

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA - EMESCAM

CÍNTIA CÁUS PEREIRA  
JOSÉLIA BITENCOURT BRANDÃO  
LUIZ FELIPE LOUZADA FARIAS

**INSULINOMA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

VITÓRIA  
2019

CÍNTIA CÁUS PEREIRA  
JOSÉLIA BITENCOURT BRANDÃO  
LUIZ FELIPE LOUZADA FARIAS

**INSULINOMA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como  
requisito parcial para obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Ana Paula Hamer Sousa Clara

VITÓRIA  
2019

CÍNTIA CÁUS PEREIRA  
JOSÉLIA BITENCOURT BRANDÃO  
LUIZ FELIPE LOUZADA FARIAS

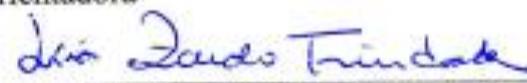
## INSULINOMA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico.

Aprovado em 08 de maio de 20 19

### BANCA EXAMINADORA

  
Prof. MSc. Ana Paula Hamer Sousa Clara  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
Orientadora

  
Prof. Livia Zardo Trindade  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
Avaliadora

  
Prof. Fernando Henrique Rabelo Abreu dos Santos  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
Avaliador

*Dedico este trabalho a Deus por ter me permitido passar por todas as etapas, até aqui, com sucesso. Aos meus pais, Jaci e Célia, por se esforçarem e me darem todo o suporte para alcançar os meus objetivos. Às minhas irmãs, Rúbia e Lívia, e amigos, por me apoiarem neste caminho. Por fim, aos mestres que contribuíram para minha vida acadêmica e, especialmente, pelos ensinamentos que levarei para minha vida profissional.*

*Cíntia*

*Dedico este trabalho a Deus por ser a minha fortaleza nos momentos de dificuldades. Aos meus pais, Maria das Graças Bitencourte e Josélio Brandão, por estarem sempre ao meu lado me apoiando em minhas decisões. A todos os Mestres que participaram da minha trajetória até aqui, em especial à nossa orientadora, Prof<sup>ª</sup>. Dra. Ana Paula Hamer Sousa Clara, por não medir esforços em nos ajudar. À minha família, aos meus amigos e ao meu namorado, Lucas Fortuna Lopes, por ter sempre a confiança de que tudo dará certo. Vocês também fazem parte dessa conquista.*

*Josélia*

*Dedico este trabalho primeiramente a Deus. Aos meus pais, Cynthia e José Magno, e ao meu irmão, João Victor, sem você tudo seria mais difícil. Dedico à minha namorada, Ana Luisa, e sua família, em especial à Ana Paula e Geuvane. Cada um tem seu lugar especial no coração e na realização desse sonho.*

*Luiz*

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.”

Josué 1:9

## RESUMO

**Introdução:** os insulinomas são neoplasias das células beta das ilhotas pancreáticas, caracterizados por causar hipoglicemias em função da produção excessiva de insulina. O diagnóstico deve ser suscitado na presença de hipoglicemia espontânea, sendo a tríade de Whipple um achado típico. O tratamento cirúrgico dos insulinomas constitui a melhor alternativa para a terapêutica desta doença, associada ao acompanhamento a longo prazo dos pacientes com o diagnóstico estabelecido. **Objetivo:** relatar um caso de insulinoma em um paciente atendido no serviço de Gastroenterologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. **Métodos:** estudo não experimental, do tipo descritivo qualitativo de relato de caso, retrospectivo com base em dados obtidos em prontuário médico e revisão de literatura. Para isso, foi feita, exclusivamente, uma revisão do prontuário do paciente. Foram expostos história clínica, exame físico, exames laboratoriais e exames de imagem, assim como evolução e conduta terapêutica do caso. Além disso, revisão de artigos publicados nas plataformas PubMed, SciELO e LILACS para enriquecimento teórico sobre o assunto. **Considerações finais:** tendo em vista a raridade do insulinoma, é importante relatar um caso do mesmo com o objetivo de ressaltar que esta hipótese diagnóstica deve ser considerada diante de hipoglicemias acentuadas de repetição.

**Palavras-chave:** Insulinoma. Hipoglicemia. Neoplasias pancreáticas.

## ABSTRACT

**Introduction:** insulinomas are beta cell neoplasms of pancreatic islets, characterized by causing hypoglycemia due to excessive production of insulin. The diagnosis should be suspected in the presence of spontaneous hypoglycemia, with the Whipple triad being a typical finding. The surgical treatment of insulinomas is the best alternative for the treatment of this disease, associated to the long-term follow-up of patients with the established diagnosis.

**Objective:** to report a case of insulinoma in a patient who was attended in the Gastroenterology service of the Santa Casa de Misericórdia de Vitória Hospital. **Methods:** a non-experimental, qualitative descriptive case report, retrospective study based on data obtained from medical records and literature review. For this, a review of the patient's medical record was made exclusively. clinical history, physical examination, laboratory tests and imaging tests, as well as the evolution and therapeutic management of the case were exposed. In addition, review of articles published on the PubMed, SciELO and LILACS platforms for theoretical enrichment on the subject. **Final considerations:** Considering the rarity of insulinoma, it is important to report a case of it with the objective of noting that this diagnostic hypothesis should be considered in the presence of marked hypoglycemia of repetition.

**Keywords:** Insulinoma. Hypoglycemia. Pancreatic neoplasms.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

MEN I - Neoplasia endócrina múltipla tipo I.

I/G - Índice insulinemia/glicemia.

TC - Tomografia computadorizada.

RM - Ressonância Magnética.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Tomografia computadorizada de abdome total contrastada mostrando processo expansivo sólido, aderido à cabeça do pâncreas.....27
- Figura 2** – Identificação do insulinoma durante ato cirúrgico.....28
- Figura 3** – Peça cirúrgica contendo massa tumoral, sólida, de consistência fibro-elástica e coloração avermelhada.....28

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
1.1 OBJETIVOS.....	12
<b>1.1.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>12</b>
1.2 JUSTIFICATIVA.....	12
<b>2 METODOLOGIA.....</b>	<b>13</b>
2.1 TIPO DE ESTUDO.....	13
2.2 LOCAL DE ESTUDO.....	13
2.3 PERÍODO DE ESTUDO.....	13
2.4 TÉCNICA DE COLETA DE DADOS.....	13
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
3.1 O INSULINOMA.....	15
3.2 LOCALIZAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA.....	18
3.3 LOCALIZAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA.....	20
3.4 TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	21
3.5 REPERCUSSÕES PÓS-OPERATÓRIAS.....	22
3.6 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.....	23
3.7 ACOMPANHAMENTO PÓS-OPERATÓRIO.....	23
3.8 INSULINOMA MALIGNO.....	24
<b>4 RELATO DE CASO.....</b>	<b>26</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>34</b>
<b>Anexo A: Termo de Consentimento livre e esclarecido.....</b>	<b>34</b>
<b>Anexo B: Parecer Consubstanciado do CEP.....</b>	<b>36</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os insulinomas são neoplasias das células beta das ilhotas pancreáticas, caracterizados por causar hipoglicemias em função da produção excessiva de insulina. Manifestam-se com sinais e sintomas neuroglicopênicos e neurovegetativos secundários. Embora seja uma neoplasia rara, com uma incidência de 1:1.000.000, o insulinoma constitui o mais frequente dos tumores neuroendócrinos do pâncreas<sup>1,2</sup>.

Os relatos iniciais deste tipo de tumor foram feitos em 1902, por Nicholls e em 1927 por Wilder, contudo, foi a partir de Whipple e Frantz, que se iniciou o melhor conhecimento da doença<sup>3,4,5</sup>.

A dificuldade diagnóstica e os sintomas neuropsiquiátricos associados frequentemente levam a erros na condução do caso<sup>6</sup>. É comum o seguimento em consultas externas de outras especialidades antes de se chegar a um diagnóstico definitivo<sup>2</sup>.

O diagnóstico de insulinoma deve ser suspeitado na presença de hipoglicemia espontânea, sendo a tríade de Whipple um achado típico. Nela encontra-se hipoglicemia induzida pelo jejum com glicemia < 45 mg/dl e resolução rápida das queixas após administração de glicose<sup>2</sup>. Ainda não existem relatos comprovando a relação entre o grau de insulinemia e a benignidade ou malignidade das lesões pancreáticas<sup>7</sup>.

Somente 5 - 10% destas neoplasias têm um comportamento maligno com invasão local ou metástases à distância. Insulinomas malignos geralmente não são funcionantes e a presença de hiperinsulinismo está geralmente associada com lesões benignas<sup>8</sup>.

O tratamento cirúrgico dos insulinomas constitui a melhor alternativa para a terapêutica desta doença, associada ao acompanhamento a longo prazo dos pacientes com o diagnóstico estabelecido<sup>6</sup>.

Em nosso meio, existem poucas publicações a respeito desse tumor. Descrevemos o caso de insulinoma em um paciente atendido no serviço de Gastroenterologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória com sintomas de hipoglicemia e altos níveis de insulina.

## 1.1 OBJETIVOS

Destacam-se os seguintes objetivos:

### 1.1.1. Objetivo geral

Relatar um caso de insulinoma em um paciente atendido no serviço de Gastroenterologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória com base na análise do prontuário.

### 1.1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo constituem em:

- Descrever um relato de caso de insulinoma.
- Abordar a importância do diagnóstico precoce da doença e seus diagnósticos diferenciais com outras patologias pancreáticas.
- Ampliar os conhecimentos científicos acerca do tema por meio de uma revisão de literatura sobre o assunto.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

O insulinoma é uma neoplasia neuroendócrina do pâncreas rara.

## 2 METODOLOGIA

A pesquisa foi elaborada mediante uma metodologia com a pretensão de atingir os objetivos propostos, envolvendo o relato do caso feito exclusivamente conforme revisão do prontuário informatizado do paciente, história clínica, exame físico, exames laboratoriais e exames de imagem, assim como evolução e conduta terapêutica do caso. Além disso, revisão de artigos publicados nas plataformas PubMed, SciELO e LILACS para enriquecimento teórico sobre o assunto. Os descritores utilizados foram “insulinoma” AND “risk factor”, “insulinoma” AND “diagnosis” e “insulinoma” AND “treatment”.

### 2.1 TIPO DE ESTUDO

O trabalho proposto é um estudo não experimental, do tipo descritivo qualitativo de relato de caso, retrospectivo com base em dados obtidos em prontuário médico e revisão de literatura.

O projeto de pesquisa “Insulinoma: relato de caso e revisão de literatura” foi cadastrado no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Emescam. Foi analisado, julgado e aprovado por decisão do CEP conforme a norma operacional 001/2013 (ANEXO B). CAAE: 00847118.6.0000.5065.

### 2.2 LOCAL DE ESTUDO

Estudo elaborado no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), localizado na Rua Doutor João dos Santos Neves, 143, Vitória, Espírito Santo – ES. Trata-se do hospital-escola para realizar conteúdo acadêmico de estágios obrigatórios dos cursos da área da saúde da Emescam. Os estagiários são estudantes de Medicina do quarto ao décimo segundo período do curso. O setor do hospital utilizado durante o estudo foi o ambulatório de gastroenterologia e o arquivo de prontuários do HSCMV.

### 2.3 PERÍODO DE ESTUDO

O trabalho se processou entre outubro de 2018 e maio de 2019.

### 2.4 TÉCNICA DE COLETA DE DADOS

A técnica utilizada foi observacional de prontuário informatizado, contendo história clínica, exame físico, exames laboratoriais e exames de imagem, assim como evolução e conduta terapêutica do caso.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 O INSULINOMA

Embora os insulinomas sejam os tumores mais comuns das células beta do pâncreas, ainda é uma afecção rara, com incidência de 1:1.000.000. A incidência é de 60% no sexo feminino<sup>7</sup>. A idade média de aparecimento é de 50 anos nos casos esporádicos e de 23 anos associado a neoplasia endócrina múltipla tipo I (MEN I). Em adultos costumam ser únicos e pequenos, com um tamanho que varia de 1-2 cm, porém, podem ser múltiplos, fato de grande importância para os cirurgiões. Já em crianças, costumam ser maiores de 15 cm. Provocam episódios de hipoglicemia espontâneos no paciente<sup>7</sup>.

A hipoglicemia insulino-induzida produz degeneração axonal aguda, o que pode levar a uma neuropatia distal simétrica principalmente motora, que é rara. Essa degeneração leva cerca de 6 meses para recuperação após a retirada do tumor e os déficits periféricos são os últimos a voltarem ao normal<sup>7</sup>. A secreção exagerada de insulina determina o bloqueio das vias alternativas para utilização da glicose, o que restringe a glicogenólise e a liberação de ácidos graxos. Isso limita a disponibilidade de metabolismos alternativos para a nutrição do cérebro, o que gera um risco de sequelas neurológicas<sup>9</sup>.

Estudos imunohistoquímicos evidenciam que a maioria dos tumores endócrinos do pâncreas produz mais de 1 hormônio<sup>6</sup>. Outros tumores que podem cursar com hipoglicemias são os fibrossarcomas, lipossarcomas, tumores carcinoides e tumores malignos do estômago, fígado, rins, pulmão e mamas<sup>7</sup>.

É difícil a diferenciação entre tumores e hipertrofia simples e entre tumores benignos e malignos pouco diferenciados<sup>3</sup>. A maior parte dos insulinomas são benignos. Cerca de 5-10% desses tumores são malignos e invadem localmente ou geram metástases à distância, primeiro para linfonodos regionais e/ou fígado e raramente para pulmão e ossos. Os tumores malignos normalmente são não funcionantes e, por isso, o diagnóstico costuma ter evolução mais lenta, apenas quando aparecem os sintomas de compressão local. Hoje existem estudos que têm associado mutações genéticas ao grau de malignidade dos tumores. Os marcadores histológicos não devem ser utilizados como preditores seguros do comportamento tumoral. A presença de

mitoses, invasão vascular local e/ou invasão linfática normalmente não são suficientes para exibir o quanto agressivo é o tumor<sup>7</sup>.

Cerca de 99% desses tumores são situados no parênquima do pâncreas, sendo mais comum na cabeça pancreática e mais raro na cauda. Dos tumores que se estendem a área extra-pancreática, 57% têm perda de um alelo no cromossomo 3p. Essa perda está presente em apenas 9% dos tumores restritos ao pâncreas<sup>7</sup>.

São encapsulados e a coloração mais comum *in vivo* é avermelhado, em contraste com o tecido pancreático amarelado ao redor. Dificilmente os tumores apresentam fibrose e calcificação. A consistência, em geral, não é diferente do tecido pancreático, isso dificulta o diagnóstico de tumores que estão localizados profundamente na glândula. A maioria das células tumorais são parecidas com as células beta pancreáticas de ilhotas de Langerhans normais, no entanto, possuem características tumorais<sup>3</sup>.

Existem alguns processos que são importantes para que o tumor progrida, são eles: perda de heterozigose do gene p53 e ativação de genes como TGF alfa, *myc* e *ras*. Já os tumores benignos são os que geralmente causam o hiperinsulinismo, entretanto, não se pode relacionar o grau de insulinemia e a benignidade ou malignidade dessas lesões<sup>7</sup>.

É uma doença crônica que tem por característica episódios de hipoglicemia em intervalos irregulares. Os sintomas podem ser divididos em 3 grupos: aqueles relacionados aos distúrbios do sistema nervoso vegetativo, aqueles ao sistema nervoso central e aos sintomas psíquicos<sup>3</sup>. Os sintomas neurológicos são os mais característicos: visão turva, diplopia, amnésia, confusão, perda transitória de consciência, coma nos casos mais graves e dano neurológico permanente na hipoglicemia prolongada. Há também sintomas de liberação de catecolaminas: ansiedade, tremor, sudorese, náusea e palpitações<sup>10</sup>. As principais manifestações clínicas observadas no paciente são: confusão mental, amnésia parcial, diplopia, agressividade e ganho de peso<sup>11</sup>. Os menos comuns, mas também presentes, são dor abdominal, aumento da fadiga e fraqueza excessiva. É comum a piora dos sintomas após a ingestão de carboidratos<sup>1</sup>.

Os pacientes com hipoglicemia de jejum, podem ou não apresentar quadro de manifestações adrenérgicas, sendo os principais sintomas: tremor, taquicardia e sudorese<sup>12</sup>. Há relatos onde o paciente pode abrir o quadro com sintomas psiquiátricos, como: agitação, delírios, choro e

sonambulismo<sup>13</sup>. Também podem apresentar fadiga, insônia, irritabilidade e perda de interesse<sup>14</sup>. Quando tratados com medicamentos psiquiátricos, não há melhora significativa do quadro<sup>13,14</sup>. Nesses casos, o diagnóstico de insulinoma passa despercebido por conta da baixa incidência dessa doença. Não é incomum que pacientes com insulinoma recebam tratamento psiquiátrico antes que a doença neuroendócrina seja diagnosticada<sup>14</sup>.

Nos intervalos entre os episódios hipoglicêmicos não existem sintomas e a glicemia é frequentemente normal. As mais frequentes hipóteses diagnósticas feitas antes da hipoglicemia ser descoberta são epilepsia e alcoolismo<sup>3</sup>. O diagnóstico é feito por meio da presença da tríade de Whipple, que é um método tradicional para avaliação de hiperinsulinismo. Consiste em síncope precipitada por jejum ou esforço, níveis de glicemia menores do que 40mg/dl e melhora dos sintomas após o uso oral ou venoso de glicose<sup>11</sup>.

Os sintomas neuroglicopênicos são causados pela falta de glicose ao nível do sistema nervoso central (< 45mg/dl em homens e < 40 mg/dl em mulheres). Pode-se considerar que em mulheres saudáveis, magras e jovens, é possível encontrar níveis de glicemia em 40mg/dl de forma assintomática e sem patologia básica. Os sintomas com glicemia < 50mg/dl costumam apresentar-se por diplopia, visão turva, confusão, disartria e amnésia. Níveis < 40mg/dl manifestam-se, em geral, por sonolência e alterações de comportamento. Níveis prolongados com glicemia < 30mg/dl pode levar a convulsões, coma, dano cerebral permanente e morte<sup>11</sup>.

Para fortalecer o diagnóstico é importante a dosagem dos níveis de insulina sérica com resultados acima do limite da normalidade e peptídeo C<sup>1</sup>. A dosagem de glicemia de jejum é o principal método de diagnóstico laboratorial. O teste do jejum prolongado ainda é amplamente aceito, com resultados consideráveis, e quando associado à dosagem de insulina sérica, melhora significativamente o diagnóstico laboratorial da doença. O índice insulinemia/glicemia (I/G) sugere o diagnóstico quando há resultados mais altos do que 0,3<sup>6</sup>. Na investigação deve-se ponderar a possibilidade de hipoglicemia secundária a uma alteração do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (hipopituitarismo, doença de Addison), administração de insulina exógena, fármacos (sulfonilureias, álcool, pentamidina, quinidina, propranolol, haloperidol, salicilatos, sulfonamidas), situações clínicas críticas (sepse, insuficiência hepática grave, cirrose hepática, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, choque)<sup>15</sup>.

Embora o insulinoma seja um tumor neuroendócrino muito raro e, em grande parte, benigno, os sintomas da neuroglicopenia podem ter grande efeito durante um longo período de tempo sobre a saúde das pessoas afetadas, especialmente quando esses sintomas não se apresentam de maneira típica, como em pacientes com manifestações psiquiátricas. Nestes casos, é importante ter em mente o diagnóstico de hipoglicemia no diagnóstico diferencial e, quando confirmado, encaminhar o paciente para um centro especializado que tenha a equipe e as ferramentas para um diagnóstico adequado. Localizar a lesão para fornecer um tratamento apropriado, já que na maioria dos casos revisados, os sintomas psiquiátricos foram completamente revertidos quando a doença foi tratada<sup>13</sup>.

### 3.2 LOCALIZAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

Após o diagnóstico do hiperinsulinismo ser confirmado, um dos maiores desafios é a localização desses tumores, tanto no pré como no intra-operatório, pois através do local acometido é que a cirurgia será conduzida<sup>16,17,18</sup>. A estrutura anatômica do pâncreas e o tamanho pequeno do tumor dificultam a localização do insulinoma por meio dos exames de imagem e faz com que o seu diagnóstico topográfico não seja sempre possível, apresentando na literatura uma sensibilidade de diagnóstico pré-operatório de cerca de 50-60%<sup>16,18,19</sup>.

A localização do insulinoma no pâncreas pode ser feita através de métodos invasivos e não invasivos. Dentre os não invasivos compreendem a ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada (TC) do abdome, ressonância magnética (RM) e cintilografia com receptores de somatostatina. Os métodos invasivos incluem a angiografia seletiva, amostragem venosa portal trans-hepática, estimulação seletiva de cálcio arterial e ultrassonografia endoscópica<sup>20</sup>.

A ultrassonografia de abdome tem sua limitação por ser um exame operador dependente e pelo fato de o pâncreas ser um órgão retroperitoneal. A positividade é bastante variada, sendo encontrada de 0% a 63% dos casos<sup>21</sup>.

Dependendo da técnica utilizada (convencional, helicoidal ou Multislice) a TC tem resultados que variam de 20% a 64%, para detectar lesões tumorais até 0,7 cm<sup>21</sup>. Porém, em outros estudos, a TC demonstrou sensibilidade variando de 2% a 95,3% e identificou corretamente insulinomas em apenas 44% dos casos<sup>20</sup>. Portanto, A TC é menos eficaz com uma taxa de sucesso variável no diagnóstico pré-operatório, porém, é de grande ajuda, e é um exame que deve ser feito em

todos os casos, não apenas para tentar localizar a lesão, mas também para descartar presença de metástase à distância<sup>19</sup>.

A RM tem equivalência em relação à TC Multislice na identificação dos tumores pancreáticos, todavia, sua positividade pode variar de 55% a 100%<sup>21</sup>. Sendo sua sensibilidade maior na identificação dos pequenos insulinomas pancreáticos<sup>20</sup>. Por ser pouco sensível no diagnóstico de insulinoma, RM não é recomendada como abordagem inicial no diagnóstico de imagem deste tumor. Entretanto, é importante no estadiamento e no diagnóstico de metastatização hepática e, por isso, deve ser realizada<sup>18</sup>.

Os insulinomas expressam receptores para somatostatina em menos de 50% dos casos, por isso, a cintilografia com octreotide não é um teste útil em muitos pacientes<sup>19</sup>. Esse exame estudado em uma revisão sistemática de 6.222 casos, realizada em menos de 1% do tempo, localizou os insulinomas em somente 24,6% das vezes<sup>20</sup>.

A angiografia por subtração digital seletiva já foi considerada o padrão-ouro para a localização pré-operatória do insulinoma, com mais de 90% de taxa de sucesso. Dificuldades técnicas e o custo influenciaram na sua utilidade como um estudo de primeira linha para o insulinoma. Além disso, o sucesso, a disponibilidade e o aumento do uso dos métodos não invasivos também colaboraram para a diminuição da realização da angiografia<sup>20</sup>.

A amostragem venosa portal trans-hepática também caiu em desuso e, mesmo tendo uma sensibilidade de mais de 70% e com aplicação intra-operatória, as habilidades especiais necessárias para realizar o procedimento com mínima morbidade limitam sua ampla realização<sup>20</sup>.

Tanto no pré-operatório quanto no intra-operatório, a estimulação seletiva de cálcio arterial forneceu outra técnica para a localização de insulinomas pancreáticos (especialmente aqueles com 2 cm de tamanho). Esse exame também é operador dependente e tem uma sensibilidade de 84% a 94%<sup>20</sup>. O raio-X de rotina contribui raramente<sup>1</sup>.

A ecoendoscopia, pela primeira vez utilizada no início dos anos 80, é vista como uma das técnicas mais sensíveis no diagnóstico dos tumores neuroendócrinos pancreáticos (sensibilidade superior a 88% e especificidade de 95%) e é considerada a técnica *gold standard*

no diagnóstico de imagem dos tumores neuroendócrinos pancreáticos<sup>18</sup>. Ela pode identificar lesões de até 5 mm na cabeça do pâncreas com 92,6% de sucesso, mas esse valor cai para 40% quando se desloca em direção à cauda do pâncreas<sup>20</sup>. Além da identificação e localização do insulinooma, a ecoendoscopia possibilita caracterizar as relações do tumor com os principais vasos peri-pancreáticos e com o ducto pancreático principal. Também é possível obter material para exame citológico e várias modalidades terapêuticas, entre elas a ablação de tumores neuroendócrinos como o insulinooma através da injeção de etanol por via transgástrica em doentes não candidatos a cirurgia. É importante lembrar que a ecoendoscopia deve ser acrescida de TC ou RM a fim de visualizar outros órgãos não caracterizáveis por este exame, como o parênquima hepático<sup>18</sup>. A ecoendoscopia junto com a combinação da palpação digital do pâncreas e a ecografia intra-operatória revolucionaram o diagnóstico desse tipo de tumor alcançando cifras em torno de 90-100%. A maioria dos autores concordam que a ultrassonografia endoscópica deve ser indispensável como teste diagnóstico pré-operatório em todos os pacientes, pois atinge uma sensibilidade de 80-90% em várias séries. Talvez a arteriografia seja menos indispensável por ser um exame invasivo e só deva ser usado em casos selecionados de difícil diagnóstico pré-operatório<sup>19</sup>.

Apesar da identificação da localização do tumor antes da cirurgia aumentar o sucesso intra-operatório, ela não é necessária, uma vez que o exame mais sensível no diagnóstico topográfico deste tipo de tumor é a exploração e palpação do pâncreas durante a cirurgia, juntamente com a realização de um ultrassom intra-operatório, o que leva a taxas de 100% no diagnóstico<sup>17,19,20</sup>.

### 3.3 LOCALIZAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA

A ultrassonografia intra-operatória é utilizada para localizar outras lesões e também permite o delineamento dos vasos sanguíneos e estruturas ductais, concedendo ao cirurgião escolher entre a enucleação e a ressecção das lesões no corpo e cauda<sup>17</sup>. Se ainda não for possível a identificação do tumor, deverá proceder-se à ressecção de cerca de dois terços do tecido pancreático (cabeça e cauda)<sup>18</sup>.

Apesar da palpação bimanual do pâncreas com ecografia intra-operatória ser o procedimento mais sensível no diagnóstico do insulinooma, relaciona-se a desvantagens como o prolongamento da cirurgia e risco de ruptura dos vasos peri-pancreáticos. A localização do

insulinoma antes do ato cirúrgico previne a ocorrência destas complicações e a seleção da melhor abordagem cirúrgica, reduzindo as comorbidades associadas à ressecção pancreática<sup>18</sup>.

### 3.4 TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento de escolha é a cirurgia, pois melhora a sobrevida nas neoplasias malignas, mesmo com metástases múltiplas e é o único tratamento com potencial curativo<sup>7</sup>. A tríade deve estar presente antes de considerar a realização de cirurgia. Na cirurgia, deve-se expor o pâncreas o máximo possível, mobilizar a cabeça, dividir completamente o ligamento gastrocólico e expor o corpo e a cauda<sup>1</sup>.

As cirurgias abrangem a simples enucleação da lesão até ressecções amplas<sup>17,20,21</sup>. O tipo de cirurgia e o tamanho da ressecção pancreática estão relacionados à localização, dimensão, relações do tumor com estruturas adjacentes, distância do ducto pancreático e tendência à malignidade, quando o seu diâmetro for superior a 2,5 cm. Dentre as técnicas para ressecção de insulinomas estão a enucleação, pancreatectomia distal, procedimento de Whipple, pancreatectomia subtotal e pancreatectomia total e central<sup>20</sup>.

Ainda que não esteja bem estabelecida a escolha de quais lesões de insulinoma devam ser ressecadas ou enucleadas, em geral, a maioria dos cirurgiões prefere a ressecção local do tumor quando a lesão é considerada grande demais, multifocal no corpo ou cauda do pâncreas ou está muito perto do ducto pancreático<sup>20</sup>. A enucleação do nódulo é a cirurgia mais utilizada, no caso de lesões únicas, superficiais e, principalmente, se localizadas na cabeça do pâncreas<sup>21</sup>. Esta associa-se a menor morbidade e menor tempo de recuperação, sendo suas vantagens potencializadas se o procedimento for realizado por via laparoscópica<sup>18</sup>. Esse método não deve ser realizado em insulinomas malignos. As taxas de cura variam entre 75-98% após a cirurgia, de acordo com a natureza do tumor (benigno ou maligno) e a ressecção completa da lesão<sup>6,19</sup>.

Em casos de suspeita de lesões malignas, é preferível fazer ressecções mais amplas<sup>21</sup>. A duodenopancreatectomia é realizada em lesões da cabeça do pâncreas sem uma pseudocápsula bem definida, de tamanho maior que 4 cm, ou que sejam multifocais ou próximas ao ducto pancreático principal. Este procedimento também é reservado para situações de reoperações com lesão prévia dos ductos biliar e pancreático<sup>17</sup>. Os tumores que estão localizados profundamente no corpo ou na cauda do pâncreas e que estão próximos ao ducto pancreático

devem ser submetidos à pancreatectomia distal. A pancreatectomia distal às cegas era realizada em tumores não localizados no intra-operatório. Porém, esse procedimento não é mais incentivado devido à imprecisão, falta de sucesso terapêutico, sua morbidade e avanços no exame intra-operatório por imagem<sup>21</sup>.

A videolaparoscopia proporciona uma via de acesso menos invasiva, com recuperação mais rápida no pós-operatório e menores índices de complicações, quando comparadas à cirurgia aberta, para grupos selecionados de pacientes com insulinooma: lesões pequenas, únicas, isoladas, localizadas na superfície do pâncreas, sem contato com o ducto pancreático principal. A laparoscopia é mais apropriada quando o tumor está localizado na superfície do pâncreas e está mais distante do ducto pancreático principal<sup>21</sup>.

Apesar dos avanços na localização do tumor no pré-operatório e intraoperatório, há a necessidade de reexploração em aproximadamente 13% dos pacientes<sup>20</sup>.

### 3.5 REPERCUSSÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Entre as complicações abdominais pós-cirúrgicas, a fístula é a mais frequente, que pode ocorrer em até 58% dos casos, principalmente relacionada às amplas ressecções de parênquima. Por outro lado, na videolaparoscopia, estes dados não passam de 30%<sup>21</sup>. A evolução dessas fístulas é favorável na maior parte dos casos, necessitando somente de tratamento clínico de suporte<sup>22</sup>. Além das fístulas, pode ocorrer o aparecimento de pseudocisto, abscesso intra-abdominal, pancreatite, hemorragia e diabetes. Sendo os índices de complicações em procedimentos laparoscópicos semelhantes<sup>20</sup>. As coleções purulentas intracavitárias são menos frequentes, porém, importantes pela gravidade e necessidade de reintervenções<sup>6</sup>. A maioria dessas complicações é tratada com drenagem conservadora e nutrição parenteral, com ou sem a adição de análogos da somatostatina<sup>20</sup>. A mortalidade operatória está entre 0 a 6%<sup>17</sup>.

Após a cirurgia pode ser observada uma hiperglicemia transitória que é considerada fisiológica. Sua persistência em níveis patológicos define a ocorrência do diabetes mellitus, complicação considerada frequente<sup>6</sup>.

O paciente curado após ressecção cirúrgica é aquele em que desaparecem os sintomas de hipoglicemia e que a lesão seja confirmada através do histopatológico<sup>6</sup>.

### 3.6 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento medicamentoso é indicado somente para pacientes que não podem realizar cirurgia, para aqueles que se recusam a fazer o tratamento cirúrgico, para controle de pacientes que continuam sintomáticos após uma ressecção parcial ou total ou enquanto aguardam a realização do procedimento cirúrgico<sup>1</sup>. Também em casos de insulinoma maligno com metástases irressecáveis sendo aproximadamente 4,4% da população de pacientes, associado a modificação da dieta para evitar o jejum prolongado<sup>20</sup>. O tratamento medicamentoso tem por objetivo reduzir os episódios de hipoglicemia e obter o controle da secreção hormonal<sup>22</sup>. Pode ser usado diazóxido, fenitoína, verapamil e octreotida. A droga inicial de escolha é o diazóxido, um benzotiazídico também usado na redução emergencial da pressão arterial na hipertensão grave em hospitalizados<sup>20</sup>.

Inicialmente, o controle sintomático deve ser nutricional, indicando ingestão pequena e frequente de alimentos e a administração de glicose intravenosa nos casos necessários. O diazóxido tem um efeito hiperglicemiante, sendo eficaz em cerca de 50% dos casos<sup>22</sup>. Os efeitos colaterais do diazóxido são hirsutismo, edema, desconforto gastrointestinal, ganho de peso e náusea, mas é bem tolerado pela maioria dos pacientes. Outros medicamentos como os análogos de somatostatina, octreotida e lanreotida, também são utilizados no tratamento sintomático do insulinoma em pacientes com receptores para a droga. Porém, é importante constatar que os análogos da somatostatina também atuam em outros receptores envolvidos na regulação do hormônio de crescimento e da secreção de glucagon pelas células alfa, piorando a hipoglicemia em alguns pacientes com insulinoma<sup>20</sup>.

Dentre as opções de tratamento para os casos refratários podem ser utilizados os glicocorticoides, como dexametasona, prednisolona ou hidrocortisona, com efeito hiperglicêmico temporário. Vale ressaltar que a hipoglicemia provocada pelo insulinoma não é eficientemente controlada com o tratamento clínico (diazóxido, somatostatina), sendo a cirurgia o único tratamento potencialmente curativo<sup>18</sup>.

### 3.7 ACOMPANHAMENTO PÓS-OPERATÓRIO

O seguimento pós-operatório deve ser constituído de reavaliação clínica, laboratorial e de exames de imagem em um intervalo não superior a seis meses durante os três primeiros anos<sup>18</sup>.

É necessário o monitoramento clínico do paciente com consultas periódicas e tomografia computadorizada de abdome anual para acompanhamento de possíveis recidivas<sup>7</sup>.

A retirada completa do tumor determina a normalização da glicemia. Caso a hipoglicemia continue, pode ser um indício de ressecção tumoral incompleta ou presença de insulinomas múltiplos que ocorrem em até 20% dos casos. No entanto, a hiperglicemia observada no pós-operatório imediato e nos primeiros dias que seguem à cirurgia é considerada reacional<sup>21</sup>. A morbidade e a mortalidade em pacientes com insulinoma está geralmente relacionada a hipoglicemia persistente ao invés da ampla disseminação do tumor<sup>12</sup>. Pacientes com diagnóstico bioquímico de insulinoma alcançam cura cirúrgica entre 77% a 100%. A taxa de mortalidade cirúrgica para insulinoma varia de 0% a 4%. As taxas de morbidade vão de 21% a 25% na primeira operação para 50% a 58% após a reoperação<sup>20</sup>.

### 3.8 INSULINOMA MALIGNO

Os insulinomas malignos são tumores neuroendócrinos muito raros com cursos clínicos variados<sup>23</sup>. Dos casos de insulinoma, 4 a 14% são malignos cujo diagnóstico é baseado na identificação de metástases que, geralmente, são ganglionares ou hepáticas. Os sintomas são semelhantes aos do insulinoma não maligno, mas podem ser mais graves e prolongados, como consequência da maior carga tumoral<sup>22</sup>. A diferenciação da malignidade é baseada em evidências intraoperatórias, como metástase hepática, linfonodos regionais ou invasão local. Eventualmente, as metástases são diagnosticadas juntamente com a recorrência dos sintomas relacionados à hipoglicemia após a ressecção cirúrgica<sup>23</sup>. Em menos de 10% dos casos se comprova a natureza maligna do insulinoma pela ocorrência de metástases ganglionares ou hepáticas<sup>18</sup>. O intervalo de tempo entre a apresentação do tumor primário e a metástase pode ser longo. Existem relatos na literatura de aparecimento de metástases até 15 anos após a ressecção de um insulinoma pancreático<sup>23</sup>.

A cirurgia inicial para remoção ou diagnóstico do tumor é o fator mais importante no manejo do insulinoma maligno. Pacientes com desempenho razoável, doença extra-hepática mínima e tumor primário ressecável são candidatos à cirurgia citorrredutora<sup>20</sup>. A cirurgia curativa citorrredutora é eficaz em menos de 10% de todos os pacientes com insulinoma metastático<sup>20,23</sup>. Recentemente, o everolimus (um inibidor da mTOR) tem sido usado em alguns pacientes com insulinomas malignos, alcançando um controle aceitável da hipoglicemia, um efeito que pode

ser explicado pela indução de resistência à insulina<sup>22</sup>. Ressecção hepática é o tratamento mais eficaz de metástase hepática de tumores neuroendócrinos<sup>23</sup>. Dentre outras opções estão a quimioembolização arterial, ablação por radiofrequência, terapia com radionuclídeos e transplante hepático que podem ser usados para fins curativos quando as metástases hepáticas são irresssecáveis<sup>20,23</sup>. A metástase de um insulinoma pancreático pode causar hipoglicemia e o tratamento sintomático pode ser alcançado com a ressecção da metástase<sup>23</sup>.

Em alguns casos de insulinomas malignos pode haver uma sobrevida de longos períodos devido à característica de crescimento lento. É imprescindível o acompanhamento a longo prazo para esses pacientes<sup>23</sup>.

#### 4 RELATO DE CASO

Paciente masculino, 57 anos, pardo, casado, zelador, natural de Castelo – ES, chega ao serviço de gastroenterologia do HSCMV em Agosto de 2017 com queixas súbitas de tontura, turvação visual, sonolência e com episódios de perda de consciência, que se iniciaram em Agosto de 2016, enquanto trabalhava. Levado ao hospital mais próximo, evidenciada hipoglicemia com glicemias capilares em torno de 30 – 40 mg/dl e melhora após aporte glicêmico. Inicialmente apresentava cerca de 1 episódio a cada duas semanas, evoluindo para 2 a 3 episódios por dia e de maior intensidade. Nega dor abdominal, febre, emagrecimento e sintomas respiratórios. Hábitos evacuatórios e urinários fisiológicos. Como comorbidades apresenta amaurose à direita (perfuração com prego) e glaucoma em olho esquerdo. Hipertenso, em uso de enalapril, metildopa e clortalidona. Nega alergias, nega acidentes prévios, nega cirurgias, nega hemotransfusões. Mãe e irmã hipertensas e diabéticas. Cinco irmãos, 2 falecidos, uma irmã devido à neoplasia de topografia desconhecida. Relata ingestão alcoólica prévia menor que 20 g/dia, não ingere bebida alcoólica há 5 anos, nega tabagismo.

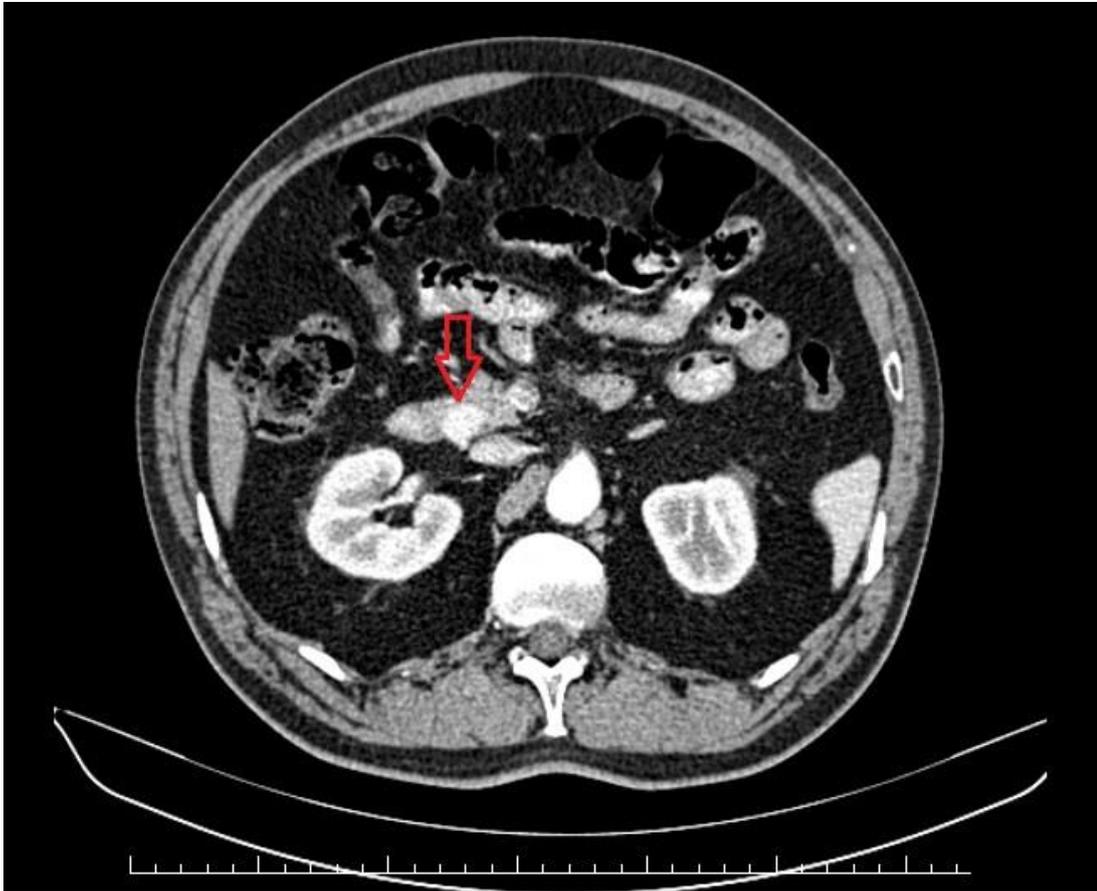
A TC de abdome total mostrou presença de lesão nodular medindo 2,0 x 1,5cm, em topografia de cabeça pancreática, com realce intenso pelo meio de contraste endovenoso. O aspecto é inespecífico, mas deve-se considerar dentre as principais possibilidades diagnósticas insulinooma (tumor neuroendócrino pancreático). Dessa forma, paciente foi internado para avaliação clínica e continuação da investigação.

Durante a internação manteve episódios hipoglicêmicos acentuados com valores entre 23 e 40 mg/dl. Para elaboração do diagnóstico, foram realizados dosagem de antígeno carcinoembrionário e CA 19.9, ambos com valores normais e dosagem sérica de insulina em duas ocasiões com valores de 26 e 96 mU/L (valor de referência 2 – 19 mU/L), que fortalece a hipótese diagnóstica de insulinooma.

Após confirmação diagnóstica, foi indicado tratamento cirúrgico. Realizada enucleação sem intercorrências com anatomopatológico que descreveu neoplasia neuroendócrina bem diferenciada (grau I) do pâncreas (tumor do pâncreas endócrino), medindo 1,5 cm de diâmetro máximo, padrão morfológico alveolar e trabecular (organoide). Bordas bem delimitadas por pseudocápsula. Ausência de atipias ou figuras de mitose. Ausência de áreas de necrose. Margens cirúrgicas livres. O controle glicêmico mantido após a cirurgia revelou uma

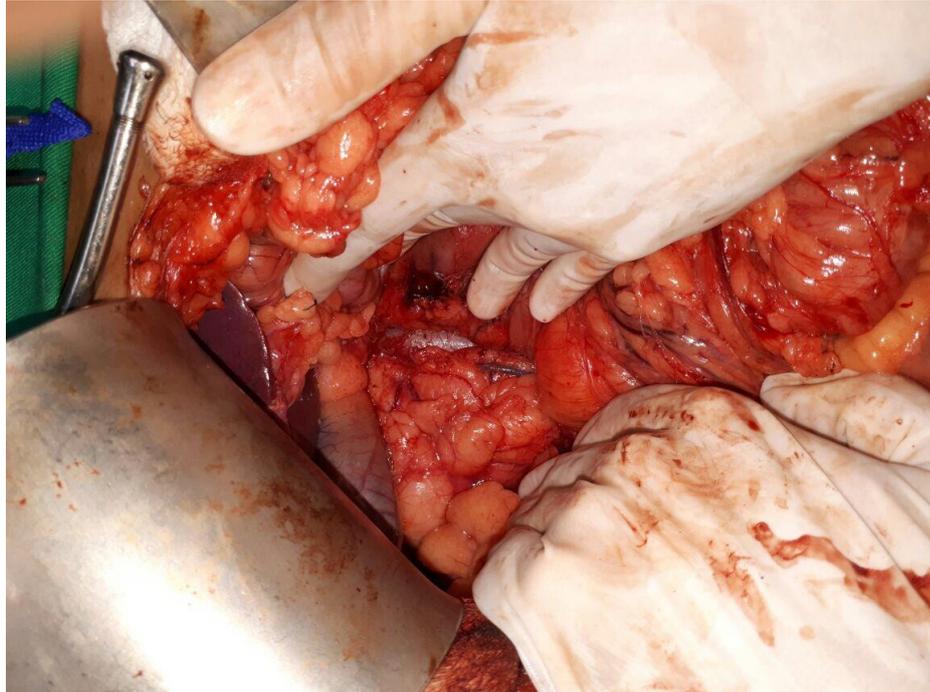
hiperglicemia refratária, com valores variando de 90 a 271 mg/dl até o 17º dia de pós-operatório. Paciente manteve-se com alto débito em dreno abdominal, com saída de secreção esverdeada, aventada a hipótese da presença de fístula enterocutânea e prescrito azul de metileno via oral para confirmação, porém sem saída pelo dreno de Kehr, dessa forma, excluído o diagnóstico. Recebeu tratamento de 10 dias com piperacilina e tazobactam iniciado após a cirurgia e alta médica no 23º dia de pós-operatório. Prescrito para domicílio prednisona 20 mg por 5 dias e em seguida reduzida para 10mg/dia. Manteve-se assintomático.

**Figura 1** - TC de abdome total contrastada mostrando processo expansivo sólido, aderido à cabeça do pâncreas.



**Fonte:** acervo Dra. Ana Paula Hamer Sousa Clara.

**Figura 2** – Identificação do insulínoma durante ato cirúrgico.



**Fonte:** acervo Dra. Ana Paula Hamer Sousa Clara.

**Figura 3** - Peça cirúrgica contendo massa tumoral, sólida, de consistência fibro-elástica e coloração avermelhada.



**Fonte:** acervo Dra. Ana Paula Hamer Sousa Clara.

## 5 DISCUSSÃO

No caso relatado pôde ser observada a presença da tríade de Whipple que é evidenciada por sintomas neuroglicopênicos, hipoglicemia inferior a 50 mg/dl e reversão dos sintomas com a administração de glicose, sendo a principal manifestação clínica da doença e constitui a melhor forma na orientação diagnóstica. Além disso, o quadro clínico do insulinoma, desde os primeiros relatos até os trabalhos mais recentes, chamam a atenção os sintomas neuropsiquiátricos, bem como a inespecificidade das queixas gastrointestinais, que não foram apresentados pelo paciente em questão.

A localização dos insulinomas no pré-operatório tem resultados muito variáveis na literatura médica, sendo os melhores resultados devido ao aprimoramento dos métodos de laboratório e, principalmente, do diagnóstico por imagem. Foi possível obter a localização da neoplasia no pré-operatório no caso descrito por meio da TC de abdome total contrastada. Dessa forma, é importante destacar a relevância da TC de abdome durante a investigação, mesmo sendo menos eficaz com uma taxa de sucesso variável no diagnóstico pré-operatório. É um exame que deve ser realizado em todos os casos, não apenas para tentar localizar a lesão, mas também para descartar presença de metástase à distância.

O tratamento cirúrgico constitui a melhor alternativa terapêutica para o insulinoma e a enucleação, procedimento que foi realizado no paciente em questão, é o mais citado em grandes casuísticas e com maior indicação nos casos de lesões únicas, superficiais e, principalmente, localizadas na cabeça do pâncreas, como observado nessa discussão. Com a análise de dados da literatura, pode-se concluir que o tratamento cirúrgico permite a reversão dos quadros clínico e laboratorial nos doentes portadores de insulinoma do pâncreas.

O paciente evoluiu com uma hiperglicemia refratária no pós-operatório, no entanto, a hiperglicemia observada no pós-operatório imediato e nos primeiros dias que seguem à cirurgia é considerada reacional e transitória.

A retirada completa do tumor determina a normalização da glicemia, como foi observado no caso com o acompanhamento das glicemias do paciente após a alta hospitalar. Caso a hipoglicemia continue, pode ser um indício de ressecção tumoral incompleta. Pacientes com

insulinoma benigno normalmente não possuem recidiva dos sintomas. Já pacientes com insulinoma maligno e metástases, o retorno dos sintomas é mais comum de ser observado.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Tendo em vista a raridade do insulinoma, concluímos ser importante relatar um caso do mesmo com o objetivo de ressaltar que esta hipótese diagnóstica deve ser considerada diante de hipoglicemias acentuadas de repetição.

Compreendemos a importância dos diagnósticos diferenciais realizados precocemente, principalmente a exclusão de doenças psiquiátricas, que são hipóteses aventadas inicialmente na maioria das vezes.

Além disso, a oportunidade de estudar e analisar um caso de insulinoma tratado no HSCMV, com a obtenção de um enriquecimento teórico, formação de um raciocínio clínico e capacidade para definir se a patologia foi conduzida adequadamente ou não de acordo com o que encontramos na literatura. Assim, concluímos que o caso foi conduzido corretamente e, por isso, foi obtido o sucesso no tratamento do paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Kavlie H, White TT. Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia: experience in 14 Seattle hospitals. *Ann Surg. Washington*; 1972.
2. Piziak VK, Cryar AK, Rubin E. Hypoglycemic Disorders. *New England J Med*; 1995.
3. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma Of Islet Cells With Hyperinsulinism: A Review. *Ann Surg. Nova Iorque*; 1935.
4. Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson HE. Carcinoma Of The Islands Of The Pancreas: Hyperinsulinism And Hypoglycemia. *JAMA*; 1927.
5. Nicholls AG. Simple adenoma of the pancreas arising from an island of Langerhans. *J Med Res*; 1902.
6. Apodaca-Torrez FR, Triviño T, Lobo EJ, Goldenberg A, Figueira A. Insulinomas do pâncreas: diagnóstico e tratamento. *Arq. Gastroenterol. São Paulo*; 2003.
7. Meister LHF, Boguszewski CL, Ioshii SO, Graf H. Insulinoma Maligno Produzindo Hipoglicemia. *Arq Bras Endocrinol Metab. Curitiba*; 2002.
8. Thompson GB, Van Heerlen JA, Grant CS. Islet cell carcinoma of the pancreas: a twenty-year experience. *Surgery*; 1988.
9. Lammoglia HJJ, Hernández CMI, Unanue MN, Román RR, Villanueva JB, Avilla AA, *et al.* Insulinoma, presentación y evolución de dos casos clínicos. *Rev. chil. pediatr. Santiago*; 2008.
10. González JLG, Villalonga JAG, González DP, Núñez JM, Lazo AA. Insulinoma, a propósito de dos casos. *Revista Cubana de Cirurgia. Havana*; 2013.
11. Giraldo JA, Melo M, Abadía M, Pantoja D, Garavito G, Mesa J, *et al.* Insulinoma del pâncreas: reporte de tres casos y discusión. *Revista Colombiana Gastroenterología. Bogotá*; 2008.
12. Diaz AG, Lucas S, Ferraina P, Ferraro A, Puchulu F, Lima APD, *et al.* Experiência Clínica sobre 37 casos de insulinoma. *Buenos Aires*; 2006.
13. Fierro-Maya LF, González-Clavijo AM. Patient with neuropsychiatric symptoms and insulinoma of difficult preoperative localization. *Rev. Fac. Med.* 2014.
14. Colán CT, Gálvez AG, Carolina Zevallos CD. Síntomas psiquiátricos e insulinoma: relato de caso. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr. Lima*; 2013.
15. Carvalho R, Branquinho F, Alves N, Aparício S, Rocha FP, Dutschmann L. Insulinoma: a propósito de um caso clínico com revisão da literatura. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. Portugal*; 2010.

16. Bonato FT, Coelho JCU, Petruzzio A, Matias JEF, Ferreira GA. Tratamento cirúrgico dos insulinomas do pâncreas. Curitiba; 2012.
17. Machado MCC, Jukemura J, Da Cunha JEM, Penteado S, Bacchella T, Abdo EE, et al. Tratamento cirúrgico dos insulinomas: estudo de 59 casos. São Paulo; 1998.
18. Marques IN, Graça A, Lopes AD, Júnior JF, Alves ME. Ecoendoscopia no Diagnóstico do Insulinoma. Lisboa; 2011.
19. Priego P, Sanjuanbenito A, Molina EM, Lobo E, Teruel DG, Morales V, *et al.* Manejo diagnóstico y terapéutico del insulinoma pancreático. Rev. esp. enferm. dig. Madrid: Arán Ediciones; 2007.
20. Taye A, Libutti SK. Diagnosis and management of insulinoma: current best practice and ongoing developments. Nova York: Dovepress; 2015.
21. Valente TON, Bertevello PL, Waitzberg DL, Gama-Rodrigues J. Tratamento cirúrgico videolaparoscópico de insulinomas utilizando ultra-sonografia intra-operatória. São Paulo; 2007.
22. Clavijo AMG, Maya LFF, González SV, Salazar AL, Melo LR, Cuellar AAC. Embolización de metástasis hepáticas en insulinoma maligno: de la hipoglicemia a la hiperglicemia. Elsevier; 2016.
23. Yardimci S, Özer İ, Dalgiç T, Turhan N, Bostanci EB. Symptomatic hepatic metastasis of insulinoma 15 years after pancreatic resection. Turk J Surg; 2018.

**ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Via do paciente:

Esclarecimentos

Este é um convite para o senhor participar da pesquisa "**Insulinoma, um relato de caso**" que é coordenada pela Dra. Ana Paula Hamer Sousa Clara, 12.561.834 SSP-MG. Sua participação é voluntária, o que significa que o senhor poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade.

Essa pesquisa tem como objetivo relatar um caso de insulinoma, visando um maior conhecimento a respeito dos achados clínicos em pacientes com tal doença.

Os riscos envolvidos com sua participação são mínimos, já que não haverá interferência em seu seguimento, apenas acesso aos registros médicos, sendo a quebra da confidencialidade desses dados o principal risco envolvido. No entanto, os pesquisadores comprometem-se a resguardar a confidencialidade das informações utilizadas neste estudo.

Ao participar desta pesquisa o senhor não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo traga informações importantes sobre o insulinoma, onde pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos, contribuindo para difusão do conhecimento a respeito de uma condição rara.

Todas as informações que o senhor nos fornecer ou que sejam conseguidas pela análise do seu prontuário serão sigilosas e utilizadas somente para esta pesquisa. Seu nome não será identificado em nenhum momento. Os dados serão guardados em local seguro e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários.

O senhor ficará com uma via deste termo e toda a dúvida que tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para a Dra. Ana Paula Hamer Sousa Clara, pesquisadora responsável, endereço: Rua Lúcio Bacelar, 513, Apartamento 102, Praia da Costa, Vila Velha – ES. Cep.: 29.101-030. Telefone: (27) 99949-2890.

Dúvidas a respeito da ética dessa pesquisa poderão ser questionadas ao Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM, que avaliou este trabalho no telefone (27) 33343586 ou no email comite.etica@emescam.br ou no endereço Comitê de Ética em Pesquisa - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza - Vitória - ES - 29045-402.

**CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO**

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_ /\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, autorizo a participação no estudo referido. Fui devidamente informado e esclarecido pelos pesquisadores sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer prejuízo. \_\_\_\_\_, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**SE HOUVER OUTRAS PÁGINAS, ALÉM DESTA, AS MESMAS DEVERÃO SER RUBRICADAS**

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Via do pesquisador:

### Esclarecimentos

Este é um convite para o senhor participar da pesquisa "**Insulinoma, um relato de caso**" que é coordenada pela Dra. Ana Paula Hamer Sousa Clara, 12.561.834 SSP-MG. Sua participação é voluntária, o que significa que o senhor poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade.

Essa pesquisa tem como objetivo relatar um caso de insulinoma, visando um maior conhecimento a respeito dos achados clínicos em pacientes com tal doença.

Os riscos envolvidos com sua participação são mínimos, já que não haverá interferência em seu seguimento, apenas acesso aos registros médicos, sendo a quebra da confidencialidade desses dados o principal risco envolvido. No entanto, os pesquisadores comprometem-se a resguardar a confidencialidade das informações utilizadas neste estudo.

Ao participar desta pesquisa o senhor não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo traga informações importantes sobre o insulinoma, onde pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos, contribuindo para difusão do conhecimento a respeito de uma condição rara.

Todas as informações que o senhor nos fornecer ou que sejam conseguidas pela análise do seu prontuário serão sigilosas e utilizadas somente para esta pesquisa. Seu nome não será identificado em nenhum momento. Os dados serão guardados em local seguro e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários.

O senhor ficará com uma via deste termo e toda a dúvida que tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para a Dra. Ana Paula Hamer Sousa Clara, pesquisadora responsável, endereço: Rua Lúcio Bacelar, 513, Apartamento 102, Praia da Costa, Vila Velha – ES. Cep.: 29.101-030. Telefone: (27) 99949-2890.

Dúvidas a respeito da ética dessa pesquisa poderão ser questionadas ao Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM, que avaliou este trabalho no telefone (27) 33343586 ou no email comite.etica@emescam.br ou no endereço Comitê de Ética em Pesquisa - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza - Vitória - ES - 29045-402.

### CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, autorizo a participação no estudo referido. Fui devidamente informado e esclarecido pelos pesquisadores sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer prejuízo. \_\_\_\_\_, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**SE HOVER OUTRAS PÁGINAS, ALÉM DESTA, AS MESMAS DEVERÃO SER RUBRICADAS**

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

## ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Insulinoma: Um Relato de Caso

**Pesquisador:** Ana Paula Hamer Sousa Clara

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 00847118.6.0000.5065

**Instituição Proponente:** Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.992.386

**Apresentação do Projeto:**

**Projeto de Relato de caso, título:** Insulinoma: Um Relato de Caso

**Pesquisador Responsável:** Ana Paula Hamer Sousa Clara

**Objetivo:** Relatar um caso de insulinoma em um paciente atendido no serviço de Gastroenterologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória com base na análise do prontuário.

**Métodos:** Relatar, exclusivamente, conforme revisão do prontuário do paciente. Serão expostos história clínica, exame físico, exames laboratoriais e exames de imagem, assim como evolução e conduta terapêutica do caso após a aprovação pelo comitê de ética e pesquisa.

**Objetivo da Pesquisa:**

Segundo os autores, os objetivos são:

**Objetivo Primário:**

Relatar um caso de insulinoma em um paciente atendido no serviço de Gastroenterologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória com base na análise do prontuário.

**Objetivo Secundário:**

- Descrever um relato de caso de insulinoma;
- Abordar a importância do diagnóstico precoce da doença e seus diagnósticos diferenciais com

**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa

**Bairro:** Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402

**UF:** ES **Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



Continuação do Parecer: 2.992.386

outras patologias pancreáticas;

- Ampliar os conhecimentos científicos acerca do tema.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo os autores:

Riscos:

Quebra do sigilo em algum estágio do trabalho. No entanto, esse pesquisador se compromete a seguir a legislação e fazer todo o esforço para que não haja perda do anonimato.

Benefícios:

Ampliar o conhecimento científico acerca de Insulinomas, que são tumores raros na população.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa viável e com mérito científico.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos em consonância a resolução 466/12.

- TCLE
- Folha de rosto
- Carta de anuência.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa

Bairro: Bairro Santa Luiza

CEP: 29.045-402

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -**



Continuação do Parecer: 2.992.386

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1121714.pdf	10/10/2018 22:37:55		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_insulinoma.pdf	10/10/2018 22:37:37	Ana Paula Hamer Sousa Clara	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Insulinoma_projeto.pdf	10/10/2018 22:36:17	Ana Paula Hamer Sousa Clara	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_anuencia_assinada_Ana_Paula_Hamer.pdf	01/10/2018 11:35:36	Ana Paula Hamer Sousa Clara	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada_Ana_paula_Hamer.pdf	01/10/2018 11:34:23	Ana Paula Hamer Sousa Clara	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

VITÓRIA, 31 de Outubro de 2018

---

**Assinado por:  
PATRICIA DE OLIVEIRA FRANCA  
(Coordenador(a))**

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa  
Bairro: Bairro Santa Luiza CEP: 29.045-402  
UF: ES Município: VITÓRIA  
Telefone: (27)3334-3586 Fax: (27)3334-3586 E-mail: comite.etica@emescam.br