

## ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS INSULINOMAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### CLINICAL ASPECTS, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF INSULINOMAS: A LITERATURE REVIEW

Kathiane Laranjeira Baleeiro Silva<sup>1</sup>  
Nathaliane Laranjeira Baleeiro Silva<sup>2</sup>  
Maria Antonia Abreu Lima de Paula<sup>3</sup>  
Alice Pinheiro Vanetti<sup>4</sup>  
Ananda Rogério Botelho<sup>5</sup>

**RESUMO:** Os insulinomas são a principal causa de hipoglicemia relacionada ao hiperinsulinismo endógeno. O diagnóstico clássico depende dos critérios da tríade de Whipple. A presença de sintomas de hipoglicemia com níveis específicos de glicose, insulina e peptídeo C, juntamente com um rastreamento de sulfonilureia negativo, é diagnóstica de insulinoma. A tomografia computadorizada (TC) é atualmente a técnica de primeira linha para visualização de insulinomas, substituindo a arteriografia, e a ultrassonografia intraoperatória é útil para determinar o método ideal de ressecção. A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha para cura, com a enucleação sendo preferida para tumores na cabeça, corpo e cauda do pâncreas, enquanto a duodenopancreatectomia é reservada para casos de insulinomas malignos ou grandes tumores benignos.

**Palavras-chave:** Insulinoma. Hipoglicemia. Neoplasia endócrina.

**ABSTRACT:** Insulinomas are the leading cause of hypoglycemia related to endogenous hyperinsulinism. The classical diagnosis relies on Whipple's triad criteria. The presence of hypoglycemic symptoms with specific levels of glucose, insulin, and C-peptide, along with a negative sulfonyleurea screening, is diagnostic for insulinoma. Currently, computed tomography (CT) is the first-line technique for visualizing insulinomas, replacing arteriography, and intraoperative ultrasound is useful for determining the ideal resection method. Surgical resection is the preferred treatment for cure, with enucleation favored for tumors in the head, body, and tail of the pancreas, while duodenopancreatectomy is reserved for cases of malignant insulinomas or large benign tumors.

**Keywords:** Insulinoma. Hypoglycemia. Endocrine neoplasia.

## INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos são classificados em tumores funcionais e não funcionais, dentre os funcionais o mais prevalente é o insulinoma.<sup>1,2</sup> Os insulinomas são tumores benignos em 90% dos casos, originados de células beta das ilhotas pancreáticas,

<sup>1</sup>Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas BH).

<sup>2</sup>Universidade Prof. Edson Antônio Velano - Unifenas BH.

<sup>3</sup>Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC JF).

<sup>4</sup>PUC Minas.

<sup>5</sup>Uniatenas.

caracterizados pela produção excessiva de insulina<sup>1</sup>. É uma doença rara com incidência anual de 1 a 3 casos por 1.000.000 de pessoas com taxa de sobrevivência global em 5 anos de 97%.<sup>4</sup> Acomete pouco mais o sexo feminino<sup>4</sup> e a média de idade de apresentação é de 45 anos.<sup>5</sup>

O insulinoma é caracterizado pelo quadro clínico estabelecido pela Tríade de Whipple: 1) hipoglicemia documentada (glicose plasmática <50mg/dL), 2) sintomas neuroglicopênicos e 3) alívio dos sintomas após administração de glicose, esses sintomas ocorrem principalmente em jejum ou após exercício físico.<sup>11,2</sup>. Além disso, os sintomas podem apresentar-se vagos e heterogêneos, podendo ser autonômicos, gerados por episódios de hipersecreção de insulina desencadeando tremores, palpitações e sudorese, bem como induzindo hipoglicemia causando, então, confusão, alterações de personalidade e comportamentos, convulsão, coma e deficiência visual.<sup>8</sup> O exame padrão-ouro para o diagnóstico bioquímico é o teste de jejum prolongado de 72h, no qual é realizado a medição de glicose plasmática, insulina, peptídeo C e pró-insulina, em que pode ser detectado até 99% dos insulinomas.<sup>7</sup>

A ressecção cirúrgica é a principal modalidade de tratamento para insulinomas, sendo na maioria das vezes curativa. Contudo, existe um risco significativo de complicações com a cirurgia pancreática como fístula pancreática pós-operatória, hemorragia e retardo no esvaziamento gástrico. Nesse sentido, modalidades terapêuticas menos invasivas como a cirurgia laparoscópica e robótica estão associadas à menor risco de eventos adversos e com eficácia de tratamento semelhante à cirurgia aberta. Dessa forma, é importante definir a localização precisa do tumor antes ou durante a cirurgia para um melhor sucesso terapêutico.<sup>2,7,12</sup>

Os métodos para localizar o insulinoma são diversos, dentre eles testes invasivos e não invasivos.<sup>10</sup> Pode ser utilizado ultrassonografia transabdominal, tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassonografia endoscópica, teste de estimulação de cálcio intra-arterial com amostragem venosa hepática e/ou angiografia e amostragem venosa de estimulação arterial.<sup>7</sup>

## METODOLOGIA

A metodologia adotada foi uma síntese integrativa com abordagem qualitativa, que busca estabelecer conexões entre referências bibliográficas provenientes de fontes teóricas de autores renomados que discutem o tema em questão. A coleta de dados foi realizada por

meio de revisão bibliográfica para análise secundária utilizando os descritores "Insulinoma", "Diagnóstico do insulinoma" e "Tratamento do insulinoma". As publicações foram selecionadas com base em sua relevância e importância para o estudo.

Os critérios de exclusão incluíram artigos que apresentavam apenas o resumo disponível e aqueles que não estavam alinhados aos objetivos propostos. Após a seleção da bibliografia, suas principais características foram agrupadas, com foco nas variáveis relacionadas à doença investigada.

## DISCUSSÃO

### CLÍNICA

Os insulinomas representam a principal causa de hipoglicemia associada ao hiperinsulinismo endógeno. A natureza intermitente dos episódios hipoglicêmicos resulta da secreção intermitente de insulina pelo tumor. Os sintomas autonômicos típicos incluem sudorese excessiva, tremores e palpitações, enquanto os sintomas neuroglicopênicos abrangem confusão, alterações comportamentais, mudanças na personalidade, distúrbios visuais, convulsões e coma.<sup>7</sup>

Os sintomas de hipoglicemia podem ser vagos, destacando a importância de verificar os níveis de glicose plasmática durante esses episódios. Pacientes com insulinomas malignos geralmente não apresentam diferenças clínicas discerníveis em relação aos que têm tumores benignos. Por definição, os insulinomas malignos manifestam sintomas neuroglicopênicos, que variam de diplopia e visão turva a confusão, comportamento anormal, amnésia, convulsões e coma, além de uma resposta às catecolaminas que inclui sudorese, fraqueza, fome, tremores, náuseas, calor, ansiedade e palpitações. Muitas vezes, esses sintomas podem ser desencadeados por atividades físicas ou períodos prolongados de jejum e podem se intensificar ao longo do tempo. O aumento do apetite, combinado com alimentação frequente, pode levar a um ganho de peso significativo.<sup>3</sup>

Uma leitura normal da concentração de glicose no plasma durante os sintomas descarta a presença de um insulinoma. A tríade de Whipple, que consiste em sintomas de hipoglicemia junto com baixos níveis de glicose plasmática, e o alívio dos sintomas após a administração de glicose, indicam a presença de hiperinsulinemia endógena.<sup>9</sup>

No caso de um insulinoma, os sintomas geralmente se manifestam pela manhã, após um período de jejum noturno, e são frequentemente desencadeados pelo exercício. Os

pacientes aprendem a evitar esses sintomas comendo pequenas refeições e lanches açucarados com frequência, o que leva ao ganho de peso. O diagnóstico de hiperinsulinemia endógena é fundamentado em um jejum supervisionado de 72 horas. Uma característica fisiopatológica crucial é a falha na secreção de insulina em taxas muito baixas durante os episódios de hipoglicemia.<sup>9</sup>

O diagnóstico clássico de insulinoma ainda se baseia nos critérios da tríade de Whipple, que são fundamentais para o processo de triagem: hipoglicemia (glicemia plasmática < 50 mg/dL), presença de sintomas neuroglicopênicos e alívio imediato dos sintomas após a administração de glicose. Em adultos que apresentam sintomas de neuroglicopenia ou têm níveis baixos de glicose sanguínea documentados, o padrão-ouro para o diagnóstico bioquímico é a medição da glicose plasmática, insulina, peptídeo C e pró-insulina durante um jejum de 72 horas. Este teste prolongado de jejum tem uma alta sensibilidade, detectando até 99% dos casos de insulinoma.<sup>7</sup>

É importante observar que um nível normal de insulina não descarta a presença da doença, pois nem todos os pacientes com insulinoma apresentam níveis absolutos elevados de insulina. Além disso, como as células do insulinoma geralmente secretam uma proporção maior de pró-insulina em comparação com as células  $\beta$  normais, níveis elevados de pró-insulina têm sido sugeridos como indicativos de insulinoma, independentemente dos níveis concomitantes de glicose sanguínea. Com a disponibilidade de testes para pró-insulina, o uso de limiares séricos de pró-insulina como uma ferramenta diagnóstica tem sido recomendado: um nível de pró-insulina de corte de 20 pmol/L durante a hipoglicemia, com glicose < 45 mg/dL, é considerado indicativo da presença de um insulinoma.<sup>7</sup>

## DIAGNÓSTICO

A presença de sintomas de hipoglicemia junto com o cumprimento dos seguintes critérios é indicativa de insulinoma: níveis de glicose no sangue de 2,5 mmol/L ou menos, níveis de insulina de 6  $\mu$ unidades/mL ou mais, níveis de peptídeo C de 0,2 nmol/L ou mais e um resultado negativo no rastreamento de sulfonilureia. Em pacientes que apresentam sintomas e sinais graves durante um jejum de 72 horas antes de atenderem aos critérios diagnósticos, evidências adicionais podem ser úteis para apoiar o diagnóstico.<sup>9</sup>

Um aumento de pelo menos 1,4 mmol/L no pico da concentração plasmática de glicose em 30 minutos após a administração intravenosa de 1 mg de glucagon no final de um

jejum prolongado sugere hiperinsulinemia. Em pacientes com insulinoma, os níveis de  $\beta$ -hidroxibutirato no plasma são geralmente baixos devido ao efeito anti-cetogênico da insulina. A administração de glucagon no final de um jejum ajuda a neutralizar os efeitos glicogênicos e antiglicolíticos da insulina. Se os níveis de hemoglobina glicada forem inferiores a 4%, isso também indica a presença de um insulinoma. Outros testes, como a supressão do peptídeo C e os testes de tolbutamida, não são amplamente utilizados.<sup>9</sup>

## EXAMES DE IMAGEM

Existem várias técnicas disponíveis para localizar um possível insulinoma, como ultrassonografia transabdominal, tomografia computadorizada (TC) abdominal, ressonância magnética, arteriografia, ultrassonografia endoscópica, amostragem trans-hepática da veia porta, ultrassonografia intraoperatória e palpação intraoperatória.<sup>9</sup>

A arteriografia foi anteriormente considerada o método padrão para localização de insulinomas. No entanto, o uso de modalidades de imagem não invasivas, que demonstraram ter alta sensibilidade, reduziu sua utilização.<sup>9</sup>

Alguns autores propuseram a amostragem trans-hepática da veia porta e a estimulação seletiva do cálcio arterial com amostragem da veia hepática como as técnicas pré-operatórias mais sensíveis para localização. A amostragem trans-hepática da veia porta pode ser empregada para determinar o ponto de secreção máxima de insulina.<sup>9</sup>

Diversas opções de técnicas não invasivas estão disponíveis para localizar um possível insulinoma, como ultrassonografia transabdominal, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética.<sup>7</sup>

Embora a sensibilidade da ultrassonografia transabdominal na detecção de insulinomas seja limitada, esses tumores apresentam características visíveis na tomografia computadorizada e ressonância magnética, onde a sensibilidade dessas técnicas é considerada satisfatória. Em comparação, a ressonância magnética geralmente exibe maior sensibilidade e especificidade do que a tomografia computadorizada, especialmente na identificação de extensões além do pâncreas.<sup>7</sup>

A tomografia computadorizada (TC) oferece visualização precisa da localização de um insulinoma, sua relação com estruturas vitais e a presença de metástases. Geralmente, os insulinomas são altamente vascularizados, resultando em um realce maior do que o tecido

pancreático normal durante as fases arterial e capilar do contraste. Por isso, a TC é considerada a principal ferramenta de diagnóstico para identificar insulinomas.<sup>7</sup>

Atualmente, há evidências crescentes sobre a eficácia da ressonância magnética na detecção de insulinomas. Esses tumores normalmente apresentam baixa intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T<sub>1</sub> e alta intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T<sub>2</sub>. Embora a ressonância magnética ainda seja considerada uma opção secundária para a localização de insulinomas na prática clínica atual, há o potencial de que, no futuro, possa substituir a tomografia computadorizada.<sup>7</sup>

Uma alternativa é a ultrassonografia intraoperatória, que oferece imagens diretas do pâncreas sem interferência de gases ou órgãos sobrepostos. Isso permite a análise da anatomia operatória relevante para determinar o método ideal de ressecção, considerando a proximidade do tumor ao ducto pancreático principal. Além disso, a avaliação Doppler de fluxo colorido dos principais vasos adjacentes pode ser realizada para auxiliar na decisão cirúrgica.<sup>9</sup>

## TRATAMENTO

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha e oferece a única chance de cura. <sup>9</sup> A exploração do pâncreas geralmente é realizada por meio de uma incisão abdominal subcostal bilateral. Após uma cuidadosa palpação e identificação, ou não, das lesões, a ultrassonografia intraoperatória é frequentemente utilizada para localizar outras lesões. Isso permite um mapeamento detalhado dos vasos sanguíneos e estruturas ductais, o que possibilita ao cirurgião decidir entre realizar uma enucleação ou ressecção das lesões localizadas no corpo e cauda pancreáticos.<sup>6</sup>

No estudo realizado por M.C.C. Machado et al., pacientes com tumores localizados profundamente no corpo e cauda do pâncreas, próximos ao ducto de Wirsung, foram submetidos anteriormente à esplenopancreatectomia distal. No entanto, recentemente, a ressecção do pâncreas distal passou a ser realizada com a preservação do baço. Segundo M.C.C. Machado et al., a enucleação é considerada o método preferencial não apenas para tumores localizados na cabeça do pâncreas, mas também para aqueles localizados periféricamente no corpo e cauda.<sup>6</sup>

A duodenopancreatectomia deve ser considerada apenas para casos de insulinomas malignos e para insulinomas benignos de grande dimensão, especialmente quando a lesão

está próxima aos ductos biliares e pancreáticos. A pancreatectomia distal às cegas é amplamente contraindicada.<sup>6</sup>

## CONCLUSÃO

Os insulinomas são a causa mais comum de hipoglicemia relacionada ao hiperinsulinismo endógeno, e seu diagnóstico depende do preenchimento dos critérios da tríade de Whipple.<sup>7,9</sup>

Diversas técnicas estão disponíveis para localizar uma suspeita de insulinoma, sendo elas invasivas ou não.<sup>9</sup> Atualmente, a TC é tida como investigação de primeira linha para visualização de insulinomas, tomando o lugar da arteriografia, antes amplamente empregada.<sup>7</sup> A ultrassonografia intraoperatória hoje é de grande auxílio, uma vez que a anatomia operatória relevante pode ser examinada para determinar o método de ressecção ideal.<sup>9</sup>

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha e oferece a única chance de cura.<sup>9</sup> A enucleação constitui o método de escolha não só nos tumores localizados na cabeça do pâncreas como, também, nos localizados periféricamente no corpo e cauda, enquanto a duodenopancreatectomia deve ser reservada para casos de insulinomas malignos e nos insulinomas benignos de grandes dimensões.<sup>6</sup>

## REFERÊNCIAS

1. APODACA-TORREZ, F. et al. INSULINOMAS DO PÂNCREAS: diagnóstico e tratamento. *Arq Gastroenterol.*, v. 40, no. 2, abr./jun. 2003.
2. CALDAS, A. N., et al. Insulinoma pancreático: casuística de um hospital central e revisão da literatura. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, v. 11, p. 181-187, dez. 2016.
3. DE HERDER, W. W. Insulinoma. *Neuroendocrinology*, v. 80, n. 1, p. 20-22, 2004.
4. DOBRINDT, E. et al. Insulinoma in pregnancy (a case presentation and systematic review of the literature). *Rare tumors.*, v. 13: 1-8, Fev. 2021.
5. DOLAN, J.P., NORTON, J.A. Occult insulinoma. *Brit J Surg.*, v. 87, pp. 385-387, Apr. 2000.
6. MACHADO, M. C. C. et al. Tratamento cirúrgico dos insulinomas -- estudo de 59 casos. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 44, n. 2, p. 159-166, jun. 1998.

7. OKABAYASHI, T. Diagnosis and management of insulinoma. *World Journal of Gastroenterology*, v. 19, n. 6, p. 829, 2013.
8. Sidrak, MMA, et al. Papel da imagem funcional da exendina-4 no diagnóstico de insulinoma: uma revisão sistemática. *Vida* 2023 , 13 , 989.
9. TUCKER, O. N.; CROTTY, P. L.; CONLON, K. C. The management of insulinoma. *British Journal of Surgery*, v. 93, n. 3, p. 264-275, 23 fev. 2006.
10. WANG, H. et al. Diagnostic value of ASVS for insulinoma localization: A systematic review and metaanalysis. *PLOS ONE* 14(11): e0224928, Nov. 2019.
11. WHIPPLE, A.O.; FRANTZ, V.K. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. A review. *Ann Surg.*, v. 101, n. 6, p. 1299-1335, June 1935.
12. XIAO, D. et al. Outcomes of endoscopic ultrasound-guided ablation and minimally invasive surgery in the treatment of pancreatic insulinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.*,15:1367068, Apr. 2024.