

BMJ Best Practice

Adenoma hipofisário

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	7
Rastreamento	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	19
Tratamento	24
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	29
Opções de tratamento	31
Novidades	44
Acompanhamento	45
Recomendações	45
Complicações	46
Prognóstico	47
Diretrizes	48
Diretrizes de diagnóstico	48
Diretrizes de tratamento	48
Recursos online	49
Referências	50
Imagens	58
Aviso legal	60

Resumo

- ♦ Adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes (ACNF hipofisários) são abordados aqui; já os adenomas hipofisários funcionantes (por exemplo, acromegalia, síndrome de Cushing, prolactinoma) são tratados separadamente.
- ♦ Tumores hipofisários pequenos (<4 mm) são comuns e são relatados em até 10% das ressonâncias nucleares magnéticas (RNMs) na população geral. Apenas uma pequena fração desses tumores está associada a características clínicas que sugerem disfunção hipofisária.
- ♦ Radiologicamente, os ACNF hipofisários são classificados como microadenomas (<1 cm de diâmetro) ou macroadenomas (≥ 1 cm de diâmetro); é possível que tenham uma extensão supraselar em direção ao quiasma óptico, uma extensão lateral nos seios cavernosos ou uma extensão inferior no esfenoide.
- ♦ Pacientes com microadenomas hipofisários não funcionantes necessitam de acompanhamento limitado, mas aqueles com macroadenomas hipofisários devem ser acompanhados a vida toda.
- ♦ Macroadenomas hipofisários não funcionantes geralmente são notados clinicamente com características de efeito de massa, como cefaleias, déficit no campo visual, hipopituitarismo e, raramente, paralisia do nervo craniano.
- ♦ Uma modesta elevação da prolactina pode ocorrer nos ACNF hipofisários, decorrente da compressão do pedúnculo hipofisário e da interrupção do tônus dopaminérgico intrínseco.
- ♦ A cirurgia transesfenoidal é uma terapia de primeira linha para pacientes com ACNF hipofisários e efeitos de massa.

Definição

Adenomas hipofisários são a terceira neoplasia intracraniana mais comum em adultos, responsáveis por cerca de 10% de todos os tumores intracranianos.[1] [2] Eles são diagnosticados quando um paciente se apresenta com hipersecreção hormonal, além de déficit visual e neurológico e hipopituitarismo, como resultado de um efeito de massa. Eles também podem ser encontrados como incidentalomas hipofisários. Adenomas hipofisários que não causam uma síndrome característica de hipersecreção hormonal (adenomas de células nulas e a maioria dos adenomas gonadotróficos) são conhecidos como adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes (ACNF hipofisários). Os ACNF hipofisários e prolactinomas são os 2 adenomas hipofisários mais prevalentes. Os ACNF hipofisários são considerados nesta monografia. Adenomas hipofisários funcionantes (por exemplo, acromegalia, síndrome de Cushing e prolactinoma) não são abordados.

Epidemiologia

Adenomas hipofisários são a terceira neoplasia intracraniana mais comum em adultos (após meningiomas e astrocitomas) e são responsáveis por cerca de 10% de todos os tumores intracranianos em adultos.[1] Não há diferença conhecida, étnica ou de gênero, na prevalência. A prevalência de tumores hipofisários varia de 19 a 28 casos em cada 100,000 no Reino Unido e a 94 casos em cada 100,000 na Bélgica, com uma incidência de 0.4 a 8.2 em cada 100,000 por ano.[14] [15] [16] O pico de incidência ocorre entre os 30 e 60 anos, apresentando-se mais cedo em mulheres (tipicamente entre os 20 e 45 anos) que em homens (35 a 60 anos), devido à maior frequência de prolactinomas em mulheres novas.[14] [17] A prevalência de adenomas hipofisários aumenta com a idade.[16] Particularmente, estima-se que adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes (ACNF hipofisários) ocorram com uma incidência de 5.6 casos em cada milhão, por ano.[18] Estudos de autópsia demonstram uma prevalência de massas hipofisárias incidentais de até 27%; e exames de imagem cranianos por ressonância nuclear magnética (RNM) indicam uma prevalência de cerca de 10%. A maioria (99%) dos tumores hipofisários é pequena e clinicamente não funcionante; apenas 0.4% são macroadenomas.[19]

Etiologia

A etiologia dos adenomas hipofisários é desconhecida. Estudos feitos com o uso de biologia molecular sugerem alguns mecanismos possíveis.

Os adenomas hipofisários têm origem monoclonal, sugerindo alterações genéticas intrínsecas como eventos desencadeantes.[20] [21] [22] Hormônios hipotalâmicos e outros fatores de crescimento locais podem ter um papel importante na promoção do crescimento de clones celulares hipofisários já transformados, assim como na expansão de adenomas pequenos em tumores grandes ou invasivos.[23] [24] A proliferação e diferenciação celular e a secreção hormonal anormais podem resultar do ganho de função (ou seja, mutações ativadoras de oncogenes) ou da perda de função (mutações desativadoras de genes supressores de tumor).

Fisiopatologia

Adenomas hipofisários não funcionantes estão associados com a hipermetilação do locus p16, gene inibidor de quinases dependentes de ciclina 2A (CDKN2A), no cromossomo 9p21.3. O gene CDKN2A é um

supressor tumoral e seu produto, a proteína CDKN2A, é importante para o controle da transição da fase G para a S no ciclo celular, por meio da inibição da fosforilação da proteína retinoblastoma 1 (RB1) mediada por CDK4. A hipermetilação desse gene inativa o gene sem a síntese da proteína CDKN2A, conduzindo ao crescimento celular desregulado.[25] [26]

Células de adenomas hipofisários, particularmente as de adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes (ACNF hipofisários), expressam o receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR) gama in vitro. Foi demonstrado que a rosiglitazona, um ligante do receptor PPAR gama, reduz a proliferação de células tumorais e o crescimento de tumores hipofisários em modelos animais. A rosiglitazona induz uma parada no ciclo celular de G0 a G1, diminuindo o número de células que passam à fase S.[27] [28] [29] A European Medicines Agency (EMA) suspendeu a autorização de comercialização dos medicamentos que contêm rosiglitazona na União Europeia (UE) devido ao aumento do risco de problemas cardiovasculares.[30] A rosiglitazona não é indicada para o tratamento de tumores hipofisários.

A superexpressão do gene transformador de tumores hipofisários (PTTG) é um fator ativo na tumorigênese hipofisária. O ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) do PTTG apresenta-se elevado em tumores não funcionantes e tumores produtores de hormônio do crescimento e de prolactina. A proteína PTTG está envolvida na sinalização intracelular.[31] O PTTG induz a expressão do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF-2), que media o crescimento celular e a angiogênese.[32]

Classificação

Classificação patológica[3]

Não funcionante versus funcionante:

- Não funcional: sem hipersecreção hormonal. Outros tumores raros, como oncocitomas de células fusiformes da adeno-hipófise, podem ser clinicamente indistinguíveis de adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes (ACNF hipofisários).[4]
- Funcional: hipersecreção hormonal. Alguns desses tumores podem se apresentar como ACNF hipofisários, com efeito de massa decorrente de uma hipersecreção hormonal sutilmente defeituosa ou ineficiente. Esses exemplos incluem adenomas silenciosos produtores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e de hormônio do crescimento, tendo o primeiro uma história natural mais agressiva, em alguns casos, com risco mais alto de invasão tumoral e recorrência. A maioria dos adenomas gonadotróficos se apresenta como ACNF hipofisários com efeito de massa, porque podem secretar apenas as subunidades alfa ou beta ou, então, por ser ineficientes na hipersecreção hormonal.[5]

Aparência anatômica e neurorradiológica: baseada no tamanho e grau de invasão local do tumor.

Aparência histológica: baseada na caracterização imunocitoquímica.

Características ultraestruturais: baseadas nas características da microscopia eletrônica. É possível suspeitar de alguns tipos raros de tumores, como adenomas hipofisários silenciosos de tipo III, com base nas características histológicas e imuno-histoquímicas, mas a confirmação do diagnóstico requer uma avaliação ultraestrutural.

Tamanho do tumor[6] [7]

Microadenoma: tamanho do tumor <1 cm.

Macroadenoma: tamanho do tumor ≥1 cm.

Classificação de adenomas hipofisários funcionantes[6]

Prolactinomas (35%): coloração e secreção de prolactina (prolactina e hormônio do crescimento [GH] são cossecretados por cerca de 7% dos adenomas hipofisários).

Adenomas somatotróficos (20%): coloração e secreção de GH (prolactina e GH são cossecretados por cerca de 7% dos adenomas hipofisários).

Adenomas corticotróficos (10% a 12%): coloração e secreção de ACTH.

Adenomas gonadotróficos (20%): coloração e secreção de hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), subunidade alfa e subunidades beta.

Adenomas de células nulas (10%): coloração e secreção de hormônios.

Adenomas tireotróficos (1% a 2%): coloração e produção de hormônio estimulante da tireoide (TSH).

Apoplexia hipofisária

Sintomática: associada a deficit neurológico (por exemplo, perda da visão, estado mental alterado, visão dupla).

Assintomático: exames de imagem mostram evidência prévia de hemorragia/infarto do adenoma, apesar de o paciente ter notado poucos sintomas ou nenhum sintoma.

Rastreamento

NEM-1

A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1) é uma condição autossômica dominante associada a adenomas hipofisários em 40% a 60% dos pacientes, causada por mutações do gene NEM-1 no cromossomo 11q13. A NEM-1 pode estar associada a tumores hipofisários não funcionantes ou funcionantes, sendo o prolactinoma o mais comum deles. O rastreamento pode ser oferecido a pacientes com NEM-1 ou com características que a ela se assemelhem (hiperplasia da paratireoide ± adenomas hipofisários ± tumores endócrinos do pâncreas). Quando uma mutação é encontrada, testes adicionais em outros familiares podem se tornar muito mais fáceis.^[49] Descendentes, irmãos ou irmãs assintomáticos de um indivíduo com NEM-1 nascem com uma chance de 50% de terem herdado o gene. O teste genético pode ser oferecido a eles. Aos 40 anos de idade, a maioria das pessoas com o gene da NEM-1 é hipercalcêmica; de fato, a ausência de hipercalcemia por volta dos 60 anos de idade é uma forte evidência contra o diagnóstico da NEM-1 e, na maioria dos casos, testes adicionais não são necessários. A neoplasia de ilhotas pancreáticas é a segunda manifestação mais comum da NEM-1 e ocorrerá, por fim, em 80% dos pacientes.

Em pacientes cuja mutação genética é conhecida, é necessário realizar o rastreamento com cálcio sérico, marcadores tumorais neuroendócrinos (inclusive gastrina, prolactina sérica e fator de crescimento semelhante à insulina 1 [IGF-1]) e exames de imagem abdominais e hipofisários periódicos. O hiperparatireoidismo, muitas vezes o primeiro sinal da NEM-1, geralmente é detectado com exames de sangue anuais realizados entre as idades de 5 e 50 anos. Por esse motivo, tem sido recomendado o rastreamento de crianças com risco de desenvolverem NEM-1 assim que elas completem os 5 anos de idade.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 28 anos de idade apresenta cefaleia durante os últimos 9 meses, que piorou recentemente. A revisão dos sistemas é negativa, exceto por uma pequena irregularidade em sua menstruação no último ano. Ao exame físico, ela não apresenta estigmas da síndrome de Cushing ou acromegalia. Seus campos visuais apresentam-se normais ao teste de confrontação e ela não tem galactorreia.

Caso clínico #2

Um homem de 52 anos de idade apresenta certa dificuldade ao dirigir à noite e relata não ver carros vindo das laterais. Ele também descreve uma perda progressiva da libido e inabilidade de atingir e manter uma ereção, com início há cerca de 2 anos. Ele relata trombar com coisas em seu caminho. Ele ganhou cerca de 5 kg (11 lb) de peso nos últimos 2 a 3 anos. Ele também sente fadiga e não consegue fazer as mesmas tarefas que costumava fazer há um ano. O exame revelou obesidade moderada (índice de massa corporal [IMC] 35) em conjunto com perda de massa muscular nos grupos musculares proximais da perna e do braço. Outros achados positivos incluem a presença de ginecomastia bilateral pequena, testículos moles (12 mL) e campos visuais anormais ao teste de confrontação, com hemianopsia bitemporal.

Outras apresentações

A diplopia pode ser causada por lesões não adenomatosas ou, por vezes, por adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes (ACNF hipofisários), decorrente de uma extensão do tumor nos seios cavernosos. A paralisia do terceiro nervo é a paralisia de nervo craniano mais comumente associada. Dores faciais e parestesia decorrentes da paralisia dos ramos V1 e V2 do quinto nervo craniano podem, por vezes, ocorrer.[6] [7] Tumores hipofisários podem se estender superiormente para o terceiro ventrículo, causando hidrocefalia.[6] [7]

Geralmente, há hiperprolactinemia leve a moderada (<4348 picomoles/L [<100 nanogramas/mL [<100 microgramas/L]]) associada à interrupção do efeito inibidor tônico da dopamina hipotalâmica sobre a secreção de prolactina hipofisária, conhecido como "efeito de compressão do pedúnculo hipofisário". Apoplexia hipofisária pode ser o quadro clínico mais aparente, geralmente associada com cefaleia grave e outros sintomas associados com o efeito de massa.[8] [9] Convulsões podem ocorrer e são decorrentes do envolvimento do lobo temporal.[6] [7] Ocasionalmente, adenomas gonadotróficos podem se apresentar com puberdade precoce, altos níveis de testosterona ou macro-orquidismo em homens ou hiperestimulação ovariana em mulheres.[10] [11] [12] [13]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A maioria dos adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes (ACNF hipofisários) apresenta-se tardiamente por não secretar hormônios ou por secretar hormônios funcionais de forma ineficiente. Raramente produzem as glicoproteínas intactas de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio

luteinizante (LH), e, mais comumente, produzem uma variedade de combinações da subunidade beta da FSH e/ou da subunidade beta da LH, juntamente com a mais comum subunidade, alfa.[36] [37] A idade média em que se apresentam está entre os 50 e 55 anos.[38]

História

Adenomas hipofisários podem ser encontrados incidentalmente em exames de imagem ou apresentarem-se com sintomas e sinais de efeito de massa ou alterações neuroendócrinas. Cefaleias são comuns (19% a 75%), mas a fisiopatologia subjacente ainda é incerta. Mecanismos possíveis incluem causas estruturais, como alongamento dural ou invasão do seio cavernoso.[6] [7] O crescimento do tumor no terceiro ventrículo pode causar hidrocefalia e sintomas associados, como cefaleia, perda do equilíbrio e incontinência urinária. O crescimento lateral do tumor no seio cavernoso pode causar visão dupla decorrente de paralisia nos terceiro, quarto e sexto nervos cranianos, além de dor facial e parestesia decorrente de paralisia nos ramos V1 e V2 do quinto nervo craniano. Convulsões podem ocorrer em decorrência do envolvimento do lobo temporal. Sinusite recorrente e rinorreia líquórica podem resultar do crescimento no seio esfenóide.

Os pacientes podem apresentar características de hipopituitarismo:[6] [7] Os gonadotrofos e somatotrofos se mostram extremamente suscetíveis ao dano por pressão local de um ACNF hipofisário. O hipogonadismo em homens se manifesta com a perda de características sexuais secundárias, humor instável, perda da libido, disfunção erétil, infertilidade, anemia, perda de massa muscular e osteopenia. Em mulheres, estão presentes amenorreia, diminuição da libido, infertilidade, afrontamentos, osteopenia e atrofia da mama. A deficiência da produção do hormônio do crescimento causa obesidade troncular, fadiga associada à tolerância reduzida a esforços, massa muscular reduzida e aumento da massa adiposa, osteopenia, depressão e perfil lipídico anormal. O hipotireoidismo causa fadiga, constipação, aumento de peso, intolerância a frio, pele seca, queda de cabelos, bradicardia, perda de memória e depressão. A insuficiência adrenal causa fadiga, náuseas, anorexia, perda de peso, hiponatremia, fraqueza e tremores. Tipicamente, não há hipercalemia, pois a via dos mineralocorticoides permanece intacta e não há hiperpigmentação.

Raramente, ACNFs hipofisários se apresentam em conjunto com puberdade precoce em crianças, macro-orquidismo em homens ou hiperestimulação ovariana em mulheres na pré-menopausa com tumores secretores de FSH ou níveis de testosterona anormalmente altos e tumores secretores de LH.[10] [11] [12] [13]

O diabetes insípido quase nunca ocorre como a primeira manifestação em adenomas hipofisários. Ele pode resultar ocasionalmente de cirurgia prévia de adenoma hipofisário.

Apoplexia hipofisária

Pode ser a manifestação inicial, cursando com cefaleia intensa de início súbito, febre, náuseas e vômitos, meningismo, nível de consciência alterado, distúrbios visuais e hipopituitarismo. A apoplexia hipofisária clinicamente significativa é um evento raro em pacientes com microadenomas hipofisários. O risco de apoplexia é estimado entre 0.4% e 9.5% durante um acompanhamento médio de 2 a 6 anos. Ocorre devido a um rápido aumento da hipófise, resultante de hemorragia e/ou infarto do tumor.[8] [9] [39] [40] Embora a maioria dos casos de apoplexia hipofisária seja espontânea, fatores precipitantes podem incluir traumatismo crânioencefálico, terapia anticoagulante, agonistas dopaminérgicos, radioterapia ou testes dinâmicos em endocrinologia. Em uma metanálise recente de pacientes com incidentalomas hipofisários e ACNF hipofisários, a apoplexia hipofisária ocorreu a uma taxa de 0.2 por 100 pessoas-anos, com um

tendência estatisticamente não significativa de uma maior taxa de apoplexia com macroadenomas em comparação com microadenomas.[41]

Se a hemorragia ou infarto do tumor tiver ocorrido anteriormente, o paciente poderá não se lembrar de seus sintomas; e pode-se considerar que o paciente apresentou uma apoplexia hipofisária assintomática.

Achados dos exames

Na apresentação, 18% a 78% apresentam déficit no campo visual como resultado de compressão da via óptica, manifestando-se mais comumente como hemianopsia bitemporal com compressão do quiasma. Os pacientes podem apresentar acuidade visual reduzida. A perda de campo visual tipicamente inicia com quadrantanopsia superior bitemporal. As paralisias do nervo craniano envolvendo os terceiro, quarto, quinto (V1 e V2) e sexto nervos e midríase associada à paralisia do terceiro nervo podem estar presentes. Os pacientes com apoplexia hipofisária podem ter graus variados de alteração no estado mental.

Achados relacionados à endocrinologia em pacientes com adenomas hipofisários incluem: sinais de hipogonadismo (redução dos pelos faciais e corporais, ginecomastia, massa muscular reduzida, testículos moles em homens e atrofia da mama em mulheres); hipotireoidismo (pele e cabelos secos, face inchada, perda ou diminuição do volume das sobrancelhas); e deficiência do hormônio do crescimento (perda de massa muscular, aumento da obesidade abdominal). Palidez e aumento das rugas na pele são achados característicos em pacientes com pan-hipopituitarismo.

Exames por imagem

Uma ressonância nuclear magnética (RNM) dedicada da hipófise, pré-contraste e pós-contraste com gadolínio, é preferencial em contraposição a uma tomografia computadorizada (TC). A RNM delineará as características do tumor, a presença de invasão tumoral nos seios cavernosos e no seio esfenoidal, além de efeitos de massa no quiasma óptico.

[Fig-1]

[Fig-2]

Avaliação oftálmica

Exames oftalmológicos e testes formais de campo visual (testes de Humphrey ou Goldmann) são indicados se o diagnóstico por imagem indicar que o adenoma estiver causando pressão sobre o quiasma óptico ou estiver em contato com ele, a fim de documentar a acuidade visual e a ocorrência de déficits do campo visual.

Exames de sangue de rotina

Um perfil metabólico básico e um hemograma completo devem ser feitos inicialmente. Hiponatremia pode ser observada na insuficiência adrenal e no hipotireoidismo e também está associada a sintomas como náuseas, vômitos, cefaleia e mal-estar. Anemia pode ser uma característica de pacientes com hipogonadismo, hipotireoidismo ou insuficiência adrenal de longa data e também está associada a fadiga e mal-estar. Um perfil lipídico pode ser realizado subsequentemente para determinar hiperlipidemia e risco de aterosclerose prematura combinados à deficiência do hormônio do crescimento (GH) e hipogonadismo.

Prolactina

Hiperprolactinemia leve a moderada pode estar presente (<4348 picomoles/L [<100 nanogramas/mL [<100 microgramas/L]]). À exceção de pacientes sendo tratados com metoclopramida e antipsicóticos, um nível de prolactina >4348 picomoles/L (>100 nanogramas/mL [>100 microgramas/L]) quase sempre é diagnóstico de prolactinoma.

GH e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1)

A deficiência de GH é uma das deficiências hormonais mais comuns associadas a ACNF hipofisário. Níveis aleatórios de GH podem estar baixos e o IGF-1 pode ser normal em até 65% dos pacientes com essa deficiência. A presença de 3 ou mais deficiências hormonais da adeno-hipófise, na presença de IGF-1 baixo, geralmente indicará a presença de deficiência de GH. Portanto, podem ser dispensados testes adicionais.[42] No entanto, um nível de GH estimulado com um teste de tolerância à insulina (TTI), glucagon ou teste de estímulo com hormônio de liberação do hormônio de crescimento (GHRH) + arginina costuma ser necessário para o diagnóstico. Embora o TTI seja um teste padrão ouro para o diagnóstico, deve ser realizado por um endocrinologista experiente, por conta dos riscos associados à hipoglicemia iatrogênica e da necessidade de administração de glicose para a recuperação, quando necessário. O TTI é contraindicado em pacientes com história de transtorno convulsivo, doença arterial coronariana e doença cerebrovascular, com idade superior a 65 anos. O teste de estimulação com glucagon foi proposto como uma alternativa ao TTI para a avaliação de pacientes com suspeita de deficiência de GH.[43]

FSH, LH, subunidades alfa de hormônios glicoproteicos hipofisários humanos, estradiol e testosterona

Baixo nível de testosterona sérica nos homens (estradiol nas mulheres), acompanhado por níveis normais/baixos de FSH e LH, é um quadro consistente com deficiência de gonadotrofina em homens e em mulheres amenorreicas na pré-menopausa. A não elevação de FSH e LH em mulheres menopausadas também é um quadro consistente com deficiência de gonadotrofina. A presença de um ciclo menstrual regular quase sempre indica um eixo gonadotrófico normal. Em mulheres com menstruação irregular, a interpretação da elevação hormonal no eixo gonadotrófico pode ser desafiadora e não é geralmente indicada.

Em pacientes com adenomas de células gonadotróficas, o FSH, LH e/ou a subunidade alfa podem estar elevados. A testosterona pode raramente estar elevada em pacientes com adenomas hipofisários produtores de LH.

Hormônio estimulante da tireoide (TSH) e tiroxina livre ou total

Se houver suspeita clínica de hipotireoidismo secundário, o TSH e o T4 livre (ou o índice de T4 livre) devem ser medidos em conjunto. Os pacientes costumam apresentar TSH baixo ou normal em conjunto com um nível baixo de T4 livre, em contraposição a pacientes com hipotireoidismo primário, nos quais o TSH está elevado.

Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol

O teste de estimulação com ACTH (cosintropina) e de nível de cortisol no plasma pela manhã (por exemplo, 8h) são exames iniciais sensatos para a avaliação do eixo corticotrófico. Um nível de cortisol pela manhã inferior a 83 nanomoles/L (3 microgramas/dL) confirma a insuficiência adrenal; um valor superior a 414 nanomoles/L (15 microgramas/dL) torna esse diagnóstico altamente improvável. Níveis

de cortisol entre 83-414 nanomoles/L (3-15 microgramas/dL) não são considerados conclusivos e devem ser adicionalmente avaliados pelo teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico, que pode ser realizado em qualquer momento do dia. O teste de estimulação com ACTH (cosintropina) padrão utiliza uma injeção intravenosa ou intramuscular de 250 microgramas de cosintropina, com determinação dos níveis plasmáticos de cortisol antes e 30 minutos após a injeção. Uma resposta normal seria uma concentração plasmática de cortisol superior a 497 nanomoles/L (18 microgramas/dL) em 30 minutos. Pacientes com deficiência leve, parcial ou de início recente do ACTH hipofisário ou do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) hipotalâmico (por exemplo, em 2 a 4 semanas após cirurgia hipofisária) podem ter uma resposta normal ao teste de estimulação com ACTH (cosintropina) de 250 microgramas, pelo fato de as glândulas adrenais não estarem suficientemente atrofiadas e ainda responderem a altíssimas concentrações de estimulação com ACTH. A sensibilidade do teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico para identificar insuficiência adrenal leve ou parcial aumenta com uma dose baixa de cosintropina (1 micrograma de ACTH¹⁻²⁴ administrado por via intravenosa). No entanto, isso pode resultar em uma taxa mais alta de falso-positivos.

Os níveis de ACTH não são confiáveis para o diagnóstico, mas podem ser usados para diferenciar uma insuficiência adrenal primária de uma secundária em pacientes com níveis de cortisol baixos.

Teste de estimulação por hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)

Este teste pode ser útil na avaliação do eixo gonadotrófico em determinados pacientes, mas é geralmente desnecessário. Há relatos de indução de apoplexia hipofisária decorrente do teste.

Coloração imuno-histoquímica

Realizada após a ressecção do tumor, podendo auxiliar na formação do diagnóstico e do tratamento com base na secreção hormonal subclínica.

Fatores de risco

Fortes

neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1)

- A NEM-1 é uma condição autossômica dominante associada a adenomas hipofisários em 40% a 60% dos pacientes. Há uma mutação das linhas germinativas do gene NEM-1 no cromossomo 11q13. O gene NEM-1 codifica a menin, uma proteína regulatória que interage com uma ampla gama de alvos. A NEM-1 pode estar associada a tumores hipofisários não funcionantes ou funcionantes, sendo o prolactinoma o mais comum deles. Em cerca de 10% dos pacientes com NEM-1, nenhuma mutação gênica é identificada. O sexo feminino está associado com risco acrescido de desenvolver um tumor hipofisário. Adenomas hipofisários na NEM-1 apresentam-se predominantemente como macroadenomas e tendem a ser mais agressivos.^[33]

adenomas hipofisários familiares isolados (FIPA)

- Adenomas hipofisários familiares na ausência de NEM-1 e do complexo de Carney são raros. No entanto, um estudo retrospectivo sobre características clínicas de adenomas hipofisários familiares isolados, em 22 centros na Europa ocidental, apresentou 64 membros familiares, com 138 indivíduos afetados. Um parente de primeiro grau estava envolvido em cerca de 75% dos casos. Os pacientes

costumam ser mais novos em comparação a casos esporádicos e cerca de 20% apresentam adenomas hipofisários não funcionantes.[34] Mutações inativadoras que envolvem o gene da proteína de interação com o receptor aril-hidrocarboneto (AIP) são descritas nos FIPA.

complexo de Carney (CNC)

- O CNC é uma doença familiar rara, caracterizada por lentigos, mixomas, tumores nas células de Schwan, hiperplasia adrenal e anormalidades hipofisárias. O CNC está associado a mutações no gene da subunidade regulatória alfa tipo 1 da proteína quinase A (PRKAR1A) em 60% dos casos. A doença hipofisária é caracterizada pela hipersecreção de prolactina e do hormônio do crescimento. Tumores hipofisários podem ocorrer em cerca de 20% dos casos e tendem a exibir hiperplasia multifocal em células de somatomatotropina.[35]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Principais fatores de risco incluem neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1), adenomas hipofisários familiares isolados e complexo de Carney.

sintomas progressivos e prolongados (comum)

- A maioria dos sintomas de adenomas hipofisários podem ter progressão lenta e ser prolongados.

cefaleias (comum)

- Cefaleias podem ser inespecíficas.

disfunção erétil (comum)

- Sintoma de hipogonadismo.

testículos pequenos e moles (comum)

- Sintoma de hipogonadismo.

ginecomastia (comum)

- Sintoma de hipogonadismo.

amenorreia (comum)

- Sintoma de hipogonadismo.

infertilidade (comum)

- Sintoma de hipogonadismo.

atrofia da mama (comum)

- Sintoma de hipogonadismo.

perda da libido (comum)

- Sintoma de hipogonadismo.

fogacho (comum)

- Sintoma de hipogonadismo.[44]

diaforese (comum)

- Sintoma de hipogonadismo.[44]

ganho de peso (comum)

- Sintoma de hipotireoidismo.

fadiga (comum)

- Sintoma de hipotireoidismo, hipogonadismo e insuficiência adrenal. Perda de energia e vitalidade pode ser um sintoma de deficiência de hormônio do crescimento (GH).

anorexia (comum)

- Sintoma de insuficiência adrenal.

náuseas (comum)

- Sintoma de insuficiência adrenal.

vômitos (comum)

- Sintoma de insuficiência adrenal.

fraqueza (comum)

- Sintoma de insuficiência adrenal.

acuidade visual reduzida (comum)

- Pacientes podem apresentar acuidade visual reduzida antes de se queixarem de uma perda de visão como a hemianopsia bitemporal.

hemianopsia bitemporal (comum)

- Uma quadrantanopsia temporal superior associada à dessaturação do vermelho (percepção mais opaca da cor vermelha) é, geralmente, a característica clínica mais precoce de pressão no quiasma.

apoplexia hipofisária (incomum)

- Início agudo de cefaleia intensa associada a náuseas, vômitos, meningismo, níveis de consciência alterados, oftalmoplegia, hipotensão em crise adrenal aguda.

diplopia (incomum)

- Diplopia e dormência facial secundárias a paralisias do nervo craniano que afetam os terceiro, quarto, quinto (V1 e V2) e sexto nervos.

Outros fatores de diagnóstico**adiposidade central elevada (comum)**

- Sintoma de deficiência de GH e hipogonadismo.

massa muscular reduzida (comum)

- Sintoma de hipogonadismo em homens e de deficiência de GH em homens e mulheres.

constipação (comum)

- Sintoma de hipotireoidismo.

intolerância ao frio (comum)

- Sintoma de hipotireoidismo.

pele ressecada (comum)

- Sintoma de hipotireoidismo.

queda de cabelos (comum)

- Sintoma de hipotireoidismo.

dificuldades de memória (comum)

- Sintoma de hipotireoidismo, deficiência de GH e extensão hipotalâmica do tumor.

humor deprimido (comum)

- Sintoma de hipotireoidismo e hipogonadismo.

osteopenia (comum)

- Associada a hipogonadismo ou deficiência de GH.

perda de peso (incomum)

- Sintoma de insuficiência adrenal.

nervosismo (incomum)

- Sintoma de insuficiência adrenal; não é típico, mas já foi relatado anteriormente como mais frequente em pacientes com insuficiência adrenal.[45]

dormência facial (incomum)

- Diplopia e dormência facial secundárias a paralisias do nervo craniano que afetam os terceiro, quarto, quinto (V1 e V2) e sexto nervos.

desequilíbrio (incomum)

- Associado ao crescimento tumoral no terceiro ventrículo, resultando em hidrocefalia, ou podendo ser associado com hipotensão postural decorrente de insuficiência adrenal secundária.

incontinência urinária (incomum)

- Associada ao crescimento tumoral no terceiro ventrículo ou secundária ao diabetes insípido.

sinusite recorrente (incomum)

- Pode resultar do crescimento no seio esfenoidal.

bradicardia (incomum)

- Sintoma de hipotireoidismo.

convulsões (incomum)

- Podem ocorrer secundárias à disfunção metabólica (como hiponatremia e hipoglicemia), resultantes de insuficiência adrenal ou envolvimento do lobo temporal.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<p>prolactina</p> <ul style="list-style-type: none"> Medição preferencialmente na amostra em jejum. Em laboratórios que não utilizarem um ensaio com 2 etapas para a medição de prolactina, a diluição seriada em indivíduos com macroadenomas hipofisários grandes (>3 cm) deverá ser considerada para excluir o "efeito gancho" causado por altíssimos níveis de prolactina. Um nível elevado deve, geralmente, ser repetido antes de avaliações adicionais para afastar a possibilidade de gravidez e revisar medicamentos e comorbidades. Distúrbios sistêmicos, como hipotireoidismo, doença hepática e insuficiência renal, podem estar associados à hiperprolactinemia. Um nível de prolactina sérica inferior a 4348 picomoles/L (100 microgramas/L) na presença de um macroadenoma hipofisário geralmente será decorrente do efeito de compressão do pedúnculo hipofisário. A hiperprolactinemia tem sido descrita em casos em que há ligação de prolactina monomérica com imunoglobulina ou polissacarídeos (macroprolactinemia). Ela é detectada no laboratório como hiperprolactinemia na ausência de sintomas da hiperprolactinemia. Os níveis de prolactina monomérica, se medidos corretamente, estarão normais. 	<p>pode estar elevada; níveis >4348 picomoles/L (>100 microgramas/L) na ausência de medicamentos, como metoclopramida e antipsicóticos, serão quase sempre diagnósticos de um prolactinoma</p>
<p>teste de estimulação com hormônio do crescimento (teste de tolerância à insulina [TTI] ou arginina + hormônio de liberação do hormônio de crescimento [GHRH])</p> <ul style="list-style-type: none"> A deficiência de hormônio de crescimento (GH) pode ser mais bem avaliada com testes dinâmicos, incluindo um TTI, um teste de estimulação com glucagon ou um teste de estimulação com arginina + GHRH. O TTI é considerado o teste mais sensível e específico para a avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). No entanto, ele precisa ser realizado por médicos experientes e é, geralmente, desnecessário na prática da clínica geral. 	<p>níveis de pico da estimulação com GH: <3 microgramas/L (<3 nanogramas/mL) (TTI ou estimulação com glucagon); <11 microgramas/L (<11 nanogramas/mL) (estimulação com arginina + GHRH; índice de massa corporal [IMC] <25kg/m²); <8 microgramas/L (<8 nanogramas/mL) (estimulação com arginina + GHRH; IMC 25-30 kg/m²); <4 microgramas/L (<4 nanogramas/mL) (estimulação com arginina + GHRH; IMC >30 kg/m²)</p>
<p>fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1)</p> <ul style="list-style-type: none"> Níveis do IGF-1 são relatados como sendo específicos à idade e ao gênero. A presença de 3 ou mais deficiências hormonais da adeno-hipófise, na presença de IGF-1 baixo, geralmente indicará a presença de deficiência de GH. Portanto, podem ser dispensados testes adicionais. No entanto, um IGF-1 normal em relação à idade e ao sexo pode ser observado em até 65% dos pacientes com deficiência de GH. 	<p>baixo ou normal</p>

Exame	Resultado
hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) <ul style="list-style-type: none"> Baixo nível de testosterona sérica nos homens (estradiol nas mulheres), acompanhado por níveis normais/baixos de FSH e LH, é um quadro consistente com deficiência de gonadotrofina em homens e em mulheres amenorreicas na pré-menopausa. A não elevação de FSH e LH em mulheres menopausadas também é um quadro consistente com deficiência de gonadotrofina. A medição de gonadotrofinas e estradiol em mulheres em idade reprodutiva com menstruação irregular não é geralmente informativa. A presença de menstruação normal é o melhor indicador de integridade do eixo gonadotrófico em mulheres em idade reprodutiva. 	níveis de LH e FSH baixos ou normais em mulheres menopausadas, em mulheres em idade reprodutiva com amenorreia e estradiol baixo e em homens com baixos níveis de testosterona (<6.9 nanomoles/L [<200 nanogramas/dL])
subunidade alfa de hormônios glicoproteicos hipofisários <ul style="list-style-type: none"> A subunidade alfa pode estar elevada em até 20% dos pacientes com adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes (ACFN), mas não é um marcador tumoral confiável para o acompanhamento de adenomas gonadotróficos após cirurgia, já que não apresenta correlação com o tamanho residual do tumor.^[46] 	normal ou elevado
testosterona <ul style="list-style-type: none"> O melhor horário para medir testosterona é logo pela manhã. Ela tende a estar mais alta pela manhã e mais baixa no fim do dia. Duas a 3 medições podem ser necessárias em pacientes com níveis limítrofes <6.9-10.4 nanomoles/L (200-300 nanogramas/dL). 	baixa em homens com deficiência de gonadotrofina, raramente alta em adenomas secretores de LH
estradiol <ul style="list-style-type: none"> A medição de gonadotrofinas e estradiol em mulheres em idade reprodutiva com menstruação irregular não é geralmente informativa. A presença de menstruação normal é o melhor indicador de integridade do eixo gonadotrófico em mulheres em idade reprodutiva. 	baixo em mulheres amenorreicas e na pré-menopausa com deficiência de gonadotrofina
hormônio estimulante da tireoide (TSH), tiroxina livre <ul style="list-style-type: none"> Pacientes hospitalizados com doenças agudas graves podem ter a síndrome do doente eutireoideo, que pode ser semelhante ao hipotireoidismo central. Esses pacientes costumam apresentar níveis de T3 significativamente mais baixos, em conjunto com uma história de doenças agudas. Nessas circunstâncias, a medição de T3 livre em conjunto com o TSH e o T4 livre é recomendada. Em casos raros, o TSH pode estar levemente elevado em pacientes com hipotireoidismo central. Nesse caso, o TSH será imunogênico mas não biologicamente ativo. 	T4 livre e índice de T4 livre são baixos no hipotireoidismo secundário e o TSH pode ser baixo ou normal
cortisol matinal <ul style="list-style-type: none"> Um nível de cortisol matinal >414 nanomoles/L (15 microgramas/dL) torna o diagnóstico de insuficiência adrenal improvável. Um nível de cortisol sérico matinal <3 microgramas/dL geralmente é indicativo de insuficiência adrenal. No entanto, não é incomum observar um nível de cortisol matutino entre 3 a 15 microgramas/dL. Esses pacientes devem ser avaliados adicionalmente por um teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que pode ser realizado a qualquer momento do dia. 	cortisol matinal (8h) <83 nanomoles/L (3 microgramas/dL) indica insuficiência adrenal

Exame	Resultado
teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) <ul style="list-style-type: none"> O teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico pode ser realizado a qualquer hora do dia. Pacientes com deficiência leve, parcial ou de início recente do ACTH hipofisário ou do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) hipotalâmico (por exemplo, em 2 a 4 semanas após cirurgia hipofisária) podem ter uma resposta normal ao teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico, pelo fato de as glândulas adrenais não estarem suficientemente atrofiadas e ainda responderem a altíssimas concentrações de estimulação com ACTH. A capacidade de o teste de detectar insuficiência adrenal leve é aprimorada quando é usada uma dose baixa de cosintropina (1 micrograma ACTH[1-24] administrado por via intravenosa). No entanto, isso pode resultar em uma taxa mais alta de falso-positivos. 	cortisol <497 nanomoles/L (18 microgramas/dL) aos 30 minutos após a injeção de cosintropina de 250 microgramas, administrada por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV), indicará insuficiência adrenal
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de ACTH não são confiáveis para o diagnóstico de insuficiência adrenal, mas podem ser usados para diferenciar uma insuficiência adrenal primária de uma secundária em pacientes com níveis de cortisol baixos. 	baixo ou dentro da faixa de variação normal em pacientes com insuficiência adrenal secundária
teste de tolerância à insulina para cortisol <ul style="list-style-type: none"> O TTI é geralmente usado na avaliação de pacientes com suspeita de insuficiência adrenal secundária para avaliar a integridade do eixo HHA inteiro. O TTI é considerado como o teste definitivo para avaliação do eixo HHA. No entanto, ele geralmente não é necessário, porque o teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico é mais simples de se realizar e, exceto se realizado em 2 a 4 semanas após um evento agudo na hipófise, será bem correlacionado com o TTI. Um nível de cortisol sérico acima de 18 microgramas/dL durante um TTI geralmente é considerado uma resposta normal. O teste deve ser feito por um clínico experiente e, geralmente, não é necessário para a avaliação da função adrenal na prática clínica geral. 	cortisol <18 microgramas/dL é considerado anormal
perfil metabólico básico <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com insuficiência adrenal secundária não são hipercalêmicos porque o ACTH desempenha uma função pequena na regulação da aldosterona. 	hiponatremia pode ser observada no hipotireoidismo e na insuficiência adrenal
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> A anemia pode ser uma característica em pacientes com hipogonadismo, hipotireoidismo e insuficiência adrenal prolongada. 	anemia
ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise com contraste de gadolínio <ul style="list-style-type: none"> A RNM da hipófise é preferível em relação à tomografia computadorizada (TC). Ela delinea as características do tumor, inclusive uma invasão dos seios cavernosos e esfenoidais, além de compressão do quiasma. Também pode auxiliar na exclusão de outros diagnósticos. RNM é contraindicada em pacientes com marca-passos permanentes e deve ser evitada em pacientes com doença renal em estágio terminal em diálise. <p>[Fig-1]</p> <p>[Fig-2]</p>	massa selar

Exame	Resultado
TC com contraste da hipófise <ul style="list-style-type: none"> Nos casos em que a RNM estiver indisponível ou for contraindicada, a TC poderá ser usada para demonstrar o tumor. 	massa selar

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
perfil lipídico <ul style="list-style-type: none"> A hiperlipidemia pode ocorrer na deficiência de GH e no hipogonadismo. 	hiperlipidemia
teste formal do campo visual de Humphrey ou Goldmann <ul style="list-style-type: none"> Exames oftalmológicos e testes formais de campo visual (testes de Humphrey ou Goldmann) são indicados se o diagnóstico por imagem indicar que o adenoma estiver causando pressão sobre o quiasma óptico ou estiver em contato com ele, a fim de documentar a acuidade visual e a ocorrência de deficits do campo visual. 	deficit do campo visual
coloração imuno-histoquímica <ul style="list-style-type: none"> Pode auxiliar no estabelecimento do estado funcionante do tumor após a ressecção. 	coloração positiva para subunidade alfa e hormônios da adeno-hipófise

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Adenoma secretor de prolactina (prolactinoma)	<ul style="list-style-type: none"> A presença de galactorreia é sugestiva de prolactinoma. Embora macroprolactinomas possam se apresentar com quadros clínicos semelhantes a macroadenomas hipofisários não funcionantes, microprolactinomas em mulheres na pré-menopausa podem se apresentar em conjunto com amenorreia e galactorreia e, nos homens, com impotência e ausência de libido. O hipogonadismo em microadenomas hipofisários não funcionantes é raro. 	<ul style="list-style-type: none"> É necessário considerar a diluição seriada em indivíduos com macroadenomas hipofisários grandes (>3 cm), para eliminar o efeito gancho secundário a altíssimos níveis de prolactina, resultando apenas em uma elevação leve a moderada no nível de prolactina relatado no ensaio (não necessário em laboratórios que usem o ensaio de 2 etapas na medição de prolactina).^[47]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Adenoma secretor de hormônio do crescimento (GH; acromegalia)	<ul style="list-style-type: none"> • Trata-se de macroadenomas em cerca de 75% dos casos. Pacientes costumam apresentar feições mais rudes e crescimento acral. • Outros sinais e sintomas podem incluir acrocórdones, macroglossia, hipertensão, artropatia, hiperidrose, sintomas associados com apneia do sono e diabetes/intolerância à glicose. 	<ul style="list-style-type: none"> • O nível de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), pareado para sexo e idade, apresenta-se habitualmente elevado. Os pacientes não suprimem o GH a menos de 1 micrograma/L (1 nanograma/mL) ou <0.4 micrograma/mL (<0.4 nanograma/mL), usando ensaios ultrassensíveis durante o teste oral de tolerância à glicose. • A coloração imuno-histoquímica do tumor será difusa para GH e poderá também ser positiva para prolactina.
Adenoma secretor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH; síndrome de Cushing)	<ul style="list-style-type: none"> • Esses tumores costumam ser microadenomas e causam os sintomas clássicos da síndrome de Cushing, inclusive atrofia da pele, fácil hematoma, pletora facial, adiposidade central, perda de massa muscular e estrias largas (>1 cm) de cor violeta. 	<ul style="list-style-type: none"> • A hipercortisolemia é documentada com um elevado nível de cortisol após um período de 24 horas sem urinar, cortisol salivar noturno elevado ou ausência de supressão do cortisol (<50 nanomoles/L [<1.8 micrograma/dL]) durante um teste de supressão com baixa dose de dexametasona de 2 dias. • A coloração imuno-histoquímica do tumor será difusa para ACTH, e os pacientes poderão desenvolver uma insuficiência adrenal após a ressecção bem-sucedida de um adenoma hipofisário produtor de ACTH.
Adenoma secretor de hormônio estimulante da tireoide (TSH)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes apresentam características típicas de hipertireoidismo, como palpitação, tremores, perda de peso e diaforese. • O tumor hipofisário é, geralmente, um macroadenoma. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os níveis de T4 livre e T3 livre estarão elevados no contexto de um TSH normal ou elevado. A subunidade alfa geralmente estará elevada. • A coloração imuno-histoquímica do tumor será difusa para TSH.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Cisto da fenda de Rathke	<ul style="list-style-type: none"> O conteúdo remanescente da bolsa de Rathke pode evoluir para cistos de diferentes tamanhos e se localizar nas regiões selar e supraselar. Cistos da fenda de Rathke são geralmente descobertos incidentalmente, mas raramente se apresentam como lesões com efeito de massa e se associam com efeitos em massa como o hipopituitarismo. 	<ul style="list-style-type: none"> O cisto da fenda de Rathke característico apresenta na tomografia computadorizada (TC) uma massa selar de baixa densidade, bem-circunscrita, sem realce, podendo estar associada com a extensão supraselar. Na ressonância magnética (RM), os cistos da fenda de Rathke podem exibir diversas intensidades de sinal, mas são frequentemente hiperintensos nas imagens ponderadas em T2.
Craniofaringioma	<ul style="list-style-type: none"> Comumente observado em crianças, mas também apresenta um segundo pico em adultos em sua sexta década. Pacientes podem apresentar sintomas relacionados ao diabetes insípido, como poliúria, polidipsia e noctúria. 	<ul style="list-style-type: none"> Uma lesão supraselar cística é sugestiva de craniofaringioma. A presença de calcificação, mais bem observada em uma TC, em até 70% dos pacientes também embasa o diagnóstico.
Meningioma	<ul style="list-style-type: none"> Meningiomas ocorrem mais frequentemente em mulheres, atingindo a intensidade máxima entre 40 e 50 anos de idade. 	<ul style="list-style-type: none"> Um realce denso e homogêneo na RNM e a presença de calcificação na TC embasa o diagnóstico. A presença do sinal da cauda dural é sugestiva deste diagnóstico.
Hipofisite	<ul style="list-style-type: none"> Nove vezes mais comum em mulheres e comumente afetando mulheres jovens no final da gestação ou no período pós-parto. Há uma associação cada vez maior com outros distúrbios autoimunes, como a tireoidite de Hashimoto. 	<ul style="list-style-type: none"> A associação cronológica à gestação ou ao pós-parto e a deficiência de ACTH isolada podem ser pistas para o diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Sarcoidose	<ul style="list-style-type: none"> • Neurossarcoidose é observada em cerca de 5% a 10% dos indivíduos portadores de sarcoidose. É mais comum em afro-americanos e ocorre com mais frequência em adultos entre 25 a 50 anos de idade. • Pode estar associada a graus variados de hipopituitarismo e diabetes insípido. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dentre os achados sugestivos da RNM estão: pedúnculo hipofisário espesso e realce leptomeníngeo. Pacientes devem fazer uma radiografia torácica para procurar evidências de doença sistêmica. O diagnóstico definitivo requer biópsia.
Infecções	<ul style="list-style-type: none"> • A maioria dos pacientes com abscesso hipofisário apresentam sintomas relacionados ao efeito de massa (inclusive cefaleia) que, por vezes, podem ser extremamente debilitantes. • Um tuberculoma hipofisário apresentando-se com uma lesão do sistema nervoso central (SNC) isolada, sem envolvimento sistêmico, é muito raro. 	<ul style="list-style-type: none"> • A diferenciação entre abscesso hipofisário e adenomas não funcionantes é difícil tanto clínica quanto radiologicamente. O abscesso hipofisário pode ser observado à RNM como uma massa selar não captante e de paredes espessas.
Germinoma	<ul style="list-style-type: none"> • Germinomas podem se apresentar na região supresselar e são mais comuns em crianças. Apresentam-se, mais comumente, em conjunto com disfunção hipotalâmica/hipofisária, inclusive o diabetes insípido, desenvolvimento puberal tardio ou puberdade precoce (em crianças). 	<ul style="list-style-type: none"> • Na RNM, os germinomas geralmente aparentam ser isointensos em sequências de T1 e, tipicamente, captam contraste de maneira homogênea com gadolínio, ou, caso haja presença de cistos, heterogênea. A medição de alfafetoproteína (AFP) sérica e beta-hCG no soro e no líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser útil em alguns casos. RNM de toda a coluna é essencial para o estadiamento adequado de germinomas pediátricos, visto que de 10% a 15% dos pacientes apresentarão disseminação leptomeníngea.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hiperplasia hipofisária	<ul style="list-style-type: none"> A hipófise aumentada, secundária à hiperplasia hipofisária, pode ser observada em gestantes, pacientes com hipotireoidismo primário, hipogonadismo primário e mulheres menopausadas. A identificação adequada é importante para prevenir uma cirurgia desnecessária. 	<ul style="list-style-type: none"> A RNM geralmente exibirá uma massa selar aumentada de formato abaulado com captação homogênea de contraste.
Aneurisma vascular	<ul style="list-style-type: none"> Aneurismas suprasselares ou intrasselares das artérias carótidas, ou aneurismas suprasselares das artérias comunicantes anterior e posterior, podem ser clinicamente semelhantes a tumores hipofisários em expansão. Com base em sua localização, eles podem apresentar efeitos de massa (por exemplo, deficit no campo visual e hipopituitarismo). 	<ul style="list-style-type: none"> Aneurismas da região selar podem apresentar intensidades de sinal variadas na RNM, se parcialmente trombosados. A angiografia por RM é usada para confirmar o diagnóstico.
Lesões metastáticas	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente, há uma história conhecida de malignidade, tipicamente cânceres da mama, pulmão e rim. 	<ul style="list-style-type: none"> Os achados da TC e RNM podem ser sugestivos deste diagnóstico em conjunto com erosão óssea, espessamento do pedúnculo hipofisário e massa selar heterogênea. O diabetes insípido é um achado clínico comum em até 70% dos pacientes.[48] O crescimento tumoral rápido em uma RNM de acompanhamento embasa o diagnóstico.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os objetivos da terapia para adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes (ACNF hipofisários) com efeito de massa são: a remoção do tumor o mais completamente possível, a reversão de qualquer deficit visual ou neurológico, a reversão de deficiência hormonal e a preservação da função da hipófise não afetada. A observação isolada é indicada para microadenomas hipofisários clinicamente não funcionantes e macroadenomas sem efeito de massa não contíguos ao quiasma óptico.[\[50\]](#) [\[51\]](#) [\[52\]](#) [\[53\]](#) [\[54\]](#) [\[55\]](#)

Abordagem geral

A terapia é direcionada pelo tamanho do tumor, presença de extensão parassellar incluindo compressão da via óptica e/ou invasão dos seios cavernosos e seio esfenoidal, complicações como apoplexia hipofisária e experiência do neurocirurgião. É preferível que haja cuidados clínicos multidisciplinares envolvendo endocrinologistas, neurorradiologistas, neurocirurgiões e rádio-oncologistas. As opções terapêuticas podem abranger observação isolada, cirurgia com ou sem radioterapia pós-operatória e terapia medicamentosa.

Tratamento para apoplexia hipofisária

A apoplexia hipofisária é uma afecção com potencial risco de vida, pois pode estar associada à insuficiência adrenal aguda.[\[8\]](#) [\[9\]](#) O reconhecimento imediato desta afecção deve ser seguido por administração de corticosteroides parenterais em conjunto com fluidoterapia intravenosa e analgesia parenteral. Caso não seja tratada, ela pode ser fatal. A intervenção cirúrgica, preferencialmente em até 24 a 48 horas do início, é geralmente recomendada para casos com perda de visão progressiva ou neuropatia craniana, para minimizar o risco de deficit neurológico permanente.

Observação

Microadenomas geralmente não apresentam crescimento e, mesmo que apresentem, não costumam comprometer os campos visuais ou causar hipopituitarismo. Em um estudo com 166 pacientes com microadenomas, 17 (10.2%) demonstraram um aumento de 10% no tamanho do tumor (3%-40%) em um período médio de acompanhamento de 4.3 anos. A maioria (80%) permaneceu inalterada, enquanto 10% demonstraram uma redução no tamanho do tumor.[\[56\]](#) Em pacientes com microadenomas hipofisários clinicamente não funcionantes, a ressonância nuclear magnética (RNM) pode ser repetida inicialmente após 1 ano, com estudos por RNM adicionais apenas se o paciente desenvolver sintomas sugestivos de um efeito de massa.

Macroadenomas são propensos ao crescimento: 87 (24%) de 356 macroadenomas aumentaram de tamanho, 45 (13%) diminuíram e 224 (63%) permaneceram inalterados em um período médio de acompanhamento de 4.3 anos.[\[56\]](#) Em pacientes com macroadenomas hipofisários clinicamente não funcionantes, um planejamento adequado seria repetir a RNM a cada 6 meses, passando a uma repetição anual por 5 anos, seguida por nova RNM a cada 2 a 3 anos, se estável. A cirurgia é indicada se houver crescimento do tumor.

Cirurgia transesfenoidal

A cirurgia transesfenoidal é indicada como terapia de primeira linha para:

- Pacientes com apoplexia hipofisária sintomática

- Macroadenomas hipofisários clinicamente não funcionantes contíguos ao quiasma óptico e apresentando efeito de massa, como déficit no campo visual
- Tumores que demonstrem aumento de tamanho progressivo.

A cirurgia poderá ser indicada quando o diagnóstico for incerto, a fim de confirmá-lo. A disponibilidade de um neurocirurgião experiente comprovou-se útil para melhora do desfecho cirúrgico.[57]

A maioria dos adenomas hipofisários é removida por meio de cirurgia transesfenoidal (>90%). Essa cirurgia é realizada por meio de técnicas minimamente invasivas e dispositivos de neuronavegação guiados por computador. A hipófise é abordada por meio de uma incisão submucosa transnasal ou sublabial. A RNM intraoperatória foi recentemente introduzida e pode melhorar os desfechos cirúrgicos. Dados sugerem que a abordagem endoscópica é segura e efetiva.[58] Uma abordagem endoscópica fornece, potencialmente, a visualização aprimorada do campo cirúrgico em comparação com uma abordagem transesfenoidal com base no uso de microscópios. A maioria dos estudos (mas não todos) que comparam a abordagem endoscópica com a microcirúrgica favorece a endoscopia devido à morbidade perioperatória inferior.[59] [60] Uma abordagem endoscópica pode resultar em um melhor desfecho para macroadenomas funcionantes com taxas de complicação semelhantes.[61] No entanto, ainda não foram conduzidos estudos grandes, prospectivos e randomizados para comparar as duas técnicas.

A cirurgia transesfenoidal é um modo bastante efetivo de tratar ACNF hipofisários. Há resolução dos déficits hormonais em 15% a 50% dos pacientes, assim como da hiperprolactinemia em mais de dois terços dos pacientes.[62] A cirurgia pode induzir uma nova deficiência hormonal em 2% a 15% dos pacientes.[62] O diabetes insípido (DI) transitório pode ocorrer em até um terço dos casos, mas o risco de diabetes insípido permanente é de apenas 0.5% a 5%.[62] O risco de mortalidade é de cerca de 0.3% a 0.5%.[62] A recorrência pós-operatória do tumor varia de 12% a 46%.[63] Após a cirurgia transesfenoidal, o déficit no campo visual melhora ou volta ao normal em 51% a 96% dos casos.[64] [65] [66] A melhora da função visual pode inclusive continuar até 1 ano após o tratamento cirúrgico em alguns pacientes.[19] Os dados de estudos sobre a função hipofisária pós-operatória são conflitantes: 5 em 8 estudos (62%) demonstraram uma melhora, enquanto o restante (38%) não demonstrou melhora significativa ou demonstrou piora da função hipofisária após a cirurgia.[19] O eixo do hormônio do crescimento é que tem menor probabilidade de recuperação após a cirurgia transesfenoidal.[67]

Uma avaliação da eficácia da cirurgia é recomendada em cerca de 4 meses subsequentes a esta, período em que as alterações pós-operatórias terão tipicamente desaparecido.[19] Pacientes necessitam de um acompanhamento rigoroso, com repetição de RNM, por causa da presença do risco de recorrência em 6% a 46% dos pacientes.[19] A presença de um tumor residual no pós-operatório na RNM é um preditor independente de recorrência tumoral.[19]

A craniotomia é reservada a tumores com grandes componentes intracranianos, particularmente os que afetam os lobos frontal (abordagem subfrontal) ou temporal (abordagem pterional).

Um estudo observou que o desfecho cirúrgico de ACNF hipofisários assintomáticos foi superior ao de incidentalomas sintomáticos e adenomas sintomáticos não incidentais, usados como controles. Embora o estudo não defenda a remoção cirúrgica de todos os ACNF hipofisários incidentais assintomáticos, dados sugerem que, ao ser indicada, a cirurgia pode proporcionar um desfecho mais favorável em pacientes assintomáticos com ACNF hipofisários. O remanescente tumoral pós-operatório foi positivamente associado à extensão no seio cavernoso e diâmetro tumoral máximo e negativamente associado à apoplexia tumoral e ocorrência incidental.[68]

Radioterapia

A radioterapia é tipicamente usada após a cirurgia na presença de massa tumoral residual significativa, particularmente em tumores invasores do seio cavernoso ou para tratar de uma recorrência. Ela pode ser usada para o controle do crescimento tumoral em candidatos não ideais à cirurgia. A radioterapia pós-operatória parece reduzir a recorrência, apresentando uma taxa geral de recorrência tumoral entre 2% e 36%.^[63] Cerca de 10% de 224 pacientes irradiados após a cirurgia, em comparação com 25% de 428 pacientes não irradiados, apresentaram recorrência tumoral.^[51] Relatórios recentes incorporando o uso de RNM logo após a cirurgia avaliam o impacto da radioterapia pós-operatória em remanescentes tumorais residuais. Dentre os pacientes com tumor remanescente visível na RNM, 23% de 83 indivíduos que receberam radioterapia consistentemente apresentaram crescimento tumoral, em comparação com 41% dos 200 indivíduos que não receberam radioterapia.^[62] Uma ressecção tumoral subtotal e o uso de radioterapia pós-operatória parecem reduzir o risco de recorrência e/ou crescimento tumoral, embora sejam usados, de modo geral, após a cirurgia para tumor residual e para tratar a recorrência.^[69] Uma faixa etária mais nova (<60 anos) pode estar associada a tumores de crescimento mais rápidos em decorrência de um tempo menor de dobra do volume tumoral.^[70]

Há diversas formas de radioterapia que podem ser usadas:

- Radioterapia convencional
- Radiocirurgia estereotáxica
- Radiocirurgia utilizando feixes de prótons.

A radioterapia convencional (conformacional ou de intensidade modulada), usando um acelerador linear, é administrada em doses fracionadas ao longo de 5 a 6 semanas, emitindo 45 a 50 Gy a <2 Gy por fração, em 25 a 30 frações.

Essa técnica pode ser associada a complicações tardias substanciais:

- A incidência de hipopituitarismo é superior a 50%.^[62]
- Há risco 2 vezes maior de acidente vascular cerebral (AVC) e um risco de 3 a 4 vezes maior de tumores cerebrais secundários.
- É possível que haja risco acrescido de disfunção cognitiva tardia, risco de 1.5% de neuropatia óptica induzida por radiação e risco de 0.2% de necrose dos tecidos cerebrais normais.^[71]

O risco de hipopituitarismo depende da dose utilizada. Doses >20 Gy causam deficit detectáveis na função adeno-hipófise, assim como hiperprolactinemia. O tempo até o início do deficit hormonal é mais curto com doses mais altas. Outros fatores de risco para o desenvolvimento de hipopituitarismo incluem um grande volume residual do tumor antes da radiação, ressecção cirúrgica prévia e deficiência hipofisária preexistente.^[72]

Na radiocirurgia estereotáxica, o objetivo é emitir uma alta dose de radiação com um alvo mais bem definido, minimizando os danos aos tecidos próximos. O aspecto cirúrgico se correlaciona com o uso de sistemas de fixação invasivos para imobilizar o paciente. RNMs e tomografias computadorizadas (TCs) são usadas para definir a anatomia do tumor e mapear o campo de radiação. Uma única dose de radiação é emitida, por meio de um acelerador linear (LINAC) ou de diversos feixes de cobalto (Gamma Knife). Na radiocirurgia estereotáxica, doses únicas de 8 a 10 Gy são emitidas para tumores a 5 mm ou mais do aparato óptico para evitar neuropatia óptica. O controle de tumores com radiocirurgia estereotáxica é estimado como resultando em sobrevida livre de progressão de 88% a 96%, em 5

anos.[71] O hipopituitarismo ocorre em 4% a 66% dos pacientes tratados acompanhados por 64 meses em média. Há relatos de neuropatia óptica induzida por radiação e dano por radiação ao nervo craniano.

Uma revisão, incluindo 600 pacientes com ACNF hipofisários que sofreram radiocirurgia, observou uma taxa de controle tumoral de 67% a 97% em pacientes anteriormente irradiados e de 95% a 100% em pacientes não irradiados. A neuropatia craniana ocorreu em <1% dos pacientes. Deficiências hormonais da adeno-hipófise de início recente ocorreram em 8% a 10% dos pacientes após 2 a 3 anos e em 32% a 42% após 5 anos, semelhante ao risco após a radioterapia convencional.[59] Entre 512 pacientes tratados com cirurgia com gamma knife (GKS) que foram acompanhados por uma mediana de 26 meses (intervalo: 1-232 meses), a taxa de controle do tumor foi de 98%, 95%, 91% e 85% 3, 5, 8 e 10 anos após a radiocirurgia.[73] Deficits hormonais de novo ou piorados foram notados em 21% dos pacientes, especialmente nos eixos adrenal e tireoidiano. Neuropatia craniana nova ou progressiva foi observada em 9% dos pacientes, enquanto que a neuropatia óptica nova ou agravada foi observada em 6.6% dos pacientes. O volume pequeno do adenoma e a ausência de extensão supraselar foram significativamente associados a uma sobrevida melhor do tumor livre de progressão.

A eficácia da GKS nos desfechos de adenomas hipofisários não funcionais foi avaliada em uma metanálise que inclui 17 estudos com 925 pacientes.[74] O estudo demonstrou que o volume do tumor estava inversamente relacionado ao desfecho bem-sucedido. A taxa de controle do tumor foi de 99% quando o volume era <2 mL, 95% quando o volume do tumor era de 2 mL a 4 mL e 91% quando o volume do tumor era >4 mL. A taxa de neuropatia óptica e disfunção endócrina induzidas por radiocirurgia foram similares em 1% para volume do tumor <2 mL, 0% e 7% para volume do tumor de 2 mL a 4 mL, e 2% e 22% para volume do tumor >4 mL, respectivamente. A posologia da radiação foi similar entre os 3 grupos. O estudo concluiu que a GKS parece ser mais eficaz no tratamento de tumores com volume <4 mL.

Uma nova técnica cirúrgica, chamada transposição hipofisária ou hipofisopexia, visa reduzir a dose de radiação no tecido hipofisário normal em casos de radioterapia planejada do tumor residual no seio cavernoso. A técnica envolve a colocação de um enxerto de tecido adiposo entre a hipófise normal e o tumor residual no seio cavernoso, antes da radioterapia fracionada conformacional ou da radiocirurgia estereotáxica. Em um estudo, nenhum dos 34 pacientes (inclusive 19 pacientes com ACNF hipofisários) submetidos à hipofisopexia desenvolveu um novo hipopituitarismo após um período médio de acompanhamento de 4 anos.[75] O resultado desse estudo ainda deve ser validado por estudos adicionais de longo prazo.

Tratamento hormonal

ACNF hipofisários podem estar associados ao hipopituitarismo, resultando em insuficiência adrenal central, hipotireoidismo, hipogonadismo e deficiência do hormônio do crescimento. A reposição hormonal pode ser necessária com base na investigação bioquímica e no quadro clínico. Hormônios de reposição incluem o hormônio tireoidiano, glicocorticoides, estrogênio ou androgênio e hormônio do crescimento (somatotropina). Mulheres com útero intacto que recebem doses diárias de estrogênio deverão tomar progesterona para prevenir hiperplasia cística do endométrio e uma possível transformação em câncer.

Um estudo que avaliou o efeito de mortalidade de longo prazo em regimes de reposição de glicocorticoides, com doses baixa, média e alta, em pacientes com ACNF hipofisários e insuficiência adrenal secundária, observou que doses mais altas de reposição de glicocorticoides eram associadas ao aumento da mortalidade geral. O estudo reforça ainda mais a importância de uma terapia de reposição

de glicocorticoides balanceada e adequada em pacientes com ACNF hipofisários e insuficiência do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA).[76]

Terapia medicamentosa

A terapia medicamentosa pode ser utilizada como um tratamento de segunda linha para pacientes com ACNF hipofisários, com doença residual ou recorrente, precedida por terapia inicial com cirurgia transesfenoidal e radioterapia. Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina) têm sido usados em estudos pequenos com resultados mistos.

Os ACNF hipofisários expressam receptores de dopamina e somatropina em suas membranas celulares, e a adição de agonistas dopaminérgicos a culturas de células tumorais de origem gonadotrófica suprime a liberação e a síntese de gonadotrofinas e subunidades alfa.[77] [78] [79] [80] Em comparação com análogos da somatostatina, os agonistas dopaminérgicos são mais efetivos na redução do volume tumoral.[80]

A cabergolina, um agonista potente e específico do receptor D2 de dopamina, pode ser usada no tratamento clínico pós-cirúrgico de tumores residuais. Em um estudo de 9 pacientes com tumores residuais após a cirurgia transesfenoidal, a cabergolina, tomada por 1 ano causou melhora visual significativa e diminuição significativa do tumor em cerca de 80% e 60% dos pacientes, respectivamente.[77] Outro estudo fez a avaliação em 13 pacientes. A redução tumoral superior a 10% foi observada em 7 pacientes (54%), e 2 de 9 (22%) pacientes apresentaram melhora nas anormalidades da visão.[81]

Outro estudo avaliou 10 pacientes com ACNF hipofisários tratados com octreotida e cabergolina por 6 meses. Sete pacientes apresentaram uma diminuição significativa de pelo menos 50% nos níveis de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e subunidades alfa, e 6 deles apresentaram uma redução tumoral significativa de pelo menos 18% e uma média de 30%.[82]

Uma revisão adicional evidenciou que o uso de octreotida, ao longo de uma duração média de 6 meses, estava associado a uma redução tumoral em 5% e a uma melhora no campo visual em 32% dos pacientes.[80] O tratamento com octreotida pode estar associado a uma rápida melhora de sintomas como cefaleia e déficit no campo visual, antes de qualquer alteração significativa no tamanho do tumor. Pensa-se que isto está relacionado a um efeito direto na retina e no nervo óptico.[80]

Um estudo avaliou agonistas dopaminérgicos em pacientes com tumor residual após a cirurgia. Ao longo de um período médio de acompanhamento de 40 meses, a terapia com agonistas dopaminérgicos estabilizou ou diminuiu o crescimento tumoral em 18/20 (90%), quando iniciada imediatamente após a cirurgia, em comparação com a estabilização do crescimento tumoral de 18/47 (38%) dos controles sem a terapia com agonistas dopaminérgicos. O crescimento tumoral estabilizou-se em 8/13 (62%) dos pacientes que receberam agonistas dopaminérgicos e apresentavam evidências de crescimento tumoral durante o acompanhamento. A sobrevida livre de crescimento tumoral foi de 104 meses quando os agonistas dopaminérgicos foram administrados imediatamente após a cirurgia; 44 meses quando os agonistas dopaminérgicos foram administrados mediante evidência de crescimento tumoral durante o acompanhamento; e de 37 meses quando os agonistas dopaminérgicos não foram usados após a cirurgia.[83] Em outro estudo envolvendo 19 pacientes com ACNF hipofisários (11 após a cirurgia na hipófise), o tratamento com cabergolina resultou em uma redução do volume tumoral >25% em 31% dos pacientes, ao longo de um período de acompanhamento de 6 meses.[84]

A terapia medicamentosa constituída de uma combinação de análogos da somatostatina e agonistas dopaminérgicos foi pouco investigada em pacientes com ACNF hipofisários.[80]

Doses altas de cabergolina (>3 mg por dia) foram associadas à valvopatia cardíaca significativa em pacientes com doença de Parkinson.[85] [86] [87] A maioria dos estudos não apresenta evidência de valvopatia cardíaca nas doses mais baixas geralmente usadas para tratar pacientes com prolactinomas.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
apoplexia hipofisária		
■ sem efeito de massa ou deficit neurológico	1a	glicocorticoides ± levotiroxina
	mais	observação
	adjunto	avaliação para a cirurgia transesfenoidal (transnasal ou translabial ou endoscópica) + reposição hormonal contínua
■ com efeito de massa e/ou deficit neurológico	1a	glicocorticoides parenterais
	mais	cirurgia transesfenoidal (transnasal ou translabial ou endoscópica) + reposição hormonal contínua
	adjunto	analgesia parenteral + hidratação por via intravenosa com fluidos
	adjunto	levotiroxina

Em curso		(resumo)
microadenoma		
	1a	observação
macroadenoma sem efeito de massa e não contíguo ao quiasma óptico		
	1a	observação
	adjunto	reposição hormonal
	adjunto	avaliação para a cirurgia transesfenoidal (transnasal ou translabial ou endoscópica)

Em curso		(resumo)
macroadenoma sem efeito de massa, mas contíguo ao quiasma óptico		
	1a	cirurgia transesfenoidal (transnasal ou translabial ou endoscópica)
	adjunto	reposição hormonal
	2a	observação
	adjunto	reposição hormonal
	adjunto	radioterapia
	adjunto	agonistas dopaminérgicos ou análogos da somatostatina
macroadenoma com efeito de massa		
	1a	cirurgia transesfenoidal (transnasal ou translabial ou endoscópica)
	adjunto	reposição hormonal
	adjunto	radioterapia
	adjunto	agonistas dopaminérgicos ou análogos da somatostatina

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

apoplexia hipofisária

- sem efeito de massa ou deficit neurológico

1a

glicocorticoides ± levotiroxina

Opções primárias

» **hidrocortisona**: 100 mg por via intravenosa a cada 8 horas

-ou-

» **dexametasona**: 4 mg por via intravenosa a cada 8 horas

--E/OU--

» **levotiroxina**: 1 micrograma/kg/dia inicialmente, ajustar de acordo com os testes da função tireoidiana

» A apoplexia hipofisária é uma afecção com potencial risco de vida, pois pode estar associada à insuficiência adrenal aguda.[8] [9] O reconhecimento imediato desta afecção deve ser seguido por administração de corticosteroides parenterais em conjunto com fluidoterapia intravenosa e analgesia parenteral. Caso não seja tratada, ela pode ser fatal.

» Se a levotiroxina for necessária, deverá ser iniciada assim que glicocorticoides forem iniciados.

mais

observação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A ressonância nuclear magnética (RNM) deve ser repetida em 6 a 12 meses para avaliar o crescimento tumoral, com intervalos de acompanhamento adicionais com base no tamanho do tumor. Testes do campo visual deverão ser monitorados periodicamente, se o tumor for contíguo ao quiasma óptico. Testes de função da hipófise deverão ser repetidos se o tumor crescer ou se houver evidência clínica sugestiva de hipopituitarismo. Pacientes com macroadenomas precisam de acompanhamento para toda a vida, por causa do risco potencial de crescimento tumoral.

adjunto

avaliação para a cirurgia transesfenoidal (transnasal ou translabial ou

Agudo

endoscópica) + reposição hormonal contínua

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **levotiroxina**: 1 micrograma/kg/dia por via oral inicialmente, ajustar de acordo com os testes da função tireoidiana

--E/OU--

» **hidrocortisona**: 10-20 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

--E/OU--

» **testosterona**: 30 mg por via bucal duas vezes ao dia

-ou-

» **cipionato de testosterona**: 100-200 mg por via intramuscular a cada 1-2 semanas

-ou-

» **testosterona por via tópica**: (1%) 5 g (50 mg de testosterona) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível de testosterona sérica, máximo de 10 g/dia

-ou-

» **testosterona por via transdérmica**: adesivo de 5 mg/dia uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível de testosterona sérica, máximo de 7.5 mg/dia

--E/OU--

» **somatotrofina (recombinante)**: 0.15 a 0.3 mg por via subcutânea uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 0.1 a 0.2 mg/dia a cada 1-2 meses com base na resposta e no nível de IGF-1 sérico

--E/OU--

» **estradiol**: 0.5 a 2 mg por via oral uma vez ao dia por 21 dias de cada ciclo de 28 dias; adesivo de 0.025 a 0.05 mg/dia uma vez por semana

--E/OU--

» **progesterona micronizada**: 200 mg por via oral uma vez ao dia por 12 dias de cada ciclo de 28 dias (se útero intacto)

-ou-

» **medroxiprogesterona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia por 14 dias de cada ciclo de 28 dias (se útero intacto)

» A cirurgia transesfenoidal pode ser considerada para alguns pacientes, com base

Agudo

■ com efeito de massa e/ou deficit neurológico

1a

no tamanho do tumor e na proximidade da via óptica.

» A reposição hormonal contínua envolve glicocorticoides ± levotiroxina ± estrogênio/ androgênio ± hormônio do crescimento. Mulheres com útero intacto que recebem doses diárias de estrogênio deverão tomar progesterona para prevenir hiperplasia cística do endométrio e uma possível transformação em câncer.

glicocorticoides parenterais

Opções primárias

» **dexametasona**: 4 mg por via intravenosa a cada 8 horas

OU

» **hidrocortisona**: 100 mg por via intravenosa a cada 8 horas

» A apoplexia hipofisária é uma afecção com potencial risco de vida, pois pode estar associada à insuficiência adrenal aguda.^[8] ^[9] O reconhecimento imediato desta afecção deve ser seguido por administração de corticosteroides parenterais em conjunto com fluidoterapia intravenosa e analgesia parenteral. Caso não seja tratada, ela pode ser fatal.

mais

cirurgia transesfenoidal (transnasal ou translabial ou endoscópica) + reposição hormonal contínua

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **levotiroxina**: 1 micrograma/kg/dia inicialmente, ajustar de acordo com os testes da função tireoidiana

--E/OU--

» **hidrocortisona**: 10-20 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

--E/OU--

» **testosterona**: 30 mg por via bucal duas vezes ao dia

-ou-

» **cipionato de testosterona**: 100-200 mg por via intramuscular a cada 1-2 semanas

-ou-

» **testosterona por via tópica**: (1%) 5 g (50 mg de testosterona) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, ajustar a dose de acordo com

Agudo

a resposta e o nível de testosterona sérica, máximo de 10 g/dia

-ou-

» **testosterona por via transdérmica**: adesivo de 5 mg/dia uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível de testosterona sérica, máximo de 7.5 mg/dia

--E/OU--

» **somatotrofina (recombinante)**: 0.15 a 0.3 mg por via subcutânea uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 0.1 a 0.2 mg/dia a cada 1-2 meses com base na resposta e no nível de IGF-1 sérico

--E/OU--

» **estradiol**: 0.5 a 2 mg por via oral uma vez ao dia por 21 dias de cada ciclo de 28 dias; adesivo de 0.025 a 0.05 mg/dia uma vez por semana

--E/OU--

» **progesterona micronizada**: 200 mg por via oral uma vez ao dia por 12 dias de cada ciclo de 28 dias (se útero intacto)

-ou-

» **medroxiprogesterona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia por 14 dias de cada ciclo de 28 dias (se útero intacto)

» A intervenção cirúrgica, preferencialmente em até 24 a 48 horas do início, é geralmente recomendada para casos com perda de visão progressiva ou neuropatia craniana, para minimizar o risco de déficit neurológico permanente.

» Terapia com esteroides sexuais e hormônio do crescimento poderá ser iniciada posteriormente se houver indicação clínica.

» A reposição hormonal contínua pode envolver glicocorticoides ± levotiroxina ± estrogênio/ androgênio ± hormônio do crescimento. Mulheres com útero intacto que recebem doses diárias de estrogênio deverão tomar progesterona para prevenir hiperplasia cística do endométrio e uma possível transformação em câncer.

adjunto

analgesia parenteral + hidratação por via intravenosa com fluidos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Neurocirurgiões fornecem controle à dor para pacientes com apoplexia hipofisária com base em suas preferências pessoais.

Agudo

adjunto

» Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à evidência de distúrbio eletrolítico secundário à liberação de arginina-vasopressina (AVP) disfuncional e/ou deficiente.

levotiroxina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **levotiroxina**: 1 micrograma/kg/dia inicialmente, ajustar de acordo com os testes da função tireoidiana

» Reposição hormonal da tireoide deverá ser iniciada se o paciente apresentar níveis de T4 baixos após a terapia com glicocorticoides ter sido iniciada.

Em curso

microadenoma

1a

observação

» Há dados observacionais relevantes de que a evolução natural desses tumores ocorra de tal modo que apenas a observação seja suficiente para seu tratamento.^{[55] [62] [63] [64] [65] [66]} Cerca de 10% dos microadenomas crescem, 6% diminuem de tamanho e 84% permanecem inalterados.^{[56] [62]}

macroadenoma sem efeito de massa e não contíguo ao quiasma óptico

1a

observação

» A observação pode ser adequada a esse grupo de pacientes.^{[55] [62] [63] [64] [65] [66]} O risco de crescimento tumoral deve ser discutido. Cerca de 20% a 50% dos macroadenomas crescem, 11% diminuem de tamanho e o resto permanece inalterado.^{[56] [66] [67]}

adjunto

reposição hormonal

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **levotiroxina**: 1 micrograma/kg/dia por via oral inicialmente, ajustar de acordo com os testes da função tireoidiana

--E/OU--

» **hidrocortisona**: 10-20 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

Em curso

--E/OU--

» **testosterona**: 30 mg por via bucal duas vezes ao dia

-ou-

» **cipionato de testosterona**: 100-200 mg por via intramuscular a cada 1-2 semanas

-ou-

» **testosterona por via tópica**: (1%) 5 g (50 mg de testosterona) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível de testosterona sérica, máximo de 10 g/dia

-ou-

» **testosterona por via transdérmica**: adesivo de 5 mg/dia uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível de testosterona sérica, máximo de 7.5 mg/dia

--E/OU--

» **somatotrofina (recombinante)**: 0.15 a 0.3 mg por via subcutânea uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 0.1 a 0.2 mg/dia a cada 1-2 meses com base na resposta e no nível de IGF-1 sérico

--E/OU--

» **estradiol**: 0.5 a 2 mg por via oral uma vez ao dia por 21 dias de cada ciclo de 28 dias; adesivo de 0.025 a 0.05 mg/dia uma vez por semana

--E/OU--

» **progesterona micronizada**: 200 mg por via oral uma vez ao dia por 12 dias de cada ciclo de 28 dias (se útero intacto)

-ou-

» **medroxiprogesterona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia por 14 dias de cada ciclo de 28 dias (se útero intacto)

» A reposição de levotiroxina, corticosteroides, androgênios, estrogênios e hormônio do crescimento deve ser iniciada com base em investigação bioquímica.

» Mulheres com útero intacto que recebem doses diárias de estrogênio deverão tomar progesterona para prevenir hiperplasia cística do endométrio e uma possível transformação em câncer.

adjunto**avaliação para a cirurgia transesfenoidal (transnasal ou translabial ou endoscópica)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

» O crescimento tumoral é um indicador para a cirurgia, mesmo na ausência de efeito de massa decorrente da invasão do quiasma óptico.

macroadenoma sem efeito de massa, mas contíguo ao quiasma óptico

1a cirurgia transesfenoidal (transnasal ou translabial ou endoscópica)

» A cirurgia é geralmente a primeira linha de tratamento neste grupo de pacientes, devido ao tamanho do tumor e à proximidade ao trato óptico, se não tratado poderá causar déficit do campo visual.

adjunto reposição hormonal

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **levotiroxina**: 1 micrograma/kg/dia inicialmente, ajustar de acordo com os testes da função tireoidiana

--E/OU--

» **hidrocortisona**: 10-20 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

--E/OU--

» **testosterona**: 30 mg por via bucal duas vezes ao dia

-ou-

» **cipionato de testosterona**: 100-200 mg por via intramuscular a cada 1-2 semanas

-ou-

» **testosterona por via tópica**: (1%) 5 g (50 mg de testosterona) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível de testosterona sérica, máximo de 10 g/dia

-ou-

» **testosterona por via transdérmica**: adesivo de 5 mg/dia uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível de testosterona sérica, máximo de 7.5 mg/dia

--E/OU--

» **somatotrofina (recombinante)**: 0.15 a 0.3 mg por via subcutânea uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 0.1 a 0.2 mg/dia a cada 1-2 meses com base na resposta e no nível de IGF-1 sérico

--E/OU--

» **estradiol**: 0.5 a 2 mg por via oral uma vez ao dia por 21 dias de cada ciclo de 28 dias;

Em curso

adesivo de 0.025 a 0.05 mg/dia uma vez por semana

--E/OU--

» **progesterona micronizada**: 200 mg por via oral uma vez ao dia por 12 dias de cada ciclo de 28 dias (se útero intacto)

-ou-

» **medroxiprogesterona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia por 14 dias de cada ciclo de 28 dias (se útero intacto)

» A terapia de reposição de glicocorticoides, levotiroxina, androgênios, estrogênios e hormônio do crescimento deve ser iniciada com base em investigação bioquímica.

» Mulheres com útero intacto que recebem doses diárias de estrogênio deverão tomar progesterona para prevenir hiperplasia cística do endométrio e uma possível transformação em câncer.

2a observação

» Pacientes não dispostos à cirurgia ou com comorbidades significativas podem ser cuidadosamente observados.

adjunto reposição hormonal

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **levotiroxina**: 1 micrograma/kg/dia por via oral inicialmente, ajustar de acordo com os testes da função tireoidiana

--E/OU--

» **hidrocortisona**: 10-20 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

--E/OU--

» **testosterona**: 30 mg por via bucal duas vezes ao dia

-ou-

» **cipionato de testosterona**: 100-200 mg por via intramuscular a cada 1-2 semanas

-ou-

» **testosterona por via tópica**: (1%) 5 g (50 mg de testosterona) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível de testosterona sérica, máximo de 10 g/dia

-ou-

» **testosterona por via transdérmica**: adesivo de 5 mg/dia uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta e o

Em curso

nível de testosterona sérica, máximo de 7.5 mg/dia

--E/OU--

» **somatotrofina (recombinante)**: 0.15 a 0.3 mg por via subcutânea uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 0.1 a 0.2 mg/dia a cada 1-2 meses com base na resposta e no nível de IGF-1 sérico

--E/OU--

» **estradiol**: 0.5 a 2 mg por via oral uma vez ao dia por 21 dias de cada ciclo de 28 dias; adesivo de 0.025 a 0.05 mg/dia uma vez por semana

--E/OU--

» **progesterona micronizada**: 200 mg por via oral uma vez ao dia por 12 dias de cada ciclo de 28 dias (se útero intacto)

-ou-

» **medroxiprogesterona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia por 14 dias de cada ciclo de 28 dias (se útero intacto)

» A terapia de reposição de glicocorticoides, levotiroxina, androgênios, estrogênios e hormônio do crescimento deve ser iniciada com base em investigação bioquímica.

» Mulheres com útero intacto que recebem doses diárias de estrogênio deverão tomar progesterona para prevenir hiperplasia cística do endométrio e uma possível transformação em câncer.

adjunto radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia, preferencialmente via Gamma Knife estereotáxica, pode ser indicada caso haja tumor residual significativo após a cirurgia, ou com o primeiro sinal de recorrência após uma remoção bem-sucedida do tumor.

» Inclusive Gamma Knife, acelerador linear de partículas (LINAC) ou feixe de prótons se houver tumor residual após a cirurgia.

adjunto agonistas dopaminérgicos ou análogos da somatostatina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **bromocriptina**: 1.25 a 2.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em

Em curso

incrementos de 2.5 mg/dia a cada 2-7 dias de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia

OU

» **cabergolina**: 0.5 a 1 mg por via oral duas vezes por semana

OU

» **octreotida**: 50 microgramas por via subcutânea três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta para 100-200 microgramas três vezes ao dia

» Agonistas dopaminérgicos podem ser considerados para pacientes com tumor residual significativo ou recorrência, caso a cirurgia e a radioterapia não tenham atingido o controle do tumor.

» Doses altas de cabergolina (>3 mg por dia) foram associadas à valvopatia cardíaca significativa em pacientes com doença de Parkinson.[85] [86] [87] A maioria dos estudos não apresenta evidência de valvopatia cardíaca nas doses mais baixas geralmente usadas para tratar pacientes com prolactinomas.

» Uma revisão adicional evidenciou que o uso de octreotida, um análogo da somatostatina, com uma duração média de 6 meses, estava associado a uma redução tumoral em 5% e a uma melhora no campo visual em 32% dos pacientes.[80] O tratamento com octreotida pode estar associado a uma rápida melhora de sintomas como cefaleia e deficit no campo visual, antes de qualquer alteração significativa no tamanho do tumor. Pensa-se que isto está relacionado a um efeito direto na retina e no nervo óptico.[80]

» Em comparação com análogos da somatostatina, os agonistas dopaminérgicos são mais efetivos na redução do volume tumoral.[80]

macroadenoma com efeito de massa

1a

cirurgia transesfenoidal (transnasal ou translabial ou endoscópica)

» A cirurgia transesfenoidal é a terapia de primeira linha. A abordagem transcraniana pode ser indicada para tumores grandes com componentes supraselares significativos.

adjunto

reposição hormonal

Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **levotiroxina**: 1 micrograma/kg/dia inicialmente, ajustar de acordo com os testes da função tireoidiana

--E/OU--

» **hidrocortisona**: 10-20 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

--E/OU--

» **testosterona**: 30 mg por via bucal duas vezes ao dia

-ou-

» **cipionato de testosterona**: 100-200 mg por via intramuscular a cada 1-2 semanas

-ou-

» **testosterona por via tópica**: (1%) 5 g (50 mg de testosterona) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível de testosterona sérica, máximo de 10 g/dia

-ou-

» **testosterona por via transdérmica**: adesivo de 5 mg/dia uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível de testosterona sérica, máximo de 7.5 mg/dia

--E/OU--

» **somatotrofina (recombinante)**: 0.15 a 0.3 mg por via subcutânea uma vez ao dia, aumentar em incrementos de 0.1 a 0.2 mg/dia a cada 1-2 meses com base na resposta e no nível de IGF-1 sérico

--E/OU--

» **estradiol**: 0.5 a 2 mg por via oral uma vez ao dia por 21 dias de cada ciclo de 28 dias; adesivo de 0.025 a 0.05 mg/dia uma vez por semana

--E/OU--

» **progesterona micronizada**: 200 mg por via oral uma vez ao dia por 12 dias de cada ciclo de 28 dias (se útero intacto)

-ou-

» **medroxiprogesterona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia por 14 dias de cada ciclo de 28 dias (se útero intacto)

» A terapia de reposição de glicocorticoides, levotiroxina, androgênios, estrogênios e hormônio do crescimento deve ser iniciada com base em investigação bioquímica.

Em curso

» Mulheres com útero intacto que recebem doses diárias de estrogênio deverão tomar progesterona para prevenir hiperplasia cística do endométrio e uma possível transformação em câncer.

adjunto radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia, preferencialmente via Gamma Knife estereotáxica, pode ser indicada caso haja tumor residual significativo após a cirurgia, ou com o primeiro sinal de recorrência após uma remoção bem-sucedida do tumor. Se houver tumor residual após a cirurgia, inclui Gamma Knife, LINAC ou feixe de prótons.

adjunto agonistas dopaminérgicos ou análogos da somatostatina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **bromocriptina**: 1.25 a 2.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 2.5 mg/dia a cada 2-7 dias de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia

OU

» **cabergolina**: 0.5 a 1 mg por via oral duas vezes por semana

OU

» **octreotida**: 50 microgramas por via subcutânea três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta para 100-200 microgramas três vezes ao dia

» Agonistas dopaminérgicos podem ser considerados para pacientes com tumor residual significativo ou recorrência, caso a cirurgia e a radioterapia não tenham atingido o controle do tumor.

» Doses altas de cabergolina (>3 mg por dia) foram associadas à valvopatia cardíaca significativa em pacientes com doença de Parkinson.[85] [86] [87] A maioria dos estudos não apresenta evidência de valvopatia cardíaca nas doses mais baixas geralmente usadas para tratar pacientes com prolactinomas.

Em curso

- » Uma revisão adicional evidenciou que o uso de octreotida, um análogo da somatostatina, com uma duração média de 6 meses, estava associado a uma redução tumoral em 5% e a uma melhora no campo visual em 32% dos pacientes.[80] O tratamento com octreotida pode estar associado a uma rápida melhora de sintomas como cefaleia e déficit no campo visual, antes de qualquer alteração significativa no tamanho do tumor. Pensa-se que isto está relacionado a um efeito direto na retina e no nervo óptico.[80]
- » Em comparação com análogos da somatostatina, os agonistas dopaminérgicos são mais efetivos na redução do volume tumoral.[80]

Novidades

Temozolomida

A temozolomida, um agente alquilante de segunda geração da classe da imidazotetrazina, pode ser considerada em pacientes com adenomas hipofisários agressivos. Em comparação com prolactinomas (73%) e tumores secretores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH; 60%), os adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes (ACNF hipofisários) exibem uma taxa de resposta menor (40%). Uma resposta positiva costuma ser evidente nos 3 primeiros meses de terapia, podendo ser dramática e sustentada. Baixos níveis de uma proteína reparadora de ácido desoxirribonucleico (DNA), O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT), foram sugeridos como um biomarcador para prever a resposta à temozolomida em tumores hipofisários. A imuno-histoquímica da MGMT, mas não sua análise de metilação, exibe resultados promissores como uma ferramenta preditiva da resposta tumoral à temozolomida.^[88]

Recomendações

Monitoramento

O acompanhamento apropriado para pacientes com adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes (ACNF hipofisários) após a cirurgia transesfenoidal é controverso, sem recomendações ou diretrizes baseadas em evidências. Pacientes com evidência de tumor residual após a cirurgia devem ter um acompanhamento mais cuidadoso. Uma metanálise coletou dados de 19 estudos de pacientes com ACNF hipofisários após a cirurgia, seguida por uma duração média de 5.7 anos: a taxa de recorrência foi de 12% em indivíduos que não apresentaram evidências de tumor residual e de 46% em pacientes com doença residual após a cirurgia.[98]

A recomendação dos autores para pacientes com microadenomas hipofisários, especialmente com tumores com dimensões <6 mm, é obter uma ressonância nuclear magnética (RNM) de acompanhamento em 1 ano, sem exames de imagem de rotina adicionais se o tumor estiver estável, a menos que o paciente desenvolva sinais ou sintomas subsequentes sugestivos de efeito de massa.[56] A Endocrine Society recomenda a repetição da RNM em 1 ano e, subsequentemente, a cada 1 a 2 anos por cerca de 3 anos, reduzindo gradualmente a frequência de exames de imagem se o tamanho do tumor permanecer estável.[99]

Pacientes com macroadenomas hipofisários não funcionantes devem ser acompanhados por toda a vida. Pode haver risco acrescido de morte, especialmente secundário à doença cardiovascular.[7]

Espera-se que o risco de crescimento tumoral em macroadenomas hipofisários seja maior pelo fato de o tumor já ter demonstrado propensão a crescer. Não há consenso, mas uma abordagem pragmática é obter uma RNM de acompanhamento aos 6 meses e, então, anualmente por 5 anos.[56] Isso poderá ser seguido por um exame de imagem a cada 2 a 3 anos, se o tumor hipofisário estiver estável. Essa recomendação está alinhada à da Endocrine Society.[99] Alguns desses pacientes podem necessitar de intervenção cirúrgica e necessitarão de acompanhamento cuidadoso com RNM repetidas por causa do risco elevado de recorrência.

Em um estudo com 50 pacientes com ACNFs e acompanhamento médio de 8 anos, todos os pacientes com índice de marcação Ki-67 >2.2% apresentaram crescimento do tumor, o que sugere que eles podem precisar de intervalos mais curtos para a RNM de acompanhamento e/ou terapia adjuvante precoce.[100]

Instruções ao paciente

Pacientes com adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes, em observação ou tratados cirurgicamente, devem ser integralmente informados de sua condição e história natural.

Pacientes com hipopituitarismo devem usar um bracelete MedicAlert®, com diagnósticos e tratamentos nele inscritos.

Devem ser orientados a aumentarem a ingestão de glicocorticoides em caso de indisposição. [NIH Clinical Center: managing adrenal insufficiency]

Pacientes e suas famílias devem ser orientados a buscarem imediatamente cuidados médicos caso apresentem sinais e sintomas associados com a apoplexia hipofisária.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
rinorreia líquórica	curto prazo	baixa
Ocorre em cerca de 2% dos pacientes após cirurgia transesfenoidal e requer procedimentos cirúrgicos para corrigir o defeito. [96]		
meningite	curto prazo	baixa
Ocorre em menos de 1% dos pacientes após cirurgia transesfenoidal. [96]		
mortalidade cirúrgica	curto prazo	baixa
Mortalidade ocorre em 0.3% a 0.5%, geralmente com tumores grandes que requerem craniotomia. [62]		
diabetes insípido (DI)	curto prazo	baixa
DI transitório é observado em até um terço dos pacientes após a cirurgia transesfenoidal, mas o DI permanente ocorre em 0.5% a 5%. [62]		
hipopituitarismo	longo prazo	baixa
<p>Pacientes com hipopituitarismo precisam ser diagnosticados precocemente e tratados apropriadamente com reposição hormonal. Cerca de 2% a 15% dos pacientes podem necessitar de reposição hormonal adicional.[62]</p> <p>A maioria dos pacientes desenvolve certo grau de hipopituitarismo induzido por radiação ao longo dos anos.[62]</p> <p>Podem haver complicações adicionais relacionadas ao hipopituitarismo (por exemplo, doença cardiovascular).</p>		
deficits neurológicos	longo prazo	baixa
Novos deficits neurológicos ocorrem em cerca de 3% dos pacientes e são causa de morbidade significativa. [96]		
neuropatia óptica induzida por radiação	longo prazo	baixa
Extremamente rara com a radioterapia convencional. Descrita em poucos casos de radiocirurgia com Gamma Knife. Pode ser relativamente mais comum em cirurgia com acelerador linear (LINAC). [97]		
malignidades secundárias induzidas por radiação	longo prazo	baixa
Os pacientes precisam ser cuidadosamente acompanhados com exames de imagem, preferencialmente ressonância nuclear magnética (RNM).		

Prognóstico

Pacientes com adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes (ACNF hipofisários) geralmente apresentam um bom prognóstico. A sobrevida livre de progressão de 10 anos do adenoma hipofisário é de 80% a 94%.^[69] Microadenomas apresentam resultados positivos quando sob observação. O risco de crescimento tumoral em pacientes com microadenomas hipofisários é pequeno — cerca de 0% a 14% ao longo de um período médio de acompanhamento de 1.8 a 6.7 anos. Esses tumores são geralmente benignos e de crescimento lento. Macroadenomas são propensos ao crescimento e, mesmo quando diagnosticados em pacientes assintomáticos, necessitam de monitoramento cuidadoso. Em uma metanálise de pacientes com incidentalomas hipofisários e adenomas hipofisários não funcionantes, a taxa de crescimento tumoral foi mais alta em macroadenomas, a 12.5 por 100 pessoas-anos, em comparação com 3.3 por 100 pessoas-anos em microadenomas e 0.05 por 100 pessoas-anos em indivíduos com lesões císticas.^[41]

Em um estudo retrospectivo, uma maior taxa de recuperação de hipopituitarismo foi relatada em pacientes <45 anos de idade, em comparação com pacientes nas faixas etárias de 45 a 64 anos e 65 anos de idade ou mais.^[89] Em outro estudo, um desfecho hormonal mais favorável foi relatado em mulheres na pré-menopausa em comparação com mulheres menopausadas e homens.^[90]

Pacientes com hipopituitarismo precisam ser diagnosticados precocemente e tratados apropriadamente com reposição hormonal. Um risco mais alto de síndrome metabólica, especialmente dislipidemia, foi relatado em pacientes com ACNFs em comparação com a população geral, o que foi explicado apenas parcialmente pela presença de hipopituitarismo ou terapia de reposição hormonal.^[91] Pacientes com ACNF podem apresentar aumento do risco de morte, especialmente secundário à doença cardiovascular.^[7]

Sequelas de longo prazo decorrentes de radioterapia são um fator preocupante, particularmente o hipopituitarismo, observado em cerca de 50% dos pacientes após 10 anos.^[71] Outros efeitos colaterais raros incluem: neuropatia óptica, acidentes vasculares cerebrais, necrose do cérebro e malignidade secundárias.^[71] Os pacientes precisam ser cuidadosamente acompanhados com exames de imagem, preferencialmente ressonância nuclear magnética (RNM).

Pacientes com adenomas hipofisários apresentaram uma qualidade de vida (QdV) pior antes e após a cirurgia da hipófise em comparação com indivíduos sem adenomas hipofisários, embora alguns não concordem com esta observação.^{[18] [92] [93] [94]} Um estudo relatou achados sobre a QdV de 193 indivíduos com ACNF hipofisários. Os pacientes foram avaliados por meio de 3 questionários validados de QdV relacionada à saúde. Em comparação com controles saudáveis no Reino Unido, pacientes com ACNF hipofisários tinham uma QdV e uma percepção subjetiva de saúde não significativamente comprometida. Em análises multivariadas de subgrupos, os seguintes fatores foram associados com pontuações significativamente comprometidas nos questionários de QdV: idade, sexo feminino, hipogonadismo não tratado, recorrência do tumor e a presença de déficit do campo visual.^[95]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

UK guidelines for the use of thyroid function tests

Publicado por: Association for Clinical Biochemistry; British Thyroid Association; British Thyroid Foundation

Última publicação em:
2006

América do Norte

Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society clinical practice guideline

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2011

Diretrizes de tratamento

Internacional

Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas

Publicado por: Pituitary Society

Última publicação em:
2006

Stereotactic radiosurgery for patients with pituitary adenomas

Publicado por: International RadioSurgery Association

Última publicação em:
2004

América do Norte

Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society clinical practice guideline

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2011

Recursos online

1. [NIH Clinical Center: managing adrenal insufficiency](#) (*external link*)

Artigos principais

- Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol.* 2004 Dec;29(4):241-75.
- Sibal L, Ball SG, Connolly V, et al. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary.* 2004;7(3):157-63.
- Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA, et al. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3717-26.
- Shomali ME, Katznelson L. Medical therapy of gonadotropin-producing and nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2002;5(2):89-98.
- Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007 Feb;156(2):217-24.
- Karavitaki N, Collison K, Halliday J, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Dec;67(6):938-43.
- Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Mar;37(1):151-71.
- Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May;91(5):1796-1801.
- Mortini P, Losa M, Barzaghi R, et al. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery.* 2005 Jun;56(6):1222-33.
- Brada M, Jankowska P. Radiotherapy for pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Mar;37(1):263-75.
- Pivonello R, Matrone C, Filippella M, et al. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1674-83.

Referências

1. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, et al. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro Oncol.* 1999 Jan;1(1):14-25. [Texto completo](#)
2. Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999 Mar;28(1):81-117.

3. Ironside JW. Best Practice No 172: pituitary gland pathology. *J Clin Pathol*. 2003 Aug;56(8):561-8. [Texto completo](#)
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al, eds. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon, France: IARC Press; 2016.
5. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al, eds. World Health Organization classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2017:39-40.
6. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer*. 2001 Dec;8(4):287-305. [Texto completo](#)
7. Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol*. 2004 Dec;29(4):241-75.
8. Verrees M, Arafah BM, Selman WR. Pituitary tumor apoplexy: characteristics, treatment, and outcomes. *Neurosurg Focus*. 2004 Apr 15;16(4):E6.
9. Sibal L, Ball SG, Connolly V, et al. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary*. 2004;7(3):157-63.
10. Heseltine D, White MC, Kendall-Taylor P, et al. Testicular enlargement and elevated serum inhibin concentrations occur in patients with pituitary macroadenomas secreting follicle stimulating hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989 Oct;31(4):411-23.
11. Cooper O, Geller JL, Melmed S. Ovarian hyperstimulation syndrome caused by an FSH-secreting pituitary adenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Apr;4(4):234-8.
12. Djerassi A, Coutifaris C, West VA, et al. Gonadotroph adenoma in a premenopausal woman secreting follicle-stimulating hormone and causing ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Feb;80(2):591-4.
13. Snyder PJ, Sterling FH. Hypersecretion of LH and FSH by a pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976 Mar;42(3):544-50.
14. Davis JR, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumours. *Reproduction*. 2001 Mar;121(3):363-71. [Texto completo](#)
15. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;91(12):4769-75.
16. Monson JP. The epidemiology of endocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2000 Mar;7(1):29-36.
17. Faglia G. Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenomas. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993 Jul;129 Suppl 1:1-5.
18. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P, et al. Nonfunctioning pituitary adenoma: incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function. *Pituitary*. 2007;10(1):67-73.

19. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA, et al. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3717-26.
20. Billestrup N, Swanson LW, Vale W. Growth hormone-releasing factor stimulates proliferation of somatotrophs in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986 Sep;83(18):6854-7. [Texto completo](#)
21. Herman V, Fagin J, Gonsky R, et al. Clonal origin of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Dec;71(6):1427-33.
22. Alexander JM, Biller BM, Bikkal H, et al. Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J Clin Invest.* 1990 Jul;86(1):336-40. [Texto completo](#)
23. Shimon I, Melmed S. Genetic basis of endocrine disease: pituitary tumor pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jun;82(6):1675-81. [Texto completo](#)
24. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999 Mar;28(1):1-12.
25. Simpson DJ, Bicknell JE, McNicol AM, et al. Hypermethylation of the p16/CDKN2A/MTS1 gene and loss of protein expression is associated with nonfunctional pituitary adenomas but not somatotrophinomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 1999 Apr;24(4):328-36.
26. Ruebel KH, Jin L, Zhang S, et al. Inactivation of the p16 gene in human pituitary nonfunctioning tumors by hypermethylation is more common in null cell adenomas. *Endocr Pathol.* 2001 Fall;12(3):281-9.
27. Occhi G, Albiger N, Berlocchi S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in the human pituitary gland: expression and splicing pattern in adenomas versus normal pituitary. *J Neuroendocrinol.* 2007 Jul;19(7):552-9.
28. Emery MN, Leontiou C, Bonner SE, et al. PPAR-gamma expression in pituitary tumours and the functional activity of the glitazones: evidence that any anti-proliferative effect of the glitazones is independent of the PPAR-gamma receptor. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Sep;65(3):389-95.
29. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. PPAR-gamma receptor ligands: novel therapy for pituitary adenomas. *J Clin Invest.* 2003 May;111(9):1381-8. [Texto completo](#)
30. European Medicines Agency. Questions and answers on the suspension of rosiglitazone-containing medicines (Avandia, Avandamet and Avaglim). Sep 2010 [internet publication]. [Texto completo](#)
31. Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, et al. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):761-7.
32. McCabe CJ, Khaira JS, Boelaert K, et al. Expression of pituitary tumour transforming gene (PTTG) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in human pituitary adenomas: relationships to clinical tumour behaviour. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Feb;58(2):141-50.
33. Levy A. Molecular and trophic mechanisms of tumorigenesis. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2008 Mar;37(1):23-50.

34. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep;91(9):3316-23.
35. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2007 Oct;157(4):371-82. [Texto completo](#)
36. Katznelson L, Alexander JM, Klibanski A. Clinical review 45: Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 May;76(5):1089-94.
37. Shomali ME, Katznelson L. Medical therapy of gonadotropin-producing and nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2002;5(2):89-98.
38. Young WF Jr, Scheithauer BW, Kovacs KT, et al. Gonadotroph adenoma of the pituitary gland: a clinicopathologic analysis of 100 cases. *Mayo Clin Proc*. 1996 Jul;71(7):649-56.
39. Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, et al. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Aug;51(2):181-8.
40. Nielsen EH, Lindholm J, Bjerre P, et al. Frequent occurrence of pituitary apoplexy in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar;64(3):319-22.
41. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):905-12.
42. Biller BM, Samuels MH, Zagar A, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87(5):2067-79.
43. Yuen KC, Biller BM, Molitch ME, et al. Clinical review: Is lack of recombinant growth hormone (GH)-releasing hormone in the United States a setback or time to consider glucagon testing for adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Aug;94(8):2702-7.
44. Gordon DL, Emanuele MA. Hot flashes in patients with hypogonadism and low serum gonadotropin levels. *Endocr Pract*. 2003 Mar-Apr;9(2):119-23.
45. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, et al. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci*. 2010 Jun;339(6):525-31.
46. Pineyro MM, Makdissi A, Faiman C, et al. Poor correlation of serum alpha-subunit concentration and magnetic resonance imaging following pituitary surgery in patients with nonfunctional pituitary macroadenomas. *Endocr Pract*. 2008 May-Jun;14(4):452-7.
47. Fleseriu M, Lee M, Pineyro MM, et al. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect'. *J Neurooncol*. 2006 Aug;79(1):41-3.
48. Gopan T, Toms SA, Prayson RA, et al. Symptomatic pituitary metastases from renal cell carcinoma. *Pituitary*. 2007;10(3):251-9.

49. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec;86(12):5658-71.
50. Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007 Feb;156(2):217-24.
51. Feldkamp J, Santen R, Harms E, et al. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas - results of a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Jul;51(1):109-13.
52. Reincke M, Allolio B, Saeger W, et al. The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA.* 1990 May 23-30;263(20):2772-6.
53. Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med.* 1995 Jan 23;155(2):181-3.
54. Nishizawa S, Ohta S, Yokoyama T, et al. Therapeutic strategy for incidentally found pituitary tumors ("pituitary incidentalomas"). *Neurosurgery.* 1998 Dec;43(6):1344-8.
55. Karavitaki N, Collison K, Halliday J, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Dec;67(6):938-43.
56. Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb;26(1):47-68.
57. Gittoes NJ, Sheppard MC, Johnson AP, et al. Outcome of surgery for acromegaly - the experience of a dedicated pituitary surgeon. *QJM.* 1999 Dec;92(12):741-5. [Texto completo](#)
58. Tabaei A, Anand VK, Barron Y, et al. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2009 Sep;111(3):545-54.
59. Pereira AM, Biermasz NR. Treatment of nonfunctioning pituitary adenomas: what were the contributions of the last 10 years? A critical view. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012 Apr;73(2):111-16.
60. DeKlotz TR, Chia SH, Lu W, et al. Meta-analysis of endoscopic versus sublabial pituitary surgery. *Laryngoscope.* 2012 Mar;122(3):511-18.
61. Dorward NL. Endocrine outcomes in endoscopic pituitary surgery: a literature review. *Acta Neurochir (Wien).* 2010 Aug;152(8):1275-9.
62. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Mar;37(1):151-71.
63. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May;91(5):1796-1801.
64. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K, et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *J Neurosurg.* 2006 Jun;104(6):884-91.

65. Mortini P, Losa M, Barzaghi R, et al. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery*. 2005 Jun;56(6):1222-33.
66. Marazuela M, Astigarraga B, Vicente A, et al. Recovery of visual and endocrine function following transsphenoidal surgery of large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest*. 1994 Oct;17(9):703-7.
67. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Jun;62(6):1173-9.
68. Losa M, Donofrio CA, Barzaghi R, et al. Presentation and surgical results of incidentally discovered non-functioning pituitary adenomas: evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 21;169(6):735-42.
69. Park P, Chandler WF, Barkan AL, et al. The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgery*. 2004 Jul;55(1):100-06.
70. Tanaka Y, Hongo K, Tada T, et al. Growth pattern and rate in residual nonfunctioning pituitary adenomas: correlations among tumor volume doubling time, patient age, and MIB-1 index. *J Neurosurg*. 2003 Feb;98(2):359-65.
71. Brada M, Jankowska P. Radiotherapy for pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Mar;37(1):263-75.
72. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1992-2003.
73. Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, et al. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study. *J Neurosurg*. 2013 Aug;119(2):446-56. [Texto completo](#)
74. Chen Y, Li ZF, Zhang FX, et al. Gamma knife surgery for patients with volumetric classification of nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013 Sep 14;169(4):487-95. [Texto completo](#)
75. Taussky P, Kalra R, Coppens J, et al. Endocrinological outcome after pituitary transposition (hypophysopexy) and adjuvant radiotherapy for tumors involving the cavernous sinus. *J Neurosurg*. 2011 Jul;115(1):55-62.
76. Zueger T, Kirchner P, Herren C, et al. Glucocorticoid replacement and mortality in patients with nonfunctioning pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):E1938-42.
77. Pivonello R, Matrone C, Filippella M, et al. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1674-83.
78. Bevan JS, Burke CW. Non-functioning pituitary adenomas do not regress during bromocriptine therapy but possess membrane-bound dopamine receptors which bind bromocriptine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986 Nov;25(5):561-72.

79. Kwekkeboom DJ, Hofland LJ, van Koetsveld PM, et al. Bromocriptine increasingly suppresses the in vitro gonadotropin and alpha-subunit release from pituitary adenomas during long term culture. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Sep;71(3):718-24.
80. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, et al. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer.* 2008 Dec;15(4):905-15. [Texto completo](#)
81. Lohmann T, Trantakis C, Biesold M, et al. Minor tumour shrinkage in nonfunctioning pituitary adenomas by long-term treatment with the dopamine agonist cabergoline. *Pituitary.* 2001 Aug;4(3):173-8.
82. Andersen M, Bjerre P, Schrøder HD, et al. In vivo secretory potential and the effect of combination therapy with octreotide and cabergoline in patients with clinically non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Jan;54(1):23-30.
83. Greenman Y, Tordjman K, Osher E, et al. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jul;63(1):39-44.
84. Garcia EC, Naves LA, Silva AO, et al. Short-term treatment with cabergoline can lead to tumor shrinkage in patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2013 Jun;16(2):189-94.
85. Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007 Jan 4;356(1):29-38. [Texto completo](#)
86. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2007 Jan 4;356(1):39-46. [Texto completo](#)
87. Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2007 Sep;6(9):826-9.
88. McCormack AI, Wass JA, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. *Eur J Clin Invest.* 2011 Oct;41(10):1133-48.
89. Robenshtok E, Benbassat CA, Hirsch D, et al. Clinical course and outcome of non-functioning pituitary adenomas in the elderly compared with younger age groups. *Endocr Pract.* 2014 Feb;20(2):159-64.
90. Caputo C, Sutherland T, Farish S, et al. Gender differences in presentation and outcome of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Apr;78(4):564-70.
91. Joustra SD, Claessen KM, Dekkers OM, et al. High prevalence of metabolic syndrome features in patients previously treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *PLoS One.* 2014 Mar 7;9(3):e90602. [Texto completo](#)
92. Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML. Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary.* 2003 Sep;6(2):81-7.
93. Dekkers OM, van der Klaauw AA, Pereira AM, et al. Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;91(9):3364-9.

94. Soto-Ares G, Cortet-Rudelli C, Assaker R, et al. MRI protocol technique in the optimal therapeutic strategy of non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2002 Feb;146(2):179-86.
95. Capatina C, Christodoulides C, Fernandez A, et al. Current treatment protocols can offer a normal or near-normal quality of life in the majority of patients with non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jan;78(1):86-93.
96. Laws ER Jr, Thapar K. Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Mar;28(1):119-31.
97. Jackson IM, Noren G. Role of gamma knife therapy in the management of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Mar;28(1):133-42.
98. Chen Y, Wang CD, Su ZP, et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology*. 2012;96(4):333-42.
99. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:894-904.
100. Šteňo A, Bocko J, Rychlý B, et al. Nonfunctioning pituitary adenomas: association of Ki-67 and HMGA-1 labeling indices with residual tumor growth. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014 Mar;156(3):451-61.

Imagens

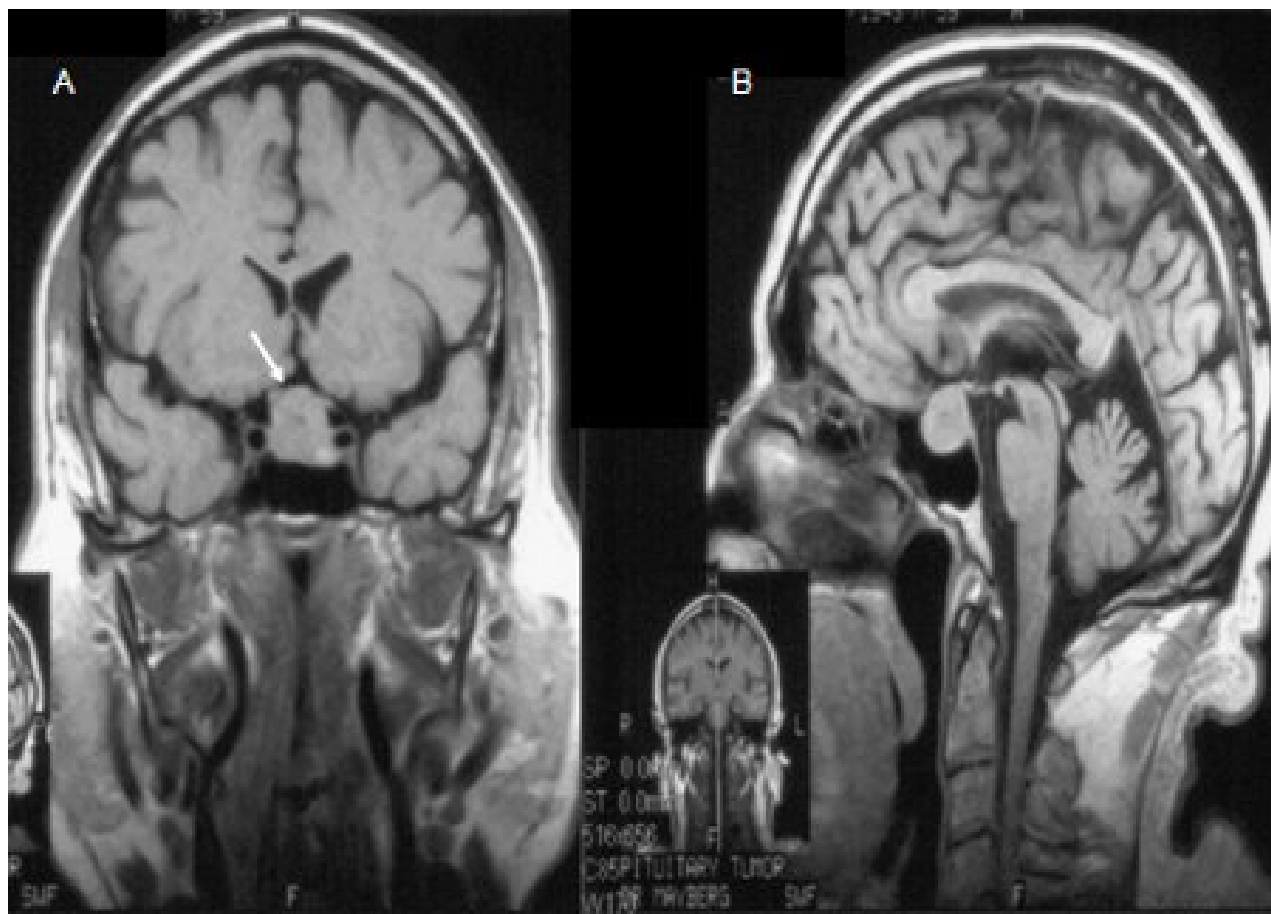


Figura 1: Ressonância magnética (RM) pré-contraste coronal (A) e sagital (B) de um paciente com macroadenoma hipofisário (seta, A). A massa hipofisária se estende em direção ao quiasma óptico com certo efeito de pressão

Do acervo de Dr. Amir Hamrahian

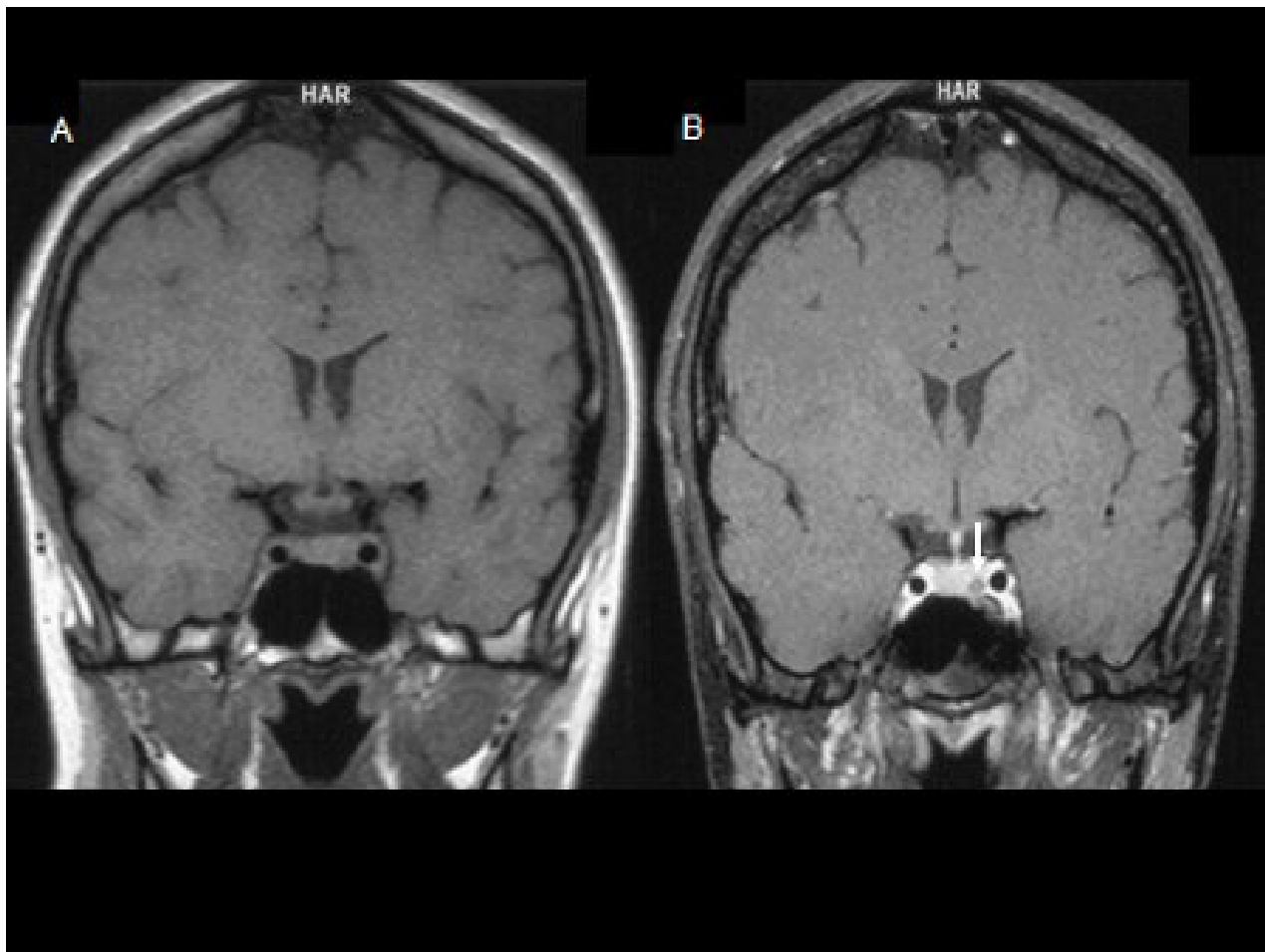


Figura 2: Ressonância magnética (RM) coronal antes (A) e após (B) injeção de contraste em um paciente com um microadenoma hipofisário pequeno. A lesão hipofisária é realçada menos que a hipófise normal após o contraste por gadolínio; aparenta ser hipodensa quando comparada à hipófise normal (seta, B)

Do acervo de Dr. Amir Hamrahian

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Gabriel Zada, MD, MS

Assistant Professor of Neurosurgery
Otolaryngology and Internal Medicine, Co-Director, USC Pituitary Center, Co-Director, USC Radiosurgery Center, Director, USC Endoscopic Skull Base Surgery Program, Keck Medicine of USC, University of Southern California, Los Angeles, CA
DIVULGAÇÕES: GZ declares that he has no competing interests.

John Carmichael, MD

Associate Professor of Clinical Medicine
Co-director, USC Pituitary Center, Keck Medicine at USC, University of Southern California, Los Angeles, CA
DIVULGAÇÕES: JC declares that he is a paid member of the advisory boards at Pfizer and Chiasma, and he has received speaker honorarium from Novartis. JC also holds unpaid positions on the editorial board of Pituitary and is a Senior Editor for Endocrine, Diabetes, and Metabolism Case Reports. JC is also a Principal Investigator in the research he undertakes and which is funded by: Novo Nordisk, Chiasma, Novartis, and Pfizer.

// Reconhecimentos:

Dr Gabriel Zada and Dr John Carmichael would like to gratefully acknowledge Dr Israel Orija and Dr Amir H. Hamrahian, previous contributors to this monograph. IO and AH declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Andrew James, BSc, MB BCH, MD, MRCP, FRCP

Consultant Endocrinologist
Newcastle Hospitals NHS Foundation Trust, Royal Victoria Infirmary, Newcastle, UK
DIVULGAÇÕES: AJ declares that he has no competing interests.

Federico Roncaroli, MD

Reader in Neuropathology and Honorary Consultant in Neuropathology
Neuropathology Unit, Department of Clinical Neuroscience, Division of Neuroscience and Mental Health, Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK
DIVULGAÇÕES: FR declares that he has no competing interests.

Roberto Salvatori, MD

Associate Professor of Medicine
Division of Endocrinology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD
DIVULGAÇÕES: RS declares that he has no competing interests.

Laurence Kennedy, MD, FRCP

Professor and Chief
Chairman, Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

Colaboradores:

DIVULGAÇÕES: LK declares that he has no competing interests.

Shereen Ezzat, MD

Professor of Medicine and Oncology

University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

DIVULGAÇÕES: SE declares that he has no competing interests.

Laurence Katznelson, MD

Associate Professor

Stanford University, Palo Alto, CA

DIVULGAÇÕES: LK declares that he has no competing interests.