

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

IVO TELES MELO ANDRADE

**INSULINOMA: UM DIAGNÓSTICO QUE DEVE SER SEMPRE
LEMRADO FRENTE A SINTOMAS DE HIPOGLICEMIA.
RELATO DE DOIS CASOS.**

ARACAJU

2013

IVO TELES MELO ANDRADE

**INSULINOMA: UM DIAGNÓSTICO QUE DEVE SER SEMPRE
LEMBRADO FRENTE A SINTOMAS DE HIPOGLICEMIA.
RELATO DE DOIS CASOS.**

Monografia apresentada como requisito parcial
para a obtenção do título de bacharel em
Medicina na Universidade Federal de Sergipe.

ARACAJU

2013

IVO TELES MELO ANDRADE

**INSULINOMA: UM DIAGNÓSTICO QUE DEVE SER SEMPRE
LEMBRADO FRENTE A SINTOMAS DE HIPOGLICEMIA.
RELATO DE DOIS CASOS.**

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Pereira

Autor: Ivo Teles Melo Andrade

ARACAJU

2013

AGRADECIMENTOS

À minha família e a todos que se fizeram presentes ao longo dessa trajetória árdua, porém recompensadora, até o momento de hoje.

“Penso, logo existo.”

(René Descartes)

SUMÁRIO

1. REVISÃO DE LITERATURA	7
1.1 INTRODUÇÃO	8
1.2 EPIDEMIOLOGIA	8
1.3 ETIOLOGIA	8
1.4 QUADRO CLÍNICO	9
1.4.1 CONSIDERAÇÕES	9
1.4.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	10
1.5 DIAGNÓSTICO	11
1.5.1 TESTE DE JEJUM DE 72 HORAS	12
1.5.2 EXAMES LABORATORIAIS	12
1.5.3 EXAMES DE LOCALIZAÇÃO	13
1.5.4 EXAME ANATOMOPATOLÓGICO	15
1.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	16
1.7 TRATAMENTO	17
1.7.1 TRATAMENTO CLÍNICO	17
1.7.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO	19
1.7.3 QUIMIOTERAPIA	20
1.8 PROGNÓSTICO	20
1.9 JUSTIFICATIVA	20
1.10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
2. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	24
3. ARTIGO ORIGINAL	33

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1. INTRODUÇÃO

Os insulinomas são tumores do pâncreas que tem origem nas células beta das ilhotas de Langerhans e liberam altas quantidades de insulina na circulação, gerando desequilíbrio fisiológico no organismo, com hipoglicemia (PIZIAK; CRYAR; RUBYN, 1995). São tumores sólidos, encapsulados, de pequeno tamanho e em sua maioria solitários (MAITRA; ABBAS, 2005). Estão localizados quase que exclusivamente no interior do pâncreas, com igual incidência na cabeça, no corpo e na cauda (HIRAMOTO *et al.*, 2001) e excepcionalmente, podem ser encontrados em tecido pancreático ectópico, como em estômago, duodeno, divertículo de Meckel, e no pâncreas anular (DUARTE *et al.*, 2006).

Estima-se que 90% dos insulinomas são adenomas benignos que crescem de forma localizada (CRYER, 2010). Aproximadamente 10% dos insulinomas apresentam comportamento maligno, sendo a malignidade definida pela presença de metástases para diversas partes do organismo, principalmente linfonodos e fígado (SERVICE *et al.*, 1991).

1.2. EPIDEMIOLOGIA

Os insulinomas são considerados raros, sendo diagnosticados 2 a 4 casos por milhão de pessoas a cada ano. Entretanto, são os tumores mais comuns do pâncreas endócrino, correspondendo a 70% de todos eles (KAVLIE; WHITE, 1972). Há registros de insulinomas em extremos de vida, mas a incidência destes tumores (quando solitários) é maior entre os 40 e 60 anos de idade, acometendo mais as mulheres (60%) do que os homens (40%) (LIMA *et al.*, 2006).

1.3. ETIOLOGIA

Torna-se cada vez mais evidente que o surgimento dos insulinomas decorre de múltiplos eventos genéticos que são responsáveis pela transição de células normais para uma neoplasia. O surgimento do tumor se daria por ativação mutacional, ativação de oncogenes ou inativação de genes supressores de tumores (THOMPSON; TOWNSEND JR, 2010).

Em casos de insulinomas em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1), são encontradas mutações no gene MEN1 (supressor tumoral) de 95% dos pacientes, sendo o insulinoma o segundo tumor neuroendócrino mais comum em pacientes com MEN-1.

Em casos esporádicos de insulinoma, também são encontradas mutações no gene MEN1 em cerca de 17% dos pacientes, sendo possível que nos pacientes restantes, as alterações genéticas envolvidas na tumorigênese não possam ser detectadas em virtude das técnicas atuais (BARAKAT; ASHRAFIAN; BLOOM, 2009).

Dados de revisão envolvendo consumo de álcool, café, dietas hipercalóricas, tabagismo e drogas ilícitas não demonstraram fatores ambientais associados ao desenvolvimento dos insulinomas.

1.4. QUADRO CLÍNICO

1.4.1. CONSIDERAÇÕES

Apesar de ser comum a liberação de uma variedade de hormônios pelos insulinomas funcionantes, o denominador comum da síndrome é a produção e liberação de quantidade excessiva de insulina na corrente sanguínea provocando hipoglicemia, principalmente ao jejum prolongado (GAGEL; MARX, 2010). A maioria dos episódios apresenta manifestações clínicas leves, entretanto, crises graves podem ocorrer, mais comumente associadas ao jejum prolongado e à prática de exercícios físicos.

Em condições fisiológicas, na medida em que os níveis de glicose declinam, são disparados mecanismos de defesa para evitar a progressão para hipoglicemia. A intensidade dos sintomas está vinculada ao grau e a rapidez com que se instala a hipoglicemia e à capacidade dos mecanismos de correção de estabelecer a liberação dos hormônios contrarreguladores. A resposta do organismo obedece a uma sequência de eventos, entretanto, nenhum sistema de detecção de danos e reparos é infalível. O equilíbrio entre a glicemia e os hormônios contrarreguladores é delicado e a sua alteração, em qualquer etapa, pode predispor a hipoglicemia.

Quando a glicemia se aproxima de 80 mg/dl, mesmo na ausência de sintomas, ocorre redução na secreção endócrina de insulina; quando atinge valores entre 70 e 65 mg/dl, inicia-se a liberação de glucagon e catecolaminas; quando a glicemia alcança valores entre 65 a 60 mg/dl, ocorre maior secreção do hormônio do crescimento; e, por fim, se a glicemia atinge valores inferiores a 60 mg/dl, o organismo libera maior quantidade de cortisol.

Os hormônios contrarreguladores – catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) e glucagon – apresentam ações rápidas, enquanto o hormônio do crescimento e o cortisol, ações lentas. A ação das catecolaminas é percebida nos primeiros minutos de hipoglicemia:

estimulam a gliconeogênese hepática e renal; estimulam a lipólise; inibem a absorção de glicose pelo músculo e reduzem a secreção de insulina. O glucagon evita a hipoglicemia através do estímulo da glicogenólise hepática e da gliconeogênese (CRYER, 2010).

A ação do cortisol e do hormônio do crescimento (GH) é insignificante nas primeiras horas da hipoglicemia. A resposta do organismo a esses hormônios é tardia, somente percebida depois de 8 a 10 horas de instalada a hipoglicemia. O cortisol e o GH estimulam a lipólise e a gliconeogênese hepática e o GH tem função adicional de suprimir a utilização periférica de glicose (CRYER, 2010).

Com a hipoglicemia instalada de forma aguda, os sintomas resultam da ativação do sistema nervoso autônomo e as primeiras manifestações clínicas são chamadas sinais de alerta da hipoglicemia.

Quando ocorrem episódios recidivantes de hipoglicemia, de qualquer etiologia, a resposta do organismo passa a ocorrer em concentrações plasmáticas mais baixas. Os pacientes tendem a perder a capacidade de perceber a hipoglicemia e esta demora pode ser suficiente para privar o sistema nervoso central de glicose (CRYER, 1999). Em condições normais, o sistema nervoso central é dependente da oxidação da glicose como fonte primária de energia, no entanto, durante o jejum prolongado, os corpos cetônicos podem ser utilizados com essa finalidade. Se o declínio da glicemia não é corrigido com a liberação dos hormônios contrarreguladores e atinge 45 mg/dL, pode ocorrer neuroglicopenia.

1.4.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A primeira fase da resposta à hipoglicemia é mediada pela liberação de catecolaminas e glucagon (CRYER, 2010). Em geral, os sintomas causados pela estimulação simpática contrarreguladora precedem os sintomas neuroglicopênicos e diferem na sequência e intensidade de um paciente para outro em razão da velocidade da redução dos níveis glicêmicos e da resposta do organismo (CRYER, 2010).

De forma geral, o paciente com insulinoma inicia o quadro com sintomas adrenérgicos. Quando o quadro clínico é percebido através dos sintomas neuroglicopênicos, na maioria das vezes, os pacientes exibem sintomas neuropsiquiátricos e são submetidos a tratamento de psicoses, neuroses, distúrbios delirantes e do comportamento, tendo o diagnóstico de insulinoma retardado (TUCKER; CROTTY; CONLON, 2006).

Manifestações autônomicas: a velocidade com que os níveis hormonais aumentam pode ser mais importante que os níveis absolutos no sentido de determinar as manifestações

que costumam ocorrer em jejum ou após prática de exercícios. Tais manifestações incluem: fome, tremores, sudorese, ansiedade, palpitações e parestesias (CRYER, 2010).

Manifestações neuroglicopênicas: se o declínio da glicemia não é corrigido pela liberação dos hormônios contrarreguladores e ela atinge 45 mg/dl, ocorrem dano metabólico e disfunção no SNC com risco de lesão cerebral permanente. Os principais sintomas de neuroglicopenia incluem fraqueza, tonturas, cefaléia, hipotermia, visão borrada, diplopia e fala incompreensível. Um certo grau de alteração no estado mental é observado quase invariavelmente por meio de confusão, delírio, agitação, estupor, convulsões e coma (APODACA-TORREZ *et al.*, 2003).

Ganho de peso: mais de 30% dos pacientes com insulinoma experimenta aumento de peso durante a evolução da doença. O paciente associa o ato de comer à melhora dos sintomas e passa a fazer várias refeições ao dia com ingesta de alimentos açucarados, evoluindo com sobrepeso ou obesidade (JENSEN; NORTON, 2002).

1.5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de insulinoma é dado a partir da combinação de anamnese, exame físico e achados laboratoriais. Em geral, são diagnosticados a partir de uma emergência hipoglicêmica, em que é indispensável a presença da tríade dos insulinomas ou de Whipple, que consiste em: sintomas característicos de hipoglicemia (autonômicos e/ou neuroglicopênicos), baixa glicemia durante a crise (< 55 mg/dl em homens e < 45 mg/dl em mulheres) e melhora imediata dos sintomas após a administração de glicose (LIMA *et al.*, 2006).

Para esclarecer a etiologia da hipoglicemia é necessária uma avaliação minuciosa e abrangente, em virtude do número acentuado de possíveis causas. Durante a anamnese, é importante definir o período de jejum no momento da crise. Quando há hipoglicemia em períodos curtos, entre 4 e 6 horas, deve-se suspeitar de hiperinsulinemia, sendo essa suspeita o principal pré-requisito para se diagnosticar um insulinoma. O exame físico não é sensível nem específico, mas pode ser informativo se realizado enquanto o paciente apresenta sinais e sintomas. O exame do abdome raramente é compensador, a menos que o insulinoma seja volumoso e localizado na cabeça do pâncreas. A arbitragem laboratorial é fundamental quando revela nível de insulina inapropriado (superior a 5 μ U/ml) durante a hipoglicemia.

1.5.1. TESTE DE JEJUM DE 72 HORAS

O teste de jejum de 72 horas deve ser realizado em hospital com monitoração médica contínua e deverá ser interrompido a qualquer momento, com o surgimento dos sintomas de hipoglicemia.

O paciente deve ter um acesso venoso seguro (central ou periférico) e o início do jejum é marcado a partir da última ingestão calórica. A partir disso, determina-se os níveis basais séricos de insulina, glicemia, peptídeo C e proinsulina. Ao longo do dia, o paciente deve permanecer ativo e ingerir apenas líquidos não-calóricos, devendo-se pesquisar acetona em toda urina emitida. Deve ser feita a glicemia capilar a cada 4 horas, até que a glicemia do paciente atinja 60 mg/dl. Quando a glicemia estiver abaixo de 49 mg/dl ou se houver manifestações autonômicas e/ou neuroglicopênicas de hipoglicemia, deve-se realizar as dosagens venosas de insulina, glicemia, peptídeo C e proinsulina. A partir daí, encerra-se o exame com a aplicação de 50 ml de glicose a 50%, via intravenosa e o paciente retorna à alimentação oral.

Quando o diagnóstico é insulinoma, 66% dos pacientes apresentam hipoglicemia às 24 horas de jejum, mais de 90% apresentam hipoglicemia em 48 horas e quase 100%, em 72 horas. Se não ocorrer hipoglicemia, o teste pode ser sensibilizado com exercícios físicos leves por 15 minutos (BARAKAT; ASHRAFIAN; BLOOM, 2009).

1.5.2. EXAMES LABORATORIAIS

Em condições normais, à medida que as concentrações de glicose declinam durante o jejum, os níveis de insulina sérica diminuem, de forma progressiva, a valores insignificantes. Havendo tumor das células beta, não há diminuição na produção e secreção de insulina em presença de hipoglicemia e é comum encontrarmos níveis séricos de insulina superiores a 5 μ U/ml com glicemia inferior a 45 mg/dl. Acompanham a secreção inapropriada de insulina, o peptídeo C e proinsulina (LIMA *et al.*, 2006).

Proinsulina: as células do insulinoma são pouco diferenciadas, o que dificulta a conversão de proinsulina em insulina. Isto explica porque os pacientes com insulinoma apresentam níveis elevados de proinsulina. Em indivíduos saudáveis, o nível de proinsulina corresponde a menos de 20% do total do nível de insulina. Em pacientes com insulinoma, a proinsulina corresponde, em média, de 40 a 60% do nível total de insulina. O nível normal de proinsulina varia de 4,9 a 10,9 picomol/L.

Peptídeo C: a secreção do peptídeo C em relação à insulina é de 1:1, mas a proporção encontrada no soro é de aproximadamente 10:1, porque 50% da insulina é rapidamente retirada do sangue pela sua passagem inicial através do fígado. Na hipoglicemia causada por insulinoma, o peptídeo C encontra-se elevado devido à atividade aumentada das células beta (LIMA *et al.*, 2006). A dosagem de peptídeo C é importante no diagnóstico de hipoglicemia factícia por injeção sub-reptícia de insulina. Como o peptídeo C é removido da insulina comercial, baixos níveis de peptídeo C na presença de insulina sérica elevada e hipoglicemia apontam para injeção de insulina exógena (PALLADINO; BENNETT; STANLEY, 2008). O nível normal de Peptídeo C varia de 0,9 a 7,1 ng/mL.

Relação Insulinemia/Glicemia: a proporção da insulina imunorreativa para glicemia durante o jejum de uma noite ou durante 72 horas é sempre menor que 0,30. Os pacientes com insulinoma usualmente mantêm secreção elevada de insulina mesmo havendo hipoglicemia. Isto resulta em uma relação insulina/glicemia superior a 0,40.

Marcadores Tumorais: o marcador tumoral pode ser usado como um exame a mais na conclusão diagnóstica. Inúmeros são os marcadores na circulação, e uma vez que os níveis sanguíneos destes marcadores geralmente refletem modificações de volume e atividade dos tumores, sua quantificação tornou-se um recurso atrativo para a detecção das doenças neoplásicas, bem como para monitoramento da evolução do tumor, especialmente durante o tratamento. A cromogranina (A, B e C) é a principal proteína solúvel do grânulo cromafins. A cromogranina A está elevada em 94% dos tumores endócrinos pancreáticos e a maioria dos insulinomas apresenta marcação positiva para a cromogranina B, principalmente quando o insulinoma é benigno (BARAKAT; ASHRAFIAN; BLOOM, 2009). Outros marcadores que podem apresentar níveis elevados nos insulinomas são: enolase neuro-específica, polipeptídeo pancreático, gonadotrofina coriônica e fator de crescimento semelhante à insulina I.

1.5.3. EXAMES DE LOCALIZAÇÃO

Os métodos de imagem são muito importantes para a localização e estadiamento pré-operatórios do insulinoma e devem ser utilizados somente após o diagnóstico bioquímico de hipoglicemia e hiperinsulinemia.

Ultrassonografia transabdominal, tomografia computadorizada convencional, e ressonância magnética de abdome superior são os exames mais utilizados inicialmente no diagnóstico dos insulinomas. Esses métodos clássicos de imagem frequentemente falham em localizar os insulinomas devido à situação anatômica do pâncreas e ao tamanho quase sempre

reduzido dos tumores. Ao diagnóstico, mais de 90% apresentam diâmetro inferior a 2 cm e 50% tem diâmetro menor que 1,3 cm. Tamanhos superiores a 5 cm estão frequentemente associados a malignidade (ANDRADE, 2010).

Ainda existe muita controvérsia acerca do exame de imagem ideal, mas técnicas modernas tornaram a localização, estadiamento e conseqüente planejamento cirúrgico dos insulinomas mais fácil. Uma seqüência recomendável deve seguir: tomografia computadorizada multislice, ecoendoscopia e ultrassonografia intra-operatória (CRYER, 2010).

Tomografia Computadorizada Multislice: é um exame extremamente rápido e quando utilizado em cortes finos obtém-se excelente qualidade de imagem. Possibilita a realização de múltiplas fases contrastadas, arterial precoce, pancreática e venosa. É possível a reformatação em qualquer plano anatômico, inclusive reconstituição vascular tridimensional. Apresenta sensibilidade próxima a 95% na localização dos insulinomas, e atualmente é o exame de imagem preferido para localizar os tumores endócrinos pancreáticos.

Ressonância Magnética: à ressonância magnética, os insulinomas apresentam-se com hipossinal nas seqüências ponderadas em T1 e com hipersinal naquelas ponderadas em T2. Após a administração da substância contrastante, observam-se aspectos hipervasculares semelhantes aos revelados pela tomografia computadorizada. A sensibilidade é próxima a 43% no diagnóstico do insulinoma.

Ecoendoscopia: a busca por opções de diagnóstico dos tumores endócrinos pancreáticos se tornou um desafio. Os trabalhos atuais consideram a ecoendoscopia um dos métodos de imagem mais sensíveis na localização dos insulinomas e no estadiamento tumoral regional. Apresenta sensibilidade maior que 92% no diagnóstico dos insulinomas (MARQUES *et al.*, 2011).

Ultrassonografia intra-operatória: considerada padrão-ouro. Quando a associada à palpação digital criteriosa de todo o pâncreas, aumenta a precisão do diagnóstico, sendo possível a localização de até 99% dos insulinomas (LIMA *et al.*, 2006).

Tomografia por emissão de pósitrons (PET): utilizado com flúor-18-DOPA em pacientes com insulinoma, consegue localizar o tecido pancreático produtor de insulina. Tem mostrado vantagens na detecção de tumores com alta atividade proliferativa e baixa diferenciação e tem papel significativo na detecção de metástases (GORRIA; OLMOS, 2010).

Outros exames: as técnicas modernas para a localização dos insulinomas têm colocado em desuso exames invasivos, de execução difícil e considerável risco, que hoje são reservados

a uma segunda intervenção cirúrgica. Entre esses exames, estão cateterismo transepático percutâneo da veia pancreática com dosagem da insulina, arteriografia seletiva dos segmentos pancreáticos com coleta simultânea de amostras da veia hepática para dosagem de insulina durante a injeção intra-arterial de cálcio nos mesmos segmentos (LIMA *et al.*, 2006).

1.5.4. EXAME ANATOMOPATOLÓGICO

A biópsia deve fornecer material adequado para o exame histológico e devido ao pequeno tamanho dos insulinomas, a melhor opção de biópsia é via ecoendoscopia. São outras alternativas a via percutânea, laparoscópica ou laparotômica. Ao exame histológico, as células do insulinoma são semelhantes às células beta normais, porém estão espalhadas segundo padrões trabeculares ou sólidos. Com bastante frequência, o tumor induz uma reação desmoplásica e amilóide (derivado de um hormônio peptídico secretado com a insulina e denominado amilina) pode ser encontrado no estroma. A microscopia eletrônica mostra grânulos pleomórficos paracristalinos circundados por um halo claro, um aspecto típico da insulina armazenada em células beta normais. Aproximadamente 10% dos tumores apresentam comportamento maligno, e uma distinção confiável entre insulinomas benignos e malignos não costuma ser possível em bases histológicas e, na maioria dos casos, terá que esperar pelo aparecimento ou pela ausência de metástases (RUBIN; RUBIN, 2010). Podemos verificar na Tabela 1 os critérios para suspeição de malignidade dos insulinomas.

Tabela 1 – COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DOS INSULINOMAS

Crítérios	Benigno	Potencialmente incerto	Maligno
Tamanho	< 2 cm	> 2 cm	> 2cm
Invasão macroscópica	Ausente	Ausente	Presente
Infiltração local	Ausente	Presente	Presente
Invasão vascular	Ausente	Presente	Presente
Atipia nuclear	Ausente	Presente	Presente
Metástases	Ausente	Ausente	Presente

Fonte: ANDRADE (2010)

1.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É de fundamental importância diferenciar a hiperinsulinemia tumoral da hiperinsulinemia artificial provocada pela aplicação sub-reptícia de insulina ou pelo uso de drogas estimuladoras das células beta.

Hipoglicemia Factícia: a maior parcela dos casos de hipoglicemia factícia é provocada pela administração deliberada de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais pelo paciente. Habitualmente são pessoas jovens com 20 a 40 anos de idade, com acesso a insulina ou a agentes hipoglicemiantes orais. Médico, paramédico ou familiar de uma pessoa com diabetes e que conhece insulina, sulfoniluréias e os sintomas de hipoglicemia, relatam com mínimos detalhes os sintomas e os fatores que interferem na sua “doença”. Aparentam ser psiquicamente saudáveis, mas se tornam furiosos quando questionados sobre o uso de medicação capaz de provocar hipoglicemia. Já foram descritos casos de hipoglicemia por aplicação inadvertida de insulina e uso inadvertido de hipoglicemiante oral por falha médica ou por substituição de um medicamento qualquer por um hipoglicemiante oral (GLASER; LEIBOWITZ, 2009).

O diagnóstico de hipoglicemia factícia induzida por insulina é simples quando a coleta de sangue é feita durante a crise de hipoglicemia. Neste momento a insulina plasmática é alta com níveis baixos de peptídeo C, indicando hiperinsulinemia exógena. Quando a hipoglicemia é induzida pelo uso de sulfoniluréia, está associada à elevação dos níveis de insulina e de peptídeo C. Neste caso, para confirmar o diagnóstico, solicita-se a um laboratório de toxicologia a pesquisa de sulfoniluréia sanguínea e de metabólitos urinários. (LIMA *et al.*, 2006). A hipoglicemia factícia é um distúrbio psiquiátrico grave que pode resultar em uma laparotomia ou mesmo numa pancreatectomia.

Nesidioblastose: é uma alternativa extremamente rara ao insulinoma. Nessa condição, há células que se diferenciam a partir do ducto pancreático originando células endócrinas que se distribuem por todo o pâncreas, separadas das ilhotas pancreáticas verdadeiras, e liberam grande quantidade de insulina, causando hipoglicemia. Histologicamente, há hiperplasia de células semelhantes às ilhotas, sem presença de adenoma. Apresenta o mesmo resultado, ao final de 72 horas de jejum, dos insulinomas. A dificuldade de tratamento clínico de alguns casos leva, muitas vezes, à opção por uma abordagem cirúrgica mutiladora, retirando-se a quase totalidade do pâncreas. As mutações que resultam em nesidioblastose são inativações do gene receptor 1 de sulfoniluréia.

Além de hipoglicemia factícia e nesidioblastose, devem ser lembradas no diagnóstico diferencial de insulinoma: hipoglicemia induzida por drogas, hipoglicemia decorrente de insuficiência de órgãos essenciais (doença hepática, adrenal, renal e cardíaca); hipoglicemia associada a tumor e hipoglicemia devido a exercícios extenuantes.

1.7. TRATAMENTO

As intervenções terapêuticas estão relacionadas ao momento clínico e devem ser individualizadas às necessidades de cada paciente. Há alternativas clínicas e cirúrgicas, porém, Hiramoto *et al.* (2001) afirmam que a cirurgia é o único tratamento potencialmente curativo.

1.7.1. TRATAMENTO CLÍNICO

O tratamento clínico tem início quando é feito o diagnóstico de hipoglicemia com objetivo de corrigi-la imediatamente.

Os pacientes com insulinoma que se apresentam lúcidos, com hipoglicemia branda, e aceitando alimentação por via oral, podem ser manejados com suco de frutas, refrigerantes não dietéticos, alimentos contendo açúcar e tabletes de sacarose. À medida que os sintomas adrenérgicos são resolvidos, estes pacientes devem receber carboidratos mais complexos e ser orientados no sentido de fazer refeições fracionadas (para evitar jejum prolongado) e de programar qualquer atividade física.

Em pacientes que se apresentam com sintomas neuroglicopênicos graves, é comum haver agitação, agressividade, e até convulsões ou coma, com risco de lesão neurológica permanente a depender da gravidade e duração da hipoglicemia. Nestes casos, o tratamento deve ser iniciado com a infusão intravenosa de 100 ml de glicose a 50%. Se a resposta for insatisfatória, duas aplicações sucessivas podem ser realizadas com intervalos de 10 minutos. A infusão contínua de soro glicosado a 10% para manter a glicemia acima de 100 mg/dl é uma rotina muito comum nas emergências hipoglicêmicas, mas pode causar hipocalemia devido à movimentação do potássio para o interior da célula, sendo prudente, nestes casos, a monitoração dos níveis de potássio. Quando não é possível obter uma via venosa para aplicação de glicose, pode-se utilizar uma ampola de glucagon com 1 mg preferencialmente por via intramuscular ou por via subcutânea. A ação do glucagon é transitória e pode ser inadequada, caso as reservas hepáticas de glicogênio estejam depletadas. Na correção da

hipoglicemia, a glicose supera o glucagon, com maior velocidade na correção da hipoglicemia e resolução de suas manifestações clínicas.

A partir da correção da hipoglicemia inicial, o tratamento clínico mantém-se, com o objetivo de evitar novas crises e de diminuir ou interromper as necessidades de glicose venosa, sendo recomendado aos pacientes que estão em fase de localização e estadiamento do tumor e aos pacientes que recusam tratamento cirúrgico ou que não apresentam condições operatórias. O tratamento pode incluir:

Diazóxido: é a droga mais usada, por via oral, demonstra potente ação hiperglicêmica ao inibir a secreção de insulina através de ação nos receptores alfa-adrenérgicos das células beta. Apresenta, também, discreta capacidade de inibir a utilização periférica de glicose pelo músculo, além de estimular a gliconeogênese hepática (LIMA *et al.*, 2006). Têm seu uso limitado por seus efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, hirsutismo, edema, leucopenia, hipotensão e trombocitopenia. A dose oral usual é de 3 a 8 mg/kg/dia dividida para 3 tomadas iguais de 100 a 200 mg. Verapamil, nifedipino e fenitoína podem ser prescritos quando os efeitos adversos do diazóxido tornarem impossível seu uso.

Hidroclorotiazida: é um diurético amplamente utilizado no tratamento da hipertensão arterial e de edema. Reduz a secreção da insulina e altera o metabolismo da glicose. Na dose de 25 mg ao dia, além da ação hipergliceminante, reduz o edema induzido pelo diazóxido (LIMA *et al.*, 2006).

Octreotide: é um análogo sintético e potente da somatostatina que atua inibindo a liberação de hormônios por tumores neuroendócrinos. Tem sido utilizado no tratamento dos insulinomas inoperáveis, frequentemente aliviando os sintomas da síndrome. Apresenta bons resultados nos pacientes que foram diagnosticados através da cintilografia dos receptores de somatostatina. A dose usual é de 50 a 100 mcg, via subcutânea a cada 8 horas (CARLSON, 2008).

Dieta: ajustes alimentares devem ser feitos em todos os pacientes com insulinomas. A dieta recomendada deve ser de valor calórico adequado, rica em carboidratos complexos e administrada de forma fracionada para evitar os episódios matinais de hipoglicemia.

Atividade física: os pacientes com insulinoma apresentam hiperinsulinemia e menor produção de glicose pelo fígado. O aumento da captação de glicose pelos músculos esqueléticos durante os exercícios aumenta o risco de hipoglicemia, sendo necessária uma programação adequada.

1.7.2. TRATAMENTO CIRÚRGICO

A cirurgia pode ser utilizada para diagnóstico e é o único tratamento potencialmente definitivo (HIRAMOTO *et al.*, 2001). Mas, embora tenhamos a ressecção cirúrgica do tumor primário e de suas metástases como única forma de cura dos insulinomas, isto nem sempre é possível, pois somente cerca de 90% dos tumores podem ser excisados cirurgicamente (RUBIN; RUBIN, 2010).

Durante a cirurgia é indispensável infundir soro glicosado a 5 ou 10% para manter as necessidades de glicose do paciente. A determinação da glicemia, a cada 15 ou 20 minutos, orienta a velocidade de infusão do soro glicosado. Durante a palpação do insulinoma, o monitoramento deve ser realizado em intervalos mais curtos, devido à maior liberação de insulina pelas células beta (ALMEIDA; SANCHES; SAVASSI-ROCHA, 2002).

No pós-operatório, os níveis glicêmicos podem permanecer elevados por alguns dias. Vários fatores têm sido implicados como responsáveis, entre os quais edema e inflamação do pâncreas secundários à manipulação do tumor durante a cirurgia; níveis elevados dos hormônios contrarreguladores liberados no ato cirúrgico ou depósitos hormonais residuais; hiporregulação crônica dos receptores de insulina e supressão das células beta pela hipoglicemia prolongada. A correção pode ser feita com doses subcutâneas baixas de insulina regular ou de análogos de insulina (insulina aspart e insulina glulisina) utilizados a cada 4 horas, para manter glicemia próxima a 180 mg/dl. Na maioria dos casos, entre 48 e 72 horas a glicemia retorna a valores normais.

Tumor localizado: quando único e localizado principalmente na cabeça do pâncreas, realiza-se enucleação do tumor com margens limpas.

Tumor metastático ressecável: o procedimento mais usado é pancreatectomia subtotal com ressecção cirúrgica dos linfonodos regionais e dos que parecem anormais. A ressecção das metástases hepáticas é cada vez mais comum, principalmente quando o tumor primário foi removido ou é potencialmente removível, se o fígado resiste à remoção e se não há metástases extra-hepáticas. Quando as metástases não são removíveis cirurgicamente, outras condutas incluem embolização da artéria hepática, quimioembolizações, ablação por radiofrequência e ablação por microondas (BARAKAT; ASHRAFIAN; BLOOM, 2009).

Tumor irressecável: a cirurgia citoredutora é realizada com a finalidade de reduzir as manifestações clínicas. A ressecção dos insulinomas metastáticos e a desmassificação da doença localizada na presença de metástases à distância irressecáveis, pode ser realizada na tentativa de controlar melhor os sintomas da hipoglicemia potencialmente letal.

1.7.3. QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia ainda não é utilizada para cura dos insulinomas e seus melhores resultados são obtidos nos tumores indiferenciados. A opção mais utilizada é a terapia combinada: estreptozotocina, 400mg/m², via intravenosa, do 1º ao 5º dia, doxorrubicina, 40mg/m², via intravenosa, no 1º dia, 5-fluorouracil, 400mg/m², via intravenosa, em bólus, do 1º ao 5º dia. Deve ser feito um total de seis ciclos, com intervalo de quatro semanas (BUZAID; COSTA; HOFF, 2007).

Para os pacientes debilitados a melhor opção é a monoterapia com dacarbazina, 1000mg/m², via intravenosa, a cada 3 semanas (BUZAID; COSTA; HOFF, 2007).

Ensaio promissores estão sendo realizados com sunitinibe, um inibidor de tirosinoquinase. A administração arterial seletiva de estreptozotocina demonstrou eficácia temporária nos insulinomas malignos inoperáveis.

1.8. PROGNÓSTICO

Apenas a exploração cirúrgica poderá oferecer a oportunidade plena de realizar uma ressecção com finalidade de cura dos insulinomas. O aprimoramento das técnicas diagnósticas e de localização tornou possível o tratamento cirúrgico precoce dos insulinomas, melhorando a expectativa de vida e chances de cura dos pacientes. O melhor prognóstico dos insulinomas malignos é alcançado se o tumor primário for ressecado antes que metastize, quando as taxas de sobrevivência alcançam de 5 a 10 anos. Se os insulinomas são inoperáveis devido à presença de metástases no fígado, o grau de diferenciação e a síndrome endócrina específica determinam o prognóstico do paciente.

1.9. JUSTIFICATIVA

Por ser uma doença rara, normalmente não se consegue determinar a hipersecreção de insulina como causa dos sintomas na primeira avaliação. A ausência de alto grau de suspeição pode ser potencialmente desastrosa e os sintomas neuroglicopênicos da hipoglicemia podem levar o paciente a tratamento prolongado em clínica psiquiátrica. É justificável a divulgação da doença, pois o diagnóstico precoce é preditivo do prognóstico, evitando complicações graves da hipoglicemia, a malignização do tumor e a metastização de um insulinoma localizado.

1.10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, S.R., SANCHES, M.R., SAVASSI-ROCHA, P.R. **Tumores Neuroendócrinos do Aparelho Digestivo: Diagnóstico e Terapêutica.** In CASTRO, L.P., SAVASSI-ROCHA, P.R., RODRIGUES, M.A., MURAD, A.M. (edts) *Tópicos em Gastroenterologia – Câncer do Aparelho Digestivo*. 12ed. Rio de Janeiro (RJ): Medsi, 2002. p. 401-441.
- ANDRADE, L.C. **Insulinoma.** In ANDRADE, L.C. (edt.) *Tópicos em Medicina Interna*. Aracaju (SE). p. 203-210.
- APODACA-TORREZ, F.R., TRIVIÑO, T., LOBO, E.J., GOLDENBERG, A., FIGUEIRA, A. Pancreatic insulinomas: diagnosis and treatment. **Arq Gastroenterol** 2003;40(2): p. 73-79.
- BARAKAT, M.T., ASHRAFIAN, H., BLOOM, S.R. **Tumores endócrinos do pâncreas.** In KAHN, C.R., WEIR G.C., KING, G.L., JACOBSON, A.M., MOSES, A.C., SMITH, R.J. (edts) *Joslin: diabete melito*. 14ed. Porto Alegre (RS): Artmed. 2009. p. 1189-1200.
- BUZAID, A.C., COSTA, F., HOFF, P.M. **Tumores neuroendócrinos.** In BUZAID, A.C., HOFF, P.M. (edts) *Manual Prático de Oncologia Clínica do Hospital Sírio Libanês*. 5ed. São Paulo (SP): Dendrix, 2007. p. 514-526.
- CARLSON, H.E. **Neoplasias Endócrinas.** In CASCIATO, D.A. (edt.) *Manual de Oncologia Clínica*. São Paulo (SP): Tecmedd, 2008. p. 501-535.
- CRYER, P.E. Symptoms of hypoglicemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareses. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1999; 28: p. 495-500.
- CRYER, P.E. **Homeostase da Glicose e da Hipoglicemia.** In KRONENBERG, H.M., MELMED, S., POLONSKY, K.S., LARSEN, P.R. (edts) *Williams Tratado de Endocrinologia*. 11ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier. 2010. p. 1190-1215.
- DUARTE, B. **Tumores Endócrinos do Pâncreas.** In COELHO, J. (edt.) *Aparelho Digestivo: clínica e cirurgia*. 3ed. São Paulo (SP): Editora Atheneu. 2006. p. 1879-1892.
- GAGEL, R.F., MARX, S.J. **Neoplasia Endócrina Múltipla.** In KRONENBERG, H.M., MELMED, S., POLONSKY, K.S., LARSEN, P.R. (edts) *Williams Tratado de Endocrinologia*. 11ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier. 2010. p. 1351-1380.
- GLASER, B., LEIBOWITZ, G. **Hipoglicemia.** In KAHN, C.R., WEIR G.C., KING, G.L., JACOBSON, A.M., MOSES, A.C., SMITH, R.J. (edts) *Joslin: diabete melito*. 14ed. Porto Alegre (RS): Artmed. 2009. p. 1160-1187.

GORRÍA, M. J., OLMOS, M.A. **Regulación de la Glucemia. Hipogluceias. Insulinoma.** In ALBARRÁN, A.J. (org) *Endocrinología*. 2ed. Madri (Espanha): Editorial Médica Panamericana, 2010. p. 869-883.

HIRAMOTO J.S., FELDSTEIN, V.A., LABERGE, J.M., NORTON, J.A. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas. **Arch Surg** 2001;136: 1020. [PMID: 11529824]

JENSEN R.T., NORTON, J.A. **Endocrine Tumors of the Pancreas and Gastrointestinal tract. Insulinomas.** In FELDMAN, M., FRIEDMAN, L.S., BRANDT, L.J. (edts) *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8ed. Philadelphia (EUA): Elsevier, 2006. p. 495-498.

KAVLIE, H., WHITE, T.T., Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia: experience in 14 Seattle hospitals. **Ann Surg** 1972; 175: p. 326-335.

LIMA, J.G., NÓBREGA, L.H.C., CALDAS, G., VILAR, L. **Manuseio da Hipoglicemia em Não-diabéticos.** In VILAR, L. (edt.) *Endocrinologia Clínica*. 3ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan. 2006. p. 718-732.

MAITRA, A., ABBAS, A.K. **O Sistema Endócrino.** In KUMAR, V., ABBAS, A.K., FAUSTO, N. *Patologia – Bases Patológicas das Doenças*. 7ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier, 2005. p. 1207-1282.

MARQUES, I. N., GRAÇA, A., LOPES, A.D., FRANCISCO JR., J., ALVES, M.E. Ecoendoscopia no Diagnóstico do Insulinoma. **J Port Gastrenterol**. Lisboa, v. 18, n. 4, julho, 2011. Disponível em <http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-81782011000400007&lng=pt&nrm=iso>. Acessado em 07 de outubro de 2013.

PALLADINO, A.A., BENNETT, M.J., STANLEY, C.A. Hiperinsulinismo na infância: quando apenas uma dosagem de insulina não é suficiente. **J Bras Patol Med Lab** 2008; 44: p. 413-422.

PIZIAK, V.K., CRYAR, A.K., RUBIN, E. Hypoglycemic disorders. **New England J Med** 1995; 332: p. 1144-1152.

RUBIN, E., RUBIN, R. **Pâncreas.** In RUBIN, E. (edt.) *Rubin, patologia: bases clinicopatológicas da medicina*. 4ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan. 2010. p. 825-839.

SERVICE, F.J., McMAHON, M.M., O'BRIEN P.C., BALLARD, D.J. Functioning insulinoma-incidence, recurrence and long-term survival of patients: a 60-year study. **Mayo Clin Proc** 1991; 66: p. 711-9.

THOMPSON, J.C., TOWNSEND JR., C.M. **Pâncreas Endócrino**. In TOWNSEND JR., C.M. (org) *Sabiston, tratado de cirurgia*. 18ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier, 2010. p. 919-938.

TUCKER, O.N., CROTTY, P.L., CONLON, K.C. The management of insulinoma, **British Journal of Surgery** 2006; 93: p. 264-275.

2. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

Informações Gerais

Ressaltamos a importância de seguir estas instruções com atenção. O não respeito às normas acarretará atrasos ao processo de revisão do manuscrito (MS).

MS deve ser apresentado exclusivamente para os ABE&M, nunca ter sido publicado ou estar sob consideração para publicação, em forma substancial, em outro periódico, profissional ou leigo. O MS deve ser redigido em Inglês ou Português, em conformidade com as especificações descritas abaixo. Os autores que não são fluentes na forma escrita do idioma inglês recomenda-se que o seu MS seja revisado e editado por um expert nesse sentido antes da apresentação. Esta iniciativa deve facilitar e acelerar todo o processo de revisão e potencial publicação do seu MS.

Trabalhos que não cumpram estes requisitos serão devolvidos ao autor para adequação necessária antes da revisão pelo corpo editorial.

Todas as submissões são à princípio cuidadosamente avaliadas pelos editores científicos. Os MS que não estejam em conformidade com os critérios gerais para publicação serão devolvidos aos autores dentro de três a cinco dias. Os MS em conformidade são enviados habitualmente para dois revisores.

Categorias de Manuscritos

Contribuições originais de pesquisa podem ser submetidas aos ABE&M como artigo original ou comunicação resumida. Outras categorias especiais de MS são descritas abaixo. Todos os MS devem seguir as limitações de número de palavras para o texto principal, conforme especificado abaixo. O número total de palavras não inclui o resumo, as referências ou legendas de tabelas e figuras. O número de palavras deve ser anotado na página de rosto, juntamente com o número de figuras e tabelas. O formato é semelhante para todas as categorias de MS e é descrito em detalhes na seção "Preparação do Manuscrito".

Artigos Originais

O artigo original é um relatório científico dos resultados de pesquisa original, clínica ou laboratorial, que não tenha sido publicado, ou submetido para publicação, em outro periódico, seja em papel ou eletronicamente. O artigo original não deve exceder 3600 palavras no texto principal, não deve incluir mais de seis figuras e tabelas e ter até 35 referências.

Comunicação Resumida

A comunicação resumida consiste de dados originais de importância suficiente para justificar a publicação imediata. É uma descrição sucinta dos resultados confirmatórios ou negativos de um estudo focado, simples e objetivo. Objetividade e clareza aumentam a possibilidade de um manuscrito ser aceito para publicação como comunicação rápida. O texto principal deve ter no máximo 1500 palavras, até 20 referências e não mais que duas ilustrações (tabelas ou figuras ou uma de cada).

Artigos de Revisão

Os ABE&M publica artigos de revisão que apresentam uma avaliação crítica e abrangente da literatura sobre questões atuais no campo da endocrinologia e da metabologia nas áreas clínica ou básica. Todos os artigos de revisão são submetidos preferencialmente após convite dos ABE&M e estão sujeitos a revisão pelos pares. Artigos nesta categoria são encomendados pelos editores a autores com experiência comprovada na área de conhecimento, ou quando a proposta direcionada pelos autores em contato prévio, receber a aprovação do conselho editorial. Estes MS não devem ter mais de 4000 palavras no texto principal, não podem incluir mais de quatro figuras ou tabelas e até 60 referências. Os autores devem mencionar a fonte e/ou solicitar autorização para o uso de figuras ou tabelas publicadas previamente.

Diretrizes ou Consensos

Consensos ou diretrizes propostos por sociedades de profissionais, forças-tarefa e outras associações relacionadas com a Endocrinologia e Metabologia podem ser publicadas pela ABE&M. Todos os MS serão submetidos a revisão por pares, devem ser modificáveis em resposta às críticas e serão publicados apenas se cumprirem as normas editoriais da revista. Estes MS habitualmente não devem ultrapassar 3600 palavras no texto principal, não devem incluir mais de seis figuras e tabelas e ter até 60 referências.

Relato de caso

Comunicação breve utilizada para apresentar relatos de casos, ou de caso isolado, de importância clínica ou científica. Estes relatórios devem ser concisos e objetivos. Devem conter dados de pacientes isolados ou de famílias que adicionem substancialmente conhecimento à etiologia, patogênese e história natural da condição descrita. O relato de caso deve conter até 2000 palavras, não incluir mais de quatro figuras e tabelas e ter até 30 referências.

Carta ao Editor

Cartas ao Editor podem ser apresentadas em resposta à artigos publicados no ABE&M nas ultimas 3 edições. As cartas devem ser breves comentários relacionados a pontos específicos, de acordo ou desacordo, com o trabalho publicado. Dados originais publicados relacionados ao artigo publicado são estimulados. As cartas podem ter no máximo 500 palavras e cinco referências completas. Figuras e tabelas não podem ser incluídas.

Preparação do manuscrito

FORMATO GERAL

Os ABE&M exige que todos os manuscritos(MS) sejam apresentados em formato de coluna única, seguindo as seguintes orientações:

- O manuscrito deve ser apresentado em formato Word.
- Todo o texto deve ser em espaço duplo, com margens de 2 cm de ambos os lados, usando fonte Times New Roman ou Arial, tamanho 11.
- Todas as linhas devem ser numeradas, no manuscrito inteiro, e todo o documento deve ser paginado.
- Todas as tabelas e figuras devem ser colocadas após o texto e devem ser legendadas. Os MS submetidos devem ser completos, incluindo a página de título, resumo, figuras e tabelas. Documentos apresentados sem todos esses componentes serão colocados em espera até que o manuscrito esteja completo.

Todas as submissões devem incluir:

- Uma carta informando a importância e relevância do artigo e solicitando que o mesmo seja para publicação nos ABE &M. No formulário de inscrição os autores podem sugerir até três revisores específicos e / ou solicitar a exclusão de até outros três.

O manuscrito deve ser apresentado na seguinte ordem:

1. Página de título.
2. Resumo (ou Sumário para os casos clínicos).
3. Texto principal.
4. Tabelas e Figuras. Devem ser citadas no texto principal em ordem numérica.
5. Agradecimentos.
6. Declaração de financiamento, conflitos de interesse e quaisquer subsídios ou bolsas de apoio recebidos para a realização do trabalho.
7. Referências

Página de Título

A página de rosto deve conter as seguintes informações:

1. Título do artigo.
2. Nomes completos dos autores e co-autores, departamentos, instituições, cidade e país.
3. Nome completo, endereço postal, e-mail, telefone e fax do autor para correspondência.
4. Título abreviado de no máximo 40 caracteres para títulos de página.
5. Palavras-chave (recomenda-se usar MeSH terms e até 5).
6. Número de palavras - excluindo a página de rosto, resumo, referências, figuras e tabelas.
7. Tipo do manuscrito

RESUMOS

Todos os artigos originais, comunicados rápidos e relatos de casos deverão ser apresentados com resumos de no máximo 250 palavras. O resumo deve conter informações claras e objetivas sobre o estudo de modo que possa ser compreendido, sem consulta ao texto. O resumo deve incluir quatro seções que refletem os títulos das seções do texto principal. Todas as informações relatadas no resumo deve ter origem no MS. Por favor, use frases completas para todas as seções do resumo.

INTRODUÇÃO

O propósito da introdução é estimular o interesse do leitor para o trabalho em questão com uma perspectiva histórica e justificando os seus objetivos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Devem ser descritos em detalhe como o estudo foi conduzido de forma que outros investigadores possam avaliar e reproduzir o trabalho. A origem dos hormônios, produtos químicos incomuns, reagentes e aparelhos devem ser indicados. Para os métodos modificados, apenas as novas modificações devem ser descritas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seção Resultados deve apresentar brevemente os dados experimentais tanto no texto quanto por tabelas e / ou figuras. Deve-se evitar a repetição no texto dos resultados apresentados nas tabelas. Para mais detalhes sobre a preparação de tabelas e figuras, veja abaixo. A Discussão deve se centrar na interpretação e significado dos resultados, com comentários objetivos, concisos, que descrevem sua relação com outras pesquisas nessa área.

Na Discussão devemos evitar a repetição dos dados apresentados em Resultados, pode conter sugestões para explica-los e deve terminar com as conclusões.

AUTORIA

Os ABE&M adotam as diretrizes de autoria e de contribuição definidas pelo Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (www.ICMJE.org). Co - autoria irrestrita é permitido. O crédito de autoria deve ser baseado apenas em contribuições substanciais para:

1. concepção e desenho, análise ou interpretação de dados
2. redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual
3. aprovação final da versão a ser publicada.

Todas essas condições devem ser respeitadas. O primeiro autor é responsável por garantir a inclusão de todos os que contribuíram para a realização do MS e que todos concordaram com seu conteúdo e sua submissão aos ABE&M.

CONFLITO DE INTERESSES

Uma declaração de conflito de interesse para todos os autores deve ser incluída no documento principal, seguindo o texto, na seção Agradecimentos. Mesmo que os autores não tenham conflito de interesse relevante a divulgar, devem relatar na seção Agradecimentos.

AGRADECIMENTOS

A seção Agradecimentos deve incluir os nomes das pessoas que contribuíram para o estudo, mas não atendem aos requisitos de autoria. Os autores são responsáveis por informar a cada pessoa listada na seção de agradecimentos a sua inclusão e qual sua contribuição. Cada pessoa listada nos agradecimentos deve dar permissão - por escrito, se possível - para o uso de seu nome. É da responsabilidade dos autores coletar essas informações.

REFERÊNCIAS

As referências da literatura devem estar em ordem numérica (entre parênteses), de acordo com a citação no texto, e listadas na mesma ordem numérica no final do manuscrito, em uma página separada. Os autores são responsáveis pela exatidão das referências. O número de referências citadas deve ser limitado, como indicado acima, para cada categoria de apresentação.

TABELAS

As tabelas devem ser apresentadas no mesmo formato que o artigo (Word). Atenção: não serão aceitas tabelas como arquivos de Excel. As tabelas devem ser auto-explicativas e os dados não devem ser repetidos no texto ou em figuras e conter as análises estatísticas. As tabelas devem ser construídas de forma simples e serem compreensíveis sem necessidade de referência ao texto. Cada tabela deve ter um título conciso. Uma descrição das condições experimentais pode aparecer em conjunto como nota de rodapé.

GRÁFICOS E FIGURAS

Todos os gráficos ou Figuras devem ser numerados. Os autores são responsáveis pela formatação digital, fornecendo material adequadamente dimensionado. Todas as figuras coloridas serão reproduzidas igualmente em cores na edição online da revista, sem nenhum custo para os autores. Os autores serão convidados a pagar o custo da reprodução de figuras em cores na revista impressa. Após a aceitação do manuscrito, a editora fornecerá o valor dos custos de impressão.

FOTOGRAFIAS

Os ABE&M preferem publicar fotos de pacientes sem máscara. Encorajamos os autores a obter junto aos pacientes ou seus familiares, antes da submissão do MS, permissão para eventual publicação de imagens. Se o MS contiver imagens identificáveis do paciente ou informações de saúde protegidas, os autores devem enviar autorização documentada do próprio paciente, ou pais, tutor ou representante legal, antes do material ser distribuído entre os editores, revisores e outros funcionários dos ABE&M. Para identificar indivíduos, utilizar uma designação numérica (por exemplo, Paciente 1); não utilizar as iniciais do nome.

UNIDADES DE MEDIDA

Os resultados devem ser expressos utilizando o Sistema Métrico. A temperatura deve ser expressa em graus Celsius e tempo do dia usando o relógio de 24 horas (por exemplo, 0800 h, 1500 h).

ABREVIATURAS PADRÃO

Todas as abreviaturas no texto devem ser definidas imediatamente após a primeira utilização da abreviatura.

PACIENTES

Para que o MS seja aceito para submissão, todos os procedimentos descritos no estudo devem ter sido realizados em conformidade com as diretrizes da Declaração de Helsinque e devem ter sido formalmente aprovados pelos comitês de revisão institucionais apropriados, ou seu equivalente.

As características das populações envolvidas no estudo devem ser detalhadamente descritas. Os indivíduos participantes devem ser identificados apenas por números ou letras, nunca por iniciais ou nomes. Fotografias de rostos de pacientes só devem ser incluídos se forem cientificamente relevantes. Os autores devem obter o termo de consentimento por escrito do paciente para o uso de tais fotografias. Para mais detalhes, consulte as Diretrizes Éticas.

Os pesquisadores devem divulgar aos participantes do estudo potenciais conflitos de interesse e devem indicar que houve esta comunicação no MS.

ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Deve ser incluída uma declaração confirmando que toda a experimentação descrita no MS foi realizada de acordo com padrões aceitos de cuidado animal, como descrito nas Diretrizes Éticas.

DESCRIÇÃO GENÉTICA MOLECULAR

Usar terminologia padrão para variantes polimórficas, fornecendo os números de rs para todas as variantes relatadas. Detalhes do ensaio, como por exemplo as sequências de iniciadores de PCR, devem ser descritos resumidamente junto aos números rs. Os heredogramas devem ser elaborados de acordo com normas publicadas em Bennett et al. *J Genet Counsel* (2008) 17:424-433 -. DOI 10.1007/s10897-008-9169-9.

NOMENCLATURAS

Para genes, use a notação genética e símbolos aprovados pelo Comité de Nomenclatura HUGO Gene (HGNC) - (<http://www.genenames.org/~V>).

Para mutações siga as diretrizes de nomenclatura sugeridos pela Sociedade Human Genome Variation (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>)

- Fornecer e discutir os dados do equilíbrio Hardy-Weinberg dos polimorfismos analisado na população estudada. O cálculo do equilíbrio de Hardy-Weinberg pode ajudar na descoberta de erros de genotipagem e do seu impacto nos métodos analíticos.

- Fornecer as frequências originais dos genótipos, dos alelos e dos haplotipos
- Sempre que possível, o nome genérico das drogas devem ser referidos. Quando um nome comercial de propriedade é usado, ele deve começar com letra maiúscula.
- Siglas devem ser usados com moderação e totalmente explicadas quando usadas pela primeira vez.

TRABALHOS APRESENTADOS EM INGLÊS

O MS deve ser escrito em Inglês claro e conciso. Evite jargões e neologismos. A revista não está preparada para realizar grandes correções de linguagem, o que é de responsabilidade do autor. Se o Inglês não é a primeira língua dos autores, o MS deve ser revisado por um especialista em língua inglesa ou um nativo. Para os não-nativos da língua inglesa e autores internacionais que gostariam de assistência com a sua escrita antes da apresentação, sugerimos o serviço de edição científica do American Journal Experts (<http://www.journalexperts.com/index.php>) ou o PaperCheck (<http://www.papercheck.com/>).

3. ARTIGO ORIGINAL

1 **INSULINOMA: UM DIAGNÓSTICO QUE DEVE SER SEMPRE LEMBRADO FRENTE A**
2 **SINTOMAS DE HIPOGLICEMIA. RELATO DE DOIS CASOS.**

3 **AUTORES:**

- 4 ■ Ivo Teles Melo Andrade – Graduando em Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS). (Coleta de
5 dados e montagem do artigo)
- 6 ■ Carlos Anselmo Bispo – Cirurgião oncológico do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe
7 (UFS).
- 8 ■ Hugo Leite Brito – Professor Adjunto do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe
9 (UFS).
- 10 ■ Manoel Hermínio de Aguiar Oliveira – Professor Adjunto do Departamento de Medicina da Universidade
11 Federal de Sergipe (UFS).
- 12 ■ Francisco de Assis Pereira – Professor Adjunto do Departamento de Medicina da Universidade Federal de
13 Sergipe (UFS). (Orientação e montagem do artigo).

14

15 **AUTOR CORRESPONDENTE:** Ivo Teles Melo Andrade

16 **ENDEREÇO FÍSICO:** Rua Sônia Alves Lopes, 2399. Bairro Coroa do Meio, CEP: 49035-740. Aracaju-SE.
17 Tel.: (79) 9191-3019.

18 **ENDEREÇO ELETRÔNICO:** ivoteles@hotmail.com

19 **TÍTULO ABREVIADO:** Insulinoma: relato de dois casos.

20 **PALAVRAS-CHAVE:** Hipoglicemia, Insulinoma, Tumores Pancreáticos, Hiperinsulinemia.

21 **TOTAL DE PALAVRAS DO RESUMO:** 242

22 **TOTAL DE PALAVRAS DO ARTIGO:** 1.254

23 **SUMÁRIO**

24 Os insulinomas são tumores raros que tem origem nas células beta pancreáticas. São geralmente
25 benignos, pequenos, solitários e igualmente distribuídos por todo o pâncreas, com maior incidência em
26 indivíduos entre os 40-60 anos de idade. Suas manifestações clínicas são caracterizadas por episódios de
27 hipoglicemia sintomática que ocorrem em consequência da alta quantidade de insulina secretada pelo tumor.

28 O diagnóstico de insulinoma é dado a partir da combinação de dados de anamnese, exame físico e
29 achados laboratoriais e, por ser uma doença rara, a hipersecreção de insulina é dificilmente determinada como
30 causa dos episódios hipoglicêmicos na primeira avaliação do paciente.

31 O objetivo da descrição dos dois relatos de caso é chamar a atenção do médico generalista para o
32 possível diagnóstico de insulinoma frente à sintomatologia inespecífica de tontura, desmaios e sudorese. Os
33 pacientes em questão só tiveram o diagnóstico de insulinoma confirmado após várias passagens por serviços
34 de urgência, em um período de pelo menos 7 anos, decorrentes de tal sintomatologia. O diagnóstico foi
35 confirmado pelo teste de jejum de 72 horas, que evidenciou níveis séricos baixos de glicose e elevados níveis
36 de insulina e peptídeo C, sugestivos da síndrome. A localização dos tumores foi realizada por meio de
37 ressonância magnética e tomografia computadorizada de abdome, com dimensões de cerca de dois cm, em
38 ambos os casos.

39 Após excisão cirúrgica dos tumores, os pacientes tiveram diagnóstico histológico de insulinoma,
40 com margens livres de neoplasia e mantiveram evolução clínica e laboratorial estáveis e favoráveis.

41

42 **PALAVRAS-CHAVE:** Hipoglicemia, Hiperinsulinemia, Tumores Pancreáticos, Insulinoma.

43 **SUMMARY**

44 Insulinomas are rare tumors originated from the beta cells of the pancreas islets. They are generally
45 benign, small, unique and equally distributed throughout the pancreas, with higher incidence on individuals
46 aging between 40 and 60 years old. Its clinical aspects are characterized by episodes of symptomatic
47 hypoglycemia that occur as a consequence of high amounts of insulin secreted by the tumor.

48 The diagnosis of insulinoma is given combining data from anamnesis and physical exams along with
49 laboratory tests and, due to its rareness, the hypersecretion of insulin is hardly ever settled as the cause of
50 hypoglycemia on the first evaluation of the patient.

51 The purpose of reporting these two cases is to call physicians' attention to a possible diagnosis of
52 insulinoma when the patient shows inespecific symptoms like dizziness, syncope and sweat. The patients in
53 the report were only diagnosed with insulinoma after going through several medical services, for at least 7
54 years, due to these symptoms. Diagnoses were confirmed by a 72-hour-fast test, which showed low serum
55 levels of glucose and high insulin and C-peptide levels, suggestive of the syndrome. The localization of the
56 tumors was achieved by magnetic resonance imaging and computerized tomography of abdomen, with
57 dimensions measuring approximately 2 cm in both cases.

58 After surgical resection, the patients had the histological diagnosis confirmed of insulinoma, with
59 tumor free margins, and maintained favorable clinical and laboratorial evolution.

60

61 **KEYWORDS:** Hypoglycemia, Hyperinsulinemia, Pancreatic Tumors, Insulinoma.

62 **INTRODUÇÃO**

63 Os insulinomas são tumores do pâncreas que tem origem nas células beta pancreáticas e liberam altas
64 quantidades de insulina na circulação, gerando desequilíbrio fisiológico no organismo, com hipoglicemia⁽¹⁾.
65 São considerados raros, sendo diagnosticados 2 a 4 casos por milhão de pessoas a cada ano⁽²⁾, e tem maior
66 incidência nas mulheres entre 40 e 60 anos de idade⁽³⁾. A hipoglicemia induzida pelo tumor pode causar
67 sintomas neuropsiquiátricos e frequentemente o paciente passa por tratamentos ineficazes antes de se chegar
68 ao diagnóstico definitivo de insulinoma⁽⁴⁾.

69

70 **CASO CLÍNICO 1**

71 Homem de 30 anos, apresentava tontura e desmaios há 7 anos. Após 3 anos do início dos sintomas,
72 com aumento gradual na frequência dos episódios, procurou atendimento médico. Foi diagnosticado como
73 portador de epilepsia e medicado com fenobarbital e fenitoína. Após 2 anos, não obtendo melhora da
74 sintomatologia, passou a ficar sonolento, motivos pelos quais procurou serviço médico. Neste atendimento
75 médico, foi detectada hipoglicemia e então foi encaminhado ao endocrinologista, que, detectou a associação
76 entre hipoglicemia e hiperinsulinemia, interrompendo o tratamento para epilepsia e referenciando o paciente
77 para o serviço terciário de endocrinologia.

78 Em investigação clínica laboratorial, foi confirmada a hipótese diagnóstica de hipoglicemia por
79 hiperinsulinemia, com melhora do quadro após administração de glicose. O paciente foi orientado a realizar
80 refeições fracionadas, de 3 em 3 horas, obtendo sensível redução nos episódios de tontura e desmaios.

81 No teste de jejum prolongado foram detectadas hipoglicemias (glicemia = 43 mg/dl) após
82 aproximadas 12 horas de teste, tendo sangue colhido para análise laboratorial e interrupção do teste de jejum.
83 A amostra colhida evidenciou dosagem de insulina = 20,4 µU/ml (VR: < 3 µU/ml) e peptídeo C = 3,02 ng/ml
84 (VR: < 0,6 ng/ml), indicando hiperinsulinemia de causa endógena.

85 Os exames complementares radiológicos realizados, ultrassonografia e tomografia computadorizada
86 de abdome, foram inconclusivos. Somente a ressonância magnética de abdome superior evidenciou o tumor,
87 que localizava-se na cabeça do pâncreas com medidas de 2,3 x 2,3 x 1,4 cm (Figura 1).

88 O paciente foi submetido à enucleação do tumor sem intercorrências e o exame histopatológico
89 evidenciou neoplasia epitelial de aspecto endócrino em tecido pancreático, com índice mitótico de até uma
90 figura de mitose por 10 campos de grande aumento, sem áreas de necrose e com margem cirúrgica livre de
91 neoplasia (Figura 2).

92 Após a cirurgia, os índices glicêmicos do paciente se mantiveram estáveis, com cessação dos
93 episódios de hipoglicemia. O paciente evoluiu com pancreatite traumática e fístula pancreática, com quadro de
94 náuseas e vômitos. Foram instituídas nutrição parenteral e antibioticoterapia até resolução do quadro. O
95 paciente recebeu alta 14 dias após o procedimento cirúrgico com normalização clínica e laboratorial.

96

97 **CASO CLÍNICO 2**

98 Mulher de 50 anos, apresentava episódios de sudorese intensa, tontura e desmaios há 15 anos. Refere
99 que esses episódios aconteciam principalmente quando não se alimentava e realizava atividade laborial, e só
100 melhoravam após a ingestão de alimentos doces. Cerca de 9 anos após início dos sintomas, a frequência de
101 episódios aumentou e ela procurou atendimento médico. Somente na segunda consulta médica foi detectada
102 hipoglicemia e foi orientada a fracionar as refeições e a aumentar ingesta de doces ao longo do dia, sendo
103 também referenciada ao serviço terciário de endocrinologia para investigação clínica e laboratorial.

104 No período de internação, a paciente apresentou tontura associada a níveis glicêmicos baixos. A
105 paciente foi então submetida ao teste de jejum prolongado, que evidenciou hipoglicemia (glicemia = 44 mg/dl)
106 após aproximadas 12 horas de exame, tendo amostra de sangue coletada para análise laboratorial e interrupção
107 do teste de jejum. A amostra coletada evidenciou dosagem de insulina = 22,6 μ U/ml (VR: < 3 μ U/ml) e
108 peptídeo C = 2,81 ng/ml (VR: < 0,6 ng/ml), confirmando hiperinsulinemia endógena.

109 O exame complementar radiológico realizado, ultrassonografia abdominal total, foi inconclusivo e
110 em tomografia computadorizada de abdome foi evidenciado o tumor pancreático localizado em cauda, com
111 dimensões de 2,0 x 1,5 cm. A partir daí, iniciou-se o planejamento cirúrgico.

112 A paciente foi submetida à pancreatectomia corpo-caudal e esplenectomia, sem intercorrências.
113 Cortes seriados no produto de pancreatectomia mostraram lesão nodular bem delimitada e o exame
114 histopatológico mostrou neoplasia epitelial de aspecto neuroendócrino com padrão histológico trabecular e

115 insular, com focos acinares, com índice mitótico de nenhum campo de mitose por 10 campos de grande
116 aumento, sem infiltração neoplásica e com margem cirúrgica livre de neoplasia.

117 Após a cirurgia, os índices glicêmicos se mantiveram estáveis. A paciente evoluiu com vômitos e dor
118 em ferida operatória, que foram tratados com antieméticos e analgésicos, respectivamente. Recebeu alta no
119 sétimo dia pós-operatório com normalização clínica e laboratorial.

120 Dados laboratoriais do teste de jejum prolongado dos pacientes são apresentados na Tabela 1.

121

122 **DISCUSSÃO**

123 O insulinoma é um tumor raro, sendo diagnosticados 2 a 4 casos por milhão de pessoas a cada ano.
124 Entretanto, é o tumor mais comum do pâncreas endócrino, correspondendo a 70% de todos eles⁽²⁾. É
125 predominantemente um tumor solitário, sólido, pequeno e localizado quase que exclusivamente dentro do
126 pâncreas, com igual distribuição em cabeça, corpo e cauda⁽⁵⁾. Aproximadamente 10% dos insulinomas são
127 malignos e o único critério de malignidade é a presença de metástases, principalmente em linfonodos e
128 fígado⁽⁶⁾. Não é possível fazer distinção confiável entre insulinoma benigno e maligno com bases
129 histológicas⁽⁷⁾.

130 Em geral, o tumor é diagnosticado a partir de uma emergência hipoglicêmica com manifestações
131 neuroglicopênicas (agitação, agressividade, convulsões e perda de consciência). Tais sintomas, na maioria das
132 vezes, levam a erro diagnóstico, fazendo com que os pacientes sejam submetidos a tratamento de psicoses,
133 neuroses, distúrbios delirantes e do comportamento por vários anos até que se chegue ao diagnóstico correto⁽⁴⁾.
134 Nos casos apresentados, o diagnóstico foi sugerido pela presença da tríade dos insulinomas ou de Whipple
135 (sintomas característicos de hipoglicemia, glicemia < 55 mg/dl em homens e < 45 mg/dl em mulheres durante
136 crise e melhora imediata dos sintomas após a administração de glicose)⁽³⁾ e o teste de jejum prolongado
137 permitiu a confirmação laboratorial de hiperinsulinemia endógena após dosagens de insulina e peptídeo C⁽⁸⁾.

138 A localização do insulinoma é difícil pelo seu tamanho reduzido (mais de 90% tem diâmetro inferior
139 a 2 cm e 50% tem diâmetro inferior 1,3 cm, no momento do diagnóstico) e pela localização anatômica do
140 pâncreas⁽⁹⁾. Os métodos de imagem isolados frequentemente falham, de forma que o padrão-ouro para
141 localização do tumor é a ultrassonografia intra-operatória com palpação criteriosa de todo o pâncreas durante

142 laparotomia, com sensibilidade de até 100%⁽¹⁰⁾. Por ser invasivo, tal exame não é frequentemente realizado na
143 prática clínica, sendo reservado aos casos em que não se obtém a localização do tumor através de métodos de
144 imagem convencionais. Nos pacientes em estudo, os tumores foram localizados de forma pré-operatória por
145 ressonância magnética e tomografia computadorizada de abdome, respectivamente.

146 O tratamento cirúrgico é o único tratamento potencialmente curativo para os insulinomas, visando a
147 ressecção do tumor, com índices de cura podem chegar a até 98%⁽⁴⁾. Durante a cirurgia, a monitoração da
148 glicemia do paciente deve ser feita em curtos intervalos durante a palpação do pâncreas, pois nesse momento
149 há maior liberação de insulina pelas células beta⁽¹¹⁾. O tratamento clínico é recomendado aos pacientes que
150 estão em fase de localização e estadiamento do tumor, aos pacientes que recusam tratamento cirúrgico ou que
151 não apresentam condições operatórias⁽¹²⁾.

152

153 **CONCLUSÃO**

154 Com base na descrição dos casos clínicos, evidenciamos que a investigação diagnóstica de
155 hipoglicemia não é realizada rotineiramente, tendo em vista que suas manifestações clínicas são inespecíficas.
156 Logo, chamamos a atenção de médicos generalistas e emergencistas para a suspeita de tal diagnóstico diante
157 de sintomatologias inespecíficas como tontura, sonolência ou mesmo crises convulsivas. Dentro da
158 investigação, a avaliação clínica e laboratorial de hipoglicemia é exequível e de baixo custo.

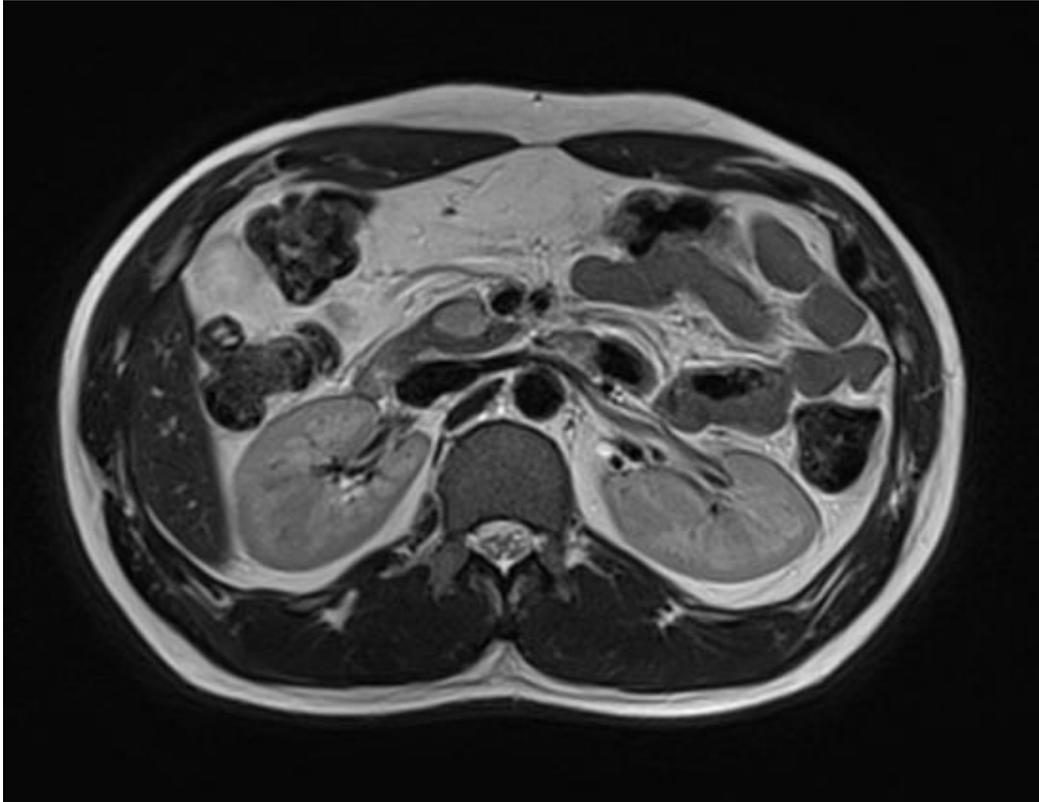
159 TABELAS

**Tabela 1 – Resultados laboratoriais do teste de jejum prolongado
em dois pacientes com hiperinsulinemia.**

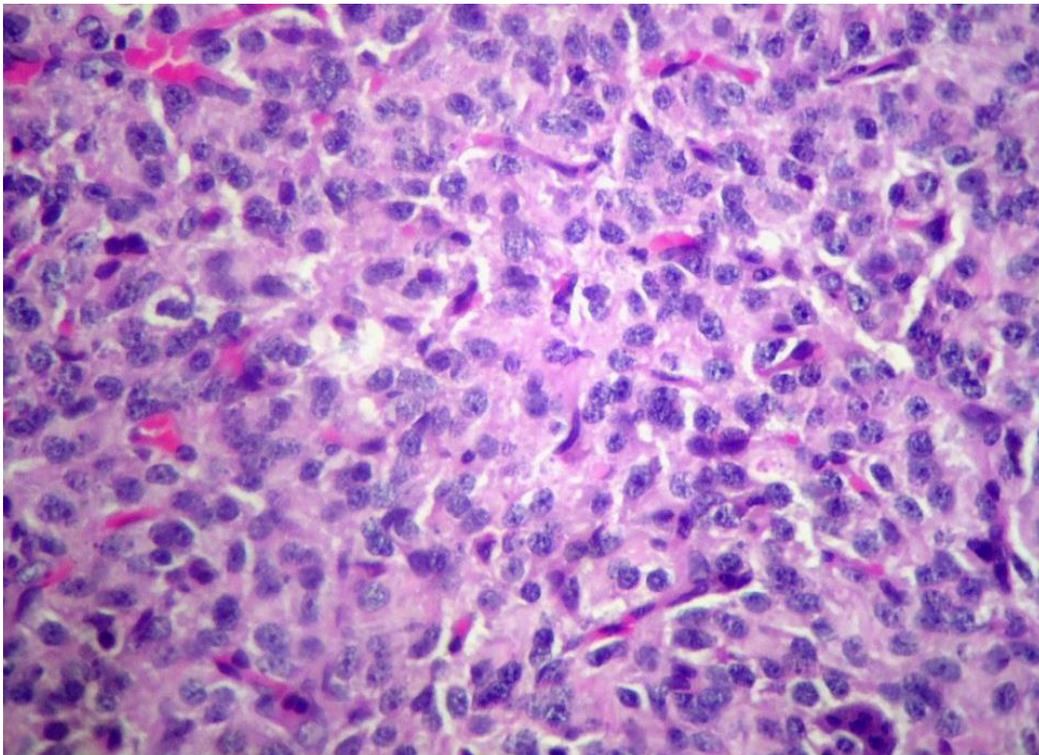
Dados	Paciente 1	Paciente 2	Valores de Referência
Insulina	20,4 µU/ml	22,6 µU/ml	< 3 µU/ml
Glicemia	43 mg/dl	44 mg/dl	70-100 mg/dl
Peptídeo C	3,02 ng/ml	2,81 ng/ml	< 0,6 ng/ml
Duração do Teste	12 horas	12 horas	–

160

161 FIGURAS



162
163 **Figura 1** Nódulo sólido localizado em cabeça do pâncreas com hipersinal em T2 próximo ao
164 processo uncinado medindo 2,0 x 1,2 x 1,7 cm (Volume 2,12 cm³).
165



166
167 **Figura 2** Lâmina: neoplasia epitelial de aspecto endócrino em tecido pancreático, com índice
168 mitótico de até uma figura de mitose por 10 campos de grande aumento, sem áreas de necrose.

169 **CONFLITOS DE INTERESSE**

170 Nada a declarar.

171 **REFERÊNCIAS**

172

- 173 1. PIZIAK, V.K., CRYAR, A.K., RUBIN, E. Hypoglycemic disorders. **New England J Med 1995; 332: p.**
174 **1144-1152.**
- 175 2. KAVLIE, H., WHITE, T.T., Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia: experience in 14 Seattle
176 hospitals. **Ann Surg 1972; 175: p. 326-335.**
- 177 3. LIMA, J.G., NÓBREGA, L.H.C., CALDAS, G., VILAR, L. **Manuseio da Hipoglicemia em Não-**
178 **diabéticos.** In VILAR, L. (edt.) *Endocrinologia Clínica*. 3ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan.
179 2006. p. 718-732.
- 180 4. TUCKER, O.N., CROTTY, P.L., CONLON, K.C. The management of insulinoma. **British Journal of**
181 **Surgery 2006; 93: p. 264-275.**
- 182 5. HIRAMOTO J.S., FELDSTEIN, V.A., LABERGE, J.M., NORTON, J.A. Intraoperative ultrasound and
183 preoperative localization detects all occult insulinomas. **Arch Surg 2001;136: 1020.** [PMID: 11529824]
- 184 6. SERVICE, F.J., McMAHON, M.M., O'BRIEN P.C., BALLARD, D.J. Functioning insulinoma-
185 incidence, recurrence and long-term survival of patients: a 60-year study. **Mayo Clin Proc 1991; 66: p.**
186 **711-9.**
- 187 7. RUBIN, E., RUBIN, R. **Pâncreas.** In RUBIN, E. (edt.) *Rubin, patologia: bases clinicopatológicas da*
188 *medicina*. 4ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan. 2010. p. 825-839.
- 189 8. GLASER, B., LEIBOWITZ, G. **Hipoglicemia.** In KAHN, C.R., WEIR G.C., KING, G.L., JACOBSON,
190 A.M., MOSES, A.C., SMITH, R.J. (edts) *Joslin: diabete melito*. 14ed. Porto Alegre (RS): Artmed. 2009.
191 p. 1160-1187.
- 192 9. ANDRADE, L.C. **Insulinoma.** In ANDRADE, L.C. (edt.) *Tópicos em Medicina Interna*. Aracaju (SE). p.
193 203-210.
- 194 10. HUAI, J.C., ZHANG, W., NIU, H.O., SU, Z.X., McNAMARA, J.J., MACHI, J. Localization and surgical
195 treatment of pancreatic insulinomas guided by intraoperative ultrasound. **Am J Surg 1998; 175: p 18-21.**
- 196 11. ALMEIDA, S.R., SANCHES, M.R., SAVASSI-ROCHA, P.R. **Tumores Neuroendócrinos do Aparelho**
197 **Digestivo: Diagnóstico e Terapêutica.** In CASTRO, L.P., SAVASSI-ROCHA, P.R., RODRIGUES,

- 198 M.A., MURAD, A.M. (edts) *Tópicos em Gastroenterologia – Câncer do Aparelho Digestivo*. 12ed. Rio
199 de Janeiro (RJ): Medsi, 2002. p. 401-441.
- 200 12. BARAKAT, M.T., ASHRAFIAN, H., BLOOM, S.R. **Tumores endócrinos do pâncreas**. In KAHN,
201 C.R., WEIR G.C., KING, G.L., JACOBSON, A.M., MOSES, A.C., SMITH, R.J. (edts) *Joslin: diabete*
202 *melito*. 14ed. Porto Alegre (RS): Artmed. 2009. p. 1189-1200.