

SP4 - Incidentaloma?

Pontos importantes

- Eleonor, 26 anos, é residente de cirurgia e há aproximadamente 2 meses vem apresentando cefaleia, mas nem se preocupou, pois o trabalho tem sido extenuante e as horas de sono têm sido poucas.
- outros sintomas:, diplopia. Fez RM
- Foi diagnosticado com adenoma hipofisário, foi aconselhado procurar um especialista para solicitação de outros exames

Brainstorm

Ocitocina hormônio do prazer

Quais hormônios hipófise libera? GH (hormônio do crescimento), prolactina, ACTH, TSH, LH, FSH, ADH e ocitocina

Qual a causa da cefaleia? Compressão do quiasma óptico

Solicitar outros exames para investigar melhor o caso

Qual a função dos hormônios?

Neoplasia endócrina múltipla, quando investigar, quais os tipos

Perguntas

1) Descreva a fisiologia dos hormônios hipofisários;

A glândula hipófise é uma estrutura em forma de ervilha, com 1 a 1,5 cm de diâmetro e que se localiza na fossa hipofisial da sela turca do esfenóide. Fixa-se ao hipotálamo por um pedículo, o infundíbulo, e apresenta duas partes anatômica e funcionalmente separadas: a adeno-hipófise (lobo anterior) e a neuro-hipófise (lobo posterior).

ADENO-HIPÓFISE

A **adeno-hipófise** secreta hormônios que regulam uma ampla variedade de atividades corporais, desde o crescimento até a reprodução. A liberação de hormônios da adeno-hipófise é estimulada por **hormônios liberadores** e suprimida por **hormônios inibidores** do hipotálamo.

SISTEMA PORTA HIPOFISÁRIO:

Hormônios hipotalâmicos que liberam ou inibem hormônios da adeno-hipófise chegam à adeno-hipófise por meio de um sistema porta. Em geral, o sangue passa do coração, por uma artéria, para um capilar, daí para uma veia e de volta ao coração. Em um sistema porta, o sangue flui de uma rede capilar para uma veia porta e, em seguida, para uma segunda rede capilar antes de retornar ao coração. No sistema porta hipofisário, o sangue flui de capilares no hipotálamo para veias porta que carregam sangue para capilares da adeno-hipófise.

As **artérias hipofisárias superiores**, ramos das artérias carótidas internas, levam sangue para o hipotálamo. Na junção da eminência mediana do hipotálamo e o infundíbulo, essas artérias se dividem em uma rede capilar chamada de **plexo primário do sistema porta hipofisário**. Do plexo primário, o sangue drena para as **veias porto-hipofisárias** que passam por baixo da parte externa do

infundíbulo. Na adeno-hipófise, as veias porto-hipofisárias se dividem mais uma vez e formam outra rede capilar chamada de **plexo secundário do sistema porta hipofisário**.

Os hormônios liberadores e inibidores sintetizados pelas células hipotalâmicas neurosecretoras são transportados nos axônios e liberados nos terminais axônicos. Os hormônios se difundem nos capilares do plexo primário do sistema porta hipofisário e são levados pelas veias porto-hipofisárias para o plexo secundário do sistema porta hipofisário para que sejam distribuídos às células-alvo na adeno-hipófise.

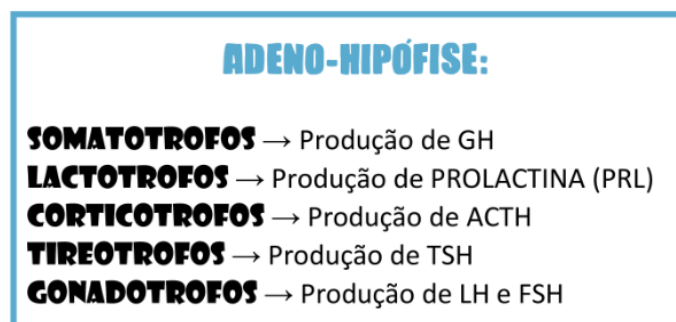
1.Os **somatotrofos** secretam **hormônio do crescimento (GH)**, também conhecido como *somatotrofina*. O hormônio do crescimento, por sua vez, estimula vários tecidos a secretarem **fatores de crescimento insulino-símiles (IGF)**, hormônios que estimulam o crescimento corporal geral e regulam aspectos do metabolismo.

2.Os **tireotrofos** secretam **hormônio tireoestimulante (TSH)**, também conhecido como *tireotrofina*. O TSH controla as secreções e outras atividades da glândula tireóide.

3.Os **gonadotrofos** secretam duas gonadotrofinas: **hormônio folículo estimulante (FSH)** e **hormônio luteinizante (LH)**. O FSH e o LH atuam nas gônadas; estimulam a secreção de estrogênios e progesterona e a maturação de ovócitos nos ovários, além de estimularem a produção de espermatozoides e a secreção de testosterona nos testículos.

4.Os **lactotrofos** secretam **prolactina (PRL)**, que inicia a produção de leite nas glândulas mamárias.

5.Os **corticotrofos** secretam **hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)**, também conhecido como *corticotrofina*, que estimula o córtex da glândula supra renal a secretar glicocorticóides como cortisol. Alguns corticotrofos, remanescentes da parte intermédia, também secretam **hormônio melanócito-estimulante (MSH)**.



→ HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

Os somatotrofos são as células mais numerosas na adeno-hipófise e o hormônio do crescimento (GH) é o hormônio **mais abundante da adeno-hipófise**. A principal função do GH é promover a síntese e a secreção de pequenos hormônios protéicos chamados fatores de crescimento insulino-símiles ou *somatomedinas*. Em resposta ao hormônio do crescimento, as células no fígado, no músculo esquelético, na cartilagem, nos ossos e em outros tecidos secretam fatores de crescimento insulino-símiles (IGFs).

As funções dos IGF são:

1.Os IGF fazem com que as células cresçam e se multipliquem pela intensificação da captação de aminoácidos nas células e aceleração da síntese proteica. Os IGF também reduzem a degradação de proteínas e o uso de aminoácidos para a produção de ATP. Devido a esses efeitos dos IGF, o hormônio

do crescimento aumenta a taxa de crescimento do esqueleto e dos músculos esqueléticos durante a infância e a adolescência. Em adultos, o hormônio do crescimento e os IGF ajudam a manter a massa dos músculos e ossos e promovem a cicatrização de lesões e o reparo tecidual.

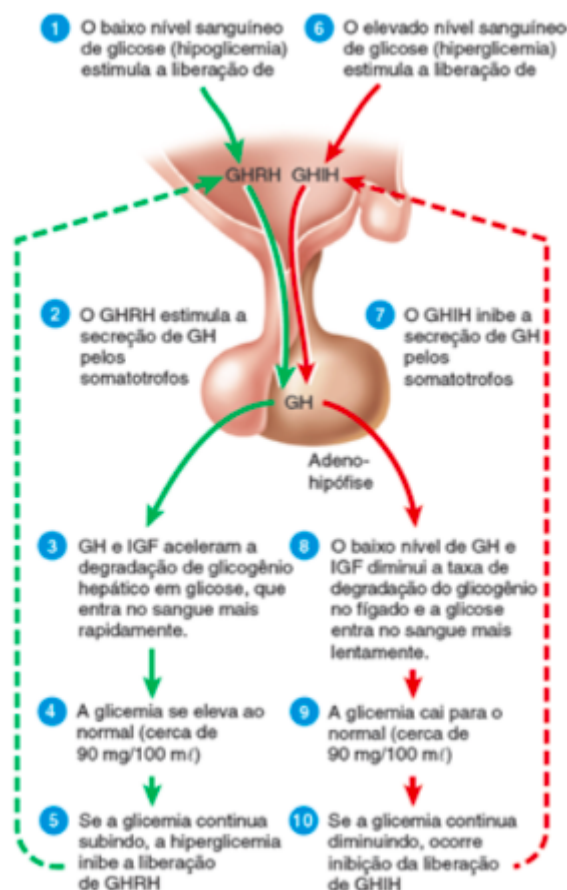
2. Os IGF também intensificam a lipólise no tecido adiposo, aumentando o uso dos ácidos graxos liberados para a produção de ATP pelas células corporais.

3. Além de afetar o metabolismo proteico e lipídico, o hormônio do crescimento e os IGF influenciam o metabolismo dos carboidratos pela redução da captação de glicose, diminuindo o uso de glicose para a produção de ATP pela maioria das células corporais. Essa ação economiza glicose de forma a deixá-la disponível aos neurônios para produzir ATP nos períodos de escassez de glicose. Os IGF e o hormônio do crescimento também podem estimular os hepatócitos a liberar glicose no sangue.

(1) o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), que promove a secreção do GH, e

(2) o hormônio inibidor do hormônio do crescimento (GHIH), que o suprime.

O principal regulador da secreção de GHRH e de GHIH é o nível de glicose sanguínea



→ HORMÔNIO TIREOESTIMULANTE

O hormônio tireoestimulante (TSH) estimula a síntese e a secreção de tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4), que são produzidas pela glândula tireóide. O hormônio liberador de tireotrofina (TRH) do hipotálamo controla a secreção de TSH. A liberação de TRH, por sua vez, depende dos níveis sanguíneos de T_3 e T_4 ; níveis elevados de T_3 e T_4 inibem a secreção de TRH via *feedback* negativo. Não existe hormônio inibidor da tireotrofina.

→ HORMÔNIO FOLÍCULO ESTIMULANTE

Nas mulheres, os ovários são os alvos do hormônio folículo estimulante (FSH). A cada mês, o FSH inicia o desenvolvimento de vários folículos ovarianos, coleções em forma de saco de células secretoras que rodeiam o ovócito em desenvolvimento. O FSH também estimula as células foliculares a secretar estrogênios (hormônios sexuais femininos). Nos homens, o FSH promove a produção de espermatozoides nos testículos. O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) do hipotálamo estimula a liberação de FSH. A liberação de GnRH e FSH é suprimida por estrogênios nas mulheres e pela testosterona (principal hormônio sexual masculino) nos homens por sistemas de *feedback* negativo. Não existe hormônio inibidor da gonadotrofina.

→ HORMÔNIO LUTEINIZANTE

Nas mulheres, o hormônio luteinizante (LH) desencadeia a **ovulação**, que consiste na liberação de um ovócito secundário (futuro ovo) por um ovário. O LH estimula a formação do corpo lúteo (estrutura formada após a ovulação) no ovário e a secreção de progesterona (outro hormônio sexual feminino) pelo corpo lúteo. Juntos, o FSH e o LH também promovem a secreção de estrógenos pelas células ovarianas. Os estrogênios e a progesterona preparam o útero para a implantação de um ovo fertilizado e ajudam a preparar as glândulas mamárias para a secreção de leite. Nos homens, o LH estimula células nos testículos a secretarem testosterona. A secreção de LH, assim como a do FSH, é controlada pelo hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).

→ PROLACTINA

A prolactina (PRL), junto com outros hormônios, inicia e mantém a produção de leite pelas glândulas mamárias. Sozinha, a prolactina exerce um efeito fraco. Somente depois da preparação das glândulas mamárias promovida pelos estrogênios, progesterona, glicocorticóides, GH, tiroxina e insulina, que exercem efeitos permissivos, que a PRL promove a produção de leite. A ejeção de leite das glândulas mamárias depende do hormônio ocitocina.

O hipotálamo secreta hormônios tanto inibitórios quanto excitatórios que regulam a secreção de prolactina. Nas mulheres, o hormônio inibidor de prolactina (PIH), que vem a ser a dopamina, inibe a liberação de prolactina da adeno-hipófise na maior parte do tempo. Todo mês, pouco antes de começar a menstruação, a secreção de PIH diminui e o nível sanguíneo de prolactina se eleva, porém não o suficiente para estimular a produção de leite. A hipersensibilidade das mamas pouco antes da menstruação pode ser causada pela elevação do nível de prolactina. Quando o ciclo menstrual começa de novo, o PIH é mais uma vez secretado e o nível de prolactina cai. Durante a gravidez, o nível de prolactina sobe, estimulado pelo hormônio liberador de prolactina (PRH) do hipotálamo. A sucção realizada pelo recém-nascido promove a redução da secreção hipotalâmica de PIH. A função da prolactina não é conhecida nos homens, porém sua hipersecreção causa disfunção erétil (incapacidade de apresentar ou manter ereção do pênis).

→ HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO

Os corticotrofos secretam principalmente hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH controla a produção e a secreção de cortisol e outros glicocorticóides pelo córtex das glândulas suprarrenais. O hormônio liberador de corticotrofina (CRH) do hipotálamo promove a secreção de ACTH pelos corticotrofos. Estímulos relacionados com o estresse, como glicose sanguínea baixa ou traumatismo físico, e a interleucina-1, uma substância produzida pelos macrófagos, também estimulam a liberação de ACTH. Os glicocorticóides inibem a liberação de CRH e ACTH via *feedback* negativo.

NEURO-HIPÓFISE

Embora não *sintetize* hormônios, a **neuro-hipófise** *armazena e libera* dois hormônios. É composta por axônios e terminais axônicos de mais de 10.000 células hipotalâmicas neurosecretoras. Os

corpos das células neuronais dos dois núcleos paraventricular e supraóptico sintetizam o hormônio **ocitocina (OT)** e o **hormônio antidiurético (ADH)**, também chamado de *vasopressina*.

Após sua produção nos corpos celulares das células neurosecretores, a ocitocina e o hormônio antidiurético são envolvidos em vesículas secretoras, que se movimentam por transporte axônico rápido até os terminais axônicos na neuro-hipófise, onde são armazenados até que impulsos nervosos desencadeiam a exocitose e a liberação hormonal.

O sangue chega à neuro-hipófise pelas **artérias hipofisárias inferiores**, ramos da artéria carótida interna. Na neuro-hipófise, as artérias hipofisárias inferiores drenam para o **plexo capilar do infundíbulo**, uma rede capilar que recebe a ocitocina e o hormônio antidiurético secretados. Desse plexo, os hormônios passam para as **veias porto-hipofisárias posteriores** para serem distribuídos às células-alvo em outros tecidos.

HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO: Como o próprio nome sugere, um **antidiurético** é uma substância que diminui a produção de urina. O HAD faz com que os rins devolvam mais água ao sangue, diminuindo, desse modo, o volume urinário.

A quantidade de HAD secretado varia com a pressão osmótica do sangue e com o volume sanguíneo.

OCITOCINA: Durante e depois do parto, a ocitocina atua em dois tecidos-alvo: o útero e as mamas da mãe. Durante o parto, o alongamento do colo do útero estimula a liberação de ocitocina, que, por sua vez, intensifica a contração das células musculares lisas da parede uterina; depois do parto, a ocitocina estimula a ejeção de leite (“descida”) das glândulas mamárias em resposta ao estímulo mecânico produzido pela sucção do bebê. A função da ocitocina em homens e mulheres não grávidas não é clara. Experimentos realizados em animais sugerem que a ocitocina exerça ações no encéfalo que promovem o comportamento parental de cuidado em relação ao filho. Também pode ser responsável, em parte, pelas sensações de prazer sexual durante e depois do intercursos.

Pós-parto ajuda na contração uterina para parar de sangrar.

HORMÔNIO	SECRETADO POR	HORMÔNIO HIPOTALÂMICO LIBERADOR (ESTIMULA A SECREÇÃO)	HORMÔNIO HIPOTALÂMICO INIBIDOR (SUPRIME A SECREÇÃO)
Hormônio do crescimento (GH), também conhecido como somatotrofina	Somatotrofos	Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), também conhecido como somatocrina	Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (GHIH), também conhecido como somatostatina
Hormônio tireoestimulante (TSH), também conhecido como tireotrofina	Tireotrofos	Hormônio liberador de tireotrofina (TRH)	Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (GHIH)
Hormônio foliculoestimulante (FSH)	Gonadotrofos	Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)	—
Hormônio luteinizante (LH)	Gonadotrofos	Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)	—
Prolactina (PRL)	Lactotrofos	Hormônio liberador de prolactina (PRH)*	Hormônio inibidor da prolactina (PIH), que é a dopamina
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), também conhecido como corticotrofina	Corticotrofos	Hormônio liberador de corticotrofina (CRH)	—
Hormônio melanócitoestimulante (MSH)	Corticotrofos	Hormônio liberador da corticotrofina (CRH)	Dopamina

TABELA 18.4 Resumo das principais ações dos hormônios da adeno-hipófise.

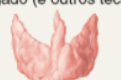
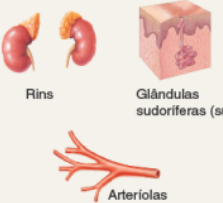
HORMÔNIO	TECIDOS-ALVO	PRINCIPAIS AÇÕES
Hormônio do crescimento (GH), também conhecido como somatotrofina	 Fígado (e outros tecidos)	Estimula fígado, músculos, cartilagem, osso e outros tecidos a sintetizarem e secretarem fatores de crescimento insulina-símiles (IGF); os IGF promovem o crescimento de células corporais, a síntese proteica, o reparo tecidual, a lipólise e a elevação da concentração de glicose sanguínea.
Hormônio tireoestimulante (TSH), também conhecido como tireotrofina	 Glândula tireoide	Estimula a síntese e a secreção de hormônios da tireoide pela glândula tireoide
Hormônio foliculoestimulante (FSH)	 Ovários Testículos	Nas mulheres, inicia o desenvolvimento de ovócitos e induz à secreção ovariana de estrogênios. Em homens, estimula os testículos a produzirem espermatozoides.
Hormônio luteinizante (LH)	 Ovários Testículos	Nas mulheres, estimula a secreção de estrogênios e progesterona, a ovulação e a formação do corpo lúteo. Nos homens, estimula os testículos a produzirem testosterona.
Prolactina (PRL)	 Glândulas mamárias	Junto com outros hormônios, promove a produção de leite nas glândulas mamárias.
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), também conhecido como corticotrofina	 Córtex da glândula suprarrenal	Estimula a secreção de glicocorticoides (principalmente cortisol) pelo córtex da glândula suprarrenal.
Hormônio melanócito-estimulante (MSH)	 Encéfalo	A função exata em humanos é desconhecida, porém pode influenciar a atividade encefálica; quando presente em excesso, pode causar escurecimento da pele.

TABELA 18.5 Resumo dos hormônios da neuro-hipófise.		
HORMÔNIO E TECIDOS-ALVO	CONTROLE DA SECREÇÃO	AÇÕES PRINCIPAIS
Ocitocina (OT)  Útero Glândulas mamárias	Células neurosecretoras do hipotálamo secretam OT em resposta à distensão uterina e à estimulação dos mamilos	Estimula a contração das células musculares lisas do útero durante o parto; estimula a contração de células mioepiteliais nas glândulas mamárias para promover a ejeção de leite
Hormônio antidiurético (HAD) ou vasopressina  Rins Glândulas sudoríferas (suor) Arteríolas	As células neurosecretoras do hipotálamo secretam HAD em resposta a elevação da pressão osmótica do sangue, desidratação, perda de volume sanguíneo, dor ou estresse; baixa pressão osmótica do sangue, volume sanguíneo elevado e álcool etílico são inibidores da secreção de HAD	Conserva a água corporal por meio da diminuição do volume de urina; reduz a perda de água pela perspiração; eleva a pressão arterial por meio da constrição das arteríolas

2) Descrever as principais patologias tumorais hipofisárias e seus aspectos (adenomas hipofisários);

ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

- são tumores benignos
- Os adenomas hipofisários são classificados com base nos hormônios produzidos pelas células neoplásicas, que são detectados por colorações imuno-histoquímicas realizadas em cortes de tecido. TABELA ABAIXO
- são a causa mais comum de hiperpituitarismo
- Os adenomas hipofisários podem ser:
 - funcionantes (produção hormonal),
 - não funcionantes (não produzem hormônio),
 - silenciosos (ou seja, demonstração de produção hormonal somente ao nível do tecido, sem manifestações clínicas de excesso hormonal).
- Tanto os adenomas hipofisários funcionantes quanto os não funcionantes geralmente são compostos de um único tipo de célula e produzem, no máximo, um único hormônio predominante, mas existem exceções.
- Alguns adenomas hipofisários secretam dois hormônios diferentes (sendo o hormônio do crescimento e a prolactina a combinação mais comum);

- raramente, os adenomas hipofisários são pluri-hormonais.
- Os adenomas hipofisários são designados como microadenomas se tiverem menos de 1 cm de diâmetro, e macroadenomas se excederem 1 cm de diâmetro.
- clínica depende das células acometidas
- os adenomas não funcionantes normalmente são maiores e produzem efeito de massa
 - cefaleia,
 - perda visual em decorrência da compressão do quiasma óptico (trata-se, classicamente, de hemianopsia bitemporal);
 - diplopia,
 - ptose,
 - oftalmoplegia
 - diminuição da sensação facial devido à compressão de nervos cranianos lateralmente.
 - A compressão da haste hipofisária pelo tumor também pode resultar em hiperprolactinemia leve.
- A apoplexia hipofisária, em geral resultante de hemorragia em um adenoma preexistente ou pós-parto, como síndrome de Sheehan → emergência endócrina,
 - cefaleia intensa, alterações visuais bilaterais, oftalmoplegia e, nos casos graves, colapso cardiovascular e perda da consciência. Pode resultar em hipotensão, hipoglicemia, hemorragia do SNC e morte.

PATOGENIA

- mais comum são mutações da proteína G (fazem transmissão de sinais de hormônio para segundos mensageiros, p.ex. GHRH → GH)
- predisposição hereditária → genes: MEN1, CDKN1B, PRKAR1A e AIP
- mutações nos genes que controlam os pontos de checagem do ciclo celular –RAS, p53

Definição:

- Adenomas hipofisários (AH) são tumores caracterizados pelo aumento proliferativo de células adenohipofisárias produtoras de hormônios tróficos, sendo que esses podem ser: o hormônio de crescimento (GH), a corticotropina (ACTH), o hormônio tireoestimulante (TSH), o hormônio luteinizante (LH), o hormônio folículoestimulante (FSH), e a prolactina (PRL);
- Tais tumores geralmente são benignos e permanecem confinados na sela túrcica, entretanto, podem ser invasivos, exibir crescimento acelerado e comprometer tecidos adjacentes.
- São clinicamente classificados como “funcionantes”, para indicar que eles produzem um ou mais hormônios em excesso, ou “não funcionantes”, para indicar que eles não produzem hormônio em excesso no sangue.
- Como os tumores funcionantes não apresentam, em sua maioria, um mecanismo de retroalimentação fisiológica apropriada em virtude de sua natureza oncológica, eles habitualmente secretam hormônio(s) em excesso, causando uma variedade de síndromes clínicas.

Epidemiologia e classificação:

- Os prolactinomas, que podem responder por até 50% dos tumores hipofisários.
- Os somatotrofos, que produzem hormônio de crescimento; os corticotrofos, que produzem ACTH; e os gonadotrofos, que sintetizam LH e FSH, são, em seu conjunto, responsáveis por 10 a 20% dos adenomas.
- Os tumores não funcionantes, que causam principalmente efeito expansivo ou hipopituitarismo, respondem por 10 a 25%.
- O tamanho do tumor é habitualmente proporcional à quantidade de hormônio que ele produz quando ativo.
- Dependendo da gravidade da perturbação clínica provocada, certos tumores são habitualmente diagnosticados mais precocemente e, portanto, são, em geral, menores do que outros por ocasião do diagnóstico.
 - Assim, por exemplo, os gonadotropinomas são habitualmente diagnosticados como macroadenomas, visto que os sintomas que eles produzem são, em geral, mais sutis do que aqueles dos tumores secretores de TSH, cujos sintomas aparecem precocemente, e os tumores são habitualmente menores no momento do diagnóstico.

Além de sua classificação como funcionantes e não funcionantes, os tumores também são classificados pela sua anatomia, com base nos exames de imagem: os **microadenomas** têm menos de 10 mm de diâmetro, enquanto os **macroadenomas** medem mais de 10 mm de diâmetro (e, normalmente, com extensão extrasselar).

Prevalência dos diferentes tipos de adenomas da hipófise

TIPO DE ADENOMA DA HIPÓFISE	DOENÇA	HORMÔNIO PRODUZIDO	PREVALÊNCIA (%) [*]
Somatrofo	Acromegalia e gigantismo	Hormônio do crescimento	10-15
Lactotrofo (prolactinoma)	Hipogonadismo, galactorreia	Prolactina	25-40
Corticotrofo	Doença de Cushing	Hormônio adrenocorticotrófico	10-15
Gonadotrofo	Efeito expansivo, hipopituitarismo	Hormônio luteinizante e hormônio foliculoestimulante	15-20
Tireotrofo	Hipertireoidismo	Hormônio tireoestimulante	<3
Não funcionante/célula nula	Efeito expansivo, hipopituitarismo	Nenhum	10-25

ADENOMA	CARACTERÍSTICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO
Prolactinoma	- São os adenomas funcionantes mais comuns - Crescimento lento. - Efeitos compressivos. - ♂ hipogonadismo, galactorreia - ♀ amenorreia, galactorreia, infertilidade. - Prognóstico: - Tumor não invasivo: bom - Tumor invasivo: ruim. Mais agressivo em ♂	- Dosagem de prolactina ≥ 200 ug/L = maior probabilidade. - Se alta, solicitar RNM obrigatoriamente. - Excluir outras causas.	- Não invasivos: clínico e cirúrgico. - Clínico: agonistas dopaminérgicos (inibe eixo hipof.). - Invasivos/resistentes ao TTO clínico: radioterapia e depois cirurgia.
Somatotropinoma	- Acromegalia - Gigantismo - Estimulam a secreção hepática do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) - Pior prognóstico – ↑ mortalidade por DCVC	Níveis séricos elevados de GH e IGF-1	Cirurgia transfenoidal (de escolha) + Medicamentos (análogos da somat., agonistas dopaminérgicos, antagonistas de receptor de GH) + Radioterapia
Corticotropinoma	- Microadenomas - Síndrome de Cushing	- Cortisol urinário de 24h - Cortisol salivar à meia-noite - Teste de supressão com dexametasona	Clínico + Cirúrgico
Tireotropinoma	- Hipertireoidismo + bócio	- Dosagem de TSH, T4 e T3 livre	Sintomático + Cirúrgico
Gonadotropinoma	- Macroadenomas agressivos	- Dosagem de FSH, LH e testosterona	Cirurgia, radio ou ambos

Classificação dos Adenomas Hipofisários

Tipo de Célula Hipofisária	Hormônio	Subtipos de Adenoma	Síndrome Associada
Lactotrófica	Prolactina	Adenoma lactotrófico Adenoma lactotrófico silencioso	Galactorreia e amenorreia (em mulheres) Disfunção sexual, infertilidade
Somatotrófica	GH	Adenoma somatotrófico densamente granulado Adenoma somatotrófico esparsamente granulado Adenoma somatotrófico silencioso	Gigantismo (crianças) Acromegalia (adultos)
Mamossomatotrófica	Prolactina, GH	Adenomas mamossomatotróficos	Características combinadas de GH e excesso de prolactina
Corticotrófica	ACTH e outros peptídeos derivados da POMC	Adenoma corticotrófico densamente granulado Adenoma corticotrófico esparsamente granulado Adenoma corticotrófico silencioso	Síndrome de Cushing Síndrome de Nelson
Tireotrófica	TSH	Adenomas tireotróficos Adenoma tireotrófico silencioso	Hipertireoidismo
Gonadotrófica	FSH, LH	Adenomas gonadotróficos Adenomas gonadotróficos silenciosos ("célula nula", adenomas oncocíticos)	Hipogonadismo, efeitos de massa e hipopituitarismo

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; FSH, hormônio folículo estimulante; GH, hormônio do crescimento; LH, hormônio luteinizante; POMC, pró-opiomelanocortina; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

A) PROLACTINOMA

Prolactinomas: tumores das células lactotrofas

Epidemiologia:

- Com predominância em **mulheres**, ocorre em qualquer **faixa etária**.

Manifestações clínicas → **Hiperprolactinemia**

- Mulher:**
 - Galactorréia, amenorréia, infertilidade, diminuição da libido, dispareunia, osteoporose, acne/hirsutismo e ganho de peso.
- Homem:**
 - Macroadenomas;

- Diminuição da libido, infertilidade, ginecomastia, disfunção erétil, osteoporose, ganho de peso e galactorréia.

Diagnóstico:

- O diagnóstico de prolactinoma está baseado na presença de níveis de prolactina acima de 200 ng/ml em pacientes com lesão expansiva hipofisária maior do que 1,0 cm na ressonância magnética.
- A função hipofisária deve ser avaliada nos portadores de microprolactinomas, incluindo GH e Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1 (IGF-1), para verificar a possibilidade de um tumor cossecrator.
- De acordo com o protocolo do exame, é preconizada uma única coleta de prolactina sérica, com o objetivo de verificar os níveis de prolactina (PRL).
- No surgimento de possíveis dúvidas quanto ao diagnóstico, é necessário que haja a repetição do exame de dosagem de prolactina sérica em outro dia, fazendo, assim, duas coletas com intervalos entre 15 a 20 minutos, de tal forma que evite erros e estresse à secreção pulsátil da prolactina.
- Os macroprolactinomas geralmente retratam uma prolactina sérica >400ng/mL, idem apresenta o diagnóstico clínico de déficit visual, dor de cabeça e imagens de crânio hipertensivo.
- O exame de dosagem de prolactina sérica (PRL) estabelece que a coleta ideal seja feita pelo menos 1 hora após a alimentação e o despertar. O paciente não deverá realizar esforço físico nem manter relações sexuais durante as 24 horas que antecedem o exame, aguardando por 30 minutos antes de realizar a coleta. A coleta deverá ser realizada sem provocar estresse excessivo na punção venosa.

Tratamento:

- Tem o objetivo de restabelecer os valores normais de prolactina, a fertilidade, reestruturar o trato genital, interromper a galactorreia, controlar e reduzir a massa tumoral.
- O grupo de pacientes com microprolactinoma assintomático, ou pós-menopausa, não necessita de tratamento, pois raramente a microprolactina aumenta de tamanho. Porém, alguns autores defendem que o tratamento seja realizado nas mulheres na pós-menopausa, devido ao comprometimento dos ossos, ganhos de peso e a resistência à insulina.
- Quando o tratamento se refere aos pacientes com macroprolactinoma, o objetivo fundamental consiste em reduzir e controlar o tamanho do tumor.

- É possível outro tipo de complicação no tratamento médico, decorrente da sela túrcica vazia, podendo vir a agravar os distúrbios visuais preexistentes, de tal modo que a deficiência visual é ocasionada pela tração do quiasma óptico em direção ao assoalho da sela pela haste hipofisária. A sela túrcica vazia secundária se desenvolve após o tratamento de radioterapia, ou durante o tratamento medicamentoso com agonistas dopaminérgicos.

→ Existem três modelos terapêuticos: medicamentoso, cirúrgico e radioterápico.

- **Tratamento medicamentoso**

- O uso de medicamentos agonistas dopaminérgicos (AD) é considerado padrão-ouro dos prolactinomas, atuando de modo a normalizar os níveis de prolactina (PRL) e reduzindo a massa tumoral em grande número de pacientes.
 - Dentre esses medicamentos, os que se apresentam como sendo os mais eficazes são, por sua vez, a **cabergolina (CAB)** e a **bromocriptina (BRC)**.
- A cabergolina, um agonista específico do receptor D2 da dopamina, é o fármaco de primeira escolha em razão de sua maior eficácia e efeito colateral menos frequente. Dispõe do período de meia-vida longa, sendo administrada, semanalmente, com a dosagem de 1mg a 2mg, porém a dosagem na primeira semana de tratamento equivale a 0,25mg. Há casos, no entanto, em que a dosagem ingerida apresenta-se acima de 3mg/semana.
- Os efeitos colaterais são similares entre os medicamentos, porém os sintomas apresentam-se mais frequentes quando utilizada a bromocriptina, fato este que justifica a superioridade de escolha da cabergolina para atuar no tratamento da hiperprolactinemia. Dentre os possíveis sintomas ocasionados pela utilização do medicamento, pode-se citar que o paciente pode vir a apresentar o quadro clínico de cefaleia, náusea, fadiga, vômitos e hipotensão postural.

- **Tratamento cirúrgico**

- A cirurgia é indicada para pacientes sem normalização dos níveis de prolactina, mesmo fazendo uso de agonistas dopaminérgicos (AD), bem como para pacientes com macroprolactinomas que apresentam deficiência visual e compressão quiasmática sem melhora rápida após o início do tratamento clínico. Desta forma, a cirurgia visa realizar a retirada parcial da massa tumoral, o que pode provocar, posteriormente, uma resposta eficaz no tratamento com fármacos agonistas dopaminérgicos.

- As complicações cirúrgicas mais comuns são, respectivamente, meningite, deficiências hormonais e vazamento de líquido cefalorraquidiano.
- **Tratamento radioterápico**
 - A radioterapia é indicada para controlar o crescimento de tumores agressivos ou prolactinomas malignos, que, por sua vez, não responderam de forma positiva à terapêutica dos agonistas dopaminérgicos (AD) e à cirurgia.
 - O tratamento radiológico submete o paciente à radiação, podendo culminar em efeitos colaterais adversos, como, por exemplo, o hipopituitarismo, disfunção neurológica, lesão do nervo óptico, isquemia cerebral e neoplasias secundárias.

QUADRO CLÍNICO

- **PROLACTINOMA**
 - mulheres
 - amenorréia, infertilidade e galactorréia
 - tumor se estende para fora da sela → defeitos dos campos visuais (hemianopsia bitemporal) ou outros efeitos expansivos de massa.
 - homens
 - impotência, perda da libido, infertilidade ou sinais de compressão do sistema nervoso central (SNC), incluindo cefaléia e defeitos visuais.

PROLACTINOMA

Etiologia e prevalência Os tumores com origem nos lactotrofos são responsáveis por cerca de metade dos tumores hipofisários funcionantes, com prevalência na população de cerca de 10/100.000 nos homens e 30/100.000 nas mulheres. São observados também tumores mistos que secretam combinações de GH e PRL, ACTH e PRL e, raras vezes, TSH e PRL. Esses tumores pluri-hormonais são reconhecidos habitualmente por imuno-histoquímica, algumas vezes sem manifestações clínicas aparentes induzidas pela produção de hormônios adicionais. Os microadenomas são classificados como < 1 cm de diâmetro e não costumam invadir a região parasselar. Os macroadenomas têm > 1 cm de diâmetro e podem ser localmente invasivos, bem como exercer pressão sobre as estruturas adjacentes. A relação mulheres:homens para os microadenomas é de 20:1, enquanto essa

relação é de quase de 1:1 para os macroadenomas. Em geral, o tamanho do tumor correlaciona-se diretamente com as concentrações de PRL; valores > 250 µg/L costumam estar associados a macroadenomas. Os homens, em geral, apresentam-se com tumores mais volumosos do que as mulheres, possivelmente porque as características do hipogonadismo masculino são menos prontamente evidentes. Os níveis de PRL permanecem estáveis na maioria dos pacientes, refletindo o lento crescimento desses tumores. Cerca de 5% dos microadenomas progridem, em longo prazo, para macroadenomas.

Apresentação e diagnóstico As mulheres costumam apresentar amenorreia, infertilidade e galactorreia. Se o tumor se estende para fora da sela, podem ser observados defeitos dos campos visuais ou outros efeitos expansivos de massa. Os homens frequentemente apresentam impotência, perda da libido, infertilidade ou sinais de compressão do sistema nervoso central (SNC), incluindo cefaleias e defeitos visuais. Presumindo que as causas fisiológicas e induzidas por medicações da hiperprolactinemia já foram excluídas (Tab. 380-5), o diagnóstico de prolactinoma será provável com um nível de PRL > 200 µg/L. Níveis de PRL < 100 µg/L podem ser causados por microadenomas, outras lesões selares que reduzem a inibição da dopamina ou causas não neoplásicas de hiperprolactinemia. Por esse motivo, deve ser solicitada RM para todos os pacientes com hiperprolactinemia. É importante lembrar que a hiperprolactinemia causada secundariamente pelos efeitos expansivos de lesões que independem dos lactotrofos também é corrigida pelo tratamento com agonistas dopaminérgicos, não obstante a incapacidade de reduzir o volume da massa subjacente. Como consequência, a supressão da PRL pelos agonistas dopaminérgicos não indica necessariamente que a lesão subjacente seja um prolactinoma.

TRATAMENTO

Como os microadenomas raramente progridem, transformando-se em macroadenomas, pode não haver necessidade de tratamento se o paciente for assintomático e a fertilidade não for desejada. Esses pacientes devem ser monitorados por meio de determinações seriadas regularmente da PRL e RM. Para os microadenomas sintomáticos, os objetivos terapêuticos incluem o controle da hiperprolactinemia, a redução do tamanho do tumor, o restabelecimento da menstruação e fertilidade e a resolução da galactorreia. As doses dos agonistas dopaminérgicos devem ser fracionadas até alcançar a supressão máxima da PRL e o restabelecimento da função reprodutiva (Fig. 380-5). Um nível normalizado de PRL não garante uma redução do tamanho tumoral. Entretanto, a redução do tumor em geral não é observada naqueles que não respondem com níveis reduzidos de PRL. Para os macroadenomas, os testes formais dos campos visuais devem ser realizados antes de iniciar a terapia com agonistas dopaminérgicos. A RM e os campos visuais podem ser avaliados com intervalos de 6 a 12 meses até ocorrer a redução da massa e anualmente daí em diante, até que tenha ocorrido uma redução máxima do tamanho.

Os agonistas dopaminérgicos orais (cabergolina e bromocriptina) constituem a base da terapia para os pacientes com microprolactinomas ou macroprolactinomas. Os agonistas dopaminérgicos suprimem a secreção e a síntese da PRL, bem como a proliferação dos lactotrofos. Em pacientes com microadenomas que obtiveram uma normoprolactinemia e redução significativa da massa tumoral, o agonista dopaminérgico pode ser interrompido depois de 2 anos. Esses pacientes devem ser monitorados cuidadosamente à procura de sinais de recidiva do prolactinoma. Cerca de 20% dos pacientes (em especial homens) são resistentes ao tratamento dopaminérgico; esses adenomas podem apresentar um número diminuído de receptores D2 de dopamina ou um defeito pós-receptor. Ainda não foram relatadas mutações no gene do receptor D2 na hipófise.

Cabergolina Um derivado da ergolina, a cabergolina é um agonista dopaminérgico de longa ação com alta afinidade pelo receptor D2. O medicamento suprime efetivamente a PRL por mais de 14 dias após uma única dose oral e induz a uma redução do tamanho do prolactinoma na maioria dos pacientes. A cabergolina (0,5-1,0 mg duas vezes/semana) consegue a normoprolactinemia e o reinício da função gonadal normal em cerca de 80% dos pacientes com microadenomas; a galactorreia melhora ou regride em 90% dos pacientes. A cabergolina normaliza a PRL e promove redução tumoral em cerca de 70% dos macroprolactinomas. Os sintomas decorrentes dos efeitos expansivos, como cefaleias e distúrbios visuais, costumam melhorar drasticamente poucos dias após o início da terapia com cabergolina; a melhora da função sexual requer várias semanas de tratamento, mas pode ocorrer antes da normalização completa dos níveis de PRL. A RM deve ser repetida dentro de 16 semanas após o início da terapia de macroadenomas, pois a redução do tamanho dos adenomas invasivos pode ser notável (Fig. 380-6). Após ter sido obtido o controle inicial dos níveis de PRL, a cabergolina deve ser reduzida para a dose de manutenção mais baixa que seja efetiva. Em cerca de 5% dos pacientes portadores de microadenoma tratados, a hiperprolactinemia pode regredir e não recidivar quando os agonistas dopaminérgicos são suspensos após um tratamento de longo prazo. A cabergolina também pode ser efetiva nos pacientes resistentes à bromocriptina. Efeitos adversos e intolerância ao medicamento são observados menos comumente do que com a bromocriptina.

Bromocriptina O alcaloide do ergot mesilato de bromocriptina é um agonista do receptor da dopamina que suprime a secreção de PRL. Por ser de ação rápida, o medicamento é preferido quando se deseja a gravidez. A terapia é iniciada pela administração de pequena dose de bromocriptina (0,625-1,25 mg) ao deitar, com um lanche, seguida pelo aumento gradual da posologia. Na maioria dos pacientes, obtém-se um controle com uma dose diária de $\leq 7,5$ mg (2,5 mg, três vezes/dia).

A) ACROMEGALIA

ACROMEGALIA

Etiologia A hipersecreção de GH costuma resultar de um adenoma somatotrófico, mas pode raramente ser causada por lesões extra-hipofisárias (Tab. 380-6). Além dos adenomas somatotróficos secretores de GH que são os mais comuns, os tumores mistos mamossomatotróficos e adenomas acidófilos das células-tronco secretam tanto GH quanto PRL. Nos pacientes com adenomas acidófilos das células-tronco, as características de hiperprolactinemia (hipogonadismo e galactorreia) predominam sobre os sinais clinicamente menos evidentes de acromegalia. Em certas ocasiões, são encontrados tumores pluri-hormonais mistos, que também secretam ACTH, a subunidade α do hormônio glicoproteico ou TSH, além de GH. Os pacientes com sela parcialmente vazia podem apresentar-se com hipersecreção de GH decorrente de pequeno adenoma secretor de GH dentro da margem comprimida de tecido hipofisário, podendo alguns desses casos refletirem a necrose espontânea de tumores previamente maiores. Os tumores secretores de GH raras vezes têm origem em resíduos de tecido hipofisário ectópico na nasofaringe ou nos seios da linha média.

Existem relatos de casos de secreção ectópica de GH por tumores de origem pancreática, ovariana, pulmonar ou hematopoiética. Raramente, a produção excessiva de GHRH pode causar acromegalia por causa da estimulação crônica dos somatotrofos. Tais pacientes se apresentam com as características clássicas de acromegalia, níveis elevados de GH, aumento de volume da hipófise na RM e características patológicas de hiperplasia hipofisária. A causa mais comum da acromegalia mediada pelo GHRH é um tumor carcinóide no tórax ou abdome. Esses tumores costumam expressar imunorreatividade positiva ao GHRH, porém as características clínicas da acromegalia são evidentes apenas em uma pequena minoria de pacientes com doença carcinóide. O GHRH em excesso também pode ser produzido por tumores hipotalâmicos, geralmente coristomas ou neuromas.

Apresentação e diagnóstico

As diversas manifestações da hipersecreção de GH e IGF-1 são indolentes e, com frequência, não são diagnosticadas clinicamente por 10 anos ou mais. O excessivo crescimento dos ossos das extremidades resulta em bossas frontais, aumento do tamanho das mãos e dos pés, aumento mandibular com prognatismo e espaço alargado entre os dentes incisivos inferiores. Em crianças e adolescentes, o início da hipersecreção de GH antes do fechamento das epífises dos ossos longos está associado ao desenvolvimento de gigantismo hipofisário (Fig. 380-7). O edema dos tecidos moles resulta em maior espessura do calcanhar, tamanho aumentado dos calçados ou das luvas, anéis apertados, feições fisionômicas faciais grosseiras características e nariz grande e volumoso. Outras características clínicas encontradas comumente incluem hiperidrose, voz grossa e abafada, pele oleosa, artropatia, cifose, síndrome do túnel do carpo, fraqueza e fadiga dos músculos proximais, acantose nigricans e papilomas cutâneos. Ocorre visceromegalia generalizada, incluindo cardiomegalia, macroglossia e aumento do volume da tireoide.

O impacto clínico mais significativo do excesso de GH ocorre com relação ao sistema cardiovascular. Na maioria dos pacientes, quando não tratados, ocorrem finalmente miocardiopatia com arritmias, hipertrofia ventricular esquerda, diminuição da função sistólica e hipertensão. A obstrução das vias aéreas superiores com apnéia do sono ocorre em mais de 60% dos pacientes e está associada tanto à obstrução produzida pelos tecidos moles das vias aéreas laríngeas quanto à disfunção central do sono. O diabetes melito manifesta-se em 25% dos pacientes com acromegalia, e a maioria deles apresenta intolerância à glicose (pois o GH contrabalança a ação da insulina). A acromegalia está associada a um maior risco de pólipos colônicos e mortalidade por malignidade colônica; os pólipos são diagnosticados em até um terço dos pacientes. A mortalidade global é cerca de três vezes maior, sendo decorrente principalmente de distúrbios cardiovasculares e cerebrovasculares, assim como de doença respiratória. A menos que os níveis de GH estejam controlados, a sobrevida é reduzida em uma média de 10 anos em relação a uma população-controle pareada para a idade.

Investigação laboratorial Os níveis séricos de IGF-1, de acordo com a idade, estão elevados na acromegalia. Consequentemente, um nível de IGF-1 proporciona medida de triagem laboratorial útil quando as características clínicas indicam a possibilidade de acromegalia. Em função da pulsatilidade da secreção do GH, a dosagem de um único nível aleatório de GH não é útil para fazer o diagnóstico nem para a exclusão da acromegalia e não se correlaciona com a gravidade da doença. O diagnóstico de acromegalia é confirmado ao se demonstrar a incapacidade de supressão do GH para $< 0,4 \mu\text{g/L}$ dentro de 1 a 2 horas após uma sobrecarga oral de glicose (75 g). Quando são utilizados ensaios ultrassensíveis para GH, os níveis mínimos normais de GH são ainda menores ($< 0,05 \mu\text{g/L}$). Cerca de 20% dos pacientes exibem uma elevação paradoxal do GH após a glicose. A PRL também deve ser dosada, pois fica elevada em cerca de 25% dos pacientes com acromegalia. A função tireoidiana, as gonadotrofinas e os esteroides sexuais podem ser reduzidos por causa dos efeitos expansivos do tumor. Sabendo que a maioria dos pacientes será submetida à cirurgia com cobertura de glicocorticoide, é mais conveniente adiar a realização dos testes da reserva de ACTH nos pacientes assintomáticos para depois da cirurgia.

TRATAMENTO

O tratamento tem por objetivo controlar a hipersecreção de GH e IGF-1, eliminar ou interromper o crescimento do tumor, melhorar as comorbidades, restaurar as taxas de mortalidade para o normal e preservar a função hipofisária.

A ressecção cirúrgica dos adenomas secretores de GH é o tratamento inicial para a maioria dos pacientes (Fig. 380-8). Os SRLs podem ser usados como tratamento adjuvante para conseguir a diminuição pré-operatória dos grandes macroadenomas invasivos, o alívio imediato dos sintomas debilitantes e a redução da hipersecreção de GH; nos pacientes frágeis com alguma morbidade; e nos pacientes que se recusam a passar por uma cirurgia ou quando a cirurgia não consegue levar ao controle bioquímico. A radiação ou uma nova cirurgia podem ser necessárias nos pacientes que não conseguem tolerar ou que não respondem ao tratamento clínico adjuvante. A alta taxa de hipopituitarismo subsequente e a

taxa lenta (5-15 anos) de resposta bioquímica são as principais desvantagens da radioterapia. A radiação também é relativamente ineficaz para normalizar os níveis de IGF-1. A ablação estereotáxica dos adenomas secretores de GH por radioterapia utilizando Gamma Knife é promissora, porém os resultados em longo prazo e os efeitos colaterais parecem ser semelhantes aos observados com a radioterapia convencional. Os SRLs podem ser necessários enquanto se aguardam os benefícios plenos da radioterapia. As comorbidades sistêmicas da acromegalia, incluindo doença cardiovascular, diabetes e artrite, devem ser tratadas de modo agressivo. Pode estar indicada a cirurgia para reparo mandibular.

CIRURGIA

A ressecção cirúrgica transesfenoidal por um cirurgião experiente é o tratamento primário preferido tanto para os microadenomas (taxa de remissão de aproximadamente 70%) quanto para os macroadenomas (< 50% em remissão). O edema dos tecidos moles melhora imediatamente após a ressecção do tumor. Os níveis de GH se normalizam em 1 hora, e os níveis de IGF-1 são normalizados em 3 a 4 dias*. Em cerca de 10% dos pacientes, a acromegalia pode recidivar vários anos após uma cirurgia aparentemente bem-sucedida; o hipopituitarismo se manifesta em até 15% dos pacientes após a cirurgia.

LIGANTES DOS RECEPTORES DE SOMATOSTATINA

Os SRLs exercem seus efeitos terapêuticos por meio dos receptores subtipos SST2 e SST5, ambos expressos pelos tumores secretores de GH.

Os tratamentos medicamentosos preferidos para pacientes com acromegalia incluem formulações de depósito de ação prolongada de SRL injetáveis, octreotida e lanreotida, bem como cápsulas orais de octreotida. Embora as respostas variem amplamente em pacientes individuais, as metanálises indicam que os níveis de GH e IGF-1 são normalizados em cerca de 50% dos pacientes. O acetato de octreotida é um análogo sintético da somatostatina com oito aminoácidos. Diferente da somatostatina nativa, o análogo é relativamente resistente à degradação plasmática. Possui meia-vida sérica de 2 horas e apresenta uma potência 40 vezes maior do que a somatostatina nativa na supressão do GH. A octreotida-LAR é uma formulação de ação prolongada e de liberação controlada de octreotida incorporada em microesferas que mantêm níveis do medicamento por várias semanas após a injeção intramuscular. A supressão do GH continua ocorrendo até 6 semanas após uma injeção intramuscular de 30 mg; o tratamento mensal de longo prazo proporciona a supressão de GH e IGF-1 e também reduz o tamanho do tumor hipofisário em cerca de 50% dos pacientes. A lanreotida, um preparado de somatostatina de depósito de liberação lenta, é um octapeptídeo cíclico análogo à somatostatina que suprime a hipersecreção de GH e IGF-1 após uma injeção subcutânea de 60 mg. A administração por longo prazo (a cada 4-6 semanas) controla a hipersecreção de GH em cerca de dois terços dos pacientes tratados e melhora a adesão do paciente, em função do longo intervalo necessário entre as injeções do medicamento. Cápsulas orais de octreotida (40-80 mg por dia) mantêm o controle bioquímico em pacientes previamente tratados com formulações

injetáveis. Ocorre rápido alívio da cefaleia e do edema dos tecidos moles em 75% dos pacientes dentro de poucos dias a várias semanas após o início do SRL. A maioria dos pacientes relata uma melhora sintomática, incluindo alívio da cefaleia, sudorese, apneia obstrutiva e insuficiência cardíaca. A pasireotida LAR, um ligante multirreceptor com ligação preferencial de SST5 (ver abaixo), demonstrou apresentar eficácia no controle bioquímico em pacientes resistentes a preparações de octreotida ou lanreotida

Efeitos colaterais Os SRLs são bem tolerados na maioria dos pacientes. Os efeitos adversos são semelhantes para octreotida e lanreotida injetáveis, bem como para a formulação oral de octreotida. Eles são de curta duração e relacionados principalmente com a supressão – induzida pelo fármaco – da motilidade e secreção gastrintestinais. Náusea, desconforto abdominal, má-absorção das gorduras, diarreia e flatulência ocorrem em um terço dos pacientes, e, em geral, esses sintomas regredem em 2 semanas. A contratilidade e o esvaziamento da vesícula biliar são diminuídos; até 30% dos pacientes desenvolvem lama biliar ou cálculos de colesterol assintomáticos em longo prazo. Outros efeitos colaterais consistem em leve intolerância à glicose em função da supressão transitória da insulina, bradicardia assintomática, hipotiroxinemia e desconforto no local da injeção. A pasireotida está associada a efeitos colaterais gastrintestinais semelhantes, mas com maior prevalência de intolerância à glicose e diabetes melito de início precoce.

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE GH

O pegvisomanto antagoniza a ação do GH endógeno ao bloquear a ligação periférica do GH ao seu receptor. Consequentemente, os níveis séricos de IGF-1 são suprimidos, reduzindo os efeitos deletérios do GH endógeno em excesso. O pegvisomanto é administrado por injeção subcutânea diária (10-30 mg) e normaliza o IGF-1 em cerca de 70% dos pacientes. Os níveis de GH, entretanto, permanecem elevados, uma vez que o medicamento não tem como alvo o adenoma hipofisário. Os efeitos colaterais incluem elevação reversível das enzimas hepáticas, lipodistrofia e dor no local da injeção. O tamanho do tumor deve ser monitorado por RM.

O tratamento combinado de SRLs mensalmente com injeções semanais ou bissemanais de pegvisomanto tem sido usado de forma efetiva nos pacientes resistentes.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Doses muito altas de cabergolina (0,5 mg/d) podem alcançar eficácia terapêutica de GH de curta duração e modesta. O tratamento combinado com octreotida e cabergolina pode induzir um controle bioquímico adicional em comparação com qualquer medicamento usado isoladamente.

RADIOTERAPIA

A radioterapia externa ou as técnicas estereotáxicas de alta energia são usadas como terapia adjuvante para a acromegalia. Uma vantagem da radiação é que deixa de ser necessária a adesão do paciente com o tratamento de longo prazo. A massa tumoral é reduzida, e os níveis de GH são diminuídos com o passar do tempo. Entretanto, 50% dos pacientes necessitam de pelo menos 8 anos até que os níveis de GH sejam suprimidos para $< 5 \mu\text{g/L}$. Esse nível de redução do GH é conseguido em cerca de 90% dos pacientes após 18 anos, mas representa uma supressão do GH que não chega a ser ideal. Os pacientes podem necessitar de terapia clínica temporária por vários anos antes de serem alcançados os benefícios máximos da radiação. A maioria dos pacientes experimenta também dano hipotalâmico-hipofisário que resulta em deficiência de gonadotrofinas, ACTH e/ou TSH em 10 anos após o início da terapia.

RESUMO

Cirurgia é o tratamento primário preferido para os microadenomas secretores de GH (Fig. 380-8). A alta frequência de hipersecreção de GH residual após a ressecção dos macroadenomas costuma tornar necessária terapia clínica adjuvante ou primária para esses tumores mais volumosos. Os pacientes incapazes de receber ou de responder ao tratamento clínico único podem ser beneficiados pelo tratamento combinado ou receber radiação. Muito raramente, a repetição da cirurgia pode ser necessária.

A) DOENÇA DE CUSHING ACTH DEPENDENTE

- CORTICOTROFINOMAS

- obesidade (de distribuição centrípeta)
- fáceis de lua cheia e proptose leve
- aumento da gordura supraclavicular e giba de búfalo
- HAS
- pele: hiperpigmentação, plethora facial, hirsutismo, estrias violáceas e pele fina, fragilidade capilar e equimoses espontâneas, acne, edema e calvice feminina
- musculoesqueléticas: fraqueza muscular (proximal), osteoporose e dor lombar
- reprodutivas: diminuição da libido, oligomenorreia e amenorreia
- neuropsiquiátricas: depressão, instabilidade e labilidade emocional, psicose, transtorno do sono

- metabólica: hipopotassemia, alcalose, hipercalcúria e cálculos renais, intolerância à glicose e dm, cicatrização de feridas deficiente, comprometimento da resistência à infecção, agranulocitose e linfopenia, hipercoagulabilidade (TVP, embolia pulmonar)
- efeito expansivo de tumores: cefaleia, perda dos campos visuais e hipopituitarismo e efeito expansivo do tumor

Etiologia e prevalência Os adenomas de corticotrofos hipofisários (doença de Cushing) correspondem a 70% dos pacientes com causas endógenas da síndrome de Cushing. Entretanto, deve ser enfatizado que o hipercortisolismo iatrogênico é a causa mais comum das características cushingoides. A produção ectópica de ACTH por um tumor, os adenomas suprarrenais produtores de cortisol, o carcinoma suprarrenal e a hiperplasia suprarrenal são responsáveis pelas outras causas; raramente, constata-se a produção ectópica de CRH por um tumor.

Os adenomas produtores de ACTH representam cerca de 10 a 15% de todos os tumores hipofisários. Levando em conta que as características clínicas da síndrome de Cushing permitem, frequentemente, fazer o diagnóstico precoce, a maioria dos tumores hipofisários produtores de ACTH é constituída por microadenomas relativamente pequenos. Entretanto, os macroadenomas também são observados, e alguns adenomas que expressam ACTH são clinicamente silenciosos. A doença de Cushing é 5 a 10 vezes mais comum em mulheres do que em homens. Esses adenomas hipofisários exibem uma secreção irrestrita de ACTH, resultando em hipercortisolemia. Contudo, conservam parcial supressibilidade na presença de altas doses de glicocorticoides administrados, o que proporciona a base para os testes dinâmicos destinados a distinguir as causas hipofisárias das não hipofisárias da síndrome de Cushing.

Apresentação e diagnóstico O diagnóstico da síndrome de Cushing apresenta dois grandes desafios: (1) distinguir os pacientes com excesso patológico de cortisol daqueles com distúrbios fisiológicos ou de outra natureza da produção de cortisol; e (2) determinar a etiologia do excesso de cortisol.

As características típicas do excesso crônico de cortisol incluem pele fina, obesidade central, hipertensão, fácies pletórica de lua cheia, estrias violáceas e surgimento fácil de equimoses, intolerância à glicose ou diabetes melito, disfunção gonadal, osteoporose, fraqueza dos músculos proximais, sinais de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo) e distúrbios psicológicos (depressão, mania e psicoses) (Tab. 380-7). Os aspectos hematopoiéticos do hipercortisolismo consistem em leucocitose, linfopenia e eosinopenia. A imunossupressão inclui hipersensibilidade retardada e propensão à infecção. Essas manifestações variáveis do hipercortisolismo, ainda que comumente observadas, fazem com que seja desafiador decidir quais pacientes devem ser submetidos à avaliação laboratorial formal. Certos aspectos tornam as causas patológicas do hipercortisolismo mais prováveis; incluem redistribuição central da gordura, pele fina com estrias e equimoses e fraqueza dos músculos proximais. Em crianças e nas mulheres jovens, a osteoporose

precoce pode ser particularmente proeminente. A principal causa de morte é a doença cardiovascular, mas infecções potencialmente fatais e risco de suicídio também estão aumentados.

O rápido desenvolvimento das características do hipercortisolismo, associado à hiperpigmentação da pele e à miopatia grave, sugere uma fonte ectópica do ACTH. Hipertensão, alcalose hipopotassêmica, intolerância à glicose e edema também são mais pronunciados nesses pacientes. Os níveis séricos de potássio $< 3,3$ mmol/L são evidentes em cerca de 70% dos pacientes com secreção ectópica de ACTH, sendo, porém, observados em menos de 10% dos pacientes com síndrome de Cushing dependente da hipófise.

Investigação laboratorial O diagnóstico da síndrome de Cushing baseia-se na documentação laboratorial de hipercortisolismo endógeno. A dosagem de CLU de 24 horas é um teste de triagem preciso e custo-efetivo. Como alternativa, a incapacidade de suprimir o cortisol plasmático após um teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona pode ser utilizada para identificar os pacientes com hipercortisolismo. Uma vez que os níveis mais baixos (nadir) do cortisol ocorrem à noite, valores de cortisol elevados dosados à meia-noite no sangue ou na saliva são sugestivos de síndrome de Cushing. Os níveis plasmáticos de ACTH costumam distinguir os pacientes com a síndrome de Cushing ACTH-independente (glicocorticoides suprarrenais ou exógenos) da variante de ACTH-dependente (ACTH hipofisário, ectópico). Os níveis basais médios de ACTH são cerca de oito vezes mais altos nos pacientes com secreção ectópica de ACTH do que naqueles com adenomas hipofisários secretores de ACTH. Entretanto, a extensa superposição dos níveis de ACTH nesses dois distúrbios impede a utilização das determinações do ACTH para fazer tal distinção. Preferencialmente, os testes dinâmicos baseados na sensibilidade diferencial à retroalimentação do glicocorticoide ou à estimulação do ACTH em resposta ao CRH ou redução do cortisol devem ser utilizados para distinguir fontes ectópicas da hipófise do excesso de ACTH (Tab. 380-8). Muito raramente, os níveis circulantes de CRH encontram-se elevados, refletindo a secreção tumoral ectópica de CRH e, com frequência, de ACTH. Para uma discussão adicional sobre testes dinâmicos na síndrome de Cushing, ver Capítulo 386.

A maioria dos tumores hipofisários secretores de ACTH tem < 5 mm de diâmetro, e cerca de metade dos casos não é identificável pela RM. A alta prevalência de microadenomas hipofisários incidentais reduz a capacidade de distinguir com exatidão os tumores hipofisários secretores de ACTH dos incidentalomas não secretores.

Amostragem de sangue venoso do seio petroso inferior Levando em conta que a RM da hipófise com realce de gadolínio não é suficientemente sensível para identificar adenomas hipofisários secretores de ACTH pequenos (< 2 mm), a amostragem bilateral do seio petroso inferior para a determinação do ACTH antes e depois da administração de CRH** pode ser necessária para distinguir essas lesões dos tumores ectópicos secretores de ACTH que podem apresentar características clínicas e bioquímicas semelhantes. A determinação simultânea das concentrações de ACTH em cada veia petrosa inferior e na circulação periférica proporciona uma estratégia para confirmar e localizar a produção hipofisária de ACTH. A amostragem é realizada em condição basal e em 2, 5 e 10 minutos

após a injeção intravenosa de CRH bovino (1 µg/kg). Uma razão aumentada (> 2) de ACTH na veia petrosa inferior:veia periférica confirma a síndrome de Cushing hipofisária. Após a injeção de CRH, as relações máximas de ACTH na veia petrosa:veia periférica ≥ 3 confirmam a presença de tumor hipofisário secretor de ACTH. A sensibilidade desse teste é superior a 95%, com resultados falso-positivos muito raros. Os resultados falso-negativos podem ser observados nos pacientes com drenagem venosa aberrante. As cateterizações do seio petroso são tecnicamente difíceis, e cerca de 0,05% dos pacientes desenvolvem complicações neurovasculares. O procedimento não deve ser realizado em pacientes com hipertensão, em pacientes com doença cerebrovascular conhecida ou na presença de um adenoma hipofisário bem evidenciado na RM

TRATAMENTO

A ressecção transesfenoidal seletiva é o tratamento de escolha para a doença de Cushing (Fig. 380-9). A taxa de remissão para esse procedimento é de cerca de 80% para os microadenomas, porém inferior a 50% para os macroadenomas. Entretanto, a cirurgia raramente é bem-sucedida se o adenoma não for visível na RM. Após a ressecção bem-sucedida do tumor, a maioria dos pacientes experimenta um período pós-operatório de deficiência sintomática de ACTH que pode durar até 12 meses. Isso exigirá a reposição de baixas doses de cortisol, uma vez que os pacientes apresentam sintomas da retirada dos esteroides e sintomas de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. A recidiva bioquímica ocorre em cerca de 5% dos pacientes nos quais a cirurgia inicialmente havia sido bem-sucedida. Como a hipercortisolemia persistente pode causar distúrbios de coagulação do sangue, o manejo tromboembólico profilático pós-operatório tem sido recomendado para pacientes vulneráveis.

Quando a cirurgia inicial não é bem-sucedida, às vezes está indicada a repetição da cirurgia, em particular se a fonte hipofisária para o ACTH for bem documentada. Nos pacientes mais idosos, nos quais os problemas de crescimento e fertilidade são menos importantes, uma hemi-hipofisectomia ou hipofisectomia total poderá ser necessária se um adenoma hipofisário pequeno não tiver sido reconhecido. A radiação hipofisária pode ser usada após cirurgia malsucedida, porém ela consegue curar apenas cerca de 15% dos pacientes. Como os efeitos da radiação são lentos e apenas parcialmente efetivos em adultos, os inibidores esteroidogênicos direcionados a suprarrenal são usados em combinação com radiação hipofisária para bloquear as respostas suprarrenais aos níveis persistentemente altos de ACTH.

A pasireotida LAR 10 a 40 mg intramuscular, um SRL com alta afinidade para subtipos de receptores SST5 > SST2, pode controlar a hipercortisolemia em um subgrupo de pacientes com tumores hipofisários secretores de ACTH quando a cirurgia não é uma opção ou não teve sucesso. O medicamento diminuiu os níveis plasmáticos de ACTH e normalizou os níveis de CLU de 24 horas em cerca de 20% dos pacientes, e até 40% dos pacientes podem apresentar redução do tumor hipofisário. Efeitos colaterais são semelhantes àqueles encontrados nos outros SRLs e incluem desconforto abdominal transitório, diarreia, náusea e cálculos biliares (20% dos pacientes). Notavelmente, hiperglicemia e diabetes de início

precoce se desenvolvem em até 70% dos pacientes, provavelmente devido à supressão da secreção pancreática de insulina e incretinas. Como os pacientes com hipercortisolismo são insulinoresistentes, a hiperglicemia deve ser rigorosamente tratada. O medicamento requer administração de longo prazo consistente.

O osilodrostato (2 mg duas vezes ao dia titulado até 30 mg duas vezes ao dia), um inibidor oral da 11 β -hidroxilase, que bloqueia a biossíntese do cortisol na glândula suprarrenal, normalizou o CLU de 24 horas em 86% dos pacientes. Sintomas gastrintestinais leves, sobretudo transitórios, são comuns. Os pacientes devem ser monitorados de perto quanto ao desenvolvimento de hipocortisolismo e insuficiência da suprarrenal. Precursores de hormônios das suprarrenais elevados podem levar a hipocalcemia e hipertensão. Prolongamento do intervalo QTc e possivelmente aumento do volume tumoral também são relatados.

Cetoconazol, um agente antimicótico derivado do imidazol, inibe várias enzimas P450 e reduz efetivamente os níveis do cortisol na maioria dos pacientes com doença de Cushing quando administrado duas vezes ao dia (600-1.200 mg/dia). Transaminases hepáticas elevadas, ginecomastia, impotência, distúrbio gastrintestinal e edema são efeitos colaterais comuns.

Mifepristona (300-1.200 mg/dia), um antagonista do receptor de glicocorticoide, bloqueia a ação periférica do cortisol e está aprovada para o tratamento da hiperglicemia na doença de Cushing. Como o medicamento não tem como alvo o tumor hipofisário, os níveis de ACTH e cortisol permanecem elevados, impedindo, assim, a circulação de um biomarcador confiável. Os efeitos colaterais são muitos em função do antagonismo geral a outros hormônios esteroides e incluem hipopotassemia, hiperplasia endometrial, hipoadrenalismo e hipertensão.

Metirapona (2-4 g/dia) inibe a atividade da 11 β -hidroxilase e normaliza o cortisol plasmático em até 75% dos pacientes. Os efeitos colaterais consistem em náusea e vômitos, erupção cutânea e exacerbação da acne ou do hirsutismo. Mitotano (3-6 g/dia por via oral em quatro doses divididas) suprime a hipersecreção de cortisol pela inibição da 11 β -hidroxilase e das enzimas responsáveis pela clivagem das cadeias laterais do colesterol, assim como pela destruição das células adrenocorticais. Os efeitos colaterais do mitotano consistem em sintomas gastrintestinais, vertigem, ginecomastia, hiperlipidemia, erupção cutânea e elevações das enzimas hepáticas. Pode acarretar também hipoaldosteronismo. Outros agentes incluem aminoglutetimida (250 mg, três vezes/dia), trilostano (200-1.000 mg/dia), ciproheptadina (24 mg/dia) e etomidato intravenoso (0,3 mg/kg/h). A insuficiência de glicocorticoides é um efeito colateral potencial dos agentes usados para bloquear a esteroidogênese.

O uso de inibidores esteroidogênicos reduziu a necessidade de realizar uma suprarrenalectomia bilateral. A remoção de ambas as suprarrenais corrige o hipercortisolismo, mas pode estar associada a taxas significativas de morbidade e exige reposição permanente de glicocorticoides e mineralocorticoides. A suprarrenalectomia, na vigência de tecido residual do adenoma dos corticotrofos, predispõe ao surgimento da síndrome de Nelson, distúrbio caracterizado pelo rápido aumento do tumor hipofisário e

aumento da pigmentação decorrente dos altos níveis de ACTH. A radioterapia profilática pode ser indicada para evitar o desenvolvimento de síndrome de Nelson após a suprarrenalectomia.

TIREOTROPINOMAS

ADENOMAS SECRETORES DE TSH

Os macroadenomas que produzem TSH são raros; porém, quando ocorrem, frequentemente são volumosos e localmente invasivos. Os pacientes costumam apresentar bócio e hipertireoidismo, refletindo a superprodução crônica de TSH. O diagnóstico baseia-se na demonstração de níveis séricos elevados de T4 livre, secreção de TSH inapropriadamente normal ou alta e evidência pela RM de adenoma hipofisário. A elevação de subunidades α livre do hormônio glicoproteico é observada em muitos pacientes.

É importante excluir as outras causas da secreção inapropriada de TSH, como a resistência ao hormônio tireoidiano, um distúrbio autossômico dominante causado por mutações no receptor β dos hormônios tireoidianos (Cap. 382). A presença de massa hipofisária e os níveis elevados da subunidade α são sugestivos de tumor secretor de TSH. As síndromes de hipertiroxinemia disalbuminêmica, causadas por mutações nas proteínas séricas ligadoras do hormônio tireoidiano, também se caracterizam por níveis elevados de hormônio tireoidiano, porém com níveis de TSH normais em vez de suprimidos. Além disso, os níveis de hormônio tireoidiano livre são normais nesses distúrbios, a maioria dos quais é familiar.

TRATAMENTO

A abordagem terapêutica inicial consiste na remoção ou citorredução cirúrgica da massa tumoral, utilizando, em geral, uma abordagem transesfenoidal. A ressecção total não costuma ser alcançada, pois a maioria desses adenomas é volumosa e localmente invasiva. Os níveis circulantes normais de hormônio tireoidiano são obtidos em cerca de dois terços dos pacientes após a cirurgia. Pode-se efetuar a ablação da tireoide ou podem ser usados fármacos antitireoidianos (metimazol e propiltiouracila) para reduzir os níveis de hormônio tireoidiano. O tratamento com SRL normaliza efetivamente a hipersecreção de TSH e da subunidade α , reduz as dimensões da massa tumoral em 50% dos pacientes e melhora os campos visuais em 75% desses pacientes; o eutireoidismo é restaurado na maioria dos pacientes. Como os SRLs produzem uma acentuada supressão do TSH, o hipotireoidismo bioquímico costuma exigir a reposição concomitante de hormônio tireoidiano, o que pode controlar ainda mais o crescimento do tumor.

ADENOMAS HIPOFISÁRIOS NÃO FUNCIONANTES E PRODUTORES DE GONADOTROFINAS

Etiologia e prevalência Os adenomas hipofisários não funcionantes incluem os que secretam pouco ou nenhum hormônio hipofisário na circulação sistêmica, assim como os tumores que produzem pouquíssimo hormônio para que possam resultar em características clínicas reconhecíveis. Constituem o tipo mais comum de adenoma hipofisário e, em geral, são macroadenomas por ocasião do diagnóstico, pois as características clínicas não são aparentes até a ocorrência de efeitos expansivos do tumor. Com base na imuno-histoquímica, é possível mostrar que a maioria dos adenomas clinicamente não funcionantes tem origem em células gonadotróficas ou nas null cells hipofisárias. Esses tumores produzem pequenas quantidades de gonadotrofinas intactas (em geral, FSH), assim como as subunidades α , LH β e FSH β não combinadas. A secreção pelo tumor pode produzir subunidades α e FSH β elevadas, bem como, muito raramente, produzir maiores níveis da subunidade LH β . Alguns adenomas expressam a subunidade α sem FSH ou LH. Um teste de estimulação de TRH muitas vezes induz um aumento atípico de gonadotrofinas ou subunidades derivadas de tumor.

Apresentação e diagnóstico Com frequência, os tumores clinicamente não funcionantes se manifestam com pressão sobre o quiasma óptico e outros sintomas de expansão local ou podem ser descobertos incidentalmente em RM realizada para outra indicação (incidentaloma). Raras vezes, ocorrem distúrbios menstruais ou hiperestimulação ovariana nas mulheres com grandes tumores que produzem FSH e LH. Nesses casos, os ovários podem ter características que lembram a síndrome do ovário policístico e podem produzir níveis muito altos de estrogênio. Mais comumente, a compressão da haste hipofisária ou do tecido hipofisário circundante pelo adenoma resulta em LH diminuído, assim como em características de hipogonadismo. Os níveis de PRL, em geral, mostram-se levemente aumentados, também em razão da compressão da haste. É importante distinguir essa circunstância dos prolactinomas verdadeiros, visto que os tumores não funcionantes não reduzem de tamanho em resposta ao tratamento com agonistas dopaminérgicos.

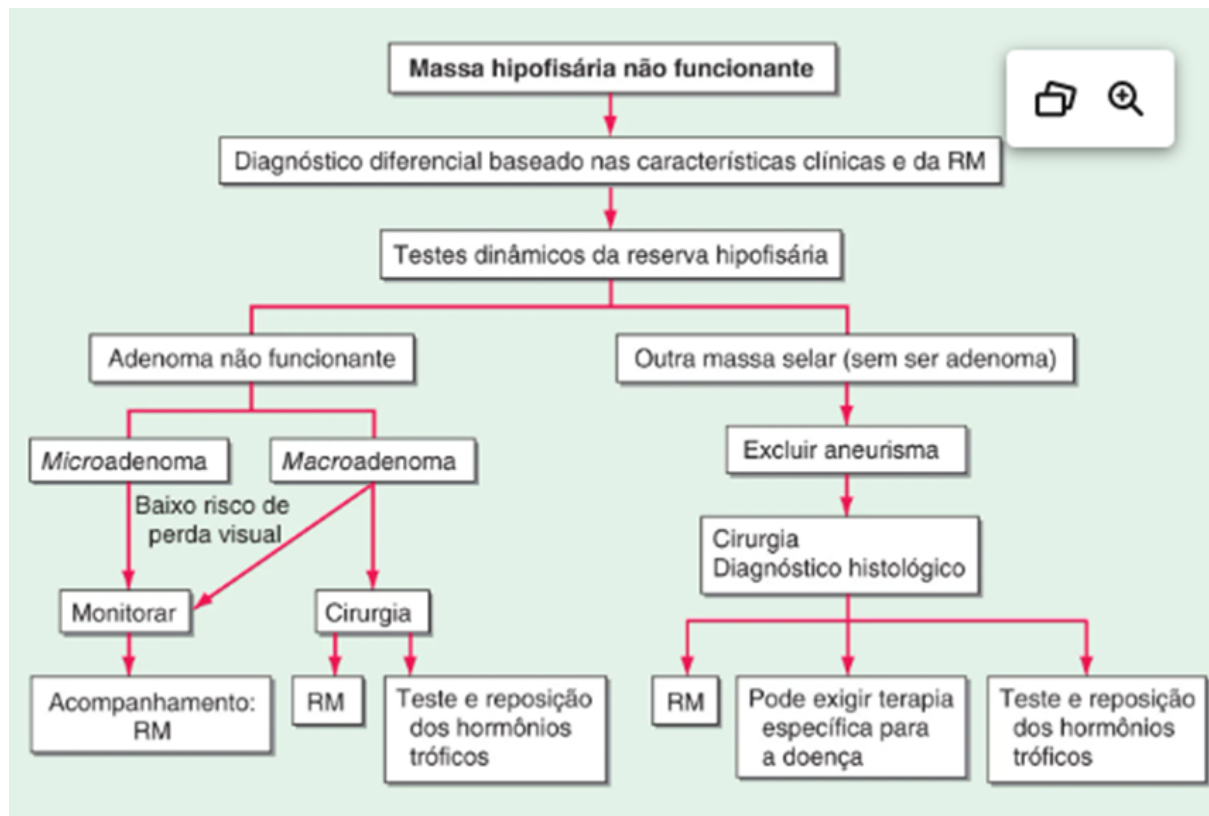
Investigação laboratorial A meta dos exames de laboratório nos tumores clinicamente não funcionantes é classificar o tipo de tumor, identificar os marcadores hormonais da atividade tumoral e detectar um possível hipopituitarismo. Os níveis de subunidade α livre podem estar elevados em 10 a 15% dos pacientes com tumores não funcionantes. Nas mulheres, é difícil diferenciar as concentrações basais perimenopáusicas ou pós-menopáusicas do FSH da elevação desse hormônio que deriva do tumor. Nas mulheres pré-menopáusicas, os níveis de FSH são cíclicos, o que também impede uma distinção diagnóstica clara do FSH derivado do tumor. Nos homens, podem ser diagnosticados tumores secretores de gonadotrofinas por causa de seus níveis levemente aumentados (FSH > LH) na vigência de massa hipofisária. Os níveis de testosterona, em geral, estão baixos, não obstante o nível normal ou aumentado de LH, refletindo, talvez, a bioatividade reduzida do LH ou a perda da pulsatilidade normal do hormônio. Como esse padrão de resultado de teste hormonal também é observado na insuficiência gonadal primária e, em algum grau, no envelhecimento (Cap. 391), o achado isolado de aumento de gonadotrofinas não é suficiente para o diagnóstico de um tumor secretor de gonadotrofinas. Na maioria dos pacientes com adenomas gonadotróficos, a administração de TRH estimula a secreção das

subunidades β do LH, mas essa resposta não é observada em indivíduos normais. No entanto, os testes do GnRH não são úteis ao diagnóstico. Para os tumores não funcionantes e secretores de gonadotrofinas, o diagnóstico baseia-se, em geral, nas análises imuno-histoquímicas do tecido tumoral cirurgicamente ressecado, visto que os efeitos expansivos desses tumores costumam exigir a sua ressecção.

Embora a acromegalia ou a doença de Cushing em geral se manifestem com características clínicas ímpares, os adenomas somatotróficos ou corticotróficos clinicamente inaparentes (silenciosos) podem só ser diagnosticados por imunocoloração do tecido tumoral ressecado. Esses tumores silenciosos geralmente crescem de forma mais agressiva e representam até 20% de todos os adenomas não funcionantes. Se os níveis de PRL forem $< 100 \mu\text{g/L}$ em um paciente portador de massa hipofisária, deve-se considerar um adenoma não funcionante, o qual pode estar causando a compressão da haste hipofisária.

TRATAMENTO

Os microadenomas não funcionantes assintomáticos que não ameaçam a visão podem ser acompanhados com exames regulares de RM e dos campos visuais sem intervenção imediata. Entretanto, para os macroadenomas, a cirurgia transesfenoidal é indicada para reduzir o tamanho do tumor e aliviar os efeitos da massa (Fig. 380-10). Embora em geral não seja possível remover todo o tecido do adenoma cirurgicamente, a visão melhora em 70% dos pacientes com defeitos pré-operatórios nos campos visuais. O hipopituitarismo preexistente que resulta dos efeitos expansivos do tumor pode melhorar ou regredir por completo. Começando cerca de 6 meses após a cirurgia, a RM deve ser realizada a cada ano para detectar um novo crescimento do tumor. Dentro de 5 a 6 anos após ressecção cirúrgica bem-sucedida, cerca de 15% dos tumores não funcionantes recidivam. Quando permanece uma quantidade substancial de tumor após a cirurgia transesfenoidal, a radioterapia adjuvante pode ser indicada para prevenir o novo crescimento do tumor. A radioterapia poderá ser protelada se não houver massa residual pós-operatória evidente. Os tumores hipofisários não funcionantes respondem precariamente ao tratamento com agonistas dopaminérgicos, e os SRLs são, em grande parte, ineficazes para produzir redução desses tumores. O antagonista seletivo de GnRH, Nal-Glu GnRH, suprime a hipersecreção de FSH, mas não exerce efeito sobre o tamanho do adenoma.



A) CARCINOMA DE HIPÓFISE

Os carcinomas hipofisários são tumores raros, responsáveis por 0,2% de todos os tumores hipofisários. Apresentam principalmente diferenciação corticotrófica e lactotrófica.³⁶ Os especialistas da OMS não endossaram nenhum sistema de classificação prognóstica, mas sugerem fortemente a avaliação de marcadores de invasão e proliferação (contagem mitótica e índice de proliferação Ki-67) para tumores hipofisários. Isso está de acordo com as diretrizes da European Society of Endocrinology (ESE), que recomendam pelo menos uma análise histopatológica, incluindo imunodeteções de hormônios e Ki-67. Elas também sugerem a avaliação da imunoexpressão de P53 e contagem mitótica, quando o índice de proliferação do Ki-67 é $\geq 3\%$.⁴⁹

A ESE define “tumores hipofisários agressivos” como neoplasias radiologicamente invasivas com um crescimento tumoral extraordinariamente rápido ou crescimento clinicamente relevante do tumor, apesar das terapias-padrão ideais.⁴⁹

A classificação da OMS de 2017 também distingue tipos histológicos específicos de adenomas hipofisários que seguem um curso mais agressivo: o adenoma somatotrófico esparsamente granulado, o adenoma corticotrófico silencioso, o adenoma de células de

Crooke, o adenoma lactotrófico em homens e o adenoma pluri-hormonal positivo para o PIT1.

Na classificação da OMS de 2004, a terminologia “adenomas atípicos” incluía tumores com “características morfológicas atípicas sugestivas de comportamento agressivo, como crescimento invasivo”.⁵⁰ Essas características incluíam “um índice mitótico elevado e um índice de rotulagem de Ki-67 superior a 3%, bem como uma coloração nuclear extensa para a imunorreatividade à p53”. No entanto, essa definição permanece vaga, difícil de aplicar na prática diária, sem valor prognóstico, e não é mais recomendada.

Propusemos uma classificação clinicopatológica prognóstica para adenomas da hipófise que integra dados radiológicos, clínicos e histopatológicos e foi baseada em um estudo caso-controle de 410 pacientes.⁵¹ Esta classificação baseia-se primeiro na avaliação da invasividade que pode ser obtida por imagem (ressonância magnética), visão intraoperatória (endoscopia) ou, mais raramente, histopatologia (invasão da mucosa respiratória do seio esfenoidal à microscopia). Uma das limitações é que somente a invasão do seio esfenoidal ou seio cavernoso é levada em consideração como um sinal de invasão, mas não o crescimento suprasselar do tumor. Os tumores não invasivos são graduados como 1; tumores invasivos, como 2; e tumores metastáticos carcinomas, como 3 (Quadro 6.2). Em segundo lugar, três critérios histopatológicos são analisados: contagem mitótica, índice de proliferação de Ki-67 e imunexpressão de p53. Neste contexto, são considerados como positivos:

- Uma contagem mitótica > 2 mitoses por 10 campos de alta potência (HPF; do inglês, high-power fields)
- Um índice de proliferação Ki-67 $\geq 3\%$ (se for utilizado fixador de formalina)
- Mais de 10 núcleos fortemente imunorreativos a p53 por 10 HPF (ver Figura 6.4 D a F).

A positividade de dois critérios entre os três é necessária para classificar os tumores como “b”. Caso contrário, os tumores são classificados como “a”. Consequentemente, essa classificação delinea cinco grupos de tumores hipofisários:

- 1a (não invasivo/não proliferativo)
- 1b (não invasivo/proliferativo)
- 2a (invasivo/não proliferativo)
- (invasivo/proliferativo)
- 3 (carcinoma).

Uma pequena proporção de ANF pode exibir comportamento agressivo, definido como tumor radiologicamente invasivo com crescimento extraordinariamente rápido ou clinicamente relevante após terapias convencionais.⁷⁰ Em casos raros, tumores agressivos podem metastatizar, sendo então definidos como carcinoma hipofisário.⁷⁰ Deve-se notar que a maioria dos tumores hipofisários agressivos e carcinomas hipofisários originam-se de tumores funcionantes e são menos comumente associados ao subtipo ANF.^{71,72} A cirurgia e a radioterapia têm lugar no manejo desses casos, enquanto a temozolomida é recomendada como quimioterapia de primeira linha para tumores agressivos e carcinomas após crescimento tumoral documentado.⁷⁰ O esquema padrão de temozolomida é de ciclos de 150 a 200 mg/m² por dia durante 5 dias consecutivos a cada 28 dias, com avaliação da resposta ao tratamento após três ciclos e descontinuação da terapia se progressão for documentada.⁷⁰ Em casos com rápida progressão do tumor e sem resposta à temozolomida, outras quimioterapias citotóxicas sistêmicas podem ser testadas, incluindo lomustina em combinação com fluorouracil ou doxorrubicina em combinação com lomustina.⁷⁰ No entanto, as evidências nessa área são extremamente limitadas

Carcinomas pituitários

Os tumores cancerígenos da glândula pituitária são raros. Eles podem ocorrer em qualquer idade, mas a maioria é diagnosticada em pessoas mais velhas. Esses tumores normalmente produzem hormônios, assim como muitos dos adenomas.

A maioria dos carcinomas pituitários se parece muito com os adenomas pituitários quando visualizados sob um microscópio. Na verdade, não existe uma maneira de saber se um tumor de hipófise é um carcinoma ou um adenoma até que ele se dissemine para outros órgãos. Na maioria das vezes se disseminam para o cérebro, medula espinal, meninges ou osso em torno da hipófise. Raramente, esses tumores se disseminam para outros órgãos, como fígado, coração ou pulmões

3) Discutir sobre realização de exames sem a indicação correta;

O uso de exames em excesso, também conhecida como "sobremedicalização" ou "overdiagnóstico", refere-se à prática de realizar exames médicos, como exames de imagem (como radiografias, ultrassonografias e tomografias) ou testes laboratoriais, de forma desnecessária ou em maior frequência do que realmente é indicado. Isso pode ocorrer por uma variedade de razões, incluindo pressões financeiras, preocupações do paciente, medo de processos judiciais, práticas médicas defensivas e falta de conscientização sobre os riscos envolvidos.

Uma das consequências do excesso de exames é a detecção de achados incidentais, também conhecidos como "incidentalomas". Os incidentalomas são achados médicos que são descobertos acidentalmente durante a realização de exames diagnósticos ou de rastreamento, mas que não estavam relacionados ao motivo original do exame. Esses achados podem incluir nódulos, lesões ou alterações em órgãos que muitas vezes não causam sintomas ou problemas clínicos imediatos.

Os incidentalomas podem levar a uma série de dilemas e decisões médicas complexas:

Investigação adicional: Muitas vezes, os médicos podem recomendar investigações adicionais, como exames mais detalhados ou biópsias, para avaliar o incidentaloma. Isso pode aumentar a ansiedade do paciente e, em alguns casos, levar a procedimentos invasivos desnecessários.

Tratamento desnecessário: Se um incidentaloma for diagnosticado erroneamente como uma condição grave, o paciente pode ser submetido a tratamentos ou cirurgias desnecessárias, o que pode expor o paciente a riscos e efeitos colaterais indesejados.

Custos econômicos: O excesso de exames e investigações pode aumentar os custos de saúde, tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde como um todo.

Preocupação e ansiedade: A descoberta de um achado incidental pode gerar ansiedade no paciente, que pode se preocupar com a possibilidade de ter uma condição grave, mesmo que o achado não seja clinicamente significativo.

Impacto psicológico: A incerteza em relação ao diagnóstico e tratamento adequados pode afetar o bem-estar emocional do paciente.

Para mitigar o risco de incidentalomas e reduzir a realização excessiva de exames, é importante que médicos e pacientes sigam as diretrizes clínicas apropriadas para a realização de exames e rastreamentos. Além disso, a comunicação eficaz entre médicos e pacientes é fundamental para garantir que os benefícios e riscos de qualquer exame sejam cuidadosamente considerados antes da realização.

4) MINTI.

As síndromes neoplásicas endócrinas múltiplas são doenças hereditárias raras que cursam com o desenvolvimento de hiperplasias, tumores benignos e/ou malignos

em várias glândulas endócrinas. As síndromes neoplásicas endócrinas múltiplas são provocadas por mutações genéticas e os sintomas variam em função das glândulas afetadas. Exames genéticos preventivos podem ser feitos para detectar a doença em familiares de pacientes que apresentam síndromes neoplásicas endócrinas múltiplas.

NEM tipo 1

A pessoa com síndrome neoplásica endócrina múltipla do tipo 1 apresenta tumores ou crescimento e atividade excessivos em duas ou mais das glândulas a seguir:

- Paratireóide
- Pâncreas
- Hipófise
- Tireoide
- Adrenais

Quase todas as pessoas com síndromes neoplásicas endócrinas múltiplas do tipo 1 têm tumores da glândula da paratireoide. A maioria dos tumores não é maligna, mas cursam com hiperparatireoidismo primário. Muitas pessoas (entre 30% e aproximadamente 80%) com a doença do tipo 1 também apresentam tumores das células produtoras de hormônios (células das ilhotas) do pâncreas (tumores pancreáticos neuroendócrinos). Mais de metade dos tumores de células das ilhotas são gastrinomas(maioria) ou insulinomas.

Algumas pessoas com a doença do tipo 1 apresentam tumores hipofisários, como prolactinomas. Outros tumores são produtores de GH e levam à acromegalia. Uma pequena porcentagem de tumores hipofisários produz corticotrofina, que hiperestimula as glândulas adrenais e faz com que elas produzam níveis elevados de hormônios corticosteroides, causando a síndrome de Cushing. Algumas pessoas com a doença do tipo 1 apresentam tumores ou crescimento e atividade excessivos da tireoide e das glândulas adrenais.

NEM tipo 2A

A pessoa com síndrome neoplásica endócrina múltipla do tipo 2A apresenta tumores ou hiperplasia e hiperatividades em duas ou três das glândulas a seguir:

- Tireoide
- Adrenais
- Paratireóide

Quase todas as pessoas com doença do tipo 2A apresentam câncer medular da tireoide. Aproximadamente 40% a 50% têm feocromocitomas. Algumas pessoas com a doença do tipo 2A têm hiperparatireoidismo.

NEM tipo 2B

A neoplasia endócrina múltipla tipo 2B pode consistir em:

- Câncer medular da tireoide
- Feocromocitomas
- Neuromas

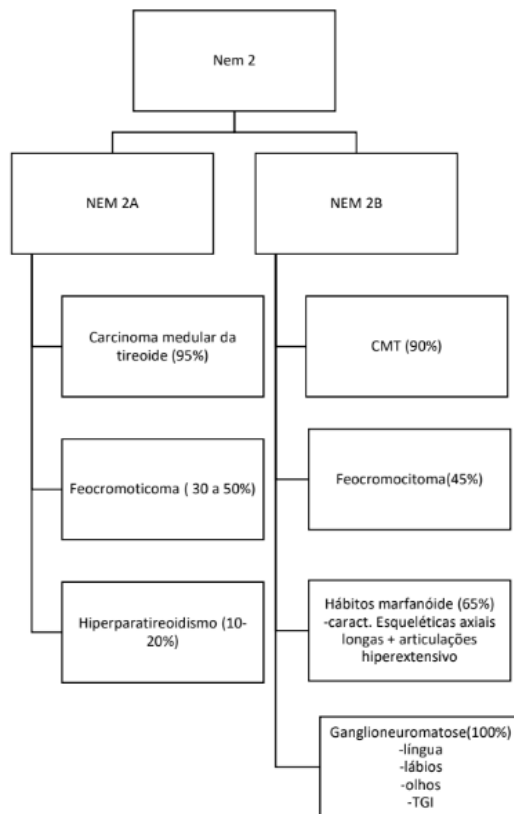
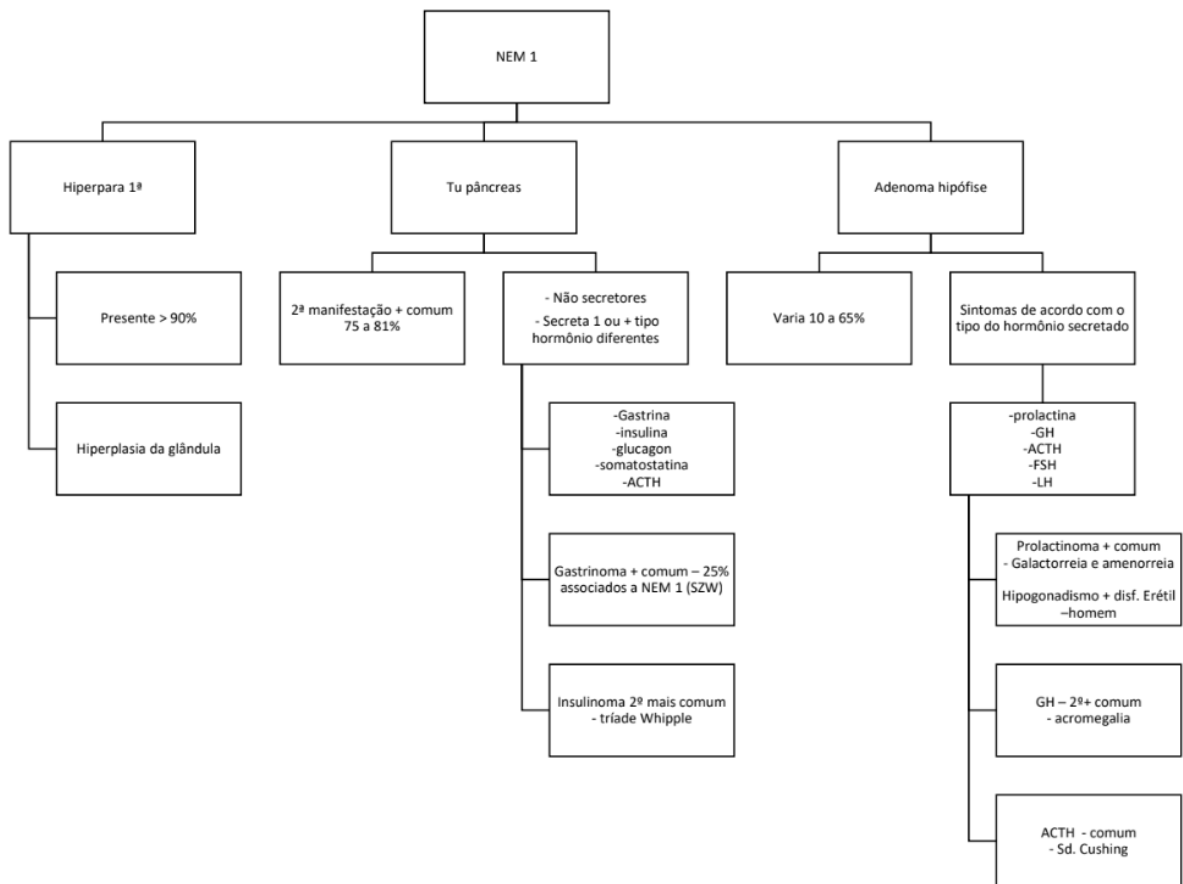
Muitas pessoas com a doença do tipo 2B não têm antecedentes familiares dela. Nessas pessoas, a doença é o resultado de uma nova mutação. O câncer medular da tireoide que ocorre na doença do tipo 2B tende a surgir na juventude e foi encontrado até mesmo em bebês com três meses de idade. Os tumores medulares da tireoide da doença do tipo 2B crescem mais rápido e se espalham mais rapidamente do que os da doença do tipo 2A.

A maioria dos pacientes com a doença do tipo 2B desenvolve neuromas nas membranas mucosas. Estes neuromas surgem como protuberâncias brilhantes em volta dos lábios, da língua e do revestimento da boca. Os neuromas também podem aparecer nas pálpebras e olhos, inclusive na conjuntiva e córnea. As anomalias do trato digestivo causam constipação e diarreia.

Ocasionalmente, o cólon apresenta megacólon que provavelmente são causados por neuromas intestinais. As pessoas com doença do tipo 2B frequentemente apresentam anomalias na coluna vertebral. Elas também podem apresentar anomalias nos ossos do crânio, dos pés e das coxas, com membros longos e articulações instáveis parecidas com as encontradas na síndrome de Marfan.

Diagnóstico

O diagnóstico das Neoplasias Endócrinas Múltiplas envolvem avaliações genéticas, dosagens hormonais e exames de imagem, dentre os quais destacam-se a ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), imagem por ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) que buscam evidenciar a existência de tumores nas respectivas glândulas.



Síndrome Poliglandular Autoimune (SPA)

Definição

As SPA são definidas pela coexistência de pelo menos duas doenças endócrinas autoimunes. O aparecimento em conjunto dessas doenças depende tanto de fatores genéticos, quanto ambientais. Algo extremamente relevante é que as SPA diferem consideravelmente quanto à idade de apresentação, o que nos permite classificá-las em dois subtipos principais: a juvenil SPA tipo I (SPA I), que ocorre por meio de uma herança monogenética, e a SPA do adulto, na qual vários genes contribuem para sua etiopatogenia. Esta última pode ser classificada nos tipos II a IV, a depender da combinação das doenças autoimunes. Além disso, vale destacar que os pacientes com autoimunidade poliglandular estão associados a maior risco de desenvolver outros tipos de doenças autoimunes não glandulares.

Classificação Em 1908, Claude e Gougerot descreveram a ocorrência estranhamente elevada de doenças glandulares ocorrendo em associação. Logo em seguida, Schmidt foi o responsável por classificá-las como uma nova entidade. Em 1978, com o avanço da análise genética e da definição de suscetibilidade genética, as SPA foram classificadas em diferentes subtipos. Essa classificação foi modificada várias vezes ao longo do tempo, em virtude de um conhecimento progressivamente mais profundo da sua etiopatogenia. Atualmente, as SPA são subdivididas em quatro subtipos (I, II, III e IV).

A SPA I também é conhecida como poliendocrinopatia autoimune-candidíase distrofia ectodérmica (APECED) ou síndrome da deficiência endócrina múltipla e candidíase. Trata-se de uma doença rara, caracterizada pela manifestação de endocrinopatias autoimunes que ocorrem em uma sequência específica durante a infância. Na maioria das crianças, a candidíase mucocutânea crônica causada por *Candida albicans* surge até os 5 anos de idade, acometendo mais de 5% da superfície corporal. Durante os anos seguintes, o hipoparatiroidismo manifesta-se como o primeiro componente endócrino, clinicamente presente por meio da tetania hipocalcêmica em cerca de 75% dos casos. O quadro clínico completo da SPA I manifesta-se geralmente antes dos 15 anos de idade, com o aparecimento da insuficiência adrenal primária como a segunda endocrinopatia autoimune. Vale frisar que existem formas incompletas, com apresentação clínica parcial, tornando o diagnóstico difícil e prejudicando o tratamento precoce. Por isso, imagina-se que haja um elevado número de casos não detectados de SPA I. Por exemplo, estima-se que mais de 15% dos pacientes com adrenalite autoimune sejam portadores da SPA I. Além disso, outras doenças autoimunes não endócrinas, como síndromes de má absorção, hepatite necrosante ou candidíase mucocutânea associada à carcinomatose podem também estar presentes, representando complicações adicionais da SPA I.

As formas adultas das SPA mostram uma grande heterogeneidade e diferem em relação à prevalência e à base genética e, ainda, na maneira como as doenças se manifestam. Por tanta variabilidade de apresentação, são subdivididas em SPA II, III e IV. O componente endócrino maior da SPA II é a insuficiência adrenal de origem autoimune (doença de

Addison). Estima-se que 40 a 50% de todos os casos diagnosticados com doença de Addison possuam uma doença autoimune adicional capaz de definir clinicamente a SPA II. Porém, 1 ano após o início da insuficiência adrenal, menos de 50% desses casos são detectados, devido à ampla variedade de sintomas inespecíficos e ao longo intervalo de tempo entre a ocorrência dos diferentes distúrbios do sistema endócrino.

Com uma prevalência em torno de 40%, a SPA III é o subtipo mais frequente das SPA e é definida pela coexistência de diabetes melito tipo 1 (DM1) e doença autoimune tireoidiana (DAT). Assim, a DM1 pode estar associada a hipotireoidismo autoimune (geralmente causado pela tireoidite linfocítica crônica de Hashimoto) ou hipertireoidismo (causado pela doença de Graves por meio da estimulação autoimune da tireoide), diferindo em aspectos genéticos, sorológicos e na apresentação clínica. Doenças autoimunes não glandulares adicionais são comuns na SPA III, exceto a doença de Addison

A SPA IV é muito heterogênea, contendo uma grande variedade de doenças glandulares autoimunes que não são contempladas nas outras SPA. Por não ser tão bem definida, é com frequência descrita, incorretamente, como uma combinação de doenças autoimunes monoglandulares associada a, pelo menos, uma doença autoimune não glandular. Na verdade, a SPA IV inclui várias combinações de hipopituitarismo autoimune, hipogonadismo hipergonadotrófico, hipoparatiroidismo associado a DM1 ou DAT, sendo raramente descrita na literatura.

Existem, ainda, outras SPA, tais como a síndrome IPEX (imunodesregulação, poliendocrinopatia, enteropatia, ligada ao X) e a síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas), porém elas são extremamente raras.