bariátrica realizem tal procedimento.

Entre as especialidades médicas que solicitaram o TOTG, destacaram-se os ginecologistas, provavelmente pelo grande número de gestantes no estudo e a consequente necessidade de realização de triagem para o diabetes gestacional. Como esperado, os endocrinologistas e os clínicos também solicitaram boa parte dos testes, provavelmente para pesquisa de possível hipoglicemia ou outras alterações que possam surgir no pós-operatório.

O maior risco de sinais adversos nos pacientes com história de hipertensão arterial independe da ocorrência de hipoglicemia, do sexo ou da idade. Sugere-se que estes pacientes seriam mais sensíveis à redução da pressão arterial secundária à síndrome de *dumping*, apresentando sintomas mais precoces que os não hipertensos pela passagem do líquido dos vasos para a luz intestinal com queda do volume circulante.

A glicemia basal abaixo de 75 mg/dL foi preditora de hipoglicemia durante o teste quando se avalia todos os pacientes e também as mulheres separadamente.

Em relação às não grávidas, as grávidas tiveram menor chance de desenvolver hipoglicemia durante o teste. Isto se deve provavelmente ao fato do TOTG ser geralmente solicitado para a triagem do diabetes gestacional entre a 24-28^a semana de gestação, período em que a resistência à insulina já ocorre na gestante em função da maior produção do hormônio lactogênico placentário, além da maior concentração do cortisol, estrogênio, progesterona e prolactina, que também reduzem a sensibilidade à insulina.²³

Os achados deste estudo resultaram em mudança do protocolo para realização do TOTG no laboratório, passando a ser obrigatória a presença de médico, já que houve uma alta frequência de episódios de hipoglicemia sintomática, o que não ocorria com os pacientes que realizavam o TOTG e não haviam sido submetidos à cirurgia bariátrica. Ocorreram também mudanças na área física onde os exames eram realizados, incluindo dois banheiros, já que 23% dos pacientes apresentaram diarreia durante o teste.

A normatização das indicações e das condições necessárias para a execução do TOTG em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica pode ser bem vinda, no intuito de evitarmos efeitos indesejáveis e graves, como mostrados neste trabalho. O local para o exame deve conter macas para que os pacientes permaneçam deitados durante o teste, e banheiro de fácil acesso já que a incidência de diarreia é alta. É de suma importância a presença de um médico, pois condições de instabilidade clínica podem ocorrer, como episódios de hipoglicemia e hipotensão.

Este estudo apresenta limitações. No laboratório onde o TOTG foi realizado, a orientação para os pacientes é que permaneçam em jejum por 8 a 14 horas, segundo recomendações do fabricante do dextrosol, e não por 10-16 horas como recomendado pela OMS, não sendo possível avaliar a influência desta diferença de tempo de jejum na ocorrência de efeitos indesejáveis. Outra limitação é que a informação de ter hipertensão arterial é referida, correspondendo a pacientes que sabiam do diagnóstico de hipertensão ou utilizavam algum anti-hipertensivo, e não pacientes que apresentavam PA elevada no dia do TOTG. Não podemos assegurar a técnica cirúrgica utilizada, pois a derivação gástrica em “Y de Roux”, também é referida, mas por ser a técnica mais realizada atualmente ^{24,25} (quase 80% dos procedimentos cirúrgicos para tratamento de obesidade) ¹³, provavelmente correspondia aos relatos dos pacientes. Além disso, mesmo se tratando da derivação gástrica em “Y de Roux”, há variações da técnica, como localização do anel, tamanho do reservatório gástrico, entre outras, que podem determinar variação da ocorrência e da intensidade dos sintomas de *Dumping*.

Os dados mostram que o TOTG realizado em pacientes previamente submetidos à cirurgia bariátrica acarreta riscos de efeitos adversos, no mínimo limitantes, senão graves. Acreditamos que isto não foi devidamente valorizado em outros estudos. A indicação do TOTG deve ser revista em pacientes que realizaram esta cirurgia, já que não é a única opção diagnóstica para avaliação dos estados glicêmicos. Ademais, não foram definidos valores de referência para o TOTG específicos para este grupo de pacientes, o que deixa ainda mais incerta a sua utilização para diagnóstico de diabetes tipo 2, diabetes gestacional e avaliação dos estados sugestivos de hipoglicemia em pacientes pós- cirurgia bariátrica. É imprescindível que os laboratórios de patologia clínica contem com estrutura física adequada e assistência médica permanente para o tratamento das instabilidades clínicas que podem surgir durante o TOTG nos pacientes pós-cirurgia bariátrica. Atenção especial deveria ser dada aos pacientes hipertensos e para aqueles que iniciam o teste com glicemia menor que 75 mg/dL.

Tabela 1- Características dos pacientes submetidos ao teste de tolerância oral à glicose entre 2010-2011

		Hipoglicemia		Sinais adversos	
		Sim	Não	Sim	Não
n = 128					
Sexo					
Feminino	117 (91,4%)	18	99	32	85
Masculino	11 (8,6%)	1	10	1	10
Idade (anos)					
< 40	83 (64,8%)	14	69	21	62
≥ 40	45 (35,2%)	5	40	12	33
Gestante					
Sim	38 (29,7%)	2	36	10	28
Não	90 (70,3%)	17	73	23	67
Morbidade Referida					
Depressão	24 (18,8%)	6	18	7	17
Hipertensão	22 (17,2%)	4	18	10	12
Hipotireoidismo	17 (13,3%)	4	13	7	10
Dislipidemia	10 (7,8%)	1	9	3	7
Diabetes tipo 2	3 (2,3%)	0	3	2	1
Tempo de pós-operatório					
<3 anos	46 (35,9%)	5	41	12	34
≥3 anos	82 (64,1%)	14	68	21	61

Tabela 2- Valores de glicemia capilar durante o teste oral de tolerância à glicose (n=128)

	Média ± Desvio Padrão	Mediana	Amplitude
Glicose basal	86,4 ± 10,9	85	54-123
Glicose 30 minutos	221,2 ± 48,8	218,5	84-389
Glicose 60 minutos	183,6 ± 62,6	177,5	58-449
Glicose 90 minutos	114,4 ± 47,4	109,5	33-252
Glicose 120 minutos	75,1 ± 26,4	68	24-162

Tabela 3- Análise multivariada: associação entre hipoglicemia e características dos pacientes (n=128)

	Hipoglicemia		OR (IC 95%)*	p
	Sim	Não		
Sexo				
Feminino	18	99	2,34 (0,26-20,78)	0,45
Masculino	1	10	1,0	
Idade (anos)				
< 40	14	69	1,0	0,43
≥ 40	5	40	0,63 (0,19-2,02)	
Tempo de pós-operatório				
< 3 anos	5	41	1,0	0,12
≥ 3 anos	14	68	2,57 (0,77-8,50)	
Glicemia jejum				
≥ 75 mg/dL	12	103	1,0	0,00
< 75 mg/dL	7	6	9,5 (2,57-35,11)	
História de hipertensão arterial				
Não	15	91	1,0	0,43
Sim	4	18	1,76 (0,43-7,24)	

*Ajuste por todas as variáveis sócio-demográficas e clínicas.

Tabela 4- Análise multivariada para avaliação de fatores de risco para incidência de sinais adversos nos 128 pacientes submetidos ao TOTG

	Sinais adversos		OR (IC 95%)*	p
	Sim	Não		
Sexo				
Feminino	32	85	3,52 (0,39-31,8)	0,26
Masculino	1	10	1,0	
Idade (anos)				
< 40	21	62	1,0	0,94
≥ 40	12	33	0,96 (0,36-2,59)	
Tempo de pós-operatório				
< 3 anos	12	34	1,0	0,40
≥ 3 anos	21	61	0,67 (0,26-1,74)	
História de hipertensão arterial				
Não	23	83	1,0	0,03
Sim	10	12	3,64 (1,17-11,34)	
Hipoglicemia				
Não	22	87	1,0	0,00
Sim	11	8	8,14 (2,63-25,12)	

*Ajuste por todas as variáveis sócio-demográficas e clínicas.

Tabela 5- Análise multivariada: associação entre hipoglicemia e características das mulheres (n=117)

	Hipoglicemia		OR (IC 95%)*	p
	Sim	Não		
Gestante				
Sim	2	36	0,17 (0,03-0,84)	0,03
Não	16	63	1,0	
Idade (anos)				
< 40	14	59	1,0	0,10
≥ 40	4	40	0,35 (0,98-1,25)	
Tempo de pós-operatório				
< 3 anos	5	39	1,0	0,18
≥ 3 anos	13	60	2,31 (0,67-7,92)	
Glicemia jejum				
≥ 75 mg/dL	11	93	1,0	0,00
< 75 mg/dL	7	6	19,69 (3,59-107,8)	
História de hipertensão arterial				
Não	15	82	1,0	0,60
Sim	3	17	1,44 (0,36-5,66)	

*Ajuste por todas as variáveis sócio-demográficas e clínicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01- Lauria MW, Dias INB, Soares MMS, et al. Análise de fatores que se associam a alterações no teste de tolerância oral à glicose, independentemente dos valores da glicemia de jejum. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011;55:708-713.
- 02- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012;35:11-63.
- 03- Inzucchi SE. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:542-550.
- 04- Qiao Q, Pyorala K, Pyorala M, et al. Two hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002;23:1267-1275.
- 05- Bianchi C, Miccoli R, Bonadonna RC, et al. Pathogenetic mechanisms and cardiovascular risk: differences between HbA_{1c} and oral glucose tolerance test for the diagnosis of glucose tolerance. *Diabetes Care* 2012;35:1-6.
- 06- Barrett-Connor E. The oral glucose tolerance test, revisited. *Eur Heart J* 2002;23:1229–1231.
- 07- National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Oral glucose tolerance test (OGTT) procedures manual. CDC; 2007. 103p.
- 08- Anderwald CH, Tura A, Promintzer-Schifferl M, et al. Alterations in gastrointestinal, endocrine, and metabolic processes after bariatric Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care* 2012;35:1-8.
- 09- Roslin M, Damani T, Oren J, et al. Abnormal glucose tolerance testing following gastric bypass demonstrates reactive hypoglycemia. *Surg Endosc* 2011;25:1926-1932.
- 10- Hezelgrave NL, Oteng-Ntim E. Pregnancy after bariatric surgery: a review. *J Obes* 2011;2011:501939. doi: 10.1155/2011/501939. Epub 2011 Jul 14.
- 11- Foster-Schubert KE. Hypoglycemia complicating bariatric surgery: incidence and mechanism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:129–133.
- 12- Ministério da Saúde e IBGE. Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) [Internet]. Brasília; 2008-2009. [acesso em 2012 nov 19]. Disponível em: www.ibge.gov.br
- 13- Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabologia. Mapeamento – Obesidade [Internet]. 2007. [acesso em 2012 nov 19]. Disponível em: www.sbcb.org.br
- 14- Kim SH, Liu TC, Abbasi F, et.al. Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia. *Obes Surg* 2009;19:1550-1556.
- 15- Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005;353:249-254.

- 16- Tack J, Arts J, Caenepeel P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:583-590.
- 17- Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, et al. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2009;32:375-380.
- 18- Sirinek KR, O'Dorisio TM, Howe B, et al. Neurotensin, vasoactive intestinal peptide, and Roux-en-Y gastrojejunostomy. *Arch Surg* 1985;120:605-609.
- 19- Bantle JP, Ikramuddin S, Kellogg TA, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia developing late after gastric bypass. *Obes Surg* 2007;17:592-594.
- 20- Goldfine AB, Mun EC, Devine E, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endoc Metab* 2007;92:4678-4685.
- 21- Patti ME, McMahan G, Mun EC, et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 2005;48:2236-2240.
- 22- Papamargaritis D, Koukoulis G, Sioka E, et al. Dumping symptoms and incidence of hypoglycaemia after provocation test at 6 and 12 months after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2012;22:1600-1606.
- 23- Golbert A, Campos MA. Diabetes Mellito tipo 1 e gestação. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:307-314.
- 24- Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. AACE/TOS/ASMBS Guidelines: American association of clinical endocrinologists, The obesity society, and American Society for metabolic & bariatric surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Endocr Pract* 2008;14:1-83.
- 25-Smith BR, Schauer P, Nguyen NT. Surgical approaches to the treatment of obesity: bariatric surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(4):943-964.
- 26- Loss AB, Souza AAP, Pitombo CA, et al. Avaliação da síndrome de dumping em pacientes obesos mórbidos submetidos à operação de bypass gástrico com reconstrução em Y de Roux. *Rev Col Bras Cir* 2009;36:413-419.
- 27- Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-1209.
- 28- Vella A, Service FJ. Incretin hypersecretion in post-gastric bypass hypoglycemia-primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4563-4565.
- 29- Martorina WJ, Sousa B, Diniz MFHS. Hyperinsulinemic hypoglycemia developing after gastric bypass surgery. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:899-900.
- 30- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011;57:1-47.

31- Kellum JM, Kuemmerle JF, O'Dorisio TM, et al. Gastrointestinal hormone responses to meals before and after gastric bypass and vertical banded gastroplasty. *Ann Surg* 1990;211:763-770.

32- McLaughlin T, Peck M, Holst J, et al. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1851-1855.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho surgiu a partir da observação de inesperados efeitos adversos durante o acompanhamento do teste de tolerância oral à glicose em pacientes submetidos previamente à cirurgia bariátrica. Considerando que havia poucos estudos a respeito destas observações e a possibilidade de ocorrerem efeitos colaterais graves durante o teste nestes pacientes, desenvolvemos este estudo.

A partir de 2005, estudos com pacientes submetidos à cirurgia bariátrica foram realizados com a administração de sobrecarga de carboidratos, na maioria das vezes com dietas prontas que continham proteína e menor teor de carboidratos que o dextrosol, com o objetivo de investigar a causa da hipoglicemia hiperinsulinêmica que surgia no pós-operatório tardio destes pacientes. Alguns utilizaram o próprio dextrosol. Muitos deles descreveram episódios graves de hipoglicemia durante o teste, mas o delineamento destes estudos não objetivava descrever e avaliar incidência de efeitos adversos durante o TOTG.

Neste estudo encontramos grande incidência de efeitos adversos durante o TOTG, diferentemente do que é visto em pacientes que se submetem a este teste e não realizaram cirurgia bariátrica. Tivemos alta incidência de hipoglicemia e alguns casos graves, com valores de glicose muito baixos, o que chamou grande atenção, já que o TOTG normalmente é realizado sem a presença de um médico.

A relevância do achado de fatores preditores para ocorrência dos desfechos sinais adversos e hipoglicemia, tais como história de hipertensão arterial e glicemia basal abaixo de 75 mg/dL reside na possibilidade de identificação de pacientes que demandariam maiores cuidados durante a execução do TOTG.

Foi também observada menor incidência de efeitos adversos em gestantes. Este fato deve ser melhor investigado em estudos posteriores, pois não era um objetivo deste estudo, que não investigou a idade gestacional nem outras características destas pacientes.

Nossas perspectivas são que os resultados encontrados neste trabalho possam ser divulgados entre os médicos que atendem pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e entre os laboratórios de patologia clínica que realizam o TOTG, de maneira que se crie uma normatização para a solicitação e execução do teste neste grupo de pacientes.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Projeto de pesquisa

PROTOCOLO DE PESQUISA**PROT.2.DOC OU ETICPROT.897(3)****I.1. TÍTULO DO PROJETO:**

EFEITOS ADVERSOS DO TESTE DE TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE EM PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA

I.2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL*

Nome: Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz

Identidade: M1498785

CPF:58524452668

Endereço: Rua Ceará,1735/502- Funcionários – Belo Horizonte- 30150-311

Correspondência:

Telefone: 32872250/99508876

Fax:32412280

Correio eletrônico: mfhsdiniz@ufmg.br

Nome: Valéria Maria de Azervedo Passos

Identidade: M1189997

CPF:48139360678

Endereço: Rua Cassiporé 424, apto 101

Correspondência: 30310430

Telefone: 31-32212875

Fax:34099744

Correio
eletrônico: vpassos@medicina.ufmg.br

Nome: Heliana Fernanda de Albuquerque Andrade

Identidade: MG 2836651

CPF:027070946-09

Endereço: Rua Orozimbo Nonato 968/101- Dona Clara

Correspondência: CEP 31260-230

Telefone: (31) 34977112

Fax: 32286715

Correio eletrônico:

heliana.andrade@labhpardini.com.br

* Orientador(a) e Aluno(a) em caso de programas de mestrado ou doutorado. O princípio da co-responsabilidade é válido. Para alunos(as) de graduação, somente o(a) orientador(a).

I.3. INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL:

FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG

I.4. PROJETO APROVADO EM

Diretor da Unidade

Chefe do Departamento

Recebido na Comissão de Ética da UFMG
em

Para o relator em

Parecer avaliado em reunião de

Aprovado:
Diligência/pendências:

Não aprovado:



II. TÍTULO DO PROJETO

EFEITOS ADVERSOS DO TESTE DE TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA

III. SUMÁRIO DO PROJETO (NÃO EXCEDA O ESPAÇO ABAIXO)

Trata-se de um estudo descritivo de uma série de casos de todos os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica para tratamento de obesidade, e que realizaram o teste de tolerância oral à glicose em laboratório da rede privada de Belo Horizonte, no período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2011.

O teste de tolerância oral à glicose (TTOG) é empregado para o diagnóstico de Diabetes Mellitus, e consiste na administração oral de uma solução de dextrosol (ou glicose anidra), com dosagens posteriores da glicemia.

Geralmente é bem tolerado, com baixa incidência de efeitos adversos, podendo ocorrer náuseas e vômitos.

Quando da realização rotineira do TTOG em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, percebeu-se a ocorrência de vários sintomas indesejáveis (principalmente diarreia, tremores, tonteira e sudorese). Estes sintomas não são descritos como efeitos adversos ao TTOG, ou o são em proporção muito pequena. Entretanto, existe boa documentação científica de quadros graves de hipoglicemia e eventos relacionados à síndrome de Dumping (caracterizada por sintomas vasomotores, sudorese, fraqueza e rubor) após a ingestão de alimentos com alto teor de carboidratos. Vários estudos descrevem a ocorrência de sintomas indesejáveis após a ingestão de alimentos ricos em carboidratos naqueles pacientes submetidos à gastroplastia para tratamento de obesidade.

Entretanto não há descrições em relação a manifestações após a ingestão de dextrosol no teste de tolerância oral à glicose.

A cirurgia bariátrica é um procedimento relativamente recente na medicina (aproximadamente 50 anos) e pouco se sabe da resposta destes pacientes a exames que exijam ingestão de substâncias com alto teor de carboidratos, tais como o TOTG.

Diante disto, decidiu-se fazer um acompanhamento clínico e o levantamento de dados sobre a frequência e relevância destes efeitos colaterais neste grupo de pacientes.

No laboratório da rede privada de Belo Horizonte, os testes são realizados sob supervisão médica, tendo sido registrados, além dos valores da glicemia capilar, os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes.

Não foi encontrado nenhum trabalho brasileiro ou internacional descrevendo estas alterações clínicas apresentadas pelos pacientes submetidos à gastroplastia para tratamento de obesidade, durante o teste oral de tolerância à glicose.

Pretende-se avaliar a prevalência dos efeitos adversos (taquicardia, tremores, náuseas, tonteira, fraqueza, sudorese e diarreia) nesse grupo de pacientes, e avaliar a necessidade de maior critério tanto para a indicação deste teste, como para o acompanhamento destes pacientes durante a execução do mesmo.

Palavras-chave (8 palavras, no máximo):

Teste de tolerância a Glucose

Hipoglicemia

Cirurgia bariátrica

Data prevista para o início do projeto: Agosto de 2011

Data prevista para o encerramento: fevereiro de 2013

Declaração de apoio institucional

Eu confirmo ter lido este protocolo e, se a proposta for financiada, o trabalho será realizado e administrado pelo Departamento/Instituição, de acordo com as condições gerais do edital e das normas do Conselho Nacional de Saúde. Eu também confirmo que o Pesquisador Principal é funcionário desta instituição.

Nome:

Data:

Cargo:

IV. DESCRIÇÃO DA PESQUISA

IV.1. Objetivos da pesquisa / Hipóteses a testar

IV.2. Antecedentes científicos, relevância e justificativa da pesquisa (explicitando as referências bibliográficas)

IV.3. Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística)

IV.4. Plano de coleta e análise dos dados

IV.5. Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios

IV.6. Plano de divulgação dos resultados

IV.7. Explicitação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

IV.1. Objetivos da pesquisa / Hipóteses a testar

O objetivo do trabalho é descrever os efeitos adversos do teste oral de tolerância à glicose, realizado por pacientes previamente submetidos à cirurgia bariátrica, em um laboratório de patologia clínica de Belo Horizonte. A cirurgia bariátrica é um procedimento médico relativamente recente, e nossa hipótese é que a restrição do estômago juntamente com mudança no trânsito intestinal implique em maior risco à realização (na população submetida à cirurgia) de um exame, que normalmente apresenta poucos eventos adversos.

IV.2. Antecedentes científicos, relevância e justificativa da pesquisa (explicitando as referências bibliográficas)

O aumento da prevalência da obesidade no mundo vem causando um aumento paralelo do tratamento cirúrgico (cirurgia bariátrica) desta condição. Somente nos Estados Unidos foram feitos 13.000 procedimentos em 1998, e mais de 130.000 em 2005 (3).

A obesidade é definida como um índice de massa corpórea (IMC; peso em kg/altura²) ≥ 30 kg/m², sendo o tratamento cirúrgico indicado para pacientes com IMC ≥ 40 kg/m² ou, com IMC ≥ 35 kg/m² associado à comorbidades de alto risco, como problemas cardiopulmonares (por exemplo, a apnéia do sono) ou *Diabetes Mellitus* tipo 2 não controlado(9).

Atualmente, a técnica cirúrgica mais utilizada é a gastroplastia em “Y de Roux”.

Vários benefícios clínicos são observados após o tratamento cirúrgico da obesidade, sendo um dos mais importantes o controle do *Diabetes Mellitus* tipo 2. A taxa de controle da glicemia nos portadores desta condição, após a cirurgia, varia de 40% a 100% para a maioria dos procedimentos realizados atualmente (9).

A avaliação laboratorial para o diagnóstico do *Diabetes Mellitus* é feita através da glicemia de jejum e do teste oral de tolerância à glicose. Neste último, é administrada uma solução à base de glicose, denominada Dextrosol, na dose de 75 gramas, e colhida amostra de sangue 2 horas após a ingestão do líquido para nova dosagem da glicemia.

Vários estudos descrevem a ocorrência de sintomas indesejáveis após a ingestão de alimentos ricos em carboidratos naqueles pacientes submetidos à gastroplastia para tratamento de obesidade. Entretanto, não há descrições em relação a manifestações após a ingestão do dextrosol no teste oral de tolerância à glicose.

Em 2005, Geoffrey J et al descreveram seis pacientes com sintomas prandiais de neuroglicopenia, e diferenciaram este achado da síndrome de *Dumping*, comum após cirurgias de bypass gástrico. A síndrome de *Dumping* é caracterizada por sintomas vasomotores, sudorese, fraqueza e rubor, mas não neuroglicopenia. Nesses pacientes, foi demonstrada hiperfunção das células β pancreáticas e levantou-se a hipótese do fato ser consequência do procedimento cirúrgico para obesidade.

Patti ME et.al, no mesmo ano, descreveram três pacientes com hipoglicemia prandial grave, em pós-operatório tardio de gastroplastia para obesidade, que, diferentemente da síndrome de *Dumping*, não responderam às mudanças dietéticas, ao uso de octreotida ou diazóxido. Todos foram submetidos à pancreatectomia parcial para resolução da neuroglicopenia.

Novamente, a ocorrência da hipoglicemia hiperinsulinêmica em pós-operatório de gastroplastia para obesidade foi demonstrada em 2007 por Goldfine AB et.al, que compararam pacientes com sintomas de neuroglicopenia após as refeições, com pacientes com o mesmo tempo de pós-operatório sem estes sintomas e, ainda, com pacientes obesos do grupo controle (não operados). Os autores notaram que após a administração de uma solução líquida calórica padrão, a frequência de hipoglicemia assintomática foi alta nos pacientes submetidos à gastroplastia, de um modo geral, e que nos pacientes com neuroglicopenia, houve produção aguda de insulina maior que nos demais pacientes.

John P. et.al, em 2007, avaliaram três pacientes com hipoglicemia hiperinsulinêmica que surgiu entre 15 e 37 meses da gastroplastia em “Y de Roux”. Os autores notaram que após a administração de uma solução líquida padrão com alto teor de carboidrato, ocorreu hipoglicemia com sintomas intensos e o mesmo não foi observado com a administração de uma solução líquida padrão com baixas doses de carboidrato.

Martorina, W. J. ; Sousa, B. E. C. A. ; Diniz, M.F.H.S, autores brasileiros, apresentaram em 2008, um relato de caso descrevendo também um quadro importante de hipoglicemia hiperinsulinêmica desenvolvida após a cirurgia de bypass gástrico.

Recentemente, em 2009, Sun H. Kim, et.al, descreveram o teste oral de tolerância à glicose em pacientes com e sem sintomas de hipoglicemia após cirurgia bariátrica e notaram que a resposta insulínica nestes dois grupos era semelhante, mas bastante diferente do grupo controle, com obesos não operados, que apresentou menor sensibilidade à insulina.

Diante dos casos já descritos, percebemos a possibilidade de ocorrer hipoglicemia sintomática grave durante o teste oral de tolerância à glicose em pacientes que já se submetem à cirurgia bariátrica, além de outros eventos adversos relacionados à síndrome de *Dumping*. Sendo assim, identificamos a importância de quantificar tais efeitos indesejáveis neste grupo de pacientes durante o teste e, pela análise dos resultados, avaliar a necessidade de mais critério, tanto para a indicação deste teste, como para o acompanhamento destes pacientes, durante a execução do mesmo.

Referências bibliográficas

- 1- Service GJ, Thompson GB, Service J et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005;353:249-54.
- 2- Patti ME, McMahon G, Mun EC, et.al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 2005;48:2236-2240.
- 3- Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB, et.al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endoc Metabol* 2007;92:4678-4685.
- 4- Bantle JP, Ikramuddin S, Kellog TA et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia developing late after gastric bypass. *Obes Surg* 2007;17: 592-594.
- 5- Martorina WJ, Sousa BECA, Diniz, MFHS. Hyperinsulinemic hypoglycemia developing after gastric bypass surgery. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:s899-s900.
- 6- Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C et.al. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2009;32:375-380.
- 7- Kim H.S, Liu C. T, Abbasi F, Lamendola C et.al. Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia. *Obes Surg* 2009; 19:1550-1556.
- 8- Tack J, Arts J, Caenepeel P, De Wulf D, Bisschops R. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nature Reviews* 2009;6:583-590.
- 9- Mechanick JI, Kushner RF, Gonzales JM, et al. AACE/TOS/ASMBS Guidelines: American association of clinical endocrinologists, The obesity society, and American Society for metabolic & bariatric surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity* 2009;17:1-70.

IV.3. Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística)

Serão analisados os dados de 80(oitenta) clientes do laboratório Hermes Pardini, previamente submetidos à cirurgia bariátrica, e que realizaram o teste de tolerância oral à glicose no período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2011.

Os testes foram realizados segundo o pedido do médico assistente, e todos os clientes seguiram o seguinte protocolo do laboratório:

- Coleta de material com jejum de 8 a 14 horas
- Aferição do peso: os participantes foram pesados com roupas leves, sem sapatos, utilizando balança da marca Welmy (capacidade até 140 kg), com acurácia de 100g.
- Medida da pressão arterial em repouso (em decúbito dorsal), antes da administração do dextrosol, com esfigmomanômetro marca BD. As medidas foram feitas em repouso de, no mínimo, 30 minutos, sem o consumo de caféina ou cigarro por igual período de tempo e, posteriormente, caso surgissem sintomas durante o exame.
- Registro da glicemia capilar basal e a cada 30 minutos após a ingestão do dextrosol, utilizando-se o aparelho Accu-check Advantage Johnson, até o tempo final estipulado no pedido médico.
- Registro dos sintomas apresentados pelo cliente durante o teste, em prontuário próprio.
- Coleta das amostras de sangue para glicemia no(s) tempo(s) estabelecidos pelo médico assistente.

IV.4. Plano de coleta e análise dos dados

Os dados serão coletados dos prontuários próprios para o teste de tolerância oral à glicose em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, elaborados pela assessoria científica do laboratório Hermes Pardini. Neste prontuário estão anotados os dados antropométricos dos clientes que realizaram o exame, assim como dose de dextrosol administrada (neste trabalho somente será utilizada a dose de 75g), tempo de coleta das glicemias, valor da glicemia basal e a cada 30 minutos, durante o exame, doenças concomitantes, medicamentos utilizados pelo cliente, tempo de pós-operatório, motivo da solicitação do teste e sintomas apresentados pelo cliente.

A análise estatística será realizada com o programa MedCalc®, versão 11.4.0 ou superior (Mariakerke, Bélgica).

IV.5. Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios

Os riscos na execução da pesquisa podem ser considerados praticamente inexistentes, já que será baseada na análise retrospectiva dos prontuários de clientes que já se submeteram à cirurgia bariátrica e realizaram o teste de tolerância oral à glicose no laboratório Hermes Pardini de Janeiro de 2010 até Dezembro de 2011. O preenchimento destes prontuários já faz parte da rotina do laboratório, e a liberação dos resultados dos exames não foi alterada.

Será utilizada apenas a numeração de identificação interna para o levantamento de dados, e não o nome dos clientes. Também não haverá divulgação nominal do médico que solicitou o teste.

Não há benefícios diretos aos clientes cujos prontuários foram utilizados como banco de dados para a pesquisa. Entretanto, a partir dos resultados encontrados poderemos, talvez, criar algumas orientações de indicação do exame e cuidados, tomadas pelos laboratórios de patologia clínica, específicos para este grupo de pacientes, quando forem se submeter ao teste de tolerância oral à glicose.

IV.6. Plano de divulgação dos resultados

Os resultados serão divulgados em revistas científicas relacionadas ao tema estudado.

IV.7. Explicação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

Não se aplica.

Utilize, no máximo, 5 páginas, numerando-as 3a.,3b. etc

IV.8. Local da pesquisa (detalhar as instalações dos serviços, centros, comunidades e instituições nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa; Demonstrativo da existência de infraestrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender os eventuais problemas dela resultantes):

A pesquisa resulta da análise de dados dos pacientes submetidos ao teste nas instalações do laboratório Hermes Pardini. O teste oral de tolerância a glicose nos pacientes já submetidos à cirurgia bariátrica é realizado no núcleo de provas funcionais, constituído por cabines com macas em uma sala ampla, bem iluminada e bem ventilada, com posto de enfermagem no centro do setor para preparo do material utilizado nos testes, e com material de atendimento de urgência, em caso de necessidade.

A análise dos dados será realizada na sala da assessoria científica do laboratório Hermes Pardini, onde se encontram os computadores, impressoras e materiais de escritório que serão utilizados nesta etapa da pesquisa.

IV.9. Orçamento financeiro detalhado (recursos, fontes e destinação, bem como a forma e o valor da remuneração do pesquisador) - preencher as folhas específicas

Não há custos materiais envolvidos no processo de pesquisa, já que todos os testes já foram realizados e utilizaremos apenas os prontuários preenchidos.

IV.10. Explicação de existência ou não de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas (demonstrando a inexistência de qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública dos resultados, a menos que se trate de caso de obtenção de patenteamento; neste caso, os resultados devem se tornar públicos tão logo se encerre a etapa de patenteamento).

Se houver acordo ou contrato, incluí-lo.

Não existe acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas.

IV.12. Declaração que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

Declaro que tornarei público os resultados desta pesquisa, quaisquer que sejam seus resultados.

IV.13. Declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados

Declaro que os dados coletados serão utilizados unicamente para publicação em revista científica, sendo mantido sigilo das informações contidas nos prontuários dos clientes analisados.

V. INFORMAÇÕES RELATIVAS AOS SUJEITOS DA PESQUISA**V.1. Descrição das características da população a estudar (tamanho, faixa etária, sexo, cor (classificação do IBGE), estado geral de saúde, classes e grupos sociais, etc. Caso se trate de pesquisa em grupos vulneráveis, justificar as razões para o envolvimento destes grupos).**

Serão estudados os dados de prontuários de 80(oitenta) pacientes, com idade entre 20 e 80 anos, que têm em comum o fato de já terem realizado cirurgia bariátrica previamente à realização do teste oral de tolerância à glicose.

V.2. Descrição dos métodos que possam afetar diretamente os sujeitos da pesquisa

Todos os indivíduos com indicação para realização do TTG e que foram submetidos à cirurgia bariátrica, foram encaminhados para a realização do exame em uma instalação especial, com supervisão médica, a partir de Janeiro de 2010, quando foi percebido maior ocorrência de efeitos adversos nesta população.

Os dados clínicos foram coletados visando acompanhamento médico e ético adequado destes clientes, e são mantidos em prontuários próprios do setor de provas funcionais. Todos os pacientes receberam cuidados médicos durante os efeitos adversos, passageiros, e foram liberados quando estavam em boas condições.

Entretanto, como os clientes do laboratório não têm expectativa de uso de seus dados clínicos para pesquisa, a utilização destes dados para a pesquisa só será feita após TCLE. O TCLE será enviado por correio àqueles que já fizeram o exame, e preenchido no dia do TTG para os próximos clientes (após aprovação do COEP).

V.3. Identificação das fontes de material para a pesquisa (tais como espécimens, registros e dados a serem obtidos de seres humanos), com indicações se esse material será usado especificamente para os propósitos da pesquisa ou se será usado para outros fins

O material para a pesquisa consistirá nos prontuários de clientes previamente submetidos à cirurgia bariátrica e que realizaram o teste oral de tolerância à glicose no laboratório Hermes Pardini, e os dados obtidos serão utilizados somente para os propósitos de pesquisa.

V.4. Descrição do plano de recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos

Serão utilizados os prontuários de clientes previamente submetidos à cirurgia bariátrica e que, espontaneamente, à pedido de seu médico assistente, realizaram o teste oral de tolerância à glicose no laboratório Hermes Pardini.

Cronograma da pesquisa:

	Jan/2011	Fev/2011	Mar/2011	Abril/2011	Mai/2011	Junho	Julho-Set/2011	Out 2011-Jul/2012
Submissão ao COEP								
Coleta de Dados								
Análise dos Dados								
Redação e Revisão do manuscrito								

V.5. Anexar o formulário de consentimento livre e esclarecido (de acordo com o item IV da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde), específico para a pesquisa, para a apresentação do Comitê de Ética em Pesquisa, com informações sobre as circunstâncias nas quais o consentimento será obtido, quem irá tratar de obtê-lo e a natureza das informações a serem fornecidas aos sujeitos da pesquisa

V.6. Descrição de quaisquer riscos, com avaliação de sua possibilidade e gravidade

Não haverá riscos, pois faremos apenas avaliação do banco de dados do teste de tolerância oral à glicose do laboratório Hermes Pardini.

V.7. Descrição das medidas para proteção ou minimização de quaisquer riscos eventuais (quando apropriado, descrever as medidas para assegurar os necessários cuidados à saúde, no caso de danos aos indivíduos; e os procedimentos para monitoramento de coleta de dados para prover a segurança dos indivíduos, incluindo as medidas de proteção a confidencialidade das informações obtidas)

Os clientes que realizam o TTG e que foram submetidos à cirurgia bariátrica são acompanhados por uma médica durante todo o teste, que segue estritamente o pedido do médico assistente. Em casos de efeitos indesejáveis, o tratamento é direcionado ao sintoma, como hidratação com soro fisiológico 0,9% nos casos de hipotensão arterial sintomática, interrupção do teste nos casos de hipoglicemia grave (glicose abaixo de 30mg/dL) em pacientes sintomáticos, sendo oferecido alimentação imediata e repouso, com nova medida de glicemia capilar, antes da liberação do paciente. Em casos de sintomas mais leves, como náuseas, fraqueza, diarreia e tremores, é feito repouso com observação dos clientes até que o teste acabe e seja oferecida alimentação, para posteriormente serem reavaliados e liberados. Nos casos de intercorrências importantes, um relatório é feito para o médico do cliente.

Em relação ao preenchimento dos prontuários do setor de provas funcionais, foram feitos por funcionários treinados na execução do teste (duas colhedoras) e no preenchimento dos dados, e pela médica das provas funcionais do laboratório.

As informações serão posteriormente trabalhadas pelos pesquisadores envolvidos, que serão os únicos a terem acesso aos dados dos prontuários.

V.8. Explicitar se há previsão de ressarcimento de gastos (quais) aos sujeitos da pesquisa (a importância referente não poderá ser de tal monta que possa interferir na decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa)

Não se aplica. O trabalho utilizará apenas banco de dados.

TERMO DE COMPROMISSO

Termo de Compromisso do pesquisador responsável em cumprir os termos da Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde (Escrever o termo, sendo assinado por todos os pesquisadores envolvidos na pesquisa).

Os pesquisadores abaixo assinados comprometem-se a cumprir os termos da resolução 196, de 10 de Outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz

Valéria Maria de Azervedo Passos

Heliana Fernanda de Albuquerque Andrade

VI. QUALIFICAÇÃO DOS PESQUISADORES

Curriculum vitae simplificado (modelo Lattes) do pesquisador responsável e de cada um dos demais participantes

APÊNDICE B - Protocolo de acompanhamento clínico durante o teste oral de tolerância à glicose

QUESTIONÁRIO: TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA

1. Identificação

1.1-Número do pedido_____

1.2-Data de nascimento _____

1.3-Sexo: Masculino Feminino

2. Dados Antropométricos

2.1-Peso_____Kg

2.2-Altura_____Cm

3. Especificações do Dextrosol

3.1-Lote _____

3.2-Validade_____

3.3-Dose administrada_____g

4. Dados relativos à execução do teste

4.1-Especialidade do médico solicitante_____

4.2-Anamnese:

4.2.1-Doenças concomitantes: Hipertensão Sim Não
 Não sabe

Diabetes Sim Não
 Não sabe

Depressão Sim Não
 Não sabe

Hipotireoidismo Sim Não
 Não sabe

Dislipidemia Sim Não Não

4.2.3 - Tempo de pós-operatório_____

4.2.4 - Motivo da solicitação do exame_____

5. Acompanhamento da glicemia capilar durante o teste e
pressão arterial basal

Glicemia capilar basal_____ mg/dL PA basal_____mmHg

Glicemia capilar com 30 minutos_____ mg/dL

Glicemia capilar com 60 minutos_____ mg/dL

Glicemia capilar com 90 minutos_____ mg/dL

Glicemia capilar com 120 minutos_____ mg/dL

6. Sinais e sintomas durante o teste de tolerância oral à glicose

Tremores Sim Não

Náuseas Sim Não

Tonteira Sim Não

Fraqueza Sim Não

Taquicardia Sim Não

Sudorese Sim Não

Diarréia Sim Não

Outro (especificar)_____

6.1- Utilizar o campo abaixo para descrever os procedimentos adotados caso haja
necessidade de tratamento do quadro clínico no laboratório:

Data: __/__/____

Responsável_____

APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do projeto: Efeitos adversos do teste de tolerância oral à glicose em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

O Sr (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa acima citado.

O texto abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos realizando. Sua colaboração neste estudo será muito importante para nós, mas, se desistir a qualquer momento, isto não causará nenhum prejuízo a você.

O estudo deseja avaliar a frequência e a importância de sintomas que aparecem durante o teste com o dextrosol, 75gramas, naqueles pacientes que já realizaram cirurgia para emagrecimento. Desta forma, poderemos melhorar o acompanhamento clínico destes pacientes, voltados para os sintomas mais importantes.

Estou ciente que:

- Responderei a uma entrevista de curta duração (média de 3 minutos) para que meus dados de peso, altura, idade, uso de medicações, doenças em tratamento, motivo da solicitação deste exame, especialidade do médico solicitante e tempo de pós-operatório, possam ser anotados em um prontuário próprio do laboratório Hermes Pardini. Estas informações fazem parte do procedimento habitual do laboratório para todos os clientes que já fizeram cirurgia para emagrecimento e que fazem o teste de tolerância oral à glicose com 75g de Dextrosol. Portanto, a execução desta pesquisa não interfere em nenhuma etapa da realização habitual deste teste e nem muda a maneira em que é realizado. Também não haverá nenhuma mudança na entrega dos resultados dos exames, nem mesmo será feito nenhum teste que não tenha sido solicitado espontaneamente pelo médico assistente.
- Este estudo não me trará nenhum risco associado, já que as coletas de sangue realizadas no laboratório serão somente aquelas solicitadas pelo meu médico, que seriam realizadas independente da minha participação nesta pesquisa, e seguem um protocolo previamente existente no setor de provas funcionais do laboratório Hermes Pardini.
- Este estudo não me trará nenhum benefício direto. Contudo, seus resultados poderão gerar orientações de cuidados específicos para este grupo de pacientes, por parte dos laboratórios de patologia clínica, melhorando seu atendimento e segurança durante este exame.
- A participação neste estudo não tem objetivo de me submeter a qualquer tratamento, bem como não me acarretará qualquer despesa financeira extra.
- Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação

- A desistência não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico.
- Os resultados obtidos durante esse estudo serão mantidos em segredo, mas concordo que sejam divulgados em revistas científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados.
- Caso eu desejar, poderei tomar conhecimento dos resultados ao final da pesquisa.
- A minha participação é voluntária, portanto, não receberei nenhuma forma de remuneração.
- Posso entrar em contato com o pesquisador responsável para esclarecimento de qualquer dúvida.
- Tenho o direito de ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) para esclarecimento de dúvidas.
- A pesquisa não implicará nenhum custo, já que será baseado na avaliação de prontuários utilizados, rotineiramente, no laboratório Hermes Pardini, para os pacientes que fazem o teste oral de tolerância à glicose e que já fizeram cirurgia para emagrecimento.

Eu _____,

abaixo assinado (a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário do estudo” : Efeitos adversos do teste de tolerância oral à glicose em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica”.

Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Belo Horizonte ____ de _____ de 20 ____.

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do voluntário

Data ____ / ____ / ____

Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz

_____ Data _____/_____/_____

Valéria Maria de Azeredodo Passos

_____ Data _____/_____/_____

Heliana Fernanda de Albuquerque Andrade

Médicos responsáveis:

Dra. Heliana Fernanda De Albuquerque Andrade. Endereço: Avenida do Contorno 3825, 4º andar. Bairro Funcionários. Belo Horizonte, Mg. CEP: 30110-021. Telefone (31) 3228-6749
CELULAR: (31) 8844-0440

Dra. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz. Endereço: Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da UFMG- Hospital Borges da Costa. Av. Prof Alfredo Balena, 110 Belo Horizonte, MG. CEP30130-100 Telefone (31) 34099552.

Dra. Valéria Maria de Azervedo Passos. Endereço: Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medcina da UFMG. Av. Prof Alfredo Balena, 110 Belo Horizonte, MG. CEP30130-100 Telefone (31) 34099746.

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG)

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627-Unidade Administrativa II- 2º andar-sala 2005. CEP: 31270-901-Belo Horizonte - MG. Telefax: (31) 3409-4592. Email: coep@prpq.ufmg.br

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do projeto no comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 0385.0.203.000-11

Interessado(a): Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de setembro de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "Efeitos adversos do teste de tolerância oral à glicose em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B – Certificado de qualificação



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409-9640
cpq@medicina.ufmg.br



Ata do exame de qualificação a que se submeteu a mestranda HELIANA FERNANDA DE ALBUQUERQUE ANDRADE


Aos quatorze dias do mês de dezembro do ano de dois mil e doze, convocada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto – Área de Concentração em Ciências Clínicas – compareceu a mestranda **HELIANA FERNANDA DE ALBUQUERQUE ANDRADE** para submeter-se ao exame de qualificação com a dissertação intitulada: **“EFEITOS ADVERSOS DO TESTE DE TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA”**, perante a comissão examinadora composta pelos professores: Anelise Impelizeri Nogueira – UFMG e Pedro Guatimosim Vidigal – UFMG. A Profa. Maria de Fátima Hauelsen Sander Diniz, orientadora da dissertação, participou da sessão como ouvinte. A sessão iniciou-se às nove horas, na sala 034 do andar térreo da Faculdade de Medicina e constou da exposição oral e projeção de vídeo com a presença dos professores acima citados. Após a exposição da candidata, os professores participantes da Comissão Examinadora fizeram comentários sobre a apresentação, o material didático utilizado e o conteúdo do trabalho. Após a arguição a banca examinadora do exame de qualificação considerou a aluna aprovada a se submeter à defesa de dissertação. Para constar, lavrou-se a presente ATA, que segue assinada pela comissão examinadora. Belo Horizonte, 14 de dezembro de 2012.

Profa. Anelise Impelizeri Nogueira 

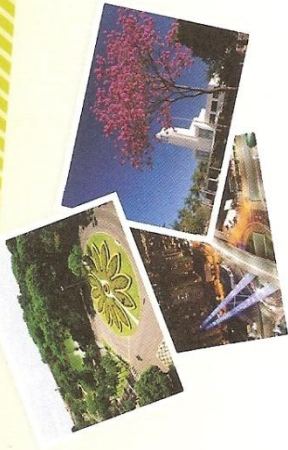
Prof. Pedro Guatimosim Vidigal 

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora 

Profª Teresa Cristina de Abreu Ferrari
Coord. PG. em Ciências Aplicadas
à Saúde do Adulto
Faculdade de Medicina / UFMG


CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

ANEXO C – Apresentação do trabalho no 30º Congresso Brasileiro
de Endocrinologia e Metabologia



Realização



Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia



Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia
Regional - Goiás

CERTIFICADO

311

CERTIFICAMOS QUE O TRABALHO “ALARMANTE INCIDÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS E HIPOGLICEMIA APÓS TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRIC” DE AUTORIA DE HELIANA FERNANDA DE ALBUQUERQUE ANDRADE; VALÉRIA MARIA DE AZEREDO PASSOS; WILLIAM PEDROSA DE LIMA; MARIA DE FÁTIMA HAUEISEN SANDER DINIZ; FOI APRESENTADO POR HELIANA FERNANDA DE ALBUQUERQUE ANDRADE, DURANTE O 30º CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA - CBEM, REALIZADO NO PERÍODO DE 07 A 10 DE NOVEMBRO DE 2012, NO CENTRO DE CONVENÇÕES DE GOIÂNIA, GOIÁS, NA QUALIDADE DE “E-PÔSTER”.

Dr. Airton Golbert
Presidente SBEM

Dr. Nelson Rassi
Presidente 30º ENDÓCRINO

GOIÂNIA, 08 DE NOVEMBRO DE 2012

Dr. Victor Cervásio
Coordenador científico do 30º ENDÓCRINO

de 150 minutos de AF em parâmetros bioquímicos e antropométricos na população brasileira. **Métodos:** Foram avaliados 341 indivíduos, ambos os gêneros, que participaram do Estudo Brasileiro de Síndrome Metabólica. Na avaliação da prática de AF foi considerada a frequência e a duração dos exercícios físicos praticados (intensidade moderada ou intensa). Os indivíduos foram distribuídos em três categorias: sedentários (SED), quem não pratica AF; pouco ativos (PA), quem pratica AF < 150 minutos; e ativos (ATIV), quem pratica AF ≥ 150 minutos. Determinou-se: IMC, circunferência da cintura (CC), diâmetro abdominal sagital (DAS) e percentual de gordura corporal (%GC) pelo teste bioimpedância. Foram avaliados os componentes tradicionais da síndrome metabólica (SM) e não tradicionais como proteína C reativa (PCR) e adiponectina. Também foram dosados colesterol total, LDL-C, insulina e hemoglobina glicada (HbA1c). Utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis e o teste *post hoc* de Bonferroni. **Resultados:** Os grupos diferiram em relação à idade (SED 41 ± 12, PA 44 ± 13 e ATIV 38 ± 13 anos). Em relação à antropometria, houve diferença significativa na CC (SED 96,8 ± 15,9; PA 97,4 ± 15,2; ATIV 92,7 ± 12,4 cm; $p < 0,05$); DAS (SED 22,0 ± 4,2; PA 22,0 ± 4,1; ATIV 20,7 ± 3,5 cm; $p = 0,03$) e % GC (SED 34,5 ± 7,7; PA 35,4 ± 7,2; ATIV 31,0 ± 6,6%; $p = 0,001$). Entre os componentes metabólicos houve diferença estatística para TG (SED 128 ± 105; PA 111 ± 67; ATIV 97 ± 43 mg/dL; $p < 0,05$), insulina (SED 11,5 ± 7,7; PA 11,3 ± 6,6; ATIV 8,6 ± 7,1 U/L; $p = 0,004$), HbA1c (SED 6,0 ± 1,2; PA 5,9 ± 0,6; ATIV 5,7 ± 0,6%; $p = 0,0035$) e PCR (SED 0,40 ± 0,57; PA 0,21 ± 0,36; ATIV 0,28 ± 0,50 mg/dL; $p = 0,017$). O grupo ATIV mostrou-se melhor que o grupo SED para insulina, DAS, % GC, TG e IMC, de acordo com o teste Post Hoc. **Discussão:** A grande diferença nos resultados está entre os ativos e os sedentários. Não houve diferença entre ativos e pouco ativos para nenhum parâmetro, exceto para % GC, e também não houve diferença entre pouco ativos e sedentários. **Conclusão:** Fica evidente que a prática regular de 150 minutos semanais de AF apresenta benefícios quando comparada com menor tempo de atividade e ao sedentarismo.

311

ALARMANTE INCIDÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS E HIPOGLICEMIA APÓS TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA

Andrade, H. F. A.¹; Passos, V. M. A.¹; Lima, W. P.¹; Diniz, M. F. H. S.¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Investigar incidência e fatores associados à ocorrência de efeitos adversos ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG) em pacientes previamente submetidos à derivação gástrica em Y de Roux. **Métodos:** Estudo de coorte com 128 pacientes atendidos de 01/2010 a 12/2011 em laboratório de Belo Horizonte. TOTG realizado conforme padronização, com glicemia aferida em jejum e aos 30, 60, 90 e 120 minutos e seguimento clínico até três horas. Preenchido protocolo com dados clínicos, antropométricos, pressóricos e de efeitos adversos. Feita análise descritiva e de regressão logística, variáveis dependentes definidas como a presença de efeitos adversos objetivos (tremor ou diarréia ou taquicardia) e hipoglicemia (glicemia). **Resultados:** Seguidos 128 pacientes, 117 (91,4%) mulheres, 79 (67,5%) gestantes, idade mediana de 39 anos, IMC entre 18,8 e 50,4 (mediana-30,45 kg/m²) e morbidade referida para depressão (n = 24, 18,8%), hipertensão (n = 2, 1,7,2%), hipotireoidismo (n = 17, 13,3%), dislipidemia (n = 10,7,8%) e diabetes (n = 3, 2,3%). O tempo mediano de pós-operatório foi de 53 meses. Foram observados efeitos adversos em 83 (64,8%) pacientes: náuseas (38,38%), tonteira (30,5%), fraqueza (25,8%), diarréia (23,4%), hipoglicemia (14,8%), taquicardia (14,1%), tremores (13,3%), sudorese (12,5%) e hipoglicemia grave (24 mg/dL) em um paciente. A presença de efeitos adversos obje-

tivos foi associada à hipoglicemia (OR = 7,2, IC95% 2,5-20,5). Ser hipertenso significou maior risco para incidência (OR = 3,3, IC95% 1,2-9,5) e maior frequência (3+ efeitos, OR = 5,4%, IC95% 1,6-17,6) de efeitos adversos objetivos, mesmo após ajuste por sexo e idade. As gestantes também apresentaram alto risco de hipoglicemia (OR = 6,2, IC95% 1,3-30), após ajuste por idade. **Discussão:** Na literatura especializada, só há descrição de náuseas e vômitos como efeitos adversos do TOTG, enquanto nessa população observou-se altíssima incidência de outros efeitos, muitos, potencialmente graves, como a hipoglicemia. Ressalta-se maior incidência de efeitos adversos em gestantes e hipertensos. **Conclusão:** Se confirmados esses resultados por novos estudos, a indicação do TOTG deve ser revista para esses pacientes, principalmente em gestantes e hipertensos.

312

ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES DE OBESIDADE GERAL E CENTRAL E SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Medeiros, L. F.¹; Costa, I. B. B.¹; Silveira, F. F. F.¹; Meireles, R. S. R. V.¹; Sá, J. C. F.¹; Azevedo, G. D.¹; Costa, E. C.¹

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

Introdução: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais prevalente nas mulheres em idade reprodutiva (5-10%). Nessa população, há marcante presença de sobrepeso e obesidade. Estudos prévios têm apontado que a obesidade pode estar associada a diversos distúrbios psicopatológicos, incluindo a depressão. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é analisar possíveis associações entre marcadores de obesidade geral e central com sintomatologia depressiva em mulheres com SOP. **Métodos:** Por meio de estudo transversal, 26 mulheres com diagnóstico clínico de SOP (critério de Rotterdam) entre 18-34 anos foram analisadas. As voluntárias responderam um questionário sobre sintomatologia depressiva (inventário de Beck). O IMC foi calculado pela equação: peso/altura². A circunferência da cintura (CC) foi medida no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para as análises de correlação entre o escore do inventário de Beck e o IMC e a CC. Um $p < 0,05$ foi adotado como significância estatística. **Resultados:** Houve correlação significativa entre o escore de Beck e o IMC ($r = 0,389$; $p = 0,049$) e a CC ($r = 0,490$; $p = 0,011$). **Discussão:** Diferentes estudos mostram uma forte associação positiva entre sintomatologia depressiva grave e insatisfação com a aparência física em mulheres com SOP, indicando, inclusive, que a prevalência dessa associação é maior em mulheres obesas do que em mulheres magras com SOP, pois a insatisfação corporal é mais evidente naquelas que apresentam elevação nos marcadores de obesidade geral. Além disso, outros estudos indicam que mulheres magras com SOP tendem a apresentar escores de depressão e ansiedade diminuídos, sugerindo que a redução da obesidade ajuda a reduzir também a ansiedade e a depressão. Nossos resultados são consistentes com os achados prévios. **Conclusão:** Os resultados do presente estudo evidenciaram correlação positiva e significativa entre marcadores de obesidade geral (IMC) e central (CC) e nível de depressão em mulheres com SOP.

313

ASSOCIAÇÃO ENTRE MEDIDAS DE ADIPOSIDADE E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM MULHERES OBESAS

Silva Junior, W. S.¹; Funes, F. R.¹; Martins, P. R.¹; Moreira, R. O.¹; Coufinho, W. F.¹; Freitas, S. R.¹

¹ Grupo de Obesidade e Transtornos Alimentares do Instituto Estadual de Diabetes Endocrinologia Luiz Capriglione (GOTA-IEDE), Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

ANEXO D – Declaração de aprovação



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO


Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640




DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz – UFMG, Valéria Maria de Azeredo Passos – UFMG, Soraya Rodrigues de Almeida – UFMG e Adagmar Andriolo – UNIFESP, aprovou a defesa da dissertação intitulada: “**ALTA INCIDÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS QUANDO DA REALIZAÇÃO DO TESTE DE TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA**”, apresentada pela mestrand **HELIANA FERNANDA DE ALBUQUERQUE ANDRADE**, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 24 de abril de 2013.


Profa. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz
Orientadora


Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos
Coorientadora


Profa. Soraya Rodrigues de Almeida


Prof. Adagmar Andriolo

ANEXO E – Ata da defesa



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 34099640 FAX: (31) 34099641



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **HELIANA FERNANDA DE ALBUQUERQUE ANDRADE**, nº de registro 2011657029. Às nove horas do dia vinte e quatro do mês de abril de dois mil e treze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: "ALTA INCIDÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS QUANDO DA REALIZAÇÃO DO TESTE DE TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA", requisito final para a obtenção do grau de mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos/Coorientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Soraya Rodrigues de Almeida	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Adgmar Andriolo	Instituição: UNIFESP	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada: APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 24 de abril de 2013.

Profa. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz Maria de Fatima Haueisen Sander Diniz
 Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos Valéria Maria de Azeredo Passos
 Profa. Soraya Rodrigues de Almeida Soraya R. de Almeida
 Prof. Adagmar Andriolo Adriolo
 Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Profª Teresa Cristina de Abreu Ferrari
Coord. PG. em Ciências Aplicadas
à Saúde do Adulto
Faculdade de Medicina / UFMG

CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG