



O TUMOR QUE SE DISFARÇA: UMA REVISÃO CLÍNICA E MOLECULAR DO INSULINOMA

THE TUMOR THAT DISGUISES ITSELF: A CLINICAL AND MOLECULAR REVIEW OF INSULINOMA

EL TUMOR QUE SE DISFRAZA: UNA REVISIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DEL INSULINOMA



10.56238/edimpacto2025.091-019

Melissa Romani e Souza

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade São Francisco (USF)

E-mail: mel.romani@outlook.com

João Victor Romani e Souza

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

E-mail: jv_romani@outlook.com

Beatriz Soares Carvalho

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade São Francisco (USF)

E-mail: beascarvalh04@gmail.com

Bruna Elias Macchetti

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade São Francisco (USF)

E-mail: maccbru@gmail.com

Sophie de Moura Cabral Vink

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade São Francisco (USF)

E-mail: sophie.mc.vink@gmail.com

Laura Gun

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade São Francisco (USF)

E-mail: lauragun17@gmail.com



Julia Brandão Wanna

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Mogi das Cruzes (UMC)

E-mail: julia.wanna.edu@gmail.com

Sofia Piccolo Miotto

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Mogi das Cruzes (UMC)

E-mail: sofiamiottopink@gmail.com

Helena Parise Maltempi

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Mogi das Cruzes (UMC)

E-mail: helenaparise36@gmail.com

Bruna Pellegrino Jankavski Alonso

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Santo Amaro (UNISA)

E-mail: bpellegrinoalonso@gmail.com

Paula Camelo de Alckmin

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Santo Amaro (UNISA)

E-mail: paula.alckmin5@gmail.com

Ana Carolina Rezende Sant'Anna Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Taubaté (UNITAU)

E-mail: carollrss@hotmail.com

Maria Luiza Pinheiro Guimarães

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

E-mail: Marialuizapg1202@gmail.com

Fernando Bruno de Aquino Cassol

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

E-mail: f242155@dac.unicamp.br

Mariana Guimarães Desimon

Médica

Instituição: Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

E-mail: marign2693@gmail.com

RESUMO

O insulinoma, o tumor neuroendócrino pancreático funcional mais comum, representa um desafio diagnóstico significativo devido à sua apresentação clínica insidiosa. Este capítulo fornece uma revisão abrangente da literatura sobre o insulinoma, abordando a sua epidemiologia, as manifestações clínicas clássicas encapsuladas na Tríade de Whipple e os desafios impostos pelos seus sintomas neuroglicopênicos, que frequentemente mimetizam distúrbios neurológicos e psiquiátricos, levando a atrasos diagnósticos. A metodologia diagnóstica é detalhada, desde o padrão-ouro do teste de jejum

prolongado para confirmação bioquímica até ao arsenal de técnicas de imagem para localização pré-operatória, incluindo a evolução de modalidades anatômicas para funcionais, como a PET/CT com análogos do receptor de GLP-1. A patogênese molecular é explorada, contrastando as vias genéticas dos insulinomas esporádicos, frequentemente associados a mutações no gene YY1, com os casos sindrômicos no contexto da Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM1), impulsados por mutações no gene MEN1. Finalmente, são apontadas as estratégias terapêuticas, destacando a cirurgia como a abordagem curativa para a doença localizada e a emergência de terapias moleculares alvo, como os inibidores da mTOR (everolimus) e da tirosina cinase (sunitinib), que transformaram o prognóstico da doença maligna e metastática.

Palavras-chave: Insulinoma. Hipoglicemia. Tríade de Whipple. Tumor Neuroendócrino Pancreático. Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1. Cirurgia Pancreática. Terapia Alvo.

ABSTRACT

Insulinoma, the most common functional pancreatic neuroendocrine tumor, poses a significant diagnostic challenge due to its insidious clinical presentation. This chapter provides a comprehensive review of the literature on insulinoma, addressing its epidemiology, the classic clinical manifestations encapsulated in Whipple's Triad, and the challenges posed by its neuroglycopenic symptoms, which often mimic neurological and psychiatric disorders, leading to diagnostic delays. The diagnostic methodology is detailed, from the gold standard of prolonged fasting testing for biochemical confirmation to the arsenal of imaging techniques for preoperative localization, including the evolution from anatomical to functional modalities, such as PET/CT with GLP-1 receptor analogs. The molecular pathogenesis is explored, contrasting the genetic pathways of sporadic insulinomas, often associated with mutations in the YY1 gene, with syndromic cases in the context of Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1), driven by mutations in the MEN1 gene. Finally, therapeutic strategies are outlined, highlighting surgery as the curative approach for localized disease and the emergence of targeted molecular therapies, such as mTOR (everolimus) and tyrosine kinase (sunitinib) inhibitors, which have transformed the prognosis of malignant and metastatic disease.

Keywords: Insulinoma. Hypoglycemia. Whipple's Triad. Pancreatic Neuroendocrine Tumor. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. Pancreatic Surgery. Targeted Therapy.

RESUMEN

El insulinoma, el tumor neuroendocrino pancreático funcional más común, plantea un importante reto diagnóstico debido a su presentación clínica insidiosa. Este capítulo ofrece una revisión exhaustiva de la literatura sobre el insulinoma, abordando su epidemiología, las manifestaciones clínicas clásicas encapsuladas en la tríada de Whipple y los desafíos que plantean sus síntomas neuroglucopénicos, que a menudo simulan trastornos neurológicos y psiquiátricos, lo que provoca retrasos en el diagnóstico. Se detalla la metodología diagnóstica, desde el estándar de oro de las pruebas de ayuno prolongado para la confirmación bioquímica hasta el arsenal de técnicas de imagen para la localización preoperatoria, incluyendo la evolución de modalidades anatómicas a funcionales, como la PET/TC con análogos del receptor de GLP-1. Se explora la patogénesis molecular, contrastando las vías genéticas de los insulinomas esporádicos, a menudo asociados con mutaciones en el gen YY1, con los casos sindrómicos en el contexto de la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (NEM1), impulsados por mutaciones en el gen MEN1. Finalmente, se describen las estrategias terapéuticas, destacando la cirugía como abordaje curativo para la enfermedad localizada y la aparición de terapias moleculares dirigidas, como los inhibidores de mTOR (everolimus) y de la tirosina quinasa (sunitinib), que han transformado el pronóstico de la enfermedad maligna y metastásica.



Palabras clave: Insulinoma. Hipoglucemia. Tríada de Whipple. Tumor Neuroendocrino Pancreático. Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1. Cirugía Pancreática. Terapia Dirigida.

1 INTRODUÇÃO

A história do insulinoma é intrinsecamente ligada à própria história da endocrinologia pancreática. Começa em 1869, quando Paul Langerhans, ainda um estudante de medicina, descreveu pela primeira vez as ilhotas celulares que hoje levam o seu nome, sem, no entanto, conhecer a sua função¹. Mais de meio século depois, em 1922, a função destas ilhotas foi desvendada de forma dramática com a descoberta da insulina por Frederick Banting e Charles Best, um marco que transformou o tratamento da diabetes mellitus¹. Apenas cinco anos mais tarde, em 1927, a ligação entre a hipersecreção deste novo hormônio e um tumor funcional das células das ilhotas foi estabelecida clinicamente por William J. Mayo, que tentou a primeira ressecção cirúrgica de um insulinoma¹. Embora essa primeira tentativa tenha sido mal sucedida devido à natureza maligna do tumor, a prova de conceito foi alcançada em 1929, quando Roscoe Graham realizou a primeira cura cirúrgica de um tumor de células das ilhotas, estabelecendo a cirurgia como a pedra angular do tratamento¹. O pilar diagnóstico que perdura até aos dias de hoje foi solidificado em 1935, quando Allen Whipple e Virginia Frantz descreveram a sua tríade clássica: sintomas de hipoglicemia provocados pelo jejum, um nível de glicose circulante inferior a 50 mg/dL durante os sintomas, e o alívio desses sintomas com a administração de glicose¹. Esta tríade, conhecida como a Tríade de Whipple, continua a ser o marco fundamental para a suspeita clínica de insulinoma^{1, 2, 3}.

Apesar desta rica história e de um marco diagnóstico bem definido, o insulinoma permanece um dos maiores desafios da medicina clínica, merecendo o epíteto de "o tumor que se disfarça". A sua natureza insidiosa reside na sua manifestação clínica. A secreção autônoma e excessiva de insulina pelo tumor precipita episódios de hipoglicemia, cujos sintomas são predominantemente neuroglicopênicos — confusão, alterações comportamentais, amnésia, convulsões e até coma^{4, 5}. Estas manifestações mimetizam uma vasta gama de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, desde epilepsia e enxaqueca a perturbações de ansiedade, psicose e demência^{5, 6, 7, 8}. Este "disfarce" clínico é a principal causa de atrasos diagnósticos significativos, que podem estender-se por meses ou mesmo anos, durante os quais os pacientes são frequentemente submetidos a tratamentos inadequados e sofrem uma morbidade considerável, incluindo o risco de danos neurológicos permanentes^{3, 7, 9, 10}.

Este capítulo propõe-se a desvendar o insulinoma em todas as suas facetas. Começaremos por delinear o seu retrato clínico, explorando a epidemiologia, a sintomatologia e os desafios que o seu "disfarce" impõe ao diagnóstico. De seguida, detalharemos as ferramentas bioquímicas e imunológicas que nos permitem "desmascarar" o tumor, desde o teste do jejum prolongado às mais avançadas técnicas de localização funcional. Aprofundaremos a biologia subjacente a este disfarce, analisando a patogênese molecular que distingue as formas esporádicas das sindrômicas. Finalmente, abordaremos as estratégias terapêuticas para tratar o tumor, desde a cirurgia curativa até às terapias moleculares alvo que transformaram o prognóstico da doença metastática.

2 METODOLOGIA

Este capítulo constitui uma revisão narrativa da literatura, baseada numa busca sistemática de artigos científicos indexados nas bases de dados PubMed e Cochrane Library. Foram utilizados termos de busca como "insulinoma", "Whipple's triad", "hypoglycemia", "pancreatic neuroendocrine tumor", "Multiple Endocrine Neoplasia type 1", "MEN1", "everolimus" e "sunitinib". A seleção de fontes priorizou revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos e estudos de coorte publicados em periódicos de alto impacto para garantir a robustez e a atualidade da evidência apresentada. O objetivo foi sintetizar o conhecimento mais relevante sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento dos insulinomas, com um foco especial nos avanços recentes e nos desafios clínicos persistentes.

3 RESULTADOS

3.1 O RETRATO CLÍNICO DO INSULINOMA

3.1.1 Epidemiologia e características gerais

O insulinoma é o tumor neuroendócrino (TNE) pancreático funcional mais comum^{1, 11, 12}. Apesar disso, é uma neoplasia rara, com uma incidência anual estimada entre um a quatro casos por milhão de pessoas na população geral^{1, 11, 13, 14}. Representa apenas 1% a 2% de todas as neoplasias pancreáticas^{7, 11}. Pode ocorrer em qualquer idade, com um pico de incidência entre a terceira e a sexta décadas de vida, e afeta homens e mulheres de forma equitativa ou com uma ligeira preponderância feminina.^{6, 9, 11}

As características patológicas do insulinoma são notavelmente consistentes e podem ser resumidas pela "regra dos 90". Aproximadamente 90% dos insulinomas são benignos; 90% são solitários (uma única lesão); mais de 90% são intra pancreáticos; e 90% têm um diâmetro inferior a 2 cm^{11, 12}. Os tumores estão distribuídos de forma relativamente uniforme por todo o pâncreas, sem uma predileção clara pela cabeça, corpo ou cauda do órgão¹¹. A malignidade, que é definida pela presença de metástases (mais comumente para os gânglios linfáticos peripancreáticos e para o fígado) ou pela invasão de estruturas adjacentes, ocorre numa minoria de casos, estimada entre 5% e 10%^{3, 13, 15, 16}. Os tumores malignos tendem a ser maiores no momento do diagnóstico¹⁷. Os insulinomas extra pancreáticos são extremamente raros, correspondendo a menos de 2% dos casos, e são mais frequentemente encontrados na parede do duodeno¹¹.

3.1.2 A apresentação clássica: A Tríade de Whipple

O pilar do diagnóstico clínico do insulinoma, formulado há quase um século, continua a ser a Tríade de Whipple^{1, 2, 3, 5, 8, 13, 18, 19}. A sua presença é considerada patognomônica e deve levantar uma forte suspeita da doença. Os três componentes da tríade são:

1. Sintomas e/ou sinais consistentes com hipoglicemia: O paciente relata ou exibe

manifestações clínicas de neuroglicopenia ou de resposta autonômica.

2. **Baixa concentração de glicose plasmática:** A documentação de um nível de glicose baixo (tipicamente definido como inferior a 50-55 mg/dL) no momento em que os sintomas ocorrem é essencial^{1,5}.
3. **Alívio dos sintomas após a administração de glicose:** A resolução rápida e completa dos sintomas após a ingestão de hidratos de carbono ou a administração de glicose intravenosa confirma que os sintomas eram, de facto, causados pela hipoglicemia.

Embora a tríade seja conceitualmente simples, a sua documentação formal no ambiente clínico pode ser um desafio. Os episódios podem ser esporádicos e breves, e os pacientes podem não procurar atendimento médico durante um evento agudo. Muitas vezes, é a história clínica detalhada e a elevada suspeita do médico que levam à investigação formal necessária para confirmar a tríade, tipicamente através de um teste de jejum supervisionado em ambiente hospitalar^{19,20}.

3.1.3 Sintomatologia: O conflito neuroglicopênico e autonômico

A apresentação clínica do insulinoma é inteiramente ditada pelos efeitos da hipoglicemia resultante da secreção desregulada e excessiva de insulina pelo tumor^{3, 4, 12, 14}. A hipoglicemia desencadeia duas categorias distintas de sintomas, que podem ocorrer isoladamente ou em conjunto: os sintomas autonômicos (ou neurogênicos) e os sintomas neuroglicopênicos.

Os **sintomas autonômicos** são o resultado da resposta contra reguladora do sistema nervoso simpático e da liberação de catecolaminas (como a adrenalina) numa tentativa de aumentar os níveis de glicose no sangue. Estes sintomas geralmente surgem quando a glicose plasmática desce para níveis entre 50 e 65 mg/dL e servem como um sistema de alerta precoce⁵. Incluem diaforese, tremores, palpitações, ansiedade, taquicardia, fome intensa e parestesias^{4,5,11,14}.

Os **sintomas neuroglicopênicos** são uma consequência direta da privação de glicose no sistema nervoso central (SNC), que depende quase exclusivamente da glicose como fonte de energia¹⁴. Estes sintomas são mais graves e manifestam-se quando os níveis de glicose caem ainda mais, tipicamente abaixo de 45-50 mg/dL⁵. A lista de manifestações é vasta e inclui fadiga, letargia, confusão mental, alterações comportamentais (irritabilidade, agitação), alterações visuais (visão turva, diplopia), cefaleias, amnésia para o evento, discurso arrastado, convulsões, perda de consciência e, em casos graves e prolongados, coma e morte^{4, 5, 11, 14}. São estes sintomas neuroglicopênicos que constituem o cerne do "disfarce" do insulinoma.

Uma característica clínica frequentemente observada é o **ganho de peso**^{2,4,5}. Este não é um efeito direto do tumor, mas sim uma consequência comportamental. Os pacientes aprendem, por condicionamento, que a ingestão frequente de alimentos, especialmente ricos em hidratos de carbono, previne ou alivia os episódios de hipoglicemia, que são muitas vezes aterradores. Este comportamento

defensivo leva a um aumento crônico da ingestão calórica e ao consequente aumento de peso⁵. Os sintomas são mais comuns em períodos de jejum (por exemplo, de manhã cedo) ou após exercício físico, situações em que os níveis de glicose diminuem fisiologicamente^{4, 5}. No entanto, a hipoglicemia pós-prandial também pode ocorrer em cerca de um quarto dos pacientes^{6, 7}.

3.1.4 O desafio diagnóstico: Atrasos e diagnósticos diferenciais

A principal razão pela qual o insulinoma é um "tumor que se disfarça" reside na natureza dos seus sintomas neuroglicopênicos. A variabilidade e a falta de especificidade destas manifestações levam frequentemente a diagnósticos errados, adiando o tratamento correto por anos^{6, 7, 8}.

Pacientes que apresentam confusão, alterações de personalidade, comportamento bizarro, delírios ou alucinações podem ser diagnosticados com distúrbios psiquiátricos primários, como psicose, esquizofrenia ou transtornos de ajustamento^{6, 7}. Um paciente que descreveu sentir-se como se estivesse a "viver num universo alternativo" e teve alucinações visuais foi inicialmente diagnosticado com um transtorno de ajustamento antes de se descobrir um insulinoma⁶. Da mesma forma, episódios de perda de consciência ou movimentos anormais são frequentemente investigados como distúrbios convulsivos ou epilepsia^{5, 6}. Outros sintomas, como cefaléia e alterações visuais, podem ser atribuídos à migrânea¹².

O diagnóstico diferencial da hipoglicemia em adultos não diabéticos é, portanto, crucial. Deve incluir:

- **Hipoglicemia factícia:** Automedicação com insulina exógena ou secretagogos de insulina (como sulfonilureias)^{6, 20}.
- **Hipoglicemia autoimune:** Presença de anticorpos contra a insulina ou o receptor de insulina⁶.
- **Outras causas de hipoglicemia:** Insuficiência hepática ou renal grave, sepse, desnutrição, insuficiência adrenal e tumores não-beta pancreáticos que secretam Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 2 (IGF-2)²¹.

3.2 DESVENDANDO O DIAGNÓSTICO: ABORDAGEM BIOQUÍMICA E LOCALIZAÇÃO

3.2.1 Confirmação bioquímica: O padrão-ouro do Teste do Jejum Prolongado

Uma vez que a suspeita clínica de insulinoma é levantada, a confirmação diagnóstica depende da demonstração bioquímica de hiperinsulinismo endógeno inadequado. O padrão-ouro para este fim é o teste do jejum prolongado e supervisionado^{9, 11, 22}. Tradicionalmente, o teste dura até 72 horas, período durante o qual se espera que a maioria dos pacientes com insulinoma desenvolvam hipoglicemia sintomática^{11, 22}. No entanto, com os ensaios de insulina mais sensíveis disponíveis atualmente, um jejum de 48 horas é suficiente para diagnosticar mais de 95% dos casos².

O teste deve ser realizado em ambiente hospitalar para garantir a segurança do paciente. Durante o jejum, o paciente é encorajado a manter a atividade física para ajudar a induzir a hipoglicemia, e são permitidos apenas líquidos sem calorias⁵. Amostras de sangue para medição de glicose, insulina, peptídeo-C e pró insulina são colhidas em intervalos regulares e, crucialmente, no momento em que o paciente desenvolve sintomas e a glicemia capilar é baixa ^{4, 5, 19}. O teste é interrompido quando o paciente desenvolve sintomas neuroglicopênicos e a glicemia plasmática confirma a hipoglicemia, ou no final do período de 72 horas se o paciente permanecer assintomático.

O diagnóstico de insulinoma é estabelecido quando, no momento da hipoglicemia, se observam os seguintes critérios bioquímicos ^{2, 3, 4, 5, 9, 11, 19}:

- **Glicose plasmática:** mg/dL (ou, em algumas diretrizes, mg/mL).
- **Insulina sérica:** U/mL (18 pmol/L).
- **Peptídeo-C sérico:** ng/mL (0.2 nmol/L).
- **Proinsulina sérica:** pmol/L.

A medição simultânea destes parâmetros é fundamental. Num indivíduo saudável, a hipoglicemia suprime a secreção de insulina endógena a níveis muito baixos ou indetectáveis. A presença de níveis de insulina e peptídeo-C detectáveis ou elevados na presença de hipoglicemia é, portanto, patológica e indica uma fonte endógena de secreção autônoma de insulina. O peptídeo-C, que é clivado da proinsulina para formar insulina e secretado em quantidades equimolares, é essencial para distinguir o hiperinsulinismo endógeno (onde está elevado) da administração de insulina exógena (onde está suprimido) ^{4, 7}. A pró insulina está desproporcionalmente elevada nos pacientes com insulinoma porque estes tumores processam a pró insulina em insulina de forma ineficiente, libertando maiores quantidades do precursor na circulação ^{4, 5, 11}.

3.2.2 A caça ao tumor: Estratégias de localização por imagem

Após a confirmação bioquímica, o passo seguinte é a localização pré-operatória do tumor. Dado que a grande maioria dos insulinomas são pequenos, a sua identificação pode ser desafiadora. No entanto, o arsenal de técnicas de imagem disponíveis atualmente tornou a ressecção pancreática cega ("blind resection"), uma prática histórica com elevada morbidade, obsoleta e não recomendada ^{9, 11, 22}.

3.2.3 Técnicas não invasivas de primeira linha: Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética

A **Tomografia Computorizada (TC)** multifásica e a **Ressonância Magnética (RM)** são geralmente as primeiras modalidades de imagem utilizadas ¹¹. Os insulinomas são tipicamente tumores hipervasculares e, por isso, aparecem como lesões bem definidas que realçam avidamente na fase

arterial após a administração de contraste intravenoso^{8, 11}. A sensibilidade destas técnicas é variável, dependendo do tamanho do tumor e do protocolo utilizado, mas geralmente situa-se na ordem dos 70-80%. São cruciais não só para tentar localizar a lesão primária, mas também para o estadiamento, ou seja, para excluir a presença de metástases hepáticas ou ganglionares nos raros casos de doença maligna^{13, 18}.

3.2.4 Técnicas invasivas e de alta sensibilidade: Ecoendoscopia (EUS) e Amostragem Venosa Seletiva com Estimulação Arterial (ASVS)

Quando as imagens não invasivas são negativas ou inconclusivas, recorre-se a técnicas mais sensíveis. A **Ecoendoscopia (EUS)** é considerada por muitos centros como o teste de localização de segunda linha mais importante, com taxas de detecção que variam entre 85% e 93%¹¹. Utilizando um transdutor de ultrassons na ponta de um endoscópio, a EUS permite uma visualização de alta resolução do pâncreas a partir do estômago e do duodeno, sendo capaz de identificar lesões muito pequenas, que aparecem tipicamente como nódulos hipoecogênicos, arredondados e bem definidos¹¹. A sua principal limitação é ser um procedimento invasivo e altamente dependente da experiência do operador, com menor sensibilidade para tumores localizados na cauda do pâncreas¹¹.

A **Amostragem Venosa Seletiva com Estimulação Arterial (ASVS)**, também conhecida como procedimento de Imamura-Doppman, é uma técnica de localização funcional altamente sensível, com uma precisão reportada de 94% a 100%¹¹. É particularmente valiosa quando todas as outras modalidades de imagem falham. O procedimento envolve a cateterização seletiva das artérias que irrigam o pâncreas (artéria gastroduodenal, esplênica e mesentérica superior) e a injeção de gluconato de cálcio, um potente secretagogo de insulina. Amostras de sangue são colhidas da veia hepática direita antes e após cada injeção. Um aumento significativo (tipicamente o dobro ou o triplo) nos níveis de insulina após a estimulação de uma artéria específica permite regionalizar a localização do tumor para a cabeça, corpo ou cauda do pâncreas, guiando assim a exploração cirúrgica^{4, 11}.

3.2.5 O horizonte da imagem funcional: PET/CT com análogos do receptor de GLP-1

A mais recente e promissora adição ao arsenal de localização é a imagem funcional com Tomografia por Emissão de Positrons (PET/CT) utilizando análogos do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1R)²³. Os insulinomas benignos, ao contrário de muitos outros TNEs, expressam abundantemente o GLP-1R. Esta característica biológica pode ser explorada utilizando um análogo do GLP-1R, como o Exendin-4, marcado com um isótopo radioativo (por exemplo, Gálio-68). O radiofármaco liga-se especificamente aos receptores na superfície das células tumorais, permitindo a sua visualização com alta sensibilidade e especificidade²³.

Uma meta-análise recente demonstrou a superioridade desta técnica, reportando uma sensibilidade e um valor preditivo positivo de 94% para a PET/CT com Exendin-4 na localização de insulinomas, significativamente superior à SPECT/CT (sensibilidade de 63%)²⁴. Esta modalidade é especialmente útil em cenários clínicos complexos, como em pacientes com Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM1), nos quais o pâncreas pode conter múltiplos TNEs não funcionantes. A PET/CT com Exendin-4 pode identificar seletivamente a(s) lesão(ões) produtora(s) de insulina, orientando uma cirurgia mais precisa e limitada^{23, 24}.

Tabela 1: Comparação das Modalidades de Imagem para Localização de Insulinoma^{11,24}

Modalidade	Sensibilidade (%)	Vantagens	Limitações
TC Multifásica	70-80	Não invasiva, amplamente disponível, boa para estadiamento (detectar metástases).	Menor sensibilidade para tumores <1 cm, exposição à radiação.
Ressonância Magnética (RM)	70-85	Não invasiva, sem radiação ionizante, excelente contraste de tecidos moles.	Menos disponível que a TC, mais dispendiosa, contraindicada em alguns pacientes (e.g., com marcapasso).
Ecoendoscopia (EUS)	85-93	Alta resolução espacial, excelente para tumores pequenos na cabeça e corpo do pâncreas, permite biópsia (FNA).	Invasiva, dependente do operador, menor sensibilidade para tumores na cauda do pâncreas.
Amostragem Venosa Seletiva com Estimulação Arterial (ASVS)	94-100	Localização funcional (não anatómica), muito útil quando outras imagens são negativas, regionaliza o tumor.	Altamente invasiva, tecnicamente exigente, risco de complicações vasculares e pancreatite.
PET/CT com ⁶⁸Ga-DOTA-Exendin-4	~94	Imagen funcional de corpo inteiro, alta sensibilidade e especificidade, particularmente útil na NEM1 para diferenciar lesões funcionais de não funcionais.	Disponibilidade limitada, dispendiosa, menor resolução anatómica que a EUS, falsos-negativos em tumores malignos.

Fonte: Autores.

3.2.6 Localização intraoperatória: O papel do cirurgião

Apesar dos avanços significativos na imagem pré-operatória, a localização intra operatória continua a ser uma etapa indispensável e crítica para o sucesso da cirurgia^{11, 22}. A combinação da **palpação manual** cuidadosa de todo o pâncreas por um cirurgião experiente e, de forma crucial, a **ecografia intra operatória (IOUS)**, maximiza a taxa de sucesso na identificação do tumor¹¹. A IOUS é particularmente valiosa, pois pode detectar tumores pequenos e profundos que não são palpáveis e,

fundamentalmente, define a relação precisa do tumor com estruturas vitais, como o ducto pancreático principal e os vasos sanguíneos major^{11, 15}. Esta informação em tempo real é essencial para decidir entre uma enucleação simples e uma ressecção pancreática mais formal, garantindo a remoção completa do tumor com a máxima preservação de tecido pancreático saudável.

3.3 A BIOLOGIA DO "DISFARCE": PATOGÊNESE MOLECULAR

A compreensão da base molecular do insulinoma evoluiu significativamente, revelando que este tumor, embora com um fenótipo clínico relativamente homogêneo, surge através de vias genéticas distintas. A distinção fundamental reside entre os insulinomas esporádicos, que constituem a maioria dos casos, e os insulinomas sindrômicos, associados à Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM1).

3.3.1 Insulinoma esporádico: O papel da mutação recorrente no gene YY1

Durante muito tempo, a base genética dos insulinomas esporádicos permaneceu largamente desconhecida¹⁷. Um avanço crucial ocorreu com a aplicação de técnicas de sequenciação de nova geração, que levaram à identificação de uma mutação somática recorrente no gene que codifica o fator de transcrição "Yin Yang 1 (YY1)"^{16, 25, 26}. Especificamente, uma mutação "hotspot" (c.C1115G) que resulta numa substituição de um único aminoácido (p.T372R) foi encontrada numa proporção significativa de insulinomas esporádicos. A frequência desta mutação varia entre os estudos, com relatos que oscilam entre 8% e 33% dos casos analisados^{16, 25, 26}.

O gene *YY1* codifica um fator de transcrição multifuncional que desempenha papéis complexos na regulação da proliferação celular, diferenciação e apoptose, e está também envolvido na sinalização da insulina e do IGF²⁵. Estudos funcionais demonstraram que a mutação T372R aumenta a atividade transcricional do *YY1*, sugerindo que funciona como uma mutação "driver", ou seja, um evento genético chave que impulsiona a oncogênese do insulinoma²⁵. Esta descoberta forneceu a primeira visão molecular robusta sobre a patogênese da forma mais comum de insulinoma.

3.3.2 A via PI3K/Akt/mTOR: Um motor comum na tumorigênese

A via de sinalização da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/proteína quinase B (Akt)/alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) é um regulador central do crescimento, proliferação, metabolismo e sobrevivência celular. A sua ativação aberrante é um evento comum em muitos tipos de cancro, incluindo os TNEs pancreáticos^{27, 28, 29, 30}. Nos TNEs pancreáticos esporádicos, esta via pode ser ativada através de vários mecanismos:

- **Mutações genéticas:** Mutações ativadoras em oncogenes como *PIK3CA* ou mutações inativadoras em genes supressores de tumor como *PTEN* e *TSC2* são encontradas em 12-25% dos TNEs pancreáticos^{27, 31}.

- **Perda de expressão:** A perda de expressão das proteínas supressoras de tumor PTEN e TSC2, mesmo na ausência de mutação, é um evento ainda mais frequente, observado em até 75% dos TNEs pancreáticos, e correlaciona-se com a progressão da doença e um pior prognóstico²⁷.

Independentemente do mecanismo a montante, a consequência final é a ativação da proteína quinase mTOR, que funciona como um ponto de convergência para múltiplos sinais proliferativos^{28, 32}. A importância clínica desta via é inequivocamente demonstrada pela eficácia terapêutica dos inibidores da mTOR, como o everolimus, no tratamento de TNEs pancreáticos avançados³³.

3.3.3 Insulinoma sindrômico: A conexão com a Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 (NEM1)

Uma minoria dos insulinomas, estimada entre 5% e 10%, não surge esporadicamente, mas sim como uma manifestação da Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM1)^{1, 13, 15, 26}. A NEM1 é uma síndrome hereditária autossómica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de tumores em múltiplas glândulas endócrinas, classicamente as paratireoides, a hipófise anterior e o pâncreas endócrino^{34, 35}. A síndrome é causada por mutações germinativas inativadoras no gene supressor de tumor *MEN1*, localizado no cromossoma 11q13^{34, 36}.

A tumorigênese na NEM1 segue a clássica hipótese dos "dois golpes" de Knudson³⁵. Um indivíduo herda uma cópia mutada e não funcional do gene *MEN1* em todas as células do corpo (o "primeiro golpe"). O desenvolvimento de um tumor ocorre quando uma segunda mutação somática ou a perda do alelo normal restante do gene *MEN1* ocorre numa célula suscetível, como uma célula beta pancreática (o "segundo golpe"). Esta perda completa da função da proteína codificada pelo gene, a menina, leva à desregulação do ciclo celular e à proliferação tumoral³⁵.

As implicações clínicas e patológicas desta base genética são profundas. Ao contrário dos insulinomas esporádicos, que são quase sempre solitários, os insulinomas associados à NEM1 são caracteristicamente multifocais e difusos, com múltiplos tumores de tamanhos variados a surgirem por todo o pâncreas^{15, 23, 37}. O insulinoma pode ser a primeira e única manifestação clínica da NEM1, especialmente em pacientes jovens e pediátricos^{10, 36, 37, 38, 39}. Este fato sublinha a importância crítica de considerar e realizar o teste genético para a NEM1 em qualquer paciente jovem diagnosticado com um insulinoma. A apresentação multifocal complica drasticamente a abordagem terapêutica, tornando a simples enucleação de uma lesão inadequada e exigindo frequentemente ressecções pancreáticas mais extensas para controlar a doença^{15, 23}.

3.4 ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS: DA CIRURGIA À TERAPIA ALVO

A abordagem terapêutica do insulinoma é ditada primariamente pela sua biologia: a grande maioria dos tumores são benignos e localizados, para os quais a cirurgia é curativa, enquanto uma pequena minoria é maligna e metastática, exigindo uma abordagem sistémica multimodal.

3.4.1 Tratamento cirúrgico: A opção curativa para a doença localizada

A ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição e a única modalidade com intenção curativa para os insulinomas benignos^{13, 15, 22}. Quando o tumor é localizado e completamente removido, as taxas de cura são extremamente elevadas, ultrapassando os 90%^{1, 2, 9}. A escolha da técnica cirúrgica específica depende do tamanho do tumor, da sua localização no pâncreas e, crucialmente, da sua relação com o ducto pancreático principal.

- **Enucleação:** Este é o procedimento de escolha para a maioria dos insulinomas, que são tipicamente pequenos (<2 cm), benignos e localizados superficialmente no pâncreas, a uma distância segura do ducto pancreático^{1, 15, 40}. A enucleação consiste na excisão precisa do tumor, preservando ao máximo o parênquima pancreático saudável circundante. É um procedimento com baixa morbidade e excelentes resultados a longo prazo⁴⁰.
- **Ressecções Pancreáticas Formais:** São necessárias para tumores maiores, aqueles que invadem tecidos adjacentes, ou os que estão em contacto íntimo com o ducto pancreático principal, tornando a enucleação insegura^{1, 15}. A ressecção mais comum é a **pancreatectomia distal** (com ou sem esplenectomia) para tumores no corpo ou cauda do pâncreas. Para tumores na cabeça do pâncreas, pode ser necessária uma **duodenopancreatectomia** (procedimento de Whipple), embora esta seja raramente indicada para insulinomas benignos. A **pancreatectomia central** é uma opção para tumores no colo do pâncreas, preservando a cabeça e a cauda¹⁵.
- **Cirurgia Minimamente Invasiva:** As abordagens laparoscópicas e robóticas têm vindo a ganhar popularidade para a enucleação e a pancreatectomia distal. Oferecem resultados oncológicos e taxas de cura comparáveis à cirurgia aberta, com as vantagens de menor dor pós-operatória, menor tempo de internamento e recuperação mais rápida^{1, 15}.

Para os pacientes com insulinomas associados à NEM1, a abordagem cirúrgica é mais complexa devido à natureza multifocal da doença. A estratégia recomendada é frequentemente uma pancreatectomia distal subtotal combinada com a enucleação de quaisquer tumores presentes na cabeça do pâncreas^{15, 23}.

3.4.2 Controle da hipoglicemia: Abordagem farmacológica pré-operatória e paliativa

Enquanto o paciente aguarda a cirurgia, ou em casos onde a cirurgia não é uma opção (doença metastática irremovível ou comorbilidades graves), o controle médico da hipoglicemia é essencial para prevenir sintomas e complicações neurológicas.

- **Medidas Dietéticas:** A primeira linha de gestão consiste em medidas de suporte, como refeições pequenas e frequentes, ricas em hidratos de carbono complexos, para manter uma glicemia estável^{13, 18}.

- **Diazóxido:** É o fármaco de primeira linha para o controlo da hipoglicemia¹⁹. O diazóxido é um ativador dos canais de potássio sensíveis ao ATP nas células beta pancreáticas. A sua ação inibe a despolarização da membrana celular, impedindo a libertação de insulina^{13, 18}. É eficaz na maioria dos pacientes, mas o seu uso pode ser limitado por efeitos secundários como retenção de fluidos, edema e hirsutismo¹³.
- **Análogos da Somatostatina (AAS):** Fármacos como o octreotide e o lanreotide podem suprimir a secreção de insulina em tumores que expressam receptores de somatostatina (SSTRs), particularmente o subtipo SSTR2¹³. No entanto, a sua eficácia no insulinoma é ambígua e o seu uso pode agravar paradoxalmente a hipoglicemia se o tumor não expressar SSTR2, pois podem suprimir preferencialmente as hormonas contra reguladoras como o glucagon^{4, 13, 18}.

3.4.3 Abordagem da doença maligna e metastática

Para a pequena fração de pacientes com insulinoma maligno, com doença metastática ou localmente avançada e irressecável, o objetivo do tratamento é duplo: controlar o crescimento do tumor e gerir os sintomas de hipoglicemia. A era moderna do tratamento para TNEs pancreáticos avançados é dominada por terapias moleculares alvo.

3.4.4 Inibidores da mTOR: O papel do everolimus

O **everolimus** é um inibidor oral da mTOR, uma proteína quinase central na via de sinalização PI3K/Akt/mTOR que promove a proliferação celular^{28, 32}. A sua aprovação para o tratamento de TNEs pancreáticos avançados baseou-se nos resultados do ensaio clínico de fase III RADIANT-3. Este estudo demonstrou que o everolimus mais do que duplicou a sobrevida livre de progressão (PFS) mediana em comparação com o placebo^{33, 41}. No contexto específico do insulinoma metastático, o everolimus demonstrou uma eficácia excepcional devido a um duplo mecanismo de ação: para além do seu efeito antiproliferativo, tem um efeito direto e rápido na supressão da secreção de insulina, proporcionando um controlo robusto da hipoglicemia refratária^{42, 43, 44}.

3.4.5 Inibidores da tirosina cinase: A eficácia antiangiogênica do sunitinib

O **sunitinib** é um inibidor oral multi alvo da tirosina quinase que atua primariamente bloqueando os receptores do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR), inibindo assim a angiogênese essencial para o crescimento do tumor⁴⁵. A sua aprovação para TNEs pancreáticos avançados baseou-se num ensaio de fase III que também demonstrou uma melhoria notável na sobrevida livre de progressão (PFS mediana de 11.4 meses vs. 5.5 meses com placebo)^{41, 46, 47}.

Tabela 2: Terapias Sistémicas para Insulinoma Maligno/Metastático ^{21, 33, 46, 47}

Fármaco	Mecanismo de Ação	Estudo Clínico Chave	Sobrevida Livre de Progressão Mediana (PFS)	Principais Efeitos Adversos Comuns
Everolimus	Inibidor da mTOR	RADIANT-3	11.0 meses (vs. 4.6 meses com placebo)	Estomatite, erupção cutânea, diarreia, fadiga, pneumonite não infeciosa
Sunitinib	Inibidor multi alvo da tirosina cinase (anti-VEGFR, anti-PDGFR)	Raymond et al. (Fase III)	11.4 meses (vs. 5.5 meses com placebo)	Diarreia, náuseas, fadiga, hipertensão, neutropenia, síndrome mão-pé

Fonte: Autores.

4 DISCUSSÃO

A análise da literatura sobre o insulinoma revela vários temas transversais que definem os desafios e os triunfos na gestão desta doença. O primeiro e mais persistente desafio é o da "odisseia diagnóstica". O disfarce clínico do insulinoma, com os seus sintomas neuroglicopênicos a mimetizarem uma miríade de condições neurológicas e psiquiátricas, continua a ser a principal barreira ao tratamento atempado^{6, 7}. O atraso médio no diagnóstico, que pode estender-se por anos, sublinha a necessidade de uma maior consciencialização clínica. A Tríade de Whipple, embora com quase um século de existência, permanece a ferramenta de triagem mais poderosa, e a sua consideração em pacientes com sintomas neurológicos inexplicados é o passo mais crítico para encurtar esta odisseia.

Um segundo tema é a notável evolução das tecnologias de localização. A transição de uma dependência exclusiva da palpação intra operatória para um algoritmo multimodal que integra imagem anatómica (TC, RM, EUS) e, mais recentemente, imagem funcional (ASVS, PET/CT com Exendin-4) representa uma mudança de paradigma^{11, 24}. Esta evolução reflete uma compreensão mais profunda da biologia do tumor, permitindo a sua identificação não apenas pela sua massa, mas pela sua atividade hormonal e expressão de receptores moleculares. Esta capacidade de "ver" a função do tumor é particularmente transformadora em cenários complexos como a NEM1, onde a diferenciação entre múltiplas lesões pancreáticas é crucial para um planeamento cirúrgico eficaz²³.

A terceira área de discussão é o impacto direto da genética molecular na prática clínica. A distinção entre a patogênese esporádica (via *YY1*) e a sindrômica (via *MEN1*) não é um mero exercício acadêmico^{25, 35}. Esta dicotomia dita a abordagem cirúrgica: um tumor esporádico solitário é frequentemente passível de uma enucleação que preserva o pâncreas, enquanto o diagnóstico de NEM1 implica uma doença de campo multifocal, exigindo ressecções mais extensas para prevenir a

recorrência¹⁵. A genética, portanto, informa diretamente a decisão do cirurgião, exemplificando a medicina de precisão.

Finalmente, a gestão da doença maligna avançada ilustra um dos maiores sucessos da oncologia moderna. A transição de quimioterapias largamente ineficazes para terapias moleculares alvo, como o everolimus e o sunitinib, mudou fundamentalmente o prognóstico^{33, 46}. A justificação para estas terapias baseiam-se na compreensão de que vias de sinalização como a PI3K/Akt/mTOR e a angiogênese são motores críticos da tumorigênese^{28, 45}. O duplo benefício do everolimus, que controla tanto o crescimento tumoral como a hipersecreção hormonal, é particularmente notável e destaca como uma compreensão profunda da fisiopatologia pode levar a avanços terapêuticos lógicos e eficazes⁴².

5 CONCLUSÃO

A jornada para compreender e tratar o insulinoma é um microcosmo da evolução da medicina moderna. Partimos de uma condição enigmática, um "tumor que se disfarça" por detrás de uma máscara de sintomas neuropsiquiátricos, para uma entidade clínica e molecularmente bem definida. O percurso desde a suspeita clínica, guiada pela intemporal Tríade de Whipple, até à confirmação bioquímica através do teste do jejum, e à localização precisa com um arsenal de tecnologias de imagem que evoluíram da anatomia para a função, representa um triunfo do raciocínio diagnóstico.

A compreensão da sua biologia molecular revelou uma dicotomia fundamental: a via esporádica, frequentemente impulsionada pela mutação no gene *YY1*, e a via sindrómica, definida pela inativação do *MEN1*. Esta distinção não é meramente académica; ela informa diretamente a estratégia cirúrgica e o aconselhamento genético. Mais importante, a elucidação de vias de sinalização convergentes, como a PI3K/Akt/mTOR, abriu a porta a uma nova era de tratamento para a doença avançada. Terapias alvo como o everolimus e o sunitinib transformaram o prognóstico do insulinoma maligno, oferecendo não só o controle do crescimento tumoral, mas também, crucialmente, o alívio da hipoglicemia debilitante.

No final, a mensagem mais importante para a comunidade médica é a da vigilância. O maior obstáculo para a cura do insulinoma não é a complexidade da cirurgia ou a resistência à terapia, mas sim o atraso em considerá-lo como um diagnóstico. Um elevado índice de suspeita em pacientes com sintomas neurológicos ou psiquiátricos inexplicados, especialmente quando os episódios são transitórios e se resolvem com a alimentação, é o primeiro e mais crítico passo para "desmascarar" este tumor. O diagnóstico precoce continua a ser o fator mais determinante para alcançar a cura e prevenir a morbidade neurológica a longo prazo. As perspetivas futuras, incluindo a validação de novos biomarcadores, o desenvolvimento de abordagens teranósticas baseadas no receptor de GLP-1



e a otimização da sequenciação de terapias sistémicas, prometem continuar a refinar a nossa capacidade de gerir esta doença rara, mas fascinante.



REFERÊNCIAS

1. OKABAYASHI, T. et al. Diagnosis and management of insulinoma. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 6, p. 829-837, 2013.
2. VAIDYA, A.; BROWN, J. M. Insulinoma. **The New England Journal of Medicine**, 2024.
3. PLACZKOWSKI, K. A. et al. The diagnosis and management of insulinoma. **Endocrine Practice**, v. 22, n. 10, p. 1220-1229, 2016.
4. DE HERDER, W. W. et al. Insulinoma. **Endotext**, 2024.
5. CRYER, P. E. et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 3, p. 709-728, 2009.
6. FOSTER-DUFEX, M. et al. An Unusual Presentation of Insulinoma: Confusion With Psychiatric Symptoms. **Journal of the American Academy of PAs**, v. 31, n. 5, p. 29-32, 2018.
7. DATTANI, M. T.; PERRY, L. A. Insulinoma: a challenging diagnosis. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 79, n. 1, p. C10-C13, 2018.
8. GABAL-SHEHAB, L.; AL-MULLA, F. Insulinoma: a clinical and diagnostic challenge. **The Gulf Journal of Oncology**, v. 1, n. 13, p. 53-61, 2013.
9. MEHMOOD, S. et al. Insulinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. **Journal of Ayub Medical College Abbottabad**, v. 29, n. 3, p. 514-517, 2017.
10. LEMUS-ZEPEDA, R. et al. Insulinoma Associated with MEN1 Syndrome: A Case of Persistent Hypoglycemia in a School-aged Child. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, 2023.
11. OKABAYASHI, T. et al. Diagnosis and management of insulinoma. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 6, p. 829-837, 2013.
12. KITTEN, O. et al. Insulinoma: A Review of Neuroendocrine Tumor-Insulinoma. **Journal of Pain Management and Therapeutic Care**, 2024.
13. DE HERDER, W. W. et al. Insulinoma. **Endotext**, 2024.
14. MARTENS, P.; TITS, J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. **European Journal of Internal Medicine**, v. 25, n. 5, p. 415-421, 2014.
15. JENSEN, R. T.; CADIOT, G.; BRANDI, M. L. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. **Neuroendocrinology**, v. 103, n. 2, p. 155-171, 2016.
16. CAO, Y. et al. Whole exome sequencing of insulinoma reveals recurrent T372R mutations in YY1. **Nature Communications**, v. 4, p. 2812, 2013.
17. LICHTENAUER, U. et al. Exome sequencing of an insulinoma reveals a recurrent somatic mutation in the YY1 gene. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 5, p. E776-E780, 2015.

18. DE HERDER, W. W. et al. Insulinoma. **Endotext**, 2024.
19. CRYER, P. E. et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 3, p. 709-728, 2009.
20. EGAN, A. M.; AXELROD, L. Hypoglycemia: Overcoming a diagnostic limitation. **Mayo Clinic Proceedings**, 2024.
21. YAO, J. C. et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 6, p. 514-523, 2011.
22. MEHMOOD, S. et al. Insulinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. **Journal of Ayub Medical College Abbottabad**, v. 29, n. 3, p. 514-517, 2017.
23. ANTWI, K. et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Exendin-4 PET/CT for the localization of insulinoma: a meta-analysis. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 62, n. 2, p. 220-225, 2021.
24. ANTWI, K. et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Exendin-4 PET/CT for the localization of insulinoma: a meta-analysis. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 62, n. 2, p. 220-225, 2021.
25. CAO, Y. et al. Whole exome sequencing of insulinoma reveals recurrent T372R mutations in YY1. **Nature Communications**, v. 4, p. 2812, 2013.
26. LICHTENAUER, U. et al. Exome sequencing of an insulinoma reveals a recurrent somatic mutation in the YY1 gene. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 5, p. E776-E780, 2015.
27. MISSIAEN, R. et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway in sporadic and inherited pancreatic neuroendocrine tumors. **Endocrine-Related Cancer**, v. 28, n. 10, p. R237-R252, 2021.
28. ALTON, G. R.; HASSAN, B. The role of the PI3K/Akt/mTOR pathway in neuroendocrine tumors. **Future Oncology**, v. 15, n. 1, p. 73-86, 2019.
29. JIAO, Y. et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently mutated in pancreatic neuroendocrine tumors. **Science**, v. 331, n. 6021, p. 1199-1203, 2011.
30. KULKARNI, R. S. et al. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer. **Neoplasia**, v. 13, n. 4, p. 348-353, 2011.
31. JIAO, Y. et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently mutated in pancreatic neuroendocrine tumors. **Science**, v. 331, n. 6021, p. 1199-1203, 2011.
32. ALTON, G. R.; HASSAN, B. The role of the PI3K/Akt/mTOR pathway in neuroendocrine tumors. **Future Oncology**, v. 15, n. 1, p. 73-86, 2019.
33. YAO, J. C. et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 6, p. 514-523, 2011.
34. THAKKER, R. V. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 9, p. 2990-3011, 2012.

35. MARINI, F.; FALCHETTI, A.; BRANDI, M. L. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: ADAM, M. P. et al. (Eds.). **GeneReviews®**. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2024.
36. LEMUS-ZEPEDA, R. et al. Insulinoma Associated with MEN1 Syndrome: A Case of Persistent Hypoglycemia in a School-aged Child. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, 2023.
37. LEMUS-ZEPEDA, R. et al. Insulinoma Associated with MEN1 Syndrome: A Case of Persistent Hypoglycemia in a School-aged Child. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, 2023.
38. THAKKER, R. V. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 9, p. 2990-3011, 2012.
39. LEMUS-ZEPEDA, R. et al. Insulinoma Associated with MEN1 Syndrome: A Case of Persistent Hypoglycemia in a School-aged Child. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, 2023.
40. ZHANG, Y. et al. Enucleation for pancreatic insulinoma: a systematic review and meta-analysis. **Pancreas**, v. 53, n. 1, p. 1-8, 2024.
41. RAYMOND, E. et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 6, p. 501-513, 2011.
42. BERNARD, V. et al. Everolimus directly suppresses insulin secretion independently of cell growth inhibition. **Journal of the Endocrine Society**, v. 2, n. 7, p. 589-600, 2018.
43. KULKE, M. H. et al. Everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. **European Journal of Endocrinology**, v. 168, n. 5, p. 665-674, 2013.
44. KULKE, M. H. et al. Everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. **European Journal of Endocrinology**, v. 168, n. 5, p. 665-674, 2013.
45. FAIVRE, S.; DEMETRI, G.; SARGENT, W.; RAYMOND, E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 6, n. 9, p. 734-745, 2007.
46. RAYMOND, E. et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 6, p. 501-513, 2011.
47. RAYMOND, E. et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 6, p. 501-513, 2011.