

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS TUMORES DE HIPÓFISE E AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS CIRÚRGICOS NA CIDADE DE JOÃO PESSOA

Maurus Marques de Almeida Holanda¹, Cibelle Ingrid Estevão de Melo^{2*}, Maria Yvone Carlos Formiga de Queiroz³, Thiago Sipriano da Silva², Marcos Alexandre da Franca Pereira⁴.

1. Professor Doutor da Disciplina de Neurologia, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil.

2. Estudantes de Medicina, UFPB. *Correspondência: Cibelle Ingrid Estevão de Melo, Rua Marieta Steimbach Silva, n. 320, ap. 1002B, Bairro Miramar. João Pessoa, PB, Brasil, 58043-320. Email: cibellemelomed@gmail.com

3. Médica pela UFPB.

4. Professor Doutor da Disciplina de Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Realizar estudo sobre tumores de hipófise no estado da Paraíba, abordando pacientes submetidos à ressecção por via transesfenoidal, entre 1993 e 2003. **Métodos:** Estudo epidemiológico, retrospectivo, observacional e transversal do tipo descritivo, baseado em prontuários. **Resultados:** Dos pacientes, 57,6% foram do sexo feminino. A faixa etária mais prevalente foi de 50 a 60 anos. 69,7% dos pacientes procedentes da capital do estado. Os anos de maior realização da cirurgia foram 1999, 2000 e 2001 (54,6%). Quanto ao tamanho, 75,8% de macroadenomas. Dos tumores funcionantes: produtores de prolactina (75%), GH (18,75%) e ACTH (6,05%). A sintomatologia mais associada foi cefaleia (15%) e alterações visuais (15%). Ainda foram encontrados apoplexia hipofisária com paralisia do 3º nervo (12%), acromegalia, amenorreia, diabetes, epistaxe, galactorreia, vertigem e síndrome de Cushing. **Conclusões:** Este estudo é relevante para consolidação do conhecimento epidemiológico, constituindo parâmetro para otimizar serviços na melhor abordagem e maior conhecimento do procedimento cirúrgico.

Palavras-chave: neoplasias hipofisárias, epidemiologia, adenoma, hipófise.

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PITUITARY TUMORS AND EVALUATION OF SURGICAL RESULTS IN JOÃO PESSOA

ABSTRACT

Objective: To perform a study on pituitary tumors in the state of Paraíba-BR, requesting patients who submitted to transsphenoidal resection between 1993 and 2003. **Methods:** Epidemiological study, retrospective, observational and cross-sectional in a descriptive way, based on records. **Results:** 57.6% of the patients were female. The most prevalent age group was 50 to 60 years old. 69.7% of patients coming from the state's capital. The years with more surgeries were 1999, 2000 and 2001 (54.6%). In terms of size, 75.8% macroadenomas. In terms of functioning tumors: producers of prolactin (75%), GH (18.75%) and ACTH (6.05%). The most associated symptomatology were headache (15%) and visual changes (15%). Also there were observed pituitary apoplexy with paralysis of the 3rd nerve (12%), acromegaly,

amenorrhea, diabetes, epistaxis, galactorrhoea, dizziness and Cushing's syndrome. **Conclusions:** This study is relevant to the consolidation of epidemiological knowledge, constituting parameter to optimize services in the best approach and greater knowledge of the surgical procedure.

Keywords: pituitary neoplasia, epidemiology, adenoma, pituitary gland.

INTRODUÇÃO

Os tumores de hipófise constituem 10% a 15% dos tumores intracranianos. É a doença mais prevalente da hipófise, especialmente em pessoas na faixa dos 30 a 40 anos de idade. São classificados quanto ao tamanho, função endócrina, achados clínicos e histologia.

Em relação ao tamanho, é utilizada a classificação proposta por Hardy (1), em 1969, que gradua em microadenomas (menos de 1 cm de diâmetro) e macroadenomas (maiores que 1 cm) (2). Funcionalmente, podem ser secretores (funcionantes), que constituem 75% dos adenomas e interferem na secreção hormonal, e não secretores (não funcionantes), que não apresentam clínica de hipersecreção hormonal.

A etiopatogenia dos tumores de hipófise ainda é pouco conhecida, e tanto hipotálamo como hipófise são indicados como sítio primário da tumorigênese (3). A incidência, segundo Laws, é de 14,7 casos para 100.000 habitantes por ano (4) e a prevalência de incidentalomas de hipófise diagnosticados por Tomografia Computadorizada (TC) varia de 3,7 a 20% (5).

O quadro clínico depende do crescimento tumoral com compressão de estruturas adjacentes à hipófise e da produção hormonal do tumor (6). As principais manifestações clínicas dos adenomas hipofisários não funcionantes (ACNF) são neurológicas, principalmente neuroculares e cefaleia. Manifestações mais raras incluem apoplexia hipofisária, hipertensão intracraniana, diabetes insipidus, síndrome do seio cavernoso e síndrome convulsiva. A taxa de mortalidade nos ACNF é de aproximadamente 2% e a recidiva sintomática, após o tratamento cirúrgico, pode ocorrer em 10% a 20% dos pacientes em 10 anos (7). As neoplasias funcionantes compreendem, em ordem decrescente de frequência, prolactinomas, tumores somatotróficos, tumores adrenocorticotróficos e os raros tumores de gonadotrofinomas e tirotrofinomas. Os adenomas hipofisários podem produzir mais de um hormônio, sendo mais frequente a associação de hormônio de crescimento (GH) e prolactina (PRL) (8). Os prolactinomas representam cerca de 40% de todos os tumores hipofisários e apresentam-se com infertilidade e disfunção gonadal e sexual em ambos

os gêneros. No gênero feminino, são causa de galactorreia e amenorreia. Os macroprolactinomas são diagnosticados mais frequentemente nos homens (9,10). O tratamento é feito com agonistas dopaminérgicos, cirúrgico se existirem alterações visuais (11). A hipersecreção de GH leva a quadro de acromegalia e/ou gigantismo, que podem ocorrer associadas a síndromes familiares de neoplasia endócrina múltipla: MEN 1 e complexo de Carney (12). Cerca de 10 a 15% dos adenomas hipofisários são corticotróficos, e a maior parte hipersecreta ACTH, levando à doença de Cushing, causa frequente de hipercortisolismo.

O diagnóstico proposto depende da clínica: adenomas que se manifestam por alterações visuais ou endócrinas necessitam de investigações neurooftalmológica e endócrina, com dosagens hormonais basais e com testes de estímulo e supressão (13). A avaliação radiológica baseia-se na TC com contraste e principalmente com cortes coronais e no exame de ressonância magnética, sem e com gadolínio (14). Embora de maioria benignos, considerável número é invasivo e o estudo de fatores proliferativos, como o antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA), poderia fornecer seu comportamento biológico (15). A cirurgia transesfenoidal é o procedimento cirúrgico mais utilizado para abordagem da região hipofisária (16), ficando a craniotomia frontal reservada para os casos com grande extensão supraselar (17). Embora segura e eficaz (18), a microcirurgia transnasal da hipófise tem sido associada a complicações em seios nasais, estruturas ósseas e cartilaginosas, e dentes. Complicações nasais predominam em frequência de até 38% (obstrução e crostas) (19). A cirurgia das cavidades nasossinusais com a utilização do endoscópio passou a difundir-se a partir de 1970, posteriormente empregada na cirurgia da base do crânio e nas regiões selar e parasselar (20). Remanescentes tumorais podem permanecer em 30% a 50% dos casos (21). Os efeitos colaterais da cirurgia, incluindo dano à hipófise, diabetes insipidus e complicações locais, ocorrem em 5% a 18% dos pacientes e são determinados pelo tamanho do tumor, grau de invasão tumoral e habilidade do cirurgião (17). A radioterapia adjuvante como forma de prevenção de recidiva deve ser avaliada nos pacientes com relato cirúrgico de ressecção incompleta. Entretanto, tem como desvantagem um longo início de ação e o hipopituitarismo consequente em um grande percentual de pacientes (17,22).

Não existe nenhum estudo epidemiológico sobre os tumores de Hipófise na Paraíba relatando incidência anual, perfil sociodemográfico, prevalência com relação a idade, procedência, abrangência e tipo de tratamento, além de diferenciação entre adenomas funcionantes e não funcionantes. A justificativa para a realização deste

estudo fundamenta-se no fato de que o conhecimento das taxas populacionais constitui um meio de otimizar os serviços para melhor tratar estes pacientes, além de fundamental importância na aquisição de maior conhecimento na área epidemiológica no estado da Paraíba.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo epidemiológico, retrospectivo, observacional e transversal do tipo descritivo. A pesquisa foi desenvolvida com pacientes portadores de tumor de hipófise tratados por cirurgia transesfenoidal no Hospital Unimed e no Hospital de Emergência e Trauma Senador Humberto Lucena, ambos na cidade de João Pessoa (PB).

A amostragem foi por conveniência, com registro em prontuário médico e diagnóstico estabelecido de tumor de hipófise, comprovado por exames de imagem e dosagem de hormônio, tratados por um neurocirurgião que possuía prontuários médicos no banco de dados de seu consultório, no acompanhamento pós-cirúrgico, e comprovados por exame anatomopatológico.

Foram analisadas as variáveis: sexo, idade, naturalidade, procedência, tipo funcional do tumor, classificação de acordo com o hormônio secretado, tratamento realizado e presença de complicações decorrentes do tratamento no período de um mês. A pesquisa teve início em julho de 2012 e término em Julho de 2013. Foi realizada estatística descritiva: frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central (média, moda e mediana) e medidas de dispersão (variância e desvio padrão). Para essa avaliação estatística e epidemiológica da incidência foi utilizado o Programa SPSS 16.0.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, com CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética) 03541212.0.0000.5188. Por se tratar de uma pesquisa documental a partir de registros laboratoriais, a identificação dos constituintes da amostra não foi revelada, o que atende o princípio ético recomendado pela Resolução 466/12 (23).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram selecionados para a pesquisa 45 prontuários cadastrados no ambulatório de retorno após o procedimento transesfenoidal para tumores de hipófise, destes, 12 foram excluídos do estudo por conterem dados incompletos, o que impossibilitava a análise epidemiológica. Dos 33 prontuários analisados, 42,4% dos pacientes eram do

sexo masculino e 57,6% do sexo feminino. A mediana de idade dos pacientes no momento da descoberta foi de 40 anos, apresentando um desvio padrão de 17,9 anos (figura 1). Não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao sexo, estando, os resultados obtidos, de acordo com o estudo de Larsen (24) e de Tella (25). A faixa etária mais acometida foi dos 50 aos 60 anos, concordando com Tella, em que a quarta e a quinta décadas de vida foram mais prevalentes (25).

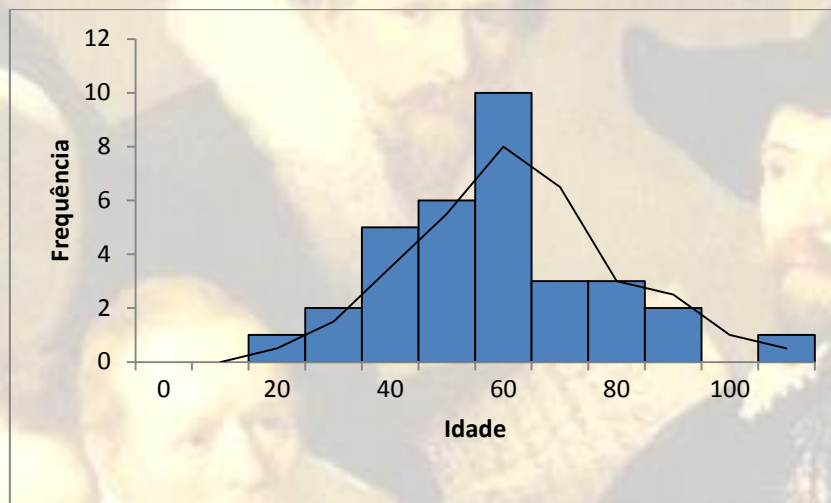


Figura 1. Distribuição das frequências por faixa etária apresentando curva normal para comparação.

Visto que o presente estudo visou traçar um perfil epidemiológico dos pacientes, foi identificado que 69,7% era procedente da cidade de João Pessoa, capital do estado da Paraíba, e o restante de cidades próximas à capital como Guarabira, Lucena e Santa Rita, com apenas 2 pacientes (6%) do interior do estado (Patos e Souza). Isto pode ser explicado pelo atendimento do neurocirurgião em questão na capital, local de mais fácil acesso aos serviços de saúde. Os anos de maior realização da cirurgia foram 1999, 2000 e 2001 (54,6%).

Com relação ao tipo do tumor ressecado, através da via transnasal endoscópica, verificamos que 21,2% dos tumores eram microadenomas, 75,8% macroadenomas e 3% eram craniofaringiomas. A pequena quantidade de pacientes com craniofaringiomas é explicada pela busca da pesquisa ter sido desenvolvida ao redor de termos relacionados a adenomas hipofisários. No nosso estudo, esta relação já era esperada, pois a amostra é representada apenas por pacientes que se submeteram a cirurgia para exérese do tumor, o que acontece principalmente nos macroadenomas por sintomatologia compressiva. A maioria dos pacientes portadores de macroadenoma, 14 dos 25 (56%), era do sexo masculino, concordando com o estudo

de Colao (9) que também relata esta disparidade entre gêneros e tamanho dos tumores, entretanto Ferreira (26) relata não ter encontrado, em seu estudo sobre tumores não funcionantes, correlação do tamanho do tumor em relação ao sexo.

Considerando o quadro clínico relacionado à secreção hormonal, constavam em apenas 16 prontuários (48,4%) informações relativas à elevação das quantidades normais de hormônios. Os outros 17 prontuários (51,5%) foram considerados como tumores não funcionantes.

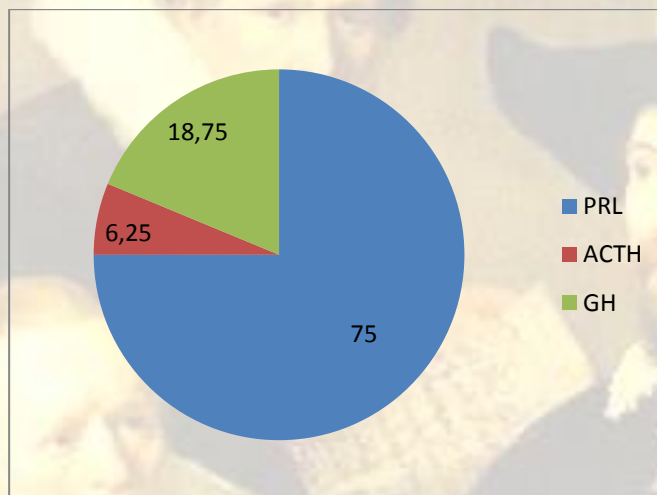


Figura 2. Distribuição de frequências dos tumores funcionantes.

Como verificado em Bronstein (8), os adenomas produtores de prolactina são os mais prevalentes dentre os adenomas hipofisários secretores e também os mais comuns entre os adenomas (> 50%). Não foram encontrados tumores funcionantes produtores de LH no presente estudo (figura 2). Atualmente a cirurgia é indicada nos pacientes que não suportam a medicação, na apoplexia hipofisária, nas fistulas líquóricas causadas pela redução tumoral com tratamento medicamentoso, nos macroadenomas com compressão do quiasma óptico ou nos que preferem o tratamento cirúrgico ao tratamento clínico, mesmo tendo sido diagnosticado com microadenoma.

A tabela 1 expõe a relação de frequências entre o tamanho e o tipo de tumor. Os prolactinomas são os mais frequentes macroadenomas e os tumores mais frequentemente encontrados foram os adenomas não funcionantes. Pode ter ocorrido um viés, pois Ferreira (26) relata que esses adenomas correspondem de 25-30% dos adenomas de hipófise. Isso pode ter acontecido devido às queixas de compressão dos ACNF encaminhadas ao neurocirurgião: perda visual constatada por oftalmologistas e cefaleia. Além disso, alertamos para as síndromes clínicas dos adenomas

funcionantes, que necessitam de atenção dos profissionais endocrinologistas. Casos de achados de ACNF nos exames de imagem também foram constatados.

Tabela 1. Relação entre o tamanho tumoral e o tipo histológico do tumor

Tipo histológico	Macroadenoma	Microadenoma	Total
Não Funcionante	15	2	17
Prolactina	7	5	12
ACTH	1	0	1
GH	3	0	3
Total	26	7	33

A sintomatologia mais frequente foi cefaleia (15%) e alterações visuais (15%), das quais podemos identificar perda visual total e quadrantopsia e a hemianopsia como a mais frequente (tabela 2). Estes achados concordam com Mello (27), em cujo estudo com 87 pacientes com macroadenomas, 87,3% apresentavam alterações visuais, 70% cefaleia e 64% apresentaram alterações visuais associadas à cefaleia, além de outros sintomas como diminuição da libido, queda de cabelo e galactorreia. Outro sintoma comum foi a apoplexia hipofisária com paralisia do 3º nervo, concordando com Verrees (28). A apoplexia hipofisária é uma síndrome associada com adenoma pituitário em sua maioria, e com glândulas saudáveis apenas em casos isolados. A posição do terceiro nervo, paralelo à glândula pituitária na parede lateral do seio cavernoso faz este nervo mais diretamente suscetível à pressão transmitida pela rápida expansão lateral da hemorragia e/ou necrose pituitária.

Tabela 2. Frequência dos sintomas referidos pelos pacientes

Sintoma	Quantidade de pacientes (%)
Acromegalia	1 (3,03)
Amenorreia	2 (6,06)
Cefaleia	5 (15,15)
Diabetes	1 (3,03)
Apoplexia hipofisária com paralisia do 3º nervo	4 (12,12)
Epistaxe	1 (3,03)
Galactorreia	2 (6,06)
Hemianopsia	3 (9,09)
Perda visual	1 (3,03)
Quadrantopsia	1 (3,03)
Vertigem	1 (3,02)
Síndrome de Cushing	2 (6,06)

Pela análise do prontuário verificamos quatro casos de recidiva de tumor após ressecção: um 16 anos após procedimento cirúrgico, outro 10 anos e os outros com tempo decorrido não especificado nos registros. No estudo de Mello (27), embora os autores tenham obtido diminuição da massa tumoral com a cirurgia transesfenoidal, as deficiências hormonais persistiram na maioria dos pacientes e ocorreu necessidade de novas abordagens por recidiva ou persistência do tumor. Observamos um caso de seqüela com perda da visão do olho direito. Com relação às complicações decorrentes do procedimento cirúrgico, Mello e colaboradores (27) afirmam que o tratamento cirúrgico foi correlacionado com várias complicações. As mais frequentes foram distúrbios hidro-eletrolíticos e ácido-base (12%), diabetes insipidus (9%), alterações do campo visual (9%), fístula líquórica (8%) e obstrução nasal (7%). Houve 2 óbitos (3%) durante o período pós-operatório de pacientes com tumores de grandes proporções. Alguns pacientes apresentaram mais de uma complicação.

CONCLUSÕES

Dos pacientes avaliados nesse estudo, 42,4% eram do sexo masculino com mediana de idade de 40 anos ($DP \pm 17,9$), provenientes do município de João Pessoa-PB (69,7%), tendo se submetido ao procedimento cirúrgico principalmente no período entre os anos de 1999 à 2001. Quanto ao tamanho, predominaram os macroadenomas (75,8%). Entre os tumores funcionantes (48,4%), destacaram-se os produtores de prolactina (75%). A sintomatologia mais associada foi cefaleia (15%) e alterações visuais (15%).

O presente estudo foi relevante para a consolidação de dados epidemiológicos relacionados aos tumores de hipófise no estado da Paraíba, podendo constituir um parâmetro para otimizar os serviços com vistas à uma melhor abordagem destes pacientes. Além disso, permitiu difundir conhecimentos sobre o procedimento cirúrgico mais realizado atualmente, com suas possíveis conseqüências. Desta forma, novos estudos devem ser realizados, com outras abordagens metodológicas, para a aquisição de mais variáveis na perspectiva de melhor avaliar o acompanhamento pós-cirúrgico destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin. Neurosurg* 1969;16:185-216.

2. Rowland LP. Merritt Tratado de neurologia. 10a ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
3. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003;112:1603-18.
4. Laws ER. Pituitary tumors: therapeutic considerations: surgical. In Barrow DL, Selman W (eds). *Concepts in neurosurgery. Neuroendocrinology*, Baltimore: Williams & Wilkins: 1992:395-400.
5. Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26(1):233-53.
6. Musolino NRC. Tumores hipofisários: opções terapêuticas atuais e perspectivas futuras de tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47(4): 482-491.
7. Soto-Ares G, Cortet-Rudelli C, Assaker R, Boulinguez A, Dubest C, Dewailly D, Pruvo JP. MRI protocol technique in the optimal therapeutic strategy of non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:179-86.
8. Bronstein MD, Melmed S. Tumorigênese hipofisária. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49(5): 615-625.
9. Colao A. Pituitary tumors: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23: 575-596.
10. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:836-49.
11. Gillam M, Molitch M, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534.
12. Pei L, Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene (PTTG). *Mol Endocrinol* 1997;11:433-41.
13. Couldwell WT, Simard MF, Weiss MH. Management of pituitary adenomas. *Neurosurg Quart* 1994;4:248-274.
14. Greenman Y, Melmed S. Diagnosis and management of nonfunctioning pituitary tumors. *Annu Rev Med* 1996; 47: 95-106.
15. Tella-Jr OI, Herculano MA, Delcelo R. Adenomas hipofisários: relação entre invasividade e índice proliferativo tumoral. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2000; 58(4): 1055-1063.

16. Petry C, Leães CGS, Pereira-Lima JFS, Gerhardt KD, Sant GD, Oliveira MC. Oronasal complications in patients after transsphenoidal hypophyseal surgery. *Braz. j. otorhinolaryngol.* 2009; 75(3): 345-349.
17. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams' textbook of endocrinology. 10th edition. Philadelphia: Saunders; 2003. p.218-219.
18. Kanaan IN. Minimally invasive approach to management of pituitary adenomas. *Minim Invasive Neurosurg.* 2005;48:169-74.
19. Hardy J. Surgery of pituitary gland using the trans-sphenoidal approach. Comparative study of 2 technical methods. *Union Med Can* 1967;96:702-712.
20. Gondim J, Schops M, Tella-Jr OI. Cirurgia endoscópica transnasal da região selar: estudo dos primeiros 100 casos. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2003; 61(3B): 836-841.
21. Colao A, Cerbone G, Cappbianca P, Ferone D, et al. Effect of surgery and radiotherapy on visual and endocrine function in nonfunctioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 1998;21:284-90.
22. Vilar L, Castellar E, Moura E, et al. *Endocrinologia Clínica* 2001;Rio de Janeiro: MEDSI; 69-79.
23. Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução n^o 466, de 12 de dezembro de 2012. Brasília, 2012.
24. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2003.
25. Tella-Jr OI, Herculano MA, Delcello R, Aguiar PH. Adenomas hipofisários produtores de ACTH: Aspectos neurocirúrgicos. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2002; 60(1): 113-118.
26. Ferreira JEA, Mello PA, Magalhães AV, et al. Caracterização clínica e imunoistoquímica dos adenomas clinicamente não-funcionantes. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:1070-1078.
27. Mello PA, Naves LA, Pereira NA, Oliveira EH, Ferreira IC, Araújo-Júnior AS, et al. Caracterização clínica e laboratorial e seguimento pós-cirúrgico de 87 portadores de macroadenomas hipofisários não funcionantes. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2013; 71(5): 307-312.
28. Verrees M, Arafah BM, Selman WR. Pituitary tumor apoplexy: characteristics, treatment, and outcomes. *Neurosurg Focus.* 2004;16(4):E6.

Recebido: maio / 2015

Aceito: setembro / 2016