

AVALIAÇÃO DOS INSULINOMAS PELA ULTRA-SONOGRAFIA INTRA-OPERATÓRIA: ESTADO ATUAL DO TEMA *

Ana Cláudia Ferreira Rosa¹, Márcio Martins Machado², Marcella Stival Lemes³, Mariana Caetano Barreto³, Rodrigo Alvarenga Nunes⁴, Nestor de Barros⁵, Orlando Milhomem da Mota⁶, Osterno Queiroz da Silva⁷, Jales Benevides⁷, Paulo Adriano Barreto⁷, Giovanni Guido Cerri⁸

Resumo Os autores fazem uma revisão da literatura sobre a utilização da ultra-sonografia intra-operatória para a avaliação dos insulinomas pancreáticos. São referidos os resultados da ultra-sonografia intra-operatória, ultra-sonografia e tomografia computadorizada realizadas no pré-operatório, e os resultados da inspeção e palpação do pâncreas realizadas durante procedimentos cirúrgicos referidos na literatura.

Unitermos: Insulinoma; Ultra-sonografia; Ultra-sonografia intra-operatória.

Abstract *Intraoperative ultrasonographic evaluation of insulinomas: an update.*

The authors review the literature about intraoperative ultrasonography for evaluation of pancreatic insulinomas. Results of intraoperative ultrasound, preoperative ultrasound and computed tomography are discussed, as well as results of inspection and palpation of the pancreas during surgery, reported in the literature.

Keywords: Insulinoma; Ultrasonography; Intraoperative ultrasonography.

INTRODUÇÃO

O pâncreas constitui-se em um órgão sólido, e seria de demonstração facilitada pela ultra-sonografia⁽¹⁾. Entretanto, como apresenta situação retroperitoneal e vísceras ocas se antepõem a ele, o gás no interior dessas vísceras pode dificultar o seu estudo ultra-sonográfico⁽²⁾.

Durante as cirurgias abdominais, as alças intestinais podem ser afastadas manualmente, e o transdutor pode ser colocado

diretamente em contato com a superfície do pâncreas, incrementando a qualidade das imagens obtidas⁽²⁾.

Neste artigo, os autores fazem uma revisão sobre o papel da ultra-sonografia intra-operatória (USIO) no estudo dos insulinomas pancreáticos, relacionando sua aplicabilidade relacionada àquela de outros métodos, como a ultra-sonografia (US) e a tomografia computadorizada (TC), e estabelecem comparação com dados do estabelecimento cirúrgico.

de metástases, a quimioterapia representa uma das alternativas na tentativa de controle da doença⁽³⁾.

Na literatura, encontramos referências de que as células endócrinas do aparelho digestório se originam da crista neural e compartilham de características comuns com relação aos aspectos bioquímicos e ultra-estruturais, relacionados à síntese de aminas e peptídios^(3,4). Estas células são consideradas como pertencentes ao sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxilation*)⁽³⁾.

Deve ser relatado que existem evidências experimentais que questionam a origem das células do sistema APUD do aparelho digestório e do pâncreas, como sendo de origem da crista neural⁽⁵⁾. Entretanto, a despeito dessa controvérsia, a aplicação do conceito do sistema APUD explica a diversidade da apresentação clínica das síndromes associadas com os tumores endócrinos do pâncreas⁽³⁾.

O termo APUD deriva das letras iniciais, em inglês, de três importantes características dessas células: 1) alta concentração de aminas; 2) capacidade de captação de precursores de aminas; 3) presença de uma descarboxilase de aminoácidos⁽³⁾. Essas células são encontradas em diversas localidades do organismo, como no sistema nervoso central, no pâncreas, nos intestinos, na tireóide (células parafoliculares), na

DISCUSSÃO

Os tumores pancreáticos produtores de hormônios com repercussão clínica são raros. A ocorrência desses tumores é estimada em cerca de quatro a cinco casos por milhão de habitantes⁽³⁾. Entretanto, eles apresentam grande interesse clínico, por causa das diferentes síndromes que podem acarretar, decorrentes das ações dos hormônios que são produzidos em excesso⁽³⁾. O tratamento dessas lesões tem chamado a atenção de clínicos e cirurgiões, sendo que, na atualidade, a abordagem mais adequada é multidisciplinar, envolvendo endocrinologistas, gastroenterologistas, cirurgiões e oncologistas⁽³⁾. A terapêutica usualmente está direcionada para o controle da secreção aumentada do hormônio em questão, seguida da ressecção do tumor. Nos casos

* Trabalho realizado no Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Centro de Diagnóstico do Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, e no Departamento de Doenças do Aparelho Digestivo do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, Goiânia, GO.

1. Médica Radiologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

2. Professor Convidado do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

3. Acadêmicas de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

4. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, MG.

5. Professor Doutor do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

6. Chefe do Departamento de Doenças do Aparelho Digestivo do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás.

7. Cirurgiões do Departamento de Doenças Digestivas do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás.

8. Professor Titular do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Dr. Márcio Martins Machado. Rua Rui Brasil Cavalcante, 496, Ed. Art-1 (Siron Franco), ap. 1101, Setor Oeste. Goiânia, GO. E-mail: marciomachado@ibest.com.br

Recebido para publicação em 28/10/2004. Aceito, após revisão, em 29/3/2006.

medula da supra-renal e no sistema urogenital⁽³⁾.

Os tumores que se originam das células do sistema APUD podem ser denominados de “apudomas”. Os tumores endócrinos pancreáticos são compostos de células do sistema APUD e, portanto, podem ser considerados apudomas⁽³⁾.

Pelo menos cinco tipos de células das ilhotas pancreáticas são encontradas no pâncreas normal. Cada uma produz um tipo distinto de peptídeo ou amina. As células beta produzem insulina; as alfa, glucagon; as gama, somatostatina; as “F”, polipeptídeo pancreático; e as células enterocromafins, serotonina⁽⁶⁾.

Os insulinosomas são os tumores neuroendócrinos mais comuns do pâncreas, e usualmente são benignos⁽⁷⁾. Os gastrinomas são o segundo tumor neuroendócrino mais comum do pâncreas, sendo que 60% ou mais podem ser malignos⁽⁸⁾.

Tumores produtores de hormônios, como os insulinosomas, gastrinomas e glucagonomas, podem produzir síndromes clínicas identificáveis, em consequência do excesso de hormônios produzidos⁽⁹⁾. A presença desses sintomas determina que esses tumores usualmente se apresentem mais precocemente do que o que ocorre habitualmente com outras neoplasias pancreáticas. Dessa forma, usualmente, esses tumores são pequenos, comumente com menos de 1,5 cm^(9,10).

De outra forma, os somatostatinas e os tumores neuroendócrinos produtores de polipeptídeo pancreático condicionam o aparecimento de nenhum ou de poucos sintomas, sendo que, no momento do diagnóstico, podem ter grandes dimensões⁽⁹⁾.

Os insulinosomas foram os primeiros tumores neuroendócrinos pancreáticos identificados, conforme relatado por Whipple e Frantz⁽¹¹⁾. Esses tumores são capazes de produzir e secretar insulina de forma autônoma, em quantidades aumentadas, mesmo com níveis sanguíneos baixos de glicose. Este comportamento determina que o seu diagnóstico seja estabelecido principalmente pela demonstração de níveis elevados de insulina plasmática, durante jejum prolongado (72 horas)⁽¹²⁾. Conseqüentemente, provocam hipoglicemia e os sintomas característicos da síndrome de hipoglicemia⁽³⁾. Dentre esses sintomas, pode-

mos citar a presença de tremor, agitação, irritabilidade, fraqueza, fome, sudorese, taquicardia e, ocasionalmente, náuseas e vômitos.

Distúrbios da consciência e alterações de comportamento também podem ocorrer⁽³⁾. Casos mais graves podem evoluir para o coma, decorrente da hipoglicemia⁽³⁾. Como consequência dessas alterações de comportamento, cerca de 20% dos pacientes são inicialmente diagnosticados como portadores de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos⁽¹³⁾.

Os insulinosomas podem ocorrer em qualquer faixa etária, porém a grande maioria situa-se entre 30 e 60 anos de idade⁽¹⁴⁾. De maneira semelhante, Machado *et al.*⁽¹⁵⁾ referem casuística com 54,2% dos pacientes nesta faixa etária, sendo que 94,8% apresentavam idade inferior a 60 anos^(15,16).

Com relação ao sexo, os insulinosomas ocorreriam com uma ligeira predominância no sexo feminino⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Outros autores, como Norton *et al.*⁽¹⁹⁾, observaram frequência ainda maior, de cerca de 83%, no sexo feminino.

Os insulinosomas são, na sua maioria, benignos e pequenos, sendo em 80% a 90% dos casos, lesões solitárias⁽³⁾. Comi *et al.*⁽²⁰⁾ referem, ainda, que os insulinosomas usualmente se localizam no pâncreas (cerca de 100%) e seriam pequenos (medindo menos de 2 cm). Outros referem que os insulinosomas benignos são menores que 1,5 cm em 70% dos casos⁽¹⁰⁾. Cerca de 10% dos insulinosomas são malignos e apresentam metástases no momento do diagnóstico^(3,21).

Lesões múltiplas e benignas podem ocorrer em cerca de 10% dos casos, sendo mais freqüentes em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo I (NEM-I)⁽³⁾. Alguns autores, como Welbourn *et al.*⁽²²⁾, referem que os pacientes com NEM-I corresponderiam a 5% de todos os pacientes com insulinosomas.

Os insulinosomas benignos se distribuem por todo o pâncreas⁽¹⁹⁾, tendo sido identificados comumente com a mesma freqüência pelas diferentes porções do pâncreas: na cabeça (30%), no corpo (35%) e na cauda (35%)⁽³⁾.

Os tumores podem estar localizados na superfície da glândula ou no interior do parênquima pancreático⁽³⁾. A maioria das lesões encontra-se recoberta por pequena

camada de parênquima pancreático e é caracteristicamente mais firme do que o pâncreas normal⁽³⁾.

Com relação aos pacientes com NEM-I, Demeure *et al.*⁽²³⁾ referem a importância da avaliação criteriosa desses pacientes, pela maior possibilidade de malignidade (cerca de 20%), quando comparada com os insulinosomas esporádicos, não-relacionados à NEM-I (malignidade em cerca de 10%). Constataram que, nos pacientes com NEM-I, os insulinosomas eram múltiplos em 76% dos casos.

Machado *et al.*⁽¹⁶⁾ descreveram casos em que insulinosomas múltiplos em pacientes com NEM-I localizaram-se no corpo e na cauda pancreáticos em 87,8%. Nesse estudo, os pacientes foram tratados com pancreatectomia esquerda (corpo-caudal) associada a enucleação nos casos que apresentavam lesões cefálicas concomitantemente. Essa alternativa cirúrgica já havia sido proposta previamente, com excelentes resultados⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Os insulinosomas, à ultra-sonografia, em 90% dos casos são lesões pequenas, bem delimitadas, arredondadas, homogêneas e hipocogênicas^(9,10) (Figuras 1 a 5). A cauda pancreática representa uma região de especial dificuldade na localização dos insulinosomas⁽⁹⁾. As calcificações, configuradas como áreas de maior refletividade sonora, podem ocasionalmente, ser identificadas⁽⁹⁾.

Norton *et al.*⁽¹⁹⁾ e Lo *et al.*⁽⁷⁾ relataram que, devido às suas pequenas dimensões, os insulinosomas podem ser de difícil localização, sendo a sua correta identificação, antes e durante o procedimento cirúrgico, o principal obstáculo para o seu manejo terapêutico⁽¹⁹⁾.

Machado *et al.*⁽¹⁶⁾ descreveram que a USIO é extremamente útil no manuseio dos insulinosomas, tendo sido utilizada de rotina pelos autores, por permitir a adequada localização das lesões, proporcionar a correta definição da anatomia pancreática e por evitar que sejam feitas extensas ressecções pancreáticas, além de identificar as lesões de pequenas dimensões, comumente não reveladas pelos exames pré-operatórios.

Machado *et al.*⁽¹⁶⁾ afirmaram, ainda, que apesar da evolução dos métodos diagnósticos nos últimos anos, a localização dos insulinosomas ainda é o principal problema dos clínicos e cirurgiões.

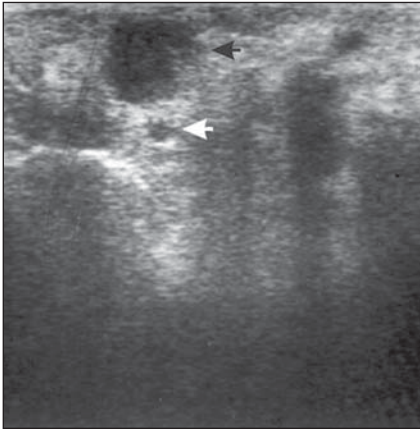


Figura 1. Nódulos hipocogênicos (insulinomas) com 1,5 cm (seta preta) e 0,3 cm (seta branca).

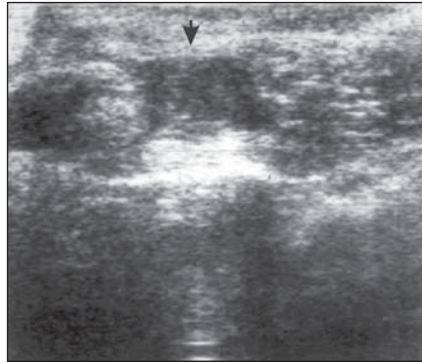


Figura 2. Nódulo hipocogênico (insulinoma) com 1,5 cm (seta).

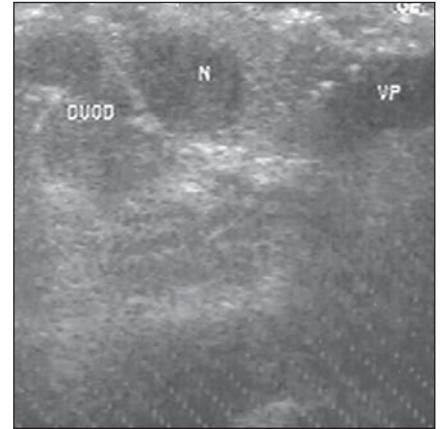


Figura 3. Nódulo hipocogênico (insulinoma) com 0,6 cm. (N, insulinoma; DUOD, duodeno; VP, veia porta).

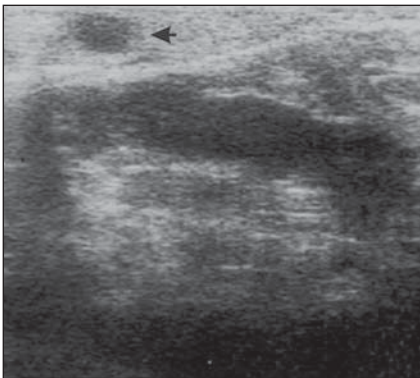


Figura 4. Nódulo hipocogênico (insulinoma) com 0,4 cm (seta) localizado na cauda pancreática.

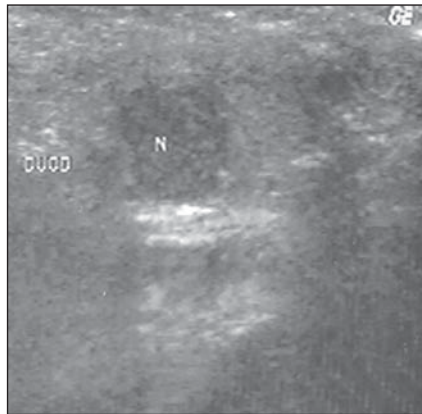


Figura 5. Nódulo hipocogênico (insulinoma) com 0,5 cm. (N, insulinoma; DUOD, duodeno).

Norton *et al.*⁽¹⁹⁾ relataram que as principais vantagens do uso da USIO no tratamento dos insulinomas benignos consistem na precisa localização dos insulinomas, no fato de permitir a enucleação de lesões não-palpáveis e que não foram identificadas pela inspeção, e na capacidade da USIO de evitar lesões ductais e vasculares, em virtude da adequada visualização das relações do insulinoma com essas estruturas. Esses autores verificaram que a USIO pode identificar os insulinomas com precisão e em maior número do que aqueles identificados pela palpação.

Norton *et al.*⁽¹⁹⁾ relataram, ainda, que os insulinomas benignos apresentaram-se à USIO tipicamente como lesões hipocóides e bem delimitadas em relação ao parênquima pancreático adjacente. Esses autores descreveram, não obstante, um caso de insulinoma isoecogênico ao parênquima pan-

creático adjacente, o que tornou difícil sua identificação. Por outro lado, mesmo este tumor isoecogênico apresentava pequena margem periférica hipocogênica, que o delimitava do pâncreas adjacente. Esses autores reiteraram que a avaliação do pâncreas deve ser feita minuciosamente, insinuando-se as regiões pancreáticas em planos perpendiculares e oblíquos, para que se maximize o resultado do exame na identificação dos insulinomas pancreáticos. Essa avaliação criteriosa e sistemática permite evidenciar lesões de maior dificuldade diagnóstica, conforme o verificado nesse caso de insulinoma isoecogênico relatado pelos autores⁽¹⁹⁾.

Norton *et al.*⁽¹⁹⁾ também demonstraram que a USIO influenciou no procedimento cirúrgico, facilitando a excisão dos insulinomas, tendo sido constatado que em cerca de 41% dos casos a USIO permitiu a

enucleação de insulinomas cefálicos, que não teriam sido removidos a não ser por meio de métodos de maior morbidade como a duodenopancreatectomia. Nesses 41% dos casos de insulinomas descritos por esses autores, a USIO definiu a incisão mediante determinação do menor e mais direto acesso ao tumor, sem atravessar o ducto pancreático ou outras estruturas vasculares. Após a incisão cirúrgica, esses autores referiram, ainda, que a USIO foi repetida para confirmar o trajeto pancreático até a completa enucleação da lesão.

Doherty *et al.*⁽²⁷⁾, em estudo com 25 pacientes, concluíram que a USIO foi particularmente útil na identificação de tumores na cabeça do pâncreas, detectados em todos os casos, e na definição da relação do tumor com o ducto pancreático nos 25 pacientes avaliados. Adicionalmente, a USIO foi utilizada para direcionar a dissecação durante as enucleações, tanto em lesões palpáveis quanto nas não-palpáveis. Ressaltaram, ainda, que a maior importância da USIO não está no fato de identificar as lesões, e sim, na utilidade para o ato cirúrgico, dessa informação. Grant *et al.*⁽¹⁰⁾ corroboraram tal importância da USIO, demonstrando que esta influenciou a conduta cirúrgica em 62% dos pacientes com insulinoma, inclusive pelo descobrimento de lesões não palpáveis na cabeça do pâncreas, em quatro de 29 pacientes.

Em qualquer das alternativas cirúrgicas disponíveis para o tratamento dos insulinomas, define-se que a USIO é importante no estudo do parênquima pancreático, pois

pode orientar a caracterização do ducto pancreático e das estruturas vasculares⁽²⁸⁾, alicerçando a tática cirúrgica em informações anatômicas seguras.

É de fundamental importância que reiteremos o impacto da localização intra-operatória dos insulinomas. Alguns autores referiram suas preocupações com relação às ressecções “às cegas”, utilizadas até pouco tempo atrás. Segundo Norton *et al.*⁽¹⁹⁾, nos casos em que os insulinomas não fossem identificados, seriam realizadas pancreatectomias “às cegas” (distais, sub-totais e, até mesmo, totais), sendo importante ressaltar que esses procedimentos apresentariam morbidade, como pancreatites, fístulas pancreáticas, abscessos pancreáticos e, até mesmo, evolução para insuficiência pancreática exócrina e diabetes mellitus. Já Kaplan *et al.*⁽²⁹⁾ ressaltaram, também, que as ressecções pancreáticas distais (corpo-caudais) “às cegas” apresentariam chance de 33% de não remover o insulinoma, devido ao fato de este poder estar localizado na região cefálica. Outros autores, como Norton *et al.*⁽¹⁹⁾, referiram casuística com 45% de insulinomas cefálicos, que, teoricamente, não teriam sido removidos, caso fossem realizadas pancreatectomias (distais) “às cegas”.

Todas essas dificuldades foram solucionadas com a utilização da USIO para a identificação intra-operatória dos insulinomas, provavelmente auxiliada, também, pela palpação minuciosa do pâncreas.

Demeure *et al.*⁽²³⁾ referiram suas preocupações com o fato de podermos evidenciar insulinomas malignos e insulinomas ectópicos extrapancreáticos. Os insulinomas extrapancreáticos ocorreriam em menos de 1% dos casos.

Toda a preocupação de autores estrangeiros e brasileiros na procura de um método mais acurado na identificação dos insulinomas pancreáticos é decorrência da menor capacidade de diagnóstico dos exames pré-operatórios (US e TC), quando comparados com a USIO^(10,16,27,30-34). Muitas séries referem frequências de índices de detecção de insulinomas pela US pré-operatória variadas, de 0%⁽³²⁾, 26%⁽²⁷⁾, 28,1%⁽¹⁶⁾, 29,5%⁽³³⁾, 59%⁽¹⁰⁾ e 62%⁽³¹⁾. Os índices de detecção pela TC pré-operatória também são variados, com alguns autores identificando índices baixos, como os

referidos por Doherty *et al.*⁽²⁷⁾, de 17%. Machado *et al.*⁽¹⁶⁾ referiram índices por volta de 25% e Grant *et al.*⁽¹⁰⁾, de 36%. Entretanto, outros estudos mostram valores maiores, como os de Stark *et al.*⁽³⁰⁾, situados entre 50% e 60%.

Com relação à palpação, Kuzin *et al.*⁽³³⁾ referiram detecção de 90% dos insulinomas com este procedimento. A correta localização dos insulinomas pela inspeção/palpação varia de acordo com a experiência do cirurgião. Doherty *et al.*⁽²⁷⁾ identificaram 64% dos insulinomas pela palpação. Machado *et al.*⁽¹⁶⁾ referiram detecção pela inspeção/palpação em 98,2% dos casos, sendo seus altos resultados concordantes com os de outros autores⁽³⁵⁻³⁷⁾.

A análise da literatura mostra que as limitações dos exames pré-operatórios são maiores, quanto menores forem as lesões avaliadas. Alguns autores⁽³³⁾ demonstraram, para insulinomas menores que 1,0 cm, índices de detecção pela US pré-operatória de cerca de 10%, e de 20,2% para a TC pré-operatória. Kuzin *et al.*⁽³³⁾, quando consideraram somente os insulinomas menores que 1,0 cm, obtiveram índices de detecção de 82%, para a palpação.

Machado *et al.*⁽¹⁶⁾, em estudo recente, demonstraram que a USIO, associada com a palpação, permite a localização adequada dos insulinomas em 100% dos casos, como descrito previamente na literatura, por autores como van Heerden *et al.*⁽³⁸⁾ e Kisker *et al.*⁽³⁷⁾.

A confiança depositada pelos clínicos e cirurgiões na capacidade de identificação de pequenos insulinomas pancreáticos pela USIO vem sendo divulgada em diversas publicações mais recentes^(16,34).

Neste sentido, Machado *et al.*⁽¹⁶⁾ referiram que pacientes com diagnóstico confirmado de hiperinsulinismo poderiam ser avaliados exclusivamente com US convencional abdominal associada a inspeção e palpação durante a cirurgia para a remoção do insulinoma, em associação com a USIO, obtendo sucesso virtualmente em todos os casos. Complicações tardias, como diabetes, poderiam ser evitadas pela preservação de maior quantidade de tecido pancreático.

Zeiger *et al.*⁽³⁹⁾ confirmaram que a USIO é método único e seguro que auxilia na localização dos insulinomas e que é igualmente complementar e adicional aos

outros métodos diagnósticos. Com a prática, a USIO pode reduzir a utilização dos outros métodos de imagem, influenciar na decisão e na conduta cirúrgica adotada, proporcionando ressecção completa da lesão pancreática primária e mesmo das possíveis metástases associadas.

Ressaltamos que alguns estudos nossos têm sido realizados, com as primeiras publicações em 1997, evidenciando a aplicabilidade da USIO vídeo-laparoscópica (USIO-LAPA) ou da USIO “convencional” não-vídeo-laparoscópica (com a cavidade abdominal aberta – laparotomia), no setor hepatobiliopancreático⁽⁴⁰⁻⁴⁹⁾.

CONCLUSÕES

Os autores concluem que a USIO apresenta maior acuidade na identificação dos insulinomas quando comparada com os outros métodos de estadiamento pré-operatório, mostrando-se de grande valia durante as cirurgias, complementando de modo eficaz o próprio estadiamento cirúrgico (palpação).

REFERÊNCIAS

1. Francisco Neto MJ, Machado MM, Oliveira IRS, Cerri GG. Pâncreas. In: Cerri GG, Oliveira IRS, editores. Ultra-sonografia abdominal. São Paulo: Sarvier, 2002;261-294.
2. Luck AJ, Maddern GJ. Intraoperative abdominal ultrasonography. *Br J Surg* 1999;86:5-16.
3. Ellison EC, Wise SR, Johnson JA. Endocrine tumors of the pancreas. In: Moody FG, editor. Surgical treatment of digestive disease. 2nd ed. Chicago: Year Book Med Publ, 1990;545-598.
4. Welbourne RB, Polak JM, Bloom SR. Apudomas of the pancreas. In: Bloom SR, editor. Gut hormones. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978; 561-569.
5. Andrew A, Kramer B, Rawdon BB. Gut and pancreatic amine precursor uptake and decarboxylation cells are not neural crest derivatives. *Gastroenterology* 1983;84:429-431.
6. Kloppel G, Maillet B. Classification and staging of pancreatic nonendocrine tumors. *Radiol Clin North Am* 1989;27:105-119.
7. Lo CY, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Soreide JA, Harmsen WS. Islet cell carcinoma of the pancreas. *World J Surg* 1996;20:878-884.
8. Kisker O, Bastian D, Bartsch D, Nies C, Rothmund M. Localization, malignant potential, and surgical management of gastrinomas. *World J Surg* 1998;22:651-658.
9. Cosgrove DO. The pancreas. In: Meire H, Cosgrove DO, Dewbury K, Farrant P, editors. Abdominal and general ultrasound. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2001;349-378.
10. Grant CS, van Heerden J, Charboneau JW, James EM, Reading CC. Insulinoma. The value of in-

- traoperative ultrasonography. Arch Surg 1988; 123:843-848.
11. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. Ann Surg 1935;101:1299-1335.
 12. Fajans SS, Vinik AI. Insulin-producing islet cell tumors. Endocrinol Metab Clin North Am 1980; 18:45-74.
 13. Powers RD, Robb JF. Hypoglycemia due to insulinoma. An unusual cause of altered mental status in a young man. Minn Med 1983;66:13-15.
 14. Galbut DL, Markowitz AM. Insulinoma: diagnosis, surgical management and long-term follow-up. Am J Surg 1980;139:682-690.
 15. Machado MCC, Jukemura J, Monteiro da Cunha JE, *et al.* Tratamento cirúrgico dos insulinomas. Estudo de 59 casos. Rev Ass Med Brasil 1998;44: 159-166.
 16. Machado MCC, Cunha JEM, Jukemura J, *et al.* Insulinoma: diagnostic strategies and surgical treatment. A 22-year experience. Hepatogastroenterology 2001;48:854-858.
 17. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A. Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1067 cases. Surgery 1974;75:597-609.
 18. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma - incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. Mayo Clin Proc 1991;66:711-719.
 19. Norton JA, Shawker TH, Doppman JL, *et al.* Localization and surgical treatment of occult insulinomas. Ann Surg 1990;212:615-620.
 20. Comi RJ, Gorden P, Doppman JL, Norton JA. Insulinoma. In: Go VLW, editor. The exocrine pancreas: biology, pathobiology and diseases. New York: Raven Press, 1986;745-761.
 21. Reber HA, Way LW. Pancreas. In: Way LW, editor. Current surgical diagnosis & treatment. Connecticut: Appleton & Lange, 1994;345-359.
 22. Welbourne RB, Wood SM, Polak JM, Bloom SR. Pancreatic endocrine tumors. In: Bloom SR, editor. Gut hormones. New York: Churchill Livingstone, 1981;547-554.
 23. Demeure MJ, Klonoff DC, Karam JH, Duh QY, Clark OH. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: the need for a different surgical approach. Surgery 1991;110:998-1005.
 24. Rasbach DA, van Heerden JA, Telander RL, Grant CS, Carney JA. Surgical management of hyperinsulinism in the multiple endocrine neoplasia type I syndrome. Arch Surg 1985;120:584-589.
 25. Skogseid B, Grama D, Rastad J, *et al.* Operative tumour yield obviates preoperative pancreatic tumour localization in multiple endocrine neoplasia type 1. J Intern Med 1995;238:281-288.
 26. Thompson NW. The surgical management of hyperparathyroidism and endocrine disease of the pancreas in the multiple endocrine neoplasia type 1 patient. J Intern Med 1995;238:269-280.
 27. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, *et al.* Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. Surgery 1991;110: 989-997.
 28. Deixonne B, Lopez FM. Operative ultrasonography during hepatobiliary and pancreatic surgery. Berlin: Springer, 1988.
 29. Kaplan EL, Arganini M, Kang SJ. Diagnosis and treatment of hypoglycemic disorders. Surg Clin North Am 1987;67:395-410.
 30. Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, Deveney CW, Way L. Computed tomography and nuclear magnetic resonance imaging of pancreatic islet cell tumors. Surgery 1983;94:1024-1027.
 31. Bottger TC, Weber W, Beyer J, Junginger T. Value of tumor localization in patients with insulinoma. World J Surg 1990;14:107-114.
 32. Vinik AI, Delbridge L, Moattari R, Cho K, Thompson N. Transhepatic portal vein catheterization for localization of insulinomas: a ten-year experience. Surgery 1991;109:1-11.
 33. Kuzin NM, Egorov AV, Kondrashin SA, Lotov AN, Kuznetsov NS, Majorova JB. Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of insulinomas. World J Surg 1998;22:593-598.
 34. Machado MM. Ultra-sonografia intra-operatória (USIO) (Editorial). Radiol Bras 2001;34:V-VI.
 35. Galiber AK, Reading CC, Charboneau JW, *et al.* Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre- and intraoperative US with CT and angiography. Radiology 1988;166:405-408.
 36. Menegaux F, Schmitt G, Mercadier M, Chigot JP. Pancreatic insulinomas. Am J Surg 1993;165: 243-248.
 37. Kisker O, Bastian D, Frank M, Rothmund M. Diagnostic localization of insulinomas. Experience with 25 patients with solitary tumors. Med Klin 1996;91:349-354.
 38. van Heerden JA, Grant CS, Czako PF, Service FJ, Charboneau JW. Occult functioning insulinomas: which localizing studies are indicated? Surgery 1992;112:1010-1015.
 39. Zeiger MA, Shawker TH, Norton JA. Use of intraoperative ultrasonography to localize islet cell tumors. World J Surg 1993;17:448-454.
 40. Paula AL, Machado MM, Mota O, *et al.* Detecção de metástases hepáticas em tumores de cólon e reto com a utilização da ultra-sonografia intra-operatória vídeo-laparoscópica (IOUS-LAPA). Rev Bras Coloproct 1997;17 (Supl 1):30.
 41. Paula AL, Machado MM, Mota O, *et al.* Metodização e racionalidade do emprego da ultra-sonografia intra-operatória vídeo-laparoscópica (IOUS-LAPA) na avaliação de metástases hepáticas de tumores colorretais. Rev Bras Coloproct 1997;17(Supl 1):67.
 42. Machado MM, Paula AL, Mota O, *et al.* Ultra-sonografia intra-operatória vídeo-laparoscópica. Estudo de sua evolução técnica e análise crítica de sua aplicabilidade em coloproctologia. Rev Bras Coloproct 1997;17 (Supl 1):67.
 43. Machado MM, Cerri GG. Proposta de metodização da ultra-sonografia intra-operatória vídeo-laparoscópica (USIO-LAPA) no estadiamento do fígado em pacientes portadores de neoplasia gastrointestinal. Radiol Bras 1998;31:375-377.
 44. Machado MM, Oliveira IRS, Cerri GG. Considerações sobre a evolução técnica dos transdutores na ultra-sonografia intra-operatória vídeo-laparoscópica (USIO-LAPA). Radiol Bras 1999;32: 85-87.
 45. Machado MM, Cerri GG, Oliveira IRS, *et al.* Contribuição da ultra-sonografia intra-operatória (USIO) no estudo de pequenas imagens nodulares hipotenuantes identificadas à tomografia computadorizada (TC) no exame pré-operatório de pacientes com adenocarcinoma colorretal e de pâncreas. Comunicação original. Radiol Bras 1999;32:255-258.
 46. Machado MM, Rosa ACF, Barros N, Machado MCC, Cerri GG. Ultra-sonografia intra-operatória (USIO) do pâncreas e das vias biliares. Radiol Bras 2002;35:105-108.
 47. Machado MM, Rosa ACF, Cerri GG. Ultra-sonografia intra-operatória (USIO). In: Cerri GG, Oliveira IRS, editores. Ultra-sonografia abdominal. Rio de Janeiro: Revinter, 2002;573-584.
 48. Machado MM. Contribuição da ultra-sonografia intra-operatória (USIO) no estudo do fígado em pacientes candidatos à ressecção hepática por metástase de adenocarcinoma colorretal. (Tese de Doutorado). São Paulo: Universidade de São Paulo, 2002.
 49. Rosa ACF. Contribuição da ultra-sonografia intra-operatória (USIO) no estudo dos insulinomas pancreáticos. (Tese de Doutorado). São Paulo: Universidade de São Paulo, 2004.