



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## INFORMAÇÃO CLÍNICA

# Insulinoma e gestação: anestesia e manejo perioperatório<sup>☆</sup>



Angélica de Fátima de Assunção Braga<sup>a,\*</sup>, Franklin Sarmento da Silva Braga<sup>a</sup>,  
José Hélio Zen Junior<sup>b</sup>, Maria José Nascimento Brandão<sup>a</sup>,  
Giancarlo Antonio Marcondes<sup>c</sup> e Thales Daniel Alves Barbosa<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Anestesiologia, Campinas, SP, Brasil

<sup>b</sup> Hospital e Maternidade Galileo, Valinhos, SP, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Hospital das Clínicas, Campinas, SP, Brasil

Recebido em 27 de abril de 2016; aceito em 28 de junho de 2016

Disponível na Internet em 11 de agosto de 2016

### PALAVRAS-CHAVE

Tumor  
neuroendócrino;  
insulinoma;  
Anestesia: venosa  
total e peridural;  
Hipoglicemia e  
hiperglicemia;  
Gravidez

**Resumo** O insulinoma é um tumor neuroendócrino funcional de células beta das ilhotas de Langerhans pancreáticas, geralmente solitários, benignos, curáveis com cirurgia (enucleação). Raramente ocorre durante a gravidez e se manifesta clinicamente por hipoglicemia, principalmente no primeiro trimestre da gravidez. Durante a gestação as condutas terapêuticas conservadoras (medicamentosas) e o tratamento cirúrgico constituem desafios tendo em vista a impossibilidade de estudos sobre teratogenicidade de fármacos, assim como as repercussões materno-fetais durante intervenções cirúrgicas, como a hipoglicemia e alterações decorrentes do estresse.

**Relato de caso:** Paciente com 33 anos, 86 Kg, 1,62m, IMC 32,7 kg.m<sup>-2</sup>, primigesta, 15 semanas de idade gestacional, estado físico III da ASA, investigada por rebaixamento do nível de consciência. Aos exames laboratoriais constataram-se: hipoglicemia (45 mg.dL<sup>-1</sup>) associada à hiperinsulinemia (24 nUI.mL<sup>-1</sup>) e hemoglobina glicosilada (4,1%); demais exames laboratoriais e exame físico normais. A ressonância magnética mostrou nódulo de 1,1 cm em cauda de pâncreas com hipótese de insulinoma. Devido ao difícil controle glicêmico com infusão em *bolus* e contínua de glicose, foi feita laparotomia para enucleação do tumor sob anestesia venosa total associada a bloqueio peridural. Monitoração, acesso venoso central e periférico, cateterização de artéria radial, diurese, glicosimetria a cada 15 minutos. No intraoperatório, observou-se hipoglicemia acentuada nos momentos de manipulação e imediatamente antes da enucleação

<sup>☆</sup> Trabalho feito no Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [afabraga@fcm.unicamp.br](mailto:afabraga@fcm.unicamp.br) (A.F. Braga).

do tumor, controlada com infusão contínua de solução cristalóide balanceada glicosada a 10% (100 a 230 mL.h<sup>-1</sup>). A evolução no pós-operatório seguiu sem intercorrências, com resolução dos quadros de hipoglicemia e retirada total da infusão venosa de glicose.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Neuroendocrine tumor: insulinoma; Anesthesia: total intravenous and epidural; Hypoglycemia and hyperglycemia; Pregnancy

## Insulinoma and pregnancy: anesthesia and perioperative management

**Abstract** Insulinoma is a functional neuroendocrine tumor derived from beta cells of the pancreatic islets of Langerhans, usually solitary, benign, and curable with surgery (enucleation). It rarely occurs during pregnancy and is clinically manifested by hypoglycemia, particularly in the first trimester of pregnancy. During pregnancy, both conservative therapeutic measures (medication) and surgical treatment are challenging regarding the impossibility of studies on drug teratogenicity as well as the maternal-fetal repercussions during surgery, such as hypoglycemia and changes due to stress.

**Case report:** A 33-year primiparous woman, 86 kg, 1.62m, BMI 32.7 kg.m<sup>-2</sup>, at 15 weeks of gestation, physical status ASA III, investigated for a reduced level of consciousness. Laboratory tests showed: hypoglycemia (45 mg.dL<sup>-1</sup>) associated with hyperinsulinemia (24 nUI.mL<sup>-1</sup>), glycosylated hemoglobin (4.1%); other laboratory findings and physical examination were normal. Magnetic resonance imaging showed a 1.1 cm nodule in the pancreatic tail with suspected insulinoma. Due to the difficult glycemic control with bolus and continuous infusion of glucose, laparotomy was performed for tumor enucleation under total intravenous anesthesia combined with epidural block. Monitoring, central and peripheral venous access, radial artery catheterization, diuresis, and glucosimetry were recorded every 15 minutes. Intraoperatively, there was severe hypoglycemia while handling the tumor and shortly before its enucleation, which was controlled through continuous infusion of 10% glucose balanced crystalloid solution (100-230 mL.h<sup>-1</sup>). The patient's postoperative evolution was uneventful, with resolution of hypoglycemia and total withdrawal of glucose intravenous infusion.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

O insulinoma é um tumor neuroendócrino funcional de células beta das ilhotas de Langerhans pancreáticas, geralmente solitários, benignos, curáveis com cirurgia (enucleação) e com incidência de 1 a 4 por milhão por ano, 20% em pacientes do sexo feminino.<sup>1-3</sup>

A associação insulinoma-gestação é muito rara, foram descritos cerca de 20 casos na literatura internacional. Durante a gestação, as condutas terapêuticas conservadoras (medicamentosas) e o tratamento cirúrgico representam desafios, tendo em vista tanto a dificuldade de estudo da teratogenicidade de drogas em grandes populações quanto a incerteza das repercussões materno-fetais por intervenções cirúrgicas, como hipoglicemia e estresse pós-operatório.<sup>4,5</sup> O objetivo deste relato é apresentar o caso de uma gestante portadora de insulinoma, submetida a enucleação do tumor sob anestesia geral e bloqueio peridural.

## Relato de caso

Paciente com 33 anos; 86 Kg; 1,62 m; IMC 32,7 kg.m<sup>-2</sup>; primigesta, 15 semanas de idade gestacional, estado físico III

da ASA, admitida em pronto atendimento para investigação de rebaixamento de nível de consciência. Aos exames laboratoriais constataram-se: hipoglicemia (45 mg.dL<sup>-1</sup>) associada à hiperinsulinemia (24 nUI.mL<sup>-1</sup>) e hemoglobina glicosilada (4,1%); demais exames laboratoriais e exame físico completo normais. A ressonância magnética mostrou nódulo de 1,1 cm em cauda de pâncreas, com hipótese diagnóstica de insulinoma. Para a manutenção da normoglicemia foram instituídas medidas nutricionais e infusão contínua de glicose, no entanto sem sucesso, com necessidade adicional da administração de vários bolus de glicose. Devido ao difícil controle glicêmico, apesar da infusão contínua de glicose, e à pouca experiência com o uso de octreotida, betabloqueadores e diazóxido em gestantes, o consenso entre os especialistas responsáveis foi pelo tratamento cirúrgico por laparotomia. Na avaliação pré-anestésica, a paciente apresentava-se em bom estado geral, corada, hidratada, pressão arterial nos membros superiores (90 × 60 mmHg), frequência cardíaca (70 bpm). Fazia uso de infusão contínua de glicose e uma hora antes da indução anestésica foram administradas ranitidina (50 mg) e metoclopramida (10 mg).

Na sala de cirurgia, foi monitorada com cardioscópio (derivação DII), pressão arterial invasiva (artéria radial), oxímetro de pulso, capnógrafo. Acesso venoso central e

venóclise em membro superior com cânula 14G, cateter vesical, glicosimetria a cada 15 minutos, e foi mantida infusão contínua de glicose a 10% ajustada conforme glicemia. Diante de coagulograma normal, com a paciente em posição sentada, procedeu-se à anestesia peridural, com punção mediana no interespaço L3-L4 com agulha de Tuohy calibre 18G, e após identificação do espaço peridural com a técnica da perda de resistência (com ar na seringa), injetou-se bupivacaína 0,25% com adrenalina 1:200.000 (25 mg) associada a morfina (2 mg). Após o bloqueio, posicionou-se a paciente em decúbito dorsal horizontal e iniciou-se a anestesia geral venosa total. A indução da anestesia foi obtida com sufentanil (50 µg) seguido de propofol (150 mg) e atracúrio (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>). Seguiu-se ventilação sob máscara com oxigênio a 100%, fizeram-se as manobras de laringoscopia e intubação traqueal. Para manutenção foi usado remifentanil (0,15-0,25 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) e propofol (total 1.830 mg) em infusão contínua através de bomba de infusão alvocontrolada, mistura de O<sub>2</sub> e ar. A cirurgia teve duração de três horas e 30 minutos e ao término fez-se a reversão do bloqueio neuromuscular e extubação. A paciente foi levada para a UTI consciente e orientada, em ventilação espontânea com máscara de oxigênio, estável e sem drogas vasoativas.

Como intercorrências no intraoperatório, observaram-se oscilações dos níveis glicêmicos nos momentos de manipulação e imediatamente antes da enucleação do tumor (mínima de 79 mg.dL<sup>-1</sup>), com variação de 79-140 mg.dL<sup>-1</sup>, mantida por meio de controle dinâmico de infusão contínua de solução cristaloide balanceada glicosada a 10%, e variação de velocidade de 100-230 mL.h<sup>-1</sup>; hipocalcemia (mínimo de 2,9 mEq.L<sup>-1</sup>), com necessidade de reposição de 25 mEq de potássio endovenoso.

A evolução pós-operatória seguiu sem intercorrências, com resolução dos quadros de hipoglicemia e retirada total da infusão venosa de glicose. A vitalidade fetal foi monitorada por ultrassonográfica periodicamente e manteve-se sem alterações até a 32ª semana de idade gestacional. O feto apresentou-se eutrófico e sem outras anomalias à avaliação.

## Discussão

Os tumores neuroendócrinos do pâncreas são relativamente raros, acometem predominantemente mulheres (1,4 mulher para cada homem), em idade média de 47 anos. O insulinooma é um tumor das células betapancreáticas produtoras de insulina que cursa com hipoglicemia grave associada a concentrações elevadas de um subproduto da secreção de insulina endógena, o peptídeo C.<sup>2,6,7</sup>

Trata-se de caso raro e embora a associação insulinooma, gestação e puerpério seja raramente observada, é descrita na literatura internacional e se apresenta com sinais clínicos semelhantes àqueles encontrados em adultos hígidos, principalmente o ganho de peso associado ao aumento de ingesta.<sup>1,8,9</sup> Alguns casos de insulinooma diagnosticados e descritos na literatura foram achados e considerados diagnósticos diferenciais em parturientes com psicose pós-parto, devido à presença de sintomas neuroglicopênicos, que se manifestam com níveis de glicose abaixo de 45 mg.dL<sup>-1</sup> e, em virtude de sua complexa apresentação, podem desviar os raciocínios diagnósticos.<sup>9</sup> A tríade de Whipple é

patognomônica de insulinooma e inclui hipoglicemia, com níveis de glicose no plasma menores de 50 mg.dL<sup>-1</sup>, alívio dos sintomas após a injeção de glicose e os sintomas neuroglicopênicos presentes com apresentações variadas. Pode se manifestar desde uma leve confusão mental até sintomas focais, convulsões e coma. Tendo em vista tal quadro neurológico, não é raro proporem-se como hipótese diagnóstica doenças hipertensivas da gestação que evoluem para eclâmpsia.<sup>1</sup>

Ao contrário do observado em indivíduos hígidos, em que a produção de insulina é dependente dos níveis de glicose sanguínea, nos casos de insulinooma os níveis aumentados de insulina não estão relacionados aos níveis de glicose sanguínea e a presença de hipoglicemia pode auxiliar no diagnóstico de insulinooma. Nas grávidas diabéticas são frequentemente observados episódios de hipoglicemia, devido ao tratamento com insulina, achado raro naquelas não diabéticas.<sup>1,2</sup>

Embora diversos procedimentos de imagens possam ser usados para a localização do tumor, devido ao pequeno tamanho e à localização dos insulinomas, o sucesso é baixo.<sup>1</sup> Em trabalho de revisão, Besemer e Müssig<sup>6</sup> mostraram que em 27 casos descritos a localização do tumor em 12 casos só foi possível durante a laparotomia. Metade dos casos apresentou sinais já no primeiro trimestre e em um terço as manifestações clínicas foram evidentes somente no puerpério. As dificuldades de se diagnosticar a presença de insulinooma no início da gravidez também podem ser atribuídas a presença de sinais e sintomas similares aos observados em gestantes normais. No que diz respeito aos níveis baixos de glicose observados nesse período da gravidez, são justificados por um aumento tanto na produção como na sensibilidade à insulina, relacionados possivelmente com as alterações hormonais da gestação, como aumento de estrógenos.<sup>1,3,8</sup>

Tendo em vista a manutenção do binômio materno-fetal e diante da possibilidade do seguro tratamento clínico, há evidências para se evitar o tratamento cirúrgico. Para tal manejo discute-se o uso de dieta supervisionada por especialista, como também uso de medicações como diazóxido, betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio e octreotida.<sup>1,2</sup>

No referido caso, devido à necessidade de *bolus* de glicose no pré-operatório adicionalmente à infusão contínua, foi discutido o uso de octreotida, um análogo da somatostatina, e do pindolol, um betabloqueador, ambos nível B de segurança para uso durante a gestação.<sup>6,7</sup> No entanto, devido à raridade da doença e consequentemente ao pequeno e inexpressivo número de casos em que esses fármacos foram usados em gestantes, o consenso entre os especialistas responsáveis foi pelo tratamento cirúrgico por laparotomia. Em caso de tumores malignos, com metástases e indicação de tratamento quimioterápico agressivo, é discutida a interrupção da gestação após consentimento materno. Conduta conservadora para manutenção da gestação tem sido relatada e o uso do octreotida se mostra eficaz no controle dos episódios de hipoglicemia até o fim da gestação.<sup>4,7</sup>

Apesar dos riscos de a hipoglicemia na gestação afetar a vitalidade fetal, o aumento do hormônio lactogênio placentário e consequentemente o aumento da resistência insulínica atenuam a intensidade do quadro clínico presente

nos casos de insulinoma, existem registros na literatura de casos que foram tratados somente com readequação de dieta até o fim da gestação. Nesses pacientes observou-se ganho de peso expressivo, bem como agravamento dos sintomas logo após o nascimento, que teve como tratamento definitivo a excisão cirúrgica.<sup>3,7,10</sup>

Em relação ao manejo anestésico nesses pacientes, tem como objetivo maior a prevenção de hipoglicemia e o controle da hiperglicemia rebote pós-resssecção, é portanto premente a monitoração frequente da glicemia durante o procedimento.<sup>1,6,7</sup> Também é de grande interesse o conhecimento das alterações fisiológicas da gravidez e suas implicações anestésicas. Alterações respiratórias presentes contribuem para o maior risco de hipóxia e a hiperventilação associada à ansiedade e ao estresse com consequente hipocapnia, desvio da curva de oxihemoglobina para a esquerda e menor disponibilidade de oxigênio para o feto, repercussões que são minimizadas por adequada ventilação. Assim, é importante a prevenção da ansiedade e do estresse pré e intraoperatório, com manutenção da frequência respiratória para evitar valores de PETCO<sub>2</sub> abaixo de 30 mmHg. Adicionalmente, alterações gastrointestinais aumentam o risco para a aspiração de conteúdo gástrico e medidas preventivas, como metoclopramida (10 mg) e ranitidina (50 mg) por via intravenosa, devem ser consideradas.<sup>11</sup>

Do ponto de vista cardiovascular, a compressão da veia cava inferior pelo útero gravídico durante a posição supina deve ser evitada, visto que a diminuição do retorno venoso e a hipotensão arterial com diminuição do fluxo sanguíneo uterino podem cursar com prejuízo do bem estar fetal, é imperativo o desvio do útero para a esquerda.<sup>11</sup> Embora não exista consenso em relação à escolha de agentes anestésicos, a recomendação é se optar por fármacos que reduzam a taxa metabólica e consumo de oxigênio cerebral, como os hipnóticos tiopental ou propofol. O tiopental deve ser usado com cuidado em pacientes que fazem uso de diazóxido, devido ao maior risco de hipotensão arterial. Esse evidente e acentuado efeito na pressão arterial pode ser atribuído à grande afinidade e competição desses fármacos e sua ligação com proteínas plasmáticas.<sup>12</sup> O propofol tem sido muito usado em anestesia durante a gravidez por evitar náuseas e vômitos e promover despertar precoce;<sup>11</sup> além de não apresentar efeitos sobre a liberação de insulina e regulação da glicose, efeitos que justificam seu emprego no manejo anestésico de pacientes portadores de insulinoma.<sup>13-15</sup> Embora os agentes voláteis possam reduzir a liberação de insulina, propriedade não clinicamente comprovada, mas desejável, seu uso parece ser interessante nos casos de insulinoma.<sup>1,6,7,16</sup> Como descrito por outros autores,<sup>17</sup> a técnica anestésica empregada neste caso – anestesia venosa com propofol associada a bloqueio peridural – constitui técnica útil para remoção de insulinoma.

## Conclusão

A associação de anestesia venosa total e bloqueio peridural mostrou-se segura e adequada no manuseio cirúrgico de insulinoma em paciente grávida. Buscou-se o emprego

de drogas adequadas em termos de teratogenicidade para o feto. Cabe ressaltar a importância da programação do ato anestésico, particularmente as implicações anestésicas correlacionadas às alterações fisiológicas da gravidez e às repercussões endócrino-metabólicas do tumor secretor presente. É recomendada e de grande importância no pré e pós-operatório a monitoração e o controle, para evitar grandes oscilações nos níveis de glicose sanguínea.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Christiansen E, Vestergaard H. Insulinoma in a third-trimester pregnant woman combined with pre-eclampsia: a case report and review of the diagnostic strategies. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24:417–22.
2. Goswami J, Somkuwar P, Naik Y. Insulinoma and anaesthetic implications. *Indian J Anaesth*. 2012;56:117–22.
3. Takacs CA, Krivak TC, Napolitano PG. Insulinoma in pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57:229–35.
4. Hemalatha P, Devi RS, Samantaray A, et al. Anaesthetic management of excision of a functioning pancreatic beta cell tumour. *Indian J Anaesth*. 2014;58:757–9.
5. Mannelli L, Yeh MM, Wang CL. A pregnant patient with hypoglycemia. *Gastroenterology*. 2012;143:3–4.
6. Besemer B, Müssig K. Insulinoma in pregnancy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118:9–18.
7. Freemark M. Ontogenesis of prolactin receptors in the human fetus: roles in fetal development. *Biochem Soc Trans*. 2001;29:38–41.
8. Diaz AG, Herrera J, López M, et al. Insulinoma associated with pregnancy. *Fertil Steril*. 2008;90:199.
9. Müssig K, Wehrmann M, Horger M. Insulinoma and pregnancy. *Fertil Steril*. 2009;91:656.
10. Fredericks B, Entsch G, Lepre F, et al. Pregnancy ameliorates symptoms of insulinoma – A case report. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2002;42:564–5.
11. Beilin Y. Anesthesia for nonobstetric surgery during pregnancy. *Mt Sinai J Med*. 1998;65:265–70.
12. Burch PG, McLeskey CH. Anesthesia for patients with insulinoma treatment with oral diazoxide. *Anesthesiology*. 1981;55:472–5.
13. Grant F. Anesthetic considerations in the multiple endocrine neoplasia syndromes. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18:345–52.
14. Maciel RT, Fernandes FC, Pereira L dos S. Anesthesia in a patient with multiple endocrine abnormalities. Case report. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58:172–8.
15. Sato Y, Onozawa H, Fujiwara C, et al. Propofol anesthesia for a patient with insulinoma. *Masui*. 1998;47:738–41.
16. Diltor M, Camu F. Glucose homeostasis and insulin secretion during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 1988;68:880–6.
17. Kunisawa T, Takahata O, Yamamoto Y, et al. Anesthetic management of two patients with insulinoma using propofol in association with rapid radioimmunoassay for insulin. *Masui*. 2001;50:144–9.