JERÔNIMO BUZETTI MILANO

**Estudo das alterações em exame de ressonância
magnética de pacientes em pós-operatório imediato
de ressecção de tumores hipofisários por via
transesfenoidal**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Neurologia
Orientador: Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

São Paulo
2010

JERÔNIMO BUZETTI MILANO

**Estudo das alterações em exames de ressonância
magnética de pacientes em pós-operatório imediato
de ressecção de tumores hipofisários por via
transesfenoidal**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Neurologia
Orientador: Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Milano, Jerônimo Buzetti

Estudo das alterações em exame de ressonância magnética de pacientes em pós-operatório imediato de ressecção de tumores hipofisários por via transesfenoidal / Jerônimo Buzetti Milano. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Paulo Henrique Pires de Aguiar.

Descritores: 1.Adenoma hipofisário/cirurgia 2.Imagem por ressonância magnética
3.Período pós-operatório 4.Neoplasia residual 5.Recidiva

USP/FM/DBD-120/10

DEDICATÓRIA

Para meus pais, João Cícero e Marilete, exemplos e guias constantes na minha vida pessoal e profissional.

Para minha esposa Elaine, fiel companheira nas alegrias e nas tristezas.

Para a pequena Antonella, fonte de alegria e de inspiração.

AGRADECIMENTOS

Ao *Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar*, orientador desta tese, pela oportunidade de participar do seleto grupo de pós-graduandos por ele orientados.

Ao *Dr. Ricardo Ramina*, meu mestre e co-orientador desta tese, pelos constantes ensinamentos sobre o exercício de neurocirurgia.

Aos colegas neurocirurgiões do Instituto de Neurologia de Curitiba, *Dr. Murilo Sousa de Meneses, Sonival Cândido Hunhevicz, Daniel Benzecry Almeida, Maurício Coelho Neto, Rogério Santos Clemente, Charles Kondagenski, Erasmo Barros da Silva Jr e André Giacomelli Leal*, companheiros de jornada, pelo apoio constante e pela amizade consegue tornar agradável a inglória tarefa diária.

Aos radiologistas do CETAC, de modo especial a *Ronaldo Pereira Vosgerau, Alessandra Bettega do Nascimento e Guilberto Minguetti*, pelo auxílio no estudo das ressonâncias.

Ao amigo *Dr. Erasmo Barros da Silva Jr*, promissor neurocirurgião e hábil desenhista, pelas gravuras que ilustram esta tese.

Aos membros da banca de qualificação, *Dr. Flávio Key Miura, Dr. Marcos Vinícius Calfat Maldaum e Dra. Eliane Correa Miotto*, pelas críticas mais do que pertinentes e pelos conselhos que vieram a engrandecer o conteúdo desta tese.

Aos *funcionários do CETAC* e do *Instituto de Neurologia de Curitiba*, pelo auxílio e paciência na seleção dos pacientes e seus exames.

Aos *médicos residentes* do Instituto de Neurologia de Curitiba, pelo auxílio na seleção e edição das imagens.

A meus irmãos *Fabiano, Célio e Diego*, que na salutar concorrência no seio familiar me serviram de estímulo para alçar grandes objetivos. Ao *Diego*, de modo especial, pelo auxílio nas viagens a São Paulo.

Ao casal de aviadores Eduardo e Edna, por possibilitar minhas viagens aéreas a São Paulo.

Aos *pacientes* envolvidos no estudo, pela disponibilidade de realizar os exames.

E a *Deus*, pelos dons que todos os dias recebo, em especial por dotar-me de saúde e perseverança ímpares.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de quadros

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS.....	5
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1 ANATOMIA RELEVANTE.....	9
2.1.1 Localização.....	9
2.1.2 Relações anatômicas	10
2.1.3 Partes da hipófise	16
2.1.4 Vascularização	19
2.1.4.1 <i>Sistema portal hipofisário</i>	21
2.2 OS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS.....	22
2.2.1 Classificação.....	24
2.2.1.1 <i>Quanto ao tamanho/extensão</i>	24
2.2.1.2 <i>Classificação hormonal</i>	26
2.2.2 Diagnóstico por imagem	32
2.2.2.1 <i>Ressonância Magnética dinâmica</i>	36
2.2.3 Tratamento	38
2.2.4 A cirurgia nos adenomas hipofisários	42
2.2.4.1 <i>O acesso cirúrgico transesfenoidal</i>	43
2.2.4 Ressonância Magnética intraoperatória	45
2.2.5 Prognóstico e acompanhamento pós-operatório	48
2.2.5.1 <i>Ressonância Magnética pós-operatória</i>	49

3 MÉTODOS	52
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	54
3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	54
3.3 EXAMES DE IMAGEM	55
3.3.1 Características das imagens.....	56
3.4 OUTROS EXAMES	61
3.5 TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	61
3.6 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	62
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	63
4 RESULTADOS	64
4.1 ALTERAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS IMEDIATAS.....	65
4.2 CORRELAÇÃO DO EXAME PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO COM TARDIO	66
5 DISCUSSÃO	70
5.1 PERSPECTIVAS FUTURAS	78
6 CONCLUSÕES	82
7 ANEXO.....	84
8 REFERÊNCIAS.....	102

LISTAS

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

a. (AA.)	artéria (s)
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ADH	Hormônio antidiurético
CETAC	Centro de Tomografia Computadorizada de Curitiba
DDAVP	Acetato de desmopressina
et al.	e outros
EUA	Estados Unidos da América
FSE	<i>Fast spin-echo</i>
FSH	Hormônio folículo-estimulante
FOV	Campo de visão (<i>Field of view</i>)
Gd-DTPA	Gadolínio Ácido Dietileno Triamino Penta Acético (Gadopentetato Dimeglumina)
GH	Hormônio do crescimento
i.e.	isto é (latim: <i>id est</i>)

IGF-1	Somatomedina C (<i>insuline-like growth factor</i>)
INC	Instituto de Neurologia de Curitiba
LH	Hormônio luteinizante
µm	micrômetros
mL	mililitros
mmol	milimoles
ng	nanogramas
NC III	Terceiro nervo craniano – nervo oculomotor
NC IV	Quarto nervo craniano – nervo troclear
NC V₁	Primeira divisão do quinto nervo craniano – nervo oftálmico
NC V₂	Segunda divisão do quinto nervo craniano – nervo maxilar
NC V₃	Terceira divisão do quinto nervo craniano – nervo mandibular
NC VI	Sexto nervo craniano – nervo abducente
OXY	Ocitocina
PRL	Prolactina
RM	Ressonância magnética

s	segundos
T	Tesla
TC	Tomografia computadorizada
TR	Tempo de relaxamento
TSH	Hormônio estimulador da tireóide
v. (vv.)	veia (s)
%	percentual

FIGURAS

Figura 1 -	Relação anatômica da hipófise com os seios cavernosos e seus conteúdos.....	13
Figura 2 -	Divisão anatômica da hipófise.....	17
Figura 3 -	Ilustração de corte axial da hipófise com os locais de predomínio de produção de cada tipo hormonal	18
Figura 4 -	O sistema portal hipofisário.....	22
Figura 5 -	Classificação de Hardy modificada por Wilson para extensões tumorais supraselares.....	25
Figura 6 -	Classificação de Knosp et al para extensões tumorais paraselares.....	26
Figura 7 -	Fotografia de aparelho de Ressonância Magnética	34
Figura 8 -	"Sinal do tufo"	37
Figura 9 -	Acesso microcirúrgico endonasal ao seio esfenoidal	44
Figura 10 -	RM pós-operatória com padrão tipo 1	58
Figura 11 -	RM pós-operatória com padrão tipo 2	58
Figura 12 -	RM pós-operatória com padrão tipo 3	59
Figura 13 -	RM pós-operatória com padrão tipo 4	59
Figura 14 -	Presença de material hiperintenso intrasselar	60
Figura 15 -	Descolamento lateral da haste hipofisária.....	60
Figura 16 -	Sequência de exames de RM de paciente com macroadenomas não-secretor	68

Figura 17 -	Padrão de captação nodular evoluindo com crescimento de resto tumoral	69
Figura 18 -	Esquema demonstrando método <i>outside</i> de RM intraoperatória	80
Figura 19 -	Macrodenoma não-secretor com extensão supraselar ressecado com auxílio de RM dinâmica intraoperatória	81

QUADROS

Quadro 1 -	Padrões de captação de contraste em ressonâncias magnéticas pós-operatórias imediatas.....	57
-------------------	--	-----------

TABELAS

Tabela 1 -	Tipos de adenomas e suas características	27
Tabela 2 -	Características dos estudos de RM pós-operatória em tumores hipofisários	78

RESUMO

Milano JB. *Estudo das alterações em exames de ressonância magnética de pacientes em pós-operatório imediato de ressecção de tumores hipofisários por via transesfenoidal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 119p

Exames pós-operatórios de cirurgias intracranianas são difíceis de serem interpretados por apresentarem alterações morfológicas que simulam situações patológicas, como edema e tumores residuais. Com o advento de métodos de ressonância intraoperatória essa interpretação ganhou maior importância, pelo risco de re-intervenções desnecessárias. O presente estudo objetivou estabelecer as características de exames pós-operatórios normais após remoção de tumores hipofisários pela via transesfenoidal endonasal, bem como estabelecer parâmetros de remoção tumoral radical para otimização de exames intraoperatórios. Foram estudados 40 pacientes (22 microadenomas e 18 macroadenomas) operados consecutivamente no Instituto de Neurologia de Curitiba, portadores de adenomas hipofisários, pela via transesfenoidal endonasal, e que realizaram exame de ressonância magnética (RM) dinâmica no pré-operatório, pós-operatório imediato (primeiras 24 horas após o término da cirurgia) e após três meses. Foram utilizadas sequências ponderadas em T1, com cortes coronais de 3mm antes da injeção de contraste (gadopentetato dimeglumina – Gd-DTPA) e a cada 90 segundos após a injeção rápida do mesmo. Os achados de RM dinâmica no pós-operatório imediato foram analisados quanto ao deslocamento da haste hipofisária, presença de material hiperintenso intrasselar, deslocamento do diafragma selar superiormente (caracterizado pela classificação de Hardy para extensões suprasselares) e quanto ao padrão de captação de contraste na RM dinâmica. Os padrões de captação foram classificados como: 1. ausência de captação de contraste, 2. realce anelar periférico, 3. captação nodular e 4. padrão misto (periférico e nodular coexistentes). No exame pós-operatório tardio, ênfase foi dada na presença de tumor residual, confirmada por alteração hormonal ou re-operação com histopatologia. As alterações de imagem foram descritas em termos de prevalência de ocorrência (porcentagem), e correlacionadas com a existência ou não de tumores residuais no pós-operatório tardio. Observou-se deslocamento da haste hipofisária em 95% dos casos (90,9% dos microadenomas e 100% dos macroadenomas). Material hiperintenso intrasselar ocorreu em 77,3% dos microadenomas e 100% dos macroadenomas (87,5% do total). O deslocamento cranial do diafragma selar manteve inalterado em 16 dos 18 casos (88,9%). A padrão de captação de contraste foi o tipo 1 em 90,9% dos microadenomas, com apenas 2 casos (9,1%) com captação periférica (tipo 2) neste grupo. Nos macroadenomas, 66,7% foram tipo 1, 5,5% tipo 2, 16,7% tipo 3 e 11,1% tipo

4. No pós-operatório tardio, o material hiperintenso desapareceu em todos os casos, com a haste hipofisária retornando à posição habitual em 81,8% dos casos. Cinco pacientes apresentavam tumores residuais, confirmados por alteração hormonal em dois casos e reoperação em três. Destes, três apresentavam padrão tipo 4 de captação de contraste, e dois do tipo 3. A correlação entre o padrão de captação nodular, isolado ou combinado, com a presença de tumor residual foi de 100%. Todos os outros achados devem ser considerados normais no pós-operatório.

Descritores: 1.Adenoma hipofisário/cirurgia 2.Imagem por ressonância ressonância magnética 3.Período pós-operatório 4.Neoplasia residual 5.Recidiva

SUMMARY

Milano JB. *Analysis of postoperative findings on dynamic magnetic resonance imaging of patients operated for pituitary tumors by transsphenoidal endonasal approach* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 119p.

Imaging after intracranial surgeries is difficult to evaluate because usual changes often simulates pathological findings, such as edema and residual tumors. Emerging technologies of intraoperative magnetic resonances lead to a greater interest on understanding usual findings, in order to avoid unnecessary revisions. The objective of this study was to establish normal postoperative findings on dynamic magnetic resonance imaging (dMRI) after resection of pituitary tumors through endonasal transsphenoidal approach, as well as determine parameters of radical resection, thus optimizing intraoperative images. Forty patients (22 microadenomas and 18 macroadenomas) operated on the "Instituto de Neurologia de Curitiba" for pituitary adenomas through endonasal transsphenoidal approach were evaluated by dMRI before, within the first 24 hours and after three months of the surgery. T1-weighted images on coronal plane, 3mm slices were performed before and on every 90 seconds after rapid injection of the paramagnetic contrast (gadopentetate dimeglumine – GdDTPA). Findings analyzed at early postoperative dMRI were: lateral displacement of the pituitary stalk, hyperintense intrasellar material, position of the *diafragma sellae* (as classified by Hardy, for suprasellar extensions) and the pattern of contrast enhancement: 1. no enhancement, 2. peripheral ring, 3. nodular enhancement and 4. combined peripheral and nodular. At late postoperative MRI, the regression of early findings was noted, as well as the presence of a residual tumor. This late was confirmed by hormonal essay or hystopathological examination (reoperation). Findings were first described as prevalence (%), and then related to the presence or not of a residual tumor at late postoperative MRI. Displacement of the pituitary stalk was noted in 95% of cases (90,9% in microadenomas, and 100% in macroadenomas). Hyperintense intrasellar material was found in 77,3% of microadenomas and 100% of macroadenomas (87,5% of all cases). Suprasellar extension remained unaltered in 16 of 18 cases (88,9%). Pattern of enhancement was type 1 in 90,9% of the microadenomas, with only two cases (9,1%) with peripheral ring. Of the macroadenomas, 66,7% had type 1 pattern, 5,5% type 2, 16,7% type 3 and 11,1% type 4. At late postoperative MRI, the hyperintense material disappeared in all cases, with the pituitary stalk returning to the midline in 81,8% of the cases. Five patients had residual tumors, confirmed by hormonal essay in two cases, and re-operated (with hystopathological confirmation) in three. Of these, three had type 4 pattern of enhancement, and two had type 3. When the nodular

enhancement, alone or combined, was correlated with the presence of a residual tumor, the association was of 100%. The other findings described should be considered normal findings.

Descriptors: 1.pituitary adenoma/surgery 2.magnetic resonance imaging
3.postoperative period 4.residual tumor 5.recurrence

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os adenomas hipofisários representam cerca de 10% de todas as neoplasias intracranianas operadas¹. Entretanto, sua prevalência chega a 16,7% dos indivíduos adultos, de forma assintomática (“incidentalomas”)². Os adenomas tornam-se sintomáticos devido a produção excessiva de hormônios ou por apresentarem efeito expansivo, comprimindo estruturas adjacentes³. Uma vez sintomáticos, os adenomas hipofisários requerem tratamento. O tratamento clínico está indicado principalmente nos tumores produtores de prolactina (“prolactinomas”), com índices de resposta que chegam a cerca de 90%⁴ com agonistas dopaminérgicos. Nas outras formas de tumores (hormonalmente inativos, produtores de ACTH, GH ou TSH), ou nos prolactinomas sem resposta às terapias, o tratamento cirúrgico é o preconizado³.

O acesso cirúrgico pela via transesfenoidal é utilizado na quase totalidade das operações para tumores hipofisários⁵⁻⁶. A evolução dos

instrumentos cirúrgicos, associada a refinamento técnico, tem possibilitado índices de cura cada vez maiores, com redução da morbidade e mortalidade do procedimento⁷. Apesar disso, a localização da hipófise na base do crânio, suas relações anatômicas e a infiltração do tumor a estruturas adjacentes pode dificultar a remoção radical de tumores⁸. Os índices de cura, tanto imaginológica como endocrinológica, dependem substancialmente do grau de ressecção tumoral obtido com o tratamento cirúrgico. Na acromegalia, espera-se cura entre 50 a 70% dos tumores operados⁹, enquanto na doença de Cushing, os índices variam entre 50 e até 90% dos casos¹⁰⁻¹².

A fim de se aumentarem os índices de remoção tumoral radical, novas tecnologias vêm sendo desenvolvidas e empregadas no tratamento cirúrgicos dos adenomas hipofisários. Sistemas de neuronavegação auxiliam na localização de tumores baseada em exames pré-operatórios, tornando o procedimento mais preciso¹³⁻¹⁴. Durante o procedimento, entretanto, o deslocamento das estruturas manipuladas torna necessária a atualização dos dados, reduzindo-se o benefício do método no que diz respeito à remoção tumoral radical¹⁵. Mais recentemente, a utilização de ressonâncias magnéticas durante o procedimento cirúrgico trouxe imagens atualizadas durante o procedimento¹⁶. O cirurgião passou a ver o resultado operatório em tempo real; resíduos tumorais que teriam passado despercebidos passaram a ser identificados durante a operação, e removidos prontamente. Nas primeiras publicações do método, grupos com grande experiência no tratamento de tumores hipofisários revelaram necessidade de se continuar a remoção tumoral em três de cada cinco pacientes¹⁷; outros grupos

revelaram necessidade de re-intervenções em metade a dois terços dos casos¹⁸⁻¹⁹. O custo de se ter um aparelho de ressonância magnética dentro do centro cirúrgico passou a ser o principal fator limitador. Para minimizá-los, alguns grupos começaram a utilizar o mesmo aparelho de exames de fora do centro cirúrgico para realização de exames intra-operatórios. Esta experiência precursora no Brasil foi recentemente publicada²⁰.

O maior desafio passou a ser a interpretação dos exames intra-operatórios, pois a própria manipulação cirúrgica gera alterações nos exames de imagem que pode gerar interpretações errôneas do grau de ressecção tumoral¹⁸. Em algumas publicações, uma imagem sugestiva de tumor residual levou a re-intervenções desnecessárias em cerca de 20% dos casos, pois no local onde a ressonância sugeria a presença de tumor, havia só coágulos e fibrina¹⁹. Tornou-se imprescindível uma melhor interpretação dos achados de imagem pós-operatórios.

A manipulação cirúrgica promove alterações nos exames de imagem pós-operatórios que podem simular tumores²¹⁻²², mesmo em cirurgias não oncológicas²³⁻²⁴. Nos tumores hipofisários, o diafragma da sela mantém-se elevado após a remoção tumoral na grande maioria dos casos²⁵⁻²⁷. Ainda, captação de contraste ocorre precocemente, simulando tumores e dificultando a análise das imagens²⁸⁻²⁹. O estudo do padrão de captação de contraste baseado em sequência dinâmica de ressonância magnética aperfeiçoa esta avaliação²⁹; entretanto, o único estudo até hoje realizado com ressonância magnética dinâmica no pós-operatório de tumores hipofisários utilizou-se de exames realizados durante os primeiros três dias

na maioria dos pacientes, e em até sete dias em outros²⁹; tais achados não podem ser extrapolados para ressonâncias intra-operatórias, pois o principal fator determinante da captação de contraste pós-operatório é o tempo decorrido do fim da operação até a realização de exames de imagem³⁰⁻³². No único estudo até hoje realizado em que todos os pacientes realizaram exames de ressonância magnética nas primeiras 24 horas, não foi utilizada a sequência dinâmica durante a injeção de contraste, prejudicando a reprodutibilidade dos achados, subjetivos em muitos aspectos²⁷.

1.1 OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivos:

- i) Determinar as alterações pós-operatórias em ressonâncias magnéticas de pacientes com tumores hipofisários operados pela via transesfenoidal endonasal que podem ser consideradas normais, diferenciando-as de complicações pós-operatórias e tumores residuais.
- ii) Estabelecer padrões de imagem indicativos de tumores residuais em exames precoces, otimizando-se possíveis re-intervenções.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

A hipófise é uma pequena glândula, com apenas cerca de 1cm de diâmetro, e pesando não mais do que 1g³³. Apesar das diminutas dimensões, a hipófise controla, através da secreção de seus hormônios, a atividade das outras glândulas endócrinas do corpo humano. Os principais hormônios secretados são oito: 1. Hormônio do crescimento (GH – *Growth Hormone*), que promove o crescimento do corpo como um todo, atuando na síntese de proteínas, na multiplicação e diferenciação celulares. 2. Corticotropina (ACTH – *adrenocorticotropic hormone*), que controla a secreção de hormônios do córtex das glândulas suprarrenais, afetando o metabolismo da glicose, das proteínas e gorduras. 3. Tirotropina, ou hormônio tireoestimulante (TSH - *thyroid-stimulating hormone*), através do qual a hipófise controla a velocidade de secreção de tiroxina pela tireóide (que, por sua vez, controla o metabolismo celular através de alteração na velocidade da maioria das reações químicas do organismo). 4. Prolactina

(PRL), que promove o desenvolvimento das glândulas mamárias. 5. Hormônio folículo-estimulante (FSH - *follicle-stimulating hormone*) e 6. Hormônio luteinizante (LH - *luteinizing hormone*), os hormônios gonadotrópicos, que controlam o crescimento das gônadas e suas atividades reprodutivas. 7. Ocitocina (OXY), hormônio que facilita a liberação do leite da mama para os mamilos durante lactação - além de ter importante participação no trabalho de parto, no final da gravidez. 8. Hormônio antidiurético, ou vasopressina (ADH – *antidiuretic hormone*), através do qual a controla a excreção de água pelos rins.

O controle endócrino da hipófise, entretanto, está subordinado ao hipotálamo, porção mais ventral do diencefalo, com o qual a hipófise apresenta estreita relação anatômica, inclusive de contiguidade, como será descrito a seguir. O hipotálamo produz os hormônios e fatores que controlam a secreção dos hormônios da hipófise. Através da secreção de hormônios de liberação, o hipotálamo estimula a hipófise a produzir a maioria dos seus hormônios, como GH, TSH, ACTH e gonadotropinas. O controle de produção de PRL, entretanto, está subordinado a um fator inibidor, a dopamina. Através desta, o hipotálamo exerce inibição (controle negativo) da produção de PRL. Já a vasopressina e a ocitocina são na verdade produzidas no hipotálamo, nos seus núcleos supraóptico e paraventricular, e levadas por fibras especiais até o lobo posterior da hipófise, onde são liberados para posterior secreção³⁴.

2.1 ANATOMIA RELEVANTE

2.1.1 Localização

O osso esfenoide forma o centro da base do crânio. Observado de cima, apresenta no centro do seu corpo uma cavitação denominada sela turca. É dentro da sela turca, ou seja, embaixo do cérebro e na parte mais central da base do crânio que a hipófise está localizada, ocupando a fossa hipofisária³⁵. É coberta por uma reflexão da dura-máter, o diafragma da sela, que forma o teto da sela turca. De formato na maioria das vezes retangular e côncavo, o diafragma apresenta variações em sua espessura, forma e integridade⁸. É perfurado em sua porção central pelo pedúnculo ou haste hipofisária, através da qual a hipófise se conecta ao hipotálamo. Pode, no entanto, apresentar aberturas bem maiores, e até mesmo ser inexistente³⁶. Nestes casos não forma qualquer barreira anatômica para o acesso transesfenoidal, aumentando o risco de lesões das vias visuais e de fístulas liquóricas. É aderido anteriormente ao tubérculo da sela e posteriormente à porção anterior do processo clinóide posterior³⁷. O tecido glandular é coberto por uma camada simples de tecido conjuntivo, denominada por Ciric de cápsula da hipófise³⁷. Ocasionalmente, pode ser substituída por aracnóide.

A sela turca é limitada anteriormente pelos processos clinóides de cada lado e pelo tubérculo da sela na porção mediana. Posteriormente, pelos processos clinóides posteriores de cada lado e pelo dorso da sela na porção mediana. Seu assoalho é formado pelo seio esfenoidal, enquanto

lateralmente a sela limita-se com o assoalho da fossa média do crânio e seios cavernosos.

Protegida anatomicamente, a hipófise, dentro da fossa hipofisal, apresenta difícil acesso do ponto de vista cirúrgico, visto que por qualquer lado que se objetive acessá-la, um longo trajeto anatômico precisa ser percorrido. A fossa hipofisal dista, em média, 60mm do limite anterior da fossa crainiana anterior na calvária, 65mm da parede lateral da fossa média, 65,5mm da margem posterior do forame magno, e 70,8mm do ponto subespinhal (abaixo da espinha nasal inferior, início do acesso transesfenoidal)³⁷.

2.1.2 Relações anatômicas

Dentro da sela turca, a hipófise apresenta importantes relações anatômicas que serão determinantes do ponto de vista patológico e cirúrgico. A primeira (e talvez mais importante) é a relação da fossa hipofisal com os seios cavernosos. Localizados lateralmente à sela turca e ao seio esfenoidal, os seios cavernosos são estruturas venosas formados pelos folhetos interno e externo da dura-máter, revestidos internamente por endotélio³⁸, denominados seios venosos. Drenam as estruturas da órbita através da v. oftálmica superior, que chega até eles pela fissura orbitária superior, além de receber o plexo basilar, a partir da porção basilar do osso occipital. Ainda, comunicam-se com os seios transversos de cada lado através dos seios petrosos superiores; com o bulbo da v. jugular interna, de

cada lado, através dos seios petrosos inferiores; com os hemisférios cerebrais, através das vv. cerebrais inferior e média; e com a retina, através da v. central da retina. Os dois cavernosos apresentam comunicações entre si através dos seios intercavernosos anterior, posterior e inferior, além do seio basilar. Em relação à hipófise, o seio intercavernoso anterior passa anterior e superiormente, o posterior, posterior e superiormente, e o inferior, inferiormente³⁹. Estes seios podem existir juntos ou separados; quando os seios intercavernosos anterior e posterior, junto com os seios cavernosos de cada lado, formam um círculo venoso ao redor do diafragma da sela, é chamado de seio circular⁴⁰, de grande importância por dificultar (e até mesmo impedir) o acesso à hipófise pela via transesfenoidal. O mesmo ocorre quando a distância entre os seios intercavernosos inferior e anterior é muito pequena, restringindo o acesso inferior à sela turca.

Os seios cavernosos possuem em seu interior importantes estruturas anatômicas. As artérias carótidas internas trafegam no seu interior, formando uma curvatura interna conhecida como sifão carotídeo. Da parte cavernosa da a. carótida interna emergem o tronco meningohipofiseal, o tronco inferolateral e a a. capsular (conhecida com artéria de McConnell), como será descrito a seguir. Cada seio cavernoso possui em seu interior três compartimentos venosos, denominados de acordo com sua relação com a a. carótida interna: medial, anteroinferior e posterossuperior³⁹. É no compartimento medial que eles se relacionam com a hipófise. A distância entre a a. carótida interna e a hipófise neste compartimento é, em média, de 2,3mm, podendo atingir até 7mm^{35, 40, 41}. Entretanto, em até 25% dos casos,

este espaço pode ser ocluído por uma tortuosidade da a. carótida interna, causando uma impressão sobre a hipófise^{8, 41}. Este achado pode dificultar e até mesmo impossibilitar o acesso transesfenoidal a adenomas hipofisários. A distância entre as aa. carótidas internas, de cada lado, também apresenta variações anatômicas importantes. Segundo Renn e Rhoton⁴², a distância mínima ocorre acima dos processos clinóides em 82% dos casos, porém dentro dos seios cavernosos, ao lado da sela turca, em 14%, e em 4% dentro do próprio seio esfenoidal.

Ainda, os seios cavernosos possuem em seu interior, de cada lado, os nervos oculomotor (NC III), troclear (NC IV), a raiz oftálmica no nervo trigêmio (V_1) e o nervo abducente (NC VI), nesta ordem de superior para inferior³⁹. Os NC III, IV e V_1 localizam-se na parte interna da parede lateral, enquanto o VI localiza-se propriamente dentro do seio, medialmente ao V_1 e aderente a este, além de aderir à porção cavernosa da a. carótida interna, medialmente (Figura 1). Na junção das lâminas interna e externa da dura-máter, lateralmente, localiza-se a raiz maxilar do nervo trigêmio (V_2).

Figura 1: Relação anatômica da hipófise com os seios cavernosos e seu conteúdo. ACI: a. carótida interna. QO: quiasma óptico. SC: seio cavernoso.

De grande importância patológica e cirúrgica é o estudo da parede medial dos seios cavernosos. Segundo Yilmazlar ⁴³, a parede medial dos seios cavernosos é constituída pela dura-máter, sendo mais delgada posteriormente; ainda, foi demonstrado que inferiormente a parede medial é mais delgada que superiormente⁴⁴. Yasuda et al⁴⁵ descreveram a parede medial dividida em dois segmentos. O primeiro, selar, separa a fossa hipofisal do compartimento medial do seio cavernoso; o segundo, esfenoidal, acompanha a dura-máter no sulco carótico, no corpo do osso esfenóide. Semelhante aos outros autores, demonstraram a parede medial do seio cavernoso mais delgada inferior (segmento selar) que superiormente (parte esfenoidal); entretanto, é sempre composta de uma lâmina contínua de dura-máter, diferentemente da parede lateral, que apresenta duas lâminas. A espessura da parede medial dos seios cavernosos variou entre 10 e 180 µm

(média 85µm) no estudo de Peker et al ⁴⁶, com variações inclusive entre os dois lados do mesmo espécime; não foram encontrados defeitos dural nos espécimes. De forma contrária, o estudo em ressonância magnética realizado por Dieteman et al ⁴⁷ não foi capaz de encontrar tecido dural na parede medial dos seios cavernosos. Sejam defeitos dural, sejam áreas de fragilidade, uma expansão do tecido hipofisário lateralmente pode invadir o seio cavernoso deste lado, conforme demonstrado em 22 a 29% dos casos, em diversos estudos^{8, 35, 42}.

Inferiormente, o assoalho da sela turca é formado pelo seio esfenoidal, sendo esta a base para os acessos cirúrgicos extracranianos, uma vez que a cavidade nasal, na sua porção superior, o encontra. Apresenta formato e pneumatização variáveis entre os indivíduos e de acordo com a idade de um mesmo indivíduo⁸, sendo o seio da face que mais variações apresenta. Durante os primeiros anos de vida, o seio esfenoidal não apresenta pneumatização, sendo formado por pequenas cavidades dentro do osso esfenóide. Com o passar do tempo, essas cavidades tendem a aumentar e unirem-se, formando um seio único durante a adolescência. No adulto, três tipos de seio esfenoidal podem ser encontrados³⁵. De acordo com sua pneumatização, o seio esfenoidal é denominado *conchal* quando a área abaixo da sela turca apresenta um bloco ósseo sem ar; *pré-selar* quando a pneumatização não ultrapassa a linha vertical da parede anterior selar; e *selar* quando a pneumatização estende-se através do corpo do osso esfenóide, envolvendo a sela e alcançando o clivo. O tipo *conchal* é raro em adultos, sendo comum em crianças abaixo de 12 anos; a espessura do osso

entre o assoalho da sela turca e o seio esfenoidal supera 10mm. O seio tipo pré-selar apresenta-se em cerca de 24% dos casos⁴², e dificulta sobremaneira o acesso transesfenoidal (assim como, e mais ainda, o seio tipo conchal). Felizmente, o tipo selar é o mais comum, presente em mais de 80% dos adultos.

Logo acima do diafragma da sela está localizado o quiasma óptico, região de cruzamento parcial das vias ópticas oriundas das retinas através dos nervos ópticos³⁵. A expansão suprasselar de um adenoma hipofisário pode comprimir o quiasma óptico, gerando déficits visuais variáveis. Classicamente, a compressão centroquiasmática causa perda das funções das vias ópticas cruzadas no quiasma óptico, a saber, aquelas originadas das retinas mediais (portanto, trazendo a visão dos campos laterais), causando quadro conhecido como *hemianopsia bitemporal*⁴⁸. Entretanto, diversos tipos de déficits visuais podem ocorrer, decorrendo não só do local da compressão, mas também de variações na localização do quiasma óptico; estas variações também têm importâncias cirúrgicas. Um quiasma óptico em posição anatômica normal repousa sobre o diafragma da sela e sobre a hipófise (o que ocorre em 70% dos casos segundo Renn e Rhoton⁴²). Entretanto, o quiasma óptico pode situar-se em cima do tubérculo da sela (denominado quiasma *pré-fixado*) ou mais posteriormente, sobre o dorso da sela (denominado quiasma *pós-fixado*); estas duas situações ocorrem mais ou menos na mesma proporção³⁵. Durante acessos cirúrgicos intracranianos, um quiasma óptico pré-fixado dificulta sobremaneira a exposição da fossa hipofiseal. Aberturas indevidas no diafragma da sela pela

via transesfenoidal podem causar danos ao quiasma óptico. Logo acima do quiasma óptico, o terceiro ventrículo apresenta uma dilatação denominada recesso supraquiasmático. Tumores com extensão supresselar ainda maiores podem deslocar e invadir o terceiro ventrículo, alcançando até mesmo o forame interventricular, causando hidrocefalias não-comunicantes.

2.1.3 Partes da hipófise

As divisões anátomo-funcionais da hipófise são motivo de discussão. Anatomicamente, a hipófise é constituída de dois lobos bem definidos, o lobo anterior e o lobo posterior³⁵. Entre estes dois, entretanto, existe uma porção pouco desenvolvida nos humanos, mas maior e mais desenvolvida em animais inferiores, denominada parte intermédia³³, quem em preparados anatômicos em geral é destacada junto com o lobo anterior, e por isso agrupada com as outras partes deste³⁵. Como fisiologicamente a parte intermédia guarda relações com o lobo posterior, muitos fisiologistas preferem agrupá-la com o mesmo⁴⁹. Em edição recente da *Nomina Anatomica*, traduzida para a língua portuguesa, definiu-se a divisão da hipófise em duas partes: a *adenohipófise*, constituída pela parte tuberal, parte intermédia e parte distal, e a *neurohipófise*, formada pela parte nervosa e pelo infundíbulo hipofisial, que contém a haste infundibular e a eminência mediana⁵⁰ (Figura 2).

Figura 2: Divisão anatômica da hipófise. Em azul, a neurohipófise; em cinza, a adenohipófise. III = terceiro ventrículo

Embriologicamente, a adeno e a neurohipófise tem origens diferentes³³. A adenohipófise é derivada da bolsa de Rathke, invaginação embrionária do epitélio da faringe, o que explica a natureza epitelióide de suas células. Já a neurohipófise deriva de evaginação do hipotálamo, justificando o grande número de células gliais no seu interior. Conforme relatado anteriormente, a produção hormonal da hipófise está subordinada a ação hipotalâmica. Enquanto os hormônios da adenohipófise (PRL, GH, TSH, ACTH, e FSH/LH) são produzidos dentro do próprio parênquima hipofisário, a produção de vasopressina e de ocitocina é realizada no próprio hipotálamo (núcleos supraóptico e paraventricular). Os longos neurônios hipotalâmicos trafegam pelo infundíbulo hipofisário e secretam os hormônios diretamente na neurohipófise. As células gliais dentro da neurohipófise, denominadas

pituíctos, não têm função de secreção, atuando apenas como tecido de sustentação.

Dentro da adenohipófise, há diferenças regionais na quantidade de células produtoras de cada hormônio (Figura 3). As células lactotróficas e somatotróficas predominam nas porções mais laterais, enquanto as tireotróficas e gonadotróficas têm localização central. As células corticotróficas também têm localização central, porém mais próximas à parte intermédia⁵¹. Isso justifica a maior prevalência de determinado tipo tumoral em cada localização da hipófise⁵².

Figura 3: Ilustração de corte axial da hipófise com os locais de predomínio de produção cada tipo hormonal. Em cinza claro, a adenohipófise. Em escuro, a neurohipófise.

2.1.4 Vascularização

A hipófise é vascularizada por ramos oriundos das aa. carótidas internas. Após penetrar no crânio pelo canal carótico, a a. carótida interna de cada lado percorre pequeno trajeto dentro do osso temporal, para então adentrar na fossa média do crânio no forame lacerado³⁸, iniciando-se sua parte cavernosa. Dentro do seio cavernoso a a. carótida interna realiza uma sequência de curvas que se inicia com uma porção vertical, à qual se segue o joelho posterior, a porção horizontal, o joelho anterior e finalmente outra porção vertical para sair do seio cavernoso, invadindo o compartimento intradural (parte cerebral⁵⁰). Essa região, conhecida como sifão carótico, tem como função diminuir o impacto das pulsações arteriais oriundas do pescoço³⁸.

O ramo mais proximal da a. carótida interna na parte cavernosa é o tronco meningohipofisário, que se origina próximo da primeira curvatura da artéria³⁹. Junto ao teto do seio cavernoso, ele trifurca-se dando origem à a. tentorial (conhecida como artéria de Bernasconi-Cassinari, que se dirige posteriormente acompanhando a margem livre da tenda do cerebelo), à a. meníngea dorsal (que se dirige posteriormente em direção ao clivo) e à a. hipofisária inferior. Esta é o ramo mais infreqüente da parte cavernosa da a. carótida interna, ocorrendo em cerca de 80% das vezes³⁹. Dirige-se medialmente em direção ao lobo posterior da hipófise e à parte posterior da cápsula da hipófise, suprimindo então a dura-máter do assoalho da sela turca, para então anastomosar-se com sua oposta homônima. Em geral, é a

responsável pelo suprimento dos adenomas hipofisários³⁹, e pode ser ramo direto da a. carótida interna.

A a. inferior do seio cavernoso (conhecida como tronco inferolateral) é o segundo ramo da a. carótida interna na parte cavernosa. Dá ramos para a parede medial do seio cavernoso e não participa da irrigação da hipófise.

O último e menos constante ramo desta parte é a a. capsular (conhecida como a. de McConnell), que está presente em cerca de um quarto dos casos^{39, 41}, e tem trajeto variável, podendo dirigir-se medialmente para irrigar o assoalho da sela turca e parte do lobo anterior da hipófise, anastomosando-se com a a. hipofisária inferior.

Após emergir do seio cavernoso, a a. carótida interna de cada lado inicial sua parte cerebral, descrita por Rhoton⁵³ como segmento oftálmico. Nesta primeira porção intradural, a a. carótida interna dá origem a vários ramos denominados hipofisários superiores, em número de um a quatro (em média, dois³⁷). O maior destes ramos é chamado de a. hipofisária superior⁵³. Junto com ramos chamados infundibulares (em menor número, emergindo tanto da a. carótida interna como da a. comunicante posterior, mais superiormente), as aa. hipofisárias superiores formam uma rede de anastomoses ao redor da haste hipofisária, denominado plexo circum-infundibular. Deste plexo originam-se ramos ascendentes (que irrigarão o tuber cinério, a eminência mediana e a superfície inferior do quiasma óptico) e descendentes. Os ramos descendentes, por sua vez, podem ser superficiais, que perfuram a aracnóide em direção ao lobo anterior, ou os

denominados ramos curtos, que perfuram a haste hipofisária dando origem ao sistema portal hipofisário^{37, 53}.

2.1.4.1 Sistema portal hipofisário

Os ramos curtos que partem do plexo circum-infundibular, oriundo principalmente da a. hipofisária superior, penetram na estrutura da eminência mediana, porção da haste hipofisária que se continua superiormente com o hipotálamo. Nesta região, estes ramos apresentam a importante característica de serem permeáveis a certas substâncias secretadas por neurônios especiais do hipotálamo. Estes neurônios, originários de diversas regiões do hipotálamo, possuem axônios especiais que não terminam fazendo sinapse com outro neurônio, mas sim liberam hormônios e fatores diretamente na região da eminência mediana, em sinusoides do chamado sistema portal primário³³ (Figura 4). Após receberem estas substâncias, os pequenos vasos emergem do parênquima da eminência mediana e dirigem-se inferiormente, desaguando direta e livremente na parte distal (adenohipófise), em sinusoides do sistema portal secundário. Assim, os hormônios e fatores reguladores do hipotálamo exerceram sua influência sobre a adenohipófise, controlando a secreção de seus hormônios. Esta característica particular da vascularização da hipófise é particularmente importante no diagnóstico dos processos patológicos que a acometem. O tecido hipofisário apresenta, nos exames de imagem, intensa captação de contraste endovenoso, da mesma forma que tumores.

Entretanto, a captação do contraste se dá muito precocemente, diferentemente de outros tecidos normais e de neoplasias, sendo este conhecimento a base para os exames dinâmicos de RM.

Figura 4: O sistema portal hipofisário

2.2 OS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

A epidemiologia dos adenomas hipofisários é assunto de grande discussão, uma vez que podem ser encontrados de forma assintomática (os chamados “incidentalomas”). Em uma revisão sistemática recente, Ezzar et al² identificaram prevalência de 14,4% dos indivíduos em autópsia, e 22,5%

em estudos de imagem (TC ou RM). Na média, 16,7% dos indivíduos apresenta achado assintomático de adenomas hipofisários. Entretanto, análise de imunohistoquímica revelou que 25 a 41% dos tumores identificados em autópsias são produtores de prolactina, levando à suspeição de que se tratam de tumores clinicamente significativos não teriam recebido o devido diagnóstico. Cerca de 10% de todos os tumores intracranianos operados são adenomas hipofisários^{1, 54, 55}. Por definição, são tumores benignos originários da adenohipófise. Tumores originários da neurohipófise são raros e de menor importância clínica; tumores histologicamente malignos da adenohipófise são denominados carcinomas, sendo também raros e motivo de discussão até sobre sua real existência⁵⁵, não sendo objeto deste estudo.

Os adenomas causam sintomas basicamente em duas situações³: quando atingem volumes grandes o suficiente para comprimir ou deslocar as estruturas anatômicas ao redor, ou quando suas células produzem hormônios cujo excesso se manifesta clinicamente. O deslocamento da haste hipofisária pode interferir no transporte de dopamina do hipotálamo para a hipófise. A dopamina é o mais importante inibidor da produção de prolactina; portanto, macroadenomas podem produzir hiperprolactinemia secundária mesmo sem serem hormonalmente ativos⁴. Os sintomas mais comuns decorrentes de aumento de volume tumoral são perda de campos visuais (classicamente, hemianopsia bitemporal) e cefaléia⁴. A causa atribuída à cefaléia, mesmo em microadenomas, é o aumento da pressão intrasselar⁵⁶, e o volume tumoral não parece ser fator determinante^{56, 57};

outros fatores como história familiar de cefaléia e atividade hormonal parecem ter relação mais importante que o volume tumoral^{57, 58}.

2.2.1 Classificação

Embora haja diversos esquemas de classificação para adenomas hipofisários, na prática são úteis dois parâmetros: a presença ou não de alterações hormonais (determinante na decisão terapêutica) e o tamanho/extensão tumoral.

2.2.1.1 Quanto ao tamanho/extensão

Classicamente, os adenomas hipofisários são divididos em *microadenomas*, lesões que medem menos de 10mm em seu maior diâmetro, e *macroadenomas*, com mais de 10mm.

Tão determinante quanto tamanho da lesão *per se*, a extensão selar extrasselar dos tumores hipofisários foi classificada por Hardy, em seu clássico trabalho sobre tumores hipofisários⁵⁹. O grau de erosão selar foi classificado como Grau 0 (presença de tumor, com sela turca normal), I (mudanças focais discretas na sela), III (erosão focal do assoalho selar) e IV (erosão extensa da sela com destruição da base do crânio). Ainda, a expansão extrasselar é denominada A quando não ultrapassa os limites do diafragma da sela, B, quando a extensão atinge a cisterna supraquiasmática,

e C, se atinge o terceiro ventrículo, e D, para tumores com extensão acima de 30mm (“gigantes”). Adicionada posteriormente, se o crescimento se faz lateralmente, invadindo o seio cavernoso, classifica-se com grau E⁵.

Figura 5: Classificação de Hardy, modificada por Wilson⁵, para extensões tumorais supraselares. A. Extensão supraselar até 10mm da cisterna supraquiasmática. B. Até 20mm acima da sela túrcica, empurrando recesso infundibular do III ventrículo. C. Expansão até 30mm acima da sela túrcica, atingindo o nível do forame interventricular. D. Expansão maior que 30mm, com hidrocefalia obstrutiva (“gigantes”). E. expansão lateral infraclinóidea/seio cavernoso

Atenção especial ao envolvimento do seio cavernoso foi dada por Knosp et al⁶⁰., que propuseram uma classificação baseada em exame de RM exclusivamente na extensão lateral dos tumores hipofisários. Em corte no plano coronal ao nível da sela turca, identificam-se os segmentos supra e intracavernosos da a. carótida interna. Considera-se grau 0 se uma linha tangenciando a parede medial dos dois segmentos da a. carótida interna não atinge o tecido tumoral; grau I, se o tumor não ultrapassa uma linha que

passa que passa pelo centro dos segmentos da artéria; grau II se não ultrapassa linha que tangencia a parede lateral das carótidas; grau III se ultrapassa esta mesma linha lateral, e IV para tumores que envolvem totalmente o segmento cavernoso da artéria.

Figura 6 Classificação de Knosp et al⁶⁰ para extensões tumorais parasselares. Grau 0: sem invasão. Grau 1: invasão tumoral ultrapassa linha tangente medial às aa. carótidas internas. Grau 2: invasão ultrapassa linha intercarotídea mas não a tangente lateral das aa. carótidas internas. Grau 3: tumor além da tangente carotídea externa. Grau 4: envolvimento completo (360°) da a. carótida interna.

2.2.1.2 Classificação hormonal

Os sintomas mais comuns dos adenomas hipofisários são hipersecretórios, perfazendo até 70% do total⁶¹. O tipo de hormônio

secretado (e conseqüentemente o tipo celular envolvido) determina o tratamento a ser realizado.

Os tumores hipofisários são classificados de acordo com seu comportamento hormonal conforme demonstrado na Tabela 1; os tipos mais comuns e mais importantes na prática clínica são a seguir descritos.

Tabela 1: Tipos de adenomas e suas características^{3, 51}

Tipo de adenoma	Prevalência	Característica
Secretor de prolactina	27%	“prolactinoma”; galactorréia/amenorréia em mulheres; diminuição da libido em homens
Secretor de GH	13%	Gigantismo em crianças; acromegalia em adultos; infiltrativos e agressivos
Secreção mista (GH e PRL)	8%	Variante mamossomatotrófica: crescimento lento, predomina GH. Variante acidófila: agressiva, predomina PRL
Corticotrófico	10%	Pequenos; secretam ACTH causa doença de Cushing
Corticotrófico silencioso	5%	Morfologia de corticotrófico; secreta pró-opiomelanocortina e outros fragmentos de ACTH. Tendência de serem invasivo
Tireotrófico	1%	Secreta TSH e subunidade α -1 do TSH; causa hipertireoidismo
Plurihormonal	1%	Tipicamente: TSH, GH e PRL; sintomas dependem do hormônio predominante
Células “nulas” e oncocitomas	26%	“Não-funcionantes”; na verdade, secretam subunidades e fragmentos hormonais clinicamente silenciosos; geralmente macroadenomas ao diagnóstico

2.2.1.2.1 Prolactinomas

Representam os mais comuns na prática clínica, perfazendo entre 25 a 40% dos casos⁵⁵. São mais comuns em mulheres que em homens, numa proporção de 4:1. Em mulheres causam sintomatologia de amenorréia e galactorréia (classicamente conhecida como síndrome de Forbes-Albright), decorrente da hiperprolactinemia; no sexo masculino, o aumento da prolactina causa diminuição da libido e impotência, sintomas menos conspícuos que no sexo feminino; os tumores tendem a serem diagnosticados de forma mais tardia, quando já geram efeito de massa e compressão das estruturas adjacentes.

Outras causas de hiperprolactinemia incluem uso de medicações, insuficiência renal, hipotireoidismo e exercício físico. Considerando-se valores normais de prolactina sérica até 20 ng/ml, situações patológicas que não prolactinomas podem gerar aumentos de até 150ng/ml. Ainda, como comentado anteriormente, macroadenomas podem causar hiperprolactinemia por compressão da haste hipofisária; nestes casos, níveis de até 400ng/ml são possíveis. Em geral, consideram-se níveis superiores a 200ng/ml como fortemente indicativos de tumores produtores de prolactina⁵⁵

2.2.1.2.2 Adenomas corticotróficos

Correspondem entre 10 e 15% dos adenomas hipofisários⁵⁵. A produção excessiva de ACTH pelos tumores gera hiperfunção e hipertrofia das glândulas suprarrenais, com aumento dos níveis circulantes de cortisol endógeno.

O excesso de cortisol de qualquer origem promove uma série de alterações clínicas conhecidas em conjunto como síndrome de Cushing, sendo denominada *doença* de Cushing quando causada por um adenoma hipofisário. Caracteriza-se por uma endocrinopatia das mais graves, com sintomatologia atingindo diversos aparelhos e sistemas. A mudança do aspecto físico típica consiste de obesidade centrípeta, depósito de gordura supraclavicular e face de lua-cheia. Mudança da pigmentação da pele e hirsutismo são comuns. Alterações mais severas são relacionadas aos efeitos metabólicos, como hipertensão arterial, intolerância a glicose e osteoporose.

Os tumores costumam ser pequenos, menores que 5mm, e os exames diagnósticos podem ser inconclusivos.

2.2.1.2.3 Adenomas produtores de GH

A produção excessiva de GH produz efeitos sistêmicos através de estímulo ao aumento da secreção hepática da somatomedina – C (ou IGF – 1- *insuline-like growth factor*^{4, 62}. Seu efeito sobre ossos, articulações e tecido conjuntivo é facilmente notado. Em adultos, causa síndrome característica de acromegalia, com alterações faciais como aumento da bossa frontalm prognatismo e má-oclusão dentária, além de aumento das extremidades (pés e mãos). Caso a doença de manifeste antes do fechamento da epífise dos ossos longos, pode ocorrer gigantismo.

Além das deformidades estéticas, o aumento da densidade óssea e hipertrofia das articulações causa degeneração articular precoce e estenose do canal vertebral. Neuropatias periféricas (síndrome do túnel do carpo e outras neuropatias compressivas são comuns⁶³. Porém, de maior gravidade são as anormalidade cardíacas (insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão severas) e metabólicas (desde intolerância a glicose até diabetes melito grave), que aumenta significativamente o risco de vida dos acometidos.

2.2.1.2.4 Adenomas tireotróficos

Classicamente, representam menos de 1% dos adenomas hipofisários. Entretanto, novos métodos laboratoriais têm identificado número crescente de casos⁶⁴. Mindermann e Wilson⁶⁵ demonstraram proporção

próxima de 3%. O quadro clínico não difere daquele do hipertireoidismo primário:

2.2.1.2.5 Adenomas não-funcionantes

Perfazem cerca de 25 a 40% de todos os adenomas, e caracterizam-se por não produzirem endocrinopatia clínica; seis sintomas são devidos ao seu aumento de volume e compressão de estruturas adjacentes. Conforme comentado anteriormente, podem produzir aumento dos níveis de prolactina devido a compressão da haste hipofisária.

Três tipos morfológicos diferentes de tumores são agrupados nesta classificação. Os adenomas compostos por “células nulas” são os mais comuns (17% de todos os adenomas); são células cujas características morfológicas e imunohistoquímicas não correspondem a nenhum dos outros cinco tipos celulares. Os oncocitomas perfazem cerca de 6% do total, e nada mais são do que células nulas cujo citoplasma apresenta-se preenchido por mitocôndrias dilatadas; não há qualquer diferenciação clínica, oncológica ou terapêutica entre os dois tipos. Ainda, situam-se entre os adenomas não-funcionantes os adenomas gonadotróficos. Embora sejam na verdade secretores de hormônios, devido a sua apresentação em pacientes mais idosos, já com função gonadal interrompida, seus sintomas são raramente perceptíveis.

Mais raramente, tumores não-funcionantes podem produzir subunidades de hormônios glicopeptídeos (TSH, FSH) e formas “silenciosas” de hormônios geralmente ativos (ACTH, GH). Embora endocrinologicamente benignos, estes tumores podem apresentar agressividade biológica e comportamento anatomicamente mais invasivo⁵¹.

2.2.2 Diagnóstico por imagem

Além dos sintomas clínicos e exames laboratoriais, um diagnóstico anatômico preciso de um adenoma hipofisário é necessário, especialmente quando se planeja algum tipo de tratamento cirúrgico. Exames de tomografia computadorizada (TC) promoviam imagens de difícil interpretação, especialmente pelos artefatos ósseos da região, e tumores menores eram frequentemente invisíveis ao método.

Diferentemente da TC, o exame através de RM não é baseado em raios-X, portanto não emite radiação ionizante; para se evitarem confusões, o termo anteriormente utilizado, *ressonância nuclear magnética*, deve ser evitado, dada a conotação radiológica que o termo *nuclear* apresenta. Ressonância magnética é propriedade física que os núcleos de determinados elementos têm de emitirem sinal ao serem submetidos a um campo magnético forte; este sinal pode ser captado por uma antena ou receptor e ser transformado em imagem. O núcleo mais simples é o do átomo de hidrogênio, possuindo um único próton; é capaz de emitir o maior sinal de todos os núcleos estáveis. Além disso, apresenta-se em abundância

nos tecidos, sendo que a somatória destes fatores resulta na obtenção de sinal mil vezes maior que de qualquer outro elemento presente nos tecido animais, razão de sua utilização nos exames atuais. Uma vez excitados pelo campo magnético do aparelho, cada núcleo de hidrogênio torna-se instável e “vibra” ao retornar a seu estado inicial a uma frequência na faixa das ondas de rádio. O equipamento detecta essas ondas e determina a posição no espaço e a intensidade da energia. Essa intensidade é mostrada como "brilho" na imagem, sendo utilizada a nomenclatura "intensidade de sinal". As primeiras aplicações médicas da ressonância magnética datam dos anos 1970⁶⁶, sendo seu uso atual mundialmente difundido (Figura 7). Os estudos no campo da ressonância magnética e suas aplicações na imaginologia moderna renderam a Paul Lauterbur (EUA) e Peter Mansfield (Grã-Bretanha) o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina do ano de 2003.

Figura 7: Fotografia de aparelho de ressonância magnética durante exame, visto de dentro da sala de controle com a estação de trabalho

O advento da RM modificou sensivelmente o diagnóstico e o planejamento cirúrgico dos adenomas hipofisários⁶⁷. Além de possibilitar a demonstração de tumores menores, a invasão de tecidos adjacentes como os seios cavernosos pode ser mais bem demonstradas⁶⁸. Nos macroadenomas, o maior benefício da RM foi a melhor identificação das relações entre o tumor e a estruturas vizinhas, em especial a. carótida interna, posição do quiasma óptico, e as extensões supresselares e parasselares⁶⁹.

A utilização de substâncias endovenosas para obtenção de imagens contrastadas veio a melhorar a sensibilidade dos exames de RM. A captação

de contrastes paramagnéticos decorre de dois processos⁷⁰⁻⁷¹. O primeiro, denominado intravascular, pode ocorrer devido a neovascularização, vasodilatação ou hiperemia, e nada mais é do que o próprio agente de contraste dentro do vaso sanguíneo. Após determinado período, o contraste tende a se difundir pelos espaços perivasculares para o interstício, em decorrência de gradiente através da membrana capilar endotelial. No sistema nervoso central, a barreira hematoencefálica não é permeável ao contraste, fazendo com que não haja tal difusão para o interstício, e a intensidade da captação do contraste vai depender basicamente do fluxo e do volume sanguíneos locais. Para que ocorra o segundo processo, denominado intersticial, a barreira hematoencefálica precisa sofrer alguma alteração, seja anatômica, seja funcional. A chamada “quebra” da barreira ocorre em diversas situações patológicas, como inflamações, desmielinização, infecções e tumores.

O diagnóstico de neoplasias hipofisárias melhorou significativamente com a utilização de contraste paramagnético⁵¹. Por outro lado, a intensa captação de contraste que o tecido hipofisário normal exhibe devido ao seu sistema portal muitas vezes acaba por confundir o diagnóstico⁷². Diversas doses do contraste paramagnético foram utilizadas para se tentar minimizar este efeito⁷³.

2.2.2.1 Ressonância Magnética dinâmica

Já na década de 1980, Hemminghytt⁷⁴ relatou que a detecção de um microadenoma hipofisário em tomografias computadorizadas era tempo-dependente após a injeção de contraste. A circulação porta-hipofisária, como relatado anteriormente, faz com que o sangue arterial (e consequentemente o contraste injetado) deságue imediatamente no parênquima hipofisário, sem passagem por capilares⁷⁵. Com isso, o parênquima hipofisário, em especial a porção proximal do lobo anterior, exhibe captação precoce do contraste, enquanto um adenoma exhibe captação mais tardia. A hipófise normal apresenta um pico de captação do contraste paramagnético cerca de 60 a 90s após sua injeção⁷⁵, enquanto os adenomas apresentam captação mais tardia⁷⁶. Ou seja, se uma imagem for adquirida precocemente, a hipófise exhibirá captação do contraste, enquanto o tumor exhibirá uma falha na captação. Bonneville et al, ainda em exame de tomografia computadorizada, chamaram a atenção para esta característica, denominando-a “sinal do tufo”⁷⁷ (Figura 8).

Figura 8: “Sinal do tufo”. A. Imagem precoce de RM dinâmica, no plano coronal, demonstrando falha de preenchimento no local do adenoma (seta). B. Imagem tardia demonstrando captação quase homogênea do tecido intrasselar, dificultando detecção da lesão.

Miki et al ⁷² analisaram o padrão de captação da hipófise e de adenomas em razão do tempo para aquisição da imagem após a injeção de contraste. Dos dez pacientes analisados, quatro apresentaram pico de captação na primeira imagem (primeiro minuto) e seis na segunda (segundo minuto), enquanto os adenomas exibiram captação nas sequências mais tardias (terceiro ao quinto minuto). A diferenciação entre a glândula e o tumor foi mais bem verificada nas duas primeiras sequências. Ainda, os autores chamam a atenção para a importância da RM dinâmica mesmo nos macroadenomas, uma vez que o tecido hipofisário normal pode ser visualizado na borda de um tumor volumoso nas sequências precoces. A RM dinâmica aumenta a detecção de microadenomas em relação às sequências contrastadas padrão⁷⁸⁻⁸⁰. A avaliação dos seios cavernosos também merece atenção especial. Sua intensa captação do contraste paramagnético dificulta sobremaneira a avaliação de exames da região⁷⁶. Estudos com RM

dinâmica demonstraram um maior diferenciação entre o tecido conectivo normal dos seios cavernosos e tumores invasivos, modificando sobremaneira a estratégia cirúrgica após este conhecimento^{76, 81}.

2.2.3 Tratamento

Uma vez diagnosticado um adenoma hipofisário, seu tratamento, se necessário, necessitará ser individualizado dentro de seu contexto clínico. Tumores não-funcionantes e assintomáticos (i.e., sem efeito de massa comprimindo estruturas adjacentes – “incidentalomas”) podem inclusive ser seguidos com exames de imagem, sem qualquer tratamento.

Uma vez indicado o tratamento, este deve objetivar^{61,69}:

1. Reversão da endocrinopatia e restauração da função hipofisária normal.
2. Remoção da massa tumoral e restauração da função neurológica normal.
3. Eliminar ou minimizar a possibilidade de recorrência tumoral
4. Obter diagnóstico histológico definitivo

Prolactinomas

Controle farmacológico é a modalidade inicial de tratamento da maioria dos prolactinomas. Conforme referido anteriormente, a liberação hipofisária de PRL encontra-se sob influência inibitória do hipotálamo, através da secreção de dopamina. O uso de agonista dopaminérgicos apresenta sucesso elevado no controle da secreção hipofisária de PRL, com diminuição do volume tumoral e regressão dos déficits visuais^{4, 82}. Normalização dos níveis de PRL chega a 75% dos casos com bromocriptina e 87% com pergolide. Diminuição do volume tumoral em pelo menos 50% do tamanho original é atingida em 65% dos pacientes tratados com bromocriptina, e 85-90% com pergolide ou cabergolide⁸².

Quadros resistentes a tratamento farmacológico (seja pela ausência de resposta ou por efeitos colaterais insuportáveis) ou com efeito massa muito significativo são candidatos a tratamento cirúrgico⁶¹; mulheres com desejo de engravidar podem tentar outras modalidades farmacológicas, mas os índices de resposta são muito inferiores e a opção cirúrgica acaba sendo a mais eficaz³.

Adenomas corticotróficos

O tratamento dos pacientes com Doença de Cushing é cirúrgico, se condições clínicas não o permitirem. A cirurgia é curativa em até 90% dos

microadenomas e em cerca de 65% dos macroadenomas e tumores invasivos^{4,61}. Tratamentos farmacológicos em geral são ineficazes a longo prazo, e podem ser utilizados em conjunto com adrenalectomia bilateral nos casos mais agressivos.

Adenomas secretores de GH

À semelhança dos adenomas corticotróficos, os adenomas secretores de GH são tratados inicialmente com ressecção tumoral⁴; entretanto, isoladamente o tratamento cirúrgico é curativo em índices menores que nos outros tipos funcionais. Espera-se cura após ressecção tumoral em 50 a 70% dos casos, e varia de acordo com o volume tumoral (até 91% dos microadenomas e cerca de 50% dos macroadenomas⁴. Agonistas dopaminérgicos podem ser usados como terapia adjuvante, mas os análogos das somatostatina (octreotide, lanreotide) e antagonistas de receptores de GH (pegvisomant) apresentam melhores resultados. Tanto o custo das medicações como o perfil de efeitos colaterais são limitantes destas terapias.

Adenomas tireotróficos

Devido a sua baixa prevalência em relação aos outros adenomas, há dificuldade de se estabelecerem protocolos de tratamento; entretanto, sem

dúvida o tratamento cirúrgico é escolhido na maioria dos casos. Análogos da somatostatina entre outros medicamentos são considerados experimentais, e reservados para ressecções parciais⁶⁴.

Adenomas não funcionantes

Diferentemente dos adenomas funcionantes, nos quais o controle endócrino pode ser obtido com medicamentos, sejam isolados ou associados a operações, nos adenomas não-funcionantes não há terapia farmacológica eficaz disponível⁶¹. Assim sendo, o tratamento cirúrgico passa a ser o escolhido nos pacientes que exibem sintomas de efeito de massa.

Pacientes cuja ressecção parcial e tumores invasivos podem se beneficiar de radioterapia⁸³. Isso se aplica também a tumores funcionantes nos quais tentativas cirúrgicas e farmacológicas não produzem controle hormonal. Entretanto, seus efeitos deletérios por vezes superam os benefícios. A irradiação do quiasma óptico, devido a sua proximidade anatômica, pode gerar déficits visuais irreversíveis em 2 a 5% dos casos. Hipopituitarismo, doenças cerebro-vasculares, déficits cognitivos e até tumores induzidos por radioterapia são realidades a serem consideradas ao se indicar esta modalidade de tratamento⁷⁴. Com o advento de novas técnicas como a radiocirurgia, seu perfil de segurança deve melhorar significativamente, e sua aplicabilidade, tornar-se maior.

2.2.4 A cirurgia dos adenomas hipofisários

Procedimentos cirúrgicos constituem a única modalidade terapêutica aplicável em todos os tipos de adenomas, dentro das particularidades de cada caso. As relações anatômicas da hipófise e da sela turca, como citado anteriormente, fazem da abordagem cirúrgica dos tumores hipofisários um desafio particular dos neurocirurgiões.

A separação da sela turca do seio esfenóide apenas por uma fina lâmina óssea faz com que a via transesfenoidal, com suas variações, seja a mais utilizada das abordagens das afecções intrasselares; para esse acesso, será dada importância maior.

A exposição subfrontal da região selar é facilmente obtida através de pequena craniotomia frontal unilateral. Tumores localizados acima do quiasma óptico podem ser abordados por esse acesso. Sua exposição envolve obrigatoriamente alguma retração do lobo frontal e dissecação microscópica das aa. carótidas internas no segmento intracraniano, manipulação do quiasma óptico, tornando o caminho até a sela turca mais longo e trabalhoso. Entretanto, nas ocasiões em que o seio esfenóide é do tipo conchal ou se a extensão suprasselar é tão extensa que não pode ser alcançada pela via transesfenoidal, este pode ser o acesso selecionado³⁵.

Craniotomia pterional pode ser necessária se a área lateral ao processo clinóide anterior e segmento supraclinóide da a. carótida interna

necessitam ser expostos; envoltimentos maiores dos seios cavernosos podem exigir exposições mais amplas, como um acesso órbito-zigomático³⁵.

2.2.4.1 O acesso cirúrgico transesfenoidal

Embora o acesso cirúrgico transesfenoidal tenha sido inicialmente relatado a pouco mais de um século, foi após a introdução do microscópio cirúrgico e pelos trabalhos de Jules Hardy que o procedimento se popularizou. A grande maioria dos tumores hipofisários são hoje operados pela via transesfenoidal^{15,35}. As variações do acesso são diversas, mas a abordagem do seio esfenóide é a via comum dos acessos inferiores.

O acesso sublabial foi outrora o mais utilizado. Promove ampla exposição do seio esfenoidal, sendo indicado principalmente para lesões mais extensas e que envolvem a destruição da fossa craniana anterior, sendo hoje raramente necessário das abordagens dos adenomas hipofisários.

A maioria dos cirurgiões utiliza a via transnasal com deslocamento parcial do septo nasal para alcançar o seio esfenoidal¹⁵. Utiliza-se uma pequena incisão na mucosa nasal e dissecção da mesma do septo ósseo, com posterior deslocamento lateral do mesmo e exposição da sua junção com a base do seio esfenoidal; parte dele é então ressecada junto à crista do vômer e todo o seio é exposto. Uma pequena variação deste acesso é o chamado endonasal, que consiste na exposição direta da junção do septo

ósseo com o rostro esfenoidal, logo abaixo do óstio esfenoidal. A mucosa é incisada nessa junção, e o septo é deslocado para o lado oposto com espéculo, sem necessidade de ressecção da coana nasal (Figura 9).

Figura 9: Acesso microcirúrgico endonasal ao seio esfenoidal

O acesso endonasal pode ser realizado desde seu início com auxílio de endoscópio, sendo que vários cirurgiões têm sido treinados com essa técnica. As vantagens são discutíveis, e os acessos são similares³⁵. Após a abertura do seio esfenoidal, ampla visão do assoalho da sela turca é obtida, e o acesso a hipófise encontra sucesso.

O objetivo das operações dos adenomas hipofisários é a ressecção radical com preservação da função hipofisária. Nem sempre esses objetivos são alcançados. Extensões suprasselares podem representar dificuldade cirúrgica nesse acesso. Embora a retirada da lesão intrasselar em geral permita que o tumor suprasselar prolapse no campo cirúrgico, manobras podem ser usadas para forçar sua exposição. Manobra forçada de Valsalva, compressão das veias jugulares e instilação de solução salina através de cateter lombar aumentam a pressão intracraniana, e forçam a descida da porção suprasselar à sela turca.

O uso de endoscópio neurocirúrgico veio a modificar o a abordagem dos tumores hipofisários. Extensões suprasselares e parasselares, inclusive para seios cavernosos, puderam ser melhor visibilizadas e manipuladas com segurança; ressecções mais radicais puderam ser alcançadas com complicações menores.

2.2.4.2 RM intraoperatória

O grau de ressecção tumoral estimado pelo cirurgião é superestimado, conforme referido já nos anos 1980 por Albert et al³¹. Neste clássico estudo, o número de pacientes com tumores residuais foi três vezes maior que o estimado pelo neurocirurgião, quando realizadas RM entre o primeiro e o terceiro dia de pós-operatório. No início dos anos 1990, alguns grupos idealizaram o chamado “Centro Cirúrgico do Futuro”⁸³⁻⁸⁴, no qual um

cirurgião poderia realizar um procedimento com visualização imediata dos seus resultados, aumentando os índices de ressecção tumoral, outrora baseado em estimativas incertas. A implementação de aparelhos de RM dentro do cirúrgico, bem como o desenvolvimento de instrumentais cirúrgicos compatíveis com campo magnético foram desafios rapidamente suplantados⁸⁵. Menos de uma década depois, as primeiras publicações sobre o método trouxeram mais ânimo aos entusiastas. A RM intraoperatória passava a ser realidade, permitindo ao cirurgião visualizar, quase em tempo real, seus resultados operatórios, sem que com isso o tempo cirúrgico aumentasse significativamente, bem como sem aumento das taxas de complicações^{19, 86}.

O aumento dos índices de ressecção tumoral foi identificado prontamente. Knauth et al⁸⁷, em aparelho de 0,2T, demonstraram ressecção radical em apenas 36,6% dos casos quando utilizada neuronavegação apenas, com re-intervenções 44,8% dos casos para remoção adicional de tumores residuais. Ressecções adicionais necessárias foram relatadas em 50 a 92% dos casos em no tratamento de tumores intracranianos em geral⁸⁸⁻⁹¹. Com aparelhos de alto campo magnético (1,5T), imagens ainda mais fidedignas passaram a ser possíveis, otimizando-se o método⁹²⁻⁹³. Entretanto, significativa elevação nos custos limita o uso extensivo da técnica, e estudos de relação custo *versus* benefício são necessário⁹⁴⁻⁹⁵. No Brasil, a única série publicada baseia-se na redução dos custos utilizando-se aparelho de fora da sala cirúrgica²⁰; com resultados promissores, pode representar uma solução para centros onde há limitação orçamentária.

Nos tumores hipofisários, Martin et al¹⁷ revelaram re-intervenções em três dos cinco primeiros casos operados. Em outra publicação, Bohinski et al¹⁸, com aparelho de 0,3T, realizaram re-intervenções em 66% (19 de 29) dos pacientes, operados de tumores hipofisários, nos quais se julgava ter-se obtido ressecção total. Fahlbusch et al⁹⁶, inicialmente com aparelho de 0,2T, realizaram ressecções adicionais em 34% dos casos. Entretanto, a revisão do leito operatório suspeito em nove casos (20%) não revelou qualquer tumor, confirmando-se a ausência em RM pós-operatória três meses após. Artefatos e hematomas confundindo-se com tumores residuais foram citados por outros autores⁹⁷ chegando a 30% das imagens em aparelhos de baixo campo⁹⁸. Com aparelhos de alto campo (1,5T), os índices de remoção adicional aumentaram ainda mais⁹². Em publicação do mesmo grupo, desta vez com aparelho de 1,5T, remoção radical foi possível em 82% dos casos, enquanto apenas 58% tinham ressecção radical no momento do primeiro exame intraoperatório. Com melhores imagens, as re-intervenções desnecessárias e confusão com artefatos reduziram-se drasticamente, com apenas 6% de falsos positivos. Para aumentar a diferenciação entre artefatos e tumores residuais, cotonóides embebidos em contraste paramagnético (Gd-DTPA) podem ser utilizados, reduzindo-se os falsos positivos mesmo em aparelhos de baixo campo magnético⁹⁹. RM dinâmica tem sido raramente utilizada, e pode colaborar na diferenciação de tecido hipofisário, tumor residual e artefatos paramagnéticos¹⁰⁰.

2.2.5 Prognóstico e acompanhamento pós-operatório

Embora dependa do tamanho, do tipo tumoral e de níveis hormonais pré-operatórios, o prognóstico dos tumores hipofisários depende diretamente do grau de ressecção tumoral. Os pacientes necessitam de controle clínico, laboratorial e de imagem constantes para se identificarem recidivas e crescimentos tumorais precoces, e otimizar-se a terapia.

Níveis hormonais precoces relacionam-se com controle tardio da doença, no caso dos tumores funcionantes⁴. Níveis plasmáticos de prolactina menores que 10ng/ml no pós-operatório imediato relacionam-se com índices de cura tardia em até 100% nos microadenomas e de 93% nos macroadenomas. Os níveis de ACTH apresentam queda já no ato operatório¹¹, apesar de exame rápido não ser amplamente disponível. Critérios de remissão de tumores produtores de GH, por outro lado, são extremamente discutíveis, incluindo a dosagem sérica do GH, teste de supressão de GH pela glicose e níveis séricos de IGF-1 corrigidos. Já no caso de tumores não funcionantes, apenas exames de imagem pós-operatórios podem ser utilizados para controle evolutivo. A avaliação por RM completa a análise pós-operatória, também nos tumores funcionantes, especialmente quando critérios hormonais não são conclusivos.

2.2.5.1 RM pós-operatória

Antes mesmo de a RM estar amplamente disponível, estudos com TC já alertavam para a dificuldade de se interpretarem exames realizados no período pós-operatório precoce, devido à persistência de massa ocupando o espaço da ressecção tumoral^{22, 101}. Ainda, captação de contraste foi notada mesmo na ausência de neoplasias. Em estudo experimental em cães, Jeffries et al demonstraram captação de contraste após ressecção de tecido cortical ocorrendo por volta do sétimo dia, coincidente com o aparecimento de neovascularização¹⁰². Estes achados foram replicados em estudos clínicos de exames seriados após procedimentos cirúrgicos. Cairncross et al³² estudaram pacientes submetidos a ressecções tumorais e lobectomias temporais para epilepsia, revelando captação de contraste devido a neovascularização no leito da ressecção após o quinto dia; captações que ocorressem antes do quinto dia seriam devidas a tumores residuais. Os autores recomendaram realização de exames de controle antes deste período para evitar confusões com tumores residuais. Laohaprasit et al demonstraram captações em cirurgias de epilepsia em período tão precoce como três dias²³; este período ficou inicialmente estabelecido como sendo o limite para realização de exames pós-operatórios para controle de ressecção tumoral.

Estudos com RM pós-operatória demonstraram captações de contraste ainda mais precoces. Testando a hipótese de que “toda captação

de contraste nas primeiras 24 horas representa tumor residual, Oser et al²¹ realizaram RM em 43 crianças submetidas a ressecção de lesões expansivas nas primeiras 24 horas, e as acompanharam por dois anos. Encontraram captação de contraste em 33 (72%) casos, sendo que 15 deles (35%) não apresentavam tumores residuais no seguimento. De forma semelhante, Henegar et al²⁴ estudaram pacientes submetidos a ressecção cortical para lesões não neoplásicas (principalmente epilepsia) e demonstraram em captação de contraste no leito da ressecção em 64% dos casos, em períodos tão precoces como 17 horas. Quebra da barreira hemato-encefálica, perfusão de luxúria (por perda da auto-regulação local) e hipervascularização (neovascularização) são implicadas como causas desta captação anômala.

No controle pós-operatório de tumores hipofisários outros achados dificultam a interpretação dos exames. O diafragma selar mantém-se elevado no período pós-operatório, simulando massa tumoral^{25-28, 103, 104}. Implantes utilizados como hemostáticos (Surgicell®, Gelfoam®) ou tecidos autólogos como gordura e fâscias (utilizados como selantes para prevenção de fístulas liquóricas) apresentam-se com sinal hiperintenso espontâneo nas sequências ponderadas em T1, além de apresentarem captação de contraste de forma heterogênea e sem seguir um padrão temporal constante^{25, 26, 29, 105}.

As publicações disponíveis até hoje sobre RM pós-operatória em adenomas hipofisários mostram resultados semelhantes, porém análises conflitantes. Rodriguez et al¹⁰³, ao encontrar alterações pós-operatórias

que simulavam tumores residuais, concluem que a RM não tem utilidade no seguimento de tumores hipofisários, em especial nos microadenomas. Kremer et al ²⁸ sugerem que controles pós-operatórios de pacientes estáveis clinicamente sejam realizado apenas três meses após o procedimento cirúrgico, após a queda do diafragma selar e absorção dos materiais implantados. A mesma interpretação foi dada por Rajaraman et al²⁶, que sugerem exames após quatro meses se não houver complicações no pós-operatório. De forma contrária, Bonneville et al ¹⁰⁵ utilizam RM no pós-operatório precoce (quarto dia) para, entre outros motivos, identificar a presença de tumor residual (embora não determine um padrão exato que o sugira). Kiliç et al ²⁷ demonstraram a capacidade de se identificar, nas primeiras 24 horas, as estruturas anatômicas normais e a presença de tumores residuais. Em sua discussão, os autores imputam ao tempo decorrido a partir do fim do procedimento a utilidade do exame, discordando das opiniões anteriores.

A fim de se padronizar a análise das RM pós-operatórias, Yoon et al²⁹ utilizaram a sequência dinâmica de RM. Determinaram quatro padrões de captação de contraste e verificaram a utilidade desta classificação na identificação de tumores residuais. Entretanto, uma parte dos pacientes realizou exames durante os primeiros três dias de pós-operatório, e outros após até sete dias. Tais achados não podem ser extrapolados para ressonâncias intra-operatórias, pois o principal fator determinante da captação de contraste pós-operatório é o tempo decorrido do fim da operação até a realização de exames de imagem³⁰⁻³².

MÉTODOS

3 MÉTODOS

O presente estudo baseia-se na análise prospectiva Dos exames ressonâncias magnéticas pós-operatórias de pacientes operados de tumores hipofisários pela via transesfenoidal endonasal, no Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), de julho de 2007 a junho de 2008.

Quarenta pacientes operados consecutivamente foram incluídos no estudo. Todos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para se submeterem ao estudo.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Instituto de Neurologia de Curitiba, aprovado em 23/07/2007, bem como à Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o protocolo 0712/07.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com tumores hipofisários com indicação de tratamento cirúrgico pela via transesfenoidal endonasal.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes portadores de marcapasso cardíaco ou qualquer sistema biológico com possibilidade de alteração funcional na proximidade de campo magnético.
- Pacientes com contra-indicação relativa ou formal para infusão de contraste paramagnético (gadopentetato de dimeglumina-Gd-DTPA), tais como insuficiência renal, gestação ou puerpério, antecedentes alérgicos etc.
- Pacientes com instabilidade clínica que impossibilitasse realização de RM pós-operatória nas primeiras 24 horas.
- Pacientes submetidos a cirurgia intracraniana anteriormente, pelo acesso transesfenoidal ou não.
- Pacientes que não realizassem os exames pré-, pós-operatório imediato ou pós-operatório tardio de acordo com os critérios abaixo descritos.

3.3 EXAMES DE IMAGEM

Tanto no pré- como no pós-operatório, todos os pacientes realizaram RM dinâmica seguindo-se o mesmo protocolo. Foi utilizada unidade supercondutora de 1,5T (Signa 1,5 T, MR Excite, GE Inc, USA) com bobina de crânio circular polarizada. Inicialmente, sequências no plano sagital ponderadas em T1 foram realizadas para orientação dos cortes subsequentes. A seguir, cortes coronais com TR (tempo de relaxamento) longo eram realizadas com técnica FSE (*fast spin-echo*): cortes de 3mm de espessura, intervalo de 1mm, 3500-4000/95-100, matriz de 256 X 256 pixels, e campo de visão (*field of view* - FOV) de 18cm. O protocolo de RM dinâmica consistiu em sequências ponderadas em T1, 425/14 – 16/1 (TR/TE/excitação), matriz retangular de 192 X 256, FOV de 20 cm, cortes de 3mm de espessura, sem intervalo. Antes da injeção do contraste (Magnevistan®, gadopentetato de dimeglumina - Gd-DTPA – Schering do Brasil), eram obtidos cortes no plano coronal; o contraste era então injetado de forma rápida (2mL/s, 0,1mmol/kg de peso corporal, equivalente a 0,2ml/kg de peso corporal), e as imagens dinâmicas eram obtidas a cada 80-90 segundos, com cortes no plano coronal a cada 3-4 minutos. Depois da imagem dinâmica, imagens de rotina FSE ponderadas em T1 eram obtidas. O mesmo protocolo era realizado nas primeiras 24 horas após o procedimento cirúrgico, e então repetido após três meses. Todos os exames foram realizados no mesmo aparelho, no Centro de Tomografia

Computadorizada de Curitiba (CETAC), nas dependências do próprio INC, sem qualquer deslocamento dos pacientes para fora do hospital no período pós-operatório.

3.3.1 Característica das imagens

As imagens pré-operatórias foram avaliadas de forma a se obter o diagnóstico preciso da lesão, bem como análise de suas características morfológicas. Os tumores foram inicialmente classificados como microadenomas (<10mm) ou macroadenomas (>10mm). Os macroadenomas foram ainda classificados quanto à sua extensão extrasselar de acordo com as classificações de Hardy⁵² modificada por Wilson⁵ (Figura 5) para extensões suprassellares (deslocamento cranial do diafragma selar), e de Knosp⁶⁰ (Figura 6) para extensões parassellares (envolvimento do seio cavernoso).

A análise das imagens pós-operatórias imediatas foi realizada com ênfase especial no padrão de captação de contraste paramagnético. Utilizaram-se os parâmetros descritos por Yoon et al²⁹ segundo os quais quatro padrões podem ser observados (Quadro 1). Dois radiologistas interpretavam as imagens e depois as discutiam com o neurocirurgião responsável pelo estudo; consenso quanto ao padrão de captação ocorreu em todos os casos.

Quadro 1: Padrões de captação de contraste em ressonâncias pós-operatórias imediatas.

Padrão de captação	Descrição
1 (sem captação)	Ausência de captação de contraste no local onde previamente havia o tumor (Figura 10)
2 (anel periférico)	Captação de contraste na periferia da massa hipofisária pós-operatória (Figura 11)
3 (nodular)	Captação nodular de contraste demonstrada na massa hipofisária (Figura 12)
4 (combinado)	Coexistência dos padrões nodular e anelar (Figura 13)

Figura 10: RM pós-operatória com padrão tipo 1 (sem captação)

Figura 11: RM pós-operatória com padrão tipo 2 (anel periférico). A. Sequência pré-contraste. B. Sequência pós-contraste tardia

Figura 12: RM pós-operatória revelando captação de contraste tipo 3 (nodular). A porção lateral à a. carótida interna havia sido deixada intacta intencionalmente

Figura 13: RM pós-operatória com padrão tipo 4 (combinado, nodular mais anel periférico). A. Sequência pré-contraste. B. Sequência pós-contraste tardia

Além da captação de contraste, as imagens pós-operatórias foram classificadas de acordo com a presença ou não de material espontaneamente hiperintenso intrasselar (Figura 14), deslocamento da haste hipofisária da linha mediana (Figura 15) e retorno do diafragma selar à posição original (diminuição da pontuação na classificação de Hardy).

**Figura 14: Presença de material
hiperintenso intrasselar**

Figura 15: Deslocamento lateral da haste hipofisária

3.4 OUTROS EXAMES

De acordo com protocolo de tumores hipofisários do INC, todos os pacientes realizaram avaliação oftalmológica pré- e pós-operatória, bem como perfil hormonal para caracterização da funcionalidade do tumor (tumor funcionante *versus* não-funcionante).

A confirmação de presença de tumor residual foi obtida através de testes endocrinológicos para tumores funcionantes, e padrão de crescimento na RM tardia, quando então re-operação foi indicada, tanto para tratamento como para confirmação histopatológica de tumor residual.

3.5 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Todos os pacientes foram submetidos a remoção tumoral através de acesso transesfenoidal endonasal com magnificação microscópica, com técnica cirúrgica padronizada¹⁵. Nos macroadenomas, inspeção endoscópica da cavidade tumoral foi realizada à procura de possível tumor residual. Todos os procedimentos foram realizados sob a supervisão do co-orientador da tese (RR), neurocirurgião com mais de 500 casos de tumores hipofisários operados. Houve aparente remoção completa em todos os casos, exceto dois, nos quais havia infiltração do seio cavernoso com envolvimento completo da a. carótida interna (Knosp grau 4) previamente conhecida, e deixada intacta intencionalmente. Após a remoção tumoral, a

cavidade era coberta com celulose oxidada (Surgicel[®], Johnson & Johnson Medical- Ethicon) e selante de fibrina (Beriplast[®], Aventis Behring). O defeito do assoalho selar era reconstruído com pequeno fragmento ósseo retirado do septo nasal ósseo. Tampão nasal foi deixado apenas nos casos em que o sangramento da mucosa nasal foi muito significativo, e drenagem lombar externa, para prevenção de fístulas liquóricas, não foi utilizada preventivamente em nenhum caso.

3.6 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Quarenta pacientes preencheram o protocolo completo. Foram incluídos 16 sujeitos do sexo masculino e 24 do sexo feminino. De acordo com o tamanho do tumor, 22 apresentavam microadenomas e 18 tinham macroadenomas. De acordo com a extensão suprasselar, quatro casos foram classificados como Hardy A (22,2% dos macroadenomas), cinco (27,8%) eram Hardy B, um (5,5%) era Hardy C, e oito (44,4%) era Hardy E. Nenhum caso foi classificado como Hardy D. Quanto à extensão parasselar (seio cavernoso), houve 4 casos de Steiner Grau zero (22,2%), seis (33,3%) Grau 1, quatro (22,2%) Grau 2, dois (11,1%) Grau 3 e dois (11,1%) Grau 4. Quanto à função hormonal, 13 (32,5%) tumores eram não-funcionantes e 27(67,5%) eram funcionantes. Destes, 15 eram prolactinomas, sete pacientes tinham doença de Cushing e houve 5 casos de acromegalia.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Por se tratar de estudo descritivo, os achados de imagem do pós-operatório imediato foram inicialmente caracterizados apenas como porcentagem do total de casos em que a alteração foi encontrada (incidência).

Na comparação com os exames pós-operatórios tardios, as alterações foram avaliadas quanto a sua capacidade de diagnosticar um tumor residual precocemente, este confirmado por crescimento da lesão ou exame hormonal. Como “testes diagnósticos”, os achados foram descritos em termos de sensibilidade (porcentagem dos casos confirmadamente patológicos em que a alteração ocorreu), especificidade (porcentagem de casos em que a alteração ocorreu que se confirmaram patológicos), valor preditivo positivo (VPP) (probabilidade de se confirmar patológica a alteração encontrada) e valor preditivo negativo (VPN) (probabilidade de se descartar doença uma vez ausente a alteração). Dada a co-existência dos padrões de captação (p.ex., padrão combinado é igual à co-existência dos padrões anelar e nodular), os mesmos foram reagrupados para teste individual. Assim, para avaliação do padrão anelar, os tipos 2 e 4 foram agrupados (ou seja, captação anelar com ou sem padrão nodular associado), e para avaliação do padrão nodular, agruparam-se os grupos 3 e 4 (ou seja, captação nodular associada ou não a captação anelar).

RESULTADOS

4 RESULTADOS

No pós-operatório, nenhum paciente apresentou complicações que impedissem a realização do exame de imagem de controle. A mediana de tempo para realização do exame foi de 18 horas a contar do término da cirurgia (1 hora a 24 horas). Não houve piora do déficit visual em nenhum caso no pós-operatório.

4.1 ALTERAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS IMEDIATAS

A presença de material hiperintenso intrasselar ocorreu no pós-operatório em 17 dos 22 microadenomas (77,3%) e em todos os 18 macroadenoma, ou seja, 87,5% de todos os casos.

A haste hipofisária manteve-se deslocada em 20 dos 22 microadenomas (90,9%) e em todos os macroadenomas, ou seja, 95% de todos os casos.

A posição elevada do diafragma selar, avaliada nos macroadenomas, manteve-se semelhante à do pré-operatório em 16 dos 18 casos (88,9%). Um caso de Hardy tipo B regrediu para tipo A, enquanto o caso de Hardy C regrediu para Hardy B.

A extensão parasselar do tumor, avaliada pela classificação de Steiner, foi prejudicada pela presença de material hiperintenso no local onde previamente havia o tumor. Assim, alterações de imagem (patológicas ou não) ocorreram em todos os casos em que havia extensão para os seios cavernosos, não sendo possível a diferenciação pela classificação utilizada entre o pré- e o pós-operatório.

Nos microadenomas, 20 casos não demonstraram qualquer captação de contraste no pós-operatório imediato, e apenas dois casos (9,1%) revelaram captação de contraste do tipo anelar. Já nos macroadenomas, 12 casos (66,7%) não demonstraram qualquer captação anômala de contraste, enquanto um caso (5,5%) apresentou captação anelar, além de dois casos (11,1%) de captação tipo nodular e três casos (16,7%) de padrão combinado.

4.2 CORRELAÇÃO DO EXAME PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO COM O TARDIO

Nos microadenomas, o material hiperintenso intrasselar desapareceu em todos os 17 casos; a captação de contraste anelar desapareceu em todos os três casos, enquanto a haste hipofisária retornou à linha mediana

em 18 casos (81,8%), mantendo-se desviada em quatro. Exames hormonais revelaram ausência de função anormal (i.e., tumor funcionante) em todos os casos.

Em cinco casos de macroadenomas a investigação tardia (3 meses) revelou presença de tumor residual. Em três casos esta foi evidenciada por crescimento da massa tumoral (re-operados, com confirmação histopatológica), e em dois deles (prolactinomas) exames hormonais confirmaram achados suspeitos em RM tardia.

Nos macroadenomas, material hiperintenso intrasselar desapareceu em todos os 18 casos; a haste hipofisária manteve-se desviada em sete dos 18 casos, cinco deles com confirmação de tumor residual. Como todos os casos apresentavam desvio no pós-operatório imediato, a especificidade do achado foi zero, e o VPN não pode ser aplicado. A sensibilidade foi de 100% e o VPP de 27,8%.

O retorno do diafragma selar à posição normal ocorreu em 14 dos 17 casos alterados no pós-operatório imediato. Os dois casos em que houve regressão já no pós-operatório imediato (diminuição da classe de Hardy) não apresentaram tumores residuais no exame tardio (especificidade e VPP, 100%; sensibilidade 15,4%; VPN 21,4%). (Figura 16).

Figura 16: Sequência de exames de RM de paciente com macroadenoma não secretor. A. Pré-operatório, fase precoce. B. Pós-operatório imediato, sem contraste. Note-se redução da altura do diafragma selar (Hardy B para Hardy A). C. Pós-operatório imediato, fase tardia pós-contraste. Note-se padrão de anel periférico de captação (tipo 2). D. Pós-operatório tardio, sem qualquer tumor residual

Em relação ao padrão de captação de contraste, os 12 casos sem captação de contraste não revelaram tumor residual no pós-operatório tardio, assim como o caso de padrão anelar (Figura 16). Todos os três casos de padrão combinado e os dois casos de padrão nodular apresentavam tumor residual (Figura 17). Quando analisados os padrões individualmente, o padrão anelar esteve presente em quatro casos (um anelar isolado e três combinados), dos quais três apresentavam tumor residual, determinando sensibilidade de 60%, especificidade de 92,3%, VPN de 85,7% e VPP de 75%. O padrão nodular esteve presente cinco

casos (dois nodulares puros e três mistos), todos eles revelando tumores residuais. A sensibilidade, a especificidade, o VPP e o VPN foram de 100%.

Figura 17: Padrão de captação nodular evoluindo com crescimento de resto tumoral. A. Pré-operatório. B. Pós-operatório imediato, sequência precoce. C. Pós-operatório imediato, sequência tardia, padrão nodular de captação. D. Pós-operatório tardio evidenciando crescimento da lesão parasselar.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Ressecção cirúrgica é a principal terapia para a maioria dos tumores hipofisários. Em grande parte dos casos, o acesso pela via transesfenoidal endonasal é escolhido, proporcionando altos índices de ressecção radical¹⁰². Entretanto, o envolvimento do seio cavernoso, grandes extensões suprasselares e parasselares podem causar dificuldade em se obter ressecções mais amplas. Ainda, a visualização obtida através da via transesfenoidal endonasal nem sempre é suficiente para se determinar o grau de ressecção durante o procedimento cirúrgico.

No período pós-operatório imediato, grande ênfase é dada para o manejo clínico dos pacientes (tanto endocrinológico como hidroeletrólítico), e exames de imagem (p. ex., ressonâncias magnéticas) são deixadas para um período mais tardio nos casos com evolução clínica satisfatória¹⁰⁷. Entretanto, pacientes que apresentem quaisquer complicações neurológicas (perda visual, síndrome de hipertensão intracraniana, paralisia da

motricidade ocular extrínseca) podem necessitar de exames de imagem para investigação de possíveis complicações operatórias. Ainda, diante da possibilidade de haver um tumor residual, a identificação precoce deste pode possibilitar uma re-intervenção precoce, permitindo remoção tumoral adicional que alterações pós-operatórias como aderências locais e fibrose venham a dificultar sobremaneira o procedimento. A interpretação destes exames, entretanto, é grandemente dificultada pelas alterações pós-operatórias normais decorrentes da manipulação cirúrgica e de implantes locais, gerando alterações nas imagens de RM que simulam complicações como edema e hematomas, e até tumores residuais^{25-26, 103}.

A fim de se obterem dados para a melhor interpretação exames pós-operatórios, na última década houve uma série de publicações envolvendo a realização de RM no período pós-operatório imediato. Entretanto, o termo “imediato” necessita ser mais bem especificado, pois pode ser objeto de confusão. Os estudos anteriores com imagens pós-operatórias divergem muito no que seria “imediato”. Yoon et al²⁹ consideram imediatas imagens de ressonância obtidas entre três e sete dias; Dina et al²⁵ realizaram exames entre o segundo e o oitavo dia; Kremer et al²⁸ realizaram nos três primeiros dias, Rajamaran e Shoulder²⁶ utilizaram entre os 14 primeiros dias e apenas Kiliç et al²⁷ utilizaram exames nas primeiras 24 horas. Apesar de estes dados terem sido de extrema importância para o entendimento das alterações em imagens pós-operatórias, em concordância com Kiliç et al²⁷ acreditamos que apenas as imagens realizadas nas primeiras 24 horas possam ser interpretadas de forma objetiva. As razões para esta crença são

diversas. A segunda fase da resposta inflamatória inicia-se em cerca de 24 horas, e após este período a captação de contraste não pode mais ser utilizada como parâmetro confiável, pois pode aparecer espontaneamente na ausência de tumor residual, e até mesmo em cirurgias para desordens não neoplásicas^{23, 31, 32}. Além disso, a degradação do coágulo na área cirúrgica começa a formar metemoglobina após 24 horas, e a intensidade de sinal nas sequências ponderadas em T1 se modifica progressivamente, num processo que não é uniforme a ponto de se conhecerem seu significado em todos os pacientes³⁰. Ainda, implantes hemostáticos como celulose oxidada (Surgicell®) e esponja de gelatina (Gelfoam®) tendem a ser mais difícil de ser diferenciados após este período^{24, 30}.

No estudo de Rajaraman e Shoulder²⁶ grande ênfase foi dada ao volume da massa hipofisária/selar pós-operatória. A comparação foi realizada medindo-se a maior dimensão coronal do tumor (MCTD, *maximal coronal tumor dimension*) avaliada no pré-operatório, pós-operatório imediato (maioria dentro da primeira semana) e após 3 a 4 meses, em ressonância de 1,5T. O MCTD médio no pré-operatório foi de 30,3mm, variando de 11 a 59 mm; no pós-operatório imediato, pouca ou nenhuma redução foi evidenciada na maioria dos casos (7-49mm, média 23,5mm), inclusive com aparente aumento da massa em dois casos. Em todos os casos houve significativa redução no pós-operatório tardio, com MCTD médio de 12,7mm (2 a 35mm), perfazendo redução de 58% do pré-operatório. O número de pacientes foi baixo (quatorze) e não foi realizada qualquer correlação com a presença de tumor residual. Quatro pacientes

realizaram ainda RM mais tardias (oito a doze meses de pós-operatório), e não houve redução adicional significativa em relação ao exame de três a quatro meses. Estudo com as mesmas características foi conduzido por Kremer et al ²⁸, revelando a persistência de elevação do diafragma selar em 83% dos casos, apesar de melhora da função visual em 89% dos pacientes. Após três meses, notou-se redução de cerca de 50% do volume original. De forma semelhante, nosso estudo demonstrou a manutenção da posição do diafragma selar, classificado de acordo com Hardy, em 16 dos 18 macroadenomas (88,9%). A relação estabelecida entre o retorno do diafragma já no pós-operatório imediato e a ausência de tumor residual foi clara (VPN de 100%, bem como a especificidade). Entretanto, o número reduzido de casos em que tal alteração ocorreu foi muito baixo para ser utilizado isoladamente (VPN 21,4%, sensibilidade 15,4%).

Na maior casuística já publicada, Bonneville et al publicaram sua experiência de dez anos com exames pós-operatórios¹⁰⁵. Com mais de 250 casos analisados, os autores descreveram as características de RM no quarto dia, entre dois e três meses e após um ano. Segundo os autores, o exame no quarto dia permite afastar complicações, verificar a qualidade da exérese, identificar a reserva de vasopressina (neurohipófise, hiperintensa espontaneamente), identificar implantes cirúrgicos (Surgicell®, gordura), ocasionalmente suspeitar de tumor residual e raramente ver o tecido hipofisário sadio. Entretanto, quais achados seriam responsáveis pela suspeita de tumor residual, bem como a relação entre os achados ao quarto dia e tumor residual ao final de três meses, não são relatados.

Em estudo bastante extenso, Kiliç et al ²⁷ analisaram 400 exames de 80 pacientes (25 microadenomas, 30 macroadenomas sem infiltração do seio cavernoso e 25 macroadenomas com infiltração do seio cavernoso). A avaliação dos achados pós-operatórios em exames realizados nas primeiras 24 horas, os autores caracterizaram o material hiperintenso intrasselar (gordura, Gelfoam® ou tecido de granulação), a preservação da hipófise e haste hipofisária, a altura do diafragma selar e a probabilidade de haver tumor residual. Baseado nestes achados, os autores propõem algoritmo de seguimento após ressecção de adenomas hipofisários. Na ausência de tumor residual com “alto grau de confiabilidade”, propõe-se a realização de exame de controle apenas após um ano. Em caso de achados questionáveis de RM pós-operatória imediata, novo exame em três meses. E na presença de tumor residual, tratamento imediato, com re-operação ou radiocirurgia. Entretanto, a avaliação da presença ou não de tumor residual foi baseada em um sistema de pontuação subjetivo, nos quais dois radiologistas e dois neurocirurgiões descreviam os achados como “Y” (sim) e “N” (não), seguido de pontuação em +++ para achado “definitivo”, ++ para achado “altamente sugestivo” e + para “suspeito”. Apesar de bastante correlacionado com os achados futuros, a subjetividade da descrição impede validação maior do método. Ainda, aparelhos diferentes foram utilizados para os exames (alguns de 0,5T), e exame dinâmico não foi realizado.

A sequência dinâmica de ressonância magnética é o método de escolha na detecção de adenomas hipofisários⁸⁰⁻⁸⁴. Sua grande vantagem é a diferenciação do parênquima hipofisário de tumores. Por causa de sua

vascularização característica (sistema porta-hipofisário, citado anteriormente), a glândula apresenta captação precoce do contraste, enquanto a captação do tumor é mais tardia. Miki et al⁷² demonstraram os padrões típicos de captação de contraste. A hipófise apresenta pico de captação após cerca de um minuto, com decaimento importante após três minutos, enquanto os adenomas atingem pico ao redor de três minutos, sem decaimento rápido. Assim, o tumor e a glândula podem ficar indistinguíveis após este período; a diferenciação entre os dois é máxima entre o primeiro e o segundo minuto. A sequência dinâmica é importante não apenas para o diagnóstico dos tumores (principalmente microadenomas), mas especialmente para a diferenciação entre o tumor e o tecido glandular residual. Partindo disso, acreditamos que esta sequência deva ser escolhida para a diferenciação de tumores residuais também em imagens pós-operatórias. Dos estudos realizados anteriormente com ressonâncias pós-operatórias, apenas o de Yoon et al²⁹ utilizou esta sequência. Em sua descrição, os autores determinaram padrões de captação de contraste para a avaliação do conteúdo intra e extrasselar utilizada neste estudo.

No estudo de Yoon et al²⁹, 12 dos 67 macroadenomas estudados apresentavam captação periférica (tipo 2) no pós-operatório imediato (17,9%), proporção bem superior à encontrada no nosso estudo (apenas um dos 18 casos – 5,5%). Acreditamos que esta discrepância seja devida ao tempo em que os exames pós-operatórios foram realizados (geralmente três, mas até sete dias, em contraposição de no máximo 24 horas em nosso estudo). O único caso de captação periférica não teve relação com tumor

residual no pós-operatório tardio, em concordância com os dados de Yoon et al. Ainda, os padrões de captação nodular e combinado tiveram uma alta correlação com a presença de tumores residuais no pós-operatório tardio, assim como a ausência de captação correlacionou-se com a ausência de tumor residual.

A tabela abaixo demonstra os diferentes aspectos analisados em cada um dos estudos sobre RM pós-operatória em adenomas hipofisários.

Tabela 2: Características dos estudos de RM pós-operatória em tumores hipofisários

Autor (número)	N	Tempo RM imediate	Material intrasselar	Estruturas anatômicas	Altura diafragma	Presença de tumor	RM dinâmica
Dina ²⁵	10	2-8d	Descritivo	N/A	MCTD	N/A	Não
Kiliç ²⁷	80	24h	Descritivo	HH, QO, GL	MCTD	Y/N, + +++	Não
Kremer ²⁸	50	3d	Descritivo	HH, GL	Subj.	Subjetivo	Não
Rajamaran ²⁶	14	14d	N/A	N/A	MCTD	N/A	Não
Rodriguez ¹⁰³	16	7d	Sim/Não	HH, GL QO	Contato com QO	Subjetivo	Não
Steiner ¹⁰⁴	25	3- 12d	Descritivo	GL, QO	Subj.	Subjetivo	Não
Yoon ²⁹	83	3-7d	Intensidade de sinal	N/A	N/A	Padrão de captação	Sim
Milano	40	24h	Sim/Não	HH	Hardy	Padrão de captação	Sim

Nota: Milano refere-se ao presente estudo

N= número de pacientes; d= dias; h=horas; N/A= não avaliado; MCTD= diâmetro tumoral coronal máximo (*maximal coronal tumor diameter*); HH= haste hipofisária; GL= glândula hipófise; QO= quiasma óptico; Y/N: sim ou não.

5.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

O resultado a longo prazo, em termos de controle tumoral ou endócrino, depende substancialmente do grau de ressecção tumoral obtido

no ato operatório. A fim de se aumentarem os índices de ressecção radical, a ressonância magnética intraoperatória tem sido a ferramenta mais utilizada em países desenvolvidos na última década. Em sua primeira publicação, Martin et al¹⁷ descreveram cinco casos operados de adenomas hipofisários nos quais a ressonância magnética intraoperatória foi utilizada. Após o cirurgião julgar o procedimento finalizado, acreditando ter obtido ressecção total das lesões, exame de ressonância magnética foi realizado revelando tumor residual em três casos, resultando em revisão da cavidade de ressecção e consequente remoção adicional de restos tumorais. A experiência obtida mundialmente com a utilização da ressonância magnética intraoperatória para tumores cerebrais e hipofisários revelou dados intrigantes. Bohinski et al¹⁸ realizaram re-intervenções em nove de dezesseis (56%) pacientes operados de tumores hipofisários, nos quais se julgava ter-se obtido ressecção total. Entretanto, a dificuldade de se interpretar as imagens obtidas foi objeto de re-análise do método. Nimsky et al¹⁹ realizaram re-inspeções em 29 de 48 pacientes (60%) após a ressonância intraoperatória. Entretanto, em dez desses casos não havia tumor residual na cavidade de ressecção objeto da suspeita, porém apenas materiais como cola de fibrina, sangue/coágulos e outros. Estas imagens eram espontaneamente hiperintensas nas sequências ponderadas em T1, causando confusão com tumores residuais. Após isso, os autores relatam mudança no seu protocolo de ressonância intra-operatória para sequências ponderadas em T2. De forma semelhante, Schwartz et al¹⁰⁸, utilizando RM intraoperatória de baixo campo associada a técnica endoscópica, realizou

re-intervenções baseadas na imagem intraoperatória em sete de 15 pacientes, encontrando tumor residual em apenas três destes. Os autores comentam a dificuldade de se analisarem as imagens intraoperatórias como a causa das re-intervenções desnecessárias em quatro pacientes.

Partindo da experiência com RM intraoperatória em cirurgias de gliomas²⁰, utilizamos os parâmetros pós-operatórios de ressecção tumoral, baseados no tipo de captação de contraste, para determinação de tumores residuais em dois casos pilotos. A técnica denominada *outside* de RM intraoperatória permite realização de imagens de alta boa definição, com aparelho de alto campo (1,5T), sem os custos de implementação de aparelho dentro do centro cirúrgico (Figura 18).

Figura 18: Esquema demonstrando método *outside* de RM intraoperatória. A. Transporte através de elevador estrategicamente posicionado ao lado da sala operatória. B. Foto da utilização do elevador específico. C. Paciente dentro do aparelho de ressonância acompanhado pelo anestesiológico.

Nos dois casos realizados, um demonstrou ressecção tumoral completa já no primeiro exame (padrão 1 - sem captação de contraste), e no

outro houve a identificação de tumor residual junto ao seio cavernoso (padrão 3 – nodular), fora do campo de visão do cirurgião, possibilitando remoção imediata no mesmo tempo cirúrgico (Figura 19). A real utilidade dos parâmetros de ressecção radical, baseada na captação de contraste na RM dinâmica, em exames intraoperatórios necessita de estudos apropriados, sendo objeto atual de estudo do nosso grupo.

Figura 19: Macroadenoma não-secretor com extensão supraselar ressecado com auxílio de RM dinâmica intraoperatória. a. Exame pré-operatório, sequência ponderada em T1, após injeção de contraste, no plano coronal. b-d: Imagens intraoperatórias aproximadamente no mesmo plano. b. Sequência antes da injeção de contraste, com discreta redução da altura do diafragma da sela. c. Sequência dinâmica precoce, demonstrando o tecido glandular residual com captação precoce do contraste (setas brancas). c. Sequência tardia, demonstrando captação de contraste de padrão nodular adjacente ao tecido glandular (seta preta). Re-intervenção imediata confirmou tumor residual, removido no mesmo ato operatório.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

- i) A presença de material hiperintenso intrasselar, o desvio persistente da haste hipofisária e a manutenção do deslocamento pré-operatório do diafragma selar são achados freqüentes no pós-operatório normal, sem relação com complicações ou tumores residuais; devem ser consideradas alterações normais no pós-operatório de tumores hipofisários pela via transesfenoidal endonasal.
- ii) A presença de captação de contraste do tipo nodular, associada ou não a captação periférica (padrão misto) tem 100% de correlação com a presença de tumores residuais, devendo ser o parâmetro utilizado para a detecção destes.

ANEXOS

ANEXO A

Declaração da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) de ciência da execução do projeto, previamente aprovado

Ao
Departamento de Neurologia

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 03.10.07, tomou ciência da execução do Protocolo de Pesquisa nº **0712/07**, intitulado: **"ESTUDO DAS ALTERAÇÕES EM EXAME DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE PACIENTES EM PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO DE RESSECÇÃO DE TUMORES HIPOFISÁRIOS POR VIA TRANS-ESFENOIDAL"**.

No que tange sua parte empírica será desenvolvido no **HOSPITAL ECOVILLE**, tendo o **Comitê de Ética do Instituto de Neurologia de Curitiba**, aprovado o estudo em 23.07.07.

Pesquisador Responsável: **PROF. DR. PAULO HENRIQUE PIRES DE AGUIAR**

Pesquisador Executante: **DR. JERONIMO BUZETTI MILANO**

CAPPesq, 11 de outubro de 2007.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

ANEXO B

**Cópia do manuscrito submetido para publicação no periódico *Pituitary*,
dentro das normas para publicação no mesmo**

Editorial Manager(tm) for Pituitary
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Dynamic MRI findings in the first 24 hours after pituitary tumor surgery

Article Type: Original research manuscript

Keywords: pituitary adenoma; dynamic magnetic resonance imaging; postoperative period; resection.

Corresponding Author: Dr. Jerônimo Buzetti Milano, M.D.

Corresponding Author's Institution: Instituto de Neurologia de Curitiba

First Author: Jerônimo B. Milano, M.D.

Order of Authors: Jerônimo B. Milano, M.D.; Jerônimo Buzetti Milano, M.D.; Ronaldo P. Vosgerau, M.D.;
Alessandra B. Nascimento, M.D.; Maurício Coelho Neto, M.D.; Sonival C. Hunhevicz, M.D.; Erasmo B. Silva,
Jr, M.D.; Ricardo Ramina, M.D., PhD; Paulo Henrique P. Aguiar, M.D., PhD.

Jerônimo Buzetti Milano, Ronaldo Pereira Vosgerau, Alessandra Bettega Nascimento, Maurício Coelho Neto, Sonival Cândido Hunheviz, Erasmo Barros da Silva, Jr, Ricardo Ramina, Paulo Henrique Pires de Aguiar

Dynamic MRI findings in the first 24 hours after pituitary tumor surgery

JBM, MCN, SCH, EBS Jr, RR: Department of Neurosurgery, Instituto de Neurologia de Curitiba (INC), Curitiba, Brazil

RPV, ABN: Department of Neuroradiology, Centro de Tomografia Computadorizada de Curitiba (CETAC), Curitiba, Brazil

JBM, PHPA: Department of Neurology, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil

Address correspondence to: Jerônimo Buzetti Milano, Department of Neurosurgery, Instituto de Neurologia de Curitiba. Rua Jeremias Maciel Perretto, 300. 81210-310. Curitiba-PR, Brazil. e-mail: milano@inc-neuro.com.br. Tel/fax: 55 41 3028 8580.

Abstract:

Imaging after intracranial surgeries often simulates pathological findings, such as edema and residual tumors. The objective of this study was to establish normal postoperative findings on dynamic magnetic resonance imaging (dMRI) after resection of pituitary tumors, as well as determine parameters of radical resection. Forty patients operated for pituitary adenomas through endonasal transsphenoidal approach were evaluated by dMRI before, within the first 24 hours and three months after the surgery. Findings analyzed at early postoperative dMRI were: displacement of the pituitary stalk, hyperintense intrasellar material, identification of the pituitary gland, position of the *diafragma selae* and the pattern of contrast enhancement: 1. no enhancement, 2. peripheral ring, 3. nodular enhancement and 4. combined peripheral and nodular. Displacement of the pituitary stalk was noted in 95% of all cases. Hyperintense intrasellar material was found in 87,5% of all cases. Diafragma position remained unaltered in 16 of 18 cases (88,9%). From the microadenomas, the pattern of enhancement was type 1 in 90,9%, with only two cases with peripheral ring. Of the macroadenomas, 66,7% had type 1, 5,5% type 2, 15,7% type 3 and 11,1% type 4. At late postoperative dMRI, the hyperintense material disappeared in all cases and the pituitary stalk returned to the midline in 81,8%. Five patients had residual tumors. Of these, three had type 4 pattern of enhancement, and two had type 3. The association of a nodular enhancement, alone or combined, with a residual tumor was 100%. Other findings should be considered normal.

Key words: pituitary adenoma, dynamic magnetic resonance imaging, postoperative period, resection

Introduction:

Surgical resection is the most used treatment for pituitary tumors, with the exception of endosellar prolactin-producing adenomas; the transphenoidal approaches are widely accepted as the main route, achieving great rates of total resection [1]. In the early postoperative period, clinical and laboratorial assessment is mandatory, and radiological evaluation is often left to a late phase of the postoperative care [2]. However, early imaging may be necessary to rule out complications in suspect cases, as well as to identify residual tumors when hormonally inactive, leading to the opportunity of an early reoperation before the development of adhesions and fibrosis. Interpretation of these images can be difficult because packing material, fibrosis and blood in the surgical field can simulate hemorrhage, residual tumors and other complications [3-4].

Early magnetic resonance imaging (MRI) in the postoperative period after pituitary tumors resection is the subject of some recent studies [5-8]; however, the definition of "early" must be discussed. It is generally accepted that "normal" contrast enhancement is most seen three days after brain surgeries [9], even after non-tumor procedures [10]. This concept has been recently changed since several reports of earlier contrast enhancement were published. Oser et al [11], using MRI during the first 24 hours, reported abnormal contrast enhancement after tumor resection in 35% of the patients in the absence of a residual tumor (confirmed in late postoperative examinations); Henegar et al [12] showed enhancement in up to 65% of their patients, in period as earlier as 17 hours after epilepsy surgeries. Based on these findings, a reliable postoperative MRI to analyze a residual tumor should be done before 24 hours. Kiliç et al [5] studied 80 patients during the first 24 hours; this is the only publication using this timing. However, different MRI units were used (0,5 and 1,5T), and they did not use the dynamic MRI as a routine.

Dynamic magnetic resonance imaging (dMRI) is the method of choice for detection of pituitary adenomas. Its great advantage is the differentiation of the pituitary gland from the tumor, based on the pattern of contrast enhancement [13]. Because of its unique blood supply (the portal system), the pituitary gland exhibits an early enhancement, while the tumor enhancement is later [14]. From the studies previously cited, only Yoon et al [8] performed dynamic MRI at the postoperative course, after 3 to 7 days after the surgery, and described parameters of contrast enhancement that can be used for evaluation of residual masses.

This is the first study to describe the findings on dMRI during the first 24 hours after resection of pituitary adenomas.

Methods:

Subjects:

Forty consecutive patients diagnosed with pituitary adenomas were studied between July 2007 and June 2008. There were sixteen males and twenty four females. Twenty-two presented microadenomas (<10 mm) and eighteen had macroadenoma; of those, four cases had suprasellar extension classified as Hardy A (22%), five were Hardy B (27,8%), one Hardy C (5,5%) and eight were Hardy E (44,4%); there were no cases of Hardy D. Ophthalmologic and endocrinologic tests were performed in all patients. There were 13 non-functioning tumors, 14 prolactinomas, 7 patients with Cushing disease and 5 cases of acrommegaly.

All patients underwent surgical removal of the tumor through an endonasal-transsphenoidal approach with microscope magnification. In macroadenomas, an endoscopic inspection of the cavity was performed after the tumor resection, searching for a residual tumor out of the line of sight of the operative microscope. All surgeries were performed under the supervision of the senior surgeon (RR). A complete removal was thought to be achieved in all but 2 cases, in which a cavernous sinus infiltration was previously known and was left untouched intentionally. After the resection, the cavity was covered oxygenated cellulose (Surgicell[®], Johnson & Johnson Medical) and fibrin sealant (Berioplast[®], Avertis Behring). The sellar floor defect was reconstructed with a small bone fragment taken from the osseous nasal septum.

MRI protocol:

Preoperative, early (first 24 hours) and late (3 to 4 months) dMRI were performed in all patients following the same protocol. It was used a 1.5-T superconducting unit with a circular polarized head coil

(Signa 1,5 T, MR Excite, GE Inc, USA). Dynamic MRI was performed using T1-weighted sequence with coronal 3mm-thick-slices with no interslice gap, before the gadopentetate dimeglumine, and then after a rapid injection (2ml/s) of the contrast, with images obtained every 80 seconds for 3-4 minutes.

The parameters studied were the presence of hyperintense material inside the sella, pituitary stalk dislocation, position of the *diaphragma sellae* (based on Hardy's classification for suprasellar extension [15-16]), the identification of the pituitary gland and patterns of contrast enhancement of the pituitary mass. We used the parameters described by Yoon et al [8], who consider four possible patterns: 1, no enhancement (no enhancement in the postoperative pituitary mass where the pituitary tumor was located on the preoperative image after intravenous administration of contrast material); 2, peripheral rim (contrast enhancement in the periphery of the postoperative pituitary mass); 3, nodular enhancement (nodular enhancement was demonstrated in the postoperative pituitary mass); 4, combined (coexistence of both peripheral rim and nodular enhancement). A neurosurgeon (the first author – JBM) and two neuroradiologists (ABN and RPV) interpreted the follow-up MR images; a consensus was achieved about the pattern of contrast enhancement in all cases.

All findings were compared with the late dMRI; confirmation of a residual tumor was done by endocrinological tests, growing pattern on late dMRI and a second operation when indicated.

Results:

At the early postoperative course, none of the patients had any complication that could impede the execution of the early dMRI. The median time after the surgery was 18 hours (range: 1 to 24 hours). There was no additional visual loss in any patient.

Early dMRI findings:

Hyperintense material inside the sella was seen in 17 of 22 microadenomas (77,3%) and in all cases of macroadenomas (87,5% of all cases).

The pituitary stalk remained displaced in 20 of 22 microadenomas (90,9%) and in all cases of macroadenomas (95% of all cases); in three cases it was not possible to identify the stalk, neither in preoperative dMRI nor in postoperative.

Identification of the pituitary gland was possible in all cases of microadenomas, and in 15 of 18 macroadenomas (83,3%) (Fig. 1). The three cases in which the gland was not seen are the same where the pituitary stalk was not seen as well.

The position of the *diafragma selae*, as classified according to Hardy's classification for suprasellar extension, remained the same in 16 of 18 cases (88,9%). There was one case of Hardy B that returns to a Hardy A (Fig. 2), and one case of Hardy C with falling of the *diafragma* position to Hardy B.

In microadenomas, the postoperative dMRI showed no contrast enhancement (type 1) in all but two cases, in which a peripheral rim (type 2) was seen (9,1%). In macroadenomas, the type 1 was seen in 12 cases (66,7%), type 2 in one case (5,5%), type 3 – nodular – in three (16,7%) and type 4 (combined) in two (11,1%).

Late dMRI findings:

The intrasellar material disappeared in all cases of microadenomas, with full re-expansion of the gland. The pituitary stalk returned to the midline in 18 of 20 previous displaced cases (90%). In all cases the endocrinologic test showed normal pituitary function (i.e., no functioning tumor), and no cases of recurrent/residual tumors were seen.

In the macroadenomas, the intrasellar material also disappeared in all cases; the pituitary stalk remained displaced in seven cases, and it was still possible to identify the gland in the same 15 cases. The *diafragma selae* appears to have normal position in 14 of the 17 displaced in early postoperative dMRI.

Late dMRI findings showed recurrent/residual tumors in five cases. Those were confirmed by hormonal assay in two of them (prolactinomas) and by a second operation, with histopathological confirmation, in three. These cases were the same in which early dMRI showed type 3 or type 4 patterns of enhancement (Fig. 3).

Discussion

Imaging patients after intracranial surgeries is often necessary to rule out complications and to identify residual tumors, as a baseline to follow up or to indicate an early re-operation for additional removal. However, interpretation of such images is not easy, since postoperative normal findings can simulate complications, such as edema or hematomas [17], and even tumors [9, 18], leading to false

interpretation and unnecessary re-interventions. This is also true for intraoperative MRI; Nimsky [19] performed second inspection in 29 of 48 patients after suspicion of a residual pituitary tumor; in ten of those no tumor was seen, but only materials such as fibrin glue, blood and others. A better description of what are the normal findings in postoperative MRI, as well as parameters of complete resection, is needed to optimize the application of intraoperative MRI.

Postoperative MRI in pituitary surgery is the subject of study of previous published papers [3-8, 20], with different timing and parameters evaluated (**Table 1**). Although providing very useful data, the timing for imaging in those studies make some interpretations not so reliable. As inflammatory response begins after 24 hours, contrast enhancement after this period cannot be used as a reliable parameter (9,18). Additionally, blood at the surgical area begins to form methemoglobin after 24 hours, and its intensity on T1-weight images tends to change in a non-uniform process [21]. As well, hemostatic implants such as Surgicell and Gelfoam are more difficult to be differentiated after this period [12,21]. The only publication on pituitary surgery in which an early image (<24 hours) was performed was that of Kiliç et al [5]. They studied 80 cases of pituitary adenomas (25 microadenomas, 30 macroadenomas without cavernous sinus infiltration and other 25 macroadenomas with cavernous sinus infiltration) with MRI performed after 24 hours and then every 3 months until one year after the operation. They described the usual finding after a surgery, the intensity of sign of package materials (fat or other absorbable synthetic material). Our findings are consistent with their data, showing disappearance of most materials after 3 to 6 months. The size of the "pituitary mass" remained almost the same (as reported by others [3, 20]; we have seen, however, that when the *diaphragma selae* returned to a more normal position (reduction of Hardy's grade), there is a greater chance that the tumor was completely removed. They also showed that a residual tumor can be identified with a high specificity (only two of 80 examinations with false-positive tumor). Unfortunately, they do not provide a reproducible parameter of complete removal, and dynamic MRI was not used.

The only study which used dMRI in the postoperative analysis was that of Yoon et al [8]. They provide the patterns of contrast enhancement used by our group. It seems to be reproducible, since the interpretation by two radiologists and one neurosurgeon lead to a consensus in all cases. Our findings confirmed the ability of detection of a residual tumor when the nodular pattern of enhancement, isolated or combined, is noted in the postoperative examination (**Fig. 3**). The greater difference noted was the number of cases in which the peripheral ring (type 2) was seen. In their series, 13 of 67 (19%)

1 macroadenomas operated showed this pattern, while ours had only one case (5,5%); this pattern was not
2 associated to a residual tumor in our series too (Fig. 2). It is possible that the timing to perform the
3 postoperative images (three to seven days) lead to this difference, since contrast enhancement tends to
4 increase within the first days.
5
6
7
8
9

10 **Conclusion:**

11
12 After the resection of a pituitary adenoma, dynamic MRI performed within 24 hours show
13 several findings that must be interpreted with caution. Hyperintensity inside the sella, pituitary stalk
14 displacement and persistent elevation of the *diafragma selae* should be considered normal findings. The
15 residual pituitary gland can be identified in most cases because of its early enhancement. When there is a
16 nodular contrast enhancement, isolated or combined with a peripheral rim, a residual tumor is probably
17 present.
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

References

1. Jane JA Jr, Dumont AS, Sheehan JP, Laws ER Jr (2004) Surgical techniques transsphenoidal surgery: what is the standard of care in pituitary adenoma surgery? *Curr O Endocrinol Diabetes* 14:264–270
2. Ausiello JC, Bruce JN, Freda PU (2008) Postoperative assessment of the patient at transsphenoidal pituitary surgery. *Pituitary* 11:391-401. DOI 10.1007/s11102-008-0086-6
3. Dina TS, Feaster SH, Laws Jr ER, Davis DO (1993) MR of the pituitary gland postsurgery: serial MR studies following transsphenoidal resection. *AJNR Am J Neuroradiol* 14(3): 763-769
4. Rodriguez O, Mateos B, de la Pedraja R, Villoria R, Hernando JJ, Pastor A, Pomposi Aurrecoechea J (1996) Postoperative follow-up of pituitary adenomas after trans-sphenoidal resection: MRI and clinical correlation. *Neuroradiology* 38(8): 747-754
5. Kiliç T, Ekinci G, Şeker A, Elmaci I, Erzen C, Pamir MN (2001) Determining optimal MRI follow-up after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: scan at 24 hours postsurgery provides reliable information. *Acta Neurochir (Wien)* 143: 1103-1126
6. Kremer P, Forsting M, Ranaei G, Wüster C, Hamer J, Sartor K, Kunze S (2001) Magnetic Resonance Imaging after Transsphenoidal Surgery of Clinically Non-Functioning Pituitary Macroadenomas and its Impact on Detecting Residual Adenoma. *Acta Neurochir (Wien)* 144: 433–443
7. Steiner E, Knosp E, Herold CJ, Kramer J, Stiglbauer R, Staniszewski K, Imhof H (1992) Pituitary adenomas: Findings of postoperative MR imaging. *Radiology* 185(2): 521-526
8. Yoon PH, Kim DI, Jeon P, Lee SI, Lee SK, Kim SH (2001) Pituitary adenomas: early postoperative MR Imaging after transsphenoidal resection. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1095-1104
9. Cairncross JG, Pexman JH, Rathbone MP, DelMaestro RF (1985) Postoperative contrast enhancement in patients with brain tumor. *Ann Neurol* 17(6): 570-572

10. Laohaprasit V, Silbergeld DL, Ojemann GA, Eskridge JM, Winn R (1990) Postoperative CT contrast enhancement following lobectomy for epilepsy. *J Neurosurg* 73(3): 392-395
11. Oser AB, Moran CJ, Kaufman BA, Park TS (1997) Intracranial tumor in children: MR imaging findings within 24 hours of craniotomy. *Radiology* 205(3):807-812
12. Henegar MM, Moran CJ, Silbergeld DL (1996) Early postoperative magnetic resonance imaging following nonneoplastic cortical resection. *J Neurosurg* 84: 174-179
13. Miki Y, Matsuo M, Nishizawa S, Kuroda Y, Keyaki A, Makita Y, Kawamura J (1990) Pituitary adenomas and normal pituitary tissue: enhancement patterns on gadopentetate-enhanced MR imaging. *Radiology* 177(1): 35-38
14. Sakamoto Y, Takahashi M, Korogi Y, Bussaka H, Ushio Y (1991) Normal and abnormal pituitary glands: gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging. *Radiology* 178(2): 441-445
15. Hardy J, Vezina JL (1976) Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. In Thompson RA, Green JR (ed) *Advances in Neurology*, Raven Press, New York. pp. 261-275.
16. Wilson CB (1984) A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture. *J Neurosurg* 61(5): 814-833
17. Teng MM, Huang CI, Chang T (1988) The pituitary mass after transsphenoidal hypophysectomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 9(1):23-26
18. Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S (1994) Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma. Objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34(1):45-61
19. Nimsky C, Ganslandt O, von Keller B, Romstöck J, Fahlbusch R (2004) Intraoperative high-field-strength MR imaging: implementation and experience in 200 patients. *Radiology* 233:67-78
20. Rajaraman V, Schulder M (1999) Postoperative MRI appearance after transsphenoidal pituitary tumor resection. *Surg Neurol* 52(6): 592-598
21. Lanzieri CF, Larkins M, Mancall A, Lorig R, Duchesneau PM, Rosenbloom SA, Weinstein MA (1988) Cranial postoperative site: MR imaging appearance. *AJNR Am J Neuroradiol* 9: 27-34

Table 1: Summary of publications on postoperative MRI after pituitary surgery

Author [Reference]	N	Timing of early MRI	Intracardiac mass	Anatomical structures	Diaphragma sclae displacement	Residual tumor	Dynamic MRI
Dina [3]	10	2-8d	Descriptive	N/A	MCTD	N/A	No
Kiliç [5]	80	24h	Descriptive	PS, OC PG	MCTD	Y/N, + to +++	No
Kremer [6]	50	3d	Descriptive	PS, PG	Subjective	Subjective	No
Rajamaran [20]	14	14d	N/A	N/A	MCTD	N/A	No
Rodriguez [4]	16	7d	Y/N	PS,PG, OC	OC Compression	Subjective	No
Steiner [7]	25	3- 12d	Descriptive	GL, OC	Subjective	Subjective	No
Yoon [8]	83	3-7d	Intensity of signal	N/A	N/A	Enhancement pattern	Yes
Milano*	40	24h	Y/N	OS, PG	Hardy	Enhancement pattern	Yes

N= number of patients; d= days; h=hours; N/A= not available; MCTD= maximal coronal tumor diameter; PS=pituitary stalk; PG=pituitary gland; OC=optic chiasm; Y/N:YES or NO. *Milano refers to this series.

Figure 1: A large hormonally inactive pituitary adenoma with suprasellar extension. a. Preoperative image. b-d: early postoperative dMRI. b. before contrast injection. The position of the *diafragma selae* remained almost the same, and an intrasellar hyperintense material is seen. c. after contrast injection, early phase. The pituitary stalk as well as the gland can be identified with early contrast enhancement (white arrows). d. after contrast, late phase. Adjacent to the gland, a nodular enhancement is seen (black arrow).

Figure 2: Prolactinoma with no response to dopamine agonists. a. Preoperative image. b-c: early postoperative dMRI. b. before contrast injection. The position of the *diafragma selae* changed from Hardy B to Hardy A. c. after contrast injection. A type 2 (peripheral rim) pattern of enhancement is seen (white arrows). d. Late (3 months) MRI. No tumor is seen, the *diafragma* returned to its normal position, and the patient was hormonally normal.

Figure 3: A large hormonally inactive pituitary adenoma with suprasellar extension. a. Preoperative image. b-c: early postoperative dMRI. b. before contrast injection. The position of the *diafragma selae* remained the same, and an intrasellar hyperintense material is seen. c. after contrast injection. A type 4 (combined nodular and peripheral rim) pattern of enhancement is seen, near to the right cavernous sinus (white arrow). D. Late (3 months) MRI. A residual tumor with encasement of the right internal carotid artery is seen.

ANEXO C

Cópia de carta eletrônica (e-mail) do periódico *Pituitary* comunicando processo de submissão do manuscrito no Anexo B

REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Nemergut EC, Dumont AS, Barry UT, Laws ER. Perioperative management of patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery. *Anesth Analg*. 2005;101:1170-81.
2. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCurcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101:613-19.
3. Antunes ACM, Tella OI, Jr. Tratamento cirúrgico dos tumores hipofisários. In: Aguiar PHP, Antunes, A.C.M., Machado, H.R., Ramina, R., Teixeira, M.J., Veiga, J.C.E.V., ed. *Tratado de técnica operatória em neurocirurgia*. São Paulo: Atheneu; 2009:177-89.
4. Vance ML. Treatment of patients with a pituitary adenoma: one clinician's experience. *Neurosurg Focus*. 2004;16(4):E1.

5. Wilson CB. A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture. *J Neurosurg.* 1984;61:814-33.
6. Black PM, Zervas NT, Candia G. Management of large pituitary adenomas by transsphenoidal surgery. *Surg Neurol.* 1988;29:443-7.
7. Grosvenor AE, Laws ER. The evolution of extracranial approaches to the pituitary and anterior skull base. *Pituitary.* 2008;11:337-45.
8. Isolan GR, de Aguiar PH, Laws ER, Strapasson AC, Piltcher O. The implications of microsurgical anatomy for surgical approaches to the sellar region. *Pituitary.* 2009.- on line
9. Vance ML, Laws ER, Jr. Role of medical therapy in the management of acromegaly. *Neurosurgery.* 2005;56:877-885; discussion 877-85.
10. Pouratian N, Prevedello DM, Jagannathan J, Lopes MB, Vance ML, Laws ER, Jr. Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3383-8.
11. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2647-52.
12. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hennergan ET, Bell S, Rahl R, Lu A, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's

disease: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6348-57.

13. Greenfield JP, Howard BM, Huang C, Boockvar JA. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery using a skull reference array and laser surface scanning. *Minim Invasive Neurosurg.* 2008;51:244-6.
14. Elias WJ, Chadduck JB, Alden TD, Laws ER, Jr. Frameless stereotaxy for transsphenoidal surgery. *Neurosurgery.* 1999;45:271-5.
15. Jane JA, Jr., Thapar K, Kaptain GJ, Maartens N, Laws ER, Jr. Pituitary surgery: transsphenoidal approach. *Neurosurgery.* 2002;51:435-42.
16. Nimsky C, Ganslandt O, Kober H, Buchfelder M, Fahlbusch R. Intraoperative magnetic resonance imaging combined with neuronavigation: a new concept. *Neurosurgery.* 2001;48:1082-9.
17. Martin CH, Schwartz R, Jolesz F, Black PM. Transsphenoidal resection of pituitary adenomas in an intraoperative MRI unit. *Pituitary.* 1999;2:155-62.
18. Bohinski RJ, Warnick RE, Gaskill-Shiple MF, Zuccarello M, van Loveren HR, Kormos DW, Tew JM, Jr.. Intraoperative magnetic resonance imaging to determine the extent of resection of pituitary macroadenomas during transsphenoidal microsurgery. *Neurosurgery.* 2001;49:1133-43.

19. Nimsky C, Ganslandt O, Von Keller B, Romstock J, Fahlbusch R. Intraoperative high-field-strength MR imaging: implementation and experience in 200 patients. *Radiology*. 2004;233:67-78.
20. Ramina R, Coelho Neto M, Giacomelli A, Barros E, Jr, Vosgerau R, Nascimento A, Coelho G. Optimizing costs of intraoperative magnetic resonance imaging. A series of 29 glioma cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Jan; 152(1):27-33.
21. Oser AB, Moran CJ, Kaufman BA, Park TS. Intracranial tumor in children: MR imaging findings within 24 hours of craniotomy. *Radiology*. 1997;205:807-12.
22. Teng MM, Huang CI, Chang T. The pituitary mass after transsphenoidal hypophysectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1988;9:23-6.
23. Laohaprasit V, Silbergeld DL, Ojemann GA, Eskridge JM, Winn HR. Postoperative CT contrast enhancement following lobectomy for epilepsy. *J Neurosurg*. 1990;73:392-5.
24. Henegar MM, Moran CJ, Silbergeld DL. Early postoperative magnetic resonance imaging following nonneoplastic cortical resection. *J Neurosurg*. 1996;84:174-9.
25. Dina TS, Feaster SH, Laws ER, Jr., Davis DO. MR of the pituitary gland postsurgery: serial MR studies following transsphenoidal resection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14:763-9.

26. Rajaraman V, Schulder M. Postoperative MRI appearance after transsphenoidal pituitary tumor resection. *Surg Neurol.* 1999;52:592-8
27. Kiliç T, Ekinçi G, Seker A, Elmaci I, Erzen C, Pamir MN. Determining optimal MRI follow-up after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: scan at 24 hours postsurgery provides reliable information. *Acta Neurochir (Wien).* 2001;143:1103-26.
28. Kremer P, Forsting M, Ranaei G, Wüster C, Hamer J, Sartor K, Kunze S. Magnetic resonance imaging after transsphenoidal surgery of clinically non-functional pituitary macroadenomas and its impact on detecting residual adenoma. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144:433-43.
29. Yoon PH, Kim DI, Jeon P, Lee SI, Lee SK, Kim SH. Pituitary adenomas: early postoperative MR imaging after transsphenoidal resection. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1097-104.
30. Lanzieri CF, Larkins M, Mancall A, et al. Cranial postoperative site: MR imaging appearance. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1988;9:27-34.
31. Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery.* 1994;34:45-60.

32. Cairncross JG, Pexman JH, Rathbone MP, DelMaestro RF. Postoperative contrast enhancement in patients with brain tumor. *Ann Neurol*. 1985;17:570-2.
33. Guyton AC. Os hormônios hipofisários e seu controle pelo hipotálamo. In: Guyton AC, ed. *Tratado de fisiologia médica*. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992:720-30.
34. Pedrozo AA. Hipotálamo. In: Meneses MS, ed. *Neuroanatomia aplicada*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006:218-24.
35. Rhoton AL, Jr. The sellar region. *Neurosurgery*. 2002;51(4 Suppl):S335-74.
36. Ferreri AJ, Garrido SA, Markarian MG, Yanez A. Relationship between the development of diaphragma sellae and the morphology of the sella turcica and its content. *Surg Radiol Anat*. 1992;14:233-9.
37. Lang J. Hypophyseal region--anatomy of the operative approaches. *Neurosurg Rev*. 1985;8:93-124.
38. Meneses MS, Jackowski AP. Vascularização do sistema nervoso central. In: Meneses MS, ed. *Neuroanatomia aplicada*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006:320-45.
39. Rhoton AL, Jr. The cavernous sinus, the cavernous venous plexus, and the carotid collar. *Neurosurgery*. 2002;51(4 Suppl):S375-410.

40. Yasuda A, Campero A, Martins C, Rhoton AL, Jr., de Oliveira E, Ribas GC. Microsurgical anatomy and approaches to the cavernous sinus. *Neurosurgery*. 2005;56(1 Suppl):4-27.
41. Harris FS, Rhoton AL. Anatomy of the cavernous sinus. A microsurgical study. *J Neurosurg*. 1976;45:169-80.
42. Renn WH, Rhoton AL, Jr. Microsurgical anatomy of the sellar region. *J Neurosurg*. 1975;43:288-98.
43. Yilmazlar S, Kocaeli H, Aydinler F, Korfali E. Medial portion of the cavernous sinus: quantitative analysis of the medial wall. *Clin Anat*. 2005;18:416-22.
44. Kursat E, Yilmazlar S, Aker S, Aksoy K, Oygucu H. Comparison of lateral and superior walls of the pituitary fossa with clinical emphasis on pituitary adenoma extension: cadaveric-anatomic study. *Neurosurg Rev*. 2008;31:91-8.
45. Yasuda A, Campero A, Martins C, Rhoton AL, Jr., Ribas GC. The medial wall of the cavernous sinus: microsurgical anatomy. *Neurosurgery*. 2004;55:179-89.
46. Peker S, Kurtkaya-Yapici O, Kilic T, Pamir MN. Microsurgical anatomy of the lateral walls of the pituitary fossa. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147:641-8.

47. Dietemann JL, Kehrli P, Maillot C, Diniz R, Reis M Jr, Neugroschi C, Vinclair L. Is there a dural wall between the cavernous sinus and the pituitary fossa? Anatomical and MRI findings. *Neuroradiology*. 1998;40:627-30.
48. Marrone ACH, Aquini MG, Meneses MS. Vias da sensibilidade especial. In: Meneses MS, ed. *Neuroanatomia aplicada*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006:303-19.
49. O'Rahille R. Encéfalo, nervos crânicos e meninges. In: Gardner E, Gray DJ, O'Rahille R, eds. Benevento R, trans. *Anatomia - estudo regional do corpo humano*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988:572-604.
50. Sociedade Brasileira de Anatomia. *Terminologia Anatômica*. São Paulo: Ed. Manole Ltda.; 2001.
51. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. *Radiology*. 1993;187:1-14.
52. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. In: Thompson RA, Green JR, eds. *Advances in Neurology*. Vol 15. New York: Raven Press; 1976:261-75.
53. Rhoton AL, Jr. The supratentorial arteries. *Neurosurgery*. 2002;51(4 Suppl):S53-120.
54. Shimon I, Melmed S. Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med*. 1998;129:472-83.

55. Thapar K, Kovacs K, Laws ER. The classification and molecular biology of pituitary adenomas. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 1995;22:3-53.
56. Gondim JA, Tella OI, Jr., Schops M. Intracellular pressure and tumor volume in pituitary tumor: relation study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64:971-5.
57. Levy MJ, Jager HR, Powell M, Matharu MS, Meeran K, Goadsby PJ. Pituitary volume and headache: size is not everything. *Arch Neurol.* 2004;61:721-5.
58. Gondim JA, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Schops M, Gomes E, Ferraz T. Headache associated with pituitary tumors. *J Headache Pain.* 2009;10:15-20.
59. Hardy DG. Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg.* 1969;16:185-217.
60. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993;33:610-7.
61. Thapar K, Kovacs K, Muller PJ. Clinical-pathological correlations of pituitary tumours. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1995;9:243-70.
62. Laws ER, Jr., Thapar K. Surgical management of pituitary adenomas. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1995;9:391-405.

63. Anderson JR, Antoun N, Burnet N, Chatterjee K, Edwards O, Pickard JD, Sarkies N. Neurology of the pituitary gland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:703-21.
64. Losa M, Mortini P, Franzin A, Barzaghi R, Mandelli C, Giovanelli M. Surgical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 1999;2:127-31.
65. Mindermann T, Wilson CB. Thyrotropin-producing pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 1993;79:521-7.
66. Lauterbur, P.C. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*. 1973;242:190-1.
67. Nichols DA, Laws ER, Houser OW, Newton TH, Wilson CB. Gd-DTPA-enhanced MR imaging of pituitary adenomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1988;10:949-54.
68. Cottier JP, Destrieux C, Brunereau L, Bertrand P, Moreau L, Jan M. Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. *Radiology*. 2000;215:463-9.
69. Thapar K, Laws ER. Pituitary tumors: functioning and nonfunctioning. In Winn, RH, ed. *Youmans Neurological Surgery*, 5th ed., Philadelphia: Elsevier; 2004: Vol 1, 1169-1206.

70. Sage MR, Wilson AJ, Scroop R. Contrast media and the brain: the basis of CT and MR imaging enhancement. *Neuroimaging Clin N Am* 1998;8: 695–707.
71. Provenzale JM, Mukundan S, Dewhirst M. The role of blood-brain barrier permeability in brain tumor imaging and therapeutics. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:763–7.
72. Miki Y, Matsuo M, Nishizawa S, Kuroda Y, Keyaki A, Makita Y, Kawamura J. Pituitary adenomas and normal pituitary tissue: enhancement patterns on gadopentetate-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1990;177:35-8.
73. Davis PC, Gokhale KA, Joseph GJ, Peterman SB, Adams DA, Tindall GT, Hudgins PA, Hoffman JC Jr. Pituitary adenoma: correlation of half-dose gadolinium-enhanced MR imaging with surgical findings in 26 patients. *Radiology*. 1991;180:779-84.
74. Hemminghytt S, Kalkhoff RK, Daniels DL, Williams AL, Grogan JP, Haughton VM. Computed tomographic study of hormone-secreting microadenomas. *Radiology*. 1983;146:65-9.
75. Sakamoto Y, Takahashi M, Korogi Y, Bussaka H, Ushio Y. Normal and abnormal pituitary glands: gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1991;178:441-5.

76. Finelli DA, Kaufman B. Varied microcirculation of pituitary adenomas at rapid, dynamic, contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1993;189:205-10.
77. Bonneville JF, Cattin F, Moussa-Bacha K, Portha C. Dynamic computed tomography of the pituitary gland: the "tuft sign". *Radiology*. 1983;149:145-8.
78. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *Eur Radiol*. 2005;15:543-8.
79. Bartynski WS, Lin L. Dynamic and conventional spin-echo MR of pituitary microlesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18:965-72.
80. Kucharczyk W, Bishop JE, Plewes DB, Keller MA, George S. Detection of pituitary microadenomas: comparison of dynamic keyhole fast spin-echo, unenhanced, and conventional contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;163:671-9.
81. Korogi Y, Takahashi M, Sakamoto Y, Shinzato J. Cavernous sinus: correlation between anatomic and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging findings. *Radiology*. 1991;180:235-7.
82. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:585-610.

83. Jolesz FA. 1996 RSNA Eugene P. Pendergrass New Horizons Lecture. Image-guided procedures and the operating room of the future. *Radiology*. 1997;204:601-12.
84. Jolesz FA, Shtern F. The operating room of the future. Report of the National Cancer Institute Workshop, "Imaging-Guided Stereotactic Tumor Diagnosis and Treatment". *Invest Radiol*. 1992;27:326-8.
85. Black PM, Moriarty T, Alexander E, 3rd, Stieg P, Woodard EJ, Gleason PL, Martin CH, Kikinis R, Schwartz RB, Jolesz FA. Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications. *Neurosurgery*. 1997;41:831-42.
86. Schwartz RB, Hsu L, Wong TZ, Kacher DF, Zamani AA, Black PM, Alexander E 3rd, Stieg PE, Moriarty TM, Martin CA, Kikinis R, Jolesz FA. Intraoperative MR imaging guidance for intracranial neurosurgery: experience with the first 200 cases. *Radiology*. 1999;211:477-88.
87. Knauth M, Wirtz CR, Tronnier VM, Aras N, Kunze S, Sartor K. Intraoperative MR imaging increases the extent of tumor resection in patients with high-grade gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:1642-46.
88. Bohinski RJ, Kokkino AK, Warnick RE, Gaskill-Shiple MF, Kormos DW, Lukin RR, Tew JM Jr. Glioma resection in a shared-resource magnetic resonance operating room after optimal image-guided frameless stereotactic resection. *Neurosurgery*. 2001;48:731-42.

89. Bradley WG. Achieving gross total resection of brain tumors: intraoperative MR imaging can make a big difference. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:348-9.
90. Metzger AK, Lewin JS. Optimizing brain tumor resection. Low-field interventional MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 2001;11:651-7.
91. Schneider JP, Trantakis C, Rubach M, Schultz T, Dietrich J, Winkler D, Renner C, Schober R, Geiger K, Brosteanu O, Zimmer C, Kahn T. Intraoperative MRI to guide the resection of primary supratentorial glioblastoma multiforme - a quantitative radiological analysis. *Neuroradiology.* 2005;47:489-500.
92. Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R. Comparing 0.2 tesla with 1.5 tesla intraoperative magnetic resonance imaging analysis of setup, workflow, and efficiency. *Acad Radiol.* 2005;12:1065-79.
93. Albayrak B, Samdani AF, Black PM. Intra-operative magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2004;146:543-56.
94. Kucharczyk W, Bernstein M. Do the benefits of image guidance in neurosurgery justify the costs? From stereotaxy to intraoperative MR. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18:1855-9..
95. Oh DS, Black PM. A low-field intraoperative MRI system for glioma surgery: is it worthwhile? *Neurosurg Clin N Am.* 2005;16:135-41.

96. Fahlbusch R, Ganslandt O, Buchfelder M, Schott W, Nimsky C. Intraoperative magnetic resonance imaging during transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2001;95:381-90.

97. Lewin JS, Hlavin ML, Duerk JL, Clampitt ME, Selman WR. Intra-operative MR for guidance of transsphenoidal procedures: imaging characteristics and issues. Paper presented at: Sixth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine 1998; Berkeley, CA. *apud* Ahn JY, Jung JY, Kim J, Lee KS, Kim SH. How to overcome the limitations to determine the resection margin of pituitary tumours with low-field intra-operative MRI during trans-sphenoidal surgery: usefulness of Gadolinium-soaked cotton pledgets. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150:763-71.

98. Nimsky C, Ganslandt O, Tomandl B, Buchfelder M, Fahlbusch R. Low-field magnetic resonance imaging for intraoperative use in neurosurgery: a 5-year experience. *Eur Radiol.* 2002;12:2690-03.

99. Ahn JY, Jung JY, Kim J, Lee KS, Kim SH. How to overcome the limitations to determine the resection margin of pituitary tumours with low-field intra-operative MRI during trans-sphenoidal surgery: usefulness of Gadolinium-soaked cotton pledgets. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150:763-71.

100. Pergolizzi RS, Jr., Nabavi A, Schwartz RB, Hsu L, Wong TZ, Martin C, Black PM, Jolesz FA. Intra-operative MR guidance during trans-sphenoidal pituitary resection: preliminary results. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13:136-41.

- 101 Kaplan HC, Baker HL, Jr., Houser OW, Laws ER, Jr., Abboud CF, Scheithauer BW. CT of the sella turcica after transsphenoidal resection of pituitary adenomas. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;145:1131-40.
102. Jeffries BF, Kishore PR, Singh KS, Ghatak NR, Krempa J. Contrast enhancement in the postoperative brain. *Radiology.* 1981;139:409-13.
103. Rodriguez O, Mateos B, de la Pedraja R, Villoria R, Hernando JI, Pastor A, Pomposo I, Aurrecoechea J et al. Postoperative follow-up of pituitary adenomas after trans-sphenoidal resection: MRI and clinical correlation. *Neuroradiology.* 1996;38:747-54.
104. Steiner E, Knosp E, Herold CJ, Kramer J, Stiglbauer R, Staniszewski K, Imhof H et al. Pituitary adenomas: findings of postoperative MR imaging. *Radiology* 1992;185:521-27.
105. Bonneville JF, Bonneville F, Schillo F, Cattin F, Jacquet G. [Follow-up MRI after trans-sphenoidal surgery]. *J Neuroradiol.* 2003;30:268-79.
106. Jane JA, Jr., Dumont AS, Sheehan JP, Laws ER, Jr. Surgical techniques in transsphenoidal surgery: what is the standard of care in pituitary adenoma surgery? *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes.* 2004;14:264-70.
107. Ausiello JC, Bruce JN, Freda PU. Postoperative assessment of the patient after transsphenoidal pituitary surgery. *Pituitary* 2008; 11:391-401.

108. Schwartz TH, Stieg PE, Anand VK. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery with intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2006; 58 (ONS Suppl1): ONS 44-ONS 51.