

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

**FERNANDA BORGES SILVA FERREIRA
MONALIZA BIÁ NUNES VIANA**

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
período de 2003 / 2007.**

**BELÉM-PARÁ
2008**

**FERNANDA BORGES SILVA FERREIRA
MONALIZA BIÁ NUNES VIANA**

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
período de 2003/2007.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como quesito para obtenção do grau em Medicina
pela Universidade Federal do Pará.

Orientador: Prof. Ms. Teiichi Oikawa.

**Belém-Pará
2008**

**FERNANDA BORGES SILVA FERREIRA
MONALIZA BIÁ NUNES VIANA**

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
período de 2003/2007.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como quesito para obtenção do grau em Medicina
pela Universidade Federal do Pará.

Orientador: Prof. Ms. Teiichi Oikawa.

Banca Examinadora:

Orientador

Nome/ Instituição

Julgado em: __/__/__

Conceito: _____

A Deus, por me guiar sempre durante essa longa jornada, nunca me faltando, por mais difíceis que fossem os momentos.

Aos meus pais, Antônio e Celina, minha irmã Roberta, e a toda minha família, exemplos de amor e perseverança, por terem me dado a chance de hoje realizar o sonho de ser médica, me apoiando, durante os períodos em que a saudade de casa me fragilizava.

Ao meu namorado Leonardo por simplesmente me fazer feliz, me tranquilizando e me dando coragem para lutar pelos meus objetivos quando o cansaço me consumia.

Às minhas amigas do internato e aos amigos que fiz em Belém, principalmente Monaliza, os quais levarei para sempre em minha vida, por mais diferentes que sejam nossos caminhos.

Fernanda Borges Silva Ferreira.

Ao nosso adorado Deus por ter me iluminado e me fortalecido em todas as horas empregadas na construção desse trabalho, concedendo sabedoria e paz diante das minhas ansiedades e preocupações. Aos meus amados pais, Edimilson e Nazareth Viana, que com muito amor me conduziram, desde meus primeiros momentos nesta vida, no caminho da educação e honestidade. Às minhas queridas irmãs, Angie e Camila pela paciência e companheirismo dedicados. Ao meu amor Hoan por toda sua compreensão e ajuda. À Fernanda, minha parceira, minha importante amiga, minha futura colega de profissão.

Monaliza Biá Nunes Viana.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Teiichi Oikawa, pelas horas dedicadas na orientação desse trabalho, e gentileza no ensino da Medicina.

A Dra Simone Conde pela sua minuciosa avaliação e correção deste trabalho, nos fornecendo humildemente sugestões valiosas para sua finalização.

A Dra. Adriana Valle de Lima, pelo seu esforço e atenção, nos ajudando a conduzir melhor esse trabalho.

A Universidade Federal do Pará, por nos conceder a oportunidade de concluir essa importante etapa, realizando o sonho da profissão médica.

A todos os ótimos professores, bons amigos e futuros colegas de profissão, que não desistiram de tornar cada vez melhor o ensino médico na nossa realidade.

“Toda profissão desejada por Deus comporta uma missão: a de pôr em prática, no próprio campo do trabalho, os pensamentos e as intenções do Criador”.

PIO XII

RESUMO

Introdução: os adenomas hipofisários constituem a neoplasia primária mais comum da adeno-hipófise, representando 10 a 15% de todos os tumores intracranianos. São tumores benignos de origem epitelial, de crescimento lento e tipicamente de instalação em idade adulta, sendo o mais prevalente o adenoma produtor de prolactina, responsável por 50% dos casos. **Objetivos:** descrever e analisar o perfil clínico e epidemiológico do paciente portador de tumor hipofisário. **Casuística e Métodos:** realizou-se um estudo retrospectivo, observacional, tipo transversal, de características predominantemente descritivas, a partir de levantamento de prontuários de pacientes matriculados no Hospital Universitário João de Barros Barreto em Belém-PA, no período de 2003/2007. Procedeu-se o preenchimento de ficha de protocolo-padrão, contendo variáveis demográficas, clínicas e de exames complementares de pacientes com diagnóstico de Adenoma Hipofisário. **Resultados:** no período de estudo, selecionaram-se 157 pacientes, sendo 85,35% do sexo feminino e com média de 35 anos de idade. O tipo de tumor mais prevalente foi o prolactinoma com 84,08% dos casos, seguido do adenoma secretor de hormônio do crescimento (GH), do misto (produtor de hormônio do crescimento e de prolactina), do secretor de hormônio adrenocorticotrófico e do gonadotrófico (FSH/LH), com 10,83%; 3,17%; 1,27% e 0,64%, respectivamente. Não foram identificados adenomas não-secretóres (ou clinicamente não funcionantes) e nem adenomas produtores de hormônio estimulador da tireóide (TSH). **Conclusão:** a maioria dos pacientes portadores de adenomas hipofisários pertenceu ao sexo feminino e com média de idade de 35 anos. O adenoma secretor de prolactina foi o tipo mais prevalente, com 84,08% dos casos, sendo as irregularidades menstruais os sintomas mais relatados neste tipo de tumor. A Ressonância Nuclear Magnética foi o exame de imagem mais solicitado como medida complementar no diagnóstico dos diversos tumores. Por fim, verificou-se o tratamento clínico como principal conduta entre os casos relatados.

Palavras-Chaves: adenoma hipofisário, prolactinomas, alterações endócrinas.

ABSTRACT

Introduction: the pituitary adenomas are the most common primary cancer of the adenopituitary, representing 10 to 15% of all intracranial tumors. They are benign tumors of epithelial origin, and typically slow growth of installation in adulthood, and the more prevalent the adenoma producer of prolactin, responsible for 50% of cases. **Objectives:** To describe and analyze the clinical and epidemiological profile of the patient with pituitary tumor. **Patients and Methods:** there was a retrospective study, observational, cross type, which is predominantly descriptive, from lifting of records of patients enrolled in the University Hospital Joao de Barros Barreto in Belém-PA, in the period 2003/2007. There was filling in the form of the standard protocol, containing demographic variables, and clinical tests of patients diagnosed with adenoma Hipofisário. **Results:** the period of study, selected to 157 patients, 85.35% female and with an average of 35 years of age. The most prevalent type of tumor was the prolactinoma with 84.08% of cases, followed by secreting adenoma of growth hormone (GH) of mixed (producer of growth hormone and prolactin), the secreting of adrenocorticotrophic hormone and gonadotrófico (FSH / LH), with 10.83%, 3.17%, 1.27% and 0.64% respectively. There were identified non-secreting tumors (clinically or not functioning), or adenomas producers of thyroid stimulating hormone (TSH). **Conclusion:** Most patients with pituitary adenomas belonged to the female and the mean age of 35 years. The adenoma of secreting prolactin was the most prevalent, with 84.08% of cases, at menstrual irregularities reported more symptoms in this type of tumor. The MRI exam was the image of most requested as a complementary measure for the diagnosis of various tumors. Finally, there was the clinical treatment as the main pipeline between the cases reported.

Key words: pituitary adenoma, prolactinomas, endocrine changes.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Distribuição de freqüência dos tipos de Adenoma diagnosticados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....	25
Tabela 02 – Distribuição de freqüência dos pacientes diagnosticados com tumores produtores de prolactina de acordo com o sexo no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....	26
Tabela 03 – Distribuição de freqüência dos pacientes diagnosticadas com tumores produtores de prolactina de acordo com a faixa etária (anos) no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....	26
Tabela 04 – Distribuição de freqüência dos sinais e sintomas mais prevalentes nos pacientes com prolactinoma no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....	27
Tabela 05 – Distribuição de freqüência dos tipos de exames de imagens realizados como complemento no diagnóstico de prolactinoma, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....	28
Tabela 06 – Distribuição de freqüência dos tipos de tratamento realizados nos pacientes com prolactinoma no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....	29
Tabela 07 – Distribuição de freqüência das respostas ao tratamento instituído aos pacientes diagnosticados com prolactinoma, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007	30
Tabela 08 – Distribuição de freqüência da evolução do tamanho tumoral dos pacientes diagnosticado com prolactinoma no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....	30

Tabela 09 – Distribuição de freqüência dos pacientes diagnosticados com tumor produtor de hormônio de crescimento segundo o sexo no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....31

Tabela 10 – Distribuição de freqüência da Dosagem de IGF – 1 no diagnóstico do tumor produtor de hormônio do crescimento no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....32

Tabela 11 – Distribuição de freqüência dos tumores produtores de hormônio de crescimento quanto ao tamanho no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....33

Tabela 12 – Distribuição de freqüência dos tipos de tratamento realizados nos pacientes diagnosticados com tumores produtores de hormônio do crescimento, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....33

LISTA DE FIGURAS

- Gráfico 1** - Distribuição de frequência da dosagem de prolactina no início do tratamento dos pacientes diagnosticados com tumores produtores de prolactina, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....27
- Gráfico 2** - Distribuição de frequência por tamanho tumoral entre os pacientes diagnosticados com tumores produtores de prolactina, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....29
- Gráfico 3** - Distribuição de frequência da faixa no momento do diagnóstico dos pacientes com tumor produtor de hormônio de crescimento no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....31
- Gráfico 4** - Distribuição de frequência dos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes diagnosticados com adenoma produtor de hormônio do crescimento, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....32
- Gráfico 5** - Distribuição de frequência dos tipos de medicação usada pelos pacientes diagnosticados com tumores produtores de hormônio de crescimento, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.....34

LISTA DE ABREVIATURAS

ACNS - Adenoma Clinicamente Não Secretor

ACTH - Hormônio Adrenocorticotrófico

BRC - Bromocriptina

CAB - Cabergolina

FGT - Fibroblast Growth Factor (Fator do Crescimento de Fibroblastos)

FSH - Hormônio Folículo-Estimulante

GH - Hormônio do Crescimento

HUJBB - Hospital Universitário João de Barros Barreto

IGF-1 - Insulina-like Growth Factor-1 (Fator do Crescimento do tipo Insulina-1)

LH - Hormônio Luteinizante

Ng/ml - nanograma por mililitro

PA - Pará

PRL - Prolactina

PTTG - Pituitary Tumor Transforming Gene

TC - Tomografia Computadorizada

TRH - Hormônio Liberador de Tireotrofina

TSH - Hormônio Estimulador da Tireóide

RNM - Ressonância Nuclear Magnética

UFPA - Universidade Federal do Pará

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. OBJETIVOS.....	14
1.1.1. Objetivo Geral.....	14
1.1.2. Objetivos Específicos.....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	23
3.1. TIPO DE ESTUDO.....	23
3.2. POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	23
3.3. TAMANHO DE ESTUDO.....	23
A) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	23
B) CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	23
3.4. VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	23
3.5. EDITORAÇÃO E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
3.6. ASPECTOS ÉTICOS.....	24
4. RESULTADOS.....	25
5. DISCUSSÃO.....	35
6. CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
APÊNDICES.....	45
ANEXOS.....	50

1. INTRODUÇÃO

A real incidência dos adenomas hipofisários ainda vem sendo desconhecida devido ao fato de muitos pacientes serem assintomáticos, sendo muitos deles diagnosticados por achados acidentais em exames de imagem ou em necrópsias, daí a importância em se estudar a incidência desses tumores (CECIL, 2005; VILAR et al., 2001).

Não existe predileção sexual, porém os tumores são mais comuns em adultos, com um pico nas terceira e quarta décadas. Crianças e adolescentes respondem por cerca de 10% do total de casos (MERRITT, 2002).

A hipófise pode ser local para o desenvolvimento de tumores benignos e malignos. Os adenomas são as neoplasias mais comuns desta glândula, compostos por células adeno-hipofisárias. Embora usualmente eles surjam na sela túrcica, ocasionalmente podem ser ectópicos. Representam 10-15% dos tumores intracranianos (VILAR et al., 2001).

Por serem em muitos casos assintomáticos, os adenomas hipofisários são diagnosticados de forma acidental ou quando a sintomatologia é resultante do efeito em massa provocado pela neoplasia, os chamados incidentalomas, detectados por TC ou RNM (VILAR et al., 2001).

Apesar de um adenoma secretor gerar disfunção endócrina por meio da secreção alterada de um tipo de hormônio, hoje se sabe que é muito comum a presença de adenomas multisecretores. A secreção de prolactina (PRL) combinada com o hormônio do crescimento (GH) é a forma mais freqüente (HANEL et al., 2001).

O tratamento dos adenomas hipofisários pode ser clínico, com a utilização de bromocriptina (BRC) e nos casos de resistência ou tolerância a esse medicamento, usa-se a cabergolina (CAB), um agonista dopaminérgico de longa ação, tendo ótima resposta, com menos efeitos colaterais que o primeiro, nos casos de hiperprolactinomas (MUSOLINO et al., 2000).

A ressecção cirúrgica está mais indicada quando há compressão de estruturas vizinhas como o quiasma óptico, quando há hipersecreção não controlável clinicamente ou quando há

outras complicações como as formações de fístulas liquóricas. A via de acesso mais utilizada é a transesfenoidal, com ressecção do tumor e reposição de hormônios necessários à sobrevivência do paciente (LIMA, 2000).

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. Objetivo Geral: descrever o perfil clínico e epidemiológico de pacientes portadores de tumores hipofisários, matriculados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2003/2007.

1.1.2. Objetivos Específicos:

- Caracterizar os dados demográficos: sexo e idade;
- Descrever as manifestações clínicas mais frequentes entre os pacientes;
- Identificar os tipos de tumores hipofisários mais prevalentes no estudo;
- Correlacionar os tipos tumorais com os dados demográficos;
- Listar as principais alterações laboratoriais e as de exame de imagem encontrados;
- Descrever as modalidades terapêuticas empregadas para tratamento, bem como a resposta clínica dos pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A hipófise é uma glândula essencial para o organismo humano. Tamanha a sua importância para a regulação de todos os sistemas, órgãos, partes e tecidos do corpo humano que logo na metade da quarta semana de gestação inicia-se seu surgimento a partir de um divertículo denominado bolsa de Rathke do teto ectodérmico (MOORE e PERSAUD, 2000).

A glândula pituitária, como também é chamada, está repousada na cavidade do osso esfenoide, a sela túrcica, com relação próxima ao quiasma óptico, lobos temporais e parietais. Localizada em uma área bastante restrita e limitada por tecido extremamente vital, o encéfalo, ao lado de estrutura óssea vizinha, de difícil acesso (NAVES et al., 2005).

Tumores hipofisários são tumores da glândula hipófise, na maioria benignos, que podem provocar sintomas neurológicos e hormonais. Estes tumores não são hereditários, exceto em raras famílias com adenomatose endócrina múltipla, um trato autossômico dominante, as quais manifestam uma alta incidência de adenomas hipofisários juntamente com tumores de outras glândulas endócrinas (MERRIT, 2002).

Os adenomas hipofisários constituem a neoplasia primária mais comum da adeno-hipófise, representando 10 a 15% de todos os tumores intracranianos. São tumores benignos de origem epitelial, de crescimento lento e tipicamente de instalação em idade adulta. Apenas 3% dos adenomas hipofisários ocorrem em pacientes com menos de 18 anos de idade, a maioria destes em adolescentes do sexo feminino, e são produtores de ACTH ou prolactina (TRAINER et al., 2003).

Pouco é conhecido a respeito da gênese tumoral dos adenomas hipofisários. Estudos têm mostrado que estes tumores têm origem monoclonal e se desenvolvem provavelmente devido a mutações inativadoras de genes supressores tumorais ou ativadoras de proto-oncogenes. É provável também que fatores de crescimento tenham um papel importante na facilitação do desenvolvimento do tumor a partir de uma célula mutada. Entre os oncogenes candidatos como fazendo parte deste processo, o PTTG (*pituitary tumor transforming gene*) é expresso na maioria dos tumores hipofisários, e os tumores que mais expressam o PTTG exibem aumento da secreção do FGF (*fibroblast growth factor*) que, por sua vez, estimula a

vascularização do tumor facilitando assim seu desenvolvimento (DE MARCO e LIBERMAN, 2002).

As estratégias atuais envolvem uma classificação funcional baseada na atividade endocrinológica, e que divide os tumores em secretores e não-secretores. Os tumores secretores são menos comuns e produzem um ou mais hormônios da hipófise anterior, incluindo a prolactina (o tumor endocrinologicamente ativo mais comum), o hormônio do crescimento (GH), o ACTH, o hormônio folículo-estimulante (FSH), o hormônio luteinizante (LH), entre outros. Os tumores com secreção mista respondem por 10% dos adenomas e sua capacidade de secretar mais de um hormônio tem implicações no tratamento clínico (CAMPOS et al., 2003).

Os adenomas de células nulas ou adenomas não secretores não mostram evidências clínicas nem imuno-histoquímicas de secreção de hormônio. O diagnóstico é feito pelo fenótipo da hipersecreção e, nos macroadenomas com efeito de massa, por hipopituitarismo e/ou distúrbios neurológicos, onde predominam queixas visuais e cefaléia (TABOADA et al., 2005).

Para fins clínicos, os adenomas de hipófise são arbitrariamente divididos, de acordo com seu tamanho, em microadenomas (diâmetro menor que 1 cm) ou macroadenomas (diâmetro maior que 1 cm). Os tumores que corroem a dura ou o osso são considerados invasivos e podem infiltrar estruturas adjacentes tais como o seio cavernoso, nervos cranianos, vasos sanguíneos, osso esfenóide, seios paranasais ou cérebro (MERRITT, 2002).

Excepcionalmente, podem ocorrer carcinomas originários de células da adeno-hipófise. Os critérios de malignidade não são plenamente estabelecidos, convencionando-se diagnosticar um tumor hipofisário como maligno apenas ao se identificar metástase à distância. De maneira geral, os adenomas funcionantes manifestam-se mais precocemente em relação aos inativos, do ponto de vista hormonal. (TAKEUCHI et al., 1998).

O tipo de disfunção hormonal varia de acordo com o padrão secretório do adenoma, mas hipopituitarismo pode ser observado em tumores funcionantes ou não, geralmente por compressão da haste hipofisária e/ou compressão ou destruição das células gonadotróficas.

Hiperprolactinemia é o distúrbio hormonal mais comum, podendo ser observado em pacientes com qualquer tipo de adenoma hipofisário (FEARON et al., 2005).

Os prolactinomas são os tumores hipofisários secretores mais comuns e representam aproximadamente 25% dos adenomas removidos cirurgicamente. Cerca de 95% são microadenomas, mas entre homens predominam os macroadenomas. Amenorréia, galactorréia e níveis de prolactina acima de 100 ng/dl constituem a tríade clássica dos prolactinomas em mulheres. Entre os homens, predominam redução de libido, infertilidade, ginecomastia, e menos comumente, galactorréia (COSTA, 2006).

O diagnóstico é dado com a soma das alterações clínicas da hiperprolactinemia sendo confirmado pela dosagem de PRL no sangue, embora o teste de estimulação com o TRH (*thyrotropin releasing hormone*) e a avaliação da atividade glandular, como um todo, sejam geralmente realizados. Para níveis de PRL inferiores a 200 ng/ml, impõem-se o diagnóstico diferencial com tumores que comprimem a haste hipofisária ou alteram a circulação portal da região como os craniofaringeomas e outros macroadenomas (SCHEITHAUER et al., 2006).

O tratamento dos prolactinomas é baseado em uma abordagem multidisciplinar e as opções terapêuticas incluem microcirurgia, medicamentos e radioterapia. A radioterapia fracionada convencional tem sido empregada em casos de persistência ou recidiva tumoral após tratamento cirúrgico ou medicamentoso primário. Trabalhos demonstram que a radiocirurgia proporciona um controle do crescimento tumoral e hormonal efetivos a longo prazo (MUSOLINO, 2003).

Apesar disso, deve-se ressaltar que pelo menos um terço dos tumores hipofisários não estão relacionados com hipersecreção, mas com as manifestações do efeito de massa. Nesses casos a RNM e a TC são os melhores exames de imagem para tal elucidação. Para microadenomas secretores de PRL a primeira linha de tratamento são com os agonistas dopaminérgicos como bromocriptina e cabergolina, sendo este último um fármaco que tem apresentado ótimos resultados com menores efeitos colaterais. Já para os macroadenomas que apresentam sinais de compressão, como distúrbios visuais por compressão de quiasma óptico o mais indicado é a neurocirurgia pela via transesfenoidal ou mesmo intracraniana (SERRI et al., 2003).

Os Adenomas Secretores de GH respondem também por cerca de 10-15% dos tumores hipofisários e por cerca de 95% dos casos de acromegalia (VILAR, 2001).

A acromegalia é uma doença crônica decorrente do excesso de GH associado a IGF I ou somatomedina C. Caracteriza-se por aumento das extremidades e alterações fisionômicas faciais características como o aumento da região frontal, do nariz e dos lábios, aumento da mandíbula com queixo proeminente, pele engrossada com sudorese excessiva e aumento dos genitais. Geralmente são macroadenomas. Em cerca de 5% dos casos, a hipersecreção do GH se inicia antes do fechamento da epífise dos ossos longos, surgindo o quadro de gigantismo (CUKIERT e LIBERMAN, 2002).

Os adenomas secretores de ACTH respondem por 10-15% dos adenomas hipofisários. Há pacientes que têm hiperprolactinemia associada, na ausência de macroadenoma que comprima a haste, sugerindo que o tumor ou o hipercortisolismo podem interferir com a regulação da prolactina, em um nível supra-hipofisário (KARGA et al., 2006).

As células produtoras de ACTH concentram-se no terço central da adeno-hipófise e representam 10 a 20% das células. O ACTH é um peptídeo derivado de uma grande molécula chamada propiomelanocortina. A regulação hipotalâmica positiva é feita principalmente pelo CRF (fator liberador do ACTH) e por outros neurotransmissores como a acetilcolina, serotonina, opiáceos, vasopressina, adrenalina, noradrenalina, polipeptídeo intestinal vasoativo e angiotensina II. O cortisol plasmático é responsável pela inibição da liberação de ACTH (TAKEUCHI et al., 1998).

A síndrome de Cushing é causada principalmente por adenoma hipofisário, adenoma da glândula supra-renal e por produção ectópica de ACTH. O excesso de secreção de ACTH por um adenoma hipofisário causa a doença de Cushing, que se caracteriza clinicamente por obesidade centrípeta, hirsutismo, estrias violáceas, fâcies em lua cheia, acne, hipertensão arterial e *diabetes mellitus*, sendo dez vezes mais freqüente no sexo feminino (MOLITCH, 2005).

A manifestação clínica da síndrome de Cushing é usualmente progressiva e multissistêmica. Obesidade centrípeta ocorre, com deposição de gordura no tronco e na porção dorsal da área cervical. O fâcies de lua cheia deve-se a deposição de gordura na face.

Hipertensão arterial e hipocalcemia ocorrem pelo excesso de mineralocorticóides. *Diabetes mellitus* geralmente está presente, pois o cortisol exerce um papel catabólico e hiperglicemiante (contra-insulínico) estimulando também a gliconeogênese e a glicogenogênese nos hepatócitos (LEVY et al., 2003).

O hirsutismo consiste de pêlos finos no tronco, na face e membros. Estrias violáceas são outro achado comum, e, em metade dos pacientes, ocorrem irregularidades menstruais e impotência. Osteoporose acomete de 25 a 40% dos doentes, sendo responsável pelas fraturas dos arcos costais ou corpos vertebrais, podendo este distúrbio do metabolismo do cálcio associar-se a cálculos renais. Alterações mentais variam de simples alteração de humor até psicose grave. O sistema imunitário costuma estar deficiente, o que favorece a ocorrência de infecções (CECIL, 2005).

O diagnóstico endocrinológico baseia-se na dosagem do cortisol plasmático, na pesquisa do nível de cortisol livre urinário de 24h, na dosagem de ACTH e no teste da depleção do cortisol com doses baixas de dexametasona (KOVACS et al., 1998).

A primeira etapa no diagnóstico da síndrome de Cushing consiste em afastar o uso exógeno de glicocorticóides e documentar o hipercortisolismo endógeno. O diagnóstico do hipercortisolismo e a definição etiológica da síndrome de Cushing dependem de exames laboratoriais complementares e exames de imagem. Cabe salientar que não há consenso de qual a melhor forma de confirmar o diagnóstico clínico e de definir as causas da síndrome de Cushing. Entretanto a maioria dos protocolos de investigação utilizam, no mínimo, dois testes funcionais (COSTELLO, 2006).

O exame de ressonância magnética (RM) da região da sela turca é o exame de imagem padrão-ouro, por permitir a localização do adenoma (CUNHA NETO, 2007).

O tratamento é cirúrgico, embora o uso de octreatide (análogo da somatostatina) e bromocriptina tenham sido preconizados, sem resultados satisfatórios (SERRI et al., 2003).

Estudos demonstram que adenomas produtores de ACTH mono-hormonais quando se apresentam como microadenomas e bem individualizados pela ressonância nuclear magnética, possibilitam uma remoção total. Os macroadenomas manifestam-se com clínica menos exuberante e o resultado cirúrgico é menos satisfatório (IKEDA et al., 1997).

Os adenomas clinicamente não secretores (ACNS) representam cerca de 25% dos tumores hipofisários e constituem classe heterogênea dentro desses, já que, mesmo sem secretar quantidades apreciáveis de hormônios adeno-hipofisários, podem imunoexpressá-los. São, em sua maioria, macroadenomas, assim chamados por não causarem síndromes clínicas de hipersecreção hormonal. Em sua minoria, os ACNS são verdadeiramente não-secretores (null cells) ou representam adenomas corticotróficos, somatotróficos ou tireotróficos silenciosos. Não cursam com uma síndrome hormonal característica, quando detectados, sendo esses macroadenomas, cursam com sintomas compressivos: cefaléias, distúrbios visuais, hipopituitarismo. Podem ser diagnosticados ao acaso, como um incidentaloma hipofisários, em um paciente completamente assintomático (VILAR et al., 2001; LIMA, 2006).

Os adenomas gonadotróficos representam cerca de 30% dos adenomas hipofisários, acometendo igualmente ambos os sexos, com pico de incidência entre quinta e sexta décadas de vida. Corresponderem na prática clínica, à grande maioria dos adenomas não funcionantes. A produção hormonal desse tipo de adenoma pode ser observada através de dosagens séricas das gonadotrofinas e suas subunidades, no estado basal ou após estímulo com TRH, ou através de imuno-histoquímica. (ABUCHAM e VIEIRA, 2005).

Em alguns adenomas silenciosos podem-se observar pela imuno-histoquímica, a produção de GH, PRL, ACTH ou TSH. Nesses casos a produção não se acompanha de secreção hormonal, ou essa é mínima, não causando sintomatologia nem elevação dos níveis hormonais circulantes. Podem ser encontrados também dentro dessa classe, os adenomas não secretores pluri-hormonais (produtores de vários hormônios: GH, PRL e subunidades alfa associados; TSH e PRL, sem GH; entre outras associações) (VILAR et al., 2005).

O quadro clínico se apresenta como adenomas não secretores, sendo o diagnóstico realizado quando esses adenomas atingem um certo volume, comprimindo estruturas adjacentes, sobretudo o quiasma óptico, provocando perda visual. Podem também comprimir um ou mais nervos cranianos, provocando ptose palpebral e/ ou oftalmoplegia. Em cerca de

10% dos pacientes o diagnóstico decorreu de estudo radiológico indicado por sintomas não relacionados ao tumor (incidentalomas) (ASA et al., 2007).

Os adenomas não secretores que cursam com hiperprolactinemia têm sido denominados pseudoprolactinomas, para serem diferenciados dos prolactinomas verdadeiros e não serem tratados erroneamente. Mesmo sendo esses macroadenomas em sua maioria, são raros os que cursam com hipertensão intracraniana ou diabetes insipidus. Atualmente, com o uso crescente da tomografia computadorizada e ressonância magnética de crânio, têm aumentado o número desses tumores descobertos em pacientes assintomáticos (GARCIA, 2006).

Devido ao grande tamanho desses adenomas, o tratamento envolve não só cirurgia mas também radioterapia e o uso de drogas de eficácia relativamente baixa e/ ou ainda não comprovada. A cirurgia é o método de escolha para o tratamento desses tumores, sendo a maneira mais eficiente e rápida para redução desses. A via de acesso para ressecção deve ser transesfenoidal, podendo se utilizar a via transcraniana em macroadenomas. A radioterapia é utilizada como complemento à cirurgia, ou como primeira escolha em pacientes que recusem tratamento cirúrgico ou possuam alguma contra-indicação à esse. O tratamento farmacológico para os adenomas não secretores é pouco atraente por apresentar alto custo e baixa eficácia (uso de cabergolina, bromocriptina, entre outros) (BEZERRA et al., 2005).

A princípio, a cirurgia é o método de escolha para o tratamento dos adenomas clinicamente não secretores. O objetivo cirúrgico é retirar o máximo de massa sem comprometer estruturas adjacentes, promovendo decompressão imediata das vias ópticas (SPORN et al., 2005).

A via de acesso para a ressecção dos adenomas não secretores com pequena ou moderada extensão supra-selar deve ser transesfenoidal, mas na presença de grande extensão supra-selar, pode-se utilizar a via transcraniana ou ambas. Dada a baixa morbidade associada à cirurgia pelo acesso transesfenoidal, o uso dessa via é o preferido numa primeira abordagem (MELMED, 2006).

Ao contrário dos prolactinomas e dos tumores produtores de hormônio de crescimento, não existe ainda nenhum tratamento farmacológico específico para os adenomas clinicamente não secretores. A despeito da origem gonadotrófica da maioria desses tumores, tanto os

superagonistas como os antagonistas do receptor do GnRH mostraram-se ineficazes para seu tratamento (BURROW, 2004).

Mais recentemente, o uso de agonistas dopaminérgicos, preferencialmente logo após o tratamento cirúrgico, mostrou ser efetivo em estabilizar ou reduzir essas massas, constituindo-se numa estratégia terapêutica interessante para se evitar ou retardar a radioterapia ou a reintervenção cirúrgica (TELLA, 2001).

Os adenomas tireotróficos correspondem a cerca de 0,5 a 1% dos adenomas hipofisários. Acometem igualmente ambos os sexos, com pico de incidência na sexta década de vida. A alta prevalência de macroadenomas invasivos secretores de TSH tem declinado ao longo do tempo, provavelmente pelo diagnóstico precoce através da dosagem de TSH na avaliação rotineira laboratorial do hipertireoidismo. Alguns adenomas são compostos de dois tipos celulares, um expressando apenas sub-unidade alfa e o outro expressando sub-unidades alfa e beta. A patogênese desses tumores é ainda desconhecida, devido a sua raridade (TELLA et al., 2002).

O quadro clínico dos tireotrofinomas puros é de hipertireoidismo, com bócio difuso ou mesmo multinodular, associados a sinais de compressão tumoral (cefaléia, alteração visual, hipopituitarismo). Podem existir casos silenciosos, diagnosticados como adenomas clinicamente não secretores. Na ausência de alterações neuro-oftalmológicas, o diagnóstico pode ser feito através de níveis circulantes elevados de hormônios tireoideanos (principalmente T4 livre), e níveis não suprimidos de TSH (“hipertireoidismo central”). Associa-se ao diagnóstico laboratorial, exames de imagem como ressonância magnética da sela turca (ABUCHAM e VIEIRA, 2005).

Como opções terapêuticas para os TSH-omas temos a cirurgia transesfenoidal, a radioterapia e/ou o uso de drogas. As metas do tratamento são prevenir ou aliviar os efeitos tumorais compressivos e restaurar o eutiroidismo. A cirurgia transesfenoidal é indicada como tratamento inicial, mas essa prática pode ser questionada, dada a maior disponibilidade e alta eficácia dos análogos da somatostatina no tratamento desses tumores (reduzem secreção de TSH, controlam o hipertireoidismo e reduzem ou impedem o crescimento tumoral) (VILAR et al., 2000).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDO

Realizou-se um estudo retrospectivo, observacional, tipo transversal, de características predominantemente descritivas, a partir de levantamento de registros de pacientes matriculados no Hospital Universitário João de Barros Barreto em Belém-PA, no período de 2003 a 2007. Procedeu-se preenchimento de ficha de protocolo-padrão, contendo variáveis de sexo e idade, manifestações clínicas e de exames complementares de pacientes com diagnóstico de Adenoma Hipofisário.

3.2. POPULAÇÃO EM ESTUDO

Foram selecionados prontuários de pacientes portadores de tumor hipofisário matriculados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2007.

3.3. TAMANHO DE ESTUDO

Nesse estudo foram aplicados protocolos de pesquisa (Apêndices) com o objetivo de fazer o levantamento dos dados dos pacientes referente a este estudo a partir dos prontuários dos mesmos.

A) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos na pesquisa todos os pacientes matriculados e usuários ativos do serviço de endocrinologia no HUIBB, diagnosticados como portadores de algum tipo de tumor hipofisário e possuíam prontuários completos.

B) CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes que abandonaram o tratamento ou transferiram-se para outro local de atendimento fora do HUIBB, e aqueles com prontuários incompletos.

3.4. VARIÁVEIS ESTUDADAS

Após a seleção dos pacientes, preencheu-se uma ficha de protocolo-padrão, contendo:

- dados demográficos: sexo e idade;
- dados clínicos;
- exames laboratoriais: dosagens hormonais;
- exames de imagem: TC e RNM;
- modalidades terapêuticas;
- evolução clínica.

3.5. EDITORAÇÃO E ANÁLISE

Para editoração deste estudo e para criação de tabelas e gráficos foi utilizado o programa Microsoft Word 2003, bem como para análise estatística o programa Epi-info versão 6.04d.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho seguiu as normas éticas vigentes para a realização de pesquisas em seres humanos, de acordo com a normativa 196/96 MS/CNS e declaração de Helsinque, sendo aprovado pelo CEP do HUIBB (Anexo A).

Por se tratar de dados secundários, não foi utilizado termo de consentimento livre e esclarecido, porém todos os cuidados foram tomados para preservação do sigilo e da segurança das informações.

4. RESULTADOS

No período de estudo, foram encontrados 217 prontuários com diagnóstico de tumor hipofisário, porém de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, selecionaram-se 157 pacientes (83,95%).

Dos 157 pacientes 85,35% foram do sexo feminino e com média de 35 anos de idade. O tipo de tumor mais prevalente foi o prolactinoma com 84,08% dos casos, seguido do adenoma secretor de hormônio do crescimento (GH), do misto (produtor de hormônio do crescimento e de prolactina), do secretor de hormônio adrenocorticotrófico e do gonadotrófico (FSH/LH), com 10,83%; 3,17%; 1,27% e 0,64%, respectivamente. Não foram identificados adenomas não-secretoras (ou clinicamente não funcionantes) e nem adenomas produtores de hormônio estimulador da tireóide (TSH).

A análise das variáveis deste trabalho acerca do perfil clínico e epidemiológico dos tumores hipofisários, permitiu estabelecer a distribuição dos tipos de adenomas diagnosticados segundo tabela a seguir.

Tabela 01 – Distribuição de freqüência dos tipos de Adenoma diagnosticados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.

Adenoma	N	%
PRL	132*	84,08
GH	17	10,83
FSH/LH	01	0,64
ACTH	02	1,27
GH + PRL	05	3,18
Total	157	100

Fonte: Protocolo de Pesquisa

*Teste Qui-quadrado $P < 0,05$ ($p < 0,0001$)

Na avaliação dos 132 pacientes portadores de prolactinoma, houve diferença estatisticamente significativa na freqüência dos pacientes de acordo com o sexo, observando grande predominância do sexo feminino sobre o masculino, como evidencia a **tabela 02**.

Tabela 02 – Distribuição de freqüência dos pacientes diagnosticados com tumores produtores de prolactina de acordo com o sexo no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.

Sexo	N	%
Feminino	118*	89,39
Masculino	14	10,61
Total	132	100

Fonte: Protocolo

*Teste Qui-quadrado $P < 0,05$ (Correção de Yates $p = 0,0001$)

Avaliando-se a distribuição de freqüência de acordo com a faixa etária dos pacientes portadores de prolactinoma, observou-se diferença estatisticamente significativa, com predomínio do intervalo de idades entre 31 e 40 anos, como mostra a tabela a seguir.

Tabela 03 – Distribuição de freqüência dos pacientes diagnosticadas com tumores produtores de prolactina de acordo com a faixa etária (anos) no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.

Faixa etária (anos)	N	%
11 a 20	11	8,33
21 a 30	33	25,00
31 a 40	44*	33,33
41 a 50	37	28,03
51 a 60	06	4,55
Mais de 60	01	0,76
Total	132	100

Fonte: Protocolo

*Teste Qui-quadrado $P < 0,05$ ($p = 0,0001$)

Com relação às principais manifestações clínicas, incluindo sinais e sintomas apresentados pelos pacientes portadores de adenoma produtor de prolactina, detectou-se irregularidade menstrual (amenorréia) como sintoma prevalente, seguido pela galactorréia, obtendo significância estatística.

Tabela 04 – Distribuição de freqüência dos sinais e sintomas mais prevalentes nos pacientes com prolactinoma no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.

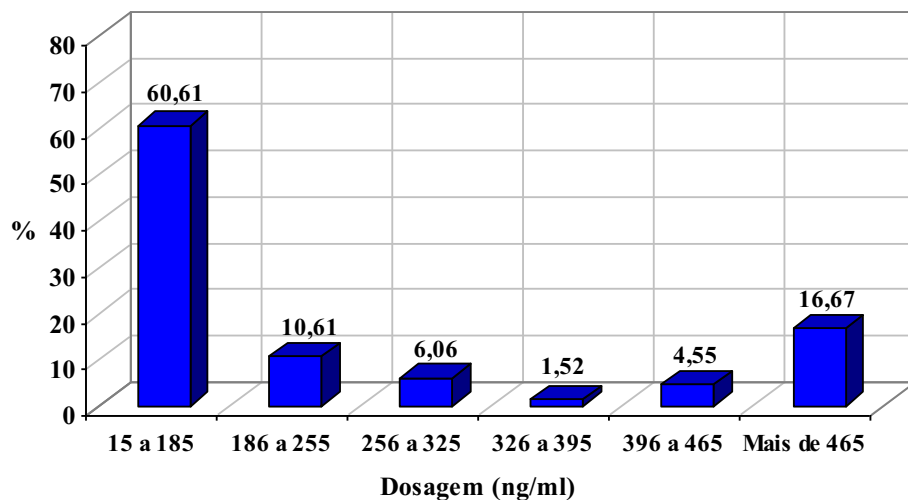
Sinais e sintomas	N	%
Cefaléia	74	20,50
Amenorréia/Irregularidades menstruais	94*	26,04
Galactorréia	89*	24,65
Ginecomastia	07	1,94
Alterações visuais	28	7,76
Redução da libido	33	9,14
Aumento de peso	13	3,60
Disfunção erétil	03	0,83
Outros	20	5,54
Total	361	100

Fonte: Protocolo

*Teste Qui-quadrado $P < 0,05$ ($p < 0,0001$)

Neste estudo foi avaliada a dosagem de prolactina para diagnóstico no início do tratamento, havendo uma faixa predominante entre os pacientes de 15 a 185 ng/ml, com importância estatisticamente significativa, visualizada no **gráfico 1**.

Gráfico 1 – Distribuição de freqüência da dosagem de prolactina no início do tratamento dos pacientes diagnosticados com tumores produtores de prolactina, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.



Fonte: Protocolo.

Na observação de exames de imagem solicitados para complemento do diagnóstico dos prolactinomas, verificou-se que a Ressonância Nuclear Magnética foi o exame de escolha no estudo, sendo o único com significância estatística, como mostra a **tabela 05**.

Tabela 05 – Distribuição de freqüência dos tipos de exames de imagens realizados como complemento no diagnóstico de prolactinoma, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.

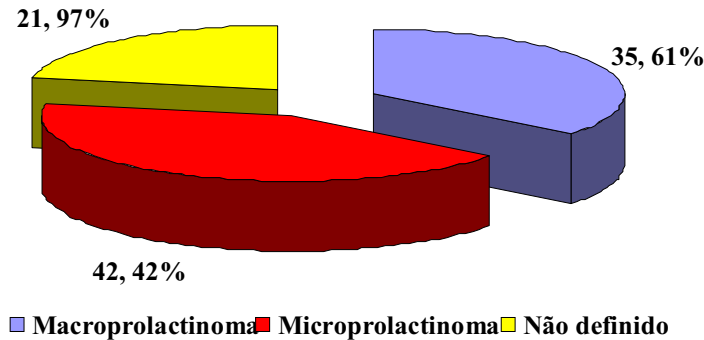
Exames de imagem	N	%
Tomografia computadorizada de crânio	10	7,58
Ressonância nuclear magnética de sela túrcica	108*	81,82
Tomografia computadorizada de crânio e Ressonância nuclear magnética de sela túrcica	10	7,58
Não realizou exame de imagem	04	3,03
Total	132	100

Fonte: Protocolo

*Teste Qui-quadrado $P < 0,05$ ($p < 0,0001$)

Quanto ao tamanho tumoral entre os produtores de prolactina, apesar de não haver diferença estatística significativa entre os achados, houve predominância dos microprolactinomas podendo-se avaliar as porcentagens dos outros tipos tumorais evidenciados no **gráfico 2**.

Gráfico 2 – Distribuição de freqüência por tamanho tumoral entre os pacientes diagnosticados com tumores produtores de prolactina, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.



Fonte: Protocolo

Avaliando-se o tipo de tratamento utilizado para os pacientes portadores de adenoma hipofisário produtor de prolactina, observou-se a predominância do tratamento medicamentoso exclusivo sobre outros tipos de tratamento, sendo a Cabergolina (89,33%) a medicação mais utilizada nesta pesquisa (**tabela 06**).

Tabela 06 – Distribuição de freqüência dos tipos de tratamento realizados nos pacientes com prolactinoma no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.

Tratamento	N	%
Medicamentoso	99*	75
Cirúrgico e Medicamentoso	17	12,87
Medicamentoso e Radioterapia	06	4,55
Somente observação	10	7,58
Total	132	100

Fonte: Protocolo

*Teste Qui-quadrado $P < 0,05$ ($p < 0,0001$)

Observando-se a distribuição de freqüência das respostas ao tratamento instituído, verifica-se que a normalização clínica e laboratorial dos pacientes teve importância estatística comprovada, predominando sobre demais respostas, as quais são demonstradas na tabela abaixo.

Tabela 07 – Distribuição de freqüência das respostas ao tratamento instituído aos pacientes diagnosticados com prolactinoma, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.

Resposta ao tratamento	N	%
Normalização clínica e laboratorial	89*	67,42
Normalização clínica	22	16,67
Normalização laboratorial	02	1,52
Sem resposta (clínico-laboratorial)	18	13,64
Sem exames para avaliação - controle	01	0,76
Total	132	100

Fonte: Protocolo

*Teste Qui-quadrado $P < 0,05$ ($p < 0,0001$)

De acordo com a distribuição segundo a evolução do tamanho tumoral, verificou-se o predomínio da regressão parcial desses tumores após instituição de tratamento individualizado para cada caso. Esse tipo de resposta ao tratamento foi o único com significância estatística, como ilustra a **tabela 08**.

Tabela 08 – Distribuição de freqüência da evolução do tamanho tumoral dos pacientes diagnosticado com prolactinoma no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.

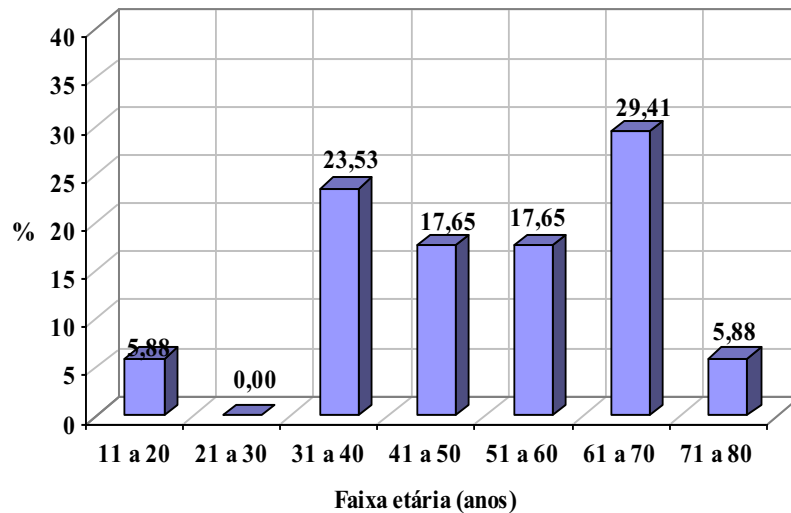
Evolução do tamanho tumoral	N	%
Normalização (regressão completa)	42	31,82
Normalização (regressão parcial e/ou pós-cirúrgico)	48*	36,36
Exame inalterado	18	13,64
Aumento tumoral	02	1,52
Não realizou exame para controle	22	16,67
Total	132	100

Fonte: Protocolo

*Teste Qui-quadrado $P < 0,05$ ($p < 0,0001$).

Na avaliação dos 17 pacientes com adenoma produtor de GH, não houve diferença estatisticamente significativa na média de idade de acometimento e na freqüência de ambos os sexos (correção de Yates $p = 1$), como evidencia o **gráfico 03 e tabela 09**, respectivamente.

Gráfico 3 – Distribuição de freqüência da faixa etária no momento do diagnóstico dos pacientes com tumor produtor de hormônio de crescimento no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.



Fonte: Protocolo

Tabela 09 – Distribuição de freqüência dos pacientes diagnosticados com tumor produtor de hormônio de crescimento segundo o sexo no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.

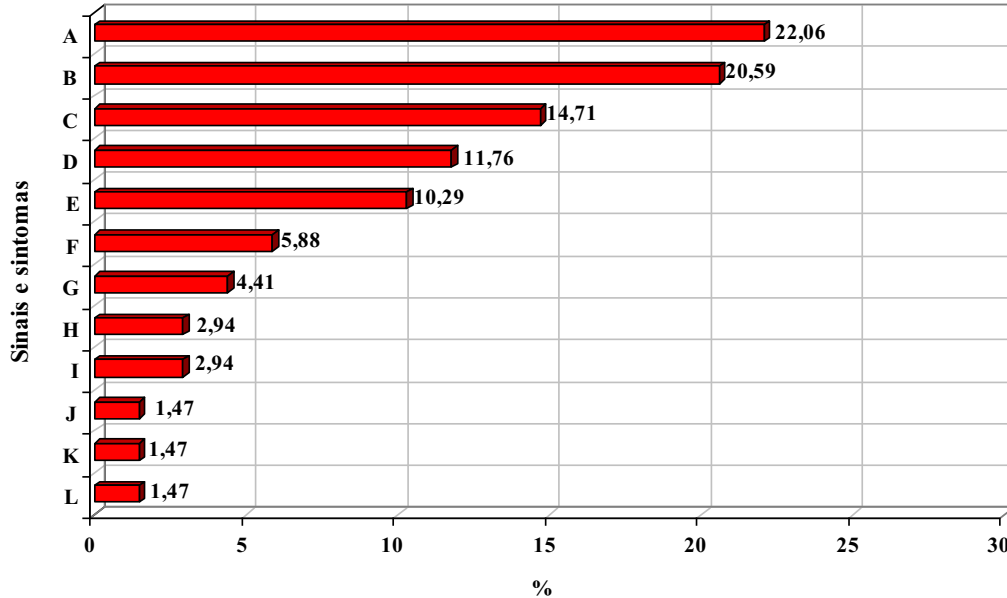
Sexo	N	%
Feminino	08	47,06
Masculino	09	52,94
Total	17	100

Fonte: Protocolo

Teste Qui-quadrado $P > 0,05$ (Correção de Yates $p = 1,000$)

Com relação às principais manifestações clínicas, incluindo sinais e sintomas, entre os pacientes portadores de adenoma produtor de GH, detectou-se a cefaléia como sintoma mais comum, seguido da acromegalia e da resistência à insulina/ diabetes mellitus (**Gráfico 4**).

Gráfico 4 – Distribuição de freqüência dos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes diagnosticados com adenoma produtor de hormônio do crescimento, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.



Legenda: A: Cefaléia; B: Acromegalia; C: Resistência a insulina/Diabetes Mellitus; D: Hipertensão arterial sistêmica; E: Alterações visuais; F: Artralgias; G: Vertigens; H: Exoftalmia; I: Amenorréia; J: Osteoporose; K: Taquicardia; L: Ginecomastia.

Fonte: Protocolo

Neste estudo foi avaliado a dosagem de IGF-1 no momento do diagnóstico, não havendo uma faixa de dosagem mais comum entre os pacientes, sendo portanto sem importância estatisticamente significativa.

Tabela 10 – Distribuição de freqüência da Dosagem de IGF – 1 no diagnóstico do tumor produtor de hormônio do crescimento no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.

Dosagem (ng/ml)	N	%
200 a 400	05	29,41
401 a 600	04	23,53
601 a 800	04	23,53
801 a 1000	01	5,88
Mais de 1000	03	17,65
Total	17	100

Fonte: Protocolo

*Teste Qui-quadrado $P > 0,05$ ($p = 0,8253$)

A RNM foi o exame de imagem mais realizado para o diagnóstico nestes pacientes. Foram observados, ainda, outros exames para acompanhamento e avaliação de complicações clínicas, sendo o mais realizado a campimetria (08 pacientes) e a ecocardiografia (06 pacientes) seguido de colonoscopia e mamografia. Quanto ao tamanho do adenoma produtor de GH, não se notou diferença estatística considerável entre eles, como ilustra a **tabela 11**.

Tabela 11 – Distribuição de freqüência dos tumores produtores de hormônio de crescimento quanto ao tamanho no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.

Tamanho do adenoma	N	%
Macroadenoma	11	64,71
Microadenoma	06	35,29
Total	17	100

Fonte: Protocolo

*Teste Qui-quadrado $P > 0,05$ (Correção de Yates $p = 0,3320$)

Quanto à terapêutica imposta ao grupo dos 17 pacientes portadores de adenoma produtor de GH, observou-se que a maioria deles recebeu associação de tratamento cirúrgico com o medicamentoso, apesar de não ter alcançado importância estatisticamente significativa, como ilustra a **tabela 12**.

Tabela 12 – Distribuição de freqüência dos tipos de tratamento realizados nos pacientes diagnosticados com tumores produtores de hormônio do crescimento, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.

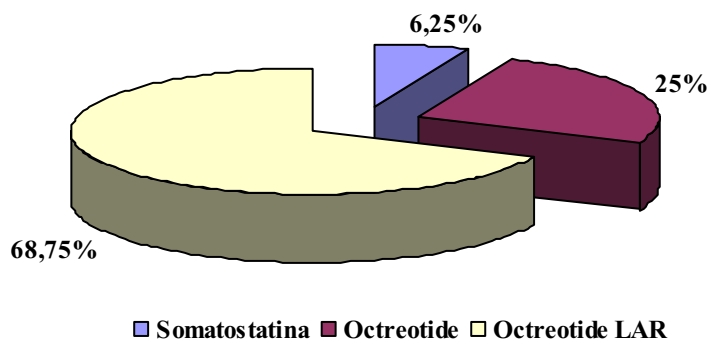
Tratamento	N	%
Medicamentoso	04	23,53
Cirúrgico e Medicamentoso	09	52,94
Medicamentoso, Radioterapia e Cirurgia	03	17,65
Somente observação	01	5,88
Total	17	100

Fonte: Protocolo

Teste Qui-quadrado $P > 0,05$ ($p = 0,4593$)

Neste estudo, foi observado que naqueles pacientes que receberam tratamento medicamentoso, incluindo aqueles que associaram à cirurgia, a droga mais utilizada foi o Octreotide LAR tendo importância estatística, como mostra a figura a seguir.

Gráfico 5 – Distribuição de freqüência dos tipos de medicação usada pelos pacientes diagnosticados com tumores produtores de hormônio de crescimento, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 2003/2007.



Fonte: Protocolo

5. DISCUSSÃO

Neste trabalho foram analisados 157 pacientes portadores de adenomas hipofisários, sendo que 84,08% dos pacientes são portadores de prolactinomas e 10,83% são portadores de adenoma secretor de GH; os adenomas mistos tipo GH + PRL e os adenomas produtores de ACTH e FSH/LH são responsáveis por apenas 3,18%, 1,27% e 0,64% respectivamente. Não foram identificados adenomas não-secretóres (ou clinicamente não funcionantes) e nem adenomas produtores de TSH, não havendo diferença com a literatura (Bronstein, 2005).

Entre os tumores mais prevalentes em nosso estudo, estão os adenomas produtores de prolactina, os quais foram responsáveis pela maior porcentagem: 84,08% dos pacientes estudados. Esse achado é compatível com o que diz a literatura, a qual relata que 50% dos tumores hipofisários secretóres são do tipo prolactinomas (Levy et al., 2003).

Analisando-se o sexo e faixa etária, concluímos que os prolactinomas predominaram sobre o sexo feminino (89,39% dos pacientes), com significância estatística prevalente na quarta década de vida, o que em nada diverge da literatura estudada.

Entre os principais sinais e sintomas encontrados no estudo, citamos a tradicional dupla já descrita na literatura por Costa em 2006 a qual associa as irregularidades menstruais (amenorréia) e galactorréia, correspondendo respectivamente às porcentagens de 26,04 % e 24,65 % dos pacientes. Tais sinais fazem parte da tríade clássica descrita por esse autor, quando relacionados à dosagem de prolactina maior que 100 ng/ml, sendo esse o quadro clínico clássico no sexo feminino.

Foi avaliado também a dosagem de prolactina nesses pacientes no momento do diagnóstico, sendo que houve prevalência estatística significativa na faixa de 15 a 185 ng/ml de prolactina, incluindo-se nesse intervalo 60,61% dos pacientes. Essa conclusão condiz com outros estudos dos quais cita níveis de prolactina superiores a 100 ng/ml (Costa, 2006) como sendo a faixa de dosagem predominante entre populações já estudadas.

O tipo tumoral predominante, em relação ao tamanho, foi os microprolactinomas, correspondendo a 42,42% dos adenomas, não havendo significado estatístico importante nem

divergência com a literatura apresentada, a qual demonstra predominância de microadenomas em 95% dos casos (Levy et al., 2003).

Já ressaltada a importância dos exames de imagem para diagnóstico e avaliação da resposta ao tratamento instituído, observou-se que a RNM foi o exame mais solicitado (81,82%), com grande significância estatística sobre demais exames, em concordância com a literatura, sendo esse de maior competência para avaliação dos tumores que geram compressão (efeito de massa) (Serri et al, 2003).

Observou-se em nosso estudo, como já citado anteriormente, a predominância de microprolactinomas, sendo então instituído o tratamento medicamentoso exclusivo para 75% dos pacientes. As principais drogas utilizadas foram os agonistas dopaminérgicos (bromocriptina e cabergolina), tendo a segunda medicação apresentado resultados excelentes, com menos efeitos colaterais, conclusões essas que condizem com a literatura. Radioterapia e cirurgia foram usadas em pequena parcela de pacientes (Costa, 2006).

Avaliando-se a resposta ao tratamento instituído, verificou-se normalização clínica e laboratorial com significância estatística importante (67,42% dos pacientes), podendo-se deduzir que a terapêutica utilizada foi satisfatória para a maioria da população em estudo, destacando-se principalmente aqueles com adequada aderência ao tratamento.

Para concluir, avaliou-se também a necessidade de solicitar exames-controle de imagem, sendo o principal realizado a Ressonância Nuclear Magnética. Em 36,36% dos casos houve regressão parcial do tumor sendo esta por tratamento medicamentoso ou pós-cirurgia, seguido de 31,82% dos pacientes que apresentaram regressão tumoral total. Esses valores são de importante significância estatística, condizentes com a literatura analisada, demonstrando que são grandes as variedades terapêuticas para os adenomas hipofisários, principalmente para os prolactinomas, os quais respondem bem aos diversos tipos de tratamentos. Grandes são as chances de cura e de controle efetivo do crescimento tumoral, reduzindo ou atenuando a sintomatologia e garantindo melhor qualidade de vida e sobrevida dos pacientes.

Os adenomas produtores de GH ficaram em segundo lugar na ordem de frequência, sendo responsáveis por 10,83% dos adenomas, compatível com a literatura a qual enfatiza

este grupo como sendo o segundo adenoma hipofisário mais comum, perdendo apenas para o prolactinoma.

Não foi observado diferença estatisticamente significativa quanto à distribuição de idade e nem quanto ao sexo mais acometido dentre os pacientes com adenoma produtor de hormônio de crescimento, sendo que na literatura há um discreto predomínio entre a quarta e quinta décadas de vida.

Do ponto de vista dos sinais e sintomas, percebe-se que esses pacientes apresentam-se mais comumente com cefaléia, sintoma referido por 15 dos 17 pacientes (22,06%), seguido por acromegalia (20,59%) e distúrbios endocrinológicos como Diabetes Mellitus ou Resistência à Insulina (14,71%). A literatura pontua a acromegalia como sinal mais comum e o principal responsável a motivar os pacientes a procurarem atendimento médico, segundo Aguiar et al, 2002.

Neste estudo tentou-se avaliar a dosagem de IGF-1 no momento do diagnóstico para realizar uma correlação com o tamanho tumoral, entretanto os níveis de IGF-1 foram tão variados e não apresentaram importância estatística para tal objetivo.

Sabe-se que os exames complementares são de extrema importância não apenas no diagnóstico mas também na abordagem terapêutica e manejo dos efeitos provocados pelo aumento da secreção do GH nesses pacientes, tais como insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, pólipos intestinais entre outros, portanto foi feito o levantamento dos mesmos. Nesse aspecto, foi detectado que a maioria realizou RNM seguida pela campimetria, sendo os demais exames pouco solicitados, como por exemplo a colonoscopia, realizada apenas em 4 dos 17 pacientes estudados (8,33%) (Scheithauer, 2005).

Apesar da pequena amostra de pacientes e sem significância estatística, 11 deles foram diagnosticados como portadores de macroadenoma produtor de GH, sendo compatível com a literatura (Neggers, 2008).

A abordagem terapêutica para esse tipo de tumor também foi variada, tendo discreta predileção para a associação de cirurgia com tratamento medicamentoso adjuvante, talvez reflexo do fato de ter sido os macroadenomas os mais frequentes nesta casuística e os que

representaram maiores taxas de resultados insatisfatórios quanto à abordagem cirúrgica inicial compactuando com o que diz a literatura (Neggers, 2008).

Entre as drogas utilizadas nos tumores produtores de GH, o análogo da somatostatina de meia vida longa, Octreotide LAR, foi o mais usado correspondendo a 68,75 % dos pacientes, evidenciando boa resposta dos mesmos ao tratamento, confirmando sua eficácia terapêutica demonstrada na literatura (Molitch, 2005).

Não foram referidas complicações agudas dos pacientes submetidos à intervenção cirúrgica, entretanto como complicações crônicas foram observados 8 pacientes que evoluíram com hipotireoidismo e dois pacientes com insuficiência adrenal (Burrow, 2004).

O adenoma produtor de Hormônio Estimulador da Tireóide (TSH) é o mais raro dos adenomas hipofisários correspondendo a menos de 1% das neoplasias desta glândula, sendo que até dezembro de 2000 constavam relatos de apenas 280 casos no mundo (Fearon, 2005).

É difícil precisar a real incidência dos adenomas não-funcionantes, pois muitos são silenciosos. Botelho e colaboradores (2005) mencionam que esses adenomas correspondem a cerca de 25% dos tumores de hipófise. Quando presentes seus sinais e sintomas são decorrentes de hipopituitarismo, cefaléia e alterações neurológicas, principalmente defeito do campo visual.

Outros tipos tumorais também foram encontrados: os adenomas mistos tipo GH + PRL e os adenomas produtores de ACTH e FSH/LH, responsáveis por apenas 3,18%, 1,27% e 0,64% respectivamente. Avaliando-se características clínico-epidemiológicas desses tumores, nenhuma significância estatística foi encontrada, em nada divergindo das informações pesquisadas em nossa literatura (Cukiert, 2007).

6. CONCLUSÃO

A análise dos resultados da presente pesquisa permitiu as seguintes conclusões:

- a maioria dos pacientes portadores de Adenoma Hipofisário, 85, 35%, pertenciam ao sexo feminino;
- a idade média entre os pacientes portadores de adenoma foi de 35 anos;
- o tipo tumoral mais freqüente foi o prolactinoma, correspondendo a 84, 08% da amostra, seguido pelo adenoma produtor de GH, com 10, 83%;
- outros adenomas encontrados foram: tumor secretor de FSH/LH, secretor de ACTH, mistos (GH e PRL), não sendo encontrados adenomas não-secretorees e TSH-omas;
- entre os pacientes portadores de prolactinomas, os sintomas mais característicos foram: irregularidades menstruais (26,04%) e galactorrêia (24,65%);
- quanto aos pacientes portadores de adenomas produtores de GH, o sinal e sintoma mais característico foi, acromegalia (20,59%) e cefaléia (22,06%), respectivamente;
- a maioria dos adenomas estudados foi diagnosticado pela dosagem hormonal associado ao exame de imagem mais solicitado: Ressonância Nuclear Magnética;
- o tipo de tratamento mais utilizado foi o farmacológico, sendo a Cabergolina e o Octreotide LAR as medicações mais utilizadas, correspondendo a 89, 33% e 68, 75% respectivamente;
- a abordagem cirúrgica não apresentou significância estatística nesta pesquisa.

Referências Bibliográficas

ABUCHAM, J.; VIEIRA, T.C. Adenomas Hipofisários produtores de glicoproteína: Patogênese, Diagnóstico e Tratamento. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.49, n.5, p.657-673, out. 2005.

ASA, S. The cythogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. **Endocrine Reviews**; 19: 798-827, dez. 2007.

BEZERRA, M.G.T. et al. Tumores endócrinos associados às mutações das proteínas Gs α e Gi2 α . **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.49, n.5, p.784-790, out. 2005.

BOTELHO, C.H.A. et al. Caracterização clínica e imunoistoquímica dos adenomas clinicamente não-funcionantes de Hipófise. **Arquivo de Neuropsiquiatria**, V.63, n 4,p. 1070-1078, jul. 2005.

BRONSTEIN, M.D.; MELMED, S. Tumorigênese Hipofisária. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.49, n.5, p.615-625, out. 2005.

BURROW G.N. et al. Microadenomas of pituitary and abnormal sellar tomograms in unselected autopsy series. **New England Journal of Medicine**; 304: 158-158, nov. 2004.

CAMPOS, S. **Hiperprolactinemia- critérios de inclusão**, 2003. Disponível em: < <http://www.drashirleydecampos.com.br> >. Acesso em: 03 de março de 2007.

CECIL et al. Adeno- Hipófise anterior. **Tratado de Medicina Interna**, 22^a ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; p.1591-1609, nov. 2005.

COSTA, C.A. **Secreções Mamilares Anormais**, 2006. Disponível em: < <http://www.drcarlos.med.br> >. Acesso em: 03 de março de 2007.

COSTELLO R.T. Subclinical adenoma of pituitary gland. **American Journal of Pathology** ; 12: 205-215, out. 2006.

CUNHA, M.B.C. Análise da expressão dos genes do fator de crescimento semelhante à insulina tipo-1 e seu receptor, do gene transformador de tumores hipofisários e do gene do fator de crescimento de fibroblastos em tumores hipofisários: Correlação com comportamento tumoral. **Tese de doutorado**. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, nov. 2007.

CUKIERT, A. et al. **Principais doenças da hipófise**, 2000. Disponível em: < <http://www.hipofise.com.br/frame> >. Acesso em: 25 de fevereiro de 2007.

CZEPIELEWSKI, M.A. **Prolactinomas**, 2006. Disponível em: < <http://www.abcdasaude.com.br> >. Acesso em: 27 de fevereiro de 2007.

CZEPIELEWSKI, M.A. et al. Tumores Hipofisários. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.49, n.5, p.674-690, out. 2005.

DE MARCO, L.A.; LIBERMAN, B. Bases Moleculares da Oncogênese Hipofisária. **Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica**, 1ª ed. São Paulo: Editora Lemos; p.243-261, out. 2002.

FEARON, E.R., VOGELSTEIN, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. **Cell**; 61: 759-767, mar. 2005.

GARCIA, J.B. **Doenças na Endocrinologia**, 2006. Disponível em: < <http://www.jorgebastosgarcia.com.br/endocrino.html> >. Acesso em: 25 de fevereiro de 2007.

GARCIA, L.M., CARVALHO, L.S. **Doenças neuroendócrinas**, 2004. Disponível em: < <http://www.ffcmpa.tche.br/neuroendocrino/doencas.html> >. Acesso em: 04 de março de 2007.

GRANT. et al. Cell-growth inhibition and function of Human Somatostatin receptor type 2 are modulated by receptor heterodimerization. **Molecular Endocrinology.**, jul, 24, nov. 2008.

HOWLETT, T.A. Management of pituitary incidentalomas: a survey of British and American endocrinologists. **Endocrinol Metab Clin North Am**; 29:223-30, fev. 2000.

IKEDA H. et al. Molecular analysis of p21 and p27 genes in human pituitary adenomas. **Br J Cancer**; 76: 1119-23, out. 1997.

KARGA H.J., ALEXANDER, J.M. Ras mutations in human pituitary tumors. **J Clin Endocrinol Metab**; 74: 914-919, dez. 2006.

KOVACS K. et al. Pituitary adenoma producing growth hormone and adrenocorticotropin: a histological, immunocytochemical, electron microscopic and in situ hybridization study. **Case report. J Neurosurg**; 88:1111-1115, out. 1998.

LEVY, A. Molecular defects in the pathogenesis of pituitary tumours. **Front Neuroendocrinol**; 24:94-127, jan. 2003.

LIMA, M. et al. Avaliação da Atividade Secretora, Proliferação Celular e Expressão da proteína p27 em Tumores Hipofisários. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, nov. 2006.

MELMED, S. Pathogenesis of pituitary tumors. **Endocrine and Metabolic Clinics Of North America**; 28: 1-12, dez. 2006.

MERRITT, H. Tumores Hipofisários. **Tratado de Neurologia**, 9ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; p.290-296, out. 2002.

MOLITCH M.E., RUSSEL, E.J. The pituitary incidentaloma. **Annals of Internal Medicine**; 112:925-931, fev. 2005.

MUSOLINO, N.R.C., NETO, C. Cabergolina como alternativa no tratamento clínico de prolactinomas. Experiência na intolerância/resistência à bromocriptina. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 44, n. 2, jan. 2000.

MUSOLINO, N.R.C. et al. Tumores Hipofisários: opções terapêuticas atuais e perspectivas Futuras de Tratamento. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 47, n 4, p 482-492, ago. 2003.

MUSOLINO, N.R.C. **Tumores Hipofisários: opções terapêuticas atuais e perspectivas futuras de tratamento, 2003.** Disponível em: < [http:// www.scielo.br/pdf/abem](http://www.scielo.br/pdf/abem) >. Acesso em 04 de março de 2007.

NEGGERS, L. et al. Quality of Life in Acromegalic Patients during long-term Somatostatin Analogue Treatment with end without Pegvisomant. **J Clin Endocrin Metab.**, jul, 22, mai. 2008.

OLIVEIRA, C.M. et al. Expressão da proteína p53 em adenomas pituitários. **Jornal Bras de Pesquisa Médica e Biológica**, n 35, 561-565, ago. 2002.

SANTOS, R. et al. Epidemiologia dos Tumores do Sistema Nervoso Central. **Revista Científica da AMECS**, v. 10, n. 1, abr. 2001.

SCHEITHAUER, B.W. et al. Multiple adenomas of the human pituitary. A retrospective study with clinical implications. **J neurosurg**; 74: 243-247,out. 2006.

SERRI, O. et al. Diagnosis and Management of Hyperprolactinemia. **Divisions of Endocrinology and Metabolism at the University of Montréal**, Canadian Medical Association, v. 169, n. 3, jan. 2003.

SPORN, M.B., TODARO, G.J. Autocrine secretion and malignant transformation of cells. **N England J Med**; 303: 878, out. 2005.

TABOADA, G.F. et al. Etiologic Aspects and Management of Acromegaly. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.49, n.5, p.629-635, out. 2005.

TAKEUCHI S. et al. Mutation and expression analysis of the cyclin-dependent kinase inhibitor gene p27/Kip1 in pituitary tumors. **J Endocrinol**; 157: 337-41, mar. 1998.

TELLA O. et al. Adenomas produtores de GH. **Arquivo de Neuropsiquiatria**, v. 60, n. 1, p. 123-128, set. 2001.

TELLA, O., HERCULANO, M.A., DELCELLO, R. Prolactinomas: aspectos neurocirúrgicos. **Arq Neuropsiquiatr**; 60:106-112, jan. 2002.

TRAINER, P. et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. **Clin Endocrinol**; 38:73-78, out. 2003.

VILAR, L. et al. Incidentalomas hipofisários. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 49, n. 5, fev. 2005.

VILAR, L. et al. Manifestações clínicas dos tumores hipofisários. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.52, n.6, p.534-544, jan. 2006.

VILAR, L. et al. Tratamento medicamentoso dos tumores hipofisários. parte II: adenomas secretores de ACTH, TSH e adenomas clinicamente não-funcionantes. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 44, n. 6, out. 2000.

VILAR, L. et al. Tumores Hipofisários- Uma visão clínica geral. **Endocrinologia clínica**, 2^a ed. Rio de Janeiro: Editora Medsi; p. 31-33, jan. 2001.

APÊNDICE A

PROTOCOLO DE PESQUISA

**“ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO, PERÍODO DE
2003/2007.”**

Adenomas Produtores de Prolactina

IDENTIFICAÇÃO:

Nome:
Sexo:
Idade no momento do diagnóstico:
Data da admissão:
Data do diagnóstico:

SINAIS E SINTOMAS NO DIAGNÓSTICO:

- () Cefaléia
- () Amenorréia/ Irregularidades menstruais
- () Galactorréia
- () Alterações visuais
- () Redução da libido
- () Infertilidade
- () Ginecomastia
- () Disfunção erétil
- () Perda de peso

Outros: _____.

EXAMES LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO:

Prolactina:
Hormônio Folículo Estimulante:
Hormônio luteinizante:
Testosterona:
Estradiol:
T4 livre:
TSH:
Hormônio do Crescimento:

CLASSIFICAÇÃO DO PROLACTINOMA QUANTO A SECREÇÃO HORMONAL:

- () Mono-hormonal
- () Misto
- () Pluri-hormonal

CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO TAMANHO DO ADENOMA:

() Macroprolactinoma

() Microprolactinoma

EXAMES DE IMAGEM REALIZADOS:

TRATAMENTO INICIAL:

RESPOSTA AO TRATAMENTO

Imagens controle: _____

Laboratório Controle: _____

APÊNDICE B
PROTOCOLO DE PESQUISA

**“ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO, PERÍODO DE
2003/2007.”**

Adenomas Produtores de Hormônio do Crescimento (GH)

IDENTIFICAÇÃO:

Nome:
Sexo:
Idade no momento do diagnóstico:
Data da admissão:
Data do diagnóstico:

SINAIS E SINTOMAS NO DIAGNÓSTICO:

- Acromegalia
 Resistência à Insulina/ Diabetes Mellitus
 Cefaléia
 Alterações Visuais
 Alterações Dermatológicas
 Hipertireoidismo
 Alterações do hábito intestinal. Especificar qual _____
 Outros

EXAMES LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO:

IGF -1:
GH:
Hormônio Folículo Estimulante:
Hormônio luteinizante:
Testosterona:
Estradiol:
T4 livre:
TSH:
Hormônio do Crescimento:
Prolactina:

CLASSIFICAÇÃO DO ADENOMA PRODUTOR DE GH QUANTO A SECREÇÃO HORMONAL:

- Mono-hormonal

- () Misto
- () Pluri-hormonal

CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO TAMANHO DO ADENOMA:

- () Macroadenoma
- () Microadenoma

EXAMES DE IMAGEM REALIZADOS:

TRATAMENTO INICIAL:

RESPOSTA AO TRATAMENTO

Imagens controle: _____

Laboratório Controle: _____

APÊNDICE C
PROTOCOLO DE PESQUISA

***“ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO, PERÍODO DE
2003/2007.”***

Adenomas Produtores de TSH, FSH/LH, ACTH e NÃO-SECRETORES.

IDENTIFICAÇÃO:

Nome:

Sexo:

Idade no momento do diagnóstico:

Data da admissão:

Data do diagnóstico:

TIPO TUMORAL:

SINAIS E SINTOMAS NO DIAGNÓSTICO:

CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO TAMANHO DO ADENOMA:

EXAMES DE IMAGEM REALIZADOS:

EXAMES LABORATORIAIS:

TRATAMENTO INICIAL:

RESPOSTA AO TRATAMENTO: