

MARINHA DO BRASIL  
HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS

**ASPECTOS RADIOLÓGICOS DOS MACROADENOMAS HIPOFISÁRIOS  
CLINICAMENTE NÃO FUNCIONANTES INVASIVOS**

RIO DE JANEIRO

CT(Md) CLÁUDIA COUTO DA SILVEIRA

**Aspectos Radiológicos Dos Macroadenomas Hipofisários Clinicamente Não  
Funcionantes Invasivos**

Projeto de Pesquisa: Revisão Sistemática da Literatura

Hospital Naval Marcílio Dias

Orientador: CT(Md) Matheus José de Moraes

Rio de Janeiro

2022

## RESUMO

Os Adenomas Clinicamente Não Funcionantes (ACNF) são tumores hipofisários não secretores de hormônios ou cuja produção hormonal não é suficiente para provocar sintomas<sup>1,2,3,4</sup>. Os ACNF correspondem a cerca de 28% dos adenomas hipofisários; estes últimos por sua vez, constituem apenas 10% das neoplasias intracranianas. Os macroadenomas podem comprimir o quiasma óptico e causar déficits visuais, bem como levar à hiperprolactinemia e ao hipopituitarismo<sup>4,7,8,9,10</sup>. A cirurgia transesfenoidal, somada à análise histopatológica e imuno-histoquímica, é o procedimento diagnóstico e terapêutico de escolha para os macroadenomas<sup>1,4</sup>. Contudo, a taxa de recorrência dessas lesões é de 30 a 50% entre 5-10 anos. Nesse contexto, a Gradação de Knosp Modificada torna-se uma importante ferramenta, já que baseia-se nas características radiológicas da lesão para prever as chances de ressecção cirúrgica total<sup>11</sup>.

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica dos Macroadenomas Hipofisários Clinicamente não Funcionantes Invasivos, com o objetivo de demonstrar os aspectos radiológicos destes tumores e a importância da Classificação de Knosp Modificada não somente no planejamento terapêutico como também no alinhamento de expectativas junto ao paciente quanto as limitações e complicações do tratamento cirúrgico.

Palavras-Chave: Adenomas clinicamente não funcionantes; hipófise; macroadenomas hipofisários; tumores hipofisários; hipopituitarismo.

## **ABSTRACT**

The Non Functioning Adenomas (NFPA) are pituitary tumors that don't secrete hormones or those with hormone production that is not sufficient to cause clinically identifiable symptoms<sup>1,2,3,4</sup>. ACNF correspond to about 28% of pituitary adenomas; on the other hand, pituitary adenomas constitute only 10% of intracranial neoplasms. Macroadenomas can compress the optic chiasm and cause visual deficits, as well as lead to hyperprolactinemia and hypopituitarism<sup>4,7,8,9,10</sup>. Transsphenoidal surgery, added to histopathological and immunohistochemical analysis, is the gold standard diagnostic and therapeutic procedure for macroadenomas<sup>1,4</sup>. However, the recurrence rate of these lesions is 30 to 50% between 5-10 years. In this context, the Modified Knosp Score becomes an important tool, as it is based on the radiological characteristics of the lesion to predict the chances of total surgical resection<sup>11</sup>.

The present work consists of a bibliographic review of Clinically Non-Functioning Invasive Pituitary Macroadenomas, with the objective of demonstrating the radiological aspects of these tumors and the importance of the Modified Knosp Classification not only in the therapeutic planning but also in the alignment of expectations with the patient regarding the limitations and complications of surgical treatment.

**Key Words:** Clinically non-functioning adenomas; pituitary adenomas; hypopituitarism; pituitary.

## SUMÁRIO

1. Introdução -----	1
2. Fundamentação Teórica -----	4
3.1 Anatomia da Hipófise -----	4
3.2 Fisiologia da Hipófise -----	8
3.3 Fisiopatologia dos Adenomas Hipofisários -----	13
3.4 Definição e Classificação dos Adenomas Hipofisários -----	15
3.5 Quadro Clínico -----	16
3.6 Diagnóstico -----	18
3.7 Tratamento -----	26
3. Objetivo -----	29
4. Materiais e Métodos -----	30
5. Discussão -----	31
6. Conclusão -----	32
7. Referências Bibliográficas -----	33

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1:** IMAGEM ILUSTRATIVA DA HIPÓFISE E HASTE HIPOFISÁRIA..... 4  
Fonte: Barkhoudarian, G et al. *The Pituitary Gland: Anatomy, Physiology, and its Function as the Master Gland*. Academic Press, 2017.
- FIGURA 2:** IMAGEM ILUSTRATIVA DO SISTEMA PORTA-HIPOFISÁRIO..... 6  
Fonte: <http://www.studyblue.com/notes/n/lab-exam-1/deck/7823703> (Acesso: Jul 2022)
- FIGURA 3:** IMAGEM ILUSTRATIVA DE CORTE CORONAL ATRAVÉS SEIO CAVERNOSO..... 7  
Fonte: [http://3.bp.blogspot.com/\\_plBJ03T5zBk/TD8NawBKuzI/AAAAAAAAAAM/t\\_tRForFiy4/s320/cavernoussinusthumb2.jpg](http://3.bp.blogspot.com/_plBJ03T5zBk/TD8NawBKuzI/AAAAAAAAAAM/t_tRForFiy4/s320/cavernoussinusthumb2.jpg) (Acesso: Jul 2022)
- FIGURA 4:** RM DA SELA TÚRCICA, CORTE SAGITAL EM T1..... 20  
Fonte: Evanson, J. *Radiology of the Pituitary*. National Library of Medicine, 2020.
- FIGURA 5:** RM DA SELA TÚRCICA, CORTE CORONAL EM T1..... 20  
Fonte: Evanson, J. *Radiology of the Pituitary*. National Library of Medicine, 2020.
- FIGURA 6:** RM DA SELA TÚRCICA, CORTE SAGITAL E CORONAL EM T1..... 20  
Fonte: Evanson, J. *Radiology of the Pituitary*. National Library of Medicine, 2020.
- FIGURA 7:** RM DA SELA TÚRCICA, CORTE SAGITAL E CORONAL..... 21  
Fonte: Evanson, J. *Radiology of the Pituitary*. National Library of Medicine, 2020.
- FIGURA 8:** RM DE SELA TÚRCICA, CORTE CORONAL EM T1..... 21  
Fonte: Evanson, J. *Radiology of the Pituitary*. National Library of Medicine, 2020.
- FIGURA 9:** IMAGEM ILUSTRATIVA: CLASSIFICAÇÃO DE KNOSP MODIFICADA ..... 23  
Fonte: Gaillard, F. *Knosp Classification of Cavernous Sinus Invasion by Pituitary Macroadenomas*. Assoc Prof Frank Gaillard, 2019.

**FIGURA 10:** RM DE SELA TÚRCICA, PLANO CORONAL: CLASSIFICAÇÃO DE KNOSP MODIFICADA.... 23

**Fonte:** Gaillard, F. *Knosp Classification of Cavernous Sinus Invasion by Pituitary Macroadenomas*. Assoc Prof Frank Gaillard, 2019.

**FIGURA 11:** IMAGEM ILUSTRATIVA: CLASSIFICAÇÃO DE KNOSP MODIFICADA .....25

**Fonte:** Gaillard, F. *Knosp Classification of Cavernous Sinus Invasion by Pituitary Macroadenomas*. Assoc Prof Frank Gaillard, 2019.

## INTRODUÇÃO

Os Adenomas Clinicamente Não Funcionantes (ACNF) são tumores hipofisários não secretores de hormônios ou cuja produção hormonal não é suficiente para provocar sintomas clinicamente identificáveis<sup>1,2,3,4</sup>. As lesões tumorais maiores ou iguais a 1 cm são classificadas como macroadenomas<sup>2,3</sup>. Sua patogênese ainda é pouco compreendida e atualmente ainda não há nenhum marcador capaz de avaliar a predisposição de progressão da doença<sup>1,5,6</sup>. O quadro clínico tende a ser insidioso e progressivo, sendo essencialmente ocasionado pelo efeito compressivo tumoral sobre estruturas selares e/ou extrasselares adjacentes, denominado como “efeito de massa”<sup>4</sup>. Os macroadenomas em geral apresentam expansão no sentido superior, podendo comprimir o quiasma óptico e causar déficits no campo visual<sup>4,7,8</sup>. Lesões maiores ainda podem comprimir o tecido hipofisário saudável - levando a quadros de hipopituitarismo - e a haste hipofisária, determinando o desenvolvimento de hiperprolactinemia<sup>4,7,8,9,10</sup>. A cirurgia transesfenoidal com abordagem sublabial ou endonasal somada a análise histopatológica e imuno-histoquímica são os procedimentos que viabilizam a confirmação diagnóstica, assim como o alívio dos sintomas secundários ao efeito de massa<sup>1,4</sup>. Em alguns casos, o procedimento cirúrgico é capaz de reverter a hiperprolactinemia e o hipopituitarismo, sendo o tratamento de escolha para os macroadenomas<sup>1</sup>. Entretanto, a taxa de recorrência dessas lesões é de 30 a 50% em um período entre 5-10 anos. As limitações anatômicas na topografia selar, a consistência do tumor e seu grau de invasão são alguns fatores que dificultam sua excisão completa. Nesse contexto, a Gradação de Knosp Modificada torna-se uma importante ferramenta, já que baseia-se nas características radiológicas da lesão no pré-operatório para predizer as chances de ressecção cirúrgica total<sup>11</sup>.

O presente trabalho consiste em revisão bibliográfica dos Macroadenomas Hipofisários Clinicamente não Funcionantes Invasivos, com o objetivo de demonstrar seus

aspectos radiológicos e a importância da Classificação de Knosp Modificada não somente no planejamento terapêutico como também no alinhamento de expectativas junto ao paciente quanto as limitações e complicações do tratamento cirúrgico.

## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### ANATOMIA DA HIPÓFISE

A hipófise ou pituitária é uma glândula com cerca de 1 cm de diâmetro e localiza-se em uma cavidade do osso esfenóide denominada sela túrcica<sup>8,10,11,12</sup>. É circundada pela dura-máter, que faz uma dobradura e liga-se aos processos clinóides no teto da glândula, formando o diafragma da sela<sup>8,11</sup>. A hipófise possui duas porções: o lobo anterior (adenohipófise) e o lobo posterior (neuro-hipófise) (Fig. 1)<sup>10,11</sup>.

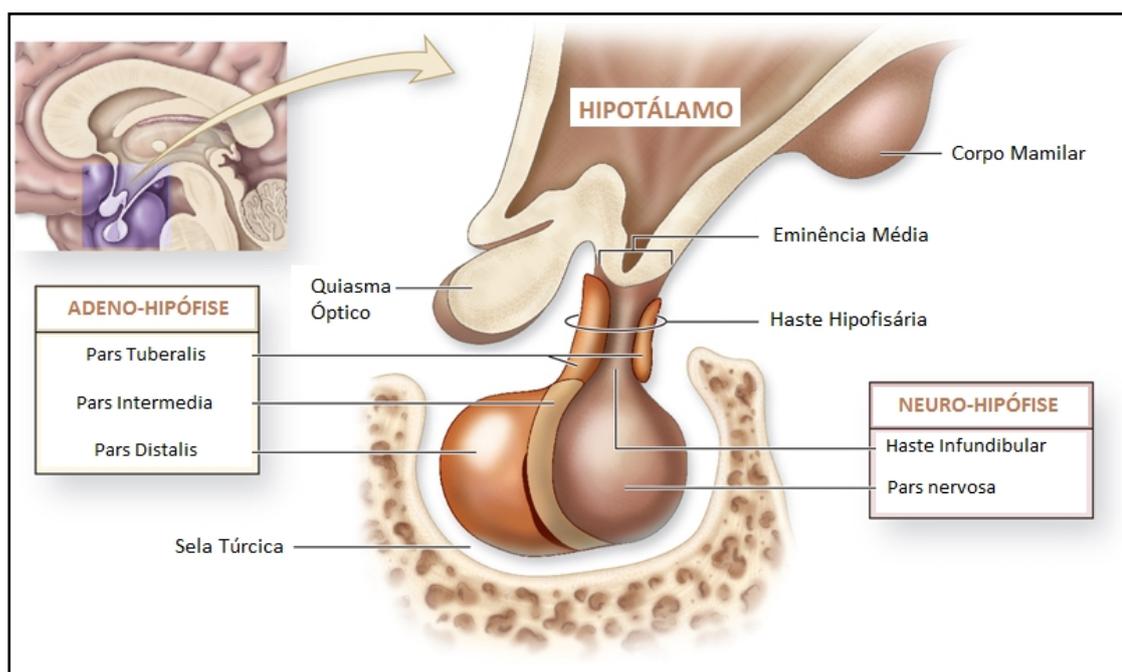


Figura 1: Imagem ilustrativa da hipófise.

A adenohipófise divide-se em três partes: *pars tuberalis*, *pars intermedia* e *pars distalis* (Fig. 1)<sup>7,9,11</sup>. A *pars tuberalis* é irrigada por numerosos capilares do plexo vascular porta-hipofisário e habitualmente não tem função endócrina. A *pars intermedia* é uma região praticamente avascular que normalmente é ausente ou rudimentar em humanos, embora seja

proeminente na vida fetal e durante a gestação<sup>9,10</sup>. Aparentemente não apresenta importância fisiológica no adulto, apesar de conter células que produzem o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), beta-endorfina e hormônio estimulador de melanócitos (MSH). A *pars distalis* é a maior parte da adeno-hipófise intra-selar, sendo composta de células epiteliais glandulares e vasos sanguíneos.<sup>9</sup>

A neuro-hipófise corresponde a cerca de 10 a 20% do volume total da glândula, sendo composta pelo lobo posterior (*pars nervosa*), pela eminência média e pela haste infundibular (Fig. 1).<sup>11</sup> Esta última é envolvida pela *pars tuberalis*, e juntas constituem a haste hipofisária<sup>9,11</sup>. A neuro-hipófise é formada por axônios de neurônios - cujos corpos celulares encontram-se nos núcleos supra-óptico e paraventriculares do hipotálamo -, células gliais astrocíticas (pituícitos) e tecido de sustentação, sendo o local de armazenamento dos hormônios hipotalâmicos vasopressina e ocitocina<sup>8,9,11</sup>.

A haste hipofisária constitui-se de três partes: a porção glandular (*pars tuberalis* da adeno-hipófise), a porção neural (haste infundibular da neuro-hipófise) e porção vascular (Fig.1). O componente vascular consiste em artérias nutrientes, sistema venoso portal e capilares. Já a porção neural é composta pelos tratos paraventricular-hipofisário e supra-óptico-hipofisário<sup>9</sup>.

A vascularização arterial da hipófise se dá através das artérias hipofisárias superior, média e inferior, que por sua vez originam-se da artéria carótida interna<sup>8,11</sup>. As artérias hipofisárias superiores dão origem ao sistema porta hipotalâmico-hipofisário. Já as artérias hipofisárias média e inferior são responsáveis pela irrigação da neuro-hipófise e da haste hipofisária<sup>8</sup>.

O sistema porta hipotalâmico-hipofisário é uma rede de alças capilares fenestradas que se forma a partir das artérias hipofisárias superiores - responsáveis pela vascularização da eminência mediana do hipotálamo (Fig. 2)<sup>7,8</sup>. Os capilares do plexo primário formam-se na

eminência mediana e coalescem na haste hipofisária, dando origem aos vasos portais longos. Estes, por sua vez, carregam sangue venoso rico em hormônios hipotalâmicos para a adeno-hipófise, onde ocorre nova capilarização, formando o plexo secundário<sup>7</sup>. Esse sistema permite que os hormônios hipotalâmicos secretados nos vasos porta-hipofisários controlem a atividade da adeno-hipófise de forma curta e direta. Há também a possibilidade de fluxo retrógrado através desses vasos, possibilitando o *feedback* direto entre hormônios hipofisários e seus centros de controle neuroendócrino<sup>8</sup>.

A drenagem venosa da hipófise, responsável por carrear para a circulação sistêmica os hormônios hipofisários caminha em direção ao seio cavernoso posterior, que drenam para os seios petrosos superior e inferior, bulbo e finalmente veia jugular<sup>8</sup>.

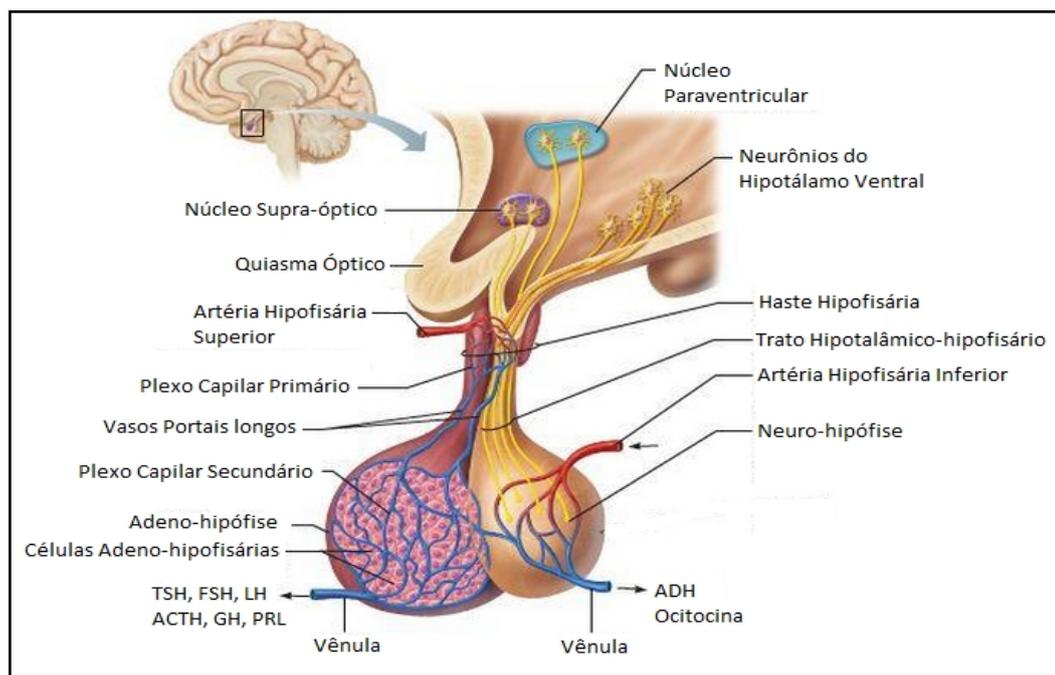


Fig. 2: Sistema porta hipotalâmico-hipofisário.

A hipófise apresenta relações anatômicas com diversas estruturas adjacentes, cujo conhecimento é fundamental para o entendimento do quadro clínico de lesões selares que determinam efeito compressivo. Superiormente à hipófise, encontra-se o quiasma óptico;

inferiormente, o seio esfenoidal; lateralmente encontram-se os seios cavernosos e parte do trajeto das artérias carótidas internas (Fig. 3)<sup>8,11</sup>.

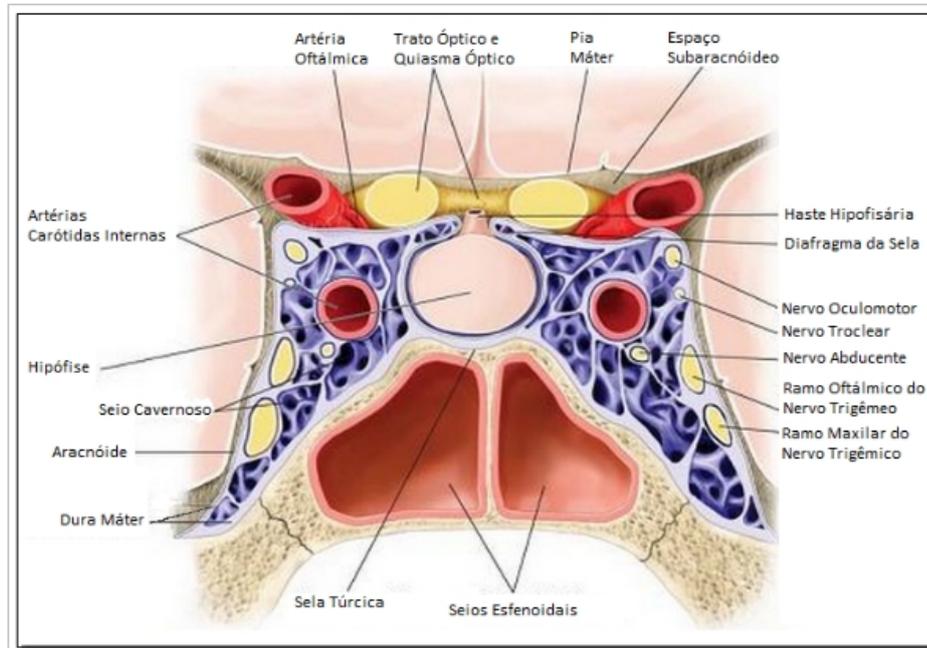


Fig. 3: Relações anatômicas e estruturas adjacentes à hipófise.

## **FISIOLOGIA DA HIPÓFISE**

O eixo hipotálamo-hipofisário é um dos principais responsáveis pela manutenção do equilíbrio metabólico e hormonal do organismo humano, já que coordena o funcionamento apropriado de diferentes órgãos e sistemas. É, portanto, um grande determinante na manutenção da homeostase.<sup>7</sup>

### **HORMÔNIOS HIPOTALÂMICOS**

A secreção hormonal oriunda da hipófise anterior é controlada através da produção de fatores (hormônios) hipotalâmicos liberadores ou inibidores, que atingem a glândula através do sistema porta-hipotalâmico-hipofisário<sup>10</sup>. Conforme resumido na Tabela 1, os principais fatores hipotalâmicos e suas respectivas ações são: o hormônio liberador de tireotropina (TRH), que estimula a secreção de TSH pelos tireotrofos; o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), estimula a secreção de ACTH e seus precursores pelos corticotrofos; o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), estimula a secreção de GH pelos somatotrofos; o hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH), estimula a secreção de FSH e LH pelos gonadotrofos; a Dopamina, que inibe a secreção de prolactina pelos lactotrofos<sup>8,10</sup>.

Já o controle da secreção hormonal da hipófise posterior ocorre através de sinais neurais que se originam do hipotálamo<sup>10</sup>. O trato hipotalâmico-hipofisário é responsável pela produção, armazenamento e secreção dos hormônios ocitocina e ADH. A ocitocina é um hormônio relacionado à lactação e ao parto. É responsável por estimular a liberação do leite materno durante o período de amamentação e pela contração do miométrio durante o trabalho de parto<sup>8,11</sup>. Já a vasopressina ou ADH tem como ação primordial controlar a osmolaridade do fluido extracelular, fator este que funciona como principal estímulo para sua liberação.

**Tabela 1: Hormônios Liberadores e Inibidores que Controlam a Secreção da Hipófise**

<b>Hormônio</b>	<b>Ação Primária sobre a Hipófise Anterior</b>
Hormônio Liberador da Tireotropina (TRH)	Estimula a secreção de TSH pelos tireotrofos
Hormônio Liberador da Gonadotropina (GnRH)	Estimula a secreção de FSH e LH pelos gonadotrofos
Hormônio Liberador da Corticotropina (CRH)	Estimula a secreção de ACTH pelos corticotrofos
Hormônio Liberador do Hormônio de Crescimento (GHRH)	Estimula a secreção de GH pelos somatotrofos
Hormônio Inibidor do Hormônio do Crescimento (Somatostatina)	Inibe a secreção de GH pelos somatotrofos e de TSH pelos tireotrofos
Fator Inibidor da Prolactina ou Dopamina (DA)	Inibem a secreção de prolactina pelos lactotrofos

Tabela 1: Hormônios Liberadores e Inibidores que controlam a secreção da Hipófise<sup>10</sup>.

Os neurônios produtores de ADH apresentam osmo-receptores que, diante do aumento da osmolaridade plasmática, desencadeiam a despolarização neuronal. Há então a sensação de sede e liberação sistêmica do ADH, que atua principalmente na membrana basolateral dos ductos coletores do túbulo renal inserindo canais de aquaporina 2 (AQP2) na membrana luminal. Os canais de aquaporina promovem reabsorção de água da luz tubular para o interstício hipertônico através do mecanismo de difusão, e daí para circulação, reduzindo o volume urinário e aumentando sua tonicidade. Como consequência, o plasma torna-se mais diluído e a osmolaridade cai<sup>7</sup>. A deficiência de vasopressina, patologia denominada Diabetes Insípido leva, portanto, à excreção de grandes volumes de urina hipotônica (diluída) e sem sabor (insípida)<sup>8</sup>.

Outro estímulo para a secreção de ADH é a queda da volemia e ou da pressão arterial (PA), percebidas por barorreceptores presentes na parede do átrio esquerdo, vasos pulmonares, seio carotídeo e arco aórtico<sup>7,8</sup>. Para serem estimulados, deve ocorrer uma variação de pelo menos 5% da volemia ou da PA – como ocorre, por exemplo, em grandes

hemorragias<sup>7</sup>. Diante deste quadro, os barorreceptores desencadeiam impulsos que resultam na liberação de ADH pelos neurônios magnocelulares, impedindo a queda excessiva da PA através do seu estímulo no aumento do tônus vascular<sup>7,8</sup>.

## **HORMÔNIOS DA ADENOHIPÓFISE**

A adenohipófise é responsável pela secreção de seis hormônios principais: GH, ACTH, TSH, LH, FSH e a Prolactina<sup>7,8,10</sup>. Todos esses hormônios atuam em glândulas-alvo específicas, com exceção do GH. Ao contrário dos demais, o GH age diretamente sobre quase todos os tecidos<sup>10</sup>.

O GH ou hormônio somatotrófico, é um polipeptídeo produzido e secretado pelos somatotrofos da adenohipófise<sup>7,8</sup>. A liberação pulsátil do GH é mediada principalmente pelos hormônios hipotalâmicos GHRH e somatostatina<sup>8</sup>. De uma forma geral, a ação principal do GH consiste em promover o crescimento de órgãos e tecidos, produzindo efeitos ósseos e metabólicos diversos para este fim. No metabolismo das proteínas, o eixo GH-IGF-1 age estimulando o anabolismo proteico, promovendo aumento do transporte de aminoácidos para o meio intracelular, bem como aumentando a transcrição de DNA e tradução de RNA, maximizando assim a síntese proteica nos ribossomos. Além disso, o GH reduz o catabolismo proteico através da mobilização de gorduras como fonte de energia<sup>7,8,10</sup>.

O ACTH é um hormônio peptídeo sintetizado pelos corticotrofos da adenohipófise<sup>8,10</sup>. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal desempenha papel fundamental na manutenção da homeostase e na resposta apropriada ao estresse<sup>11</sup>. A função primordial do ACTH é estimular o córtex das glândulas adrenais a produzir hormônios esteroidais, principalmente glicocorticóides, em especial o cortisol, e androgênios, como a dehidroepiandrosterona (DHEA), o sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) e a androstenediona. O ACTH é

secretado de forma pulsátil sob o estímulo do CRH, apresentando seu pico antes do despertar e declínio ao longo do dia. Além do estímulo do CRH, existem alguns fatores que contribuem para aumentar a secreção do ACTH, alterando muitas vezes seu ritmo diurno habitual, como o estresse físico, químico e/ou emocional – dor, trauma, hipoxemia, hipoglicemia aguda, exposição ao frio, cirurgia, depressão, entre outros<sup>8</sup>.

O TSH é uma glicoproteína produzida pelos tireotrofos da adeno-hipófise, sendo composta por uma subunidade alfa – cuja estrutura é idêntica a outras moléculas glicoproteicas como o hCG, o FSH e o LH - e uma subunidade beta. A subunidade beta é única e, portanto, responsável pela diferenciação desses hormônios, atribuindo aos mesmos suas especificidades biológicas e imunológicas<sup>8,11</sup>. As principais funções do TSH são estimular o aumento da captação de iodo pela tireóide, assim como o aumento da síntese e secreção de seus hormônios tri-iodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4). Além disso, o TSH também atua induzindo o aumento do volume e da vascularização tireoidiana<sup>7,8</sup>. Sua secreção é estimulada pelo TRH, inibida pela somatostatina e pela dopamina e modulada pelos hormônios tireoidianos - através do mecanismo de retroalimentação<sup>8,11</sup>. A fração livre dos hormônios tireoidianos irá exercer seus efeitos biológicos nos tecidos periféricos, cujos principais são: estimular o crescimento fetal e infantil, assim como o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC); regular a frequência cardíaca, a contração e o relaxamento do miocárdio; modular a atividade gastrointestinal, a depuração renal, o peso corpóreo, a geração de calor e gasto energético<sup>8</sup>.

O FSH e LH são hormônios glicoproteicos secretados pelos gonadotrofos da adeno-hipófise. Assim como o TSH, sua atividade biológica é determinada pela subunidade beta. O principal fator que controla a secreção desses hormônios é o GnRH, que é liberado de forma pulsátil na circulação porta hipotalâmica-hipofisária. Ambos têm como ação primordial regular a função gonadal, apresentando receptores tanto nos ovários como nos testículos.

Nesses locais, estimulam a produção de esteroides sexuais e a gametogênese. Nas mulheres, o LH estimula a produção de estrogênio e progesterona; o pico de LH na metade do ciclo menstrual determina a ovulação e sua secreção subsequente mantém a produção de progesterona pelo corpo lúteo ao aumentar a conversão de colesterol em pregnenolona. Em homens, o LH estimula as células de Leydig (células intersticiais testiculares) a produzir a testosterona. Além disso, também é responsável pela maturação dos espermatozoides juntamente com o FSH<sup>7,8,10,11</sup>.

A Prolactina é um polipeptídeo produzido pelos lactotrofos da adeno-hipófise<sup>7,10</sup>. Sua ação primordial é estimular a lactação no período pós-parto. Além disso, promove durante a gestação, juntamente com outros hormônios, o desenvolvimento mamário adicional que prepara as mamas para produção do leite materno. O controle de sua secreção é predominantemente inibitório, sendo a dopamina o fator hipotalâmico principal para este fim. Contudo, diversos fatores fisiológicos, farmacológicos e patológicos afetam a secreção de prolactina, como: a gestação e amamentação, a estimulação do mamilo em mulheres não grávidas, o sono, o uso de estrogênio, tumores hipofisários, lesões da haste hipofisária, hipotireoidismo, entre outros – ver Tabela 3<sup>8,11</sup>.

## FISIOPATOLOGIA DOS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

A tumorigênese é um processo de muitas etapas, que envolve a ativação de oncogenes, de fatores de crescimento e seus receptores e/ou a inativação de genes supressores tumorais. A expressão gênica anormal em células tumorais está associada a falhas em processos de diferenciação celular, reparo de DNA e comunicação célula-célula. Apesar dos avanços na caracterização da fisiopatologia e genética de tumores hipofisários, a patogênese dos ACNF permanece pouco esclarecida e diversos mecanismos envolvidos vêm sendo estudados<sup>1,22,23</sup>.

Postula-se que pacientes acometidos apresentem menor expressão de genes supressores tumorais como p53 e Rb, aumento da expressão de proto-oncogenes, como PTTG (*pituitary tumor transforming gene*), ativação da via fosfatidil-inositol quinase/proteinoquinase B (Akt) e expressão defeituosa do receptor do fator de crescimento de fibroblastos 4 (FGFR4). O aumento da expressão do PTTG, por sua vez, favorece a transformação de células progenitoras e a proliferação monoclonal no tecido hipofisário<sup>1,22,24,25,26</sup>.

Alterações nas vias de sinalização Wnt e Ras/BRAF/MAPK também têm sido atribuídas à patogênese dos ACNF. Parece haver um *upregulation* (“regulação para cima”) da via Wnt e um aumento da expressão do gene BRAF em pacientes portadores da doença. Adicionalmente, o gene MEG3, responsável pela codificação de um RNA capaz de provocar supressão no crescimento de células neoplásicas, também vem sendo associado ao desenvolvimento desses tumores<sup>1,26,27,28,29,30</sup>.

Outra via que parece estar alterada em pacientes com ACNF envolve a participação dos microRNAs (miRs). Os miRs são moléculas de RNA não codificadoras que regulam a expressão gênica pós-transcricional através de sua interação com o RNA. Considera-se que exerçam papel no desenvolvimento, diferenciação, proliferação e apoptose celular, estando

envolvidos na tumorigênese de uma variedade de tumores endócrinos, como o carcinoma de tireóide, o tumor pancreático endócrino e tumores hipofisários<sup>31</sup>.

Avanços no entendimento da fisiopatologia e tumorigênese dos adenomas hipofisários vêm trazendo novas perspectivas referentes à determinação do prognóstico através do uso de marcadores imuno-histoquímicos. Marcadores proliferativos previamente investigados incluem MIB-1/Ki-67, o índice mitótico e o p53. Tumores mais agressivos apresentam alto índice mitótico, um índice MIB-1/Ki-67 maior que 3% e extensa reatividade nuclear para p53<sup>32</sup>.

## DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DOS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

Os adenomas hipofisários podem ser classificados de duas formas distintas: quanto ao tamanho da lesão e quanto sua síndrome clínica<sup>2,3</sup>. Quanto ao tamanho, tumores menores do que 1 cm são denominadas microadenomas, enquanto lesões maiores ou iguais a 1 cm são consideradas macroadenomas<sup>1,5,11,20</sup>. Já em relação as suas manifestações clínicas, os adenomas capazes de gerar síndromes de hipersecreção hormonal são considerados tumores funcionantes, enquanto aqueles que não possuem esta capacidade são considerados não funcionantes<sup>2,20</sup>. Dessa forma, os ACNF são tumores hipofisários não secretores de hormônios ou cuja produção hormonal não é suficiente para provocar sintomas clinicamente identificáveis - seja pela produção de moléculas sem atividade biológica ou pela secreção hormonal em quantidades inexpressivas. Avanços nas técnicas de imuno-histoquímica, imunoensaio e biologia molecular vêm mostrando que de fato a grande maioria dessas neoplasias é capaz de sintetizar hormônios glicoproteicos intactos ou suas subunidades alfa e beta – cerca de 86% apresenta imuno-histoquímica positiva para, pelo menos, uma subunidade de hormônio glicoproteico<sup>1,2,3,4</sup>.

A análise combinada de seus aspectos morfológicos e imuno-histoquímicos fornece a classificação clínico-patológica dos ACNF em: adenoma gonadotrófico, oncocitoma, adenoma corticotrófico silencioso subtipo 1, adenoma corticotrófico silencioso subtipo 2, adenoma silencioso subtipo 3, adenoma *null cell*, e não classificado<sup>1,4,6,15</sup>. A classificação clínico-patológica detalhada dos ACNF tem ganhado importância principalmente no que diz respeito a prognóstico e tratamento<sup>4,15</sup>.

## QUADRO CLÍNICO DOS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS CLINICAMENTE NÃO FUNCIONANTES

Os ACNF são tumores cuja secreção hormonal é inexistente ou clinicamente inexpressiva. Portanto, seus sintomas quando presentes são essencialmente ocasionados pelo efeito compressivo da lesão sobre estruturas selares e/ou extrasselares adjacentes. Este efeito compressivo responsável pelos sintomas clínicos da doença é denominado “efeito de massa”<sup>1,16,17,33</sup>.

O quadro clínico dos ACNF na maioria dos casos é insidioso e progressivo e os sintomas causados pelo efeito de massa estão diretamente relacionados às estruturas selares/extrasselares que estão sob compressão tumoral. Os macroadenomas normalmente expandem-se superiormente, podendo comprimir o quiasma óptico e causar déficits no campo visual - principalmente hemianopsia bitemporal. Ao se expandir lateralmente, o tumor pode determinar invasão no seio cavernoso, local por onde passam os pares cranianos III, IV, V1, V2 e VI. A compressão destes nervos pode provocar diplopia, ptose palpebral, oftalmoplegia e parestesia facial. A expansão parasselar com compressão do lobo temporal é rara, e pode causar crises convulsivas. Já a expansão inferior da lesão pode levar à invasão do seio esfenoidal, provocando saída de LCR pela cavidade nasal, rinorréia e obstrução nasofaríngea. O estiramento da dura-máter assim como o aumento gradual da pressão intrasselar em pacientes com macroadenomas pode causar cefaléia<sup>4,9,16</sup>.

Lesões maiores também podem comprimir o tecido hipofisário saudável, levando a quadros de hipopituitarismo parcial ou pan-hipopituitarismo. Além disso, devido ao efeito de massa, alguns adenomas podem causar compressão da haste hipofisária e, com isso, impedir a ação inibitória da dopamina sob os lactotrofos da adenohipófise<sup>4,9,16,33</sup>. Como consequência, ocorre aumento da secreção de prolactina, que por sua vez pode resultar em sintomas clínicos

como galactorréia, irregularidade menstrual, impotência sexual e infertilidade<sup>1</sup>. O infarto hemorrágico do tumor (apoplexia) pode ocasionar sintomas em alguns pacientes e está associado ao aumento agudo da pressão intra-selar, resultando em cefaléia súbita e severa, déficit visual e hipopituitarismo<sup>41,42,43,44</sup>. A tabela 2 resume a frequência dos principais sintomas clínicos constatada em um compilado de estudos selecionados por Greenman & Stern, 2009<sup>4</sup>.

<b>TABELA DE FREQUÊNCIA DOS SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS DOS ACNF</b>				
	<b>Nomikos et al <sup>41</sup></b>	<b>Losa et al <sup>42</sup></b>	<b>Chang et al <sup>43</sup></b>	<b>Ferrante et al <sup>44</sup></b>
<b>Cefaléia</b>	9.7%	---	32%	41.4%
<b>Déficits Visuais</b>	30.8%	59.1%	49%	67.8%
<b>Compressão de Nervos Cranianos</b>	---	4.5%	3.9%	---
<b>Apoplexia</b>	3.7%	9.8%	3.6%	---
<b>Sintomas de Hipopituitarismo</b>	47.8%	---	51.6%	40%
<b>Hipopituitarismo Documentado</b>	85%	---	---	62%
<b>Hipogonadismo</b>	77.7%	70.7%	---	43.3%
<b>Insuficiência Adrenal</b>	31.9%	24.1%	---	26.2%
<b>Hipotireoidismo</b>	19.6%	25.1%	---	24.5%
<b>Hiperprolactinemia</b>	27.6%	54.3%	---	27.6%

Tabela 2: Frequência dos sinais e sintomas clínicos nos pacientes com diagnóstico de ACNF<sup>4</sup>.

## **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico clínico dos ACNF se faz a partir da constatação de uma massa selar na tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de crânio/sela túrcica, associada à exclusão laboratorial de hipersecreção hormonal<sup>1,19</sup>. Entretanto, o diagnóstico definitivo é possível somente após a avaliação histopatológica do tumor a partir sua resseção cirúrgica. Devido ao seu quadro clínico insidioso e a ausência de uma síndrome decorrente de excesso de produção hormonal, o diagnóstico dos ACNF é feito muitas vezes tardiamente, quando a lesão já se apresenta como macroadenoma<sup>2,3,5,21</sup>.

Devido ao aumento da acurácia e disponibilidade de exames de imagem, têm-se diagnosticado um número cada vez maior de pacientes de forma incidental, ou seja, em circunstâncias em que o exame de imagem foi solicitado para investigação de outra patologia. Nesse contexto, são denominados incidentalomas hipofisários<sup>2,5,9,21</sup>. Dentre estes incidentalomas, cerca de 2/3 ainda pertencem ao grupo de microadenomas no momento do diagnóstico<sup>2</sup>.

## **NEUROIMAGEM**

A RM da sela túrcica com e sem contraste, com imagens ponderadas em T1 e T2, é o exame de escolha para avaliação de adenomas hipofisários, sendo preferível em relação à TC<sup>9; 13; 19; 35;36</sup>. Isso se justifica porque a RM tem maior capacidade de resolução para revelar detalhes da anatomia da lesão selar, tornando possível a visualização de praticamente 100% dos ACNF<sup>1; 9; 19; 40</sup>. Além disso, a RM é capaz de distinguir os adenomas de outras massas selares que apresentam intensidades de sinal distintas, como craniofaringiomas, cistos da bolsa de Rathke e lesões vasculares<sup>1,19</sup>.

As imagens são feitas nos planos sagital e coronal, e possibilitam a identificação precisa de tumores de até 3 mm de diâmetro<sup>9; 13; 40</sup>. Durante o exame administra-se o gadolínio, um contraste venoso de metal pesado que viabiliza a distinção entre pequenos adenomas e o tecido adenohipofisário normal<sup>9; 35; 40</sup>. A hipófise normal e a haste hipofisária, por serem estruturas bem vascularizadas, apresentam realce após o uso do gadolínio. (13; 40) Já a neuro-hipófise se apresenta na RM com hipersinal no T1 sem contraste – “ponto brilhante da neuro-hipófise”, que corresponde ao conteúdo hormonal armazenado, e que por sua vez é ausente em pacientes com diabetes insípido<sup>40</sup>.

Os aspectos radiológicos principais que devem ser observados em uma massa selar baseiam-se na localização exata de sua topografia, a intensidade da captação de contraste por parte da lesão, presença ou não de calcificações, nível de fluido intratumoral e no tamanho da sela túrcica<sup>34</sup>. Os microadenomas hipofisários aparecem como lesões sólidas, hipointensas (com sinal de baixa intensidade), que geralmente não são realçadas pelo contraste<sup>7,40</sup>. Já os macroadenomas, apresentam-se como lesões de sinal isointenso nas sequências T1 e T2, e têm uma afinidade maior pelo gadolínio (por serem mais vascularizados); ainda assim, sua captação pelo meio de contraste é discreta a moderada<sup>7,34</sup>. Além disso, podem apresentar pequenas áreas de degeneração necro-hemorrágica, com sinais variáveis nas sequências T1 e T2<sup>7,34,36</sup>. É possível visualizar em imagens de tumores maiores a compressão do tecido hipofisário normal e distorção da haste hipofisária em relação à linha média. Adenomas maiores que 1,5 cm comumente apresentam expansão suprasselar e a RM permite a visualização da compressão do quiasma óptico, com seu deslocamento superior. A extensão lateral com invasão do seio cavernoso também pode ser vista, porém é menos comum<sup>40</sup>. Nesse contexto, segue abaixo imagens de RM de sela túrcica de pacientes hígidos (Fig.4 e 5) e de pacientes com ACNF (Fig. 6, 7 e 8).

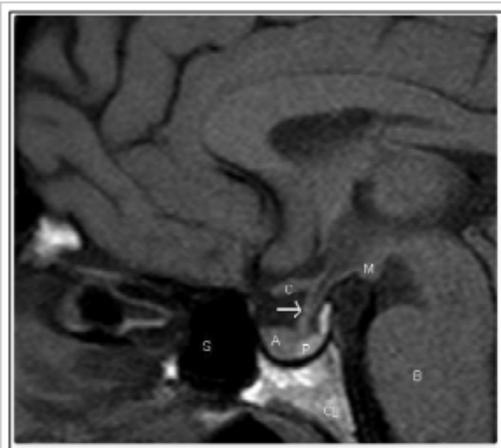


Fig. 4: RM da sela túrcica, corte sagital em T1. Tecido hipofisário anterior (A), visível na sela túrcica e hipersinal na topografia da neuro-hipófise (P), evidente na região posterior a adeno-hipófise. A seta aponta para a haste hipofisária. Na região supraselar observa-se o quiasma óptico (C) e os corpos mamilares (M). Observa-se também o tronco encefálico (B), o seio esfenoidal (S) e o clivus (CL).

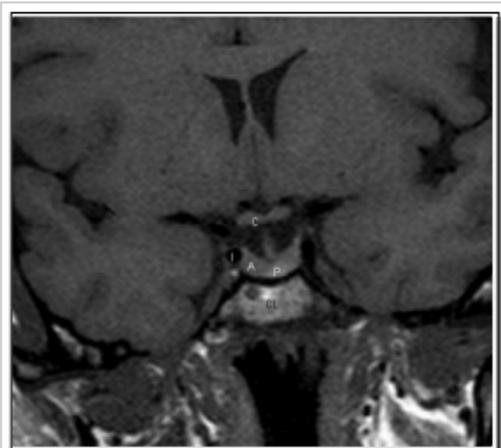


Fig. 5: RM da sela túrcica, corte coronal em T1. A adenohipófise (A) encontra-se na região selar. A hipófise posterior (P) corresponde ao hipersinal na região central e a haste hipofisária estende-se até a região supraselar. O quiasma óptico (C) é visível. Os segmentos cavernosos das artérias carótidas (I) são visíveis no seios cavernosos, que delimitam a região lateral da hipófise.

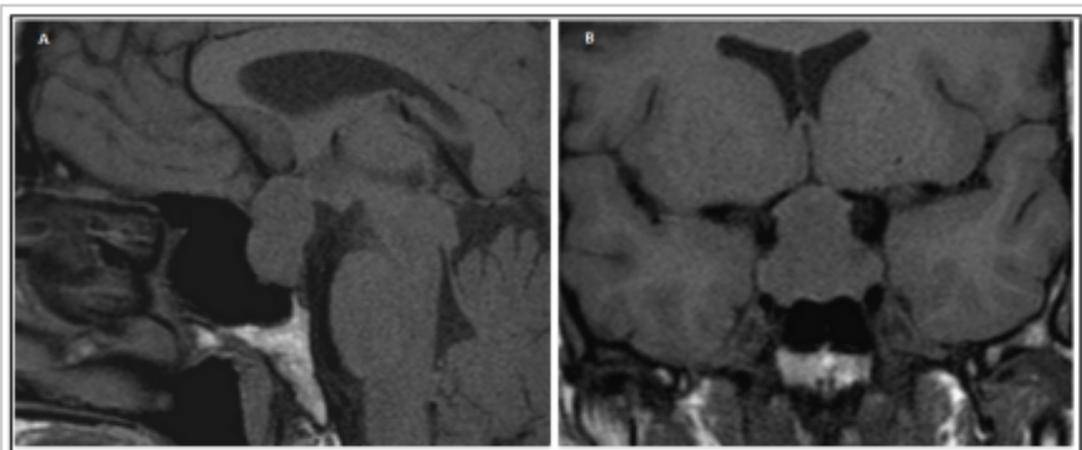


Fig. 6: RM da sela túrcica, corte sagital (A) e coronal (B) em T1. Observa-se aumento da região selar devido a presença de um macroadenoma, que estende-se para a cisterna supresselar e comprime o quiasma óptico.

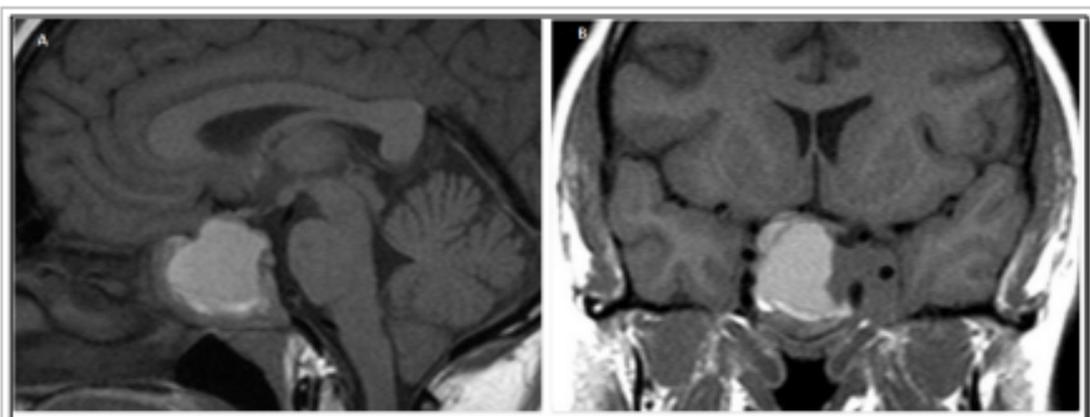


Fig. 7: RM da sela túrcica, corte sagital (A) e coronal (B), em T1 sem contraste. Observa-se degeneração hemorrágica no macroadenoma - a área com hipersinal corresponde à hemorragia recente. Sua extensão supraselar comprime o quiasma óptico.

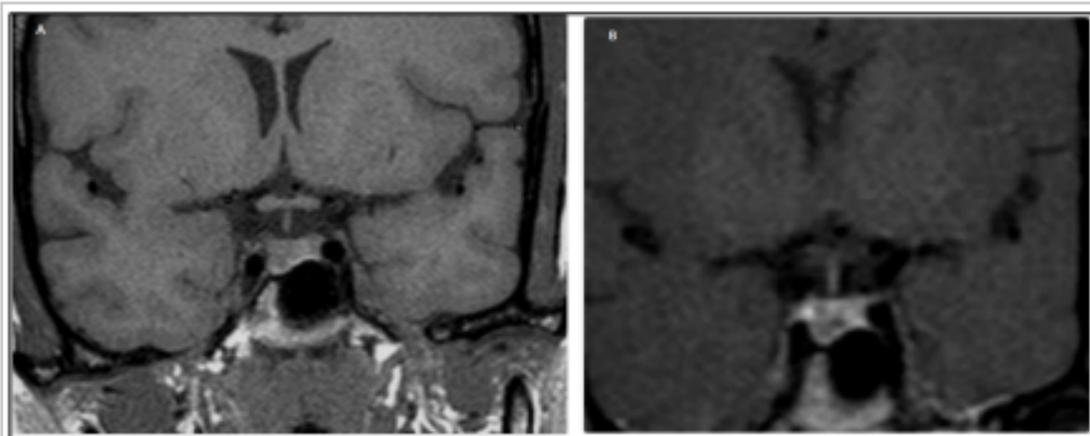


Fig. 8: RM de sela túrcica, corte coronal em T1 antes (A) e logo após o contraste (B). Observa-se um microadenoma ao lado direito da hipófise. Na imagem A evidencia-se uma depressão do assoalho selar à direita, porém o microadenoma não é visualizável. Após o contraste (B) observa-se uma área hipointensa que corresponde ao microadenoma.

## CLASSIFICAÇÃO DE KNOSP MODIFICADA

A Classificação de Knosp Modificada é um sistema de avaliação radiológica atualmente utilizado, que analisa o grau de invasão do seio carvernosos por adenomas

pituitários, sendo importante para o planejamento terapêutico no pré-operatório, bem como para prever as chances de permanecer uma lesão residual após a ressecção cirúrgica<sup>38</sup>.

A classificação radiológica mais antiga de invasão local dos adenomas hipofisários foi proposta em 1996, por *Hardy et al.* Posteriormente, em 1979 foi modificada por *Wilson et al* para distinguir as diferentes graduações de extensão extrasselar. Em 1993, *Knosp et al* descreveu a classificação radiológica clássica de invasão do seio cavernoso, que baseia-se na relação do adenoma com as linhas imaginárias que atravessam as porções supraclinóide e intracavernosa da artéria carótida interna. Estudos subsequentes evidenciaram que a Classificação de Knosp Modificada proposta por *Micko et al*, a qual inclui a diferenciação entre a invasão superior e inferior do seio cavernoso em graduações 3A e 3B, é capaz de prover uma melhor predição de possível ressecção tumoral total<sup>39</sup>.

A invasão do seio cavernoso é a causa mais comum de ressecção adenomatosa incompleta. Para prevenir maiores chances de lesões residuais, a radioterapia ou a radiocirurgia têm sido amplamente recomendadas. Tendo em vista que a estratégia terapêutica deve ser precocemente estabelecida, especialmente nos casos de ressecção subtotal onde a radioterapia adjuvante se faz necessária, a Classificação de Knosp Modificada é de grande importância<sup>39</sup>.

Para graduar o adenoma pituitário na Classificação de Knosp Modificada, o radiologista deverá considerar durante sua análise da ressonância magnética de sela túrcica, três linhas imaginárias no plano coronal que atravessam as porções supraclinóide e intracavernosa da artéria carótida interna, conforme exemplificado nas Figuras 9 e 10<sup>38,39</sup>.

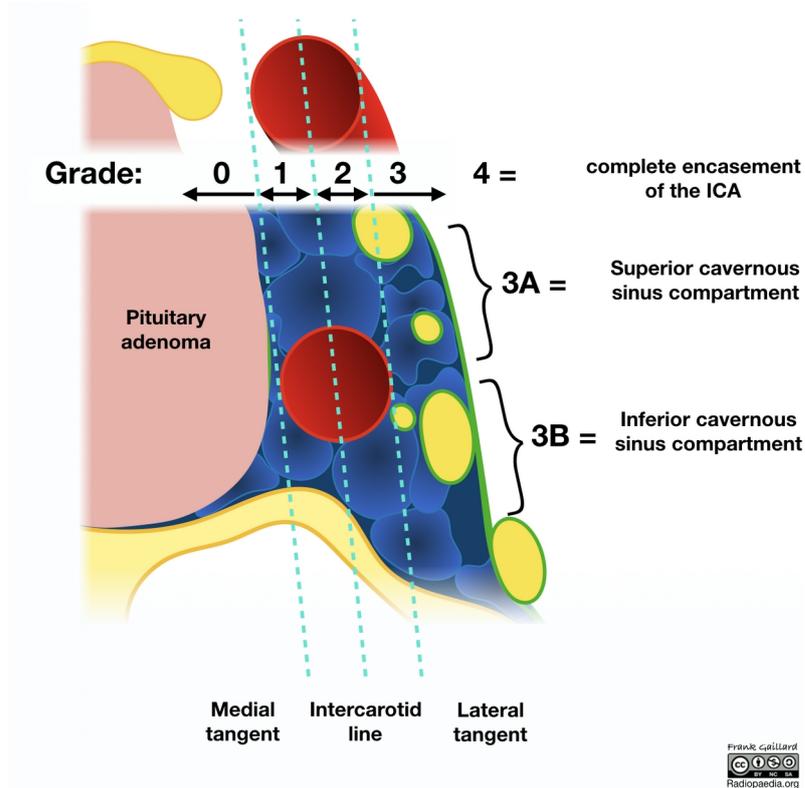


Figura 9: Classificação de Knosp Modificada. Considera-se três linhas imaginárias que atravessam as porções supraclinóide e intracavernosa da Artéria Carótida Interna: A tangente medial, a linha intercarotídea e a tangente lateral<sup>38</sup>.

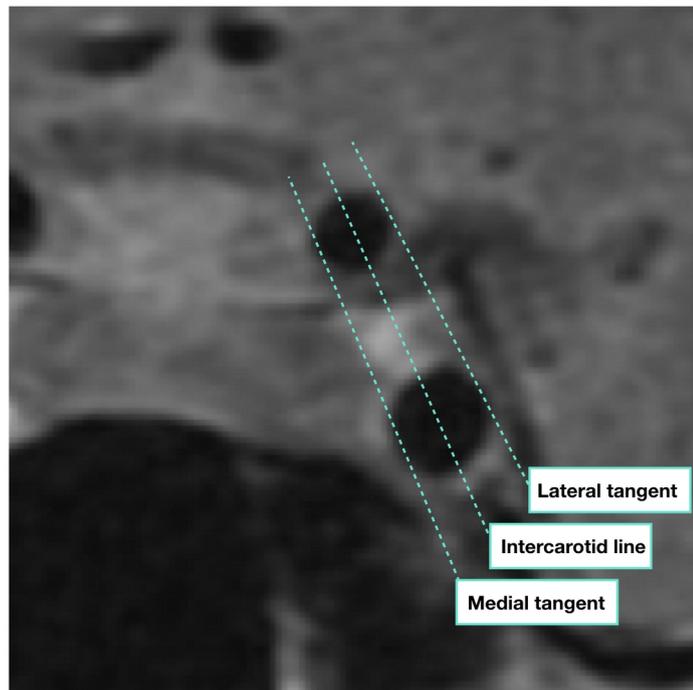


Figura 10: Classificação de Knosp Modificada - tangente medial, linha intercarotídea e tangente lateral<sup>38</sup>.

As três linhas imaginárias, denominadas “Tangente Medial”, “Linha Intercarotídea” e “Tangente Lateral”, são utilizadas para graduar a extensão tumoral em subtipos. Cada subtipo se associa a uma determinada probabilidade de grau de invasão, conforme descrito na Tabela 3 e ilustrado na Figura 11. Lesões de graduação 0 e 1 não apresentam invasividade cirúrgica e/ou histológica; lesões grau 2 apresentam 9,9% de invasão cirúrgica e 88% de invasão histológica; lesões de graduação 3 apresentam 86% de invasão histológica, sendo 26,5% de invasividade cirúrgica nos tumores 3A, e 70,6% nos tumores 3B; lesões grau 4 apresentam 100% de invasão cirúrgica e histológica<sup>38,39</sup>.

<b>CLASSIFICAÇÃO DE KNOSP MODIFICADA</b>		
<b>GRAU</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>	<b>INTERPRETAÇÃO</b>
<b>Grau 0</b>	Tumor de localização medial à tangente.	Ausência de invasão.
<b>Grau 1</b>	Tumor que se estende para o espaço entre a tangente medial e a linha intercarotídea.	Ausência de invasão.
<b>Grau 2</b>	Tumor que se estende para o espaço entre a linha intercarotídea e a tangente lateral.	Possível invasão.
<b>Grau 3</b>	Tumor que se estende lateralmente à tangente lateral.	Provável invasão.
<b>.Grau 3A</b>	Tumor que se estende acima da porção intracavernosa da Artéria Carótida Interna até o compartimento superior do seio cavernoso.	--
<b>.Grau 3B</b>	Tumor que se estende abaixo da porção intracavernosa da Artéria Carótida Interna até o compartimento do seio cavernoso.	--
<b>Grau 4</b>	Envolve completamente a porção intracavernosa da Artéria Carótida Interna.	Presença de Invasão.

Tabela 3: Graduações da Classificação de Knosp Modificada e invasividade tumoral<sup>38</sup>.

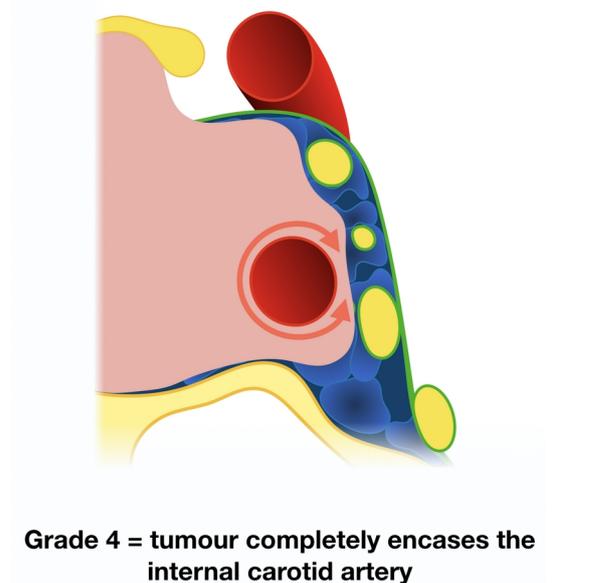
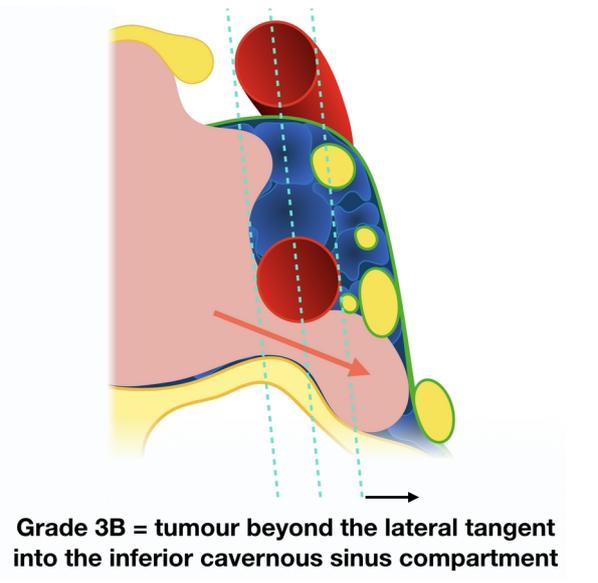
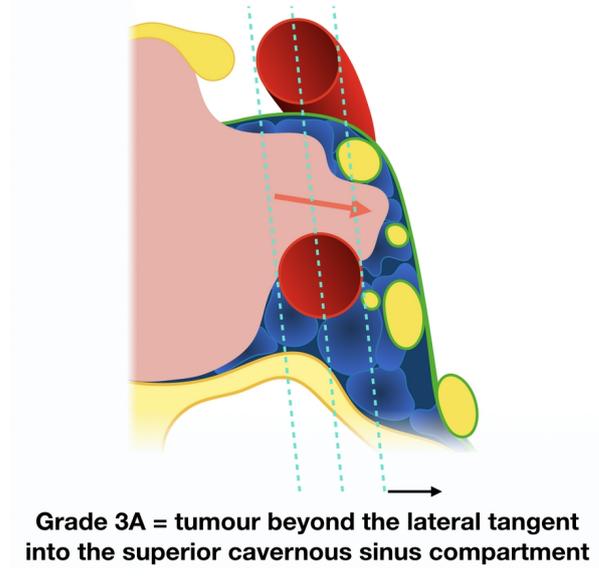
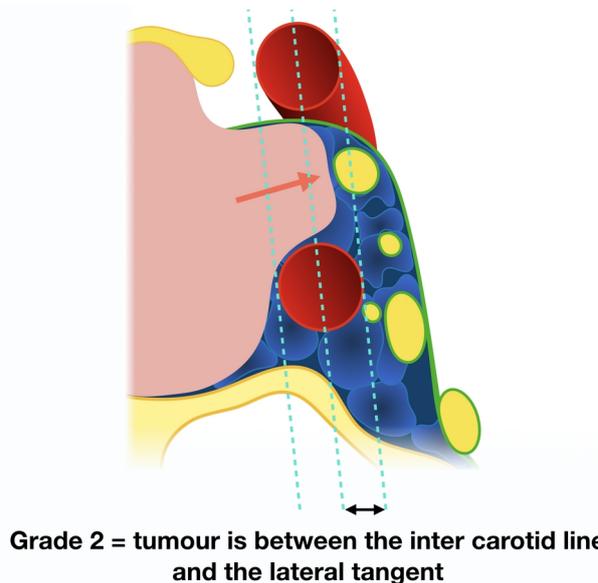
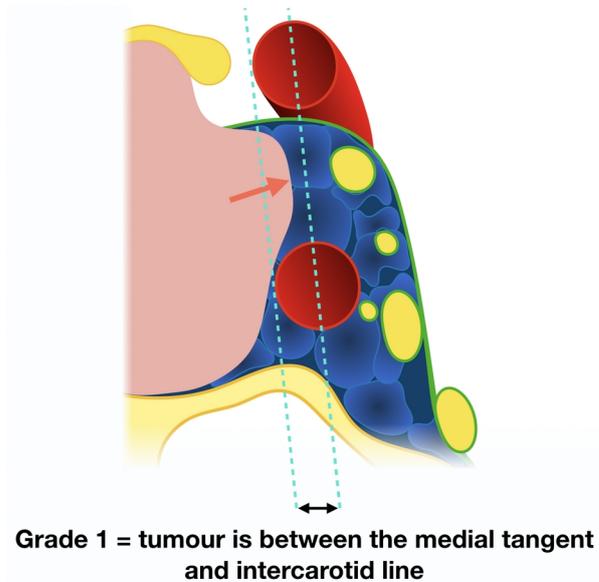
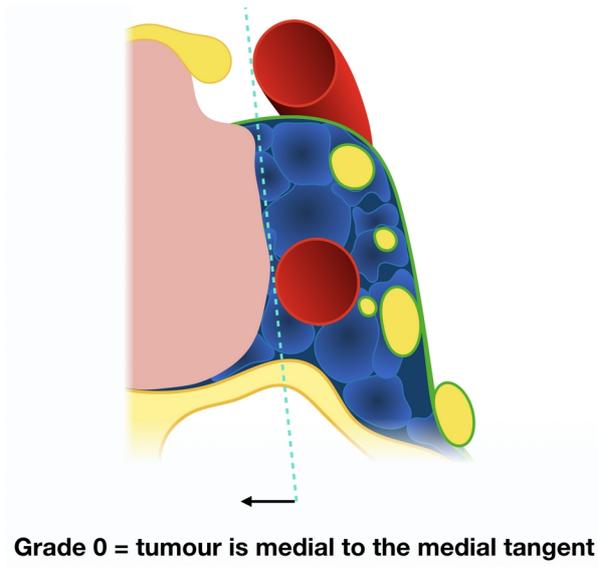


Figura 11: Classificação de Knosp Modificada – esquema ilustrativo de invasão tumoral<sup>38</sup>.

## TRATAMENTO

As possibilidades terapêuticas para os pacientes com ACNF são: a conduta expectante com vigilância regular cuidadosa, a ressecção cirúrgica acompanhada ou não de radioterapia pós-operatória, a radioterapia isolada e a farmacoterapia. Atualmente, a primeira linha de tratamento para macroadenomas é a cirúrgica, com abordagem transesfenoidal<sup>1,4,9,36</sup>. Os principais objetivos almejados com a medida terapêutica escolhida são melhorar a qualidade de vida e sobrevida do paciente, proporcionar alívio dos sintomas compressivos, preservar ou restabelecer a função hipofisária e prevenir a recorrência da lesão<sup>1</sup>.

As principais indicações cirúrgicas desses tumores são: macroadenomas sintomáticos e tumores associados a sintomas visuais desenvolvidos durante a gestação<sup>11,25</sup>. A intervenção cirúrgica não está necessariamente indicada para pacientes assintomáticos portadores de microadenomas e macroadenomas pequenos, assim como para indivíduos que apresentem condições clínicas desfavoráveis para a cirurgia, como insuficiência cardíaca, renal ou respiratória<sup>1,4,9,34,36</sup>. A cirurgia também está indicada em casos de apoplexia hipofisária associada à alteração do nível de consciência ou piora do déficit visual ou quando o mesmo é de início recente. Nesses casos, o procedimento deve ser realizado o quanto antes. O manejo conservador na apoplexia hipofisária está indicado em casos onde o déficit visual é estável ou moderado de longa data e deve ser tratado com dose alta de glicocorticóide, com vigilância clínica e oftalmológica<sup>36</sup>.

O hipopituitarismo deve ser levado em consideração no momento em que se opta pelo procedimento cirúrgico, já que a recuperação da função hipofisária no pós-operatório é incerta, ocorrendo em cerca de 30% dos casos, com um risco de 5 a 10% de agravamento ou indução de hipopituitarismo permanente<sup>36,37</sup>. Por esse motivo, o hipopituitarismo não deve ser o fator principal para encaminhar o paciente para a cirurgia<sup>37</sup>. A ocorrência de diabetes

insípido transitório é comum, acometendo cerca de 1/3 dos pacientes, porém o risco de diabetes insípido permanente é inferior a 5%. Complicações locais são infrequentes, ocorrendo em menos de 1% dos casos. Dentre elas destacam-se a fistula liquórica, deterioração do quadro visual, oftalmoplegia, lesão de nervos cranianos, hemorragia no leito tumoral residual, meningite e abscesso<sup>1, 4 36</sup>. A taxa de mortalidade e a frequência de complicações decorrentes da ressecção cirúrgica são inversamente proporcionais à experiência do neurocirurgião<sup>1,4</sup>.

## **MANEJO PÓS-OPERATÓRIO DOS ACNF**

Apesar dos progressos na neurocirurgia, o tamanho e a frequente invasividade dos ACNF comumente resulta em uma ressecção parcial, e o remanescente é susceptível a aumentar de tamanho (ocorre em metade dos casos em 10 anos). Além disso, até mesmo quando a ressecção é total, a recorrência, mesmo que incomum, é possível (30% em 10 anos). Em ambos os casos, o tratamento complementar (revisão cirúrgica, radioterapia, tratamento medicamentoso) está indicado<sup>1,36</sup>.

## **FOLLOW-UP RADIOLÓGICO PÓS-OPERATÓRIO**

Monitorização radiológica pós-operatória é essencial nos ACNF devido à ausência de sintomas clínicos mesmo quando há progressão da doença. A RM é a melhor opção, e a TC deve ser realizada somente nos casos de contraindicação. É importante que se forneça ao neurorradiologista dados como RM pré-operatória, relatório cirúrgico e RM pós-operatória para uma boa interpretação. O exame de imagem imediatamente após a cirurgia não deve ser solicitado de forma sistemática, mas é necessário para pacientes com suspeita de

complicações pós-operatórias ou em caso de necessidade de revisão precoce da cirurgia dentro dos primeiros dias<sup>36</sup>. Caso contrário, a primeira RM deverá ser solicitada em 3 ou 6 meses - um intervalo de 6 meses minimiza as dificuldades de interpretação decorrentes do remodelamento pós-operatório<sup>4,36</sup>. Uma segunda RM deverá ser feita um ano após a cirurgia. Essas duas RM servem como referência para o follow-up subsequente<sup>1;9;36</sup>.

Na ausência de lesão residual, a RM da sela túrcica deve ser repetida após 5 anos, e em seguida 7, 10 e 15 anos. Na ausência de sinais clínicos, lesões residuais ou imagens suspeitas, o follow-up radiológico deve ser descontinuado. Em caso de lesão remanescente ou imagem suspeita, a RM deve ser repetida anualmente por 5 anos, e depois a cada 2 ou 3 anos na ausência de progressão. O protocolo é redefinido caso a caso com base no tamanho do tumor, distância entre o remanescente e o quiasma óptico ou presença de dúvidas sobre a progressão da lesão<sup>36</sup>.

Em cerca de 50% dos casos ocorre proliferação celular e crescimento do remanescente tumoral em um período de 10 anos. A recorrência usualmente ocorre em 1 a 5 anos após a cirurgia. A cada controle, é essencial que se compare a nova imagem com os exames pós-operatórios de referência: o aumento gradual do tamanho da lesão residual pode ser negligenciado se a nova RM é comparada unicamente com o exame precedente ao invés do exame de imagem pós-operatório de referência, já que o crescimento do adenoma é frequentemente lento e difícil de ser identificado de um ano para outro<sup>1,36</sup>.

## **OBJETIVO**

Tendo em vista que a ocorrência de remanescentes e recidivas tumorais são comumente encontrados após o tratamento cirúrgico dos Macroadenomas Hipofisários Clinicamente não Funcionantes - principalmente em casos de lesões invasivas -, e nem sempre se consegue remissão dos sintomas após sua ressecção, o objetivo do presente estudo foi demonstrar, através de uma revisão sistemática da literatura, os aspectos radiológicos desses tumores e a importância da Classificação de Knosp Modificada no planejamento terapêutico dessas lesões, bem como no alinhamento de expectativas junto ao paciente durante o processo pré-operatório.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, utilizando-se o método descritivo, de caráter qualitativo. A busca de dados da literatura foi feita nas bases de dados da BIREME, SCIELO e PUBMED, sendo utilizadas múltiplas combinações dos seguintes descritores: adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes, macroadenomas hipofisários, tumores hipofisários, cirurgia transesfenoidal para macroadenomas hipofisário, pituitary tumors, brain tumors, pituitary adenomas, tumor pituitário. Foram encontrados 50 artigos, dentre os quais selecionou-se um total de 45, tendo como critério de inclusão a relevância e a abrangência do tema, em um corte temporal de 1999 a 2022. Optou-se por artigos em língua inglesa, espanhola e portuguesa.

O material utilizado para este fim foi um computador pessoal conectado a internet e a um equipamento de impressão. A equipe responsável pela elaboração do trabalho é composta de dois membros do Departamento de Radiodiagnóstico do Hospital Naval Marcílio Dias: uma médica que encontra-se cursando o Aperfeiçoamento em Radiologia e Diagnóstico por Imagem e um médico Radiologista (orientador).

## DISCUSSÃO

Os Macroadenomas Hipofisários invasivos possuem índices de ressecção subtotal (exérese menor que 90%) e remanescência de lesão residual conhecidamente elevados. Por essa razão, o planejamento terapêutico e a técnica de abordagem cirúrgica devem ser cuidadosamente estudados, através de exames de imagem da região selar, preferencialmente com ressonância magnética. Lesões invasivas podem ser identificadas previamente à realização da cirurgia, através da análise dos aspectos radiológicos do tumor no exame de imagem pré-operatório e sua graduação na Classificação de Knosp Modificada. A ressonância magnética da sela túrcica é capaz de não somente sugerir que se trata de uma lesão selar adenomatosa, como também identificar sua invasividade pela presença do envolvimento de estruturas adjacentes ao tumor, incluindo a artéria carótida interna e o seio cavernoso.

No contexto dos ACNF, o grau de invasividade do seio cavernoso e da artéria carótida interna é fornecido através da Classificação de Knosp Modificada, que por sua vez é capaz de prever as chances de ressecção cirúrgica total (exérese maior que 90%) ou subtotal. Nesse sentido, a avaliação do neurorradiologista é fundamental para guiar a estratégia terapêutica dos ACNF, principalmente nos casos de lesões grau III e IV, consideradas invasivas uma vez que acometem a porção intracavernosa da artéria carótida interna, ultrapassando a tangente lateral. Nesses casos, a ressonância magnética de sela túrcica no pré-operatório é de grande importância para que o médico assistente possa transmitir ao paciente seu prognóstico, bem como as limitações do tratamento cirúrgico, informando-o quanto as possibilidades de não remissão dos sintomas após a ressecção e do surgimento de complicações relativas ao próprio procedimento conforme o envolvimento tumoral de estruturas adjacentes.

## CONCLUSÃO

A cirurgia transesfenoidal é o tratamento de escolha para os macroadenomas, porém traz consigo riscos importantes, como panhipopituitarismo e diabetes insipidus, além de não garantir a remissão clínica dos sintomas compressivos em lesões com graus avançados de invasividade. Comumente a ressecção total do tumor não é viável nas lesões invasivas - permanecendo remanescentes tumorais mesmo após o procedimento de excisão – e recidivas também podem ocorrer durante o follow-up do pós-operatório. Em cerca de 50% dos casos ocorre proliferação celular e crescimento do remanescente em um período de 10 anos.

Neste contexto, a Classificação de Knosp Modificada constitui uma importante ferramenta para direcionar não somente a técnica cirúrgica a ser implementada - caso se opte pela ressecção -, bem como representa importante fonte de dados para transmitir ao paciente uma perspectiva mais palpável de suas possibilidades e limitações terapêuticas. Os aspectos radiológicos da lesão expansiva, evidenciados pelo neurorradiologista, servirão de base para que a equipe médica defina em conjunto com o paciente a abordagem terapêutica mais adequada a ser implementada.

## BIBLIOGRAFIA

1. Vilar L. *Endocrinologia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
2. Cury M, et al. *Adenomas hipofisários não-secretóres: avaliações clínica, laboratorial, neuro-radiológica e evolução após tratamento*. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; Vol. 53/1.
3. Ferreira J, et al. *Caracterização Clínica e Imunoistoquímica dos Adenomas Clinicamente Não-Funcionantes de Hipófise*. Arq Neuropsiquiatr. 2005; 63(4):1070-1078.
4. Greenman Y, Stern N. *Non-functioning pituitary adenomas*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009; 23: 625–638.
5. Molitch, ME. *Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review*. JAMA. 2017 Feb 07;317(5):516-524..
6. Vandeva S, Jaffrain-Rea ML, Daly AF, Tichomirowa M, Zacharieva S, Beckers A. *The genetics of pituitary adenomas*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24(3):461-76.
7. Melmed S, Polonsky K., Larsen P, Kronenberg H. *Williams Textbook of Endocrinology*. s.l. Saunders Elsevier, 2011.
8. Lleva R, Inzucchi E. *Diagnosis and management of pituitary adenomas*. Current Opinion in Oncology. 2011; 23: 53-60.
9. Melmed, S. *Pituitary-Tumor Endocrinopathies*. N Engl J Med. 2020 Mar;382(10):937-950.
10. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiologia Médica*. Saunders Elsevier, 2006.
11. Hayhurst C, Taylor P, Lansdown A, Palaniappan N, Rees D, Davies J. *Current perspectives on recurrent pituitary adenoma: The role and timing of surgery vs adjuvant treatment*. Clinical Endocrinology. 2020;92:89–97.
12. El-Feky, M. *Pituitary Macroadenoma*. Radiopaedia.org. (acceso em Agosto de 2022)
13. Evanson J. *Radiology of the Pituitary*. National Library of Medicine, 2020.

14. Walavan S, Roukoz S, Viinh S. Incidental Pituitary Adenomas. *Neurosurg Focus*. 2011; 31 (6).
15. Kontogeorgos G. *Classification and Pathology of Pituitary Tumors*. *Endocrine*. 2005;28:27–35.
16. Lleba R, Inzucchi E. *Diagnosis and management of pituitary adenomas*. *Current Opinion in Oncology*. 2011; 23: 53-60.
17. Glezer A, Paraiba D, Bronstein M. *Rare Sellar Lesions*. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2008; 37:195–211.
18. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML. *The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review*. *Cancer*. 2004; 101:613–619.
19. Molitch, ME. *Nonfunctioning Pituitary Tumors and Pituitary Incidentalomas*. *Endocrinology And Metabolism Clinics of North America*. 2008; 37: 151–171.
20. Asa SL. *Practical Pituitary Pathology: What Does the Pathologist Need to Know?* *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2008; 132 (8):1231-1240.
21. Karavitaki N, et al. *What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas?* *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67(6):938-43.
22. Zhang N, et al. *Structure, Expression, and Function of Human Pituitary Tumor-Transforming Gene (PTTG)*. *Molecular Endocrinology*. 1999; 13:156–166.
23. Heaney, AP, Melmed S. *New pituitary oncogenes*. *Endocrine Related Cancer*. 2000;7:3-15.
24. Jane JA e Laws ER. *The management of non-functioning pituitary adenomas*. *Neurology India*. 2003; 51:461-465.
25. Farrell WE, Clayton RN. *Tumour suppressor genes in pituitary tumour formation*. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1999; 381-93.
26. Ezzat S, et al. *Targeted expression of a human pituitary tumor-derived isoform of FGF receptor-4 recapitulates pituitary tumorigenesis*. *J Clin Invest*. 2002; 109(1):69-78.

27. Oikonomou E, et al. *Beta-catenin mutations in craniopharyngiomas and pituitary adenomas*. J Neurooncol. 2005; 73(3):205-9.
28. Tziortzioti V, et al. *Analysis of beta-catenin mutations and alpha-, beta-, and gamma-catenin expression in normal and neoplastic human pituitary tissues*. Endocr Pathol. 2001; 12(2):125-36.
29. Elston MS, et al. *Wnt pathway inhibitors are strongly down-regulated in pituitary tumors*. Endocrinology. 2008; 149(3):1235-42.
30. Ewing I, et al. *A mutation and expression analysis of the oncogene BRAF in pituitary adenomas*. Clin Endocrinol. 2007; 66(3):348-52.
31. Butz H, et al. *MicroRNA profile indicates downregulation of the TGFb Pathway in sporadic non-functioning pituitary adenomas*. Pituitary. 2010.
32. Hightower E, et al. *Phospho-histone H3 (pHH3) immuno-reactivity as a prognostic marker in non-functioning pituitary adenomas*. Pituitary. 2012.
33. Hanson P, et al. *FSH secretion predominates in vivo and in vitro in patients with non-functioning pituitary adenomas*. European Journal of Endocrinology. 2005; 152:363–370.
34. Galland F, et al. *Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma*. Annales d'Endocrinologie (Paris). 2015.
35. Freda P, et al. *Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:894 –904.
36. Chanson P, et al. *Consensus Management of clinically non-functioning pituitary adenoma*. Annales d'Endocrinologie (Paris). 2015.
37. Castinetti F, et al. *Consensus Non-functioning pituitary adenoma: When and how to operate? What pathologic criteria for typing?* Annales d'Endocrinologie(Paris). 2015.
38. Gaillard, F. *Knosp classification of cavernous sinus invasion by pituitary macroadenomas*. Reference article, Radiopaedia.org. (accessed on 21 Apr 2022).

39. Araujo-Castro M, Acitores M, Vior C, Pascual-Corrales E, Rodríguez Berrocal V. *Radiological Knosp, Revised-Knosp, and Hardy–Wilson Classifications for the Prediction of Surgical Outcomes in the Endoscopic Endonasal Surgery of Pituitary Adenomas: Study of 228 Cases*. *Front. Oncol.* 2022.
40. Greenspan SL, Gardner DG, Shoback D. *Endocrinologia Básica e Clínica de Greenspan*. 9ª edição. New York: AMGH, 2013.
41. Nomikos P, Ladar C. e Fahlbusch, R. *Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas – a study on 721 patients*. *Acta Neurochirurgica*. 2004; 146:27–35.
42. Losa M, Mortini P, Barzaghi R. *Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenomas and analysis of the risk of tumor recurrence*. *Journal of Neurosurgery*. 2008; 108:525–532.
43. Chang E, Zada G, Kim S. *Long-term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas*. *Journal of Neurosurgery*. 2008; 108:736–745
44. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T. *Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors*. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 155:823–829.
45. Mercado, M. et al. *Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects*. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017; 64 (7):384-395.