



## **[REES\_004] INSULINOMA: REVISÃO DA LITERATURA**

Carolina Passos Arrigoni, Mauro Eden Mattos Junior, Claudio Medina da Fonseca

### INTRODUÇÃO

Em 1869, Paul Langerhans, ainda estudante, descreveu as ilhotas pancreáticas, e o primeiro tumor originado dessas células, descrito em 1902, foi denominado adenoma (DE HERDER et al., 2016).

Alguns anos depois, em 1926, William Mayo realizou uma laparotomia exploradora em um paciente com hipoglicemia severa, durante a qual encontrou um tumor irressecável no pâncreas, com metástases linfonodais, mesentéricas e hepáticas (DE HERDER et al., 2016). Durante a necropsia, foram isoladas partes das metástases do fígado, que levaram a uma queda de glicose sérica em ratos, quando injetados neles (DE HERDER et al., 2016).

Logo após, em 1929, durante um procedimento cirúrgico para hiperinsulinemia, retirou-se um insulinoma e durante o seguimento do paciente, 10 anos após, descobriu ser a cirurgia curativa (DE HERDER et al., 2016). Mais tarde, Allen Whipple e Virginia Frantz identificaram o marco no diagnóstico do insulinoma, que viria a ser chamado de tríade de Whipple (DE HERDER et al., 2016).

O insulinoma é o tumor neuroendócrino do pâncreas mais comum, com incidência de 0,1-0,3:1.000.000 pessoas/ano (ITO, IGARASHI e JENSEN, 2012). É pequeno (ITO, IGARASHI e JENSEN, 2012), com tamanho médio de 1,5 cm (BOUKHMAN et al., 1998; NIKFARJAM et al., 2008), podendo ser tão pequeno quanto 0,7 cm (BONATO et al., 2012). Cerca de 90% se apresenta na forma benigna, em 90%



dos casos é único, e pode ser localizado em toda a extensão do órgão (ITO, IGARASHI e JENSEN, 2012).

Esse tumor se apresenta esporadicamente (90%) ou em associação à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 - NEM1 (5% a 10%) (ITO, IGARASHI e JENSEN, 2012), uma doença autossômica dominante caracterizada pela ocorrência de múltiplos tumores nas paratireoides, ilhotas pancreáticas e hipófise anterior (YATES, NEWAY e THAKKER, 2015). Porém o insulinoma também pode aparecer de forma múltipla sem associação com a NEM1 (SERVICE et al., 1991).

## OBJETIVOS

Destacam-se os seguintes objetivos:

### OBJETIVO GERAL

Analisar os aspectos clínicos e terapêuticos dos insulinomas com base em uma revisão bibliográfica.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar uma revisão da literatura, com ênfase nas alternativas atuais diagnósticas e terapêuticas do insulinoma.

Ressaltar a importância do diagnóstico correto dessa doença.

## JUSTIFICATIVA

A discussão desse assunto se faz importante, pois, apesar de se tratar de uma doença rara e cujo diagnóstico tem natureza traiçoeira, ela tem tratamento plenamente curativo na grande maioria das oportunidades. Sendo assim, é preciso destacar a necessidade do conhecimento sobre seu quadro clínico, diagnóstico, localização e as melhores abordagens terapêuticas.



## MÉTODO

Trata-se de um estudo de pesquisa não experimental, descritivo, qualitativo, do tipo revisão da literatura.

Realizou-se uma revisão bibliográfica com consulta à base de dados MEDLINE através do motor de buscas PubMed, com inclusão de alguns artigos-chave citados por outros autores, nos idiomas inglês e português, de relevância significativa para o tema. A busca incluiu as palavras-chave *insulinoma*, *malignant insulinoma*, *prognosis*, *diagnosis*, *treatment*, *survival*, *nesidioblastosis*, *hyperinsulinism*, *facticious hypoglycemia*, *preoperative location*, *intraoperative location*, em diversas combinações, sendo incluídos artigos originais, de revisão, relatos de caso e diretrizes.

## REVISÃO DA LITERATURA

Este estudo realiza uma revisão de literatura sobre insulinoma, com ênfase em suas abordagens diagnóstica e terapêutica.

## DEFINIÇÃO

O insulinoma é um tipo de tumor neuroendócrino (TNE) originado no pâncreas, mais especificamente a partir das células neuroendócrinas  $\beta$  das ilhotas pancreáticas (YOUNG et al., 2015), definido como funcional, pois o tumor produz hormônio e causa sintomas (VERBEEK, KORSE e TESSELAAR, 2016).

## CONSIDERAÇÕES SOBRE SECREÇÃO INSULÍNICA

A homeostase metabólica da glicose é controlada pelo balanço entre os hormônios insulina (anabólica) e glucagon (catabólico), ambos produzidos nas ilhotas pancreáticas (JENSEN, M.V. et al., 2008).

Um dos principais mecanismos de mediação da liberação de insulina consiste no efeito da glicose diretamente sobre as células  $\beta$ , que ocorre após ingestão de



alimento com carboidrato, evitando hiperglicemia após as refeições (JENSEN, M.V. et al., 2008). Ácidos graxos livres e aminoácidos potencializam a secreção de insulina mediada por glicose (FU, GILBERT e LIU, 2013).

A insulina é produzida inicialmente como pré-pró-insulina, sendo posteriormente processada a pró-insulina, que é clivada em insulina (o hormônio ativo) e peptídeo C em quantidades equivalentes (FU, GILBERT e LIU, 2013).

Há em ação um mecanismo compensatório regulador da secreção de insulina no indivíduo em homeostase plena, que evita secreção de insulina quando o organismo se encontra em jejum (JENSEN, M.V. et al., 2008). Ele é mediado por hormônios como melatonina, estrogênio, leptina, hormônio do crescimento e peptídeo glucagon-*like* subtipo 1 (GLP1) (FU, GILBERT e LIU, 2013).

#### EPIDEMIOLOGIA

Estudos populacionais que discriminam especificamente o insulinoma de outros tumores são escassos na literatura. Sabe-se que dentre os TNE funcionantes, o insulinoma é o mais frequente (SOGA e YAKUWA, 1994). Estima-se que a incidência de TNE pancreáticos seja de 0,32:100.000 pessoas/ano (YAO et al., 2008). Outros dados apontam para 0,22:100.000 pessoas/ano e ainda indicam que ela esteja aumentando com o decorrer do tempo (HALFDANARSON, 2008).

É certo que o insulinoma é uma doença rara. Um estudo em uma população bem definida do condado de Olmsted, em Minnesota, revelou que a incidência de insulinoma é de 0,4:100.000 pessoas/ano (SERVICE et al., 1991). Na Irlanda do Norte, estima-se que a incidência seja de 0,09:100.000 pessoas/ano (BUCHANAN et al., 1986).

Em uma série de estudos de coorte o insulinoma é diagnosticado entre a 4<sup>a</sup> e a 5<sup>a</sup> décadas de vida (BOUKHMAN et al., 1998; NIKFARJAM et al., 2008; SERVICE et



al., 1991; TAVCAR et al., 2014; CHIHAOUI et al., 2011; ZHAO et al., 2011). Com relação ao gênero mais afetado, em uma série de 67 pacientes, 67,2% (45) eram mulheres (BOUKHMAN et al., 1998).

Em outra série, de 224 indivíduos, 59% (132) eram do sexo feminino (SERVICE et al., 1991). Há estudos que demonstram leve predileção do insulinoma pelo gênero masculino (JYOTSNA et al., 2016; CHIHAOUI et al., 2011), sendo um deles com número pequeno de pacientes (JYOTSNA et al., 2016).

Há revisões que apontam maior prevalência de insulinoma no gênero masculino (MEHRABI et al., 2014), outras no gênero feminino (OKABAYASHI et al., 2013).

#### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com insulinoma são hipoglicêmicos às custas de hiperinsulinemia, sendo assim, experimentam frequentemente sintomas neuroglicopênicos que são aliviados com a alimentação ou administração de glicose (WHIPPLE e FRANTZ, 1935). Precisamente o que foi observado por Whipple em um de seus trabalhos de maior relevância histórica, em que revela a tríade diagnóstica do insulinoma, futuramente conhecida como tríade de Whipple (WHIPPLE e FRANTZ, 1935).

Dividem-se os sintomas hipoglicêmicos em 2 grupos: há os distúrbios do sistema nervoso central (sintomas neuroglicopênicos) e aqueles do sistema nervoso autônomo (sintomas autonômicos, ou adrenérgicos) (IMAMURA et al., 2015).

O primeiro grupo envolve mudanças no comportamento, de personalidade, esquecimento, sonolência, perturbações visuais, convulsões, perda de consciência ou coma (IMAMURA et al., 2015). O segundo reúne palpitações, ansiedade, tremor, parestesia, fome e náuseas (IMAMURA et al., 2015).

Outros sintomas em séries relatadas podem consistir em ganho de peso não intencional, pois os pacientes instintivamente podem passar a comer mais



frequentemente para evitar crises hipoglicêmicas (NIKFARJAM et al., 2008; JYOTSNA et al., 2016).

Agravantes como jejum religioso (FOUDA e MALABU, 2008) e atividade física (BOUKHMAN et al., 1998; BONATO et al., 2012) podem fazer-se presentes, embora os sintomas possam surgir sem relação necessária com atividade física ou até mesmo podem ser contínuos, sem relação com a alimentação (BOUKHMAN et al., 1998).

Há diversos relatos de casos de pacientes cujos diagnósticos de insulinoma são postergados por anos, por vezes diagnosticados equivocadamente como epilepsia por conta de sintomas neuropsiquiátricos (mais notadamente convulsões, confusão mental e perturbações visuais), inclusive com história de uso de drogas antiepilépticas e psicotrópicas (BONATO et al., 2012; SERVICE et al., 1991; JYOTSNA et al., 2016; MA et al., 2015; SUZUKI et al., 2015; DING et al., 2010; QUINKLER et al., 2007).

As séries relatadas por Boukhman et al. (1998) mostram atraso diagnóstico em média de 3,8 anos (varia de 1 hora em recém-nascido a 34 anos). As relatadas por Nikfarjam et al. (2008) tiveram atraso diagnóstico em 1 ano e meio (varia de 1 mês a 20 anos). Na série de Jyotsna et al. (2016) o atraso foi na média de 3,9 anos (2 meses a 15 anos).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do insulinoma é fundamentalmente clínico. O diagnóstico clássico do insulinoma, como resultado das observações de Whipple, resume-se ao preenchimento da tríade: (1) hipoglicemia documentada (glicose plasmática < 50 mg/dL), (2) sintomas neuroglicopênicos, e (3) alívio imediato dos sintomas quando da administração de glicose (WHIPPLE e FRANTZ, 1935).



### Jejum supervisionado

Embora de grande importância histórica na medicina desde 1935, quando foi consolidada a tríade de Whipple, a presença dela de modo isolado não satisfaz os critérios atuais para diagnóstico preciso do insulinoma, mas levanta um forte indício de que esse pode ser o diagnóstico (OKABAYASHI et al., 2013).

O jejum supervisionado de 72 horas é considerado padrão-ouro para o diagnóstico bioquímico do insulinoma (OKABAYASHI et al., 2013). Lança-se mão de medidas de níveis séricos de glicose, insulina, peptídeo C, e pró-insulina na vigência dos sintomas hipoglicêmicos, que são observados durante um jejum prolongado supervisionado (OKABAYASHI et al., 2013).

Além disso, inclui-se a dosagem de  $\beta$ -hidroxibutirato/cetonas urinárias (para documentar o jejum) e sulfonilureia (a ausência dela é critério diagnóstico de insulinoma) no plasma (JENSEN, R.T. et al., 2012; GRANBERG, 2015). Também deve ser realizada a pesquisa de anticorpos anti-insulina e antirreceptor de insulina, em que resultados negativos afastam a hipótese de doença autoimune (LUPSA et al., 2009).

O jejum supervisionado tem como principais objetivos documentar a hipoglicemia e apontá-la como causa dos sintomas dos pacientes, ao provar níveis inapropriadamente altos de insulina na vigência de sintomas hipoglicêmicos (HIRSHBERG et al., 2000).

Para sua realização, o paciente deve ser internado em uma instituição, sendo permitido ingerir somente medicações de uso habitual, água, chá preto e café, devendo estar ativo durante a vigília (GRANBERG, 2015). Amostras sanguíneas são coletadas a cada 6 horas e quando existirem sintomas hipoglicêmicos para medida de glicemia e insulina (GRANBERG, 2015).



A partir do momento em que há sintomas de hipoglicemia, também devem ser coletadas amostras de sangue para dosagem de peptídeo C e pró-insulina (GRANBERG, 2015). O teste é, por fim, interrompido ao surgirem sinais e sintomas de neuroglicopenia (HIRSHBERG et al., 2000).

Nesse momento, deve-se proceder à última coleta sanguínea e à administração por via intravenosa 1 mg de glucagon, com verificação de glicemia após 10, 20 e 30 minutos (UEDA et al., 2017). Um aumento de glicemia  $\geq 25$  mg/dL (1,4 mmol/L) é esperado ao fim desse período, no que se refere ao diagnóstico de insulinoma, em virtude do estímulo para mobilização de glicose a partir dos depósitos intra-hepáticos de glicogênio, outrora inibidos pela hiperinsulinemia (UEDA et al., 2017). A realização desse passo extra é capaz de aumentar a especificidade após um jejum de 48 horas (UEDA et al., 2017).

Os valores diagnósticos bioquímicos durante a hipoglicemia de 45 mg/dL no jejum são: (1) insulina imunorreativa  $> 21$  pmol/L (3  $\mu$ UI/mL); (2) peptídeo C  $> 0,6$  ng/mL (0,2 nmol/L); (3) pró-insulina  $> 5$  pmol/L; (4) ausência de sulfonilureia no plasma (VEZZOSI et al., 2007). O valor de  $\beta$ -hidroxibutirato durante hipoglicemia  $< 50$  mg/dL deve ser  $< 2,7$  mmol/L (UEDA et al., 2017).

Níveis séricos de pró-insulina  $> 5$  pmol/L durante hipoglicemia  $< 45$  mg/dL apresentam especificidade e sensibilidade de 100% (VEZZOSI et al., 2007). E níveis de peptídeo C  $> 0,2$  ng/mL abaixo desse mesmo teto hipoglicêmico têm sensibilidade de 100% (VEZZOSI et al., 2007). A acurácia diagnóstica da medida dos níveis séricos de insulina é consideravelmente menor em relação às de próinsulina e de peptídeo C (VEZZOSI et al., 2007).

Faz-se importante ressaltar que nem todos os pacientes com insulinoma atingem níveis glicêmicos tão baixos quanto 45 mg/dL ao fim do jejum (KAO, TAYLOR e SERVICE, 1994). Desse modo, nos pacientes com glicemia entre 2,5 mmol/L (45



mg/dL) e 3,3 mmol/L (60 mg/dL), o critério com maior acurácia é o  $\beta$ -hidroxibutirato (VEZZOSI et al., 2007).

Nesses mesmos pacientes a dosagem de pró-insulina ainda se mostra interessante: ao elevar-se o cut-off para  $> 22$  pmol/L, resulta em sensibilidade de 74% (VEZZOSI et al., 2007). Sua graduação ainda é capaz de descartar todos os casos de insulinoma se  $< 5$  pmol/L (VEZZOSI et al., 2007). Nesses níveis glicêmicos, os valores de insulina e peptídeo C apresentam bastante baixa especificidade (VEZZOSI et al., 2007). Em uma série, Kao, Taylor e Service (1994) revelaram que se a glicemia é de 50 mg/dL (2,8 mmol/L) ou menor, então, pró-insulina, insulina e peptídeo C apresentam a mesma sensibilidade no diagnóstico do insulinoma. Dentre os três, na faixa entre 50 e 60 mg/dL (3,3 mmol/L) a pró-insulina têm mais acurácia diagnóstica, com 90% de sensibilidade *versus* 85% para cada um dos restantes (KAO, TAYLOR e SERVICE, 1994).

Nos últimos anos, há uma tendência a se encurtar a duração do jejum prolongado de 72 horas para 48, no que se observa sensibilidade  $> 95\%$  (HIRSHBERG et al., 2000; GUETTIER et al., 2013). Os únicos pacientes a realizarem jejum  $> 48$  horas no estudo de Hirshberg et al. (2000) o fizeram por apresentar sinais e sintomas de neuroglicopenia muito sutis que passaram despercebidos ao exame. Já havia critérios bioquímicos suficientes para determinar o diagnóstico caso a neuroglicopenia houvesse sido notada em tempo hábil (HIRSHBERG et al., 2000).

#### Diagnóstico diferencial

Aqui destacam-se outras causas de hipoglicemia hiperinsulinêmica:

#### Hipoglicemia factícia

É um distúrbio psiquiátrico caracterizado pela autoadministração velada de insulina exógena ou agentes hipoglicemiantes orais, consistindo na tentativa de ludibriar as equipes médicas assistentes (WAICKUS, DE BUSTROS e SHAKIL, 1999). No



entanto, não se deve desconsiderar a possibilidade de erro na tomada da medicação, especialmente em pacientes idosos, como relatado por Service (1995).

Há relação com depressão, ideação suicida e transtorno de personalidade (WAICKUS, DE BUSTROS e SHAKIL, 1999). É mais comum em indivíduos que têm relação com o campo médico, como profissionais de saúde, uma vez que isso lhes proporciona acesso aos medicamentos de modo mais fácil (AMEH e SPEAK, 2008; ZIEGLER et al., 1987).

Se a causa do evento hipoglicêmico é administração de insulina exógena, um jejum supervisionado demonstra níveis suprimidos de peptídeo C (SERVICE, 1995). Esse elemento torna fácil o diagnóstico diferencial com o insulinoma, que apresenta níveis elevados, pois que envolve produção endógena de insulina (SERVICE, 1995).

A hipoglicemia factícia por ingestão de sulfonilureia é especialmente mais difícil de diagnosticar que a hipoglicemia por administração de insulina, visto que ela estimula a secreção de insulina endógena, de modo que o peptídeo C mostra-se tão elevado quanto a insulina (YATES et al., 2009). Surge daí a necessidade de se dosarem sulfonilureias circulantes no plasma (YATES et al., 2009).

#### Nesidioblastose

Nesidioblastose é uma doença caracteristicamente observada em neonatos, determinada por hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente, e muito rara em adultos (KACZIREK e NIEDERLE, 2004). Na forma do adulto, os sintomas são sobreponíveis aos do insulinoma, podendo ou não ter relação com alimentação e não há formação de lesão em massa no tecido pancreático (HONG, CHOI e LIM, 2008). Logo, no intraoperatório, não há tumor palpável para identificar a lesão, como ocorre no insulinoma (HONG, CHOI e LIM, 2008).



As características histopatológicas da nesidioblastose são células  $\beta$  hipertróficas, contidas de modo localizado em um grupo de ilhotas hiperplásicas (forma focal da doença) ou em todas as ilhotas pancreáticas de determinadas regiões pancreáticas (forma difusa) (KACZIREK e NIEDERLE, 2004). Os casos de nesidioblastose focal relatados em adultos são muito raros (QIN, H. et al., 2015; MCELROY, LOWY e WEIDNER, 2010).

A importância de se distinguir a forma focal da difusa se traduz na abordagem cirúrgica: uma pancreatectomia parcial é curativa para a primeira; enquanto que pancreatectomia subtotal ou total a é para a segunda (OUYANG, DHALL e YU, 2011).

Uma forma interessante de se localizar a doença no pâncreas é através da estimulação arterial com amostra venosa (EAAV), que pode indicar a região pancreática responsável por hiper-reatividade de células  $\beta$ , sugerindo a região pancreática a ser ressecada (KLÖPPEL et al., 2008). Isso tem valor após descarte das hipóteses de insulinoma e hipoglicemia factícia (KLÖPPEL et al., 2008).

Em todo caso, o diagnóstico final definitivo é feito histologicamente sobre a peça cirúrgica, respeitando-se uma série de critérios (KLÖPPEL et al., 2008).

#### Hipoglicemia pós-bypass gástrico

O quadro clínico envolve hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-prandial com sintomas neuroglicopênicos que se iniciam 1 a 3 horas após alimentação (jejum prolongado disparar sintomas é incomum) e os sintomas podem ser iniciados cerca de 3 anos após a cirurgia bariátrica (SPOLVERATO et al., 2015; SHANTAVASINKUL, TORQUATI e CORSINO, 2016).

Se houver apresentação clínica atípica, marcadamente com sintomas em jejum, investigação completa para outras causas de hipoglicemia deve ser realizada, com



rastreio para doenças renais ou hepáticas, insuficiência adrenal, hipoglicemia factícia e insulinoma, elucidando hipoglicemia pós-bariátrica como diagnóstico de exclusão nesses casos (TORQUATI e CORSINO, 2016).

A patogênese não é ainda totalmente elucidada, com algumas hipóteses a serem consideradas, como hipertrofia de ilhotas pancreáticas ou oferta de nutriente inadequada, com esvaziamento gástrico rápido e aumento excessivo de GLP1 em resposta à abrupta elevação da glicemia vigente na reconstrução do novo trânsito intestinal (SPOLVERATO et al., 2015).

O tratamento envolve mudanças na dieta e manejo clínico, podendo, em menos casos, chegar à reversão do *bypass* ou à pancreatectomia, que quando parcial ou subtotal pode ser guiada após EAAV (SPOLVERATO et al., 2015; SHANTAVASINKUL, TORQUATI e CORSINO, 2016).

Síndrome hipoglicêmica pancreatogênica não relacionada a insulinoma (Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome - NIPHS)

Doença muito semelhante à hipoglicemia pós-*bypass* gástrico, tanto no quadro clínico (hipoglicemia pós-prandial sintomática e assintomática no jejum prolongado) quanto na histologia do pâncreas (podendo haver traços de nesidioblastose) (SERVICE et al., 1999; WON et al., 2006).

Deve ser considerada nos casos de hipoglicemia hiperinsulinêmica com investigação negativa de insulinoma na ausência de histórico de cirurgia bariátrica (SERVICE et al., 1999; WON et al., 2006). O tratamento pode ser feito clinicamente, e caso se faça necessário, pode-se recorrer à pancreatectomia parcial ou subtotal guiada por regionalização com EAAV (SERVICE et al., 1999; WON et al., 2006).

Hipoglicemia autoimune



A síndrome da hipoglicemia autoimune (SHA) é uma doença rara, primeiramente descrita em 1970 (UCHIGATA, HIRATA e IWAMOTO, 2009). É a terceira causa de hipoglicemia espontânea no Japão (TAKAYAMA-HASUMI et al., 1990).

Rara em populações não asiáticas, poucos casos foram relatados no Ocidente (LUPSA et al., 2009). É definida como hipoglicemia hiperinsulinêmica caracterizada por autoanticorpos anti-insulina em indivíduos sem história de exposição a insulina exógena (WONG, PRIESTMAN e HOLMES, 2014).

Os sintomas geralmente se iniciam após os 40 anos podendo haver mais marcadamente hipoglicemia pós-prandial, embora também possam ser disparados por jejum ou exercício físico (LUPSA et al., 2009). Há relação com doenças autoimunes reumatológicas e hematológicas, podendo ser induzida por medicações que contenham o grupo sulfidril (LUPSA et al., 2009).

Acredita-se que o mecanismo dessa doença consista na ligação entre autoanticorpos e moléculas de insulina liberadas após estímulo hiperglicêmico, o que as impede de exercerem sua ação (WONG, PRIESTMAN e HOLMES, 2014). Isso mantém um estado hiperglicêmico e consiste, finalmente, em um estímulo excessivo para que mais insulina seja secretada (WONG, PRIESTMAN e HOLMES, 2014).

Com o passar do tempo e a resolução da hiperglicemia, as moléculas de insulina se separam de seus autoanticorpos ligantes, retomando sua atividade hormonal e provocando a hipoglicemia hiperinsulinêmica marcante da doença (WONG, PRIESTMAN e HOLMES, 2014).

A SHA é caracterizada por níveis de insulina extremamente altos, em descompasso com o acréscimo de peptídeo C e pró-insulina (WONG, PRIESTMAN e HOLMES, 2014). O diagnóstico é definitivo com a dosagem positiva de anticorpos anti-insulina durante episódios hipoglicêmicos (WONG, PRIESTMAN e HOLMES, 2014).



Outra forma de hipoglicemia autoimune consiste na resistência insulínica do tipo B (LUPSA et al., 2009). Geralmente essa doença causa hiperglicemia, mas uma pequena parcela de pacientes pode apresentar hipoglicemia, que ocorre caracteristicamente no jejum, embora possa ser de natureza pós-prandial (LUPSA et al., 2009). Nesse caso, os níveis de insulina, pró-insulina e peptídeo C são altos, mas menos marcantes que a da SHA (LUPSA et al., 2009).

A acantose *nigricans* e hiperandrogenismo são comuns e normalmente ausentes na SHA (LUPSA et al., 2009). O diagnóstico é realizado com documentação da presença de autoanticorpos antirreceptor de insulina durante episódio de hiperglicemia ou hipoglicemia (LUPSA et al., 2009). A resistência insulínica do tipo B não é induzida por medicamentos e tem pior resposta terapêutica e pior prognóstico (LUPSA et al., 2009).

#### EXAMES DE IMAGEM

Uma localização correta do insulinoma permite determinar a melhor abordagem cirúrgica (JENSEN, R.T. et al., 2012; TAVCAR et al., 2014), a extensão da doença, e se há focos metastáticos, especialmente no fígado (JENSEN, R.T. et al., 2012). Pode ser realizada pré ou intraoperatoriamente, sendo que a localização préoperatória diminui chances de falha e reoperação (TAVCAR et al., 2014).

A tomografia computadorizada (TC) com contraste do abdome, o ultrassom endoscópico (USE) e a angiografia com estimulação arterial com amostra venosa (EAAV) são os métodos mais utilizados para localizar o insulinoma (JACKSON, 2005). Uma pequena parcela dos tumores não é localizada rotineiramente com métodos convencionais (TAVCAR et al., 2014).

Exames não invasivos



Dentre os exames não invasivos destacam-se o ultrassom de abdome, a TC, a ressonância magnética (RM) e a cintilografia com receptor de somatostatina.

#### Ultrassom de abdome

O ultrassom de abdome é uma técnica não invasiva que tem uma baixa sensibilidade, variando de 9% a 64% (OKABAYASHI et al., 2013). As maiores dificuldades quanto à localização do insulinoma com este método decorrem do pequeno tamanho do tumor, da sobreposição do intestino com gases em seu interior e obesidade (CHATZIOANNOU et al., 2001).

#### Tomografia computadorizada

A TC é um método de primeira linha, não invasivo e não examinador dependente, capaz de visualizar o tumor e sua relação com estruturas adjacentes, especialmente invasão vascular, além da presença de metástases (OKABAYASHI et al., 2013; CHATZIOANNOU et al., 2001).

A sensibilidade outrora inconsistente e baixa da TC convencional girava em torno de 16% a 72% (CHATZIOANNOU et al., 2001), mas progressos técnicos como TC helicoidal (CHATZIOANNOU et al., 2001) e, mais recentemente, a TC multidetector demonstram resultados melhores (OKABAYASHI et al., 2013).

#### Ressonância magnética

A RM é um método não invasivo, rápido, e que facilita a visualização de metástases quando presentes (OKABAYASHI et al., 2013). Os insulinomas geralmente aparecem com hipossinal em T1 e hipersinal em T2 (OKABAYASHI et al., 2013).

#### Cintilografia com receptor de somatostatina

Para realizar a cintilografia com receptor de somatostatina utiliza-se pentetrotide marcado com índio ( $\text{In}^{111}$ ) (CHATZIOANNOU et al., 2001). As imagens são obtidas 4 horas e 24 horas após o paciente ter tomado o análogo do marcador (CHATZIOANNOU et al., 2001).



Esse método possui uma sensibilidade de 60%, que pode variar de acordo com o tipo de receptor que o tumor apresenta e o seu tamanho (CHATZIOANNOU et al., 2001; VAIDAKIS et al., 2010).

#### Exames invasivos

Aqui, destacam-se o USE, o ultrassom intraoperatório (USIO), angiografia, EAAV e amostra venosa portal trans-hepática (AVPT).

#### Ultrassom endoscópico

O USE é um método invasivo, com sensibilidade de 70% a 95%, que depende da localização e do volume do tumor, já que insulinosas na cauda pancreática são mais difíceis de localizar (JENSEN, R.T. et al., 2012; CHATZIOANNOU et al., 2001).

Esse método tem a possibilidade de ajudar na determinação da abordagem cirúrgica, visto que pode demonstrar a distância do tumor em relação ao ducto pancreático (JENSEN, R.T. et al., 2012).

Além disso, com o USE é possível realizar aspiração por agulha fina de lesões suspeitas para citologia e marcação pré-operatória para facilitar o acesso no intraoperatório (TARCHOULI et al., 2015).

#### Ultrassom intraoperatório

O USIO possui uma sensibilidade de 85% a 100%, sendo mais sensível que a palpação isolada (CHATZIOANNOU et al., 2001). Esse método pode detectar insulinosas pequenos bem como sua relação com o tecido adjacente e o ducto pancreático (CHATZIOANNOU et al., 2001) (Figura 1), ajudando a determinar o tipo de abordagem cirúrgica (ZHAO et al., 2011).

Figura 1 – Realização de USIO



Fonte: Taye e Libutti (2015, p. 130)

Seu uso durante a laparoscopia pode compensar a perda da sensibilidade tátil, auxiliando na localização intraoperatória e diminuindo, assim, as chances de se converter o ato cirúrgico laparoscópico em uma laparotomia (ZHAO et al., 2011).

#### Angiografia

A angiografia possui uma sensibilidade de 36% a 91% em localizar os insulinomas (CHATZIOANNOU et al., 2001). São realizados cateterismos seletivos do tronco celíaco e das artérias hepática, esplênica e mesentérica superior (CHATZIOANNOU et al., 2001). O tumor aparece como uma massa com margens bem definidas e hipervascular na fase arterial (CHATZIOANNOU et al., 2001).

#### Estimulação arterial com amostra venosa

A EAAV é realizada junto da angiografia (CHATZIOANNOU et al., 2001), sendo pouco utilizada, porém muito viável no que diz respeito à localização do tumor quando os exames de imagem normalmente utilizados não detectam o insulinoma (TAVCAR et al., 2014).



Esse método é o mais sensível na detecção e localização pré-operatórias do insulinoma (CHATZIOANNOU et al., 2001), porém não deve ser utilizado antes dos métodos convencionais não invasivos (JACKSON, 2005).

Essa técnica é realizada de forma que uma concentração hiperosmolar de cálcio (1 mL de gluconato de cálcio a 10% diluído em 3 mL de soro fisiológico a 0,9%) injetada nas artérias mesentérica superior, esplênica proximal e distal e gastroduodenal cause degranulação das células do tumor e ocorra uma liberação de insulina no sistema porta (JACKSON, 2005; CHATZIOANNOU et al., 2001).

Dessa forma, obtém-se um aumento nos níveis séricos de insulina medidos na veia hepática direita nos tempos 0, 30, 60, 90 e 180 segundos após a injeção de cálcio (JACKSON, 2005; CHATZIOANNOU et al., 2001).

O aumento da concentração de insulina é que vai determinar se o tumor está localizado na cauda ou corpo do pâncreas, na região ântero-superior ou pósteroinferior da cabeça pancreática (OKABAYASHI et al., 2013; MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009). Se ocorrer um aumento na concentração de insulina na artéria hepática, é sinal de possíveis metástases no fígado (OKABAYASHI et al., 2013).

A EAAV depende somente da habilidade de identificar corretamente as artérias que irrigam o pâncreas, tendo uma sensibilidade de 90% (JACKSON, 2005). A hipoglicemia pode ocorrer como complicação a esta técnica, devendo, portanto, a glicose sérica ser medida em intervalos regulares durante o exame (JACKSON, 2005). A infusão de glicose só deve ser feita se a glicose sérica cair abaixo de 40 mg/dL, e com restrição, para o pâncreas sadio não começar a produzir insulina e acarretar um viés (JACKSON, 2005).



Um estudo mostrou que ao se utilizar EAAV combinada com USE pode-se obter uma acurácia de 100% na localização do insulinoma, visto que a sensibilidade de somente EAAV foi de 100% enquanto que a de USE de modo isolado foi de 93% (TAVCAR et al., 2014).

#### Amostra venosa portal trans-hepática

A AVPT constitui numa punção hepática seguida de cateterização de veias tributárias do sistema porta através da veia porta direita (JACKSON, 2005). Amostras sanguíneas são coletadas das veias esplênica, pancreática, duodenopancreática e mesentérica superior (JACKSON, 2005).

Devido ao grande número de complicações, essa técnica só deve ser utilizada se todas as outras técnicas não invasivas e invasivas já tiverem sido utilizadas e sem sucesso na localização do insulinoma (JACKSON, 2005; MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009).

#### ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O único tratamento curativo para o insulinoma é o cirúrgico, sendo considerado padrão-ouro (TAVCAR et al., 2014; DURCZYŃSKI et al., 2015), com 98% de cura (GRANT, 2005). O objetivo primordial da ressecção cirúrgica é o controle da secreção inadequada de insulina através da remoção do insulinoma (DOI, 2015) (Figura 2).

O uso de medicações pode ser necessário anteriormente à cirurgia em casos de insulinoma recorrente, ou de insulinomas malignos ressecáveis (JENSEN, R.T. et al., 2012). Em casos irressecáveis de doença metastática ou em pacientes não elegíveis a cirurgia ou que não desejam se submeter a ela o tratamento clínico é empregado. (GRANT, 2005).



Caso ele não seja efetivo, podem ser utilizados métodos alternativos à cirurgia que, embora invasivos, são menos agressivos que a abordagem cirúrgica (GRANT, 2005).

Figura 2 – Visão do insulinoma no intraoperatório



Fonte: Taye e Libutti (2015, p. 130)

#### Tratamento clínico

São utilizados diazóxido, análogos de somatostatina e inibidores de proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) juntamente a refeições pequenas e em maior frequência (JENSEN, R.T. et al., 2012) para prevenir períodos prolongados de jejum (MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009).

#### Diazóxido

O diazóxido é a primeira droga a ser escolhida (MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009). É um agente anti-hipertensivo com efeitos hiperglicemiantes (MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009) que consegue controlar cerca de metade dos sintomas (ITO, LEE e JENSEN, 2016), e cujos efeitos adversos incluem piora do edema, ganho de peso, hirsutismo e náuseas (MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009).



Esse medicamento estimula os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009), abrindo os canais de potássio adenosina trifosfato (ATP) dependentes (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016), inibindo, assim, a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas (MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009).

Também inibem a adenosina monofosfato cíclico (AMPc), o que resulta no aumento da glicogenólise, garantindo, assim, um efeito hiperglicêmico (MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009).

As doses iniciais são de 150-200 mg dadas em 2-3 tomadas por dia (MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009), até 600-800 mg/dia (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016). Se o tratamento não surtir efeito em até 2-3 semanas, o diazóxido deve ser descontinuado (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016).

#### Análogos de somatostatina

Análogos de somatostatina são a segunda linha de tratamento, quando o diazóxido não for utilizável (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016). Porém, devido a seu efeito antiproliferativo e antineoplásico, são utilizados com melhores resultados nos insulinomas malignos (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016).

Esses medicamentos são usados devido a seu efeito mais potente em relação à somatostatina, hormônio que inibe a secreção dos hormônios que atuam no trato digestivo, e sua meia-vida mais longa (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016). Eles atuam ativando os receptores de somatostatina (SST; principalmente o subtipo SST2), inibindo a secreção de insulina (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016).

As doses iniciais são de 100-600  $\mu$ g/dia de octreotide de ação rápida via subcutânea durante 2 semanas (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016). Uma dose de octreotide de ação longa é dada (iniciando com 100-200  $\mu$ g), seguida de mais duas semanas de octreotide de ação rápida (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016).



Após se alcançar o controle glicêmico, há duas opções de seguimento: lanreotide 30 mg via intramuscular a cada 2 semanas; ou octreotide 20-30 mg via intramuscular associado a lanreotide 60-120 mg via subcutânea 1 vez ao mês (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016).

O octreotide pode piorar a hipoglicemia em alguns pacientes devido a sua capacidade de diminuir os níveis de glucagon e hormônio do crescimento (MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009). Alguns efeitos adversos como náusea, desconforto abdominal, diarreia, flatulência e esteatorreia podem ocorrer (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016). O uso prolongado de análogos de somatostatina é limitado devido ao desenvolvimento de taquifilaxia (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016).

Inibidores de proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)

Os inibidores de mTOR atuam no bloqueio da proteína intracelular mTOR quinase (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016), componente da resposta celular aos nutrientes e regulação do crescimento (KULKE, BERGLAND e YAO, 2009), e sobrevivência celular (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016), levando a uma diminuição do tamanho do TNE (KULKE, BERGLAND e YAO, 2009).

O everolimus pode reduzir a produção e secreção de insulina através da inibição de mTOR dos receptores de insulina, e pode aumentar a resistência periférica à insulina por meio de *downregulation* do transportador de glicose subtipo 1 (GLUT1) (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016).

A dose usual do everolimus é de 10 mg/dia, e seus efeitos começam a surgir com 2 semanas (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016). Os efeitos adversos incluem estomatite, *rash* cutâneo, aftas, diarreia, fadiga, infecções de vias aéreas superiores, até neutropenia e anemia (MATEJ, BUJWID e WROŃSKI, 2016).



### Tratamento cirúrgico

Dois tipos de cirurgia podem ser utilizados para ressecção do tumor, a depender do seu tamanho, localização e sua relação com o ducto pancreático, vasos sanguíneos e órgãos adjacentes: enucleação ou ressecção pancreática (TAVCAR et al., 2014).

A enucleação deve ser realizada sempre que possível, especialmente quando o tumor for  $\leq 2$  cm a uma distância  $> 3$  mm do ducto pancreático (TAVCAR et al., 2014; DOI, 2015), sendo comum sangramento durante sua realização (FERNANDEZ RANVIER, SHOUHED e INABNET, 2016) (Figura 3). Insulinomas próximos ao ducto pancreático ou  $> 2$  cm podem precisar de uma duodenopancreatectomia ou pancreatectomia distal (TAVCAR et al., 2014).

Para a prevenção de recorrência é necessário que se retire toda a cápsula do tumor (MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009). O sucesso cirúrgico se dá com a ausência de hipoglicemia, histologia confirmatória da peça cirúrgica e teste de tolerância à glicose normal (ROTHMUND et al., 1990).

Figura 3 – Retirada de insulinoma por enucleação



Fonte: Taye e Libutti (2015, p. 131)

Em insulinomas esporádicos, o tratamento padrão deve incluir exploração pancreática através da palpação do pâncreas aliada ao USIO, que devem ser realizados imediatamente após a abertura da cavidade abdominal (JENSEN, R.T. et al., 2012; DOI, 2015).

Esplenopancreatectomia distal às cegas pode levar à falha na cura do insulinoma e a complicações no pós-operatório (TAVCAR et al., 2014). As complicações mais comuns decorrentes das pancreatectomias são fístula pancreática, pancreatite, pseudocisto pancreático, abscesso intra-abdominal e desenvolvimento de diabetes (TSANG, LANG e SHEK, 2016; QIN, S.Y., LU e JIANG, 2014).

A colocação de um dreno na cavidade abdominal após a ressecção do tumor permite o diagnóstico precoce da fístula pancreática (DURCZYŃSKI et al., 2015). Esse dreno é removido assim que o paciente tolerar a dieta e sua drenagem for mínima, geralmente em torno do 7º dia pós-operatório (MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009).

Para diminuir o risco de fístulas, técnicas como a sutura do parênquima pancreático ou pancreatojejunoanastomose em Y de *Roux*, quando possibilidade de lesão intraoperatória do ducto pancreático, são adotadas (DURCZYŃSKI et al., 2015).



A ressecção pancreática via laparoscopia aparece como uma opção para pacientes com insulínoma associados ou não a NEM1, tendo como vantagens um menor tempo de hospitalização e menor perda sanguínea (LOPEZ et al., 2016).

Segundo Zhao et al. (2011), a abordagem laparoscópica é factível quando a lesão se encontra no corpo ou na cauda do pâncreas, porém sua maior desvantagem é a perda da sensibilidade tátil – daí a importância do ultrassom laparoscópico.

Nesse estudo, dentre 46 pacientes que foram submetidos à laparoscopia para tratar o insulínoma, 7 (15,22%) tiveram suas cirurgias convertidas em laparotomia devido à não localização do tumor durante a exploração cirúrgica (ZHAO et al., 2011).

#### Tratamento invasivo não cirúrgico

Nos pacientes não elegíveis a cirurgia ou que a recusam, as terapias ablativas via endoscópica ou percutânea têm sido bem-sucedidas no tratamento dos insulínomas, visto que a realização do procedimento endoscópico independe da idade do paciente e do tamanho do tumor (JENSEN, R.T. et al., 2012; QIN, S.Y., LU e JIANG, 2014).

O etanol é um agente ablativo com ação rápida e bom custo-benefício (QIN, S.Y., LU e JIANG, 2014). Um estudo realizado com 4 pacientes submetidos a ablação por etanol guiada por USE demonstrou ausência de complicações pós-operatórias, menor tempo de internação e ausência de hipoglicemia no seguimento desses pacientes, indicando a efetividade e segurança do procedimento (QIN, S.Y., LU e JIANG, 2014).

O uso da ablação por etanol pode levar a uma pancreatite aguda, além da possibilidade de recorrência ou o risco de progressão do tumor (FERNANDEZ RANVIER, SHOUHED e INABNET, 2016). Um tumor muito pequeno ou perto de

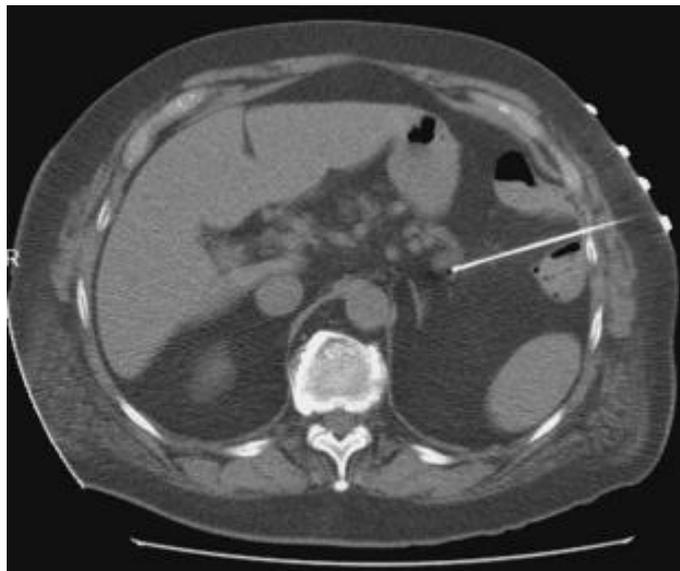


vasos sanguíneos tem um risco grande de sangramento, podendo ser necessária a realização de um procedimento cirúrgico (QIN, S.Y., LU e JIANG, 2014).

A ablação por radiofrequência percutânea pode ser realizada através de exames de imagem como TC (LIMMER et al., 2009) ou ultrassonografia endoscópica (FERNANDEZ RANVIER, SHOUHED e INABNET, 2016), tendo efeitos adversos que incluem pancreatite termoinduzida e lesões nas estruturas adjacentes ao tumor (FERNANDEZ RANVIER, SHOUHED e INABNET, 2016) (Figura 4).

Outra opção em alternativa à técnica cirúrgica é a embolização arterial, que é realizada utilizando o fluxo sanguíneo para direcionar partículas exclusivamente para dentro do tumor (OKABAYASHI et al., 2013; MOORE et al., 1982).

Figura 4 – Ablação por radiofrequência guiada por TC



A imagem mostra a agulha utilizada para o procedimento via percutânea. Fonte: Limmer et al. (2009, p. 1099)

#### INSULINOMA MALIGNO

O insulínoma maligno ocorre em 5,8% a 14% dos casos de aparecimento do tumor (SERVICE et al., 1991; QUEIROZ ALMEIDA et al., 2006). Aqui se podem observar calcificações discretas e nodulares, quando elas ocorrem (OKABAYASHI et al., 2013).



Um insulinoma maligno precisa mostrar invasão local ou à distância, em linfonodos regionais ou no fígado (MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009), sendo esses os principais locais metastáticos ou de recorrência do tumor (OKABAYASHI et al., 2013). Isso é devido à falta de características morfológicas, bioquímicas ou genéticas específicas que diferenciam os insulinomas benignos dos malignos (HIRSHBERG et al., 2005).

Na sua suspeita ou na recorrência do tumor, uma ressecção cirúrgica radical deve ser considerada (DOI, 2015), especialmente na ocorrência de múltiplas lesões, não capsuladas, > 4 cm, que envolvam ou estejam perto do ducto pancreático principal (OKABAYASHI et al., 2013). Normalmente a linfadenectomia não é realizada (OKABAYASHI et al., 2013).

A exemplo dos insulinomas benignos, a cirurgia também é o tratamento de escolha para os malignos quando as metástases são ressecáveis (BOZKIRLI et al., 2013). O tratamento clínico deve ser empregado nos tumores irressecáveis e conta com a mesma gama de medicações previamente citadas (BOZKIRLI et al., 2013), com a ressalva dos análogos de somatostatina, que podem piorar o quadro do insulinoma maligno por suprimir o glucagon e o hormônio do crescimento (HIRSHBERG et al., 2005).

Nos casos de insulinoma maligno, o tratamento cirúrgico agressivo deve ser empregado nas metástases ressecáveis, que pode abranger a ressecção cirúrgica da lesão primária, ressecção de metástases hepáticas e linfadenectomia (ZHAO et al., 2011).

Nas metástases irressecáveis, a ressecção paliativa do tumor ajuda a aliviar sintomas e pode prolongar a sobrevida (ZHAO et al., 2011).



Quimioembolização ou ablação por radiofrequência são alternativas mais conservadoras que também podem ser empregadas (ZHAO et al., 2011).

O uso de cirurgia citorrredutora pode ser útil no alívio dos sintomas (MATHUR, GORDEN e LIBUTTI, 2009; ZHAO et al., 2011), assim como a embolização seletiva combinada com quimioterapia intra-arterial, sendo as duas últimas capazes, também, de reduzir metástases hepáticas (OKABAYASHI et al., 2013).

A existência de metástases à distância e a progressão do tumor são indicações de quimioterapia, mais comumente realizada com estreptozotocina e 5-fluorouracil (DURCZYŃSKI et al., 2015).

#### ESTADIAMENTO

Existem dois sistemas de estadiamento para os TNE malignos do pâncreas. Aqui evidenciam-se os estadiamentos propostos pela *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) e pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Anexo A).

Ambos seguem o estadiamento TNM. Embora os dois sejam validados, estudos apontam que os critérios da ENETS aparentam ter maior acurácia em prever sobrevida (YANG et al., 2015; CHENG et al., 2016).

#### PROGNÓSTICO, RECORRÊNCIA E SOBREVIDA

Um dos maiores estudos de insulínoma é um coorte retrospectivo de Service et al. (1991), que incluiu 224 pacientes com insulínoma. A partir dele, infere-se que o prognóstico do insulínoma benigno é excelente, atingindo uma sobrevida global em 10 anos de 91% (com a manutenção de uma expectativa de vida normal) (SERVICE et al., 1991).

Esse é um contraponto em comparação ao insulínoma maligno, que apresenta 29% de sobrevida em 10 anos (SERVICE et al., 1991). Em geral, os preditores



independentes de mau prognóstico foram idade avançada, malignidade, e pacientes diagnosticados no período precoce dos 60 anos que o estudo abrangeu (SERVICE et al., 1991).

A recorrência do insulinoma pode surgir entre 4 e 18,5 anos após o tratamento cirúrgico (SERVICE et al., 1991). A incidência cumulativa de recorrência é de 6% em 10 anos e de 8% em 20 anos, sendo ela muito mais comum quando o insulinoma é associado à NEM1 (20% em 10 e 20 anos associada a NEM1 e 5% e 7%, respectivamente, quando não associada) (SERVICE et al., 1991).

Varma et al. (2011), em uma série menor, reuniram 40 pacientes com insulinoma submetidos a operação e demonstraram que a presença de metástases à distância foi o único fator preditivo independente de sobrevida baixa. A sobrevida global em 5 anos foi de 89% e em 10 anos de 86,5% (VARMA et al., 2011). A sobrevida doença-específica em 5 anos foi de 96,8% (VARMA et al., 2011).

A sobrevida livre de doença em 10 anos e a sobrevida doença-específica em 10 anos nos 61 pacientes com insulinoma de Nikfarjam et al. (2008), foi de 100% e 90%, respectivamente. Metástases linfonodais, invasão linfovascular e a presença de NEM1 foram os fatores que mais impactaram negativamente a sobrevida livre de doença, sendo a invasão linfovascular o único fator preditivo independente de mau prognóstico (NIK FARJAM et al., 2008).

## DISCUSSÃO

O atraso diagnóstico é uma constante nos trabalhos na literatura médica, muitos deles por confusão com um quadro clínico neurológico ou psiquiátrico. É incrível que algo aparentemente simples como episódios recorrentes hipoglicêmicos possam levar anos a serem diagnosticados. A miríade de sinais e sintomas



inespecíficos causados pela hipoglicemia pode dificultar o raciocínio clínico do médico, devendo este estar sempre atento a essa possibilidade.

O diagnóstico é feito clínica e laboratorialmente, devendo-se ter atenção aos diagnósticos diferenciais. O jejum de 48 horas proporciona tempo suficiente para a feitura do diagnóstico com os avançados métodos laboratoriais disponíveis.

Discute-se, inclusive, que um atraso maior na duração do jejum (além de 48 horas) pode aumentar o número de falso-positivos, diminuindo a especificidade do teste (UEDA et al., 2017). No entanto, é sensato estender a duração para 72 horas apenas nos seletos pacientes que não apresentam sintomas nas primeiras 48.

Deve-se ter atenção especial com relação ao diagnóstico diferencial com hipoglicemia factícia (HIRSHBERG et al., 2000). Nesidioblastose no adulto é muito mais rara que o insulinoma (BOUKHMAN et al., 1998; HIRSHBERG et al., 2002), o que é reforçado pelo baixo número de relatos de casos publicados acometendo adultos: existem apenas 135 na base de dados utilizada neste trabalho.

A localização pré-operatória do insulinoma já foi negligenciada em tempos passados (HASHIMOTO e WALSH, 1999; BÖTTGER e JUNGINGER, 1993), em virtude da localização durante o ato cirúrgico poder alcançar até 100% desses tumores pela combinação de palpação direta do pâncreas com USIO, sendo o USIO decisivo em alguns casos (MACHADO et al., 1998; RAVI e BRITTON, 2007).

Embora a localização pré-operatória não seja absolutamente mandatória para a localização de um insulinoma, ela tem papel protagonista na tomada de decisão cirúrgica, pois é capaz de determinar presença de metástases; facilita a localização intraoperatória; diminui a duração da cirurgia, a morbidade, a necessidade de reoperação, garantindo maiores chances de sucesso (ROSTAMBEIGI e THOMPSON, 2009).



Vale destacar ainda que a localização pré-operatória passou a ter ainda mais destaque com o conhecimento dos diagnósticos diferenciais como NIPHS, hipoglicemia pós-bariátrica e hipoglicemia factícia; além de casos de insulinooma múltiplo. Ademais, a tendência atual é a de colher o máximo possível de informações antes de se realizar condutas invasivas.

O emprego do USE e os avanços dos aparelhos de TC observados nas últimas décadas tornou a investigação pré-operatória menos invasiva (que depende menos de angiografia) e mais eficaz (NIK FARJAM et al., 2008).

TC, RM e USE combinados chegam a ter sensibilidade de 95 a 96% (NIK FARJAM et al., 2008; JYOTSNA et al., 2016) e há cenários em que TC e RM são complementares entre si, um detectando tumores que outro não o fez (JYOTSNA et al., 2016).

A pancreatectomia distal às cegas nos pacientes com diagnóstico bioquímico de insulinooma não é recomendada, pois pode consistir num procedimento desnecessário ao tratamento e iatrogênico, como nos casos em que o diagnóstico correto é hipoglicemia factícia ou em que o insulinooma reside na cabeça pancreática (HIRSHBERG et al., 2002).

Quanto ao prognóstico, é bem documentado que o preditor independente de mau prognóstico dos insulinomas é a ocorrência de metástases à distância.

Embora a terapia multimodal seja capaz de prolongar a sobrevida e melhorar qualidade de vida nos tumores malignos em pacientes com metástase hepática (mesmo que extensa) (HAGEL et al., 2011; BÉGU-LE CORROLLER et al., 2008; STARKE et al., 2005), há ainda a possibilidade de a própria biologia molecular única de cada tumor maligno ser o fator responsável preponderante pela resposta



a essa terapia, o que explica as apresentações clínicas que diferem do comum na série de casos de Hirshberg et al. (2005).

Nessa série um seleto grupo de pacientes com insulinomas metastáticos obteve uma sobrevida muito mais prolongada que o habitual; ao passo que outro grupo com o mesmo diagnóstico obteve a sobrevida curta esperada a despeito do emprego da terapia (HIRSHBERG et al., 2005). Diante disso, o manejo cirúrgico inicial e, em segundo lugar, a biologia própria do tumor parecem ter papel preponderante na obtenção de sobrevida prolongada nos insulinomas malignos (HIRSHBERG et al., 2005).

Ademais, o diazóxido e a embolização oferecem os melhores resultados na malignidade após manejo cirúrgico (HIRSHBERG et al., 2005). Ficam em segundo plano as outras formas de terapia, devendo ser empregadas em casos específicos que não respondem aos tratamentos iniciais (HIRSHBERG et al., 2005).

De modo geral, a terapia multimodal nos tumores malignos almeja controlar sintomas – não há expectativa de melhorar sobrevida a longo prazo (HIRSHBERG et al., 2005).

## CONCLUSÃO

O insulinoma é um tumor raro, geralmente solitário, pequeno e de caráter predominantemente benigno. É curável na grande maioria dos casos e conta com um grande espectro de sinais e sintomas inespecíficos que tornam o diagnóstico uma tarefa complicada.

O jejum supervisionado positivo de 48 horas é condição essencial para investigação pré-operatória do insulinoma e deve sempre precedê-la, de modo que



não se recorrem aos métodos de localização pré-operatórios nos pacientes que não foram submetidos ao jejum.

O tratamento é primordialmente cirúrgico e só não é 100% curativo por causa da pequena parcela de tumores malignos. Os manejos clínicos e o emprego de procedimentos invasivos não cirúrgicos são restritos a pacientes não elegíveis a cirurgia, que não a desejam, ou que não obtiveram resposta adequada à cirurgia, sejam os tumores benignos ou malignos.

Os métodos de localização pré-operatória devem ser feitos de modo sucessivo conforme necessário e os menos invasivos demonstram ser a melhor alternativa: a maioria dos tumores é localizada com TC, RM e USE em combinação.

Não há necessidade de progredir além desses três exames pré-operatórios, pois dois deles (TC e RM) são ainda capazes de avaliar metástases e oferecer estudo anatômico prévio à cirurgia. A alta sensibilidade do USE permite detectar tumores que esses outros exames eventualmente não o fazem.

Além disso, a sensibilidade de inspeção direta do pâncreas, palpação bidigital e USIO no ato cirúrgico é de virtualmente 100%, isto é, dificilmente há necessidade de reabordagem cirúrgica num improvável cenário em que a localização pré-operatória através desses três exames e a localização intraoperatória não identificam um insulinoma.

Nesse cenário improvável em que o insulinoma não é detectado de modo pré ou intraoperatórios, o ato cirúrgico deve ser interrompido, e EAAV deve ser realizada posteriormente para guiar a ressecção pancreática em reabordagem cirúrgica.

No entanto, localização pré-operatória concluída com sucesso não exclui a necessidade de avaliação intraoperatória, pois no momento da cirurgia o método



de imagem usado previamente pode não haver detectado um insulinoma adicional, por exemplo, podendo ele passar despercebido.

A presença de metástase é o fator mais impactante de forma negativa na sobrevida dos insulinomas. Todavia, embora seja a regra, nem sempre as metástases hepáticas e linfonodais conferem sobrevida curta.

A terapia multimodal na malignidade, embora de eficácia reduzida na sobrevida a longo prazo, deve ser empregada após manejos cirúrgico e clínico sem sucesso, pois pode ser capaz de prolongá-la, mesmo que a curto prazo. Nos casos em que a terapia eventualmente não melhore a sobrevida, o alívio dos sintomas garante uma melhor qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

AMEH, V.; SPEAK, N. Factitious hypoglycaemia in a nondiabetic patient. **Eur J Emerg Med.**, v. 15, n. 1, p. 59-60, Feb. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180671>>

BÉGU-LE CORROLLER, A. et al. Aggressive multimodal therapy of sporadic malignant insulinoma can improve survival: a retrospective 35-year study of 12 patients. **Diabetes Metab.**, v. 34, n. 4, p. 343-348, Sep. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18556231>>

BONATO, F.T. et al. Surgical treatment of pancreatic insulinomas. **Arq Bras Cir Dig.**, v. 25, n. 2, p. 101-104, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23381752>>



BÖTTGER, T.C.; JUNGINGER, T. Is preoperative radiographic localization of islet cell tumors in patients with insulinoma necessary? **World J Surg.**, v. 17, n. 4, p. 427-432, 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8362525>>

BOUKHMAN, M.P. et al. Insulinoma--experience from 1950 to 1995. **West J Med.**, v. 169, n. 2, p. 98-104, Aug. 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1305178/>>

BOZKIRLI, E. et al. A Case of Inoperable Malignant Insulinoma with Resistant Hypoglycemia Who Experienced the Most Significant Clinical Improvement with Everolimus. **Case Rep Endocrinol.**, v. 2013, May 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664472/>>

BUCHANAN, K.D. et al. Neuroendocrine Tumors. A European View. **Am J Med.**, v. 81, n. 6B, p. 14-22, Dec. 1986. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2879446>>

CHATZIOANNOU, A. et al. Imaging and localization of pancreatic insulinomas. **Clin Imaging.**, v. 25, n. 4, p. 275-283, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11566091>>

CHENG, Y. et al. Analysis of 100 consecutive cases of resectable pancreatic neuroendocrine neoplasms: clinicopathological characteristics and long-term outcomes. **Front Med.**, v. 10,



n. 4, p. 444-450, Dec. 2016. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27757796>>

CHHAOUI, M. et al. Epidemiology of insulinoma in Tunisia. **Endocrine**, v. 40, n. 2, p.320-321, Oct. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21688180>>

DE HERDER, W.W. et al. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.**, v. 30, n. 1, p. 3-17, Jan. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26971840>>

DING, Y. et al. Neuropsychiatric Profiles of Patients with Insulinomas. **Eur Neurol.**, v. 63, n. 1, p. 48-51, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20029216>>

DOI, R. Determinants of surgical resection for pancreatic neuroendocrine tumors. **J Hepatobiliary Pancreat Sci.**, v. 22, n. 8, p. 610-617, Aug. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25773163>>

DURCZYŃSKI, A. et al. Insulinoma – rare, but important clinical problem. Analysis of a series of 530 patients who underwent surgical treatment for the pancreatic tumor. **Pol Przegl Chir.**, v. 86, n. 11, p. 505-510, Feb. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25719281>>

FERNANDEZ RANVIER, G.G.; SHOUHED, D.; INABNET, W.B. Minimally Invasive Techniques for Resection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. **Surg Oncol Clin N Am.**,



v. 25, n. 1, p. 195-215, Jan. 2016. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26610782>>

FOUDA, M.A.; MALABU, U.H. Insulinoma in Saudi Arabia: A Twenty-Year Hospital Study. **Med J Malaysia**, v. 63, n. 1, p. 55-57, Mar. 2008. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18935735>>

FU, Z.; GILBERT, E.R.; LIU, D. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. **Curr Diabetes Rev.**, v. 9, n. 1, p. 2553, Jan. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3934755/>>

GRANBERG, D. Biochemical Testing in Patients with Neuroendocrine Tumors. **Front Horm Res.**, v. 44, p. 24-39, 2015. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26303702>>

GRANT, C.S. Insulinoma. **Best Pract Res Clin Gastroenterol.**, v. 19, n. 5, p. 783-798, Oct. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16253900>> GUETTIER, J.M. et al. The Role of Proinsulin and Insulin in the Diagnosis of Insulinoma: A Critical Evaluation of the Endocrine Society Clinical Practice Guideline.

**J Clin Endocrinol Metab.**, v. 98, n. 12, p. 4752-4758, Dec. 2013. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3849676/>>



HAGEL, A.F. et al. Metastatic insulinoma – prolonged survival after multimodal approach. **Med Sci Monit.**, v. 17, n. 8, p. 103-107, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539604/>>

HALFDANARSON, T.R. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recente trend toward improved survival. **Ann Oncol.**, v. 19, n. 10, p. 1727-1733, Oct. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735065/>>

HASHIMOTO, L.A.; WALSH, R.M. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. **J Am Coll Surg.**, v. 189, n. 4, p. 368-373, Oct. 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509462>>

HIRSHBERG, B. et al. Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. **Cancer.**, v. 104, n. 2, p. 264-272, July 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4136659/>>

HIRSHBERG, B. et al. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure. **J Am Coll Surg.**, v. 194, n. 6, p. 761-764, June 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081066>>

HIRSHBERG, B. et al. Forty-Eight-Hour Fast: The Diagnostic Test for Insulinoma. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 85, n. 9, p. 3222-3226, Sep. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999812>>



HONG, R.; CHOI, D.Y.; LIM, S.C. Hyperinsulinemic hypoglycemia due to diffuse nesidioblastosis in adults: A case report. **World J Gastroenterol.**, v. 14, n. 1, p. 140142, Jan. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2673380/>>

IMAMURA, M. et al. Diagnosis of functioning pancreaticoduodenal neuroendocrine tumors. **J Hepatobiliary Pancreat Sci.**, v. 22, n. 8, p. 602-609, Aug. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624017>>

ITO, T.; IGARASHI, H.; JENSEN, R.T. Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. **Best Pract Res Clin Gastroenterol.**, v. 26, n. 6, p. 737-753, Dec. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3627221/>>

ITO, T.; LEE, L.; JENSEN, R.T. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. **Expert Opin Pharmacother.**, v. 17, n. 16, p. 2191-2205, Nov. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27635672>>

JACKSON, J.E. Angiography and arterial stimulation venous sampling in the localization of pancreatic neuroendocrine tumours. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.**, v. 19, n. 2, p. 229-239, June 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15763697>>

JENSEN, R.T. et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes.



**Neuroendocrinology**, v. 95, n. 2, p. 98-119, Feb. 2012. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701449/>>

JENSEN, M.V. et al. Metabolic cycling in control of glucose-stimulated insulin secretion. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, v. 295, n. 6, p. 1287-1297, Dec. 2008. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2603555/>>

JYOTSNA, V.P. et al. Evolving management of insulinoma: Experience at a tertiary care centre. **Indian J Med Res.**, v. 144, n. 5, p. 771-777, Nov. 2016. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28361831>>

KACZIREK, K.; NIEDERLE, B. Nesidioblastosis An Old Term and a New Understanding. **World J Surg.**, v. 28, n. 12, p. 1227-1230, Dec. 2004. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517495>>

KAO, P.C.; TAYLOR, R.L.; SERVICE, F.J. Proinsulin by Immunochemiluminometric Assay for the Diagnosis of Insulinoma. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 78, n. 5, p. 1048-1051, May 1994. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8175958>>

KLÖPPEL, G. et al. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? **Hum Pathol.**, v. 39, n. 1, p. 3-8, Jan. 2008. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18070631>>



KULKE, M.H.; BERGSLAND, E.K.; YAO, J.C. Glycemic Control in Patients with Insulinoma Treated with Everolimus. **N Engl J Med.**, v. 360, n. 2, p. 195-197, Jan. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19129539>>

LIMMER, S. et al. Radiofrequency ablation of solitary pancreatic insulinoma in a patient with episodes of severe hypoglycemia. **Eur J of Gastroenterol Hepatol.**, v. 21, n. 9, p. 1097-1101, Sep. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19685572>>

LOPEZ, C.L. et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreatic Surgery in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. **World J Surg.**, v. 40, n. 7, p. 1729-1736, July 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26956903>>

LUPSA, B.C. et al. Autoimmune Forms of Hypoglycemia. **Medicine (Baltimore)**, v. 8, n. 3, p. 141-153, May 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440117>>

MA, H. et al. Pancreatic Insulinoma Misdiagnosed as Epilepsy for Eight Years: A Case Report and Literature Review. **Intern Med.**, v. 54, n. 12, p. 1519-1522, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26267909>>

MACHADO, M.C.C. et al. Tratamento cirúrgico dos insulinomas - Estudo de 59 casos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.44, n. 2, p. 159-166, 1998. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010442301998000200018](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442301998000200018)>



MATEJ, A.; BUJWID, H.; WRÓŃSKI, J. Glycemic control in patients with insulinoma. **Hormones (Athens)**, v. 15, n. 4, p. 489-499, Oct. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28222404>>

MATHUR, A.; GORDEN, P.; LIBUTTI, S.K. Insulinoma. **Surg Clin North Am.**, v. 89, n. 5, p. 1105-1121, Oct. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3470467/>>

MCELROY, M.K.; LOWY, A.M.; WEIDNER, N. Case report: focal nesidioblastosis ("nesidioblastoma") in an adult. **Hum Pathol.**, v. 41, n. 3, p. 447-451, Mar. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004945>>

MEHRABI, A. et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. **Pancreas**, v. 43, n. 5, p. 675-686, July 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24921202>>

MOORE, T.J. et al. Successful arterial embolization of an insulinoma. **JAMA.**, v. 248, n. 11, p. 1353-1355, Sep. 1982. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6287050>>

NIKFARJAM, M. et al. Improved Contemporary Surgical Management of Insulinomas: A 25-year Experience at the Massachusetts General Hospital. **Ann Surg.**, v. 247, n. 1, p. 165-172, Jan. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3806046/>>



OKABAYASHI, T. et al. Diagnosis and management of insulinoma. **World J Gastroenterol.**, v. 19, n. 6, p. 829-837, Feb. 2013. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574879/>>

OUYANG, D.; DHALL, D.; YU, R. Pathologic pancreatic endocrine cell hyperplasia. **World J Gastroenterol.**, v. 17, n. 2, p. 137-143, Jan. 2011. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020366/>>

QIN, H. et al. A rare case of focal nesidioblastosis causing adult-onset hypoglycemia.

**Exp Ther Med.**, v. 10, n. 2, p. 723-726, Aug. 2015. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509064/>>

QIN, S.Y.; LU, X.P.; JIANG, H.X. EUS-Guided Ethanol Ablation of Insulinomas. Case series and literature review. **Medicine (Baltimore).**, v. 93, n. 14, p. 85, Sep. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616284/>>

QUEIROZ ALMEIDA, M. et al. Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia: diagnostic strategies, predictive features of malignancy and long-term survival. **J Endocrinol Invest.**, v. 29, n. 8, p. 679-687, Sep. 2006. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17033255>>



QUINKLER, M. et al. Assessment of Suspected insulinoma by 48-hour Fasting Test: A Retrospective Monocentric Study of 23 Cases. **Horm Metab Res.**, v. 39, n. 7, p. 507-510, July 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17611903>>

RAVI, K.; BRITTON, B.J. Surgical Approach to Insulinomas: Are Pre-Operative Localisation Tests Necessary? **Ann R Coll Surg Engl.**, v. 89, n. 3, p. 212-217, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1964736/>>

ROSTAMBEIGI, N.; THOMPSON, G.B. What should be done in an operating room when an insulinoma cannot be found? **Clin Endocrinol (Oxf).**, v. 70, n. 4, p. 512-515, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19170712>>

ROTHMUND, M. et al. Surgery for Benign Insulinoma: An International Review. **World J Surg.**, v. 14, n. 3, p. 393-398, 1990. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1973323>>

SERVICE, F.J. Hypoglycemic disorders. **N Engl J Med.**, v. 332, n. 17, p. 1144-1152, Apr. 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7700289>>

SERVICE, F.J. et al. Functioning Insulinoma – Incidence, Recurrence, and LongTerm Survival of Patients: a 60-Year Study. **Mayo Clin Proc.**, v. 66, n. 7, p. 711-719, July 1991. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1677058>>



SERVICE, F.J. et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 84, n. 5, p. 1582-1589, May 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10323384>>

SHANTAVASINKUL, P.C.; TORQUATI, A.; CORSINO, L. Post-gastric bypass hypoglycaemia: a review. **Clin Endocrinol (Oxf)**., v. 85, n. 1, p. 3-9, July 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840207>>

SOGA, J.; YAKUWA, Y. Pancreatic endocrinomas: A statistical analysis of 1,857 cases. **J Hep Bil Pancr Surg.**, v. 1, n. 5, p. 522-529, 1994. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/BF01211914/full>>

SPOLVERATO, G. et al. Total Pancreatectomy for the Management of Refractory Post-Gastric Bypass Hypoglycemia. **Dig Dis Sci.**, v. 60, n. 5, p. 1505-1509, May 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25344909>>

STARKE, A. et al. Malignant metastatic insulinoma-postoperative treatment and follow-up. **World J Surg.**, v. 29, n. 6, p. 789-793, June 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/15880279/>>

SUZUKI, K. et al. Insulinoma Masquerading as Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder. Case series and Literature Review. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 25, p. 1-6, June 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504631/>>



TAKAYAMA-HASUMI, S. et al. Insulin autoimmune syndrome is the third leading cause of spontaneous hypoglycemic attacks in Japan. **Diabetes Res Clin Pract.**, v. 10, n. 3, p. 211-214, 1990. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2073867>>

TARCHOULI, M. et al. Long-standing insulinoma: two case reports and review of the literature. **BMC Res Notes.**, v. 8, p. 444, Sep. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4572617/>>

TAVCAR, I. et al. A 60-year experience in the treatment of pancreatic insulinoma in the Military Medical Academy, Belgrade, **Serbia. Vojnosanit Pregl.**, v. 71, n. 3, p. 293-297, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24697017>>

TAYE, A.; LIBUTTI, S.K. Diagnosis and management of insulinoma: current best practice and ongoing developments. **Res Rep Endocr Disord.**, v. 5, p. 125–133, 2015. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/diagnosis-and-management-ofinsulinoma-current-best-practice-and-ongoi-peer-reviewed-article-RRED>>

TSANG, Y.P.; LANG, B.H.; SHEK, T.W. Assessing the short- and long-term outcomes after resection of benign insulinoma. **ANZ J Surg.**, v. 86, n. 9, p. 706-710, Sep. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25345822>>

UCHIGATA, Y.; HIRATA, Y.; IWAMOTO, Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome. **Diabetes Res Clin Pract.**, v. 83, n. 1, p. 19-20, Jan. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070385>>



UEDA; K. et al. Diagnostic Performance of 48-Hour Fasting Test and Insulin Surrogates in Patients With Suspected Insulinoma. **Pancreas**, v. 46, n. 4, p. 476-481, Apr. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28230660>>

VAIDAKIS, D. et al. Pancreatic insulinoma: current issues and trends. **Hepatobiliary Pancreat Dis Int.**, v. 9, n. 3, p. 234-241, June 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525548>>

VARMA, V. et al. Preoperative localisation and surgical management of insulinoma: single centre experience. **Dig Surg.**, v. 28, n. 1, p. 63-73, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21293134>>

VERBEEK, W.H.M.; KORSE, C.M.; TESSELAAR, M.E. GEP-NETs UPDATE: Secreting gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours and biomarkers. **Eur J Endocrinol.**, v. 174, n. 1, p. R1-R7, Jan. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26162406>>

VEZZOSI, D. et al. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. **Eur J Endocrinol.**, v. 157, n. 1, p. 75-83, July 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17609405>>



WAICKUS, C.M.; DE BUSTROS, A.; SHAKIL, A. Recognizing Factitious Hypoglycemia in the Family Practice Setting. **J Am Board Fam Pract.**, v. 12, n. 2, p. 133-136, 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1022036>>

WHIPPLE, A.O.; FRANTZ, V.K. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. A review. **Ann Surg.**, v. 101, n. 6, p. 1299-1335, June 1935. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1390871/>>

WON, J.G. et al. Clinical features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (NIPHS). **Clin Endocrinol (Oxf)**., v. 65, n. 5, p. 566-578, Nov. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054456>>

WONG, S.L.; PRIESTMAN, A.; HOLMES, D.T. Recurrent Hypoglycemia from Insulin Autoimmune Syndrome. **J Gen Intern Med.**, v. 29, n. 1, p. 250-254, Jan. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3889959/>>

YANG, M. et al. TNM Staging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: An Observational Analysis and Comparison by Both AJCC and ENETS Systems From 1 Single Institution. **Medicine (Baltimore)**., v. 94, n. 12, p. 660, Mar. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4863821/>>

YAO, J.C. et al. One Hundred Years After “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. **J Clin Oncol.**, v.



26, n. 18, p. 3063-3072, June 2008. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565894>>

YATES, C. et al. Factitious hypoglycaemia. **Intern Med J.**, v. 39, n. 12, p. 15-17, Dec. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233233>>

YATES, C.J.; NEWHEY, P.J.; THAKKER, R.V. Challenges and controversies in management of pancreatic neuroendocrine tumours in patients with MEN1. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, v. 3, n. 11, p. 895–905, Nov. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26165399>>

YOUNG, K. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: a review. **Future Oncol.**, v. 11, n. 5, p. 853-864, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25757686>>

ZHAO, Y.P. et al. Surgical Management of Patients With Insulinomas: Result of 292 Cases in a Single Institution. **J Surg Oncol.**, v. 103, n. 2, p. 169-174, Feb. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21259252>>

ZIEGLER, O. et al. Factitious Hypoglycemia Mimicking Insulinoma. **Diabetes Care.**, v. 10, n. 3, p. 377-378, 1987. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3036449>>