JOAQUIM OLIVEIRA VIEIRA JÚNIOR

**Avaliação dos critérios de invasão do seio cavernoso nas imagens de
ressonância magnética de adenomas hipofisários:**

utilização da regressão logística na análise estatística
e correlação dos exames com os achados cirúrgicos

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

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental

Orientador: Dr. Arthur Cukiert

São Paulo
2004

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

Vieira Junior, Joaquim Oliveira

Avaliação dos critérios de invasão do seio cavernoso nas imagens de ressonância magnética de adenomas hipofisários : utilização da regressão logística na análise estatística e correlação dos exames com os achados cirúrgicos / Joaquim Oliveira Vieira Junior. -- São Paulo, 2004.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Arthur Cukiert.

Descritores: 1.SEIO CAVERNOSO/patologia 2.NEOPLASIAS HIPOFISÁRIAS/cirurgia 3.IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA/métodos 4.MODELOS LOGÍSTICOS 5.ESTUDOS RETROSPECTIVOS

USP/FM/SBD-231/04

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra à minha esposa
Paula por seu apoio, amor e
companheirismo;
e aos meus pais, Neusa e Joaquim,
por minha formação.

AGRADECIMENTOS

- Ao meu orientador Dr. Arthur Cukiert por seu constante apoio, incentivo e amizade que me deram confiança para prosseguir nesta pesquisa.
- Aos colegas neurocirurgiões do Hospital Brigadeiro, Dr. José Augusto Burattini, Dr. Lauro Seda, Dr. Pedro Paulo Mariano, Dr. Elcio Machado, Dr. Alcione Souza, Dr. Ródio Brandão por permitirem com seu trabalho que eu pudesse ter mais tempo livre para pesquisar meus pacientes.
- Aos colegas endocrinologistas do Hospital Brigadeiro pela ajuda no levantamento dos prontuários dos pacientes.
- À Dra Karina do Hospital do Câncer por sua ajuda inestimável na análise estatística.
- Aos funcionários do Hospital Brigadeiro, especialmente à instrumentadora Wilma Boiane, sem os quais este trabalho não seria possível.
- Aos pacientes portadores de adenomas que concordaram em participar deste estudo permitindo ajudar outros pacientes no futuro.
- Aos radiologistas do serviço de Ressonância Magnética do Hospital das Clínicas pela ajuda técnica e de interpretação dos exames de imagem.
- Aos funcionários da secretaria de pós-graduação em Fisiopatologia experimental, especialmente à funcionária Sônia, por sua colaboração e paciência na resolução de meus problemas como pós-graduando.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	01
2. CONSIDERAÇÕES GERAIS	04
2.1 ANATOMIA DA REGIÃO SELAR E PARASELAR	05
2.2 ADENOMAS INVASIVOS	19
2.2.1 Patogenia	20
2.2.2 Patologia	23
2.2.3 Marcadores biológicos	27
2.2.4 Aspectos clínicos	30
2.2.5 Investigação endocrinológica	32
2.3 MODALIDADES DE TRATAMENTO	35
2.3.1 Tratamento cirúrgico	35
2.3.2 Tratamento medicamentoso	45
2.3.3 Tratamento radioterápico	48
2.4 IMAGEM DA REGIÃO SELAR	50
2.4.1 Imagem selar normal	51
2.4.2 Imagem em adenomas hipofisários	54
2.4.3 Imagem na invasão do seio cavernoso	64
3. OBJETIVOS	71
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	73
5. RESULTADOS	84
5.1 ANÁLISE DOS EXAMES DE IMAGEM	85
5.2 RESULTADOS DO TRATAMENTO CIRÚRGICO	101
5.3 CEFALÉIA <i>VERSUS</i> INVASÃO DURAL	103
6. DISCUSSÃO	104
6.1 CRITÉRIOS DE AUSÊNCIA DE INVASÃO DO SEIO CAVERNOSO	111
6.2 CRITÉRIOS DE INVASÃO DO SEIO CAVERNOSO	115
7. CONCLUSÕES	122
8. ANEXOS	125
ANEXO 1	126
ANEXO 2	140
ANEXO 3	148
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	169
10. APÊNDICE	184
APÊNDICE 1	185
APÊNDICE 2	188

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	adrenocorticotropina
ADH	hormônio antidiurético
CRH	hormônio secretor de ACTH
D2	receptor dopaminérgico tipo 2
DDAVP	desmopressina
EGF	fator de crescimento epidérmico
F	cortisol sérico
FGF-4	fator de crescimento do fibroblasto tipo 4
Fig.	figura
FSH	hormônio folículo-estimulante
Fu	cortisol livre urinário
GABA	ácido gama-aminobutírico
GH	hormônio do crescimento
GHRH	hormônio secretor de GH
GnRH	hormônio secretor de gonadotropinas
GTT	teste de tolerância à glicose oral
HB	Hospital Brigadeiro
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IGF-BP3	proteína ligante tipo 3 do fator de crescimento insulina-símile
IGF-I	fator de crescimento insulina-símile tipo I
III nervo	nervo oculomotor
IV nervo	nervo troclear
LH	hormônio luteinizante
MEN-I	neoplasia endócrina múltipla tipo I
MMP	metaloproteinase de matriz
PCNA	antígeno proliferativo nuclear
PRL	prolactina
RB	retinoblastoma
RM	ressonância magnética
T3	triiodotironina
T4	tiroxina
TC	tomografia computadorizada
TE	tempo de eco
TIMP	inibidor tecidual de MMP
TR	tempo de repetição
TRH	hormônio secretor de tireotropina
TSH	tireotropina
V1	ramo oftálmico do nervo trigêmio
V2	ramo maxilar do nervo trigêmio
V3	ramo mandibular do nervo trigêmio
VI nervo	nervo abducente
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo

LISTA DE SÍMBOLOS

mm	milímetro
mm ³	milímetro cúbico
ng	nanograma
ml	mililitro
dl	decilitro
mg	miligrama
µg	micrograma
ms	milissegundo
cm	centímetro
T	Tesla
Gy	Gray
χ ²	qui-quadrado
%	porcentagem
<	menor
>	maior
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual

LISTA DE FIGURAS

	página
Figura 1 Osso esfenóide – visão anterior	6
Figura 2 Osso esfenóide – visão superior	7
Figura 3 Tipos de seios esfenoidais	8
Figura 4 Corte anatômico sagital da região selar	10
Figura 5 Corte anatômico coronal da região selar	11
Figura 6 Visão posterior coronal da região selar e parasselar	14
Figura 7 Hipófise em íntimo contato com artéria carótida interna	15
Figura 8 Ilustração do seio cavernoso – visão coronal	17
Figura 9 Ilustração dos compartimentos venosos do seio cavernoso	18
Figura 10 Acesso transesfenoidal: incisão endonasal (A) e sublabial (B)	38
Figura 11 Posicionamento do paciente no acesso transesfenoidal	39
Figura 12 Acesso transesfenoidal: a)colocação do espéculo, b)visão do esfenóide, c)visão lateral	41
Figura 13 Controle radioscópico do posicionamento do espéculo	41
Figura 14 RM normal da hipófise	54
Figura 15 RM - adenoma hipofisário	56
Figura 16 Extensão supra-selar	62
Figura 17 Extensão infra-selar	62
Figura 18 Extensão parasselar	63
Figura 19 Extensão anterior e posterior	63
Figura 20 Representação do 2º critério de deslocamento da artéria carótida interna	77
Figura 21 Representação do 3º critério de deslocamento da artéria carótida interna	77
Figura 22 Representação da medida do envolvimento carotídeo	78
Figura 23 Equação da regressão logística múltipla	83

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1 Classificação patológica dos adenomas hipofisários	25
Tabela 2 Análise imuno-histoquímica da série	80
Tabela 3 Distribuição dos graus de extensão supra-selar	86
Tabela 4 Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos critérios de ausência de invasão do seio cavernoso	87
Tabela 5 Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN nos seguintes critérios de invasão: aumento de tamanho do seio cavernoso, abaulamento da parede lateral do seio cavernoso e deslocamento lateral da artéria carótida interna intracavernosa	89
Tabela 6 Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e qui-quadrado para invasão do seio cavernoso de acordo com o grau de extensão parasselar	91
Tabela 7 Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para invasão do seio cavernoso de acordo com o compartimento venoso não visibilizado	92
Tabela 8 Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e qui-quadrado para invasão do seio cavernoso de acordo com o número de compartimentos venosos não visibilizados	94
Tabela 9 Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e qui-quadrado para invasão do seio cavernoso de acordo com a porcentagem de envolvimento carotídeo	96
Tabela 10 Valores das <i>odds ratio</i> e intervalos de confiança das variáveis avaliadas pela regressão logística univariada	97
Tabela 11 Resultados da regressão logística multivariada	98
Tabela 12 Probabilidades de invasão do seio cavernoso conforme a presença ou não dos critérios radiológicos selecionados pela regressão logística múltipla	99
Tabela 13 Valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de acordo com o escore preditivo	100
Tabela 14 Significância, <i>odds ratio</i> e intervalo de confiança das variáveis correlacionadas com o resultado cirúrgico	102
Tabela 15 Dados técnicos dos exames de RM da casuística	126

Tabela 16	Casuística: nome, RG, sexo, idade, clínica, hormônios	129
Tabela 17	Casuística: dados cirúrgicos	134
Tabela 18	Casuística: patologia, resultados cirúrgicos, tratamento adjuvante	137
Tabela 19	Resultados: tamanho tumoral, classificação de Edal	140
Tabela 20	Resultados: critérios de invasão do seio cavernoso	143

LISTA DE GRÁFICOS

	página
Gráfico 1 Distribuição dos graus de extensão parasselar	90
Gráfico 2 Compartimentos venosos não visibilizados nos pacientes com tumores com ou sem invasão do seio cavernoso	93
Gráfico 3 Número total de seios cavernosos de acordo com a porcentagem de envolvimento carotídeo	95
Gráfico 4 Curva ROC – escore preditivo	100

RESUMO

Vieira Jr. JO *Avaliação dos critérios de invasão do seio cavernoso nas imagens de Ressonância Magnética de adenomas hipofisários: utilização da regressão logística na análise estatística e correlação dos exames com os achados cirúrgicos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004. 195 p.

O objetivo do autor neste trabalho foi definir critérios pré-operatórios de invasão do seio cavernoso em imagens de Ressonância Magnética (RM) de pacientes com adenomas hipofisários. Neste estudo retrospectivo, foram revisadas as imagens de RM de 103 pacientes com adenomas hipofisários tratados cirurgicamente (48 com invasão do seio cavernoso) e compararam 8 sinais de imagem com os achados cirúrgicos (critério de referência para invasão). A análise estatística foi realizada utilizando o teste de qui-quadrado (χ^2), e a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) foram obtidos para cada grupo de sinais. Também foram calculados, por regressão logística, os valores de “odds ratio” dos critérios mais significativos, e realizada a regressão logística múltipla para análise conjunta desses critérios. O seio cavernoso não estava invadido com certeza quando: a glândula hipofisária normal estava interposta entre ele e o adenoma (VPP, 100%); o compartimento venoso medial foi visibilizado (VPP, 100%); a porcentagem de envolvimento carotídeo pelo tumor foi menor que 25% (VPN, 100%) e o tumor não cruzava a linha intercarotídea medial (VPN, 100%). A invasão do seio cavernoso era certa (VPP, 100%) se: a porcentagem de envolvimento carotídeo era igual ou maior que 45%; 3 ou mais compartimentos venosos não eram visibilizados e o compartimento venoso lateral não era visibilizado. A presença de invasão era altamente sugestiva quando: o compartimento venoso inferior não era visibilizado (VPP, 92,8%); o tumor cruzava a linha intercarotídea lateral (VPP, 96,1%) e quando a parede dural lateral do seio cavernoso estava abaulada (VPP, 92,3%). Na análise conjunta, o critério com maior significância estatística para invasão foi o envolvimento carotídeo pelo adenoma $\geq 30\%$.

Palavras-chave: 1.SEIO CAVERNOSO/patologia 2.NEOPLASIAS HIPOFISÁRIAS/cirurgia 3.IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA/métodos 4.MODELOS LOGÍSTICOS 5.ESTUDOS RETROSPECTIVOS

SUMMARY

Vieira Jr. JO *Evaluation of cavernous sinus invasion criteria in Magnetic Resonance Imaging (MRI) of pituitary adenomas: utilization of the logistic regression in the statistical analysis and correlation of the images with the surgical findings* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004. 195 p.

The author's objective in this study was to define preoperative MRI criteria of cavernous sinus invasion by pituitary adenoma. In this retrospective study, the authors reviewed the MR images of 103 patients with pituitary adenomas treated surgically (48 with cavernous sinus invasion) and compared 8 groups of MR imaging signs with the surgical findings (the standard of reference criterion for invasion). Statistical analysis was performed using a chi-square test (χ^2), and the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were obtained for each group of signs. The odds ratio of the most significant criteria was also obtained and the multiple logistic regression test was used to evaluate the criteria all together. The cavernous sinus was definitely not invaded when: normal pituitary gland was interposed between the adenoma and it (PPV, 100%); the medial venous compartment was depicted (PPV, 100%); the percentage of encasement of the intracavernous internal carotid artery (ICA) was lower than 25% (NPV, 100%) and the medial intercarotid line was not crossed (NPV, 100%). Invasion of the cavernous sinus was certain (PPV, 100%) if: the percentage of encasement of the intracavernous ICA was 45% or greater and three or more venous compartment or the lateral venous compartment was not depicted. It was highly probable invaded if: the inferior venous compartment was not depicted (PPV, 92,8%); the lateral intercarotid line was crossed (PPV, 96,1%) and the lateral dural wall of the cavernous sinus was bulged (PPV, 92,3%). The most valuable criterion of cavernous sinus invasion by statistical analysis was the percentage of encasement of intracavernous ICA $\geq 30\%$.

Key words: 1. CAVERNOUS SINUS/pathology 2. PITUITARY ADENOMA/surgery 3. MAGNETIC RESONANCE IMAGING/methods 4. LOGISTIC REGRESSION . 5. RETROSPECTIVE STUDIES

1. INTRODUÇÃO

Os adenomas hipofisários são neoplasias benignas originárias de células da adenoipófise que geralmente crescem comprimindo estruturas adjacentes, podendo causar alargamento da sela túrcica e estender-se para as regiões supra e parasselar. Alguns adenomas, no entanto, apresentam caráter invasivo, podendo infiltrar a dura-máter do assoalho selar, diafragma e parede medial do seio cavernoso. Além da dura-máter que reveste a sela, o tecido ósseo, seio esfenoidal, vasos sanguíneos e tecido cerebral adjacente à região selar também podem ser invadidos por estes tumores.

A invasão de um ou ambos seios cavernosos pelo tumor hipofisário geralmente está associada a uma ressecção cirúrgica incompleta da lesão, com maior morbidade e resultados endocrinológicos pouco satisfatórios, sendo necessário o tratamento adjuvante medicamentoso ou radioterápico¹. Por este motivo, o diagnóstico pré-operatório da invasão do seio cavernoso tem importância no tratamento e prognóstico dos pacientes com adenomas hipofisários.

Desde os primórdios da cirurgia hipofisária, a presença de tumor invadindo o seio cavernoso pôde ser notada; no entanto, seu diagnóstico pré-cirúrgico somente pôde ser feito com certeza após o advento da tomografia computadorizada (TC). Porém, os exames de TC geralmente diagnosticam os casos mais evidentes, quando a invasão já está avançada. Com o desenvolvimento da ressonância magnética (RM), as imagens de alta resolução geradas permitiram visibilizar detalhes da anatomia selar e parasselar até então impossíveis com os exames de imagem prévios. A utilização do contraste paramagnético (gadolinium), juntamente com novas técnicas de aquisição de imagem, melhorou ainda mais a definição das estruturas dessa região, permitindo distinguir os limites tumorais da glândula normal e seio cavernoso^{2,3,4}.

Vários autores tentaram definir critérios de imagem para invasão do seio cavernoso^{1,5,6,7,8,9}. A maioria dos estudos utilizou a artéria carótida interna como parâmetro anatômico, por tratar-se de uma estrutura presente no seio cavernoso que é facilmente vista nos exames de RM. A presença de tumor lateral ou envolvendo completamente a artéria carótida interna intracavernosa classicamente define a presença de invasão. Este achado, porém, geralmente ocorre em adenomas grandes onde o grau de invasão está adiantado. Nos tumores pequenos com pouca extensão parasselar também pode ocorrer invasão do seio cavernoso, e nestes casos ainda não há critérios imagenológicos bem definidos de invasão.

Este estudo foi realizado com o objetivo de definir critérios de imagem para o diagnóstico pré-operatório de invasão do seio cavernoso em adenomas hipofisários, especialmente numa fase precoce, e para isso, avaliamos os critérios de imagem utilizando o método da regressão logística na análise estatística. É o primeiro estudo que se utiliza deste método de análise estatística na avaliação dos critérios de invasão do seio cavernoso nas imagens de RM.

2. CONSIDERAÇÕES GERAIS

2.1 ANATOMIA DA REGIÃO SELAR E PARASSELAR

O conhecimento detalhado da anatomia da região selar e parasselar é fundamental para a análise e interpretação dos exames de imagem das patologias dessa região. Para auxiliar na compreensão desse trabalho, faremos uma revisão da anatomia da região.

Osso esfenóide

Do ponto de vista descritivo, o osso esfenóide é formado por uma região central com formato cúbico chamada de corpo, onde se localiza o seio esfenoidal. Ântero-superiormente, o corpo articula-se com os ossos etmoidais pela crista esfenoidal. De cada lado desta crista estão os orifícios esfenoidais que comunicam o seio esfenoidal com a cavidade nasofaríngea. Bilateralmente, da parte súpero-lateral do corpo prolonga-se a asa menor e da parte ínfero-lateral a asa maior, e ambas delimitam entre si a fissura orbital superior. Originando-se inferiormente ao corpo estão os processos pterigóides laterais e mediais (**Figura 1**).

A sela túrcica ocupa a porção central do corpo e é delimitada anteriormente pelo tubérculo selar e posteriormente pelo dorso da sela. Anteriormente ao tubérculo selar, localiza-se a fossa quiasmática, e a seguir o plano esfenoidal.

Na região medial da asa menor encontra-se o processo clinóide anterior e, seguindo posteriormente, o processo clinóide médio e posterior. O dorso selar continua-se posteriormente com a porção superior do clivus (**Figura 2**).

Figura 1 - Osso esfenóide – visão anterior: 1. plano esfenoidal; 2. canal óptico; 3. fissura orbital superior; 4. asa menor; 5. superfície orbital da asa maior; 6. processo pterigóide lateral; 7. processo pterigóide medial; 8. canal pterigóide; 9. forâmen redondo; 10. orifício esfenoidal

Fonte¹⁰: Rhoton Jr. A.L. et al. Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. Surg. Neurol., v. 12, 1979.

Figura 2 - Osso esfenóide – visão superior: 1. tubérculo selar; 2. fossa quiasmática; 3. plano esfenoidal; 4. canal óptico; 5. asa menor; 6. crista esfenoidal; 7. processo clinóide médio; 8. asa maior; 9. forâmen redondo; 10. forâmen espinhoso; 11. forâmen oval; 12. sulco carotídeo; 13. dorso selar; 14. clinóide posterior; 15. forâmen esfenoidal emissário; 16. fossa pituitária; 17. clinóide anterior

Fonte¹⁰: Rhoton Jr. A.L. et al. Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. Surg. Neurol., v. 12, 1979.

O seio esfenoidal, uma importante estrutura anatômica na via de acesso cirúrgico transesfenoidal, está sujeito a consideráveis variações em tamanho, forma e grau de pneumatização. Ao nascimento e durante a infância suas dimensões e crescimento são pequenos, e apenas após a puberdade adquire seu maior tamanho. No adulto, seu diâmetro ântero-posterior médio é de cerca de 17 mm ¹⁰. De acordo com o grau de pneumatização, o seio esfenoidal é classificado em três tipos: conchal

(1% da população), onde a área abaixo da sela é um bloco ósseo sólido sem ar; pré-selar (24%) onde a cavidade aérea não ultrapassa um plano vertical perpendicular ao tubérculo selar ou selar (75%), o tipo mais comum onde a cavidade aérea estende-se pelo corpo além da sela até o clivus (**Figura 3**)¹¹. No seio esfenoidal geralmente existem septos que apresentam grande variedade anatômica de tamanho, espessura e localização. Esses septos localizam-se principalmente na linha mediana, porém podem estar até 8 mm distantes da linha média¹⁰. As paredes laterais do seio esfenoidal mantêm íntimo contato com as artérias carótidas internas e seios cavernosos, estando separados apenas pela mucosa do seio, uma pequena lâmina óssea (às vezes ausente) e dura-máter. A artéria carótida interna abaula a parede lateral do seio (pilar carotídeo) em cerca de 70% dos indivíduos e em 66% deles a lâmina óssea que os separa é de espessura menor que 1 mm¹⁰. Os nervos ópticos também podem abaular a parede do seio esfenoidal superiormente, quando passam pelo canal óptico.

Figura 3 - Tipos de seios esfenoidais segundo grau de pneumatização

Fonte¹¹: Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. Clinical Neurosurgery, p.185-217, 1971.

Do ponto de vista topográfico, o osso esfenóide localiza-se no centro da base do crânio e suas partes estão presentes nas três fossas cranianas (anterior, média e posterior). Em qualquer via de acesso à região selar ele encontra-se exposto de alguma maneira, e muitas vezes é necessário a sua manipulação para realizar a abordagem proposta. Anteriormente, o esfenóide articula-se com os ossos frontal, etmóides, maxilares e zigomáticos; lateralmente, com o osso temporal; posteriormente com o osso occipital e inferiormente com o vômer. As relações vasculares do esfenóide ocorrem com as artérias carótidas internas e seios cavernosos que se situam lateralmente às paredes laterais do seio esfenoidal, com a artéria cerebral média que mantém íntima relação com a asa menor do esfenóide, com a artéria basilar que mantém contato com sua superfície posterior e com o polígono de Willis logo acima de sua porção central. As relações neurais do esfenóide ocorrem com o trato olfatório, giro reto e porção posterior do lobo frontal que se apoiam na superfície superior da asa menor, com o lobo temporal que mantém contato com a superfície interna da asa maior, com a ponte e mesencéfalo na porção clival, com o nervo óptico que deixa o crânio pelo canal óptico, com o III, IV, VI e V1 nervos cranianos pela fissura orbital superior, com V2 pelo forâmen redondo e V3 pelo forâmen oval. Todos os orifícios de saída destes nervos encontram-se no esfenóide (**Figura 2**).

Sela túrcica

A sela túrcica acomoda a glândula pituitária e é delimitada anteriormente pelo tubérculo selar, posteriormente pelo dorso da sela e lateralmente pelas artérias carótidas e seios cavernosos. O assoalho selar formado pelo teto do seio esfenoidal

geralmente apresenta uma lâmina óssea menor que 1mm de espessura (82%)¹². A profundidade selar (distância entre o assoalho e a linha que une o tubérculo selar e o dorso) é de 9 mm em média, seu diâmetro ântero-posterior é de 10mm em média, sua largura é de cerca de 14 mm e 620 mm³ é seu volume médio¹² (**Figuras 4 e 5**).

Figura 4 - Corte anatômico sagital da região selar na linha mediana. Seio esfenoidal (300), lobo frontal (706), adenoipófise (565), artéria basilar (50), quiasma óptico (903), corpo mamilar (751), artéria cerebral anterior (45), artéria basilar (50) e ponte (867)

Fonte¹³: Janecka I.P. e Tiedemann K. Skull base surgery anatomy, biology and technology. Lippincott-Raven, Philadelphia – New York, 1997.

Figura 5 - Corte anatômico coronal da região selar. Seio esfenoidal (300), quiasma óptico (903), artéria carótida interna segmento intracavernoso (14), artéria carótida interna segmento supraclinóideo (15), seio cavernoso (120), nervo oculomotor (906), cisterna quiasmática (618), adenoipófise (565) e giro reto (706)

Fonte¹³: Janecka I.P. e Tiedemann K. Skull base surgery anatomy, biology and technology. Lippincott-Raven, Philadelphia – New York, 1997.

Nervo e quiasma óptico

Os nervos ópticos apresentam um comprimento médio de 5 mm a partir do canal óptico e uma altura média de 3 mm ¹². O ângulo de abertura entre os nervos ópticos varia de 50 a 80 graus ¹². Em relação à hipófise e ao tubérculo selar, o quiasma óptico pode apresentar três posições: normal (75%), quando o quiasma

localiza-se sobre o diafragma selar cerca de 4 mm posterior ao tubérculo; pré-fixado (10%), quando se localiza acima do tubérculo selar e pós-fixado (15%), quando se localiza sobre o dorso selar¹².

Diafragma selar

O diafragma selar consiste numa dobra de dura-máter que forma o teto da sela túrcica, cobrindo quase totalmente a hipófise exceto por uma abertura central, onde passa a haste hipofisária. O diafragma apresenta um formato retangular, com largura média de 11 mm e comprimento de 8 mm¹². Raramente o diafragma selar está ausente ou apresenta abertura central ampla, e quando isso ocorre o risco de fistula liquórica pós-operatória nos acessos transesfenoidais aumenta.

Hipófise e seus limites anatômicos

A glândula pituitária, localizada no interior da sela túrcica, apresenta morfologia variável de um indivíduo para outro, porém de modo geral sua largura é maior que seu comprimento e altura. A hipófise está envolta totalmente por um revestimento dural que a separa dos lagos venosos adjacentes (**Figura 6**). A superfície inferior relaciona-se com o assoalho selar e o seio esfenoidal logo abaixo. Neste ponto o revestimento dural que envolve a glândula geralmente está aderido ao assoalho por trabeculações fibrosas, que delimitam canais venosos. Estes canais venosos comunicam os seios cavernosos e são chamados de seios intercavernosos coronários. Os seios coronários são geralmente dois, o anterior e o posterior. Na região ântero-inferior, o revestimento dural geralmente encontra-se mais aderido ao assoalho selar, por este motivo a presença de lagos venosos é menos freqüente nesta

região. A superfície lateral é margeada pelo seio cavernoso (compartimento medial) e artéria carótida interna (segmento intracavernoso), que estão separados da hipófise apenas pelo revestimento dural lateral. Destrieux et al.¹⁴ estudando os limites da fossa hipofisária em cadáveres (sem patologia hipofisária), observaram que o compartimento medial do seio cavernoso encontrava-se livre (preenchido por sangue) na maioria dos casos (71%), deixando a hipófise com seu revestimento dural completamente separada da carótida intracavernosa por um espaço preenchido por sangue venoso. Nos casos restantes (29%) a glândula apresentava íntimo contato com a artéria carótida intracavernosa, sem espaço sangüíneo interposto (**Figura 7**). Entretanto, nestes casos o contato entre as estruturas manteve-se menor que 25% da circunferência carotídea, com exceção de um espécimen onde o contato foi de 28%.

Como visto anteriormente o limite superior é formado pelo diafragma selar. A hipófise apresenta dois lobos embriologicamente distintos, o lobo anterior ou adenoipófise, que se desenvolve a partir da bolsa de Rathke (um divertículo do estomódio) e o lobo posterior ou neuroipófise, que se origina da extensão em direção inferior do hipotálamo. A adenoipófise apresenta três partes: *pars tuberalis* (que envolve a haste), *pars intermedia* (localizada entre o lobo anterior e posterior) e *pars distalis*.

A irrigação sangüínea da glândula é complexa. A artéria hipofisária inferior, que é um ramo da artéria carótida interna intracavernosa, irriga o lobo posterior. Mais distalmente, na artéria carótida interna supraclinóidea origina-se a artéria hipofisária superior que inicialmente irriga a eminência mediana e haste hipofisária. Os vasos que atravessam esta região novamente unem-se para formar as veias do sistema porta-hipofisário e irão irrigar a adenoipófise. Esse sistema leva os

hormônios reguladores hipotalâmicos para as células da adenoipófise onde irão exercer seus efeitos biológicos. A falta de irrigação arterial direta para a adenoipófise justifica a ocorrência freqüente de infartos nessa região glandular (Síndrome de Sheehan) e também dos quadros de apoplexia hipofisária em adenomas.

Figura 6 - Visão posterior coronal da região selar e parasselar. Quiasma óptico (X), nervo óptico (II), artéria carótida (Ca), artéria hipofisária superior (SHa), haste hipofisária (Ps), diafragma selar (Ds), teto do seio cavernoso (RCs), dobra dural petroclinóide anterior (Apcf), artéria hipofisária inferior (IHa), hipófise (Pg), revestimento dural (Db) e seio intercavernoso coronário (setas)

Figura 7 - Hipófise em íntimo contato com artéria carótida intracavernosa. Hipófise (**H**), artéria carótida (**Ca**), haste hipofisária (**Ps**) e revestimento dural (setas)

Fonte¹⁴ fig. 6 e 7: Destrieux C. et al. Microanatomy of the hypophyseal fossa boundaries. J. Neurosurg., v. 88, 1998.

Seios cavernosos

Os seios cavernosos são estruturas vasculares (plexos venosos) pareadas, localizadas lateralmente em relação à sela túrcica. Estendem-se da fissura orbital superior anteriormente até a porção petrosa do osso temporal posteriormente. O seio está contido em uma dobra de dura-máter que se apóia no osso esfenóide e adere aos processos clinóides anterior e posterior.

Entre as duas lâminas de dura-máter que formam a parede lateral do seio cavernoso (a externa sendo a mais espessa) encontram-se o III, IV e V (V1 e V2) nervos cranianos. O III nervo penetra no seio lateralmente ao processo clinóide posterior, segue pela porção superior e sai inferiormente à clinóide anterior pela fissura orbital superior. O IV nervo entra no seio cavernoso póstero-lateralmente ao III, abaixo e medialmente à borda livre do tentório, segue pela parede lateral e

atravessa a fissura orbital superior. O ramo V1 entra pela parte inferior da parede lateral e dirige-se obliquamente para cima passando pela fissura orbital superior. O nervo abducente (VI) entra no seio cavernoso pelo canal de Dorello, situado entre o ligamento petroclinóideo e a superfície superior do ápice petroso, cursa no interior do seio entre V1 e a artéria carótida interna intracavernosa, sendo, portanto, o único nervo craniano que se relaciona com o seio cavernoso e não se encontra na sua parede lateral. As fibras simpáticas do plexo carotídeo seguem pela superfície da artéria e desta passam para o VI nervo e depois para o V nervo^{15,16} (**Figura 8**).

A artéria carótida interna, ao sair do forâmen lácero, penetra pela parte pósterio-inferior do seio cavernoso e emerge deste ântero-superiormente no lado medial da clinóide anterior. O comprimento médio do segmento intracavernoso é de 18 mm, e está dividido em cinco partes a partir do forâmen lácero: segmento vertical posterior, curvatura posterior, segmento horizontal, curvatura anterior e segmento vertical anterior. Da convexidade da curvatura posterior origina-se a artéria meningoipofisária, que se ramifica em artéria tentorial, hipofisária inferior e meníngea dorsal. Do segmento horizontal surge a artéria inferior do seio cavernoso, que geralmente cursa por sobre o VI nervo. A distância entre as artérias carótidas, nessa região, varia de 4 a 18 mm, sendo que a menor distância ocorre na região supraclinóidea¹⁶.

Tendo como parâmetro a artéria carótida intracavernosa, o seio cavernoso é dividido em quatro compartimentos venosos. O compartimento medial encontra-se entre a artéria e a dura-máter que reveste a hipófise. O compartimento lateral está limitado entre a artéria e a parede dural lateral do seio. O compartimento ínfero-anterior localiza-se entre a carótida e o teto do seio esfenoidal. Por fim, o

compartimento pósterio-superior localiza-se entre a carótida e o teto do seio cavernoso (**Figura 9**).

Anteriormente, cada seio cavernoso comunica-se com o seio esfenoparietal, veia oftálmica e veia silviana superficial. Lateralmente comunica-se com os seios venosos que acompanham a artéria meníngea média. Posterior ao clivus, localiza-se o seio basilar que interconecta os seios cavernosos e recebe fluxo dos seios petrosos superior e inferior. Dentro da sela encontramos os seios intercavernosos anterior e posterior.

Figura 8 - Ilustração do seio cavernoso – visão coronal: 1. quiasma óptico; 2. nervo óptico; 3. artéria carótida interna; 4. III nervo; 5. IV nervo; 6. haste hipofisária; 7. VI nervo; 8. divisão oftálmica do V nervo; 9. divisão maxilar do V nervo; 10. seio cavernoso; 11. hipófise; 12. dura-máter

Fonte¹⁷: Laske D.W.; Oldfield E.H. Assessment of pituitary function. Em “Principles of neurosurgery”. Ed. Rengachary S.S. e Wilkins R.H. Mosby-Wolfe, 1995.

Figura 9 - Ilustração dos compartimentos venosos do seio cavernoso: esquerda (E), artéria carótida interna (ACI), compartimento medial (1), superior (2), lateral (3), inferior (4) e hipófise (5)

Fonte⁵: Cottier J.P. et al. Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. Radiology, v.215, p.463-9, 2000.

2.2 ADENOMAS INVASIVOS

Apesar de serem neoplasias histologicamente benignas, os adenomas hipofisários podem apresentar caráter agressivo ocupando estruturas anatômicas adjacentes, sendo então chamados de adenomas invasivos. Esse termo foi utilizado primeiramente por Jefferson¹⁸, muito antes do advento dos modernos métodos de imagem, para descrever os adenomas hipofisários que invadiam a parede dural do seio cavernoso. Ele considerava estes tumores como malignos do ponto de vista local.

Caracteristicamente, os tumores benignos, tal como a maioria dos adenomas hipofisários, crescem de maneira expansiva comprimindo e deslocando as estruturas adjacentes sem que ocorra destruição tecidual. A invasão tumoral, no entanto, é um tipo de crescimento associado com agressividade e consiste na infiltração, incorporação ou destruição dos tecidos adjacentes.

Diferente de outros tumores, os adenomas hipofisários invasivos não são necessariamente neoplasias malignas. O carcinoma hipofisário diferencia-se do adenoma somente pela presença de metástases a distância e não pelas características histopatológicas.

Os adenomas hipofisários representam aproximadamente 10% das neoplasias intracranianas¹⁹. Cerca de 35% dos adenomas apresentam invasão evidente²⁰. A invasão do seio cavernoso ocorre em aproximadamente 10% dos adenomas^{7,9}. No início, a infiltração tumoral ocorre na dura-máter que envolve a sela, no assoalho

selar, diafragma selar ou na parede medial do seio cavernoso. Mais tardiamente durante o crescimento tumoral, o tecido ósseo, o seio esfenoidal, os vasos sanguíneos e o tecido cerebral adjacentes à região selar podem ser invadidos.

A importância clínica dos tumores hipofisários invasivos está no tratamento e prognóstico. As ressecções cirúrgicas destas lesões geralmente são incompletas e os resultados endócrinos são pouco satisfatórios. A maioria dos pacientes necessita realizar tratamento adjuvante, medicamentoso ou radioterápico.

2.2.1 PATOGENIA

No surgimento da neoplasia hipofisária dois eventos patogênicos são importantes: a proliferação celular excessiva (expansão clonal) e a hipersecreção hormonal descontrolada (tumores secretores). Virtualmente, todos os adenomas pituitários secretores e não-secretores são de origem monoclonal, o que sugere que alterações genéticas intrínsecas iniciariam os eventos relacionados à tumorigênese²¹.

As alterações genéticas envolvidas no desenvolvimento da neoplasia hipofisária podem ocorrer pela ativação da função de um oncogene ou inativação de um gene supressor tumoral. As mutações que resultam em ganho de função por parte dos oncogenes são eventos dominantes, bastando a alteração de apenas um alelo para que ocorra a expressão fenotípica. Por outro lado, a inativação dos genes supressores é um evento recessivo e, portanto, ambos os alelos precisam estar comprometidos para que ocorra a proliferação celular. Nesse caso, a alteração de um alelo pode estar presente desde o início na linhagem germinativa e, secundariamente, a perda do outro alelo pode ser adquirida resultando no surgimento da neoplasia²¹.

Inativação de genes supressores

Sabe-se que em outros tipos de neoplasia o acúmulo de alterações genéticas está associado com a progressão de adenomas para tumores mais agressivos e malignos. Bates et al.²² (1997) estudando adenomas hipofisários esporádicos encontraram uma frequência significativamente maior de perda de heterozigosidade em tumores invasivos comparados com não invasivos, como definidos por critérios de imagem. Nesse último estudo, as deleções alélicas cromossômicas foram observadas principalmente em três *loci*: o 11q13 (sítio do gene supressor tumoral para a MEN I), o 13q12-14 e o 10q26. Todos esses *loci* estão relacionados a genes supressores tumorais. O *locus* mais freqüentemente associado à invasão foi o 11q13. Dos 20 tumores estudados por Bates que apresentavam perda de heterozigosidade, 14 tumores tinham mais de um alelo alterado; entre os seis restantes, cinco tumores apresentavam o alelo alterado no *locus* 11q13, sugerindo que esse *locus* seria o elo de transição entre formas de tumores não invasivos para outros progressivamente mais invasivos e agressivos.

Pei et al.²³ (1995) estudando uma série de adenomas invasivos observaram que a perda de heterozigosidade do cromossomo 13q ocorria próximo ao *locus* RB1. O *locus* RB1 é também chamado gene supressor tumoral do retinoblastoma e sua inativação funcional constitui um fator patogênético importante no desenvolvimento de várias neoplasias. No entanto, não há evidências de deleção do *locus* RB em adenomas hipofisários esporádicos^{24,25,26}, o que sugere que outro gene supressor tumoral próximo ao *locus* RB no cromossomo 13 estaria envolvido na invasividade dos tumores estudados por Pei.

Ainda não foi identificado um gene supressor tumoral específico, envolvido no surgimento dos adenomas hipofisários esporádicos. No entanto, os estudos apresentados mostram-nos que as deleções alélicas nos *loci* cromossômicos 11q13, 13q12-14 e 10q26 estão significativamente mais associadas a tumores invasivos, e que o acúmulo progressivo de deleções acompanha a progressão tumoral para formas mais agressivas.

Outro importante gene supressor tumoral conhecido é o p53, localizado no cromossomo 17p13.1. Esse gene codifica uma fosfoproteína nuclear que controla a proliferação celular. As mutações nesse gene alteram essa proteína e causam a perda do seu controle regulatório. Essa alteração está associada ao aparecimento de várias neoplasias humanas. Essa proteína mutante, por ser muito estável e permanecer no núcleo celular, é facilmente identificada. Thapar et al.²⁷ (1996) estudaram a presença da proteína p53 em tumores hipofisários e observaram que ela estava presente em 100% dos carcinomas e em 15% dos adenomas invasivos, não sendo detectada em nenhum tumor não invasivo.

Ativação de oncogenes

Karga et al.²⁸ e Pei et al.²⁹, independentemente, encontraram mutações no gene *H-ras* em adenomas hipofisários altamente invasivos e carcinomas com metástases extrapituitárias. O gene *H-ras* é responsável pela proteína *ras*, que por sua vez está relacionada a transdução de sinais celulares interagindo com receptores para tirosina quinase. As mutações desse gene raramente são encontradas em adenomas de modo geral, exceto nos tumores muito agressivos.

Shimon et al.³⁰ estudando prolactinomas observaram com maior frequência nos tumores invasivos a expressão da proteína FGF-4 (fator de crescimento do fibroblasto tipo 4), um fator de crescimento que também apresenta uma potente atividade angiogênica. A proteína FGF-4 está codificada no gene *hst* (“heparin-binding secretory transforming gene”) mapeado no cromossomo 11q13. O *hst* normalmente não está ativo em tecidos adultos, somente em tecidos embrionários nos estágios iniciais onde desempenha papel crítico na diferenciação celular. Quando ativo em tecidos adultos está associado à presença de neoplasias. O gene *hst* induz a produção e secreção da prolactina e a sua proteína (FGF-4) está associada com o crescimento agressivo e caráter invasivo de alguns prolactinomas. A proteína FGF-4, por ser um potente fator angiogênico, mantém um rico aporte sanguíneo ao prolactinoma. Esse mecanismo poderia explicar o aumento da atividade proliferativa desses tumores e a indução de um suprimento sanguíneo arterial direto ao tumor, que resultaria na perda da inibição hipotalâmica da secreção de prolactina através do sistema porta-hipofisário.

2.2.2 PATOLOGIA

O adenoma hipofisário é a patologia selar mais freqüente, representando cerca de 90% dos tumores na região³¹. Histologicamente, eles são neoplasias benignas que se originam de células da adenoipófise e apresentam um amplo espectro de atividade hormonal e proliferativa. O adenoma hipofisário é um tumor de crescimento lento que geralmente permanece intrasselar e ocupa espaço por

expansão, mantendo limites nítidos com o tecido hipofisário normal adjacente. Apesar de apresentar-se bem delimitado, não possui uma cápsula verdadeira, mas sim uma pseudocápsula formada por células da adenoipófise e fibras de reticulina condensadas.

A classificação patológica dos adenomas hipofisários, além dos critérios histológicos convencionais, baseia-se nas características imuno-histoquímicas (funcionais) e ultra-estruturais (**Tabela 1**²⁰).

Analisando o comportamento biológico dessas neoplasias, observamos que os adenomas invasivos representam um intermediário entre os adenomas bem delimitados e o carcinoma hipofisário. Apesar de infiltrarem os tecidos adjacentes, são classificados histologicamente como benignos. Os tumores hipofisários invasivos são freqüentemente mais celulares, pleomórficos e com maior atividade mitótica que os não invasivos.

Tabela 1 – Classificação patológica dos adenomas hipofisários e incidência

TIPO TUMORAL	INCIDÊNCIA (%)
1. Adenoma GH	10
a. densamente granuloso	5
b. esparsamente granuloso	5
2. Adenoma PRL	29
a. densamente granuloso	1
b. esparsamente granuloso	28
3. Adenoma misto GH/PRL	5
4. Adenoma acidófilo “stem cell”	3
5. Adenoma mamosomatotrofo	1
6. Adenoma ACTH (corticotrofo)	14
a. endocrinologicamente ativo	11
b. endocrinologicamente inativo	3
7. Adenoma FSH/LH (gonadotrofo)	7
8. Adenoma TSH (tireotrofo)	1
9. Adenoma “null-cell”	19
a. não-oncocítico	13
b. oncocítico	6
10. Adenoma pluriormonal	10

Fonte: Scheithauer²⁰ (1986)

Em um dos extremos do espectro de comportamento biológico encontra-se o carcinoma pituitário. Somente os critérios histológicos não conseguem definir sua natureza maligna. A hipercelularidade, o pleomorfismo, as figuras de mitose, necrose, hemorragia e mesmo invasão no caso de tumores hipofisários não indicam

necessariamente que se trata de um carcinoma. O critério necessário para esse diagnóstico é a presença de metástases remotas no espaço subaracnóideo, parênquima cerebral, ou tecidos extraneurais. Os carcinomas são tumores muito raros, que apresentam crescimento rápido invadindo os tecidos adjacentes, podendo atingir os nervos cranianos, o tecido cerebral, os seios cavernosos e o osso esfenóide, dentre outras estruturas.

Como já citado anteriormente, os adenomas invasivos compreendem cerca de 35% do total de adenomas hipofisários, dado esse baseado em exames de imagem e observação cirúrgica direta²⁰. Selman et al.³² (1986) estudaram a ocorrência de invasão dural em adenomas através da análise histológica da dura-máter do assoalho selar retirada durante cirurgia transesfenoidal. Os resultados desse estudo mostraram que a presença de invasão dural observada durante a cirurgia por visão direta era de 40%, mas no estudo histológico era de 85% em média. A incidência de invasão dural microscópica aumentava progressivamente com o tamanho tumoral, sendo de 69% nos microadenomas, 88% nos macroadenomas e 94% nos tumores com extensão supra-selar. Apesar da evidência histopatológica de invasão dural ser um critério objetivo para designar um adenoma invasivo, a sua presença em tumores com comportamento biológico indolente a torna pouco útil do ponto de vista clínico para avaliar agressividade. Por esse motivo prefere-se classificar os adenomas como invasivos baseados em critérios radiológicos e cirúrgicos.

Os tumores hipofisários podem crescer para três direções: supra-selar (para cima), infra-selar (para baixo) e parasselar (lateral). A extensão supra-selar é a mais freqüente, pois o diafragma selar através de sua abertura facilita o crescimento neste sentido. O crescimento tumoral supra-selar pode levar à compressão dos nervos ou

quiasma óptico, do hipotálamo e mais tardiamente, o rompimento do assoalho com invasão do III ventrículo. Pela extensão infra-selar, o adenoma pode invadir a dura-máter do assoalho selar, o osso e seio esfenoidal e em casos extremos, a nasofaringe e cavidade nasal. O crescimento lateral na região parasselar é o menos freqüente e a estrutura acometida é o seio cavernoso, com seus vasos e nervos cranianos. Mais lateralmente, o tumor pode crescer envolvendo o lobo temporal.

Tipo tumoral *versus* Invasividade

Scheithauer et al.²⁰ (1986) realizaram uma revisão detalhada correlacionando os diversos tipos patológicos de adenomas hipofisários (**Tabela 1**) com o risco de invasividade baseado em achados cirúrgicos e radiológicos, enfatizando a classificação funcional.

Os tipos patológicos mais invasivos foram nesta série: 1. nos adenomas produtores de GH, o tipo com granulações esparsas; 2. nos prolactinomas, o tipo esparsamente granulado; 3. adenomas acidofílicos de células tronco; 4. nos tumores produtores de ACTH, o tipo cromóforo esparsamente granulado; 5. adenomas secretores de TSH.

2.2.3 MARCADORES BIOLÓGICOS

Os critérios histopatológicos convencionais não fornecem meios para a avaliação da atividade proliferativa e o potencial de invasividade dos adenomas. Por esse motivo, muitos estudos foram feitos em pacientes com adenomas invasivos na busca de marcadores biológicos com valor prognóstico.

Um dos marcadores biológicos mais estudados é o antígeno Ki-67, cuja presença em vários tipos de tumores está associada à atividade proliferativa, invasividade e, em alguns tumores, ao prognóstico. Esse antígeno está presente somente no núcleo de células nas fases G1, S, G2 e mitótica do ciclo celular. Portanto, sua presença distingue as células em proliferação daquelas quiescentes. No início, a maior limitação para a utilização das técnicas imuno-histoquímicas de detecção desse antígeno era a necessidade de tecido fresco congelado para a análise, o que dificultava a diferenciação entre tecido tumoral e hipófise normal por falta de detalhes histológicos. Essa limitação técnica foi superada pelo desenvolvimento do anticorpo monoclonal MIB-1 que reconhece o antígeno Ki-67 em tecidos fixados em parafina. Os resultados dos trabalhos associando atividade proliferativa avaliada pelo Ki-67 e invasividade são controversos. Alguns autores encontraram associação positiva^{33,34,35,36}, enquanto outros, não observaram correlação^{37,38,39,40}.

Outro marcador de proliferação celular muito estudado é o PCNA (“proliferating cell nuclear antigen”), uma proteína nuclear que atua como auxiliar da DNA polimerase δ . O PCNA é sintetizado nas fases G1 e S do ciclo celular e está envolvida na replicação do DNA. Hsu et al.⁴¹ (1993) estudaram o índice proliferativo por PCNA em adenomas hipofisários e observaram um aumento significativo em tumores recorrentes. Isso o fez propor a realização de tratamento adjuvante com radioterapia em todos os macroadenomas com PCNA aumentado. Tella Jr. et al.⁴² (2000) encontraram PCNA aumentado em adenomas invasivos e tumores secretores.

Ainda em relação à proliferação celular, Mastronardi et al.⁴³ (2001) analisaram o índice de DNA e a porcentagem de células na fase S do ciclo celular em

adenomas. Seus resultados mostraram uma correlação positiva entre estes parâmetros e comportamento invasivo.

As metaloproteinases de matriz (MMP) formam uma família de endopeptidases que contêm zinco e são capazes de degradar a matriz extracelular, promover angiogênese e invasão tumoral. Sua atividade é balanceada pelos inibidores teciduais de MMPs (TIMP). Kawamoto et al.⁴⁴ (1996) encontraram imunopositividade para a MMP-9 (colagenase tipo IV) em sete adenomas com invasão do seio cavernoso. Beaulieu et al.⁴⁵ (1999) não encontraram correlação entre a presença de MMPs tipo 1,2 ou 3 e invasividade, porém sua atividade enzimática estava aumentada nos tumores invasivos. Esse autor observou também que a expressão do inibidor tecidual de MMP estava diminuída nos adenomas invasivos. Com estes dados, Beaulieu concluiu que a invasão tumoral e a angiogênese dependem da degradação controlada da matriz extracelular, que por sua vez resulta do desequilíbrio entre a atividade das MMPs e de seus inibidores (TIMPs). Peroda et al.⁴⁶ (2000) e Turner et al.⁴⁷ (2000) também encontraram correlação entre MMPs, invasividade e angiogênese. Yokoyama et al.⁴⁰ (2001) pesquisaram especificamente a presença de MMP-9 e invasão do seio cavernoso e não encontraram correlação.

Também estão envolvidos na agressividade tumoral os fatores de crescimento. Leriche et al.⁴⁸ (1996) estudaram o fator de crescimento epidérmico (EGF) e seu receptor em adenomas pituitários. Esse fator atua ativando a enzima tirosina quinase, que está envolvida no crescimento e proliferação celular. Em seu trabalho, Leriche observou que o EGF expressava-se de maneira variável nos diversos tipos de adenomas, mas o aumento na expressão de seu receptor só ocorria nos tumores invasivos. Iuchi et al.⁴⁹ (2000) analisaram o fator de crescimento

vascular endotelial em adenomas e observaram que o aumento da sua expressão acompanhava o aumento do índice proliferativo, porém não se correlacionava com a presença de invasão do seio cavernoso.

2.2.4 ASPECTOS CLÍNICOS

A apresentação clínica dos tumores hipofisários é muito variável. De modo geral, os adenomas podem manifestar-se clinicamente de duas maneiras: por sintomas de hipersecreção hormonal ou compressão das estruturas adjacentes pelo crescimento tumoral. As alterações endócrinas ocorrem em adenomas secretores, como por exemplo, na doença de Cushing decorrente da secreção aumentada de ACTH. Os sintomas compressivos ocorrem geralmente como manifestação inicial nos adenomas não-secretores, mas podem estar presentes também nos tumores secretores. Os tumores não-secretores podem também manifestar sintomas endócrinos devido à compressão da haste hipofisária ou comprometimento do tecido hipofisário normal, ocasionando respectivamente, hipersecreção de prolactina ou hipopituitarismo.

Os sinais e sintomas dos tumores hipofisários evoluem de maneira crônica exceto nos casos de apoplexia hipofisária, onde o quadro clínico pode ser agudo e caracteriza-se por cefaléia, déficit de nervos cranianos, perda visual aguda e graus variáveis de hipopituitarismo.

Nos adenomas invasivos, as manifestações clínicas específicas ocorrem pelo crescimento, destruição e envolvimento de estruturas adjacentes. Os sintomas variam de acordo com a direção de crescimento tumoral. Nos adenomas onde o crescimento

invasivo ocorre no sentido infra-selar, pode haver destruição do assoalho selar, do seio esfenoidal e sua parede, com conseqüente extensão tumoral para nasofaringe e cavidade nasal. Clinicamente, o crescimento infra-selar pode causar obstrução nasal, sinusite crônica e epistaxe. Alguns pacientes com prolactinomas que apresentam extensão para nasofaringe podem desenvolver fistula liquórica após o início do tratamento com agonistas dopaminérgicos devido à redução volumétrica tumoral.

O crescimento invasivo nos ossos da base do crânio pode extender-se para o clivus e em casos mais agressivos para a parte petrosa do osso temporal, onde o comprometimento das estruturas do ouvido interno provoca alterações do equilíbrio e distúrbios de audição⁵⁰.

O crescimento no sentido supra-selar inicialmente comprime os nervos ou quiasma óptico causando alterações variáveis de campo visual. A alteração visual característica é a hemianopsia bitemporal decorrente da compressão do quiasma óptico. Progressivamente, o tumor comprime estruturas hipotalâmicas causando distúrbios metabólicos, de termorregulação e vasomotores. O rompimento do assoalho do III ventrículo, com o conseqüente crescimento tumoral para o interior desta cavidade, pode prejudicar a drenagem liquórica causando hidrocefalia obstrutiva, que em muitos casos necessita de tratamento urgente com derivação ventricular.

No crescimento parasselar, a princípio o tumor invade o seio cavernoso e comprime os nervos cranianos que cruzam essa região. A compressão do nervo trigêmio (V) provoca dor neurálgica e hipoestesia hemifacial. O comprometimento dos nervos oculomotores (III, IV, VI) causam diplopia, estrabismo, irregularidades pupilares e ptose. Como o crescimento tumoral é lento, raramente observam-se

sintomas de congestão venosa por obstrução do seio cavernoso. Raros também são os sintomas vasculares decorrentes do envolvimento carotídeo pelo adenoma.

Em casos extremos, o crescimento parasselar pode ultrapassar os limites laterais do seio cavernoso e o tumor pode infiltrar o córtex temporal adjacente. O mesmo pode ocorrer no crescimento supra-selar anterior com envolvimento da base do lobo frontal. Os sintomas decorrentes do envolvimento cortical incluem as crises epilépticas focais e os distúrbios cognitivos relacionados às áreas envolvidas. Alguns adenomas com crescimento supra-selar posterior podem comprimir o pedúnculo cerebral causando déficits motores e sensitivos.

2.2.5 INVESTIGAÇÃO ENDOCRINOLÓGICA

A glândula hipofisária, através de seus hormônios, regula as funções da tireóide, das adrenais, dos ovários e testículos, bem como o controle da lactação, contração uterina no trabalho de parto, o crescimento linear e o balanço hídrico. Os tumores hipofisários alteram este equilíbrio funcional através da hipersecreção hormonal ou então pela deficiência hormonal (hipopituitarismo). A investigação endocrinológica dos pacientes com adenomas hipofisários é fundamental para o diagnóstico preciso do tipo funcional, decisão da modalidade terapêutica, reposição hormonal e controle do tratamento.

A adenoipófise possui cinco tipos celulares distintos que secretam seis diferentes hormônios. Os corticotrofos secretam ACTH, os somatotrofos o GH, os lactotrofos a prolactina, os tireotrofos o TSH e os gonadotrofos o FSH e LH. Os corticotrofos, tireotrofos e gonadotrofos localizam-se predominantemente nas regiões

medianas da glândula, enquanto que os somatotrofos e lactotrofos predominam lateralmente. A secreção destes hormônios é regulada pelo hipotálamo, através de seus hormônios e fatores, e pelos hormônios secretados nos órgãos alvo por retroalimentação negativa. Os fatores de liberação e inibidores hipotalâmicos atingem a adenoipófise através do sistema venoso porta-hipofisário que acompanha a haste hipofisária. A secreção de ACTH, TSH, FSH e LH é estimulada pelos respectivos hormônios hipotalâmicos: CRH (hormônio secretor de corticotropina), TRH (hormônio secretor de TSH) e GnRH (hormônio secretor de gonadotropina). A secreção de prolactina também é estimulada pelo TRH, e inibida pela dopamina. A secreção de GH é estimulada pelo GHRH (hormônio secretor de GH) e inibida pela somatostatina. O ADH e a oxitocina são hormônios produzidos por neurônios hipotalâmicos cujos axônios projetam-se pela haste na neuroipófise onde são armazenados.

A avaliação endócrina é iniciada pela dosagem dos níveis hormonais basais. Dosam-se os níveis séricos dos hormônios hipofisários GH, ACTH, PRL, FSH, LH e TSH, bem como os secretados pelos órgãos-alvo, que são o cortisol, T3, T4, estrógeno, testosterona, IGF-I e IGF-BP3. Além dos basais hormonais são realizados diversos testes funcionais dinâmicos, que são escolhidos de acordo com a suspeita clínica. Nos apêndices 1 e 2 estão contidos respectivamente os valores basais hormonais e os testes funcionais dinâmicos com a interpretação dos resultados, tendo como referência os laboratórios do Hospital Brigadeiro (HB) e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Critérios endócrinos de cura em adenomas secretores

Em adenomas secretores, a gravidade da doença é determinada pelas alterações endócrinas, e nesses pacientes os critérios de cura são calcados em testes hormonais.

Nos prolactinomas o critério de cura baseia-se exclusivamente nos níveis séricos de prolactina, que devem estar normais, ou seja, abaixo de 15 ng/ml (HB). Nos adenomas secretores de gonadotrofinas os critérios de cura são valores normais de subunidade α e bloqueio da secreção de gonadotrofinas após aplicação de GnRH (na forma “depot”). Nos adenomas secretores de TSH, a cura é atingida quando ocorre reversão do hipertireoidismo, com níveis normais de T4 livre e o bloqueio da secreção de TSH com a administração de tiroxina exógena.

Nos pacientes acromegálicos, os níveis de GH isolados não servem como critério de cura. Nesses pacientes, os critérios de cura são níveis normais de IGF-I associados a uma supressão do GH para menos de 1 ng/ml no GTT. Na doença de Cushing os critérios de cura são níveis normais de cortisol urinário e ritmo normal do cortisol sérico com supressão após o teste com 1 mg de dexametasona.

Critérios de cura em adenomas não-secretores

Nos adenomas não-secretores a cura é determinada pelo acompanhamento evolutivo dos exames de imagem. As dosagens hormonais da subunidade α não são utilizadas, pois são pouco específicas e a elevação da subunidade α não está presente em todos os tumores deste tipo.

2.3 MODALIDADES DE TRATAMENTO

Existem atualmente três modalidades básicas para o tratamento dos adenomas hipofisários, que são o tratamento cirúrgico, medicamentoso ou radioterápico. Eles podem ser realizados de maneira isolada ou em conjunto de acordo com as dimensões, tipo funcional e grau de invasão do adenoma que o paciente a ser tratado apresenta.

2.3.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Com exceção dos prolactinomas, o tratamento cirúrgico ainda é o tratamento inicial de escolha nos adenomas secretores e não-secretores.

Acesso transesfenoidal

A primeira abordagem por via transesfenoidal para retirada de um tumor hipofisário foi realizada em 1907 por Schloffer, um otorrinolaringologista de Innsbruck⁵¹. Em 1910, Hirsch desenvolveu o acesso endonasal transeptal-transesfenoidal e no mesmo período Halsted descreveu o acesso transesfenoidal por via sublabial⁵¹. Devido às complicações infecciosas e a má visualização do campo cirúrgico, a via transesfenoidal ficou abandonada por cerca de três décadas, sendo então resgatada por Norman Dott⁵¹. Gerard Guiot e Jules Hardy aperfeiçoaram a técnica utilizando respectivamente o controle radioscópico e o microscópio

cirúrgico⁵¹. Atualmente, a via de acesso transesfenoidal é a abordagem mais utilizada para patologias da região selar (99% dos pacientes), pois permite um acesso rápido com pouco traumatismo cirúrgico^{52,53}. Além disso, o risco de lesão de estruturas intracranianas é menor, desde que realizada com os recursos técnicos adequados.

As principais indicações da via transesfenoidal são para pacientes com lesões exclusivas ou predominantemente intra-selares, com ou sem extensão para seio esfenoidal ou supra-selar, em pacientes com sela alargada, em lesões císticas ou com consistência amolecida que permitam curetagem e lesões com fistula liquórica nasal associada. As principais contra-indicações a este acesso são a presença de sinusite do seio esfenoidal (processo agudo), lesões com extensão parasselar importante (fossa média), ou extensão supra-selar anterior (subfrontal) e posterior (fossa posterior), ou extensão supra-selar com sela pequena. Essas últimas constituem contra-indicações relativas, pois cada paciente deve ser avaliado individualmente. Em muitos tumores com diferentes extensões extra-selares é realizado o acesso combinado, onde a lesão é abordada por via transcraniana e transesfenoidal, geralmente em tempos cirúrgicos diferentes⁵².

A via transesfenoidal apresenta basicamente duas variantes técnicas, a entrada sublabial e a endonasal, que diferem quanto ao local de incisão e entrada para colocação do espéculo (**Figura 10**). A entrada sublabial é a técnica clássica, e a incisão inicial é realizada pouco acima do sulco gengivo-labial superior. A incisão sublabial apresenta como vantagens uma maior exposição do campo cirúrgico, pois permite maior abertura do espéculo e facilita o posicionamento do mesmo na linha média diminuindo o risco de abertura incompleta do assoalho. As desvantagens da incisão sublabial são a recuperação pós-operatória mais traumática e demorada dos

pacientes, dificuldade de alimentação no pós-operatório imediato, pior resultado estético, alteração de sensibilidade da arcada dentária superior por lesão da aferência sensitiva (nervo alveolar superior) e maior risco de perfuração do septo nasal, que pode provocar alterações respiratórias. A incisão endonasal é realizada geralmente nos pacientes com narinas amplas, como por exemplo, nos portadores de acromegalia, e como padrão é realizada à direita. A incisão é feita na mucosa nasal medial junto ao septo nasal. As vantagens desta técnica são a melhor e mais rápida recuperação pós-operatória, o bom resultado estético, a redução do tempo cirúrgico e menor incidência de complicações nasais. Na incisão endonasal, o espéculo utilizado é mais longo e estreito e por isso seu campo de exposição é menor; além disso, a colocação oblíqua do espéculo pode induzir a erros na abertura do assoalho selar e desvios da linha média. O acesso transesfenoidal pode também ser realizado por ou com auxílio de um aparelho de endoscopia.

Inicialmente, os acessos transesfenoidais eram realizados com anestesia local; atualmente os procedimentos são realizados com o paciente sob anestesia geral. O procedimento anestésico nesta via apresenta algumas particularidades. Após a intubação orotraqueal, a faringe deve ser tamponada adequadamente com compressas para evitar a entrada de sangue e saliva pela árvore brônquica e estômago. O tubo orotraqueal deve ser fixado no ângulo esquerdo da boca para ficar fora do campo cirúrgico e não atrapalhar o posicionamento do paciente. Durante o decorrer do procedimento deve-se ficar atento para a reposição das perdas sanguíneas e para o aparecimento de diabetes insipidus transoperatório. Em pacientes com doença de Cushing pode ser recomendável o uso de corticóide pelo risco de insuficiência

adrenal no pós-operatório, mas esse procedimento pode ser dispensado caso seja possível a dosagem rápida dos níveis séricos de cortisol para controle.

Figura 10. Acesso transesfenoidal: incisão endonasal (A) e sublabial (B)

Fonte⁵⁴: Laws Jr., E.R. Transsphenoidal approach to pituitary tumors. Em "Operative Neurosurgical Techniques." Ed. Schmidek H.H., Sweet W.H. Saunders/Philadelphia 1995, p. 283-92.

Na via transesfenoidal, o cirurgião posiciona-se à direita do paciente, o equipamento de anestesia e o microscópio cirúrgico à esquerda e o aparelho de radioscopia e seu monitor situam-se atrás do paciente, permitindo ao cirurgião fácil

visibilização das imagens logo à frente sempre que necessário. O paciente é colocado em decúbito dorsal horizontal. A cabeça do paciente é fixada em posição elevada acima do nível do coração, com flexão ventral e lateral esquerda, rodada 30 graus para direita. Essa posição evita congestão venosa e dos seios durais, diminuindo o sangramento cirúrgico (**Figura 11**). O procedimento transesfenoidal apresenta vários tempos, que serão descritos a seguir conforme a técnica adotada no serviço de neurocirurgia do Hospital Brigadeiro.

Figura 11. Posicionamento do paciente no acesso transesfenoidal

Fonte: Hospital Brigadeiro.

Tempo sublabial: Nesse tempo o assistente retrai o lábio superior com separadores expondo o sulco gengivo-labial superior, que previamente foi infiltrado com solução de anestésico local a 0,5% com adrenalina a 1/100.000 para facilitar a dissecação e diminuir o sangramento. A incisão é feita logo acima do sulco tendo como limites laterais os caninos superiores. A seguir a mucosa é dissecada expondo os pilares ascendentes da maxila e a abertura piriforme. Parte das apófises ascendentes da maxila são retiradas ampliando lateralmente a abertura piriforme para facilitar a colocação e abertura do espéculo nasal.

Tempo endosseptal: Nesse tempo a cartilagem do septo é exposta ao nível da columela e a partir daí a mucosa nasal com o pericôndrio do lado direito e esquerdo é descolada do septo nasal com cuidado para evitar lacerações da mesma. Em seguida com um pequeno formão e sob controle radioscópico, o septo nasal é separado completamente do palato duro a partir da espinha nasal. Com um descolador fratura-se o septo ósseo na sua base no vômer, e então é colocado o espéculo à direita do septo. O espéculo nasal é posicionado com a ajuda da radioscopia, ficando centrado na espinha do osso vômer, que é o critério mais fidedigno da linha mediana e representa o assoalho do seio esfenoidal (**Figuras 12 e 13**). A partir da colocação do espéculo a dissecação segue com a utilização do microscópio cirúrgico.

Figura 12. Acesso transesfenoidal: a) colocação do espéculo, b) visão do esfenóide, c) visão lateral.

Fonte⁵⁴: Laws Jr., E.R. Transsphenoidal approach to pituitary tumors. Em “Operative Neurosurgical Techniques.” Ed. Schmidek H.H., Sweet W.H. Saunders/Philadelphia 1995, p. 283-92.

Figura 13. Controle radioscópico do posicionamento do espéculo.

Fonte: Hospital Brigadeiro.

Tempo esfenoidal: O assoalho do seio esfenoidal é aberto e sua mucosa é afastada ou retirada expondo o teto do seio esfenoidal, que em parte corresponde ao assoalho da sela túrcica.

Tempo selar: Inicia-se a abertura do assoalho selar, respeitando-se os limites laterais para não adentrar o seio cavernoso ou os limites anteriores da reflexão frontal, para evitar fistula liquórica pela abertura do espaço subaracnóideo subfrontal. A dura-máter selar exposta é então coagulada com bipolar e aberta com bisturi em cruz e suas bordas são novamente coaguladas.

Tempo tumoral: Com a abertura da dura-máter, muitas vezes os tumores grandes e amolecidos que estão sob pressão saem espontaneamente. Com auxílio de curetas em anel de diversos tamanhos e pinças tumorais, o tumor é retirado ou aspirado. Se houver abertura do seio cavernoso durante a retirada tumoral o sangramento resultante pode ser controlado com malha de celulose hemostática e tamponamento com algodão. Em tumores com extensão supra-selar importante, muitas vezes ocorre queda espontânea da massa tumoral à medida que o tumor é retirado, porém outras vezes ele pode ficar oculto pelo diafragma selar.

Fechamento: Após a ressecção, o leito tumoral é preenchido com material hemostático. Nos pacientes que apresentam fistula liquórica durante o acesso transesfenoidal o reparo é feito colocando-se apenas material hemostático na sela e seio esfenoidal juntamente com cola biológica. Além do tamponamento local é necessário deixar uma derivação lombar externa por três a cinco dias para diminuir a pressão liquórica facilitando a cicatrização. A seguir, o septo nasal é reposicionado e a mucosa gengival é fechada com fio absorvível. Por último, é realizado o

tamponamento nasal com esponja absorvente que se expande na cavidade nasal e contribui para hemostasia e adesão da mucosa.

Para a ressecção radical de alguns tumores invasivos ou com importante extensão supra-selar, parasselar ou para fossa posterior são necessárias vias de acesso transesfenoidais ampliadas. Como exemplos de acessos ampliados temos a via transfacial-transetmoidal ou paralátero-nasal⁵⁵, o acesso transfacial por maxilotomia tipo Le Fort I associado ou não a mandibulotomia e a via transesfenoidal ampliada superiormente através de uma etmoidectomia posterior submucosa⁵⁶.

A taxa de mortalidade do acesso transesfenoidal é muito baixa, estando em torno de 0,5%, e sua morbidade também, ao redor de 3,5%⁵². Alguns fatores estão associados à maior frequência de aparecimento de complicações nessa via; como exemplo, podemos citar os pacientes que apresentam tumores grandes com extensão supra e parasselar, lesões com consistência endurecida, tumores com infiltração óssea importante, tumores irradiados previamente e reoperações.

A fistula liquórica é uma das intercorrências intra-operatórias mais frequentes, estando presente em cerca de 3% dos pacientes⁵². Os pacientes com fistula podem apresentar complicações secundárias potencialmente graves, tais como meningite ou pneumoencéfalo hipertensivo.

Outras complicações cirúrgicas observadas no acesso transesfenoidal são: hipopituitarismo; diabetes insipidus transitório ou permanente; secreção inapropriada da ADH; hemorragias venosas; embolia aérea; lesão de nervos cranianos do seio cavernoso; lesão do quiasma ou nervos ópticos; lesão hipotalâmica; abscesso intraselar; hematomas intracranianos; lesão da artéria carótida interna; sinusite paranasal; a formação de mucocelos; fraturas de palato duro, lâmina crivosa do etmóide e

parede medial de órbita; deformidades nasais por remoção da espinha nasal e cartilagem do septo; epistaxe; perfuração do septo nasal; e desvitalização dos dentes incisivos superiores por lesão dos nervos alveolares.

Acessos transcranianos

Com os avanços técnicos do acesso transesfenoidal, a utilização da abordagem transcraniana no tratamento das patologias selares diminuiu muito. Atualmente, apenas 4% dos adenomas hipofisários são operados por esse acesso. A presença de uma sela pequena, tumores com grande extensão supra-selar e parasselar, tumores onde a natureza patológica não está definida ou com consistência endurecida como os meningiomas são alguns fatores que favorecem a indicação dos acessos transcranianos. A maior vantagem do acesso transcraniano é que ele permite ao cirurgião uma visão completa da relação das estruturas intracranianas e do tumor. Isso facilita a retirada da lesão e evita danos aos tecidos adjacentes, principalmente os nervos e quiasma ópticos e as artérias carótidas internas. Os tumores com extensão para fossa anterior, média e posterior também são melhores visualizados e removidos por este acesso. Atualmente a mortalidade e morbidade relevante são baixas nos acessos transcranianos, sendo menor que 3%, com um risco total de complicações menor que 10%, incluindo os problemas habituais das craniotomias^{52,53}. As principais vias de acesso transcraniano à região selar são por ordem de importância a via pterional, subfrontal, pré-temporal, subtemporal e transcalosa. Para adenomas com importante invasão parasselar foi desenvolvido o acesso pré-temporal transcavernoso, com retirada do rebordo orbitário^{57,58}. Esse acesso é pouco utilizado devido às complicações cirúrgicas próprias deste acesso e

aos resultados pouco satisfatórios no caso dos adenomas hipofisários, quando comparados com outros tumores benignos da região⁵⁹.

Resultados do tratamento cirúrgico

Os resultados do tratamento cirúrgico dos adenomas dependem do tipo funcional, tamanho inicial do tumor e presença ou não de características invasivas.

Numa revisão da casuística cirúrgica transesfenoidal dos adenomas hipofisários na Universidade da Virgínia, Laws Jr. et al⁵³(1999) encontraram uma prevalência de remissão inicial nos adenomas secretores de GH de 72 % em microadenomas e 50% em macroadenomas; nos prolactinomas de 87% em micro e 50% em macroadenomas e nos adenomas secretores de ACTH de 91% em micro e 56% em macroadenomas.

Os tumores invasivos apresentam uma porcentagem de remissão menor e um índice de recorrência maior que os não invasivos. Na casuística cirúrgica de Post⁶⁰ (115 pacientes) houve remissão em 88% dos microadenomas, 67% dos macroadenomas não invasivos e apenas 42% dos macroadenomas invasivos. Em 17 pacientes com tumores secretores com invasão do seio cavernoso operados por Cukiert¹ (1998) por via transesfenoidal apenas um obteve cura endócrina com o tratamento cirúrgico.

2.3.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento medicamentoso aplica-se apenas aos adenomas secretores. Os medicamentos atuam de várias maneiras nos diferentes tipos funcionais: enquanto

alguns bloqueiam a secreção e produção hormonal da hipófise ou dos órgãos alvo, outros atuam bloqueando seu efeito biológico.

Prolactinomas

Atualmente, o tratamento medicamentoso, devido a sua eficácia, é o tratamento de escolha nos prolactinomas. Na fisiologia normal a dopamina inibe a secreção da prolactina através dos receptores D2 na membrana do lactotrofo. O tratamento medicamentoso dos prolactinomas baseia-se na utilização de agonistas dopaminérgicos que atuam preferencialmente nesses receptores. Os agonistas dopaminérgicos mais utilizados atualmente são a bromocriptina e a cabergolina; os outros menos comuns são o pergolide e o quinagolide.

A bromocriptina normaliza os níveis de prolactina em 80 a 90% dos pacientes, sendo que 80% desses apresentam redução no volume tumoral (em metade a redução é igual ou superior a 50% do volume inicial)⁶¹. Apenas 10% dos pacientes não apresentam resposta (resistência), ou são intolerantes à medicação⁶¹. Os principais efeitos colaterais são náuseas, vômitos, hipotensão ortostática, congestão nasal e depressão. A cabergolina por ser administrada em dose única semanal apresenta menos efeitos colaterais. A bromocriptina causa, do ponto de vista patológico, uma fibrose perivascular, o que pode dificultar quando necessária, a abordagem cirúrgica dos pacientes previamente tratados com agonistas. Os outros agonistas apresentam eficácia semelhante à bromocriptina. Alguns pacientes que apresentam resistência à bromocriptina, podem responder aos outros agonistas.

Acromegalia

Os medicamentos utilizados no tratamento da acromegalia são os análogos da somatostatina e os agonistas dopaminérgicos. Os análogos da somatostatina são os medicamentos mais eficientes, e atuam ligando-se a receptores nos somatotrofos inibindo a liberação do GH. O análogo mais utilizado é o octreotida, na dose média de 100 µg subcutânea de 8 em 8 horas ou dose única mensal intramuscular na formulação de liberação lenta (LAR). O octreotida reduz o GH e o IGF-I em 65% dos pacientes⁶². Em 41% dos pacientes ocorre redução tumoral⁶². Em pacientes que respondem ao tratamento a melhora clínica é evidente, especialmente em relação à cefaléia. Os principais efeitos colaterais do octreotida são gastrointestinais (diarréia, desconforto e cólica abdominal, flatulência e colelitíase). Outro análogo de longa ação disponível para uso clínico é o SR lanreotida (liberação lenta).

Doença de Cushing

Os medicamentos utilizados na Doença de Cushing podem ser divididos em três categorias de acordo com seu sítio de ação, que pode ser no eixo hipotálamo-hipofisário, na glândula adrenal ou na periferia.

Os medicamentos que agem no eixo hipotálamo-hipofisário inibem a secreção de ACTH. Nessa classe encontram-se os antagonistas da serotonina (ciproheptadina e ritanserina), agonistas dopaminérgicos (bromocriptina), agonista GABA (valproato de sódio) e análogo da somatostatina (octreotida)⁶³.

Os medicamentos que atuam nas adrenais são os mais eficientes, pois corrigem rapidamente os efeitos do hipercortisolismo na maioria dos pacientes. Estes medicamentos interferem nas enzimas do citocromo P450 inibindo a síntese do

cortisol. Fazem parte dessa classe de medicamentos o cetoconazol, aminoglutetimida, metirapona e o mitotane⁶³.

Já na periferia o efeito do hipercortisolismo pode ser bloqueado nos receptores de glucocorticóides. O mifepristone é o primeiro potente antagonista glucocorticóide disponível para utilização clínica que apresenta alta afinidade por receptores glucocorticóides com pouco efeito agonista⁶³.

Adenomas secretores de hormônios glicoprotéicos

Como esses tumores geralmente apresentam-se como macroadenomas, o seu tratamento inicial é cirúrgico associado ou não a tratamento radioterápico adjuvante. Nos adenomas secretores de gonadotropinas podem ser utilizados os análogos da somatostatina ou os agonistas dopaminérgicos, porém ambos apresentam resultados pouco expressivos⁶⁴. Nos adenomas secretores de TSH, os análogos da somatostatina podem ser efetivos no controle de tumores que não foram tratados com cirurgia e radioterapia⁶⁴.

2.3.3 TRATAMENTO RADIOTERÁPICO

A radioterapia é uma forma de tratamento adjuvante indicada nos pacientes com adenomas hipofisários invasivos e naqueles que não obtiveram cura com tratamento cirúrgico. O tratamento radioterápico pode ser realizado de duas formas nos adenomas: por radioterapia convencional ou estereotáxica ou por radiocirurgia.

Radioterapia convencional ou estereotáxica

Nessas modalidades uma baixa dose de radiação é fornecida ao longo de vários dias de maneira fracionada, para evitar lesão das estruturas nervosas adjacentes à região selar. Atualmente a técnica estereotáxica vem substituindo a convencional, pois possibilita uma maior precisão na definição do alvo e uma maior conformidade na irradiação, preservando melhor as estruturas adjacentes. O tratamento radioterápico proporciona bons resultados no controle do crescimento tumoral (90 a 95% dos pacientes) e dos sintomas endócrinos (40 a 90% dos casos)^{65,66}. A dose total adequada para os adenomas está entre 45 e 50 Gy.

Radiocirurgia

A radiocirurgia é uma técnica que fornece altas doses de radiação em uma região bem definida de maneira precisa em uma aplicação única. Como a curva de decaimento (curva de isodose) é abrupta nas margens do alvo irradiado, a dose de radiação fornecida às áreas adjacentes à lesão é muito pequena. Essa técnica utiliza-se da estereotaxia para a localização precisa da lesão. As técnicas atuais de aquisição de imagem e planejamento computadorizado da radiação aplicada permitem uma precisão final de tratamento em torno de 2mm. Além da maior precisão do alvo, que diminui o dano ao tecido cerebral normal, a radiocirurgia apresenta maior eficácia que a radioterapia convencional em termos de efeito biológico da radiação. A radiocirurgia, no entanto, está contra-indicada em tumores maiores que 3cm ou que estejam a menos de 5mm de distância do quiasma óptico^{67,68}.

2.4 IMAGEM DA REGIÃO SELAR

Os exames de imagem utilizados no passado para a avaliação das patologias selares forneciam imagens indiretas das lesões. O raio-X simples de crânio, a pneumoencefalografia e a angiografia cerebral realizadas em pacientes com tumores hipofisários mostravam alterações nas estruturas adjacentes à região selar, e por isso só permitiam o diagnóstico de macroadenomas.

Com o desenvolvimento da tomografia computadorizada (TC) de crânio, a glândula hipofisária pôde ser avaliada diretamente pela primeira vez através de um exame de imagem. Ainda hoje a TC é útil no diagnóstico das patologias selares, principalmente para avaliar o comprometimento das estruturas ósseas adjacentes e a presença de calcificações. A técnica utilizada nos exames de TC consiste na realização de cortes de 1mm nos planos coronal e axial, sem e com contraste iodado endovenoso. A sela é visibilizada como uma depressão no corpo do osso esfenóide, bem delimitada por suas margens ósseas (tubérculo selar anteriormente e dorso selar posteriormente). A hipófise normal apresenta atenuação semelhante à substância cinzenta e apresenta realce homogêneo com contraste.

Atualmente a RM de hipófise tornou-se o exame de imagem de escolha na avaliação das patologias selares, devido à qualidade de definição de imagem, especialmente nos adenomas hipofisários.

2.4.1 IMAGEM SELAR NORMAL

O protocolo básico padrão de avaliação da região selar por RM consiste na realização de imagens nos planos coronal e sagital (**Figura 14 a e b**), com cortes finos (1 a 3 mm) na aquisição “spin echo” T1 (tempo de repetição-TR e tempo de eco-TE curtos)⁴. Essa sequência é repetida após contraste endovenoso paramagnético (gadolinium). O campo de visão utilizado no exame é pequeno, entre 16 e 20 cm, associado a uma matriz de alta resolução (256 x 256).

Nas imagens T1 sem contraste a hipófise ocupa a sela túrcica. A maior parte da glândula corresponde ao lobo anterior que possui um sinal semelhante à substância cinzenta⁶⁹. O lobo posterior apresenta-se como uma área focal posterior com hipersinal que é melhor visibilizada nos cortes sagitais. O intenso hipersinal do lobo posterior é conhecido como ponto brilhante e está presente em cerca de 90% dos indivíduos normais^{70,71}. Esse hipersinal diminui com a idade, cerca de 1% ao ano⁷². No passado acreditava-se que este sinal corresponderia a tecido adiposo no interior da sela⁷³, mas hoje se sabe que corresponde ao lobo posterior; no entanto, a substância responsável pelo sinal ainda não está estabelecida. Foi observado que em pacientes com diabetes insipidus e outros distúrbios hipotalâmicos o hipersinal estava ausente. Fujisawa et al⁷⁴ (1989) sugeriram que a presença do hipersinal seria devida às vesículas de fosfolípidos que secretam a vasopressina e a oxitocina. Kurosawa et al.⁷⁵(1998), mais recentemente, observaram uma correlação positiva entre a concentração de ADH e o hipersinal e sugeriram que o complexo neurofisiológico vasopressina seria o responsável pelo ponto brilhante.

A haste hipofisária se alonga a partir da região mediana do topo da glândula em direção à eminência mediana do hipotálamo e apresenta sinal semelhante à substância branca. Com o mesmo sinal, outras estruturas supra-selares, como o quiasma e nervo óptico, podem ser observadas com nitidez.

Nos cortes coronais a glândula normal apresenta um contorno retangular, com o infundíbulo situado medianamente, ascendendo em direção ao hipotálamo. A espessura da haste não ultrapassa 4mm de largura nos indivíduos normais⁶⁹. O diafragma selar pode às vezes ser visível como uma banda de hipossinal sobre a glândula⁷⁶.

As aquisições T2 (TR e TE longos) não são realizadas rotineiramente na avaliação hipofisária, sendo úteis na detecção de lesões císticas e de hemorragias da região selar.

Na região parasselar, são observados bilateralmente os seios cavernosos com a artéria carótida intracavernosa na sua região central. Lateralmente o seio cavernoso é delimitado por uma parede dural que apresenta uma imagem linear fina de hipossinal em T1. A parede dural medial habitualmente não é visível de maneira direta nos exames de RM. O sinal do seio cavernoso no exame sem contraste é semelhante ao tecido cerebral adjacente. O rápido fluxo sanguíneo das artérias carótidas provoca nas imagens em T1 uma ausência de sinal (“flow void”). Pequenas regiões circulares presentes na parede lateral do seio após a administração de contraste correspondem aos nervos cranianos (III, IV, V).

A administração de contraste paramagnético mostra um realce homogêneo da glândula e também do seio cavernoso, sendo que nesse último o realce é mais acentuado. As artérias carótidas mantêm a ausência de sinal pelo fluxo sanguíneo

rápido, mas ficam totalmente envoltas pelo contraste nos seios cavernosos (anel carotídeo) e delimitam seus quatro compartimentos (medial, lateral, superior e inferior). A sequência temporal de realce na glândula hipofisária respeita sua irrigação sangüínea⁷⁷. A primeira região a contrastar-se é o lobo posterior que é irrigado pela artéria hipofisária inferior; a seguir, o contraste atinge o infundíbulo pela artéria hipofisária superior. Por último, a adenoipófise recebe o contraste pelo sistema porta-hipofisário. O tempo decorrido entre o realce do lobo posterior e do infundíbulo é de aproximadamente 4 segundos e entre este e o lobo anterior cerca de 10 a 15 segundos. Baseado nessas alterações temporais, a técnica de aquisição de imagens de RM dinâmicas foi desenvolvida. Nessa sequência são obtidas imagens em tempos de aquisição curtos (segundos), permitindo acompanhar o realce progressivo da glândula após a injeção do gadolinium. Essa técnica ajuda a diferenciar a glândula normal dos adenomas hipofisários, pois ambos realçam ao contraste em tempos diferentes.

A adenoipófise apresenta variações na sua forma, sinal e tamanho de acordo com a idade, sexo e estado fisiológico do indivíduo. No neonato a glândula encontra-se abaulada superiormente e com sinal aumentado em decorrência da intensa atividade hormonal^{70,78,79}. Após os dois meses de idade a glândula diminui seu sinal e sua convexidade superior e permanece assim ao longo da infância^{70,78,79}. Novamente, na adolescência a hipófise aumenta de tamanho, pelo incremento da atividade hormonal, porém sem aumento de sinal^{80,81}. Nesse período, as mulheres apresentam um crescimento glandular mais acentuado. Após a adolescência, a hipófise novamente diminui e permanece estável ao longo da vida adulta, com exceção dos períodos de gestação, onde ocorre um aumento importante da glândula acompanhado

de hipersinal. Em mulheres menopausadas, a glândula pode estar aumentada devido ao incremento da secreção dos hormônios gonadotrópicos, que perderam a sua retroalimentação negativa. Outra causa relativamente freqüente de hiperplasia hipofisária é o hipotireoidismo primário, pela perda da inibição que os hormônios tireoidianos exercem na secreção de TRH e TSH.

Figura 14. RM normal da hipófise: **a.** corte coronal contrastado; **b.** corte sagital.

Fonte: Hospital Brigadeiro

2.4.2 IMAGEM EM ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

Os adenomas, em relação ao tamanho, são divididos em microadenomas, quando menores que 10 mm, e macroadenomas, quando iguais ou maiores que 10mm. Os macroadenomas, pelo seu tamanho, são facilmente diagnosticados nos exames de imagem, tanto nas TCs quanto nas RMs, sem e com contraste. O diagnóstico dos microadenomas, no entanto, é mais difícil e muitas vezes é necessária a realização de técnicas especiais de imagem, tais como a RM dinâmica.

Nos exames de TC, os adenomas apresentam-se como lesões com densidade inferior ao tecido hipofisário normal adjacente, e esta característica é mais evidente com a administração do contraste iodado. Os microadenomas aparecem como áreas focais hipodensas. Os sinais indiretos da presença tumoral são a erosão do assoalho selar, a elevação do diafragma selar e o desvio da haste hipofisária da linha mediana contralateralmente ao tumor. Os trabalhos iniciais comparando a detecção de adenomas mostraram-se favoráveis à TC em relação à RM convencional sem contraste. Nesses trabalhos iniciais, a RM era somente útil no estudo dos detalhes anatômicos da região e nas extensões extra-selares^{2,82,83,84}; com a utilização do contraste paramagnético gadolinium e da RM dinâmica, a RM tornou-se muito mais sensível que a TC na detecção de microadenomas^{70,85,86,87}.

Nos exames de RM em T1 sem contraste, os microadenomas apresentam-se geralmente como áreas focais de hipossinal no interior da hipófise. A detecção de adenomas no exame sem contraste varia de 60 a 80%⁷⁰. Com a administração de contraste paramagnético a diferença de sinal entre o tumor e a glândula normal torna-se mais nítida. Isto ocorre porque a hipófise normal apresenta o pico de realce do contraste num tempo precoce em relação aos adenomas⁸⁸; também por isso, a aquisição das imagens é realizada imediatamente após a administração do gadolinium, o que realça mais as diferenças de sinal e facilita o diagnóstico⁸⁹. Se houver atraso nas imagens, o microadenoma pode aparecer com sinal semelhante à glândula e não ser diagnosticado (resultado falso negativo) ou então, em tempos mais tardios, apresentar-se com hipersinal. A sensibilidade da RM com contraste na detecção de microadenomas está em torno de 80 a 90%^{70,90}. Os macroadenomas podem apresentar hipo ou isossinal em relação à glândula nos exames contrastados,

porém muito freqüentemente possuem hipersinal com captação intensa e precoce do contraste (**Figura 15**). O realce dos macroadenomas pode ocorrer antes da hipófise normal quando existe uma irrigação arterial direta para o tumor^{3,91}. Nos macroadenomas o exame contrastado não é necessário no diagnóstico, que já pode ser feito nos exames sem contraste pelo tamanho tumoral e desvio de estruturas adjacentes, mas é útil para distinguir a glândula normal residual do tumor e também na avaliação do envolvimento das estruturas adjacentes, como por exemplo, o seio cavernoso^{88,92}.

Figura 15. RM coronal com contraste mostrando um adenoma hipofisário à direita (*).

Fonte: Hospital Brigadeiro

Apesar dos microadenomas geralmente captarem o contraste paramagnético tardiamente, cerca de 30% o fazem precocemente⁶⁹. Nessa porcentagem de pacientes, que não é desprezível, o diagnóstico nos exames convencionais pode ser prejudicado. Para melhorar a sensibilidade dos exames de RM no diagnóstico de microadenomas, foi desenvolvido o estudo dinâmico. O estudo dinâmico é complementar e está indicado somente nos casos onde o exame convencional não detectou a lesão ou há dúvida diagnóstica⁹³. No entanto, o exame dinâmico apesar de aumentar a sensibilidade perde em especificidade, detectando lesões inexistentes (falso-positivo)⁹⁴. A RM sem e com contraste juntamente com exame dinâmico aumenta a sensibilidade na detecção de microadenomas para algo entre 90 a 100%⁶⁹.

Atualmente, os exames de RM não permitem diferenciar os adenomas secretores dos não secretores, ou os diferentes tipos funcionais. Spiller et al.⁹⁵ (1997) conseguiram diferenciar os adenomas secretores dos não secretores utilizando imagens de RM realizadas num campo magnético muito baixo (na ordem de 0,24 T), campo esse muito inferior ao dos aparelhos utilizados atualmente de alta definição. Os adenomas não secretores geralmente são macroadenomas quando diagnosticados, assim como os tumores secretores de GH. Os pacientes com doença de Cushing geralmente apresentam microadenomas. Dentre os microadenomas, os secretores de GH e prolactina geralmente localizam-se lateralmente, enquanto os secretores de ACTH e TSH predominam na região central da glândula. Saeki et al.⁹⁶ (1999) observaram que em pacientes acromegálicos os altos níveis de GH correlacionavam-se com o volume tumoral e a presença de invasão dos seios esfenoidal e cavernoso. Rand et al.⁹⁷ (1996) observaram também que em prolactinomas o tamanho apresentava relação direta com os níveis de prolactina. Esses autores não

encontraram correlação entre o sinal da imagem tumoral na RM e a concentração hormonal.

Iuchi et al.⁹⁸ (1998) correlacionaram o sinal dos adenomas nos exames de RM com a consistência tumoral durante a cirurgia, tendo como objetivo identificar nos exames pré-operatórios os tumores com consistência fibrosa (10% dos adenomas) que dificultam a ressecção cirúrgica. Esse autor observou diferenças de sinal entre adenomas fibrosos e de consistência amolecida apenas nas aquisições T2. Os adenomas com hipossinal em T2 apresentavam maior quantidade de colágeno e, portanto, eram mais fibrosos.

Em adenomas, a hemorragia intratumoral com ou sem infarto tumoral é conhecida como apoplexia hipofisária. Ela ocorre principalmente em macroadenomas e provoca a expansão súbita da glândula podendo causar sintomas agudos por compressão das estruturas adjacentes. A RM permite diferenciar a presença de sangue extravascular em diferentes fases de degradação. Na fase aguda, a apoplexia aparece nas imagens de RM com hipo ou isossinal em T1 e T2. Na fase subaguda, onde está presente a metaemoglobina, a hemorragia aparece com hipersinal em T1 e hipo ou hipersinal em T2. A capacidade das imagens de RM de mostrar áreas hemorrágicas muito tempo após o sangramento permitiu diagnosticar a presença de apoplexia hipofisária em pacientes assintomáticos. A apoplexia com quadro clínico associado é pouco freqüente e ocorre em menos de 10% dos adenomas. No entanto, os estudos com RM mostraram uma prevalência de 25% de áreas apopléticas subclínicas em macroadenomas⁹⁹. Nos pacientes com macroadenomas tratados com bromocriptina a presença de hemorragias pode atingir 45%⁶⁹.

Os adenomas invasivos gigantes infiltram agressivamente as estruturas ósseas da base do crânio podendo ser confundidos do ponto de vista de imagem com outras neoplasias presentes nesta região. Nesses casos, algumas características de imagem ajudam a diferenciá-los de outras patologias. Os adenomas localizam-se predominantemente na região central do osso esfenoide, podem expandir-se em direção infra-selar, geralmente não possuem calcificações e podem apresentar imagens císticas com hipossinal em T1¹⁰⁰.

Imagens pós-operatórias

Nos exames de RM pós-operatórios precoces pode não ocorrer alteração significativa na altura e volume do conteúdo selar. Isso em parte se deve ao material utilizado no preenchimento selar (tecido adiposo, músculo e materiais hemostáticos), a coágulos sanguíneos e ao edema pós-traumático. Mas parte das imagens pode conter restos tumorais^{101,102}. Yoon et al.¹⁰³ (2001) realizaram exames de RM dinâmica em 83 pacientes até o sétimo dia pós-operatório, no intuito de diferenciar alterações cirúrgicas de restos tumorais, e observaram que os pacientes com resíduos tumorais apresentavam nas imagens com contraste um tipo de realce nodular enquanto que nos demais pacientes as imagens selares não contrastavam ou apresentavam realce periférico.

Os materiais de preenchimento apresentam sinal heterogêneo na RM. O tecido adiposo de preenchimento apresenta hipsinal em T1 e hipossinal em T2; o músculo também tem hipsinal em T1 e os materiais hemostáticos possuem sinal semelhante ao parênquima cerebral em T1 e sinal misto em T2¹⁰⁴.

Nos meses que se seguem à cirurgia o material de preenchimento selar é reabsorvido e o volume do conteúdo selar decresce até por volta do quarto ao sexto mês pós-operatório^{101,102,105}. Por isso, os exames de controle devem ser realizados nesse período, o que permite avaliar de maneira mais correta o resultado do procedimento cirúrgico. Nos exames pós-operatórios as características de imagem de tumores residuais são semelhantes às aquelas dos exames pré-operatórios¹⁰⁶.

Classificação de imagem dos adenomas hipofisários

Edal et al.¹⁰⁷ (1997) desenvolveram uma classificação, para exames de RM, dos adenomas hipofisários baseada nas principais direções de crescimento tumoral. Para isso juntou parte das classificações de Hardy (pneumoencefalografia) e Wilson (TC de crânio) com a classificação de Knosp-Steiner⁷ para extensão parasselar, e acrescentou uma gradação para extensão anterior e posterior no plano de imagem sagital. Essa classificação recebeu a sigla de S.I.P.A.P. (supra-selar, infra-selar, parasselar, anterior e posterior). Nos cortes coronais de RM são realizadas as gradações nos sentidos supra, infra e parasselar e nos cortes sagitais nos sentidos, anterior e posterior.

A expansão supra-selar recebeu cinco graus: o grau 0 corresponde ao tumor intra-selar com diafragma selar plano; no grau 1 ocorre abaulamento do diafragma selar sem contato com o nervo ou quiasma óptico; no grau 2 o abaulamento do diafragma chega a encostar nas vias ópticas; o grau 3 caracteriza-se por abaulamento do quiasma óptico pelo tumor e no grau 4 ocorre invasão do III ventrículo com hidrocefalia por obstrução da drenagem liquórica (**Figura 16**).

A extensão infra-selar apresenta três graus: no grau 0, o assoalho selar está intacto; no grau 1 o tumor invade o seio esfenoidal e no grau 2 atinge até a rinofaringe (**Figura 17**).

A extensão parasselar segue a gradação de Knosp-Steiner⁷. O grau de extensão parasselar nessa classificação é baseada na posição tumoral em relação aos segmentos intracavernoso e supraclinóideo da artéria carótida interna nos cortes coronais de ressonância magnética. De acordo com essa classificação, os adenomas são divididos em grau 0, 1, 2, 3 ou 4. No grau 0, o tumor não ultrapassa a linha tangente medial dos segmentos carotídeos; no grau 1 a linha tangente medial é ultrapassada mas a linha intercarotídea mediana não o é; no grau 2 o tumor ultrapassa a linha mediana mas respeita a linha tangente lateral; no grau 3 a lesão ultrapassa a linha tangente lateral e o grau 4 classifica os tumores que envolvem completamente a carótida intracavernosa (**Figura 18**).

No sentido anterior, a gradação pode ser 1 ou 0 dependendo, respectivamente, da ocorrência ou não de extensão tumoral para além do tubérculo selar na fossa craniana anterior. No sentido posterior, a gradação pode ser 1 ou 0 dependendo, respectivamente, da presença ou não de extensão para além do dorso selar na fossa posterior (**Figura 19**).

Figura 16. Extensão supra-selar.

Figura 17. Extensão infra-selar.

Figura 18. Extensão parasselar (Knosp-Steiner⁷).

Fig. 19. Extensão anterior (A) e posterior (B).

Exames funcionais de imagem

A medicina nuclear é a modalidade de imagem que recentemente está sendo investigada na avaliação dos adenomas hipofisários. A região selar não é visível nos exames de tomografia de emissão de pósitrons com F-18-fluorodeoxiglicose (FDG). A presença de uma área ativa nessa região pode ocorrer em tumores hipofisários. Devido à sensibilidade do método, esse exame pode ser útil no diagnóstico de microadenomas. Os exames funcionais avaliam a atividade metabólica dos tecidos e por isso permitem diferenciar recorrência tumoral de áreas de fibrose pós-operatória¹⁰⁸.

Agonistas dopaminérgicos marcados com carbono-11 (um marcador radioativo) ligam-se a receptores dopaminérgicos, e podem detectar os adenomas que apresentarão resposta ao tratamento medicamentoso com esses agonistas¹⁰⁹.

2.4.3 IMAGEM NA INVASÃO DO SEIO CAVERNOSO

Apesar da importância do diagnóstico pré-operatório de invasão do seio cavernoso, poucos estudos de imagem em adenomas invasivos dessa região foram publicados.

Ahmadi et al.¹¹⁰ (1985) estudaram em 198 pacientes a presença de invasão do seio cavernoso por adenomas hipofisários em exames de tomografia computadorizada de alta resolução com contraste, na época o melhor exame de imagem para esta patologia. Desses, 19 apresentaram invasão do seio cavernoso na cirurgia, sendo que em 17 pacientes os exames de TC fizeram o diagnóstico pré-operatório. No entanto, os pacientes com invasão detectada na TC apresentavam

tumores invasivos grandes com alterações grosseiras das estruturas adjacentes. Três pacientes dessa série com invasão também tinham exames de RM sem contraste de baixa resolução, que se mostraram piores que os exames de TC no diagnóstico de invasão.

Daniels et al.¹¹¹ (1985) foram os primeiros autores a estudar o seio cavernoso nas imagens de RM de indivíduos normais e com lesões parasselares. Esse autor correlacionou seus achados com secções anatômicas de criomicrotomo de seis cadáveres. Os exames de RM nessa época eram realizados sem contraste. Daniels observou que a posição dos nervos cranianos em relação à artéria carótida intracavernosa nas imagens coronais de RM e nos cortes anatômicos mantinha-se constante. Nas lesões parasselares (três pacientes, sendo dois adenomas e um aneurisma cerebral) os espaços venosos estavam obliterados, a artéria carótida estava deslocada e a parede lateral do seio cavernoso abaulada. O autor também concluiu que a RM era melhor que a TC no estudo do seio cavernoso.

Scotti et al.⁶ (1988) estudaram nas imagens de RM o envolvimento do seio cavernoso por adenomas hipofisários. Nesse trabalho, o autor realizou exames de RM de alta resolução (1,5T) em aquisição T1, nessa época sem contraste, em 74 indivíduos, sendo 25 pessoas normais, 25 pacientes com adenomas não invasivos e 24 pacientes com adenomas invasivos. Prospectivamente, foram também estudados 30 pacientes com adenomas submetidos a tratamento cirúrgico, onde os achados cirúrgicos foram comparados com os exames de RM. No estudo retrospectivo, foram analisadas as seguintes características: 1- identificação das paredes durais lateral e medial do seio cavernoso; 2- tamanho e variação dos compartimentos venosos do seio cavernoso; 3- assimetria de sinal do seio cavernoso e 4- deslocamento e

envolvimento da artéria carótida intracavernosa. A parede dural lateral do seio cavernoso foi identificada na maioria dos indivíduos normais, porém a parede medial foi identificada somente em dois pacientes. Os exames de RM, retrospectivamente, detectaram invasão em dois de 13 microadenomas e 10 de 11 macroadenomas invasivos (sensibilidade total de apenas 60%). Os critérios de invasão considerados significativos foram a assimetria de sinal do seio cavernoso e o envolvimento carotídeo. No estudo prospectivo, os pacientes foram classificados como invasivos e não invasivos baseados nos critérios definidos no estudo retrospectivo. A assimetria de sinal do seio cavernoso foi observada em cinco dos nove pacientes com invasão à cirurgia e em três dos 21 pacientes sem invasão (sensibilidade de 55%, especificidade de 85,7%, valor preditivo positivo de 62,5% e valor preditivo negativo de 81,8%). O envolvimento total carotídeo estava presente em três dos nove adenomas invasivos e em nenhum dos não invasivos, o que torna este critério o mais específico, porém pouco sensível. Com esses resultados, Scotti concluiu que a RM era um exame com baixa sensibilidade para detecção de invasão do seio cavernoso, principalmente nos microadenomas, devido ao fato da parede medial ser pouco visível nos exames.

Knosp et al.⁷(1993) desenvolveram uma classificação para avaliar a extensão parasselar nos exames de RM de adenomas hipofisários. Nesse trabalho, o autor comparou os achados cirúrgicos com a sua classificação de imagem em 25 pacientes com adenomas que invadiam o seio cavernoso. Todos os pacientes realizaram exames de RM de alta definição em T1 coronal com contraste paramagnético. Nenhum dos pacientes com extensão parasselar grau 0 e 1 apresentou invasão. Todos os pacientes grau 3 e 4 apresentaram invasão. Todos os pacientes grau 2, exceto um,

apresentaram invasão. O autor concluiu com seus resultados que o risco de invasão do seio cavernoso é maior nos adenomas com extensão parasselar igual ou superior ao grau 2.

Kawase et al.¹¹²(1996) realizaram um estudo anatômico da arquitetura meníngea do seio cavernoso e suas implicações clínicas e cirúrgicas. Ele observou que a parede dural lateral do seio cavernoso era espessa e bem definida, enquanto que a parede medial era fina, frouxa e aderente à hipófise, não existindo uma parede dural perpendicular bem definida separando o seio cavernoso da região selar. Nesse estudo o autor observou três pontos de fraqueza nas paredes do seio cavernoso em relação à invasão tumoral: 1- o plexo venoso ao redor da fissura orbital superior; 2- as bolsas meníngeas que envolvem a entrada dos nervos cranianos no seio cavernoso e 3- a parede dural medial (onde ocorre a invasão nos adenomas hipofisários).

Dietemann et al.¹¹³(1998) estudaram 50 indivíduos normais com RM para identificar as paredes durais do seio cavernoso e compararam com estudos anatômicos. O autor utilizou nos exames de imagem sequências IR (“inversion-recovery”) rápidas que mostram as paredes durais como estruturas lineares com hipersinal. Nesse estudo os achados de imagem foram compatíveis com os estudos anatômicos, ou seja, a parede dural lateral era bem definida e visível, enquanto que a parede medial não foi observada nos exames de imagem.

Cukiert et al.¹ (1998) estudaram os exames de RM com contraste de 17 pacientes com macroadenomas que apresentaram invasão do seio cavernoso à cirurgia. Em oito pacientes o tumor extendia-se lateralmente à carótida intracavernosa. Em 13 pacientes o tumor ocupava o compartimento venoso superior e em todos os pacientes o anel de contraste carotídeo estava comprometido. No

entanto, o apagamento do anel também ocorreu em adenomas não invasivos. O autor concluiu nesse trabalho que o envolvimento do anel carotídeo era o sinal de imagem mais precoce que poderia indicar invasão do seio cavernoso.

Destrieux et al.¹⁴ (1998) estudando os limites anatômicos da fossa hipofisária em indivíduos normais, observaram que a parede dural medial do seio cavernoso na realidade consiste numa bolsa que envolve a hipófise. Como já comentado anteriormente, esse autor observou que em cerca de 30% dos indivíduos normais a hipófise pode estar em contato direto com a artéria carótida interna intracavernosa, sem a interposição do compartimento venoso medial e que esse contato não ultrapassou 25% do contorno carotídeo, exceto em um caso. Com esses resultados, o autor concluiu que muitos pacientes com suspeita de invasão nos exames pré-operatórios, onde ocorria envolvimento parcial do anel carotídeo e nos quais não se confirmou a presença de invasão durante a cirurgia, poderiam estar incluídos nessa variação anatômica.

Roux et al.⁹ (1998) estudaram os exames de RM de 153 pacientes com adenomas tratados cirurgicamente, comparando os achados de imagem e os achados cirúrgicos com relação à invasão do seio cavernoso. Nos exames de RM o autor suspeitou de invasão em 19 casos, porém em apenas dois casos a invasão foi confirmada durante a cirurgia. O autor concluiu que a incidência de invasão do seio cavernoso é menor do que se imagina, e que muitos casos considerados invasivos na realidade estariam apenas invaginando a parede medial do seio cavernoso.

Moreau et al.⁸ (1998) estudaram exames de RM pré-operatórios de 51 pacientes com adenomas hipofisários com o objetivo de definir critérios de invasão do seio cavernoso. Dos 51 pacientes avaliados, 13 apresentavam invasão verificada

durante tratamento cirúrgico. Nesse artigo, os sinais indicativos de ausência de invasão do seio cavernoso foram por ordem decrescente de importância: 1- o não cruzamento da linha intercarotídea tangente medial (sensibilidade de 100%, especificidade de 85% e valor preditivo negativo de 100%); 2- não ultrapassar o ponto médio do contorno superior da artéria carótida intracavernosa (valor preditivo negativo de 97,1%); 3- simetria de tamanho dos seios cavernosos (valor preditivo negativo de 92,5%); 4- ausência de abaulamento da parede lateral do seio (valor preditivo negativo de 90,2%); 5- visibilização de pelo menos dois compartimentos venosos do seio (valor preditivo negativo de 90,2%) e 6- o não deslocamento da artéria carótida interna (valor preditivo negativo de 89,2%). Os sinais mais sugestivos de invasão do seio cavernoso por esse estudo foram o cruzamento da linha intercarotídea tangente lateral (sensibilidade de 84,6% e especificidade de 95,0%) e o envolvimento da carótida intracavernosa pelo tumor maior que 25% do seu contorno (sensibilidade de 92,3% e especificidade de 85,0%).

Cottier et al.⁵ (2000) realizaram o estudo mais completo até o momento no sentido de definir critérios de invasão do seio cavernoso em imagens de RM de adenomas hipofisários. Para isso o autor revisou os exames de RM de 106 pacientes com adenomas e comparou com os achados cirúrgicos. Cottier analisou 212 seios cavernosos. Ele descartou da análise estatística os seios cavernosos que apresentavam o compartimento venoso medial do seio visível e aqueles que tinham glândula normal interposta ao tumor, pois considerou essa situação como não apresentando invasão com certeza. Após essa triagem, restaram 94 seios cavernosos (44%) suspeitos de invasão para análise dos critérios. Foram analisados nove critérios de imagem: 1- o envolvimento total da artéria carótida interna

intracavernosa; 2- o deslocamento da posição da artéria carótida interna intracavernosa pelo tumor; 3- assimetria de tamanho dos seios cavernosos; 4- a ausência de realce dos compartimentos venosos (lateral, superior, infero-lateral e sulco carotídeo); 5- o abaulamento da parede lateral do seio cavernoso; 6- a não definição da parede medial do seio cavernoso; 7 - o cruzamento das linhas intercarotídeas (similar à classificação de Knosp-Steiner⁷); 8- porcentagem de envolvimento carotídeo e 9- padrão predominante de extensão lateral (acima ou abaixo da artéria carótida interna intracavernosa). Dos 94 casos suspeitos, 21 apresentaram invasão comprovada na cirurgia. O autor observou que ocorria invasão com certeza quando o envolvimento carotídeo era igual ou superior a 67% (valor preditivo positivo de 100%) e era altamente sugestivo quando não ocorria realce do compartimento venoso do sulco carotídeo (valor preditivo positivo de 95%) ou quando a linha tangente lateral intercarotídea (grau 3 de Knosp) era ultrapassada pelo tumor (valor preditivo positivo de 85%). Não ocorria definitivamente invasão quando o envolvimento carotídeo pelo tumor era menor que 25% ou quando a linha intercarotídea medial (grau 0 de Knosp) não era ultrapassada (valor preditivo negativo de 100%).

3. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

1. Definir e avaliar os critérios de imagem de invasão do seio cavernoso nos exames de RM de pacientes com adenomas hipofisários, correlacionando-os com os achados cirúrgicos.
2. Elaborar um escore preditivo para invasão do seio cavernoso baseado nas imagens de RM.
3. Correlacionar a presença de invasão do seio cavernoso ou do assoalho dural com as características clínicas, a morbidade cirúrgica e prognóstico nos pacientes com adenomas hipofisários.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Nesse estudo foram revisados os exames de RM de 103 pacientes com adenomas hipofisários, provenientes do Serviço de Endocrinologia do Hospital Brigadeiro, tratados cirurgicamente entre março de 1992 e agosto de 2002. Quarenta e um pacientes eram do sexo masculino e 62 do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 13 a 75 anos, com média de 36,5 anos.

Em relação à síndrome clínica, 47 pacientes apresentavam acromegalia (45,5%), 36 doença de Cushing (35,0%), 14 pacientes tinham tumores não-secretores (13,5%), três hiperprolactinemia (3,0%), dois gigantismo (2,0%) e apenas um paciente apresentou-se com hipertireoidismo secundário (1,0%).

Todos os pacientes realizaram pelo menos um exame de RM de alta resolução (1,5T) pré-operatório. Alguns pacientes foram operados mais de uma vez e realizaram vários exames de RM, porém só foram analisados os exames realizados antes do procedimento cirúrgico onde foi observada a invasão do seio cavernoso. Os exames dos pacientes foram realizados em locais e aparelhos diferentes, com variações técnicas. Para facilitar a interpretação e diminuir a influência das variações técnicas nos resultados dos exames de RM, foram analisadas apenas as imagens coronais em T1 (TR e TE curtos) SE (“spin echo”) com contraste paramagnético (gadolinium). Essa aquisição foi escolhida por permitir a melhor visibilização do seio cavernoso e de suas estruturas, bem como da região selar e dos adenomas hipofisários. Os cortes coronais foram realizados no plano ortogonal, após administração endovenosa de 5 a 10 ml de gadolinium. A espessura de corte variou de 1,9 a 4,0 mm, e o intervalo entre os cortes variou de 0,0 a 1,0 mm. O campo de visão das imagens variou de 15,0 a 25,0 cm. As aquisições em T1 foram realizadas com um TR que variou de 160 a 750 ms (média de 435 ms) e um TE que variou de

4,2 a 30,0 ms (média de 19,5 ms). A matriz de imagem, bem como os dados técnicos de todos os exames de RM estão apresentados na tabela 15 do anexo 1.

Os exames de imagem foram analisados por dois observadores conjuntamente em consenso com relação aos achados e sem prévio conhecimento dos resultados cirúrgicos. Os adenomas hipofisários foram classificados de acordo com o tamanho, medido pelo maior diâmetro, em micro (<10 mm) ou macroadenomas (≥ 10 mm). Também foram classificados quanto à extensão supra e infra-selar pela classificação de Edal¹⁰⁷.

Com relação à presença ou não de invasão, foram analisados nas imagens dos 206 seios cavernosos os seguintes critérios:

1. Tamanho tumoral;
2. Extensão infra e supra-selar (Edal¹⁰⁷);
3. Presença de glândula normal interposta entre o seio cavernoso e o tumor;
4. Visibilização do compartimento venoso medial do seio cavernoso;
5. Aumento de tamanho do seio cavernoso;
6. Abaulamento da parede lateral do seio cavernoso;
7. Não visibilização dos compartimentos venosos do seio cavernoso.

Foram analisados individualmente e em conjunto os compartimentos venosos: medial, superior, lateral e inferior;

8. Grau de extensão parasselar segundo classificação de Knosp-Steiner⁷;
9. Deslocamento da posição habitual da artéria carótida interna intracavernosa;

10. Porcentagem de envolvimento da artéria carótida interna intracavernosa pelo adenoma.

Em relação ao tamanho do seio cavernoso, foi considerado aumentado o seio cavernoso que apresentava assimetria em relação ao seio contralateral nos pacientes cujo adenoma apresentava crescimento parasselar predominantemente unilateral. Nos tumores com crescimento parasselar relativamente simétrico bilateralmente foram considerados aumentados os seios cavernosos com abaulamento da parede lateral ou então aqueles aumentados quando comparados com os seios cavernosos de pacientes com microadenomas não invasivos.

A artéria carótida interna foi considerada deslocada de sua posição habitual quando: 1. em adenomas com crescimento predominantemente unilateral, a distância da artéria carótida em relação a linha média era 20% maior no lado onde crescia o adenoma; 2. também em adenomas com crescimento predominantemente unilateral, a artéria carótida intracavernosa do mesmo lado do crescimento tumoral encontrava-se totalmente fora do espaço delimitado por duas linhas tangentes paralelas traçadas no sentido látero-lateral a partir da artéria contralateral (**Figura 20**); 3. nos adenomas com crescimento parasselar simétrico, a artéria carótida se afastava da parede do seio esfenoidal (**Figura 21**).

Figura 20. Representação do 2º critério de deslocamento da artéria carótida interna. Paciente 6.

Figura 21. Representação do 3º critério de deslocamento da artéria carótida interna. Paciente 5.

A porcentagem de envolvimento carotídeo (apagamento do anel carotídeo, que corresponde ao realce de contraste dos compartimentos venosos do seio cavernoso ao redor da carótida intracavernosa) foi calculada medindo-se o ângulo do perímetro da artéria envolvido pelo tumor, considerando-a um círculo perfeito com 360° (que seria equivalente a 100,0%). Esse ângulo foi medido por meios eletrônicos após digitalização das imagens (**Figura 22**).

Figura 22. Representação da medida do ângulo de envolvimento carotídeo pelo adenoma. Paciente 4.

Todos os pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico, sendo que em 99 deles o acesso utilizado foi a via transesfenoidal e em quatro o acesso transcraniano. Todos os pacientes operados por via transcraniana apresentavam invasão do seio cavernoso. Os resultados cirúrgicos foram revisados sem o conhecimento prévio dos exames de imagem. Os achados cirúrgicos foram considerados os critérios de referência para a presença ou não de invasão do seio

cavernoso. Foram utilizados somente os relatos cirúrgicos onde não havia dúvidas com relação à presença ou não de invasão. Do ponto de vista cirúrgico considerou-se invasão quando foram visibilizadas diretamente a presença de perfuração da parede medial do seio cavernoso, as trabeculações intracavernosas ou a artéria carótida interna, ou quando houve percepção tátil com a cureta da abertura na parede ou do contato com a artéria carótida. Além da presença de invasão do seio cavernoso, foram analisados no relatório cirúrgico a presença de invasão da dura-máter do assoalho selar e o grau de ressecção cirúrgica. O grau de ressecção cirúrgica foi dividido para análise em dois grupos: ressecção macroscópica total ou parcial. O grau de ressecção foi correlacionado com a presença ou não de invasão do seio cavernoso ou dura-máter do assoalho selar.

O tipo tumoral foi confirmado posteriormente através de estudo anátomo-patológico, exceto em três pacientes onde o material enviado foi insuficiente para análise. Análise imuno-histoquímica foi realizada em 92 pacientes (**Tabela 2**). Em oito pacientes foi confirmada a presença de adenoma, porém não foi realizada a imuno-histoquímica.

Tabela 2. Análise imuno-histoquímica da série.

TIPO TUMORAL	NÚMERO DE PACIENTES
ADENOMA SECRETOR DE GH	13
ADENOMA SECRETOR DE PRL	3
ADENOMA SECRETOR DE GH/PRL	13
ADENOMA SECRETOR DE ACTH	28
ADENOMA PLURIORMONAL	17
ADENOMA “NULL-CELL”	15
ADENOMA SECRETOR DE TSH	2
ADENOMA SECRETOR DE FSH/LH	1

Na avaliação dos resultados do tratamento cirúrgico foram utilizados os critérios de cura descritos previamente nas considerações gerais. Em cinco pacientes, devido à interrupção no acompanhamento ambulatorial, os resultados cirúrgicos e a evolução após a alta hospitalar não estavam disponíveis. O tempo de seguimento dos pacientes variou de quatro a 149 meses, com média de 46 meses. Foi analisada também a morbidade do tratamento cirúrgico. Para avaliar os fatores clínicos, cirúrgicos e de imagem que influenciavam o prognóstico, os resultados do tratamento cirúrgico (cura ou não) foram correlacionados com estas variáveis. As variáveis correlacionadas com o resultado cirúrgico foram: 1. cefaléia; 2. invasão dural do assoalho selar; 3. grau de ressecção; 4. invasão do seio cavernoso; 5. grau 2 de extensão infra-selar; 6. grau 2 ou mais de extensão supra-selar; 7. tamanho tumoral. Nos pacientes que não apresentaram cura com o tratamento cirúrgico foram revistos os tratamentos adjuvantes realizados.

Em relação ao quadro clínico, foi avaliada a correlação entre cefaléia e a presença de invasão dural do assoalho selar ou do seio cavernoso.

Análise estatística dos resultados

Na análise estatística dos resultados obtidos foram calculadas as medidas de validade diagnóstica: sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN). Sensibilidade corresponde à proporção de indivíduos com o fator de risco (critérios estudados) presente onde a condição ou evento (invasão do seio cavernoso) também está presente. Especificidade é definida como a proporção de indivíduos com o fator de risco ausente onde a condição também está realmente ausente. O valor preditivo positivo determina dentre os indivíduos com o fator de risco presente, a porcentagem daqueles que realmente apresentam a condição, ou seja, os verdadeiros positivos. O valor preditivo negativo determina dentre os indivíduos que não apresentam o fator de risco, a porcentagem daqueles que realmente não apresentam a condição, ou seja, os verdadeiros negativos.

Para verificar a associação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste de associação do qui-quadrado (χ^2) ou o teste exato de Fisher, quando pelo menos uma das frequências esperadas foi menor do que 5.

As “*odds ratio*” (razão de chances) e respectivos intervalos de confiança de 95% para invasão ou cura, foram calculadas através de regressão logística univariada. A “*odds ratio*” tem valor semelhante ao do risco relativo, que é calculado em estudos de coorte dividindo-se o risco dos expostos pelo risco dos não expostos, porém é realizada em estudos do tipo caso-controle, onde o risco não pode ser

calculado diretamente, somente a porcentagem de expostos nos grupos selecionados. Por isso alguns autores a chamam de risco relativo estimado. Quando o valor da “*odds ratio*” é maior que 1, significa que o risco para os expostos é maior que para os não expostos, ou seja, quanto maior a associação entre o fator de risco (exposição) e o evento maior é o valor da “*odds ratio*”¹¹⁴. A regressão logística é uma variação da regressão ordinária, útil quando os resultados observados são restritos a dois valores, que geralmente representam a ocorrência ou não de algum evento. Ela produz uma fórmula que prediz a probabilidade de ocorrência de um evento em função de variáveis independentes.

Na análise multivariada, utilizou-se o modelo de regressão logística múltipla (“*stepwise forward selection*”) para determinar as variáveis preditivas de invasão e de cura, através da determinação das “*odds ratio*” e dos respectivos intervalos de confiança de 95%¹¹⁵. Foram incluídas na análise múltipla todas as variáveis cujas significâncias estatísticas na análise univariada foram menor do que 20% ($p < 0,20$). A adequação do modelo de regressão logística múltipla foi avaliada através do teste de Hosmer e Lemeshow¹¹⁵. As probabilidades de ocorrência de invasão do seio cavernoso foram calculadas através da equação do modelo múltiplo da regressão logística (**Figura 23**).

Um escore preditivo foi elaborado a partir das variáveis finais do modelo de regressão logística múltipla. Com a finalidade de estabelecer um escore prático e de fácil aplicabilidade clínica, utilizou-se o método da soma dos escores parciais calculados através dos coeficientes de regressão (β). O valor do β de cada variável foi dividido pelo menor β do modelo e os resultados foram arredondados para múltiplos de 0,5 determinando pontos (escores parciais) a cada categoria da variável.

O escore total para cada caso foi obtido através da soma de todos os seus escores parciais.

Foi confeccionada a curva “*Receiver Operating Characteristics*” (ROC) para o escore preditivo avaliando a sensibilidade e especificidade em predizer a invasão do seio cavernoso.

Para todos os testes foi estabelecido um erro $\alpha=5\%$, isto é, os valores foram considerados estatisticamente significativos quando $p<0,05$.

Figura 23. Equação da regressão logística múltipla

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3$$

X_1 = Visualização do compartimento venoso inferior

X_2 = Dois ou mais compartimentos venosos não visualizados

X_3 = Envolvimento carotídeo > 30%

$$\text{Probabilidade} = 1 / 1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3)}$$

Os dados completos da casuística podem ser vistos nas tabelas 16, 17 e 18 do anexo um. As imagens de RM e um resumo clínico de toda a casuística estão dispostos no anexo três.

5. RESULTADOS

Do total de 206 seios cavernosos analisados, 51 (25,0%) apresentavam invasão do seio cavernoso comprovada cirurgicamente. Dos 48 pacientes com invasão do seio cavernoso, 45 (93,7%) apresentavam invasão unilateral, sendo 23 à direita e 22 à esquerda, e três (6,3 %) bilateral. Os resultados completos de cada paciente da casuística estão dispostos nas tabelas 19 e 20 do anexo 2.

5.1 ANÁLISE DOS EXAMES DE IMAGEM

Tamanho tumoral

Dos 48 tumores que invadiam o seio cavernoso, oito (16,5%) eram microadenomas e 40 (83,5%) macroadenomas, enquanto que dos 55 tumores não invasivos, 22 (40,0%) eram microadenomas e 33 (60,0%) macroadenomas. Essa associação foi estatisticamente significativa ($\chi^2=6,76$, $p<0,009$).

Extensão infra-selar (Edal¹⁰⁷)

Dos adenomas com invasão do seio cavernoso, 30 (62,5%) apresentaram grau 0 de extensão infra-selar e 18 (37,5%) grau 1. Nos adenomas não invasivos, apresentaram grau 0 de extensão infra-selar 41 (74,5%) tumores e grau 1 os 14 (25,5%) restantes. Não houve associação estatisticamente significativa ($\chi^2=1,73$, $p<0,188$).

Extensão supra-selar (Edal¹⁰⁷)

A distribuição dos graus de extensão supra-selar nos adenomas com e sem invasão do seio cavernoso estão apresentados na **Tabela 3**. Não houve associação estatisticamente significativa entre os grupos ($\chi^2=4,59$ para $df=4$, $p<0,332$).

Tabela 3. Distribuição do grau de extensão supra-selar nos adenomas com e sem invasão do seio cavernoso.

Grau de extensão supra-selar	Adenomas com invasão do seio cavernoso (nº / %)	Adenomas sem invasão do seio cavernoso (nº / %)
0	11 / 23,0	21 / 38,0
1	11 / 23,0	14 / 25,5
2	6 / 12,5	5 / 9,5
3	19 / 39,5	15 / 27,0
4	1 / 2,0	0 / 0,0
TOTAL	48 / 100,0	55 / 100,0

Glândula normal interposta

A presença de glândula normal interposta entre o tumor e o seio cavernoso foi avaliada como um critério de exclusão de invasão.

Glândula normal interposta foi observada em 72 seios cavernosos sem invasão. Não foi identificada em nenhum dos 51 seios cavernosos com invasão e nos 83 restantes sem invasão. Este critério de ausência de invasão apresentou

sensibilidade de 46,4%, especificidade de 100,0%, VPP de 100,0% e VPN de 38,0%. Essa associação foi estatisticamente significativa ($\chi^2=36,41$, $p<0,001$) (**Tabela 4**).

Visibilização do compartimento venoso medial

O compartimento venoso medial foi visibilizado em 101 seios cavernosos sem invasão. Não foi identificado em nenhum dos 51 seios cavernosos com invasão e em 54 sem invasão. Nesse critério de ausência de invasão do seio cavernoso, observou-se uma sensibilidade de 65,0%, especificidade de 100,0%, VPP de 100,0% e VPN de 48,5%. Essa associação foi estatisticamente significativa ($\chi^2=65,19$, $p<0,001$) (**Tabela 4**).

Tabela 4. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos critérios de ausência de invasão do seio cavernoso.

CRITÉRIO	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Glândula normal interposta	46,4	100,0	100,0	38,0
Visibilização do compartimento venoso medial	65,0	100,0	100,0	48,5

Aumento de tamanho do seio cavernoso

O aumento de tamanho do seio cavernoso foi observado em 31 seios cavernosos com invasão e em apenas quatro sem invasão. Tamanho normal foi

verificado em 20 seios cavernosos com invasão e em 151 sem invasão. Esse critério apresentou sensibilidade de 60,7%, especificidade de 97,4%, VPP de 88,5% e VPN de 88,3%. Houve associação estatisticamente significativa ($\chi^2=92,17$, $p<0,001$) (**Tabela 5**).

Para este critério a “*odds ratio*” calculada pela regressão logística univariada foi igual a 58,51 e o respectivo intervalo de confiança de 95,0% variou de 18,69 a 183,13 ($p<0,001$) (**Tabela 10**).

Abaulamento da parede lateral do seio cavernoso

Abaulamento na parede lateral foi observado em 24 seios cavernosos com invasão e em apenas dois sem invasão. Nos demais 153 seios cavernosos sem invasão e 27 com invasão, a parede lateral não se encontrava abaulada. Esse critério apresentou uma sensibilidade de 47,0%, especificidade de 98,7%, VPP de 92,3% e VPN de 85,0%. Houve associação estatisticamente significativa ($\chi^2=72,88$, $p<0,001$) (**Tabela 5**).

Para este critério a “*odds ratio*” calculada foi igual a 67,99 e o respectivo intervalo de confiança variou de 15,18 a 304,52 ($p<0,001$) (**Tabela 10**).

Deslocamento lateral da artéria carótida interna intracavernosa

Deslocamento lateral da artéria carótida interna ocorreu em 24 seios cavernosos com invasão e em 13 sem invasão. A artéria estava em posição habitual em 27 seios cavernosos com invasão e em 142 sem invasão. Nesse critério a

sensibilidade foi de 47,0%, a especificidade de 91,6%, o VPP de 64,8% e o VPN de 84,0%. Houve associação estatisticamente significativa ($\chi^2=38,94$, $p<0,001$) (**Tabela 5**).

Para este critério a “*odds ratio*” calculada foi igual a 9,70 e o respectivo intervalo de confiança variou de 4,40 a 21,39 ($p<0,001$) (**Tabela 10**).

Tabela 5. Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN nos seguintes critérios de invasão: aumento de tamanho do seio cavernoso, abaulamento da parede lateral do seio cavernoso e deslocamento lateral da artéria carótida interna intracavernosa.

CRITÉRIO	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Aumento de tamanho do seio cavernoso	60,7	97,4	88,5	88,3
Abaulamento da parede lateral do seio cavernoso	47,0	98,7	92,3	85,0
Deslocamento lateral da carótida interna	47,0	91,6	64,8	84,0

Extensão parasselar (Knosp-Steiner⁷)

Entre os 51 seios cavernosos com invasão tumoral, 18 apresentavam grau 1 de extensão tumoral parasselar, oito apresentavam grau 2, 18 possuíam grau 3 e sete seios cavernosos grau 4. Nos 155 seios cavernosos sem invasão a distribuição dos graus de extensão tumoral parasselar foi: grau 0 em 105 seios cavernosos, grau 1 em 41, grau 2 em oito e grau 3 em um. A distribuição dos graus de extensão parasselar

de acordo com a presença ou não de invasão do seio cavernoso está representada no

Gráfico 1.

Gráfico 1. Distribuição dos graus de extensão tumoral parasselar nos seios cavernosos com e sem invasão.

Os resultados da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para invasão do seio cavernoso de acordo com o grau de extensão parasselar estão dispostos na tabela 6. Para todos os graus avaliados a associação com a variável invasão do seio cavernoso foi estatisticamente significativa (χ^2 apresentado na Tabela 6, $p < 0,001$).

Tabela 6. Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e qui-quadrado para invasão do seio cavernoso de acordo com o grau de extensão parasselar.

Grau de extensão parasselar	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	χ^2
≥ 1	100,0	67,7	50,4	100,0	70,46
≥ 2	64,7	94,1	78,5	89,0	82,01
≥ 3	49,0	99,4	96,1	85,5	81,42
4	13,7	100,0	100,0	77,8	22,02

Neste critério a “*odds ratio*” foi calculada para os adenomas com grau de extensão parasselar ≥ 2 , pois este valor foi o que apresentou associação estatística mais significativa ($\chi^2=82,01$). O valor da “*odds ratio*” foi de 29,74 e o respectivo intervalo de confiança variou de 12,27 a 72,05 ($p<0,001$) (**Tabela 10**).

Compartimentos venosos do seio cavernoso

Os resultados relativos à visualização do compartimento venoso medial já foram apresentados anteriormente (**Tabela 4**).

O compartimento venoso superior não foi visualizado em 39 seios cavernosos com invasão e em oito sem invasão. Foi visualizado em 12 seios cavernosos com invasão e em 147 sem. A sensibilidade deste critério foi 76,5%, a especificidade 94,8%, o valor preditivo positivo 83,0% e o valor preditivo negativo 92,4%. Houve associação estatisticamente significativa entre este critério e a variável invasão ($\chi^2=110,80$, $p<0,001$) (**Tabela 7**). A “*odds ratio*” calculada foi igual a 59,71 e o respectivo intervalo de confiança variou de 22,82 a 156,21 ($p<0,001$) (**Tabela 10**).

O compartimento venoso inferior não foi visibilizado em 26 seios cavernosos com invasão e em dois sem. Foi visibilizado em 25 seios cavernosos com invasão e em 153 sem invasão. A sensibilidade desse critério foi 51,0%, a especificidade 98,7%, o valor preditivo positivo 92,8% e o valor preditivo negativo 86,0%. Houve associação estatisticamente significativa entre este critério e a variável invasão ($\chi^2=76,75$, $p<0,001$) (**Tabela 7**). A “*odds ratio*” calculada foi igual a 73,54 e o respectivo intervalo de confiança variou de 16,42 a 329,29 ($p<0,001$) (**Tabela 10**).

O compartimento venoso lateral não foi visibilizado em 23 seios cavernosos com invasão. Foi visibilizado em todos os 155 seios cavernosos sem invasão e em 28 com invasão. A sensibilidade deste critério foi 45,0%, a especificidade 100%, o valor preditivo positivo 100% e o valor preditivo negativo 84,7%. Houve associação estatisticamente significativa entre este critério e a variável invasão ($\chi^2=78,68$, $p<0,001$) (**Tabela 7**).

Tabela 7. Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para invasão do seio cavernoso de acordo com o compartimento venoso não visibilizado.

Compartimento venoso não visibilizado	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Superior	76,5	94,8	83,0	92,4
Inferior	51,0	98,7	92,8	86,0
Lateral	45,0	100,0	100,0	84,7

Analisando globalmente o número de compartimentos venosos não visibilizados, temos que entre os 51 seios cavernosos invadidos, seis apresentavam

um compartimento venoso não visibilizado, 18 apresentavam dois compartimentos não visibilizados, 12 apresentavam três compartimentos envolvidos e 15 apresentavam todos os quatro compartimentos envolvidos. Entre os 155 seios cavernosos não invadidos, todos os compartimentos venosos foram identificados em 99, apenas um não foi visibilizado em 47 e dois compartimentos venosos não foram visibilizados em nove seios cavernosos (**Gráfico 2**).

Gráfico 2. Compartimentos venosos do seio cavernoso não visibilizados nos pacientes com tumores com ou sem invasão.

Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para invasão do seio cavernoso de acordo com o número de compartimentos venosos não visibilizados, e também os resultados do qui-quadrado para esta associação estão dispostos na **Tabela 8**. Todos os valores do qui-quadrado foram estatisticamente significantes ($p < 0,001$).

Tabela 8. Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e qui-quadrado para invasão do seio cavernoso de acordo com o número de compartimentos venosos não visibilizados.

Número de compartimentos venosos não visibilizados	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	χ^2
1 ou mais	100,0	63,9	47,6	100,0	62,71
2 ou mais	88,2	94,1	83,3	96,0	134,80
3 ou mais	53,0	100,0	100,0	86,5	94,43

Com relação a esse critério, a “*odds ratio*” foi calculada quando dois ou mais compartimentos venosos não foram visibilizados, pois este valor foi o que apresentou associação estatística mais significativa ($\chi^2=134,80$). O valor dessa “*odds ratio*” foi de 121,66 e o respectivo intervalo de confiança variou de 41,08 a 360,31 ($p < 0,001$) (**Tabela 10**).

Porcentagem de envolvimento carotídeo

Dos 155 seios cavernosos sem invasão, o envolvimento carotídeo variou de 0 a 25% em 129 e de 25 a 50% em 26, porém em nenhum ocorreu

envolvimento carotídeo pelo tumor maior que 45%. Dos 51 seios cavernosos com invasão, 26 apresentaram envolvimento carotídeo entre 25 e 50%, sete entre 50 e 75% e 18 maior que 75%. Todos os seios cavernosos com invasão tumoral apresentaram envolvimento carotídeo superior a 25% (**Gráfico 3**).

Gráfico 3. Número total de seios cavernosos de acordo com a porcentagem de envolvimento carotídeo.

Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para invasão do seio cavernoso conforme a porcentagem de envolvimento carotídeo, e também os valores do qui-quadrado estão dispostos na **Tabela 9**. Houve associação estatisticamente significativa para todas as porcentagens avaliadas de envolvimento carotídeo ($p < 0,001$).

Tabela 9. Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e qui-quadrado para invasão do seio cavernoso de acordo com a porcentagem de envolvimento carotídeo.

% de envolvimento carotídeo	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	χ^2
≥ 10	100,0	65,0	48,5	100,0	65,19
≥ 20	100,0	75,5	57,3	100,0	89,10
≥ 25	100,0	83,2	66,2	100,0	113,55
≥ 30	92,1	93,5	82,5	97,3	140,83
≥ 35	74,5	96,1	86,3	92,0	113,99
≥ 40	58,8	99,3	96,7	88,0	101,60
≥ 45	53,0	100,0	100,0	86,5	94,43
≥ 50	49,0	100,0	100,0	85,6	86,47
≥ 60	45,0	100,0	100,0	84,6	78,68
≥ 70	43,0	100,0	100,0	84,2	74,85
≥ 80	25,5	100,0	100,0	80,3	42,17
≥ 90	15,7	100,0	100,0	78,2	25,29

Com relação a esse critério, a “*odds ratio*” foi calculada quando o envolvimento carotídeo foi $\geq 30\%$, pois este valor foi o que apresentou associação estatística mais significativa ($\chi^2=140,83$). O valor dessa “*odds ratio*” foi de 170,33 e o respectivo intervalo de confiança variou de 51,03 a 568,49 ($p<0,001$) (**Tabela 10**).

Tabela 10. Valores das “*odds ratio*” e intervalos de confiança das variáveis avaliadas pela regressão logística univariada.

	Significância	“ <i>Odds ratio</i> ”	Intervalo de confiança (95,0%)
Aumento de tamanho do seio cavernoso	$p<0,001$	58,51	18,69 – 183,13
Abaulamento da parede lateral do seio cavernoso	$p<0,001$	67,99	15,18 – 304,52
Deslocamento lateral da artéria carótida interna	$p<0,001$	9,70	4,40 – 21,39
Grau de extensão parasselar ≥ 2	$p<0,001$	29,74	12,27 – 72,05
Compartimento venoso superior não visualizado	$p<0,001$	59,71	22,82 – 156,21
Compartimento venoso inferior não visualizado	$p<0,001$	73,54	16,42 – 329,29
2 ou mais compartimentos venosos não visualizados	$p<0,001$	121,66	41,08 – 360,31
Envolvimento carotídeo $\geq 30\%$	$p<0,001$	170,33	51,03 – 568,49

Análise comparativa dos critérios de imagem (multivariada)

A análise comparativa dos diferentes critérios (variáveis) de imagem foi realizada pelo método de regressão logística múltipla (“stepwise forward selection”).

Os critérios comparados foram aqueles que mostraram maior significância estatística na análise univariada: 1. envolvimento carotídeo $\geq 30\%$; 2. abaulamento da parede lateral do seio cavernoso; 3. deslocamento lateral da artéria carótida interna; 4. grau de extensão parasselar ≥ 2 ; 5. compartimento venoso superior não visualizado; 6. compartimento venoso inferior não visualizado; 7. aumento de tamanho do seio cavernoso; 8. dois ou mais compartimentos venosos não visualizados.

Dos critérios avaliados apenas três tiveram significância quando comparados em conjunto: 1. compartimento venoso inferior não visualizado, com uma “odds ratio” de 18,55 e intervalo de confiança de 1,97 a 174,54 ($p < 0,011$); 2. dois ou mais compartimentos venosos não visualizados, com uma “odds ratio” de 3,93 e intervalo de confiança de 0,81 a 19,04 ($p < 0,089$); 3. envolvimento carotídeo $\geq 30\%$, com uma “odds ratio” de 49,25 e intervalo de confiança de 9,11 a 266,19 ($p < 0,001$) (**Tabela 11**). O valor do teste de adequação do modelo de Hosmer e Lemeshow para três variáveis foi 0,525.

Tabela 11. Resultados da regressão logística multivariada.

	Significância	“Odds ratio”	Intervalo de confiança
2 ou mais compartimentos venosos não visualizados	$p < 0,089$	3,93	0,81 – 19,04
Compartimento venoso inferior não visualizado	$p < 0,011$	18,55	1,97 – 174,54
Envolvimento carotídeo $\geq 30\%$	$p < 0,001$	49,25	9,11 – 266,19

As probabilidades de ocorrência de invasão do seio cavernoso utilizando como critérios de imagem as três variáveis selecionadas acima, foram calculadas através da equação do modelo múltiplo da regressão logística e são apresentadas na **Tabela 12.**

Tabela 12. Probabilidades de invasão do seio cavernoso conforme a presença ou não dos critérios radiológicos selecionados pela regressão logística múltipla. S=sim e N=não.

Compartmento venoso inferior não visualizado	2 ou mais compartimentos venosos não visualizados	Envolvimento carotídeo $\geq 30\%$	Probabilidade de invasão do seio cavernoso (%)
N	N	N	1,7
N	S	N	6,5
S	N	N	24,7
N	N	S	46,5
S	S	N	56,3
N	S	S	77,4
S	N	S	94,2
S	S	S	98,4

Escore preditivo

O valor do escore preditivo para invasão do seio cavernoso variou de 0 a 6. O valor atribuído às variáveis selecionadas de acordo com seu poder preditivo foi: 1. dois ou mais compartimentos venosos não visualizados, sim=1 e não=0; 2. compartimento venoso inferior não visualizado, sim=2 e não=0; 3. envolvimento carotídeo $\geq 30\%$, sim=3 e não=0.

A melhor validade diagnóstica foi obtida quando o valor do escore foi maior que 2, onde a sensibilidade foi de 94,1%, a especificidade 92,9%, o VPP 81,4% e o VPN 97,9% (**Tabela 13**). O valor da área da curva ROC elaborada para avaliar o escore preditivo foi 0,963 (**Gráfico 4**).

Tabela 13. Valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de acordo com o escore preditivo.

Escore	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
>0	96,1	91,6	79,0	98,6
>1	94,1	92,3	80,0	97,9
>2	94,1	92,9	81,4	97,9
>3	84,3	95,5	86,0	94,9
>4	47,1	100,0	100,0	85,2

Gráfico 4. Curva ROC – escore preditivo.

5.2 RESULTADOS DO TRATAMENTO CIRÚRGICO

Com relação ao grau de ressecção tumoral, nos 48 pacientes com invasão do seio cavernoso a ressecção cirúrgica foi total em 13 (27,0%) e parcial em 35 (73,0%) pacientes. Nos 55 pacientes sem invasão a ressecção foi total em 47 (85,5%) e parcial em oito (15,5%) ($\chi^2 = 35,91$ e $p < 0,001$).

Nos pacientes com invasão do seio cavernoso a morbidade cirúrgica geral foi 29,0% e nos pacientes sem invasão foi de 16,5%. Não houve associação estatisticamente significativa quanto à morbidade nesses dois grupos ($\chi^2 = 2,42$ e $p < 0,12$). Não houve mortalidade cirúrgica.

Dentre os pacientes com dados disponíveis de resultados cirúrgicos (98 pacientes), 55 apresentavam invasão do seio cavernoso ou invasão dural do assoalho selar. Desses apenas 10 (18,0%) obtiveram cura com o tratamento cirúrgico; os 45 (82,0%) restantes não obtiveram cura com o tratamento cirúrgico e necessitaram de tratamento adjuvante. Radioterapia convencional ou estereotáxica foi realizada em 21 pacientes, radiocirurgia em 16 pacientes e tratamento medicamentoso adjuvante em 24.

Entre 43 pacientes que não apresentavam invasão do seio cavernoso ou dural do assoalho selar, 27 (63,0%) obtiveram cura com o tratamento cirúrgico e 16 (37,0%) não. Radioterapia convencional ou estereotáxica foi efetuada em sete pacientes, radiocirurgia em quatro, tratamento medicamentoso adjuvante em oito e em um paciente foi realizado adrenalectomia. A associação entre os resultados

cirúrgicos e a presença ou não de invasão do seio cavernoso ou dural foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 20,43$ e $p < 0,001$).

O resultado da regressão logística correlacionando o resultado cirúrgico (cura ou não) com as diversas variáveis clínicas, cirúrgicas e de imagem, que foram testadas para determinar fatores relacionados ao prognóstico, está apresentado na **Tabela 14**.

Tabela 14. Significância, “*odds ratio*” e intervalo de confiança das variáveis correlacionadas com o resultado cirúrgico.

Variável	Significância	“ <i>Odds ratio</i> ”	Intervalo de confiança
Cefaléia	$p < 0,183$	1,75	0,76 – 3,99
Invasão dural	$p < 0,086$	2,83	0,86 – 9,30
Grau de ressecção	$p < 0,001$	79,80	10,18 – 625,50
Invasão do seio cavernoso	$p < 0,001$	7,12	2,69 – 18,81
Grau 2 de extensão infra-selar	$p < 0,013$	3,38	1,28 – 8,89
Grau de extensão supra-selar ≥ 2	$p < 0,133$	1,95	0,81 – 4,69
Tamanho tumoral	$p < 0,001$	7,22	2,71 – 19,23

Na análise multivariada das variáveis acima apenas dois fatores, o grau de ressecção e o tamanho tumoral, independentemente influenciaram o prognóstico dos pacientes. Quanto ao grau de ressecção, o valor ajustado da “*odds ratio*” foi 66,54 e o respectivo intervalo de confiança variou de 8,06 a 548,86 ($p < 0,001$). Quanto ao

tamanho tumoral, o valor ajustado da “*odds ratio*” foi 6,90 e o respectivo intervalo de confiança variou de 1,23 a 38,55 ($p < 0,028$).

5.3 CEFALÉIA *versus* INVASÃO DURAL

Dentre os pacientes com tumores que invadiam o seio cavernoso ou a dura-máter do assoalho selar, 25 (41,5%) apresentavam cefaléia e 35 (58,5%) não. Nos pacientes com tumores que não invadiam a dura-máter, 24 (56,0%) apresentavam cefaléia e 19 (44,0%) não. Não houve associação estatisticamente significativa entre os pacientes com tumores que apresentavam ou não invasão dural no que diz respeito à presença de cefaléia ($\chi^2 = 2,01$ e $p < 0,156$).

6. DISCUSSÃO

A importância da presença de invasão do seio cavernoso nos pacientes com adenomas hipofisários baseia-se na maior dificuldade e menor eficiência do procedimento cirúrgico, além do eventual maior risco de complicações. Essas dificuldades influenciam negativamente o prognóstico, e por causa disto a maioria dos pacientes irá necessitar de tratamento adjuvante radioterápico ou medicamentoso^{1,5}.

Em nosso estudo, os resultados cirúrgicos nitidamente refletiram essas diferenças entre os pacientes com adenomas invasivos (seio cavernoso ou dura-máter do assoalho selar) e não invasivos. Em apenas 27,0% dos pacientes com invasão do seio cavernoso foi possível realizar uma ressecção tumoral macroscópica total, enquanto que nos pacientes sem invasão foi realizada ressecção macroscópica total em 85,5%. Apenas 18,0% dos pacientes com tumores com invasão do seio cavernoso ou do assoalho selar obtiveram cura com o tratamento cirúrgico, enquanto que 63,0% dos pacientes com tumores não invasivos curaram apenas com tratamento cirúrgico. Devido ao insucesso do tratamento cirúrgico, 67,0% dos pacientes com tumores invasivos realizaram tratamento radioterápico e 43,5% tratamento medicamentoso. Nos pacientes com tumores não invasivos, apenas 25,5% realizaram radioterapia e 18,5% necessitaram de tratamento medicamentoso complementar.

A morbidade cirúrgica dos pacientes com invasão em nossa casuística foi maior que nos pacientes sem invasão (29,0 versus 16,5%), porém essa diferença não foi significativa. Provavelmente, essa diferença não foi significativa porque o número total de complicações cirúrgicas foi pequeno em ambos os grupos; por este motivo também não foi possível analisar individualmente complicações específicas que

estariam mais associadas com a invasão do seio cavernoso, como por exemplo, a lesão da artéria carótida intracavernosa.

Os dados apresentados acima confirmam a importância do diagnóstico pré-operatório da presença de invasão do seio cavernoso em pacientes com adenomas hipofisários. Como o quadro clínico específico da invasão do seio cavernoso é tardio, os exames de imagem da região selar são os únicos recursos disponíveis para um diagnóstico pré-operatório precoce. Dentre os exames de imagem disponíveis para a região selar, a RM de alta resolução (1,5T) é o mais preciso^{83,84,85,86,87}.

Nos exames de RM, os parâmetros técnicos exercem influência significativa na qualidade das imagens e no contraste entre as estruturas anatômicas normais e patológicas. Idealmente, todos os pacientes deveriam realizar exames de RM com os mesmos parâmetros técnicos, para tornar a comparação e análise das imagens homogênea. No entanto, os pacientes de nossa casuística realizaram os exames de RM em aparelhos distintos (muitas vezes em seu centro de origem) e com técnicas variadas (variações no TR, TE e quantidade de contraste, por exemplo). Essas diferenças poderiam influenciar a avaliação de alguns dos critérios de invasão, como por exemplo, a visibilização dos compartimentos venosos do seio cavernoso, que dependem da quantidade de contraste injetado, tempo de aquisição das imagens e dos parâmetros utilizados nas aquisições. Para tentar diminuir a influência das diferenças técnicas na avaliação dos resultados, optamos por analisar apenas as imagens em T1 coronal com contraste, que também é a aquisição mais útil e mais comumente realizada para avaliar a invasão do seio cavernoso.

O critério cirúrgico, que foi adotado como padrão-ouro para comparação com os exames de imagem, também apresenta um erro. Isso porque os achados cirúrgicos

dependem da observação do neurocirurgião, que por sua vez depende de sua experiência. Mesmo cirurgiões experientes possuem dificuldade para avaliar a presença de invasão em alguns pacientes. Apesar disto, esse é o critério mais preciso e objetivo que pode ser aplicado a pacientes. Todos os pacientes de nossa casuística foram operados por cirurgiões experientes, e somente foram selecionados para análise os pacientes onde os achados cirúrgicos não eram duvidosos.

A presença de invasão tumoral em 25,0% dos seios cavernosos ou 46,5% dos pacientes de nossa casuística não reflete sua real incidência nos adenomas de modo geral. Isso porque os pacientes selecionados foram aqueles com adenomas operados e que possuíam RM de alta definição pré-operatória. A casuística também não representa a distribuição habitual de frequência dos diferentes tipos de adenomas. Os prolactinomas, por exemplo, que constituem cerca de 50,0% dos adenomas secretores são tratados inicialmente com agonistas dopaminérgicos e poucos acabam necessitando de tratamento cirúrgico¹⁹. Na casuística, apenas três pacientes tinham prolactinomas. O Serviço de Endocrinologia do Hospital Brigadeiro, por tratar-se de um centro de referência, recebe pacientes encaminhados predominantemente com adenomas secretores. Por esse motivo, em nossa casuística, apenas 13,5% dos adenomas eram não-secretores, quando na literatura essa frequência chega a 25,0%¹⁹.

Na grande maioria dos pacientes da série (93,7%) a invasão do seio cavernoso foi unilateral, o que indica um crescimento tumoral assimétrico no sentido parasselar, predominando em um dos lados. Na série de Scotti et al.⁶, todos os tumores invadiam unilateralmente, e o autor atribuiu isso ao fato de que todos os tumores invasivos de sua série eram prolactinomas, que predominantemente

originam-se nas porções laterais da glândula. Na série de Cottier et al.⁵, em todos os adenomas a invasão também foi unilateral. Na série de Knosp et al.⁷ ocorreu invasão bilateral em três adenomas, todos não-secretores, que geralmente iniciam o crescimento na região mediana da hipófise. Apesar do predomínio unilateral, pode ocorrer invasão bilateral, mesmo em adenomas que se originam predominantemente nas porções laterais da hipófise. Na série atual todos os tumores com invasão bilateral eram secretores de GH, que geralmente inicia seu crescimento lateralmente na glândula.

A maioria dos tumores com invasão do seio cavernoso da casuística eram macroadenomas (83,5%). Comparando-se com os adenomas não invasivos a predominância de macroadenomas foi estatisticamente significativa. Esse dado é semelhante ao encontrado por outros autores^{1,5,7,8}, exceto Scotti et al.⁶, que observaram em sua casuística uma frequência discretamente maior de invasão em microadenomas e não houve diferença entre esse e o grupo de pacientes com adenomas não invasivos. Knosp et al.⁷ observaram também que o tamanho tumoral estava relacionado com o grau de extensão parasselar: quanto maior o tumor, maior o grau de extensão. Selman et al.³² demonstraram histologicamente que a invasividade dural correlacionava-se com o tamanho tumoral, sendo significativamente mais frequente em macroadenomas. Apesar da maior prevalência de invasão nos macroadenomas, a frequência de invasão do seio cavernoso em microadenomas na nossa casuística (16,5%) e na literatura não foi desprezível, mostrando a importância da definição de critérios de imagem para sua detecção precoce.

Os graus de extensão infra-selar e supra-selar (Edal¹⁰⁷) foram discretamente maiores no grupo de adenomas com invasão do seio cavernoso, provavelmente

devido ao predomínio de macroadenomas neste grupo, já que não houve diferença estatisticamente significante entre esse grupo e o de adenomas sem invasão.

A cefaléia, nos pacientes com adenomas, é um sintoma freqüente (47,5% dos nossos pacientes), porém sua etiologia não está bem esclarecida. Arafah et al.¹¹⁶ medindo a pressão intra-selar, observaram que ela estava aumentada em pacientes com adenomas hipofisários que apresentavam cefaléia se comparados àqueles sem cefaléia. Avaliamos a correlação entre cefaléia e invasão dural e não houve diferença significativa entre os pacientes com tumores invasivos e não invasivos com relação à presença de cefaléia. Por isso, achamos que a cefaléia nos pacientes com adenomas hipofisários provavelmente não está associada à invasão dural, mas talvez esteja à distensão da dura-máter causada por aumento da pressão intra-selar.

Fatores relacionados ao prognóstico em adenomas tratados cirurgicamente

Em nossa casuística três fatores estavam associados a mau prognóstico cirúrgico, ou seja, a uma chance maior de que estes pacientes não obtivessem cura com o tratamento cirúrgico. Estes fatores foram: 1. grau de ressecção (parcial); 2. tamanho tumoral (macroadenoma) e; 3. invasão do seio cavernoso.

No entanto, na análise conjunta dos fatores, apenas os dois primeiros fatores apresentaram influência significativa no prognóstico. Quando a ressecção cirúrgica do tumor é parcial certamente este paciente não ficará curado, a menos que por algum motivo o tumor restante apresente uma necrose decorrente, por exemplo, do comprometimento de sua vasculatura após o procedimento cirúrgico, o que seria um evento muito pouco freqüente. A ressecção cirúrgica de macroadenomas e adenomas

hipofisários com invasão do seio cavernoso é mais difícil que a de tumores pequenos e não invasivos, e conseqüentemente a porcentagem de pacientes que apresentam ressecção tumoral parcial nos primeiros é maior. Por isso, podemos dizer que os dois fatores citados acima estão na realidade inter-relacionados com o grau de ressecção, e portanto também ao prognóstico.

6.1 CRITÉRIOS DE IMAGEM: AUSÊNCIA DE INVASÃO DO SEIO CAVERNOSO

Comparando-se os exames de RM com os achados cirúrgicos, 4 achados de imagem foram considerados critérios absolutos de ausência de invasão do seio cavernoso :

1. presença de glândula normal interposta entre o tumor e o seio cavernoso;
2. visibilização do compartimento venoso medial do seio cavernoso;
3. grau 0 de extensão parasselar pela classificação de Knosp-Steiner⁷ e
4. porcentagem de envolvimento carotídeo pelo tumor menor que 25,0%.

A presença de glândula normal interposta e a visibilização do compartimento venoso medial tiveram valor preditivo positivo de 100% em relação à ausência de invasão do seio cavernoso. Cottier et al.⁵ consideraram esses critérios absolutos antes mesmo de compará-los com os achados cirúrgicos. Apesar de 100% específicos, esses critérios apresentam baixas sensibilidades (46,4% e 65,0%, respectivamente); ou seja, apenas cerca de metade dos pacientes que não apresentam invasão do seio cavernoso possuem estes achados.

Avaliando o grau de extensão parasselar pela classificação de Knosp-Steiner⁷ observamos que os seios cavernosos com tumores grau 0 (tumor não ultrapassa a linha intercarotídea medial) apresentavam VPN de 100% para invasão do seio cavernoso, ou seja, nenhum desses seios cavernosos apresentava invasão. No entanto, esse achado também apresentou baixa sensibilidade, pois apenas cerca de 67,0% dos seios cavernosos sem invasão tinham tumores com esse grau de extensão parasselar. Moreau et al.⁸ observaram resultado semelhante em sua série, com

ausência de invasão nos adenomas que não ultrapassavam a linha intercarotídea medial (VPN de 100%). Knosp et al.⁷ também observaram que nenhum dos seios cavernosos grau 0 apresentavam invasão; porém, diferentemente de nossos resultados, em seu trabalho todos os seios cavernosos com tumores grau 1 de extensão parasselar também não apresentavam invasão. Na casuística de Knosp et al.⁷ apenas oito seios cavernosos eram grau 1, enquanto que em nossa casuística esse grau foi observado em 59 seios cavernosos, sendo 18 com invasão. A diferença de resultados entre a casuística apresentada e a de Knosp et al.⁷ é significativa, pois nesta, cerca de 35,0% dos seios cavernosos com invasão eram grau 1. Provavelmente essa diferença entre os resultados deva-se ao tamanho de nossa casuística, que permitiu obter resultados mais corretos com relação à presença de invasão precoce em tumores com pequena extensão parasselar. Cottier et al.⁵ mostraram que entre 21 seios cavernosos com invasão, houve grau 1 de extensão parasselar em apenas um paciente e, portanto, em sua casuística o não cruzamento da linha intercarotídea mediana (grau 1) foi um critério altamente sugestivo de não invasão (VPN de 98,0%). O trabalho de Cottier et al.⁵ mostra que existem exemplos de invasão do seio cavernoso em tumores com pequena extensão parasselar, mas diferentemente da casuística ora apresentada essa ocorrência foi rara. A diferença entre essas casuísticas com relação a esse critério pode também ser consequência da diferença de tamanho da casuística. A casuística atual, com 51 seios cavernosos invadidos, é muito maior que a de Cottier⁵.

O critério mais específico e sensível de ausência de invasão do seio cavernoso foi a porcentagem de envolvimento da artéria carótida interna intracavernosa inferior a 25,0%. Nesse critério o valor preditivo negativo para

invasão foi 100%, e cerca de 83,0% dos seios cavernosos sem invasão apresentavam porcentagem de envolvimento menor que 25,0%. Esse resultado é igual ao encontrado por Cottier et al.⁵ para o mesmo critério.

Os resultados da casuística indicaram como critérios altamente sugestivos de ausência de invasão do seio cavernoso a visibilização do compartimento venoso superior do seio cavernoso (VPN de 92,4% para invasão do seio cavernoso), a visibilização de pelo menos três compartimentos venosos (VPN de 96,0% para invasão do seio cavernoso) e o envolvimento carotídeo intracavernoso inferior a 35,0% (VPN de 92,0% para invasão do seio cavernoso). Cottier et al.⁵ também observaram que a visibilização do compartimento venoso superior era altamente sugestivo de ausência de invasão (VPN de 96,0%). Porém, diferentemente da série atual, Cottier et al.⁵ verificaram que o não cruzamento tumoral da linha intercarotídea lateral, a ausência de assimetria de tamanho e de abaulamento da parede lateral do seio cavernoso também eram altamente indicativos de ausência de invasão (VPN de 95,0%, 93,0% e 91,0%, respectivamente). Na série de Moreau et al.⁸, outros critérios muito sugestivos de ausência de invasão do seio cavernoso foram o não cruzamento do ponto na carótida interna correspondente a 12 horas (VPN de 97,1%), a simetria de tamanho do seio cavernoso (VPN de 92,5%), a ausência de abaulamento da parede lateral (VPN de 90,2%), visibilização de pelo menos dois compartimentos venosos (VPN de 90,2%) e ausência de deslocamento da artéria carótida interna (VPN de 89,2%).

Os critérios menos sugestivos de ausência de invasão (VPN entre 80,0-90,0%) em nossa série foram: ausência de aumento de tamanho do seio cavernoso (VPN de 88,3%), ausência de abaulamento da parede lateral (VPN de 85,0%),

ausência de deslocamento lateral da artéria carótida interna intracavernosa (VPN de 84,0%), grau de extensão parasselar menor ou igual a 1 (VPN de 89,0%) ou 2 (VPN de 85,5%) e visualização do compartimento venoso inferior (VPN de 86,0%) ou lateral (VPN de 84,7%).

6.2 CRITÉRIOS DE IMAGEM: INVASÃO DO SEIO CAVERNOSO

Tamanho do seio cavernoso

A assimetria ou aumento de tamanho do seio cavernoso, apesar de ter sido um sinal muito específico (97,4%) na casuística, apresentou um valor preditivo positivo (88,5%) e uma sensibilidade (60,7%) que foram pouco expressivos. Esses resultados foram semelhantes aos descritos por Cottier et al.⁵

Abaulamento da parede lateral

O abaulamento da parede lateral do seio cavernoso nessa série apresentou alta especificidade (98,7%) e um bom valor preditivo positivo (92,3%). Apesar da baixa sensibilidade (47,0%), esse critério foi muito sugestivo de invasão do seio cavernoso. Cottier et al.⁵, diferentemente dessa série, encontraram um valor preditivo muito baixo (41,0%) para esse critério. Analisando a série de Cottier et al.⁵ observamos que muitos seios cavernosos apresentavam abaulamento da parede lateral sem invasão; isto explica as diferenças de resultados, pois nesse trabalho apenas dois seios cavernosos sem invasão apresentavam esse sinal. Além disto, Cottier et al.⁵ não incluíram na estatística os seios cavernosos com glândula normal interposta e compartimento venoso medial visível, que muito provavelmente não apresentam abaulamento da parede lateral.

Deslocamento lateral da artéria carótida interna intracavernosa

Esse critério apresentou em nossa série baixa sensibilidade (47,0%), especificidade (91,6%) e valor preditivo positivo (64,8%), sendo, portanto, pouco sugestivo de invasão do seio cavernoso. Esse resultado também foi semelhante ao descrito por Cottier et al.⁵ (VPP de 41,0%).

Extensão parasselar (Knosp-Steiner⁷)

O critério das linhas carotídeas para detectar invasão do seio cavernoso também foi testado em nossa casuística. A vantagem desse critério é sua objetividade e fácil determinação. Às vezes, porém, sua determinação é prejudicada quando ocorre deslocamento lateral da carótida pelo tumor, quando a imagem da artéria no corte não é arredondada ou então quando a técnica do exame torna a artéria pouco visível. Nesse estudo, os adenomas com grau 3 ou mais nessa classificação, ou seja, aqueles que cruzaram a linha intercarotídea lateral, eram altamente sugestivos de invasão do seio cavernoso (VPP de 96,1% e especificidade de 99,4%), porém pouco sensíveis (49,0%). O cruzamento das linhas intercarotídea medial (grau 1) e mediana (grau 2), apesar de útil como critério de exclusão (VPN de 100 e 89,0%, respectivamente) não foi um bom critério para prever invasão (VPP de 50,4 e 78,5%, respectivamente). Cottier et al.⁵ obtiveram resultados semelhantes em relação à extensão parasselar, com bom VPP (85,0%) para o cruzamento da linha intercarotídea lateral e baixo valor para o cruzamento das linhas intercarotídeas medial e mediana (VPP de 28,0 e 54,0%, respectivamente). Moreau et al.⁸ também observaram uma boa correlação entre o cruzamento da linha intercarotídea lateral e a

invasão do seio cavernoso (sensibilidade de 84,6% e especificidade de 95,0%). No entanto, na série inicial de Knosp et al.⁷ foram considerados invasivos os tumores com extensão parasselar a partir do grau 2, ou seja, nos adenomas que cruzavam a linha intercarotídea mediana. Essa diferença entre as séries mais recentes e o trabalho de Knosp et al.⁷ ocorreu porque nos estudos mais recentes foram analisados um número maior de pacientes, bem como pacientes com tumores não invasivos. Nessas séries, muitos adenomas com extensão parasselar grau 2 não apresentavam invasão. Apesar de um valor preditivo positivo relativamente baixo, o valor de extensão parasselar grau 2 ou mais apresentou a melhor associação estatística com a variável invasão no teste do qui-quadrado e uma “odds ratio” significativa (29,74).

Compartimentos venosos do seio cavernoso

Esses compartimentos venosos são espaços determinados pela artéria carótida interna no seio cavernoso e a sua visualização nos exames de imagem pode ser alterada pelo crescimento tumoral, seja por compressão ou invasão. Analisando os compartimentos venosos individualmente, a não visualização dos compartimentos venosos, inferior ou lateral, foram os achados mais sugestivos de invasão (VPP de 92,8 e 100%, respectivamente), sendo que a não visualização do compartimento venoso inferior apresentou melhor associação estatística e maior valor de “odds ratio” (73,54). Em conjunto, o comprometimento de três ou mais compartimentos venosos indicava certeza de invasão do seio cavernoso (VPP de 100%). Os dois critérios anteriores, no entanto, apresentavam baixa sensibilidade. A não visualização de 2 ou mais compartimentos venosos foi o critério com maior

associação estatística nesta avaliação conjunta e o segundo maior valor de “odds ratio” (121,66) na regressão logística univariada. Cottier et al.⁵ dividiram o compartimento venoso inferior em sulco venoso carotídeo e compartimento infero-lateral, e observaram que a não visualização do sulco venoso carotídeo foi o melhor sinal de invasão neste critério (VPP de 95,0%). Com relação à não visualização do compartimento venoso lateral, os resultados entre a série atual e a de Cottier et al.⁵ foram diferentes. Em nossa série esse sinal foi um critério absoluto de invasão (VPP de 100%), enquanto que na de Cottier et al.⁵ apresentava baixo valor preditivo (VPP de 62,0%). Essa diferença pode ter ocorrido por diferenças na qualidade dos exames (as imagens do estudo francês foram realizadas em aparelhos de RM de 1T e as de nossa casuística em aparelhos de 1,5T) que pode ter permitido uma melhor visualização desse compartimento em nossa série, ou então por diferenças na interpretação dos exames.

A não visualização de apenas um compartimento venoso, especialmente o medial, tem pouco valor diagnóstico, porque ela não indica necessariamente a presença de invasão do seio cavernoso, isso pode ocorrer por: compressão do adenoma, variação anatômica da artéria carótida interna ou apenas por problemas técnicos do exame.

Porcentagem de envolvimento carotídeo

No crescimento parasselar dos adenomas ocorre inicialmente compressão da parede medial do seio cavernoso. Mais tardiamente, o tumor infiltra a parede medial e invade o seio cavernoso. Progressivamente, a artéria carótida intracavernosa é

envolvida pelo tumor. Quando o envolvimento da artéria carótida interna é completo, com certeza há invasão do seio cavernoso. Esse achado de imagem, que corresponde ao grau 4 de extensão parasselar de Knosp⁷, é um dos critérios absolutos de invasão do seio cavernoso.

O envolvimento total carotídeo (100%) é um sinal muito específico de invasão, porém pouco sensível. Em nossa série a sensibilidade para esse achado foi 13,7% (apenas sete seios cavernosos em 51 com invasão). Na casuística de Knosp et al.⁷, 32,0% dos seios cavernosos invadidos apresentavam envolvimento carotídeo total e na de Cottier et al.⁵ apenas 24,0%.

Nesse estudo foi observado que quando o envolvimento tumoral carotídeo era igual ou maior que 45,0% sempre ocorria invasão do seio cavernoso (VPP de 100%). Inversamente, quando o envolvimento era menor que 25,0% nunca ocorria invasão (VPN de 100%). Destrieux et al.¹⁴ observaram que em 30,0% dos indivíduos normais de sua série a hipófise estava em contato direto com a artéria carótida interna sem interposição do compartimento venoso medial e que este contato não ultrapassava 25,0% do contorno carotídeo. Esse estudo poderia explicar porque em alguns tumores onde ocorre um envolvimento carotídeo menor que 25,0%, não há invasão. Como já descrito acima, essa mesma porcentagem (25,0%) também foi considerada por Cottier et al.⁵ como critério de ausência de invasão.

Moreau et al.⁸ consideraram um envolvimento carotídeo maior que 25,0% como altamente sugestivo de invasão (sensibilidade de 92,3% e especificidade de 85,0%). No entanto, em nosso trabalho e também na série de Cottier et al.⁵, foram observados vários casos com envolvimento maior que 25,0% onde não ocorria

invasão. Na série de Cottier et al ⁵, apenas quando o envolvimento carotídeo era igual ou superior a 67,0% ocorria com certeza invasão (VPP de 100%).

No intervalo entre 25,0 e 45,0% de envolvimento carotídeo, verificamos que a sensibilidade para a detecção da invasão do seio cavernoso diminui progressivamente, enquanto que a especificidade e o VPP aumentam. Nessa faixa, o maior VPP ocorreu quando o envolvimento foi superior a 40,0% (96,7%). Uma porcentagem de envolvimento carotídeo acima de 30,0% foi, nesse critério, o sinal precoce com melhor sensibilidade (92,1%) e especificidade (93,5%). O envolvimento carotídeo acima de 30%, que equivale a um ângulo de envolvimento carotídeo maior que 108°, foi o critério que apresentou maior associação estatística pelo teste de qui-quadrado e também o maior valor de “odds ratio” (170,33) entre todos os sinais de imagem analisados.

Análise multivariada e escore preditivo

Na análise multivariada foram selecionados os critérios que, corrigidos os erros decorrentes da influência recíproca entre as variáveis, eram significativos. Nesta análise apenas três critérios apresentaram significância estatística: 1. a não visualização de 2 ou mais compartimentos venosos; 2. a não visualização do compartimento venoso inferior e; 3. envolvimento carotídeo $\geq 30\%$. Quando todos estes sinais estão presentes a probabilidade de que haja invasão do seio cavernoso é de 98,4%.

Considerando todos os critérios avaliados e a análise estatística dos resultados de nossa casuística, a não visualização do compartimento venoso inferior e o envolvimento carotídeo $\geq 30\%$ são os sinais de imagem mais importantes e úteis para

o diagnóstico pré-operatório da invasão do seio cavernoso por adenomas hipofisários.

Utilizando os três critérios selecionados pela análise multivariada, foi proposto um escore preditivo para facilitar a avaliação da invasão do seio cavernoso nos exames de imagem. O escore variou de 0 a 6, e o peso de cada critério foi definido pela sua importância estatística. A melhor validade diagnóstica para invasão foi definida quando os valores do escore preditivo eram maiores que 2.

7. CONCLUSÕES

1. A cefaléia presente em pacientes com adenomas hipofisários invasivos provavelmente não está relacionada à presença de infiltração dural.
2. O prognóstico de cura pelo tratamento cirúrgico nos pacientes com macroadenomas, adenomas que apresentam invasão do seio cavernoso, e naqueles com ressecção tumoral parcial é pior que nos tumores pequenos e não invasivos.
3. Os adenomas com invasão do seio cavernoso são predominantemente macroadenomas.
4. A presença de glândula hipofisária normal interposta, a visualização do compartimento venoso medial, grau 0 de extensão parasselar (Knosp) e o envolvimento tumoral carotídeo menor que 25,0% são isoladamente critérios absolutos de ausência de invasão do seio cavernoso nos exames de RM.
5. A visualização do compartimento venoso superior e de pelo menos 3 compartimentos venosos quaisquer são achados altamente sugestivos de ausência de invasão do seio cavernoso nos exames de RM.
6. A não visualização de 3 ou mais compartimentos venosos do seio cavernoso e do compartimento venoso lateral, extensão parasselar grau 4 e o envolvimento tumoral carotídeo superior a 45,0% foram na casuística critérios absolutos de invasão do seio cavernoso nos exames de RM.

7. O abaulamento da parede lateral do seio cavernoso, extensão parasselar grau 3, a não visualização do compartimento venoso inferior e um envolvimento tumoral carotídeo superior a 40,0% são achados muito sugestivos de invasão do seio cavernoso nos exames de RM.
8. O envolvimento tumoral carotídeo superior a 30,0%, a não visualização do compartimento venoso inferior ou de 2 ou mais compartimentos venosos quaisquer foram os critérios de imagem mais fidedignos do ponto de vista estatístico para invasão do seio cavernoso.

8. ANEXOS

ANEXO 1 – TABELAS DA CASUÍSTICA

Tabela 15. Dados técnicos dos exames de RM da casuística. Abreviaturas: tempo de repetição (TR), tempo de eco (TE), “field of view” ou campo de visão (FOV) e dados não disponíveis (-).

Paciente N ^o	TR (ms)	TE (ms)	Espessura/corte (mm)	Intervalo/corte (mm)	FOV (cm)	Matriz (pixels)
1	-	-	-	-	-	-
2	366,7	19,0	3,0	-	18,0	192 x 256
3	301,0	20,0	3,0	0,3	20,0	141 x 512
4	301,0	20,0	3,0	0,3	20,0	141 x 512
5	600,0	25,0	3,0	0,3	25,0	205 x 256
6	400,0	14,0	3,0	-	17,3	213 x 256
7	-	-	-	-	-	-
8	308,0	20,0	3,0	-	22,0	-
9	-	-	-	-	-	-
10	450,0	25,0	3,0	-	20,0	192 x 256
11	301,0	20,0	3,0	-	18,0	-
12	500,0	13,0	2,5	-	16,0	160 x 256
13	595,0	25,0	3,0	-	18,0	-
14	500,0	13,0	2,5	-	16,0	160 x 256
15	677,0	20,0	3,0	0,3	15,0	179 x 256
16	400,0	25,0	2,0	-	24,0	179 x 512
17	350,0	18,0	3,0	0,1	20,0	192 x 256
18	600,0	25,0	3,0	0,3	23,0	205 x 256
19	600,0	22,0	3,0	-	17,0	190 x 256
20	580,0	15,0	3,0	-	18,0	168 x 256
21	350,0	12,0	4,0	-	18,0	192 x 256
22	600,0	25,0	3,0	0,3	25,0	256 x 256
23	450,0	15,0	3,0	-	18,0	179 x 256
24	-	-	-	-	-	-
25	366,7	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
26	453,0	25,0	3,0	0,3	18,0	205 x 512
27	500,0	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
28	520,0	15,0	2,0	-	18,0	179 x 256
29	-	-	-	-	-	-
30	366,7	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
31	500,0	16,0	2,5	-	18,0	224 x 256
32	453,0	25,0	3,0	0,3	18,0	205 x 512
33	350,0	12,0	4,0	-	18,0	192 x 256
34	600,0	25,0	3,0	-	20,0	192 x 256
35	350,0	7,7	2,5	0,6	16,0	224 x 256
36	375,0	15,0	3,0	-	-	90 x 180
37	433,0	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
38	433,0	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
39	450,0	20,0	3,0	-	15,0	179 x 256
40	173,0	20,0	3,4	0,3	20,0	115 x 512

continua

Tabela 15 (continuação). Dados técnicos dos exames de RM da casuística.

Paciente Nº	TR (ms)	TE (ms)	Espessura/corte (mm)	Intervalo/corte (mm)	FOV (cm)	Matriz (pixels)
41	-	-	-	-	-	-
42	366,7	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
43	487,0	18,0	3,0	0,3	24,0	179 x 256
44	328,0	13,0	3,0	0,3	20,0	175 x 512
45	600,0	25,0	3,0	-	20,0	192 x 256
46	400,0	15,0	3,0	1,0	18,0	160 x 256
47	400,0	25,0	2,0	-	24,0	192 x 256
48	-	-	-	-	-	-
49	359,0	15,0	3,0	0,3	20,0	178 x 256
50	360,0	30,0	3,0	-	20,0	160 x 192
51	-	-	-	-	-	-
52	604,0	25,0	3,0	0,3	18,0	205 x 512
53	356,0	13,0	3,0	0,3	20,0	175 x 512
54	387,0	13,0	3,5	0,3	22,0	176 x 512
55	375,0	20,0	2,5	-	-	-
56	433,0	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
57	590,0	25,0	2,0	0,2	18,0	205 x 512
58	173,0	20,0	4,0	0,3	22,0	128 x 512
59	500,0	12,0	2,0	-	18,0	160 x 224
60	750,0	25,0	3,0	-	18,0	192 x 256
61	433,3	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
62	366,7	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
63	305,0	20,0	3,0	0,3	19,0	179 x 512
64	366,7	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
65	433,3	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
66	160,0	4,2	2,3	-	18,0	204 x 512
67	300,0	20,0	2,3	0,3	20,0	141 x 512
68	500,0	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
69	300,0	13,0	2,0	1,0	18,0	179 x 256
70	597,0	25,0	3,0	0,3	18,0	205 x 512
71	336,0	15,0	3,0	-	20,0	218 x 256
72	597,0	25,0	3,0	0,3	18,0	205 x 512
73	350,0	12,0	3,0	-	18,0	192 x 256
74	316,7	12,0	3,0	-	18,0	192 x 256
75	428,0	25,0	3,0	0,3	20,0	179 x 512
76	200,0	7,3	1,9	0,9	18,0	179 x 256
77	400,0	23,0	3,0	-	20,0	192 x 256
78	700,0	12,0	3,0	0,9	21,0	186 x 256
79	500,0	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
80	406,0	20,0	3,0	0,3	15,0	179 x 512
81	600,0	20,0	3,0	-	25,0	160 x 224
82	433,3	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
83	400,0	13,0	3,0	0,3	16,0	192 x 256
84	366,7	20,0	3,0	-	20,0	192 x 256
85	366,7	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
86	366,7	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256

continua

Tabela 15 (conclusão). Dados técnicos dos exames de RM da casuística.

Paciente Nº	TR (ms)	TE (ms)	Espessura/corte (mm)	Intervalo/corte (mm)	FOV (cm)	Matriz (pixels)
87	534,0	11,0	3,0	0,3	20,0	175 x 256
88	374,0	20,0	2,5	-	-	-
89	301,0	20,0	3,0	0,3	18,0	218 x 512
90	366,7	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
91	465,0	15,0	3,0	0,3	15,0	176 x 256
92	433,3	23,0	3,0	-	18,0	192 x 256
93	650,0	25,0	3,0	-	20,0	192 x 256
94	358,0	13,0	3,5	0,4	22,0	175 x 256
95	425,0	30,0	3,0	0,3	18,0	256 x 256
96	680,0	15,0	3,0	-	18,0	134 x 256
97	415,0	25,0	3,0	0,3	16,0	179 x 512
98	450,0	14,0	3,0	0,3	20,0	204 x 512
99	366,7	20,0	3,0	-	20,0	192 x 256
100	450,0	30,0	2,0	-	18,0	160 x 224
101	593,0	25,0	3,0	0,3	18,0	205 x 512
102	450,0	12,0	3,0	-	-	-
103	450,0	15,0	3,0	-	18,0	224 x 256

Tabela 16. Casuística: nome, registro hospitalar, sexo, idade, síndrome clínica, dosagens e testes hormonais. Invasão do seio cavernoso (*).
Abreviaturas: registro geral do Hospital Brigadeiro (RG-HB), masculino (M) e feminino (F).

Paciente N ^o .	Nome	RG-HB	Sexo	Idade	Síndrome clínica	Dosagens e testes hormonais relevantes
1*	AQ	-	M	20	Não secretor	-
2*	ARL	1060077E	M	35	Acromegalia	GH 99ng/ml; IGF-I 1374 ng/ml; GTT sem supressão normal
3*	AR	1140683I	M	50	Hipertireoidismo secundário(TSH)	TSH 22,8 nUI/ml; T4livre 5,9 ng/dl; T3 539 ng/dl
4*	BJS	1129147D	F	36	Acromegalia	GH 97 ng/ml; IGF-I 398 ng/ml
5*	CCS	1142172A	M	21	Acromegalia	GH 12,5 ng/ml; IGF-I 942 ng/ml GTT sem supressão normal
6*	CEP	1116856F	M	25	Acromegalia	GH 10,3 ng/ml; IGF-I 998 ng/ml IGF-BP3 7,15mg/l; GTT sem supressão
7*	CRCD	1060994J	F	28	Cushing	ACTH 271 pg/ml; F 25 ug/dl Teste DDAVP resposta +
8*	COB	1118032E	M	15	Gigantismo	GH 40 ng/ml; IGF-I 573 ng/ml GTT resposta paradoxal
9*	CPA	1096226I	M	25	Prolactinoma	PRL 1080 ng/ml
10*	DCF	1058326H	F	21	Cushing	ACTH 200 pg/ml; F 15,2 ug/dl Teste DDAVP resposta +
11*	DAS	1098806C	F	23	Cushing	ACTH 47,3 pg/ml; F 32,4 ug/dl; Fu 985 ug /24hs; Teste DDAVP resposta +
12*	DS	1123589D	M	56	Não secretor	-
13*	EEO	1104659E	M	51	Prolactinoma	PRL 696 ng/ml
14*	ECS	1085398D	F	55	Acromegalia	GH 8,15 ng/ml; IGF-I 1114,5 ng/ml; IGF-BP3 4,1mg/l; GTT resposta paradoxal
15*	EEZ	1131122E	F	31	Acromegalia	GH 4,3 ng/ml; GTT sem supressão
16*	FMG	1116816G	M	19	Prolactinoma	PRL 2516 ng/ml
17*	FJL	1128309K	M	39	Acromegalia	GH 16,2 ng/ml; GTT sem supressão
18*	ILS	1136100J	F	48	Acromegalia	GH 68 ng/ml; IGF-I 351 ng/ml
19*	IAGO	1124949F	F	47	Acromegalia	GH 14,46 ng/ml; GTT resposta paradoxal
20*	JMS	1132460K	F	29	Cushing	ACTH 125 pg/ml; F 45,2 ug/dl; Fu 1650 ug/24hs; Teste DDAVP resposta +
21*	JBLS	1060928E	M	42	Não secretor	-
22*	JL	1141780C	M	47	Acromegalia	GH 112,4 ng/ml; IGF-I 601 ng/ml GTT sem supressão
23*	JVS	1133005B	M	49	Acromegalia	GH 154 ng/ml
24*	KM	1057797H	M	75	Não secretor	-
25*	LAM	1065951K	M	37	Acromegalia	GH 51,9 ng/ml; IGF-I 496 ng/ml GTT sem supressão
26*	LTT	1130886D	F	46	Acromegalia	GH 140 ng/ml; IGF-I 760 ng/ml
27*	MGA	1021232K	M	36	Acromegalia	GH 7 ng/ml

continua

Tabela 16 (continuação). Casuística: nome, registro hospitalar, sexo, idade, síndrome clínica, dosagens e testes hormonais. Invasão do seio cavernoso (*).

Paciente N ^o .	Nome	RG-HB	Sexo	Idade	Síndrome clínica	Dosagens e testes hormonais relevantes
28*	MFF	1120815J	F	19	Cushing	ACTH 180 pg/ml; F 13 ug/dl; Fu 253 ug/24hs ; Teste DDAVP resposta +
29*	MRS	-	F	43	Acromegalia	GH 20 ng/ml
30*	MAM	1073123J	F	53	Cushing	F 21,1 ug/dl; Fu 183 ug/24hs ; Teste DDAVP resposta +
31*	MAO	1119324K	F	38	Acromegalia	GH 209ng/ml;Prl 277 ng/ml;IGF-I 472ng/ml
32*	ATB	1133432B	F	38	Acromegalia	GH 5,7ng/ml; IGF-I 569 ng/ml; IGF-BP3 6,4 mg/l; GTT sem supressão
33*	MC	1022117K	F	29	Acromegalia	GH 64 ng/ml
34*	MGMC	1083855I	F	38	Cushing	ACTH 104 pg/ml; F 24,2 ug/dl; Fu 346 ug/ 24hs; Teste DDAVP resposta +
35*	MGO	1132372J	F	50	Acromegalia	GH 36 ng/ml; IGF-BP3 8,48 mg/l; GTT sem supressão
36*	MJJN	1104626F	F	29	Cushing	ACTH 61,3 pg/ml; F 29,6 ug/dl; Fu 119.7 ug/24hs; Teste DDAVP resposta +
37*	MPC	1047250I	F	13	Cushing	ACTH 38 pg/ml; F 33 ug/dl; Fu 453 ug/ 24hs; Teste DDAVP resposta +
38*	MRSF	1056937A	F	49	Cushing	ACTH 293 pg/ml; F 29,1 ug/dl; Fu 880 ug/ 24hs; Teste DDAVP resposta -
39*	MMP	1028602B	F	49	Acromegalia	GH 129 ng/ml; IGF-I 550 ng/ml
40*	MSB	1122015J	M	36	Acromegalia	GTT sem supressão
41*	NMA	1099287H	M	50	Acromegalia	GH 23,1 ng/ml; IGF-I 1011 ng/ml; IGF-BP3 7,5 mg/l; GTT sem supressão
42*	OSP	1093110D	M	41	Acromegalia	GH 5,1 ng/ml
43*	RSOA	-	F	36	Acromegalia	GH 38,5 ng/ml; IGF-I 557 ng/ml
44*	RG	1110520H	M	24	Cushing	ACTH 252 pg/ml; F 18,9 ug/dl; Fu 237,6 ug/24hs; Teste DDAVP resposta +
45*	RSR	1059505B	M	52	Acromegalia	GH 21,6 ng/ml; GTT resposta paradoxal
46*	RAS	1102504F	M	29	Não secretor	-
47*	TMRG	1012622J	F	49	Acromegalia	GH 29,7 ng/ml; IGF-I 600 ng/ml; IGF-BP3 5,1 mg/l; GTT resposta paradoxal
48*	VJP	1104426C	M	51	Não secretor	-
49	AVO	1130293F	M	30	Cushing	ACTH 106 pg/ml; F 24,5 ug/dl; Fu 645 ug/24hs; Teste DDAVP resposta +
50	MAS	1057198I	M	30	Acromegalia	IGF-I 600 ng/ml; GTT sem supressão

continua

Tabela 16 (continuação). Casuística: nome, registro hospitalar, sexo, idade, síndrome clínica, dosagens e testes hormonais. Invasão do seio cavernoso (*).

Paciente N°.	Nome	RG-HB	Sexo	Idade	Síndrome clínica	Dosagens e testes hormonais relevantes
51	ALS	1097967G	F	21	Cushing	ACTH 117 pg/ml; F 22,5 ug/dl; Fu 891 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
52	AL	1112062D	M	51	Acromegalia	GH 12,3ng/ml ; GTT sem supressão
53	BNS	1099000C	F	42	Acromegalia	GH 40 ng/ml; IGF-I 2687,7 ng/ml; IGF-BP3 9,2 mg/l; GTT resposta paradoxal
54	BCF	1107499H	M	58	Acromegalia	GH 30,1 ng/ml; IGF-I 672 ng/ml; IGF-BP3 3,9 mg/l
55	BF	1104660K	M	39	Acromegalia	GH 16,5 ng/ml; IGF-I 824,9 ng/ml; IGF-BP3 4,3 mg/l; GTT sem supressão
56	BMPR	1084029H	M	37	Acromegalia	GH 11,7 ng/ml; IGF-I 521,5 ng/ml; IGF-BP3 3,2 mg/l; GTT resposta paradoxal
57	CCLS	1080204I	F	20	Não secretor	-
58	CCV	1125917A	M	41	Acromegalia	GH 81 ng/ml; GTT sem supressão
59	CAM	1087543F	F	38	Cushing	ACTH 88,2 pg/ml; F 25,8 ug/dl; Fu 656 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
60	CL	1025693K	M	33	Acromegalia	GH 29 ng/ml; GTT resposta paradoxal
61	CFL	1048787A	F	37	Cushing	ACTH 57 pg/ml; F 22,7 ug/dl; Fu 197 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
62	CGR	1061696D	F	38	Cushing	ACTH 87 pg/ml; F 47 ug/dl
63	ERS	1098054K	F	37	Cushing	ACTH 45,9 pg/ml; F 33,8 ug/dl; Fu 155,4 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
64	EMPA	1059804B	F	54	Cushing	F 13,5 ug/dl
65	EGB	1044207J	F	44	Cushing	F 77,7 ug/dl; Fu 1836 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
66	FRM	1129228E	F	56	Acromegalia	GH 4,2 ng/ml; GTT sem supressão
67	MAS	1142589H	F	17	Cushing	ACTH 149 pg/ml; F 24,8 ug/dl; teste do DDAVP resposta +
68	GSP	1004766H	F	53	Acromegalia	GH 42 ng/ml; GTT sem supressão
69	GMM	1017367B	M	25	Acromegalia	GH 62 ng/ml; IGF-I 406 ng/ml; GTT sem supressão
70	HS	1112427F	F	39	Acromegalia	GH 28,5 ng/ml; IGF-I 1537,4 ng/ml; IGF-BP3 6,1 mg/l; GTT sem supressão
71	ISF	1094716B	F	48	Acromegalia	GH 182,5 ng/ml; IGF-I 457,2 ng/ml; GTT sem supressão
72	IAFA	1118972A	F	40	Não secretor	-
73	JAL	1044064C	M	40	Acromegalia	GH 36 ng/ml; GTT resposta paradoxal

continua

Tabela 16 (continuação). Casuística: nome, registro hospitalar, sexo, idade, síndrome clínica, dosagens e testes hormonais. Invasão do seio cavernoso (*).

Paciente N°.	Nome	RG-HB	Sexo	Idade	Síndrome clínica	Dosagens e testes hormonais relevantes
74	JCS	1055025C	M	37	Acromegalia	GH 81 ng/ml; IGF-I 1185,6 ng/ml; GTT sem supressão
75	JDB	1103536A	M	51	Não secretor	-
76	JRR	1093849B	M	38	Acromegalia	GH 29,8 ng/ml; GTT sem supressão
77	LSFG	1018737A	F	34	Cushing	ACTH 189 pg/ml; F 40 ug/dl
78	LFC	1112139B	F	31	Cushing	ACTH 34 pg/ml; F 40 ug/dl; Fu 513 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
79	LFG	1010967B	F	34	Acromegalia	GH 132 ng/ml; GTT sem supressão
80	MAC	1110832B	F	39	Não secretor	-
81	MMF	1061828D	F	27	Não secretor	-
82	MRB	1056618G	F	24	Cushing	F 29 ug/dl; Fu 4400 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
83	MAS	1108723G	F	26	Acromegalia	GH 25,9 ng/ml; IGF-I 1366,7 ng/ml; IGF-BP3 6 mg/l; GTT sem supressão
84	MCS	1064717H	F	36	Acromegalia	GH 340 ng/ml; IGF-I 587 ng/ml
85	MGL	1064054E	F	23	Cushing	ACTH 121 pg/ml; F 58,5 ug/dl; Fu 708 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
86	MGR	1076494E	F	30	Cushing	ACTH 46,1 pg/ml; F 31,3 ug/dl; teste do DDAVP resposta +
87	MLEB	1096193F	F	40	Não secretor	-
88	MLL	1062995J	F	62	Não secretor	-
89	MPSN	1101227C	F	31	Cushing	ACTH 51,3 pg/ml; F 45,8 ug/dl; Fu 174 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
90	MSP	1068599C	F	37	Cushing	ACTH 98 pg/ml; F 35 ug/dl; Fu 1230 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
91	MCS	1131168I	F	32	Cushing	ACTH 30,1 pg/ml; F 27,4 ug/dl; Fu 193 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
92	MM	1037180J	F	28	Cushing	ACTH 37 pg/ml; F 18,2 ug/dl; Fu 974 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
93	MG	1029973G	F	28	Cushing	F 9,1 ug/dl; Fu 404 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
94	MDS	1077491C	M	39	Cushing	ACTH 105 pg/ml; F 28,5 ug/dl; Fu 668,8 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
95	MGAC	1054585C	M	15	Gigantismo	IGF-I 471,4 ng/ml; GTT sem supressão
96	OAS	1123863D	F	43	Acromegalia	GH 32 ng/ml; IGF-I 891,9 ng/ml; GTT sem supressão
97	RRM	1101572C	M	16	Não secretor	-

continua

Tabela 16 (conclusão). Casuística: nome, registro hospitalar, sexo, idade, síndrome clínica, dosagens e testes hormonais. Invasão do seio cavernoso (*).

Paciente No.	Nome	RG-HB	Sexo	Idade	Síndrome clínica	Dosagens e testes hormonais relevantes
98	RV	1118357D	M	14	Cushing	ACTH 19,2 pg/ml; F 13,6 ug/dl; teste do DDAVP resposta +
99	SLD	1037046I	F	29	Cushing	ACTH 128 pg/ml; F 31 ug/dl; Fu 720 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
100	SPSF	1080396I	F	43	Cushing	ACTH 23,9 pg/ml; F 34,67 ug/dl; teste do DDAVP resposta +
101	VMAS	1115741A	F	25	Cushing	ACTH 85,4 pg/ml; F 25,6 ug/dl; Fu 273 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
102	ZSF	1109612J	F	39	Cushing	ACTH 69,5 pg/ml; F 16,6 ug/dl; Fu 121,5 ug/24hs; teste do DDAVP resposta +
103	RMCS	1137935C	F	21	Acromegalia	GH 76,8 ng/ml; IGF-I 711,3 ng/ml; GTT sem supressão

Tabela 17. Casuística: data da cirurgia, via de acesso, invasão do assoalho dural, grau de ressecção e complicações cirúrgicas. Invasão do seio cavernoso(*). Abreviaturas: Acesso transesfenoidal (TS), acesso transcraniano (TC), presente (+) e ausente (-).

Paciente Nº	Data/cirurgia	Via de acesso	Invasão do assoalho dural	Grau de ressecção	Complicações cirúrgicas
1*	2001	TS	-	Parcial	-
2*	05/03/1997	TS	+	Parcial	Trombose de seio cavernoso à E
3*	18/07/2002	TS	-	Parcial	-
4*	30/01/2002	TS	-	Total	Fístula liquórica
5*	14/08/2002	TS	-	Parcial	-
6*	01/11/2000	TS	-	Parcial	-
7*	17/04/1997	TS	+	Total	-
8*	02/05/2001	TS	+	Parcial	-
9*	30/06/1999	TS	-	Parcial	-
10*	30/10/1996	TS	+	Parcial	-
11*	17/02/2000	TS	+	Total	-
12*	11/04/2001	TS	-	Parcial	-
13*	31/03/2000	TS	-	Parcial	-
14*	21/01/1999	TS	-	Parcial	-
15*	07/1996	TS	-	Parcial	-
16*	11/07/2000	TC	-	Parcial	Diabetes insipidus transitório
17*	04/10/2001	TS	-	Total	-
18*	21/03/2002	TC	-	Parcial	Diabetes insipidus transitório
19*	09/05/2001	TS	-	Total	Diabetes insipidus definitivo
20*	22/11/2001	TS	-	Total	-
21*	30/04/1997	TS	+	Parcial	-
22*	31/07/2002	TS	-	Parcial	Lesão de artéria carótida interna
23*	28/11/2001	TS	-	Parcial	Fístula liquórica
24*	23/10/1996	TS	-	Parcial	Óbito por infarto do miocárdio
25*	29/10/1997	TS	-	Parcial	-
26*	07/06/2001	TS	-	Parcial	-
27*	05/1993	TS	-	Total	-
28*	14/03/2001	TS	-	Total	-
29*	24/05/2002	TS	-	Parcial	-
30*	01/04/1998	TS	-	Total	Lesão do VI nervo à D
31*	07/02/2001	TS	-	Total	-
32*	31/05/2001	TC	-	Parcial	-
33*	09/04/1992	TS	-	Parcial	-
34*	03/12/1998	TS	-	Total	-
35*	21/11/2001	TS	+	Parcial	-
36*	16/02/2000	TS	-	Parcial	Fístula liquórica
37*	29/05/1996	TS	+	Total	-
38*	21/05/1998	TS	-	Parcial	Fístula liquórica
39*	15/12/1994	TS	-	Parcial	-
40*	26/04/2001	TS	-	Parcial	Fístula liquórica

continua

Tabela 17 (continuação). Casuística: data da cirurgia, via de acesso, invasão do assoalho dural, grau de ressecção e complicações cirúrgicas. Invasão do seio cavernoso(*).

Paciente Nº	Data/cirurgia	Via de acesso	Invasão do assoalho dural	Grado de ressecção	Complicações cirúrgicas
41*	01/12/1999	TS	-	Parcial	-
42*	12/04/2001	TS	-	Parcial	Trombose de seio cavernoso à E
43*	13/09/2001	TS	-	Parcial	-
44*	14/06/2000	TS	-	Total	-
45*	20/02/1997	TS	+	Parcial	-
46*	14/10/1999	TC	-	Parcial	Lesão do III, IV e VI nervos à E
47*	10/02/2000	TS	-	Parcial	-
48*	10/02/2000	TS	-	Parcial	Fístula liquórica
49	03/10/2001	TS	-	Total	-
50	18/09/1996	TS	+	Total	-
51	21/12/1998	TS	-	Parcial	Fístula liquórica
52	03/08/2000	TS	+	Total	-
53	19/10/2000	TS	-	Total	-
54	29/03/2000	TS	-	Total	-
55	19/01/2000	TS	-	Total	-
56	14/04/1999	TS	+	Total	-
57	06/08/1998	TS	-	Total	-
58	04/07/2001	TS	+	Parcial	-
59	27/01/1999	TS	-	Total	-
60	04/07/1990	TS	-	Parcial	-
61	22/05/1996	TS	-	Total	-
62	15/05/1997	TS	-	Total	Diabetes insipidus transitório
63	31/05/2000	TS	-	Total	-
64	20/02/1997	TS	-	Total	-
65	11/09/1996	TS	-	Total	-
66	2001	TS	-	Total	-
67	28/08/2002	TS	-	Total	-
68	24/11/1993	TS	-	Total	-
69	23/02/1995	TS	-	Parcial	-
70	18/10/2000	TS	+	Total	-
71	11/12/1999	TS	-	Parcial	Fístula liquórica
72	07/02/2001	TS	-	Total	Fístula liquórica
73	13/01/1993	TS	-	Total	-
74	24/07/1996	TS	+	Total	-
75	15/12/1999	TS	+	Parcial	-
76	16/06/1999	TS	-	Total	-
77	29/06/1994	TS	-	Total	-
78	09/08/2000	TS	-	Total	-
79	1993	TS	-	Total	Fístula liquórica
80	28/06/2000	TS	-	Total	-

continua

Tabela 17 (conclusão). Casuística: data da cirurgia, via de acesso, invasão do assoalho dural, grau de ressecção e complicações cirúrgicas. Invasão do seio cavernoso(*).

Paciente Nº	Data/cirurgia	Via de acesso	Invasão do assoalho dural	Grado de ressecção	Complicações cirúrgicas
81	22/05/1997	TS	-	Total	-
82	21/08/1996	TS	-	Total	-
83	06/09/2000	TS	-	Total	-
84	24/09/1997	TS	+	Total	-
85	19/10/2000	TS	-	Total	-
86	28/05/1998	TS	-	Total	-
87	23/06/1999	TS	-	Total	-
88	10/07/1997	TS	-	Total	-
89	29/03/2000	TS	-	Total	-
90	22/10/1998	TS	+	Parcial	Diabetes insipidus transitório
91	03/10/2001	TS	-	Total	-
92	06/09/1995	TS	-	Total	-
93	01/06/1995	TS	-	Total	-
94	10/11/1999	TS	-	Total	Fístula liquórica
95	31/07/1996	TS	+	Parcial	-
96	04/04/2001	TS	-	Total	-
97	10/1999	TS	-	Total	-
98	07/1993	TS	-	Total	-
99	05/01/1993	TS	-	Total	-
100	13/08/1998	TS	+	Total	Fístula liquórica
101	10/01/2001	TS	-	Total	-
102	24/05/2000	TS	-	Total	-
103	11/04/2002	TS	+	Total	Fístula liquórica

Tabela 18. Casuística: Anátomo-patológico, resultado cirúrgico e tratamento adjuvante. Invasão do seio cavernoso (*). Abreviaturas: imuno-histoquímica (IMH), radioterapia (RDT), radiocirurgia (RDC) e dados não disponíveis (ND).

Paciente N ^o	Anátomo-patológico	Resultado	Tratamento adjuvante
1*	Adenoma, IMH – para todos	Sem cura	RDC
2*	Adenoma, IMH GH + (>50%) e PRL + (10-50%)	Sem cura	RDT + análogo da somatostatina
3*	Adenoma, IMH + para TSH, LH e FSH	Sem cura	RDC + bromocriptina
4*	Adenoma, IMH – para todos	Cura	-
5*	Adenoma, IMH GH +	Sem cura	RDC
6*	Adenoma, IMH - para todos	Sem cura	RDC+análogo da somatostatina
7*	Adenoma, IMH ACTH + (>50%)	ND	ND
8*	Adenoma, IMH + para GH e PRL	Sem cura	RDT + bromocriptina
9*	Adenoma, IMH PRL +	Sem cura	RDC
10*	Adenoma, IMH ACTH + (>50%)	Sem cura	RDT + cetoconazol
11*	Adenoma, IMH ACTH +	Cura	-
12*	Adenoma, IMH - para todos	Sem cura	RDC
13*	Adenoma, IMH PRL +	Sem cura	RDC + cabergolide
14*	Adenoma, IMH + para GH e PRL	Sem cura	RDT
15*	Adenoma cromóforo, sem IMH	Sem cura	RDC
16*	Adenoma, IMH PRL +	Sem cura	Bromocriptina
17*	Adenoma, IMH GH +	Cura	-
18*	Adenoma, IMH GH +	Sem cura	análogo da somatostatina
19*	Adenoma, IMH GH +++, PRL ++, TSH +, LH + e FSH +	Sem cura	RDC
20*	Adenoma, IMH TSH + focal	Cura	-
21*	Adenoma, IMH - para todos	Sem cura	RDT
22*	Adenoma, IMH GH +++, LH + e ACTH +	Sem cura	RDT + análogo da somatostatina
23*	Adenoma, IMH GH +	Sem cura	RDC+análogo da somatostatina
24*	Adenoma, IMH + para LH (90%) e TSH (10%)	Óbito	-
25*	Adenoma, IMH - para todos	Sem cura	RDT+ análogo da somatostatina
26*	Adenoma, IMH TSH + focal	Sem cura	análogo da somatostatina
27*	Material insuficiente	Sem cura	RDT
28*	Adenoma, IMH ACTH +	Cura	-
29*	Adenoma, IMH GH +	Cura	-
30*	Adenoma, IMH ACTH +	ND	ND
31*	Adenoma, IMH + para GH e PRL	Cura	-
32*	Adenoma eosinófilo sem IMH	Sem cura	RDC+ análogo da somatostatina
33*	Adenoma, IMH + para GH e PRL	Sem cura	RDT
34*	Adenoma, IMH ACTH +	ND	ND
35*	Adenoma, IMH - para todos	Sem cura	RDT+ análogo da somatostatina
36*	Adenoma, IMH - para todos	Sem cura	RDT + cetoconazol
37*	Adenoma, IMH ACTH + (>50%)	Sem cura	RDC
38*	Adenoma, IMH ACTH +	Sem cura	RDT + cetoconazol

continua

Tabela 18 (continuação). Casuística: Anátomo-patológico, resultado cirúrgico e tratamento adjuvante. Invasão do seio cavernoso (*).

Paciente Nº	Anátomo-patológico	Resultado	Tratamento adjuvante
39*	Adenoma, IMH GH +	Sem cura	RDT
40*	Adenoma, IMH GH +	Sem cura	RDC + bromocriptina
41*	Adenoma, IMH + para GH e PRL	Sem cura	RDC
42*	Adenoma, IMH - para todos	Sem cura	RDC+ análogo da somatostatina
43*	Adenoma, IMH GH +	Sem cura	RDC+ análogo da somatostatina
44*	Adenoma, IMH ACTH +	Sem cura	RDC
45*	Adenoma, IMH + para GH e PRL	Sem cura	RDT
46*	Adenoma sem IMH	Sem cura	RDC
47*	Adenoma, IMH GH +	Sem cura	análogo da somatostatina
48*	Adenoma, IMH FSH +	Sem cura	RDT
49	Adenoma, IMH ACTH +	Cura	-
50	Adenoma, IMH GH + (50-90%), PRL + (10-50%) e TSH + (1%)	Cura	-
51	Adenoma eosinófilo sem IMH	Sem cura	RDT + adrenalectomia
52	Adenoma, IMH GH +	Cura	-
53	Adenoma, IMH GH +++++, TSH +++, LH +++, FSH +	Cura	-
54	Adenoma, IMH + para GH e PRL	Cura	-
55	Adenoma, IMH GH +	Sem cura	RDT+ análogo da somatostatina
56	Adenoma, IMH + para GH, ACTH, PRL, FSH, LH	Sem cura	RDT
57	Adenoma, IMH - para todos	Sem cura	RDC
58	Adenoma, IMH GH +++, TSH ++, PRL +	Sem cura	RDT+ análogo da somatostatina
59	Adenoma, IMH ACTH +	Sem cura	RDC + cetoconazol
60	Adenoma, IMH GH +	Sem cura	RDT
61	Adenoma, IMH ACTH +	Cura	-
62	Adenoma, IMH ACTH + (50%)	Sem cura	RDT + cetoconazol
63	Adenoma, IMH ACTH +	Cura	-
64	Adenoma sem IMH	Cura	-
65	Adenoma, IMH - para todos	Sem cura	-
66	Adenoma, IMH + para GH, TSH, LH	Cura	-
67	Adenoma, IMH ACTH +	Cura	-
68	Adenoma, IMH GH + (90%), FSH+, LH +, PRL +	Cura	-
69	Adenoma, IMH GH + (50%), LH + (10%) focal	Sem cura	RDT + bromocriptina
70	Adenoma, IMH GH +++, PRL ++, TSH +	Sem cura	RDT
71	Adenoma, IMH + para GH e PRL	Sem cura	análogo da somatostatina
72	Adenoma, IMH - para todos	Sem cura	RDT
73	Adenoma, IMH GH + e PRL + (raras)	Cura	-
74	Adenoma, GH + (80-90%) e PRL + (80-90%)	ND	ND

continua

Tabela 18 (conclusão). Casuística: Anátomo-patológico, resultado cirúrgico e tratamento adjuvante. Invasão do seio cavernoso (*).

Paciente Nº	Anátomo-patológico	Resultado	Tratamento adjuvante
75	Adenoma, IMH - para todos	Sem cura	-
76	Adenoma, IMH - para todos	Cura	-
77	Adenoma, IMH ACTH + (50%)	Cura	-
78	Adenoma, IMH ACTH +	Sem cura	RDC + cetoconazol
79	Adenoma, IMH + para GH e PRL	Cura	-
80	Adenoma, IMH - para todos	Sem cura	-
81	Adenoma, IMH ACTH + (>50%)	Cura	-
82	Adenoma sem IMH	Sem cura	Cetoconazol
83	Adenoma, IMH LH e TSH +, FSH e ACTH + focal	Cura	-
84	Adenoma, IMH + para GH, PRL, TSH	Sem cura	RDT+ análogo da somatostatina
85	Material insuficiente	Cura	-
86	Adenoma, IMH ACTH +	Cura	-
87	Adenoma, IMH ACTH +	Cura	-
88	Adenoma sem IMH	Cura	-
89	Adenoma, IMH ACTH +	Cura	-
90	Adenoma, IMH ACTH +	Sem cura	RDT + cetoconazol
91	Adenoma, IMH ACTH +	Cura	-
92	Adenoma, IMH ACTH + (>50%)	Cura	-
93	Adenoma, IMH ACTH + (>50%), FSH +	Cura	-
94	Adenoma, IMH ACTH +++	Cura	-
95	Adenoma, IMH GH +++, PRL +	Sem cura	RDT+ análogo da somatostatina
96	Adenoma sem IMH	Cura	-
97	Adenoma, IMH PRL e TSH + difuso, FSH + focal	Sem cura	RDT
98	Adenoma, IMH + para GH, ACTH, PRL	Sem cura	RDC + cetoconazol
99	Adenoma, IMH ACTH +	Cura	-
100	Adenoma, IMH ACTH +	Cura	-
101	Adenoma, IMH ACTH +	Cura	-
102	Material insuficiente	Cura	-
103	Adenoma, IMH GH +	Sem cura	RDC

ANEXO 2 – TABELAS DE RESULTADOS

Tabela 19. Resultados: Tamanho tumoral (maior diâmetro) e classificação de Edal¹⁰⁷ para extensão supra-selar e infra-selar. Invasão do seio cavernoso (*).

Paciente Nº	Tamanho tumoral (mm)	Extensão supra-selar	Extensão infra-selar
1*	22,5	1	1
2*	50,0	3	1
3*	30,0	3	1
4*	23,8	3	0
5*	38,5	3	0
6*	27,7	3	0
7*	7,5	0	0
8*	21,1	2	1
9*	19,2	0	1
10*	24,4	1	1
11*	8,7	1	0
12*	42,8	3	0
13*	16,1	1	0
14*	10,0	0	0
15*	29,8	3	1
16*	27,0	3	0
17*	10,0	1	0
18*	42,8	3	1
19*	16,7	1	0
20*	5,3	0	0
21*	39,5	3	0
22*	27,5	2	1
23*	17,8	1	0
24*	32,2	3	0
25*	29,6	2	1
26*	26,1	3	0
27*	13,0	0	0
28*	6,5	0	0
29*	31,0	3	0
30*	15,0	0	0
31*	37,0	3	0
32*	21,0	2	0
33*	63,9	4	1
34*	9,6	0	0
35*	13,0	0	0
36*	24,5	3	0
37*	11,5	1	0
38*	14,7	2	0
39*	32,5	1	1
40*	42,6	3	1
41*	41,0	3	0
42*	24,2	0	1

continua

Tabela 19 (continuação). Resultados: Tamanho tumoral (maior diâmetro) e classificação de Edal¹⁰⁷ para extensão supra-selar e infra-selar. Invasão do seio cavernoso (*).

Paciente Nº	Tamanho tumoral (mm)	Extensão supra-selar	Extensão infra-selar
43*	32,4	2	1
44*	8,7	0	0
45*	35,0	1	1
46*	32,0	3	1
47*	13,0	1	0
48*	39,5	3	1
49	7,3	1	0
50	5,0	0	0
51	6,7	1	0
52	40,0	3	1
53	23,5	2	1
54	25,6	3	1
55	16,5	1	0
56	17,7	0	1
57	32,6	3	1
58	41,0	0	1
59	12,0	1	0
60	26,0	3	1
61	9,0	1	0
62	15,6	2	0
63	5,0	0	0
64	7,0	0	0
65	7,0	0	0
66	10,0	1	0
67	8,0	1	0
68	13,0	2	0
69	39,0	3	1
70	23,5	3	0
71	20,0	3	0
72	22,8	3	0
73	18,8	2	0
74	16,7	1	0
75	23,5	1	0
76	14,6	0	0
77	5,0	1	0
78	7,0	0	0
79	24,0	3	0
80	30,5	3	1
81	30,5	3	1
82	7,0	0	0
83	13,7	1	0
84	40,0	3	1
85	10,0	0	0
86	8,0	0	0
87	33,5	3	1
88	19,3	2	1

continua

Tabela 19 (conclusão). Resultados: Tamanho tumoral (maior diâmetro) e classificação de Edal¹⁰⁷ para extensão supra-selar e infra-selar. Invasão do seio cavernoso (*).

Paciente Nº	Tamanho tumoral (mm)	Extensão supra-selar	Extensão infra-selar
89	8,0	0	0
90	5,0	0	0
91	10,0	0	0
92	10,8	1	0
93	8,0	0	0
94	5,0	0	0
95	24,0	0	0
96	17,2	0	1
97	41,1	3	0
98	6,0	0	0
99	15,5	1	0
100	13,5	1	0
101	6,0	0	0
102	7,0	0	0
103	25,0	3	0

Tabela 20. Resultados: Extensão parasselar (classificação de Knosp-Steiner), visibilização do compartimento venoso medial do seio cavernoso (Vis. CVM), glândula hipofisária normal interposta entre tumor e seio cavernoso (Gl. nl.), seio cavernoso (s.c.), aumento de tamanho do seio cavernoso (Au. s.c.), abaulamento da parede lateral do seio cavernoso (Ab. lat.), deslocamento da artéria carótida interna intracavernosa (Des. ACI), compartimentos venosos não visibilizados nos exames de RM (CV não visibilizados), porcentagem de envolvimento da artéria carótida interna pelo tumor (% ACI), direito (D), esquerdo (E), medial (M), superior (S), inferior (I), lateral (L), sim ou presente (+), não ou nenhum ou ausente (-), invasão do seio cavernoso (*).

Paciente N ^o	Lado s.c.	Knosp-Steiner	Vis. CVM	Gl. nl.	Au. s.c.	Ab. lat.	Des. ACI	CV não visibilizados	% ACI
1	D*	4	-	-	+	+	+	M/S/L/I	100,0
1	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
2	D	2	-	-	-	-	-	M	33,75
2	E*	4	-	-	+	+	-	M/S/L/I	100,0
3	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
3	E*	3	-	-	+	+	+	M/S/L/I	64,5
4	D*	1	-	-	-	-	-	M/S	27,0
4	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
5	D*	4	-	-	+	+	+	M/S/L/I	100,0
5	E*	3	-	-	+	+	+	M/S/L/I	73,0
6	D*	3	-	-	+	+	+	M/S/L	70,5
6	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
7	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
7	E*	1	-	-	-	-	-	M/S	36,5
8	D	2	+	+	-	-	-	I	21,6
8	E*	3	-	-	+	+	-	M/S/I	77,7
9	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
9	E*	3	-	-	+	-	+	M/S/I	92,2
10	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
10	E*	3	-	-	+	+	-	M/S/L	88,5
11	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
11	E*	1	-	-	-	-	-	M	39,4
12	D*	3	-	-	+	+	-	M/S/L	46,8
12	E	1	-	-	-	-	-	M/S	37,3
13	D*	1	-	-	-	-	-	M/S	39,5
13	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
14	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
14	E*	2	-	-	-	-	-	M/S	34,4
15	D*	3	-	-	+	+	+	M/S/L/I	79,0
15	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
16	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
16	E*	4	-	-	+	+	-	M/S/L/I	100,0
17	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
17	E*	1	-	-	-	-	-	M	26,5
18	D	0	-	-	-	-	-	M	22,5
18	E*	3	-	-	+	+	+	M/S/L/I	81,5

continua

Tabela 20 (continuação). Resultados

Paciente N ^o	Lado s.c.	Knosp-Steiner	Vis. CVM	Gl. nl.	Au. s.c.	Ab. lat.	Des. ACI	CV não visibilizados	% ACI
19	D*	1	-	-	-	-	-	M/I	30,8
19	E	0	+	-	-	-	-	-	0,0
20	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
20	E*	1	-	-	-	-	-	M	33,0
21	D*	3	-	-	+	+	-	M/S/L	51,5
21	E	1	-	-	-	-	-	M	22,5
22	D*	3	-	-	+	+	-	M/S/L	72,0
22	E*	3	-	-	+	+	-	M/S/L	84,0
23	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
23	E*	2	-	-	-	-	-	M/S	34,5
24	D*	2	-	-	-	-	-	M/S	39,5
24	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
25	D*	4	-	-	+	+	+	M/S/L/I	100,0
25	E*	2	-	-	+	-	+	M/I	41,6
26	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
26	E*	1	-	-	-	-	-	M/S	30,5
27	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
27	E*	1	-	-	+	-	+	M/S/I	50,8
28	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
28	E*	1	-	-	-	-	-	M	30,7
29	D*	3	-	-	+	+	+	M/S/L/I	81,2
29	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
30	D*	1	-	-	-	-	-	M/I	30,5
30	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
31	D	1	-	-	-	-	-	M	20,0
31	E*	1	-	-	-	-	-	M/S/I	44,0
32	D*	3	-	-	+	+	+	M/S/L	76,5
32	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
33	D*	4	-	-	+	+	+	M/S/L/I	100,0
33	E	1	-	-	-	-	-	M	29,0
34	D*	1	-	-	-	-	-	M	31,0
34	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
35	D*	1	-	-	-	-	-	M/S	30,5
35	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
36	D	1	-	-	-	-	-	M	23,0
36	E*	2	-	-	-	-	+	M/S	38,0
37	D*	1	-	-	-	-	-	M	25,0
37	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
38	D*	1	-	-	+	-	+	M/I	42,0
38	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
39	D*	4	-	-	+	+	+	M/S/L/I	100,0
39	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
40	D*	3	-	-	+	+	+	M/S/L/I	70,5
40	E	1	-	-	-	-	-	M	24,0

continua

Tabela 20 (continuação). Resultados

Paciente N ^o	Lado s.c.	Knosp-Steiner	Vis. CVM	Gl. nl.	Au. s.c.	Ab. lat.	Des. ACI	CV não visibilizados	% ACI
41	D*	2	-	-	-	-	-	M/I	46,7
41	E	1	-	-	-	-	-	M	21,5
42	D	0	-	-	-	-	-	M	0,0
42	E*	1	-	-	+	-	+	M/I	29,9
43	D*	3	-	-	+	+	+	M/S/L	86,4
43	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
44	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
44	E*	2	-	-	-	-	-	M/S	36,8
45	D*	1	-	-	+	-	+	M/S	38,9
45	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
46	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
46	E*	3	-	-	+	+	+	M/S/L/I	78,3
47	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
47	E*	2	-	-	+	-	+	M/S	38,5
48	D*	3	-	-	+	+	+	M/S/L/I	79,5
48	E	1	-	-	-	-	-	M	22,0
49	D	0	+	-	-	-	-	M	12,0
49	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
50	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
50	E	0	+	-	-	-	-	-	0,0
51	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
51	E	0	+	-	-	-	-	-	0,0
52	D	1	-	-	-	-	+	M	31,0
52	E	2	-	-	+	-	+	M/S	27,5
53	D	1	-	-	-	-	-	M	27,5
53	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
54	D	1	-	-	-	-	+	M	19,0
54	E	1	-	-	-	-	+	M	27,0
55	D	1	-	-	-	-	-	M	8,0
55	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
56	D	0	-	-	-	-	-	M	15,0
56	E	0	+	-	-	-	-	-	0,0
57	D	1	-	-	-	-	+	M	26,0
57	E	1	-	-	-	-	+	M	27,5
58	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
58	E	0	+	-	-	-	-	-	0,0
59	D	1	-	-	-	-	-	M	14,0
59	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
60	D	1	-	-	-	-	+	M	17,5
60	E	2	-	-	+	-	+	M/S	43,0
61	D	0	+	-	-	-	-	-	0,0
61	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
62	D	1	-	-	-	-	-	M	20,0
62	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0

continua

Tabela 20 (conclusão). Resultados

Paciente N ^o	Lado s.c.	Knosp-Steiner	Vis. CVM	Gl. nl.	Au. s.c.	Ab. lat.	Des. ACI	CV não visibilizados	% ACI
63	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
63	E	0	-	-	-	-	-	M	15,0
64	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
64	E	0	+	-	-	-	-	-	0,0
65	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
65	E	0	-	-	-	-	-	M	16,0
66	D	1	-	-	-	-	-	M	20,0
66	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
67	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
67	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
68	D	0	-	-	-	-	-	M	12,5
68	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
69	D	0	+	-	-	-	-	-	0,0
69	E	1	+	-	-	-	-	-	0,0
70	D	1	-	-	-	-	-	M	13,5
70	E	0	+	-	-	-	-	-	0,0
71	D	1	-	-	-	-	-	M	20,0
71	E	0	+	-	-	-	-	-	0,0
72	D	1	-	-	-	-	-	M	19,5
72	E	1	+	-	-	-	-	-	0,0
73	D	1	-	-	-	-	-	M	25,0
73	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
74	D	1	-	-	-	-	-	M	29,5
74	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
75	D	2	-	-	-	-	-	M/S	37,5
75	E	1	-	-	-	-	-	M	29,0
76	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
76	E	1	-	-	-	-	+	M/I	25,0
77	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
77	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
78	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
78	E	0	+	-	-	-	-	-	0,0
79	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
79	E	0	+	-	-	-	-	-	0,0
80	D	2	-	-	+	+	+	M/S	36,0
80	E	1	-	-	-	-	-	M	27,5
81	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
81	E	3	-	-	+	+	+	M/S	32,0
82	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
82	E	0	+	-	-	-	-	-	0,0
83	D	1	+	-	-	-	-	-	0,0
83	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
84	D	0	+	-	-	-	-	-	0,0
84	E	1	-	-	-	-	-	M	10,0

continua

Tabela 20 (conclusão). Resultados

Paciente N ^o	Lado s.c.	Knosp-Steiner	Vis. CVM	Gl. nl.	Au. s.c.	Ab. lat.	Des. ACI	CV não visibilizados	% ACI
85	D	0	+	-	-	-	-	-	0,0
85	E	0	+	-	-	-	-	-	0,0
86	D	0	+	-	-	-	-	-	0,0
86	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
87	D	0	+	-	-	-	-	-	0,0
87	E	1	-	-	-	-	-	M	11,0
88	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
88	E	0	-	-	-	-	-	M	16,5
89	D	0	+	-	-	-	-	-	0,0
89	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
90	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
90	E	1	-	-	-	-	-	M	20,5
91	D	0	+	-	-	-	-	-	0,0
91	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
92	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
92	E	1	-	-	-	-	-	M	16,5
93	D	0	+	-	-	-	-	-	0,0
93	E	0	+	+	-	-	-	-	0,0
94	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
94	E	0	+	-	-	-	-	-	0,0
95	D	1	-	-	-	-	-	M	26,3
95	E	1	-	-	-	-	-	M	34,0
96	D	0	+	-	-	-	-	-	0,0
96	E	1	-	-	-	-	-	M	25,0
97	D	1	-	-	-	-	+	M	25,7
97	E	1	-	-	-	-	+	M	28,3
98	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
98	E	0	+	-	-	-	-	-	0,0
99	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
99	E	1	-	-	-	-	-	M	18,8
100	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
100	E	0	-	-	-	-	-	M	11,1
101	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
101	E	0	-	-	-	-	-	M	27,5
102	D	0	+	+	-	-	-	-	0,0
102	E	1	+	-	-	-	-	-	0,0
103	D	2	-	-	-	-	-	M/S	38,2
103	E	2	-	-	-	-	-	M/S	39,2

ANEXO 3

CASUÍSTICA

IMAGEM

Paciente 1, não secretor, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 2, acromegalia, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 3, secretor de TSH, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 4, acromegalia, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 5, acromegalia, invasão bilateral do seio cavernoso.

Paciente 6, acromegalia, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 7, doença de Cushing, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 8, gigantismo, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 9, prolactinoma, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 10, doença de Cushing, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 11, doença de Cushing, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 12, não secretor, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 13, prolactinoma, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 14, acromegalia, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 15, acromegalia, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 16, prolactinoma, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 17, acromegalia, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 18, acromegalia, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 19, acromegalia, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 20, doença de Cushing, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 21, não secretor, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 22, acromegalia, invasão bilateral do seio cavernoso.

Paciente 23, acromegalia, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 24, não secretor, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 25, acromegalia, invasão bilateral do seio cavernoso.

Paciente 26, acromegalia, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 27, acromegalia, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 28, doença de Cushing, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 29, acromegalia, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 30, doença de Cushing,
invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 31, acromegalia, invasão do
seio cavernoso à E.

Paciente 32, acromegalia, invasão do
seio cavernoso à D.

Paciente 33, acromegalia, invasão do
seio cavernoso à D.

Paciente 34, doença de Cushing,
invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 35, acromegalia, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 36, doença de Cushing, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 37, doença de Cushing, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 38, doença de Cushing, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 39, acromegalia, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 40, acromegalia, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 41, acromegalia, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 42, acromegalia, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 43, acromegalia, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 44, doença de Cushing, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 45, acromegalia, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 46, não secretor, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 47, acromegalia, invasão do seio cavernoso à E.

Paciente 48, não secretor, invasão do seio cavernoso à D.

Paciente 49, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 50, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 51, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 52, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 53, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 54, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 55, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 56, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 57, não secretor, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 58, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 59, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 60, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 61, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 62, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 63, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 64, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 65, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 66, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 67, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 68, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 69, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 70, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 71, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 72, não secretor, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 73, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 74, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 75, não secretor, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 76, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 77, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 78, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 79, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 80, não secretor, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 81, não secretor, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 82, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 83, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 84, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 85, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 86, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 87, não secretor, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 88, não secretor, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 89, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 90, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 91, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 92, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 93, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 94, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 95, gigantismo, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 96, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 97, não secretor, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 98, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 99, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 100, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 101, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 102, doença de Cushing, sem invasão do seio cavernoso.

Paciente 103, acromegalia, sem invasão do seio cavernoso.

9. REFERÊNCIAS ¹

¹ De acordo com:

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 da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

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

1. Cukiert A, Andrioli M, Goldman J, Nery M, Salgado L, Knoepfelmacher M, Pimentel F, Liberman B. Cavernous sinus invasion by pituitary macroadenomas: neuroradiological, clinical and surgical correlation. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(1):107-10.
2. Nichols DA, Laws Jr ER, Houser OW, Abboud CF. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative evaluation of pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 1988;22(2):380-5.
3. Lundin P, Bergstrom K. Gd-DTPA-enhanced MR imaging of pituitary macroadenomas. *Acta Radiol*. 1992;33(4):323-32.
4. Daniels DL, Czervionke LF, Bonneville JF, Cattin F, Mark LP, Pech P, Hendrix LE, Smith DF, Haughton VM, Williams AL. MR imaging of the cavernous sinus: value of spin echo end gradient recalled echo images. *Am J Roentgenol*. 1988;151(5):1009-14.
5. Cottier JP, Destrieux C, Brunereau L, Bertrand P, Moreau L, Jan M, Herbertreau D. Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. *Radiology*. 2000;215:463-9.
6. Scotti G, Yu CY, Dillon WP, Norman D, Colombo N, Newton TH, De Groof J, Wilson CB. MR imaging of cavernous sinus involvement by pituitary adenomas. *Am J Roentgenol*. 1988;151(4):799-806.
7. 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(4):610-18.

8. Moreau L, Cottier JP, Bertrand P, Destrieux C, Jan M, Sonier CB, Herbreteau D, Rouleau P. MRI diagnosis of sinus cavernous invasion by pituitary adenomas. *J Radiol*. 1998;79(3):241-6.
9. Roux FX, Obreja C, Moussa R, Devaux B, Nataf F, Turak B, Page P, Meder JF. L'extesion intra-caverneuse des macro-adénomes hypophysaires: infiltration ou invagination ? *Neurochirurgie*. 1998;44(5):344-51.
10. Rhoton Jr AL, Hardy DG, Chambers SM. Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. *Surg Neurol*. 1979;12: 63-104.
11. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg*, 1971;185-217.
12. Renn WH, Rhoton Jr AL. Microsurgical anatomy of the sellar region. *J Neurosurg*. 1975;43:288-98.
13. Janecka IP, Tiedemann K. *Skull base surgery anatomy, biology and technology*. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven; 1997.
14. Destrieux C, Kakou M.K, Velut S, Lefranco T, Jan M. Microanatomy of the hypophyseal fossa boundaries. *J Neurosurg*. 1998;88:743-52.
15. Sekhar LN, Burgess J, Akin O. Anatomical study of the cavernous sinus emphasizing operative approaches and related vascular and neural reconstruction. *Neurosurgery*. 1987;21(6):806-16.
16. Inoue T, Rhoton Jr AL, Theele D, Barry ME. Surgical approaches to the cavernous sinus: a microsurgical study. *Neurosurgery*, 1990;26(6):903-32.
17. Laske DW, Oldfield EH. Assessment of pituitary function. In: Rengachary SS, Wilkins RH. (eds) *Principles of neurosurgery*. Mosby-Wolfe, 1995.

-
18. Jefferson G. Extrasellar extensions of pituitary adenomas. *Proc R Soc Med.* 1940;33:433-58 apud Selman WR. 1986, p. 402.
 19. Asa SL. The pathology of pituitary tumors. Em “Advances in pituitary tumor therapy”. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(1):13-43.
 20. Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws Jr ER, Randall RV. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg.* 1986;65:733-44.
 21. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. Em “Advances in pituitary tumor therapy”. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(1):1-12.
 22. Bates AS, Farrell WE, Bicknell EJ, Mcnicol AM, Talbot AJ, Broome JC, Perrett CW, Thakker RV, Clayton RN. Allelic deletion in pituitary adenomas reflects aggressive biological activity and has potential value as prognostic marker. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:818-24.
 23. Pei L, Melmed S, Scheithauer B, Kovaks K, Benedict WF, Prager D. Frequent loss of heterozygosity at the retinoblastoma susceptibility gene (RB) locus in aggressive pituitary tumours: evidence for a chromosome 13 tumour gene other than RB. *Cancer Res.*, 1995;55:1613-6.
 24. Cryns VL, Alexander JM, Klibanski A, Arnold A. The retinoblastoma gene in human pituitary tumours. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:644-6.
 25. Zhu J, Leon SP, Beggs AH, Busque L, Gilliland DG, Black PM. Human pituitary adenomas show no loss of heterozygosity at the retinoblastoma gene locus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:922-7.
 26. Woloschak M, Roberts JL, Post KD. Loss of heterozygosity at the retinoblastoma locus in human pituitary tumours. *Cancer.* 1994;74:693-6.

-
27. Thapar K, Scheithauer BW, Kovacs K, Pernicone PJ, Laws Jr ER. p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions. *Neurosurgery*. 1996;38(4):765-71.
 28. Karga HJ, Alexander JM, Hedley-Whyte ET. *ras* mutations in human pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;74:914-19.
 29. Pei L, Melmed S, Scheithauer B. H-ras mutations in human pituitary carcinoma metastasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:842-6.
 30. Shimon I, Hinton DR, Weiss MH, Melmed S. Prolactinomas express human heparin-binding secretory transforming gene (hst) protein product: marker of tumour invasiveness. *Clin Endocrinol*. 1998;48:23-9.
 31. Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. Em "Advances in pituitary tumor therapy" *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(1):81-117.
 32. Selman WR, Laws Jr ER, Scheithauer BW, Carpenter SM. The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 1986;64:402-7.
 33. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Stefaneanu L, Horvath E, Pernicone PJ, Murray D, Laws Jr ER. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery*. 1996;38(1):99-107.
 34. Mastronardi L, Guiducci A, Spera C, Puzzilli F, Liberati F, Maira G. Ki-67 labelling index and invasiveness among anterior pituitary adenomas: analysis of 103 cases using the MIB-1 monoclonal antibody. *J Clin Pathol*. 1999;52:107-11.
 35. Zhao D, Tomono Y, Nose T. Expression of p27 and Ki-67 in pituitary adenomas: an investigation of marker of adenoma invasiveness. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141:187-92.

-
36. Ekramullah SM, Saitoh Y, Arita N, Ohnishi T, Hayakawa T. The correlation of Ki-67 staining indices with tumour doubling times in regrowing non-functioning pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138:1449-55.
 37. Losa M, Franzin A, Mangili F, Terreni MR, Barzaghi R, Veglia F, Mortini P, Giovanelli M. Proliferation index of nonfunctioning pituitary adenomas: correlations with clinical characteristics and long-term follow-up results. *Neurosurgery*. 2000; 47(6):1313-9.
 38. Abe T, Sanno N, Osamura YR, Matsumoto K. Proliferative potential in pituitary adenomas: measurement by monoclonal antibody MIB-1. *Acta Neurochir. (Wien)*, 1997;139:613-8.
 39. Yonezawa K, Tamaki N, Kokunai T. Clinical features and growth fractions of pituitary adenomas. *Surg Neurol*. 1997;48:494-500.
 40. Yokoyama S, Hirano H, Moroki K, Goto M, Imamura S, Kuratsu J. Are nonfunctioning pituitary adenomas extending into the cavernous sinus aggressive and/or invasive? *Neurosurgery*. 2001;49(4):857-63.
 41. Hsu DW, Hakim F, Biller BMK, La Monte S, Zervas N, Klibanski A, Hedley-Whyte T. Significance of proliferating cell nuclear antigen index in predicting pituitary adenoma recurrence. *J Neurosurg*. 1993;78:753-61.
 42. Tella Jr OI, Herculano MA, Delcelo R. Adenomas hipofisários: relação entre invasividade e índice proliferativo tumoral. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(4):1055-63.
 43. Mastronardi L, Guiducci A, Buttarò FA, Cristallini EG, Puzzilli F, Maira G. Relationships among DNA index S-phase, and invasive behavior in anterior pituitary adenomas. A cytometric study of 61 cases with Feulgen-positive DNA analysis. *Surg Neurol*. 2001;56:27-32.

-
44. Kawamoto H, Uozumi T, Kawamoto K, Arita K, Yano T, Hirohata T. Type IV collagenase activity and cavernous sinus invasion in human pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138:390-5.
 45. Beaulieu E, Kachra Z, Mousseau N, Delbecchi L, Hardy J, Béliveau R. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in human pituitary tumors. *Neurosurgery*. 1999; 45(6):1432-41.
 46. Pereda MP, Ledda MF, Goldberg V, Chervin A, Carrizo G, Molina H, Muller A, Renner U, Podhajcer O, Arzt E, Stalla GK. High levels of matrix metalloproteinases regulate proliferation and hormone secretion in pituitary cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:263-9.
 47. Turner HE, Esiri MM, Nagy Z, Harris AL, Wass JAH. Role of matrix metalloproteinase 9 in pituitary tumor behavior. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2931-5.
 48. Leriche VK, Asa SL, Ezzat, S. Epidermal growth factor and its receptor (EGF-R) in human pituitary adenomas: EGF-R correlates with tumor aggressiveness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:656-62.
 49. Iuchi T, Saeki N, Osato K, Yamaura A. Proliferation, vascular endothelial growth factor expression and cavernous sinus invasion in growth hormone secreting pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142:1345-51.
 50. Murphy FY, Vesely DL, Jordan RM, Flanigan S.; Kohler, P.O. Giant invasive prolactinomas. *Am J Med*. 1987;83:995-1002.
 51. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws Jr ER, Couldwell WT. The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2001;95:1083-96.

-
52. Vieira Jr JO, Cukiert A. Acessos cirúrgicos à região selar. Em: Cukiert, A.; Liberman, B., ed. *Neuroendocrinologia: clínica e cirúrgica*. São Paulo: Lemos Editorial; 2002. p.451-67. cap.29.
 53. Laws Jr ER, Thapar K. Pituitary surgery. Em “Advances in pituitary tumor therapy”. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(1):119-31.
 54. Laws Jr ER. Transsphenoidal approach to pituitary tumors. In: Schmidek HH, Sweet WH. (eds.) *Operative neurosurgical techniques*. Philadelphia: Saunders; 1995. p.283-92.
 55. Passagia JG, Gay E, Reyt E, Lebeau J, Favre JJ, Chirossel JP. Les voies d’abord inhabituelles des adenomas hypophysaires. *Neurochirurgie*. 1998;44(5):316-26.
 56. Kitano M, Taneda M. Extended transsphenoidal approach with submucosal posterior ethmoidectomy for parasellar tumors. *J Neurosurg*. 2001;94:999-1004.
 57. Al-Mefty O, Smith RR. Surgery of tumors invading the cavernous sinus. *Surg Neurol*. 1988;30:370-81.
 58. Dolenc V. Transcranial epidural approach to pituitary tumors extending beyond the sella. *Neurosurgery*. 1997; 41:542-52.
 59. Eisenberg MB, AL-Mefty O, Demonte F, Burson GT. Benign nonmeningeal tumors of the cavernous sinus. *Neurosurgery*. 1999;44:949-55.
 60. Post KD, Biller BJ, Adelman LS. Selective transsphenoidal adenomectomy in women with galactorrhea-amenorrhea. *JAMA*. 1979;242:158-62.
 61. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. Em “Advances in pituitary tumor therapy” *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(1):143-69.

-
62. Newman CB. Medical therapy for acromegaly. Em “Advances in pituitary tumor therapy” *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(1):171-90.
 63. Sonino N, Boscaro M. Medical therapy for Cushing’s disease. Em “Advances in pituitary tumor therapy”. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(1):211-22.
 64. Shomali ME, Katznelson L. Medical therapy for gonadotroph and thyrotroph tumors. Em “Advances in pituitary tumor therapy”. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(1):223-40.
 65. Breen P, Flickinger JC, Kondziolka D, Martinez AJ. Radiotherapy for nonfunctional pituitary adenoma: analysis of long-term control. *J Neurosurg.* 1998;89:933-8.
 66. Benabou S, Melo SM. Radiocirurgia e radioterapia estereotáxica no tratamento dos tumores hipotálamo-hipofisários. Em: Cukiert, A.; Liberman, B., ed. *Neuroendocrinologia: clínica e cirúrgica.* São Paulo: Lemos Editorial; 2002. p.615-20. cap. 40.
 67. Jackson IMD, Norén G. Role of gamma knife therapy in the management of pituitary tumors. Em “Advances in pituitary tumor therapy”. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(1):133-42.
 68. Nataf F, Merienne L, Devaux B, Turak B, Page P, Roux FX. Place de la radiochirurgie dans le traitement des adenomas hypophysaires. *Neurochirurgie.* 1998;44(5):339-43.
 69. Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. Em “Advances in pituitary tumor therapy” *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(1):45-79.
 70. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. *Radiology.* 1993;187:1-14.

-
71. Colombo N, Berry I, Kucharczyk J, Kucharczyk W, De Groot J, Larson T, Norman D, Newton TH. Posterior pituitary gland: appearance on MR images in normal and pathologic states. *Radiology*. 1987;165:481-5.
 72. Brooks BS, Gammal TE, Allison JD, Hoffman WH. Frequency and variation of the posterior pituitary bright signal on MR images. *AJNR*. 1989;10:943-8.
 73. Mark L, Pech P, Daniels D, Charles C, Williams A, Haughton V. The pituitary fossa: a correlative anatomic and MR study. *Radiology*. 1984;153:453-7.
 74. Fujisawa I, Asato R, Kawata M, Sano Y, Nakao K, Yamada T, Imura H, Naito Y, Hoshino K, Noma S, Nakano Y, Konishi J. Hyperintense signal of the posterior pituitary on T1-weighted MR images: an experimental study. *J Comput Assist Tomogr*. 1989;13(3):371-7.
 75. Kurosawa H, Fujisawa I, Nakano Y, Kimura H, Akagi K, Ikeda K, Uokawa K, Tanaka Y. Posterior lobe of the pituitary gland: correlation between signal intensity on T1-weighted MR images and vasopressin concentration. *Radiology*. 1998;207:79-83.
 76. Daniels DL, Pojunas KW, Kilgore DP, Pech P, Meyer GA, Williams AL, Haughton VM. MR of the diaphragma sellae. *AJNR*. 1986;7:765-9.
 77. Tien RD. Sequence of enhancement of various portions of the pituitary gland on gadolinium-enhanced MR images: correlation with regional blood supply. *AJR*. 1992;158:651-4.
 78. Dietrich RB, Lis LE, Greensite FS, Pitt D. Normal MR appearance of the pituitary gland in the first 2 years of life. *AJNR*. 1995;16:1413-9.
 79. Cox TD, Elster AD. Normal pituitary gland: changes in shape, size, and signal intensity during the 1 st year of life at MR imaging. *Radiology*. 1991;179:721-4.

-
80. Suzuki M, Takashima T, Kadoya M, Konishi H, Kameyama T, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Tamura S, Yamamoto T, Kawahara K. Height of normal pituitary gland on MR imaging: age and sex differentiation. *J Comput Assist Tomogr.* 1990;14(1):36-9.
 81. Tsunoda A, Okuda O, Sato K. MR height of the pituitary gland as a function of age and sex: especially physiological hypertrophy in adolescence and in climacterium. *AJNR.* 1997;18:551-4.
 82. Wu W, Thuomas KA. Pituitary microadenoma. MR appearance and correlation with CT. *Acta Radiologica.* 1995;36:529-35.
 83. Davis PC, Hoffman Jr JC, Spencer T, Tindall GT, Braun I.F. MR imaging of pituitary adenoma: CT, clinical, and surgical correlation. *AJNR.* 1987;8:107-12.
 84. Buchfelder M, Nistor R, Fahlbusch R, Huk WJ. The accuracy of the CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas in Cushing disease. *AJNR.* 1993;14:1183-90.
 85. Kulkarni MV, Lee KF, Mcardle CB, Yeakley JW, Haar FL. 1.5-T MR imaging of pituitary microadenomas: technical considerations and CT correlation. *AJNR.* 1988; 9:5-11.
 86. Newton DR, Dillon WP, Norman D, Newton TH, Wilson CB. Gd-DTPA-enhanced MR imaging of pituitary adenomas. *AJNR.* 1989;10:949-54.
 87. Peck WW, Dillon WP, Norman D, Newton TH, Wilson CB. High-resolution MR imaging of microadenomas at 1.5 T: experience with Cushing disease. *AJNR.* 1988;9:1085-91.
 88. 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.

-
89. 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.
 90. Stadnik T, Stevenaert A, Beckers A, Luypaert R, Buisseret T, Osteaux M. Pituitary microadenomas: diagnosis with two and three-dimensional MR imaging at 1.5 T before and after injection of gadolinium. *Radiology*. 1990;176(2):419-28.
 91. Yuh WTC, Fisher DJ, Nguyen HD, Tali ET, Gao F, Simonson TM, Schlechte JA. Sequential MR enhancement pattern in normal pituitary gland and in pituitary adenoma. *AJNR*. 1994;15:101-8.
 92. Nakamura T, Schomer W, Bittner RC, Felix R. The value of paramagnetic contrast agent gadolinium-DTPA in the diagnosis of pituitary adenomas. *Neuroradiology*. 1988;30: 481-6.
 93. Bartynski WS, Lin L. Dynamic and conventional spin-echo MR of pituitary microlesions. *AJNR*. 1997;18:965-72.
 94. Tabarin A, Laurent F, Catargi B, Olivier-Puel F, Lescenet R, Berget J, Galli FS, Drouillard J, Roger P, Guerin J. Comparative evaluation of conventional and dynamic magnetic resonance imaging of the pituitary gland for the diagnosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol*. 1998;49:293-300.
 95. Spiller M, Childress SM, Koenig SH, Duffy KR, Valsamis MP, Tenner MS, Kasoff SS. Secretory and nonsecretory pituitary adenomas are distinguishable by 1/T1 magnetic relaxation rates at very low magnetic fields in vitro. *Invest Radiol*. 1997;32(6):320-9.
 96. Saeki N, Iuchi T, Isono S, Eda M, Yamamura A. MRI of growth hormone-secreting pituitary adenomas: factors determining pretreatment hormone levels. *Neuroradiology*. 1999;41:765-71.

-
97. Rand T, Kink E, Sator M, Schneider B, Huber J, Imhof H, Trattnig S. MRI of microadenomas in patients with hyperprolactinaemia. *Neuroradiology*. 1996;38:744-6.
 98. Iuchi T, Saeki N, Tanaka M, Sunami K, Yamaura A. MRI prediction of fibrous pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140:779-86.
 99. Cukiert A, Buratini JA, Sousa A, Machado E, Vieira Jr JO, Goldman J, Liberman B, Silva MER, Nogueira K, Huayllas M. Apoplexia pituitária. Curso “Avanços no diagnóstico e terapêutica das doenças neuroendócrinas.” Serviço de Endocrinologia do Hospital Estadual Brigadeiro, 2001. [Apostila]
 100. Majós C, Coll S, Aguilera C, Acebes JJ, Pons LC. Imaging of giant pituitary adenomas. *Neuroradiology*. 1998; 40:651-5.
 101. Rajaraman V, Schulder M. Postoperative MRI appearance after transsphenoidal pituitary tumor resection. *Surg Neurol*. 1999;52:592-9.
 102. Dina TS, Feaster SH, Laws Jr ER, Davis DO. MR of the pituitary gland postsurgery: serial MR studies following transsphenoidal resection. *AJNR*. 1993;14:763-9.
 103. Yoon PH, Kim DI, Jeon P, Lee SI, Lee SK, Kim SH. Pituitary adenomas: early postoperative MR imaging after transsphenoidal resection. *AJNR*. 2001;22:1097-104.
 104. Steiner E, Knosp E, Herold CJ, Kramer J, Stiglbauer R, Staniszewski K, Imhof H. Pituitary adenomas: findings of postoperative MR imaging. *Radiology*. 1992;185:521-7.
 105. Hald JK, Nakstad PH, Kollevold T, Bakke SJ, Skälpe IO. MR imaging of pituitary macroadenomas before and after transsphenoidal surgery. *Acta Radiologica*. 1992;33:396-9.

-
106. Rodriguez O, Mateos B, La Pedraja R, Villoria R, Hernando JI, Pastor A, Pomposo I, Aurrecoechea J. Postoperative follow-up of pituitary adenomas after trans-sphenoidal resection: MRI and clinical correlation. *Neuroradiology*. 1996;38:747-54.
 107. Edal AL, Skjodt K, Nepper-Rasmussen HJ. SIPAP- A new classification for pituitary adenomas. *Acta Radiol*. 1997;38:30-6.
 108. De Souza B, Brunetti A, Fulham MJ, Brooks RA, Demichele D, Cook P, Nieman L, Doppman JL, Oldfield EH, Di Chiro G. Pituitary microadenomas: a PET study. *Radiology*. 1990;177:39-44.
 109. Bergstrom M, Muhr C, Lundberg PO, Langstrom B. PET as a tool in the clinical evaluation of pituitary adenomas. *J Nucl Med*. 1991;32:610-5.
 110. Ahmadi J, North CM, Segall HD, Zee CS, Weiss MH. Cavernous sinus invasion by pituitary adenomas. *AJNR*. 1985;146:257-62.
 111. Daniels DL, Pech P, Mark L, Pojunas K, Williams AL, Haughton VM. Magnetic resonance imaging of the cavernous sinus. *AJNR*. 1985;6:187-92.
 112. Kawase T, Van Loveren H, Keller JT, Tew JM. Meningial architecture of the cavernous sinus: clinical and surgical implications. *Neurosurgery*. 1996;39(3):527-36.
 113. Dietemann JL, Kehrli P, Maillot C, Diniz R, Reis Jr M, Neugroschl C, Vincclair L. Is there a dural wall between the cavernous sinus and the pituitary fossa? Anatomical and MRI findings. *Neuroradiology*. 1998;40:627-30.
 114. Wagner EH, Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical Epidemiology. The essentials. 3^a Ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 1996. p.215-8.

115. Hosmer Jr DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. Philadelphia: John Wiley & Sons; 1989.
116. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1789-93.

10. APÊNDICES

APÊNDICE 1

VALORES DE REFERÊNCIA DAS DOSAGENS BASAIS HORMONAIS / HOSPITAL BRIGADEIRO (HB) E HOSPITAL DAS CLÍNICAS (HC)

GH (Hormônio do crescimento)

Basal	até 8,6 ng/ml (HB)
Após qualquer teste de estímulo	> 7 ng/ml (HB)
Após qualquer teste de estímulo	> 3 gn/ml (HC)

LH (Hormônio luteinizante)

Homem	1,4 – 7,7 mUI/ml (HB)
Mulher fase folicular	1,6 – 8,3 mUI/ml (HB)
meio do ciclo	15,0 – 62,0 mUI/ml (HB)
fase lútea	até 8,1 mUI/ml (HB)
menopausada	41,0 – 124,0 mUI/ml (HB)

FSH (Hormônio folículo estimulante)

Homem	1,5 – 14,0 mUI/ml (HB)
Mulher fase folicular	3,4 – 10,0 mUI/ml (HB)
meio do ciclo	5,7 – 20,0 mUI/ml (HB)
fase lútea	1,9 – 10,0 mUI/ml (HB)
menopausada	41,0 – 124,0 mUI/ml (HB)

PRL (Prolactina)

Homem	2,5 – 17,0 mUI/ml (HB)
Mulher	3,0 – 20,0 mUI/ml (HB)

TSH (Tireotropina)

0,4 – 4,0 µUI/ml (HB)

ACTH (Adrenocorticotropina)

até 46,0 pg/ml (HB)

Testosterona

Homem.....	270,0 – 1730,0 ng/dl (HB)
Mulher	60,0 – 120,0 ng/ml (HB)

Testosterona livre

Homem	8,69 – 54,69 pg/ml (HC)
Mulher – variação normal	0,29 – 3,18 pg/ml (HC)
fase folicular	0,45 – 3,17 pg/ml (HC)
fase lútea	0,46 - 2,48 pg/ml (HC)

F (Cortisol)

às 8:00 hs	5,0 – 25,0 µg/dl (HB)
às 16:00 hs	2,4 – 13,6 µg/dl (HB)
às 24:00 hs	< 7,5 µg/dl (HB)

Progesterona

Homem.....	até 0,3 ng/ml (HB)
Mulher fase folicular	até 1,5 ng/ml (HB)
meio do ciclo	1,5 – 2,5 ng/ml (HB)
fase lútea	2,3 – 25,0 ng/ml (HB)
menopausada.....	até 0,7 ng/ml (HB)

E2 (Estradiol)

Homem.....	até 56,0 pg/ml (HB)
Mulher fase folicular.....	até 266,0 pg/ml (HB)
meio do ciclo	118,0 – 365,0 pg/ml (HB)
fase lútea	26,0 – 165,0 pg/ml (HB)
menopausada.....	até 30 pg/ml (HB)

DHEAS (Sulfato de deidroepiandrosterona)

Homem.....	80,0 – 560,0 µg/dl (HB)
Mulher	35,0 – 430,0 µg/dl (HB)

DHEA (Deidroepiandrosterona)

Homem	1,4 – 12,5 ng/ml (HC)
Mulher	0,8 – 10,5 ng/ml (HC)

T3 (triiodotironina) 82 – 170 ng/dl (HB)

T4 (tiroxina) 4,5 – 12,5 µg/dl (HB)

T4 livre (tiroxina livre) 0,8 – 1,9 ng/dl (HB)

Anti – TPO (anticorpo antiperoxidase tireoidiana) ... até 35 UI/ml (HB)

Delta 4 (Delta 4 / androstenediona)

Homem	0,53 – 2,61 ng/ml (HC)
Mulher	0,37 – 2,44 ng/ml (HC)

Fu (Cortisol urinário de 24 h)..... 20 – 90 µg/24 hs (HB)

Beta-HCG (gonadotrofina coriônica – fração beta)

Homens e mulheres não grávidas < 5 mil/ml (HB)

IGF-I total / Somatomedina C tabela – ng/ml (HC)

	RN	T1	T2	T3	T4	T5	21-30	31-40	41-50	51-60	>60
Média	124	209	378	566	573	496	339	237	244	222	157

IGF-BP3tabela – mg/l (HC)

	RN	T1	T2	T3	T4	T5	21-30	31-40	41-50	51-60	>60
Média	1,31	2,61	2,95	4,83	3,34	4,33	2,95	2,34	2,46	2,7	2,91

17-OHP (17-alfa-hidroxiprogesterona)

Pré-púbere menor que 1 ano.....	1,06 – 40,41 ng/ml (HC)
Pré-púbere menor que 13 anos.....	0,07 – 1,53 ng/ml (HC)
Homem.....	0,61 – 3,34 ng/ml (HC)
Mulher fase folicular	0,4 – 1,02 ng/ml (HC)
fase lútea	1,26 – 4,28 ng/ml (HC)

Subunidade alfa

Mulher adulta pré-menopausa	80,0 – 604,0 ng/ml
Pós-menopausa.....	340,0 – 4000,0 ng/ml
Homem adulto.....	120,0 – 790,0 ng/ml

APÊNDICE 2

TESTES DINÂMICOS – AVALIAÇÃO HIPOFISÁRIA ANTERIOR

I. Avaliação da secreção de TSH.

a. Teste de estímulo do TSH com TRH.

Finalidades: - avaliar a reserva hipofisária de TSH.

- estabelecer a diferença entre origens secundária (hipofisária) e terciária (hipotalâmica) do hipotireoidismo.
- permitir a confirmação diagnóstica de hipotireoidismo primário subclínico nos casos onde o TSH ultra-sensível é insuficiente para isto.

Procedimento: TSH é dosado nos tempos basais – 30 e 0 minutos, e nos tempos 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos após administração endovenosa de 200 µg de TRH.

Resposta normal: o pico de TSH maior ou igual a 4,0 µUI/ml nos tempos 15 ou 30'.

O TSH pode elevar-se cerca de 10 vezes o valor basal.

Respostas anormais: -resposta elevada e tardia (60-120') pode ser causada por disfunção hipotalâmica.

- resposta abolida sugere hipotireoidismo de causa hipofisária ou supressão tireotrófica (de fonte tireoidiana ou extra-tireoidiana).
- resposta muito elevada e precoce sugere hipotireoidismo primário.

Mecanismo de ação: O TRH estimula diretamente os tireotrofos a secretarem o TSH

Crítica: Indivíduos fazendo uso de altas doses de corticóide, portadores de síndrome de Cushing, acromegálicos, e idosos podem apresentar respostas parcialmente ou mesmo totalmente abolidas.

II. Avaliação da secreção de GH e PRL.

a. Teste provocativo fisiológico.

-Teste do exercício físico

Procedimento: GH é dosado antes e após 20 minutos de exercício físico contínuo.

Resposta normal: GH > 7,0 ng/ml

duvidosa: GH > 3,0 e ≤ 7,0 ng/ml

Crítica: Apenas 50% dos normais respondem ao teste. O teste é contra-indicado em cardiopatias ou em outras condições que não permitam a realização do exercício.

b. Testes provocativos farmacológicos.

-Teste de estímulo com L-dopa.

Procedimento: GH é dosado antes e 60, 90, e 120 minutos após a administração Oral de 10mg/kg de peso (até 500mg) de L-dopa.

Resposta normal: GH > 7,0 ng/ml. Pico em tempo tardio (60' ou mais).

Duvidosa: GH >3,0 e ≤ 7,0 ng/ml.

Mecanismo de ação: estimula a secreção de GH via estímulo da liberação de GHRH.

Crítica: pode ocasionar náuseas ou vômitos. Pode ser feito associado ao teste de exercício físico.

-Teste de estímulo com clonidina.

Procedimento: GH é dosado nos tempos basais -30 e 0 minutos , e nos tempos 30, 60, 90 e 120 minutos após administração oral de clonidina na dose de 0,15 mg/m² de superfície corpórea.

Resposta normal: GH > 7,0 ng/ml. Pico 90'.

Mecanismo de ação: inibidor adrenérgico de ação central que estimula a secreção de GHRH.

Crítica: pode causar hipotensão e sonolência.

-Teste de estímulo com GHRH.

Procedimento: GH é dosado nos tempos basais -30 e 0 minutos, e nos tempos 30, 60, 90 e 120 minutos após administração endovenosa de GHRH na dose de 1 µg/kg de peso.

Resposta normal: GH > 7,0 ng/ml. Pico entre 30 e 60'.

Mecanismo de ação: o fator hipotalâmico liberador de GH estimula a transcrição do RNAm do GH.

Discussão: a resposta ao GHRH tem muita variabilidade, provavelmente devido a variações no tônus somatostinérgico endógeno. A associação do inibidor somatostinérgico piridostigmina (16mg, via oral, no tempo 0') aumenta o valor preditivo do teste.

Crítica: pode ocasionar “flushing” e gosto metálico na boca.

-Teste de tolerância à insulina (ITT) para GH e PRL.

Procedimento: GH, PRL e glicemias são dosadas nos tempos basais -30 e 0 minutos, e nos tempos 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após a administração endovenosa de insulina regular na dose de 0,1 UI/kg de peso.

Podem ser requeridas doses de até 3.0 UI/kg nos pacientes com resistência insulínica. Pacientes suspeitos de hipofunção hipofisária devem receber doses de 0,05/kg de peso.

Resposta normal: GH 7,0 ng/ml. Pico 30'.

PRL aumenta 3 a 10 vezes o valor basal. Pico entre 15 e 30'.

Glicemia ≤ 40 mg/dl valida o teste.

Crítica: Pode provocar desde sintomas hipoglicêmicos desagradáveis até convulsões. É contra-indicado em portadores de cardiopatia isquêmica, epilepsia ou com história prévia de AVC.

-Teste de estímulo de GH com TRH.

Finalidade: Indicado na avaliação e seguimento do indivíduo com hipersecreção autônoma de GH.

Procedimento: GH e TSH são dosados nos tempos basais –30 e 0 minutos, e nos tempos 15, 30, 45, 60 e 90 minutos após a administração endovenosa de 200 µg de TRH.

Resposta normal: não ocorre elevação do GH.

Resposta anômala: ocorre elevação no GH de ao menos 2 vezes o basal.

Discussão: a persistência de uma resposta anômala pode sugerir maior risco de recidiva em pacientes acromegálicos. Esta resposta é, provavelmente, causada por alterações morfo-funcionais dos receptores de superfície das células neoplásicas produtoras de GH, que passam também a responder ao TRH. A resposta anômala, também, pode ocorrer em diabéticos mal controlados, portadores de hipotireoidismo primário e em idosos. Além da resposta do GH este teste também permite a avaliação do compartimento tireotrófico da adenoipófise. A elevação do TSH confirma que o TRH foi injetado.

-Teste de estímulo com TRH para PRL.

Finalidade: avaliação da secreção de prolactina em pacientes com suspeita de patologia selar e/ou supra-selar.

Procedimento: PRL e TSH são dosados nos tempos basais –30 e 0 minutos, e nos tempos 15, 30, 45, 60 e 90 minutos após a administração endovenosa de 200 µg de TRH.

Resposta: aumento da PRL de 3 a 10 vezes o valor basal.

Mecanismo de ação: o TRH reconhecidamente participa no controle regulador da secreção de PRL, e propicia uma intensa liberação da mesma.

Discussão: o teste é inconclusivo para o diagnóstico diferencial das hiperprolactinemias. Além da resposta da PRL este teste também permite a avaliação do compartimento tireotrófico hipofisário. A elevação do TSH confirma que o TRH foi injetado.

c. Testes de supressão de GH.

-Teste de tolerância à glicose (GTT).

Finalidade: diagnóstico da hipersecreção autônoma de GH.

Procedimento: GH é dosado nos tempos basais –30 e 0 minutos, e nos tempos 30, 60, 90, 120 e 180 minutos após administração oral de 75 g de glicose.

Resposta normal: $GH < 2,0$ ng/ml

Resposta no paciente acromegálico: -paradoxal – ocorre aumento do GH (50% do basal).

-ausência de supressão normal (GH não se altera ou diminui para valores $> 1,0$ ng/ml)

-critério de cura $GH < 1,0$ ng/ml.

Mecanismo do teste: a hiperglicemia reduz o GH sérico em pessoas normais podendo, nestes, chegar a valores indetectáveis. Esta queda não é observada em indivíduos que apresentam hipersecreção autônoma do GH.

Crítica: resultados falso-positivos podem ocorrer em alguns diabéticos mal controlados, na doença hepática ou renal, na adolescência e na anorexia nervosa. Respostas falso-negativas (supressão normal) podem ocorrer, raramente, na própria acromegalia. Na avaliação de ambos os casos o valor de IGF-I e o quadro clínico devem ser levados em conta.

-Teste do sandostatin agudo.

Finalidade: avaliar a resposta secretora aguda do GH de indivíduos acromegálicos ou gigantes frente a ação da somatostatina.

Procedimento: GH é dosado nos tempos basais -30 e 0 minutos, e nos tempos 2, 4, 6 e 8 horas após a administração endovenosa de 100 µg de sandostatin.

Resposta: - considera-se boa resposta a queda dos valores de GH para níveis ao redor ou menor que 2,0 ng/ml.

- considera-se má resposta a não queda do GH.

- considera-se resposta inconclusiva a queda parcial do GH.

Mecanismo de ação: análogo da somatostatina que inibe a secreção de GH em indivíduos normais.

d. Teste de supressão de PRL e GH.

-Teste da bromocriptina agudo.

Finalidade: avaliar a resposta secretora de PRL e/ou GH frente a bromocriptina.

Procedimento: GH e PRL são dosados nos tempos basais -30 e 0 minutos, e nos tempos 2, 4, 6 e 8 horas após a administração, oral, de 2,5 mg de bromocriptina.

Resposta desejada: supressão do PRL e GH para valores normais.

Mecanismo de ação: bromocriptina é um potente agonista dopaminérgico e assim diminui a secreção de PRL. Em portadores de gigantismo e/ou acromegalia, esta droga também, embora mais pobremente, diminui a secreção de GH.

Crítica: pode causar hipotensão, obstrução nasal, cefaléia e náuseas.

III. Avaliação da secreção gonadotrófica.

a. Teste de estímulo com GnRH.

Finalidades: -avaliação da reserva hipofisária de LH e FSH.

-estabelecer a diferença entre origens secundária (hipofisária) e terciária (hipotalâmica) do hipogonadismo.

-avaliação do nível de ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal em crianças.

-avaliação do grau de bloqueio produzido pelos análogos de GnRH no eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal.

Procedimento: LH e FSH são dosados nos tempos basais –30 e 0 minutos, e nos tempos 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após a administração endovenosa de 100 µg de GnRH.

Respostas: - pré-puberal – crianças pré-púberes apresentam um incremento maior do FSH em relação ao LH.

-puberal – jovens no fim da puberdade apresentam um incremento maior do LH em relação ao FSH.

-homens adultos – LH aumenta 3 a 10 vezes o basal e FSH aumenta 50% a 2 vezes o basal (Pico 15 a 30').

-mulheres adultas – fase folicular LH aumenta 2 a 7 vezes o basal e o FSH aumenta 1,5 a 2 vezes, fase lútea LH aumenta 4 a 10 vezes o basal e o FSH aumenta 2 a 2,5 vezes (Pico 15 a 30').

-resposta hipotalâmica – elevada e tardia (60 a 120').

-resposta abolida – sugere hipogonadismo de causa hipofisária ou supressão gonadotrófica medicamentosa.

Mecanismo de ação: O GnRH estimula diretamente os gonadotrofos a secretarem LH e FSH.

IV. Avaliação combinada da reserva hormonal da adenoipófise.

a. Teste Combinado - Megateste

Procedimento: GH, PRL, LH, FSH, TSH, F, ACTH e glicemias são dosadas nos tempos basais –30 e 0 minutos, e nos tempos 15, 30, 45, 60, 90 minutos após a administração, 0,1 UI/kg de insulina regular, 200 µg de TRH e 100 µg de GnRH, por via endovenosa. O tempo 120 minutos deve ser colhido quando se suspeita de resposta hipotalâmica. Podem ser requeridas doses de até 3,0 UI/kg de insulina nos pacientes com resistência insulínica. Pacientes suspeitos de hipofunção hipofisária devem receber doses de 0,05UI/kg.

Resposta normal: glicemia $\leq$ 40 mg/dl entre 15 e 30' valida o teste.

GH > 7,0 ng/ml pico 30'.

PRL aumenta 3 a 10 vezes o valor basal. Pico entre 15 e 30'.

F > 18 µg/dl ou incremento de 50% do basal.

TSH $\geq$ 4,0 µUI/ml nos tempos 15 ou 30', pode aumentar cerca de 10 vezes o valor basal.

Homens adultos – LH aumenta 3 a 10 vezes o basal

(Pico 15 a 30') FSH aumenta 50% a 2 vezes o basal

Mulheres adultas – fase folicular LH aumenta 2 a 7 vezes o basal

(Pico 15 a 30') fase folicular FSH aumenta 1,5 a 2 vezes o basal

fase lútea LH aumenta 4 a 10 vezes o basal

fase lútea FSH aumenta 2 a 2,5 vezes o basal

ACTH pico > 150 pg/ml (não padronizado)

Crítica: a hipoglicemia pode provocar desde sintomas desagradáveis até convulsões. O teste é contra-indicado em portadores de cardiopatia isquêmica, epilepsia ou com história prévia de AVC. O TRH pode causar rubor facial e urgência miccional.

V. Avaliação do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal.

a. Ritmo de cortisol + depressão com dexametasona 1 mg

Finalidade: diagnóstico de síndrome de Cushing

Procedimento: colhe-se cortisol às 8, 16 e 24 horas. Administra-se 1mg de dexametasona, via oral, entre as 23 e 24 horas e determina-se a concentração sérica de cortisol às 8:00 horas da manhã seguinte.

Resposta: são considerados fortemente suspeitos de Síndrome de Cushing os casos onde $F > 5 \mu\text{g/dl}$ e há perda do ritmo nictemeral.

Crítica: indivíduos obesos, depressivos, etilistas ou em uso de drogas como fenitoína e fenobarbital podem apresentar resultados falso-positivos.

b. Teste de depressão do cortisol com 2 e 8 mg de dexametasona

Procedimento

Dia 0: Fu de 24 horas (basal)

Dia 1: colher F e ACTH basais, às 8:00 horas -- Administrar dexta 0,5mg, vo 6/6/h

Dia 2: colher Fu de 24 horas ----- Administrar dexta 0,5mg, vo 6/6/h

Dia 3: colher F e ACTH às 8:00 horas ----- Administrar dexta 2 mg, vo 6/6/h

Dia 4: colher Fu de 24 horas ----- Administrar dexta 2 mg, vo 6/6/h

Dia 5: colher F e ACTH às 8:00 horas.

Leitura do teste: resposta normal após 2 dias com 2 mg/dia de dexta -- $F < 5 \mu\text{g/dl}$ e $Fu < 20 \mu\text{g/24h}$

Ausência de resposta confirma o diagnóstico de hipercortisolismo.

Os resultados obtidos após 2 dias com 8mg/dia de dexta permitem distinguir entre origem pituitária e não pituitária do hipercortisolismo.

Nesta condição, queda do Fu para valores abaixo de 50% em relação ao basal ou $F < 5 \mu\text{g/dl}$ apontam origem pituitária. Ausência de queda indica origem não hipofisária

-neoplasia produtora de ACTH ectópico (ACTH basal alto), ou tumor adrenal (ACTH basal baixo).

Crítica: 15% dos tumores produtores de ACTH ectópico deprimem com 8 mg/dia de dexametasona. Alguns pacientes com doença de Cushing só suprimem o F com doses maiores de dexametasona (16, 32 ou 64 mg/dia). Drogas que alteram o metabolismo hepático da dexametasona podem interferir no resultado do exame.

c. Teste do CRH basal

Finalidades: - diagnóstico diferencial entre doença de Cushing e tumor produtor de ACTH ectópico.

- diferenciar entre insuficiência adrenal secundária e terciária.

Procedimento: F e ACTH são dosados nos tempos basais – 30 e 0 minutos, e nos tempos 15, 30, 45, 60, 90 minutos após a administração, endovenosa, de 1 µg/kg de peso de CRH

Resposta: - elevação de F mais que 20% acima do basal e ACTH mais que 35% acima do basal = doença de Cushing.

- ausência de resposta ocorre em tumores produtores de ACTH ectópico, tumores adrenais e insuficiência adrenal secundária.

Mecanismo de ação: o CRH estimula diretamente a secreção corticotrófica.

Crítica: alguns tumores carcinóides produtores de ACTH podem responder ao CRH.

d. Teste do DDAVP basal

Finalidade: diagnóstico diferencial entre doença de Cushing e tumor produtor de ACTH ectópico.

Procedimento: F e ACTH são dosados nos tempos basais –30 e 0 minutos, e nos tempos 15, 30, 45, 60, 90 minutos após a administração, endovenosa, de 10 µg de desmopressina (análogo sintético da arginina-vasopressina)

Resposta: - elevação de F mais que 20% acima do basal e ACTH mais que 35% acima do basal = doença de Cushing.

- ausência de resposta ocorre em tumores produtores de ACTH ectópico, tumores adrenais e insuficiência adrenal secundária.

Crítica: alguns tumores carcinóides produtores de ACTH podem responder ao DDAVP.

e. Teste do DDAVP pós-dexametasona

Finalidades: - diferenciar pacientes com pseudoCushing daqueles com síndrome de Cushing.

- diagnóstico diferencial entre doença de Cushing e tumor produtor de ACTH ectópico.

Procedimento: administrar 2mg de dexta às 23:00 h da noite anterior.

F e ACTH são dosados nos tempos basais –30 e 0 minutos, e nos Tempos 15, 30, 45, 60, 90 minutos após administração, endovenosa, de 10 µg de desmopressina (DDAVP).

Resposta: - elevação de F acima de 2,4 µg/dl após o tempo 15' = doença de Cushing.

- ausência de resposta sem depressão do F e ACTH ocorre em outras causas de síndrome de Cushing (inclusive ACTH ectópico).

- ausência de resposta com depressão do F e ACTH ocorre em pseudoCushing e normais.

Crítica: alguns tumores carcinóides produtores de ACTH podem responder ao DDAVP pós-dexa.

f. Cateterismo bilateral e simultâneo dos seios petrosos

Finalidade: diagnóstico diferencial do hipercortisolismo ACTH dependente quando os métodos de imagem não evidenciaram tumor.

Procedimento: cateteres são inseridos através da veia femoral em ambos os seios petrosos inferiores. Um terceiro acesso venoso é colocado em uma veia periférica. ACTH e F são colhidas dos dois seios petrosos e da periferia antes e após a administração de 10 µg de desmopressina.

Respostas: - gradiente de ACTH centro/periferia > 2 (basal) e >3 após desmopressina indicam doença hipofisária.
- a ausência deste gradiente sugere neoplasia produtora de ACTH ectópico.

Discussão: em mãos experientes a incidência de complicações sérias (por exemplo: AVC) é 0,2%. A incidência de complicações menos sérias (por exemplo: hematoma inguinal, arritmia cardíaca transitória) pode ser maior que 20%.

g. Teste do ACTH agudo

Finalidade: diagnóstico de insuficiência adrenal.

Procedimento: F é dosado após a administração de 250 ou 1 µg de cortrosina endovenosa.

Resposta normal: - teste com 250 µg = $F \geq 18$ µg/dl
- teste com 1 µg = $F \geq 20$ µg/dl

Respostas inferiores = insuficiência adrenal.

Discussão: - na suspeita de insuficiência adrenal secundária (ACTH < 100 pg/ml e F basal entre 3 e 19 µg/dl) o teste com 1 µg mostra-se mais sensível.
- na suspeita de insuficiência adrenal primária (ACTH > 100 pg/ml e f basal entre 3 e 19 µg/dl) o teste com 250 µg deve ser escolhido.