

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**RELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO HIPOFISÁRIA, SÍNDROME METABÓLICA E  
PRESSÃO INTRA-SELAR MÉDIA EM PACIENTES COM ADENOMA DE  
HIPÓFISE**

**ANDRÉ MEIRELES BORBA**

**BRASÍLIA, 2008**



**AUTOR**

André Meireles Borba

**MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**RELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO HIPOFISÁRIA, SÍNDROME METABÓLICA E  
PRESSÃO INTRA-SELAR MÉDIA EM PACIENTES COM ADENOMA DE  
HIPÓFISE.**

Dissertação de conclusão do curso de Mestrado  
como requisito parcial para obtenção do grau de  
Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de  
Brasília – UnB

Orientador: Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta  
Universidade de Brasília - UnB

**BRASÍLIA – DF, 2008**

Borba, André Meireles.

*Relação entre função hipofisária, síndrome metabólica e pressão intra-selar média em pacientes com adenoma de hipófise.*

*Brasília (DF), 2008. 105 p.*

Brasília (DF), 2008.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Brasília (DF)

1. Pressão intra-selar. 2. Hipopituitarismo. 3. Síndrome metabólica. 4. Obesidade central. 5. Adenoma hipofisário.

## DEDICATÓRIA

Nossa paz

A surpresa que se revela  
e o bem que não me avisou  
foi quando tua mão chegou  
que a minha ficou mais quente

O esforço, o carinho, a paz,  
a força que não falta estar  
que de canto nos fez um lar  
tem teu sabor, doce e perfume

Porque o um já não é mais  
Se é tua mão que me conduz,  
é você, minha amada luz,  
a minha melhor parte,  
a minha maior metade

A você, Michele

Àqueles que são ajuda permanente, sem horário ou restrições, desde antes do começo...

Dedico também a meus pais, Aluísio e Aneliza, pelo exemplo, amor e admiração,  
A meus irmãos Alexandre e Adriano pela amizade, confiança e fraternidade,  
A meus avós Luiz Alberto e Carmem, pela ajuda, determinação e inspiração,

E por tudo que me falta dizer.

## **AGRADECIMENTOS**

Meus sinceros agradecimentos a todos que participaram desta jornada, especialmente àqueles que contribuíram desde o apoio até as revisões e sugestões, sempre importantes (ordem alfabética):

Aldo Pereira Neto

Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta

Maurício Avelino Barros

Mércia Maria Braga Rocha

Nelson Geraldo Freire Neto

Nicandro Figueiredo

Stélio Araújo Filho

## ÍNDICE

DEDICATÓRIA	III
AGRADECIMENTOS	IV
ÍNDICE	V
LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE TABELAS	X
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XII
RESUMO NA LÍNGUA VERNÁCULA E PALAVRAS-CHAVE	XIV
RESUMO NA LÍNGUA ESTRANGEIRA E PALAVRAS-CHAVE	XV
1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	23
2.1 OBJETIVO GERAL	23
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
3. MÉTODOS	24
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	24
3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	24
3.3 CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES	24
3.4 AVALIAÇÕES CLÍNICA E DE IMAGEM	25
3.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA ANTES DA CIRURGIA	25
3.4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA NO SEGUIMENTO	25
3.4.3 ANAMNESE E ANTROPOMETRIA	25
3.4.4 EXAMES LABORATORIAIS	26
3.4.5 INSUFICIÊNCIA DOS EIXOS HORMONAIS	27

3.4.6 OBESIDADE, SÍNDROME METABÓLICA E RESISTÊNCIA INSULÍNICA	28
3.5 PROCEDIMENTOS ANESTÉSICOS E CIRÚRGICOS	29
3.5.1 MICROCIRURGIA TRANSESFENOIDAL VIA SUB-LABIAL	29
3.5.2 MEDIDA DA PRESSÃO INTRA-SELAR	29
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
3.7 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA	31
4. RESULTADOS	32
4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	32
4.1.1 PRESSÃO INTRA-SELAR MÉDIA (PIM)	33
4.1.2 AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA	34
4.1.2.1 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E SÍNDROME METABÓLICA NO PRÉ-OPERATÓRIO	35
4.1.2.2 AVALIAÇÃO DOS HORMÔNIOS E EIXOS HIPOFISÁRIO NO PRÉ-OPERATÓRIO	37
4.1.3 AVALIAÇÃO AO SEGUIMENTO	40
4.1.3.1 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E SÍNDROME METABÓLICA AO SEGUIMENTO	41
4.1.3.2 AVALIAÇÃO DOS HORMÔNIOS E EIXOS HIPOFISÁRIOS AO SEGUIMENTO	42
4.2 ESTUDOS DE CORRELAÇÃO	45
4.2.1 CORRELAÇÕES DA PIM COM IDADE E ÁREA DO TUMOR	46
4.2.2 CORRELAÇÕES DA PIM COM VARIÁVEIS PRÉ-OPERATÓRIAS	47
4.2.2.1 CORRELAÇÕES DA PIM COM IMC E CRITÉRIOS PARA SÍNDROME METABÓLICA NO PRÉ-OPERATÓRIO	47
4.2.2.2 CORRELAÇÕES DA PIM COM AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DOS HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS	48



4.2.3 CORRELAÇÕES DA PIM COM VARIÁVEIS AO SEGUIMENTO	49
4.2.3.1 CORRELAÇÕES DA PIM COM IMC E CRITÉRIOS PARA SÍNDROME METABÓLICA AO SEGUIMENTO	49
4.2.3.2 CORRELAÇÕES DA PIM COM AVALIAÇÃO AO SEGUIMENTO DOS HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS	49
4.3 COMPARAÇÕES DA PIM EM SUBGRUPOS	50
4.3.1 COMPARAÇÕES DA PIM NOS GRUPOS DOS DADOS GERAIS	50
4.3.2 COMPARAÇÕES DA PIM NOS GRUPOS DAS VARIÁVEIS PRÉ-OPERATÓRIAS	50
4.3.2.1 COMPARAÇÕES DA PIM NOS GRUPOS DE OBESIDADE, HIPERTENSÃO E SÍNDROME METABÓLICA NO PRÉ-OPERATÓRIO	50
4.3.2.2 COMPARAÇÕES DA PIM DE ACORDO COM O GRAU FUNCIONAL DOS EIXOS HIPOFISÁRIOS NA AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA	51
4.3.3 COMPARAÇÕES DA PIM NOS GRUPOS DAS VARIÁVEIS AO SEGUIMENTO	53
4.3.3.1 COMPARAÇÕES DA PIM NOS GRUPOS DE OBESIDADE, HIPERTENSÃO E SÍNDROME METABÓLICA AO SEGUIMENTO	53
4.3.3.2 COMPARAÇÕES DA PIM DE ACORDO COM O GRAU FUNCIONAL DOS EIXOS HIPOFISÁRIOS AO SEGUIMENTO	54
5. DISCUSSÃO	57
5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	57
5.2 MENSURAÇÃO DA PIM	58
5.2.1 TÉCNICA DE MENSURAÇÃO	58
5.2.2 VALORES DA PIM	60
5.3 PIM E SÍNDROME METABÓLICA	61

5.3.1 PIM, CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E OBESIDADE	62
5.4 PIM E FUNÇÃO HIPOFISÁRIA	64
5.4.1 PIM E T4 LIVRE	66
5.4.2 PIM E PROLACTINA	68
5.4.3 PIM E FUNÇÃO GONADOTRÓFICA	70
5.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS NA PESQUISA DA PIM	71
6. CONCLUSÕES	74
7. REFERÊNCIAS	75
NORMAS ADOTADAS	82
APÊNDICE – MEDIDAS DE PIM POR PACIENTE	84
ANEXOS	
ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	86
ANEXO 2 – PROTOCOLO DE REAVALIAÇÃO DOS PACIENTES	86
ANEXO 3 – COMPLEMENTO ESTATÍSTICO – ANÁLISE DA NORMALIDADE DA DISTRIBUIÇÃO E ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON EM VARIÁVEIS ESPECÍFICAS	90
ANEXO 4 – ANÁLISE DAS MÉDIAS DA PIM SEGUNDO O GRAU DE HARDY & VEZINA E O ESTADIO DE WILSON	95
ANEXO 5 – ANÁLISE EVOLUTIVA DAS FUNÇÕES DOS EIXOS HIPOFISÁRIOS	99
ANEXO 6 – TABELAS ELABORADAS PARA A PUBLICAÇÃO DOS ARTIGOS REFERENTES À DISSERTAÇÃO	101

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Sistema arterial hipofisário. Visão lateral da hipófise e carótida interna.
- Figura 2 Distribuição do número de pacientes por faixa etária antes da cirurgia e ao seguimento.
- Figura 3 Média dos valores da PIM obtidos para cada momento da aferição com demonstração do intervalo de confiança a 0,05.
- Figura 4 Frequência dos achados pré-operatórios nas avaliações metabólicas e hormonais.
- Figura 5 Frequência do número de eixos hormonais hipofisários comprometidos na avaliação pré-operatória.
- Figura 6 Frequência dos achados nas avaliações metabólicas e hormonais ao seguimento.
- Figura 7 Frequência do número de eixos hormonais hipofisários comprometidos na avaliação ao seguimento.
- Figura 8 Histograma dos valores de PIM para cada paciente com análise visual da normalidade da distribuição da variável.
- Figura 9 Dispersão de PIM e circunferência abdominal pré-operatória exibindo linha de tendência.
- Figura 10 Dispersão de PIM e T4L pré-operatório exibindo linha de tendência.
- Figura 11 Comparação entre as médias de PIM do grupo com sobrepeso ou obesidade e do grupo com peso normal ou abaixo do normal. Intervalo de confiança representado,  $\rho = 0,01$ .
- Figura 12 Média da PIM segundo o número de eixos comprometidos no mesmo paciente no pré-operatório,  $\rho = 0,61$ .
- Figura 13 Comparação entre as médias de PIM conforme a normalidade ou insuficiência da função gonadotrófica ao seguimento tardio. Intervalo de confiança representado,  $\rho = 0,07$ .
- Figura 14 Média da PIM segundo o número de eixos comprometidos no mesmo paciente ao seguimento,  $\rho = 0,99$ .

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados de referências sobre pesquisas de PIM em ordem cronológica
Tabela 2	Eixos hipofisários, respectivos hormônios e descrição dos critérios para definição da insuficiência hormonal
Tabela 3	Características de gênero, idade à cirurgia e à reavaliação, meses de seguimento e tipo de tumor dos pacientes incluídos na amostra
Tabela 4	Valores observados da PIM, área do tumor, IMC, circunferência abdominal, glicemia, triglicerídeos e HDL no pré-operatório dos pacientes da amostra
Tabela 5	Avaliações pré-operatórias dos níveis de FSH e LH conforme o gênero e a ocorrência de menopausa
Tabela 6	Classificação pré-operatória dos eixos hipofisários corticotrófico, lactotrófico, tireotrófico e gonadotrófico quanto à presença de insuficiência hormonal
Tabela 7	Valores observados de cortisol, ACTH, prolactina, TSH, T4L, FSH e LH obtidos no pré-operatório dos pacientes da amostra
Tabela 8	Avaliação pré-operatória do grau de suficiência dos eixos hormonais hipofisários corticotrófico, lactotrófico, tireotrófico, gonadotrófico e número de eixos com insuficiência em cada caso
Tabela 9	Medida da circunferência abdominal e nível de HDL sérico conforme o gênero ao seguimento
Tabela 10	Resultados ao seguimento de IMC, circunferência abdominal, glicemia, HOMA-IR, triglicerídeos, HDL
Tabela 11	Descrição por casos do gênero e respectivos valores de cortisol, ACTH, prolactina, TSH, T4L, FSH e LH obtidos ao seguimento
Tabela 12	Níveis de FSH e LH conforme o gênero e a ocorrência de menopausa
Tabela 13	Classificação pré-operatória dos eixos hipofisários corticotrófico, lactotrófico, tireotrófico e gonadotrófico quanto à presença de insuficiência hormonal
Tabela 14	Avaliação, ao seguimento, dos eixos hormonais hipofisários corticotrófico, lactotrófico, tireotrófico e gonadotrófico e número de eixos com insuficiência em cada caso

Tabela 15	Correlação entre PIM e área do tumor, idades dos pacientes à cirurgia e à reavaliação
Tabela 16	Correlações entre PIM e IMC, circunferência abdominal, glicemia de jejum, triglicerídeos e HDL pré-operatórios
Tabela 17	Correlações entre PIM e cortisol basal, ACTH, prolactina, TSH, T4L, FSH e LH pré-operatórios
Tabela 18	Correlações entre PIM e IMC, circunferência abdominal, glicemia de jejum, triglicerídeos, HDL e HOMA-IR ao seguimento
Tabela 19	Correlações entre PIM e cortisol, ACTH, prolactina, TSH, T4L, FSH e LH ao seguimento
Tabela 20	Comparações das médias da PIM com subgrupos de tipo de lesão, tamanho do tumor, gênero, faixas etárias à cirurgia e à reavaliação
Tabela 21	Comparações das médias da PIM entre subgrupos de obesidade, hipertensão arterial e SM no pré-operatório através do teste <i>t</i> de Student
Tabela 22	Comparações das médias da PIM com subgrupos de acordo com a ocorrência de insuficiência nos eixos corticotrófico, lactotrófico, tireotrófico e gonadotrófico e com a frequência do número de eixos comprometidos no mesmo paciente no pré-operatório
Tabela 23	Comparações das médias da PIM entre subgrupos de obesidade, hipertensão arterial, resistência insulínica e SM ao seguimento através do teste <i>t</i> de Student
Tabela 24	Comparações das médias da PIM entre subgrupos de acordo com a ocorrência de insuficiência nos eixos corticotrófico, lactotrófico, tireotrófico e gonadotrófico e com a frequência do número de eixos comprometidos no mesmo paciente ao seguimento

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
AMPc	adenosina monofosfato cíclico
ANOVA	“analysis of variance”, análise de variância
DF	Distrito Federal
dl	Decilitro
DP	desvio padrão
FSH	hormônio folículo estimulante
GABA	ácido gama aminobutírico
GH	hormônio do crescimento
HDL	lipoproteína de alta densidade
HII	hipertensão intracraniana idiopática
HOMA-IR	“homeostasis model assesment – insulin resistance”
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IMC	índice de massa corporal
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
kg	quilograma
L	litro
LH	hormônio luteinizante
m <sup>2</sup>	metro quadrado

mg	miligramas
μmol	micromol
μUI	micro unidades internacionais
ml	mililitro
mmHg	milímetros de mercúrio
ng	nanograma
pg	picograma
PIC	pressão intracraniana
PIM	pressão intra-selar média
PIS	pressão intra-selar
RNAm	ácido ribonucléico do tipo mensageiro
RNM	ressonância nuclear magnética
SM	síndrome metabólica
SPSS	"Statistical Package for the Social Sciences"
T3	triiodotironina
T4L	tiroxina livre
TC	tomografia computadorizada
TRH	hormônio liberador de TSH
TSH	hormônio tireoestimulante

## RESUMO

**Introdução:** O sistema porta-hipofisário transporta fatores liberadores e faz o aporte sanguíneo da hipófise. Estudos sobre PIM têm registrado valores altos e relação com a presença de hipopituitarismo. A Síndrome de Compressão da Haste Hipofisária elevaria a prolactina sérica, associada a melhor prognóstico funcional, já que indicaria tecido hipofisário ainda viável. De grande importância devido à alta prevalência é o estudo da relação entre a síndrome metabólica (SM) e as alterações da PIM, pouco exploradas na literatura, mas possivelmente relacionadas a distúrbios hipotalâmicos.

**Desenho do estudo:** Coorte mista analítica.

**Objetivos:** Avaliar a relação entre a pressão intra-selar média (PIM) e a ocorrência de SM e hipopituitarismo no pré-operatório e em reavaliação tardia

**Métodos:** A PIM foi medida com cateter de fibra óptica e definida pela média dos valores a cada 20 segundos por 10 minutos em portadores de adenoma hipofisário submetidos à cirurgia trans-esfenoidal via sub-labial. Exames físicos e laboratoriais definiram o *status* endócrino e os critérios para SM no pré-operatório e em seguimento tardio.

**Resultados:** Vinte e cinco pacientes foram estudados com  $48 \pm 11,6$  meses de intervalo entre a primeira e a segunda reavaliação. A PIM foi de  $33,3 \pm 12,1$  mmHg e esteve acima de 30 mmHg em 56% dos casos. A SM esteve presente em 67% das vezes no pré-operatório e em 61% ao seguimento. A medida da circunferência abdominal pré-operatória em mulheres apresentou forte correlação com a PIM ( $r_s = 0,829; \rho = 0,04$ ). Exceto pelo nível de tiroxina livre (T4L) pré-operatório, com relação inversa e moderada ( $r_s = -0,552; \rho = 0,03$ ) com a PIM, os demais hormônios não apresentaram correlação significativa. A presença ou a gravidade do hipopituitarismo não se relacionou à PIM em nenhum momento avaliado. A prolactina pré-operatória foi maior, porém não significativa, no grupo com hipertensão intra-selar, o que não ocorreu no seguimento.

**Conclusões:** A circunferência abdominal em mulheres e o T4L pré-operatório correlacionaram-se com a PIM.

**Palavras-chave:** Pressão intra-selar; hipopituitarismo; síndrome metabólica; obesidade central; adenoma hipofisário.



## ABSTRACT

**Introduction:** The venous hypophyseal portal system is responsible for the blood supply to the pituitary and for the transport of hypothalamic and systemic releasing factors. The gland is located inside the well-defined limits of the sella turca. Reports on the pressure inside the sella have found high values, directly related to hypopituitarism. The pituitary stalk may be compressed and thus the serum prolactina would be raised because of interruption on hypothalamic inhibitory tonus. That may be associated to better functional outcome, considering it as an indication of still viable pituitary tissue. Other metabolical consequence of hypophyseal changes may be the occurrence of the metabolic syndrome (SM), a highly prevalent disease. Its association to intrasellar pressure is rarely discussed in literature, but probably related to hypothalamic disturbances.

**Study design:** Analytical mixed cohort.

**Objectives:** To analyze the relationship between mean intrasellar pressure (PIM) and the presence of metabolic syndrome and hypopituitarism at pre-operative and long term evaluations.

**Methods:** Patients with pituitary adenomas were operated via transsphenoidal sublabial approach. Physical and laboratorial exams defined pre-operative and late follow-up endocrine status and criteria for SM. The PIM was measured right after a small opening of the sellar dura-mater with fiberoptical catheter and defined as the mean of 30 values taken during 10 minutes with 20 second intermeasure interval.

**Results:** Twenty five patients were studied with a mean  $48 \pm 11,6$  months interval between pre-op and follow-up assessment. PIM was  $33,3 \pm 12,1$  mmHg, higher than 30 mmHg in 56% of cases. SM was seen in 67% and 61% of times in pre-operative and long term evaluations, respectively. Female pre-op waist was strongly related to PIM ( $r_s = 0,829$ ;  $\rho = 0,04$ ). Except for pre-op free tiroxine levels (T4L), with inverse and moderate relationship ( $r_s = -0,552$ ;  $\rho = 0,03$ ) to PIM, no other hormones presented any significant correlation. Neither the presence nor severity of hypopituitarism correlated to PIM in any moment. In the intrasellar hypertensive group, mean pre-op prolactina levels were higher than the group with normal PIM, although not significantly.

**Conclusions:** Pre-op female waist and T4L correlated significantly to PIM.

**Key words:** Intrasellar pressure; hypopituitarism; metabolic syndrome; central obesity; pituitary adenoma.



# 1 INTRODUÇÃO

A hipófise é uma glândula situada em região anatômica bem delimitada e conhecida como sela turca. É composta de duas partes distintas: a neurohipófise, ou hipófise posterior, e a adenohipófise, ou hipófise anterior. A porção posterior origina-se de brotamento diencefálico do neuroectoderma, enquanto a porção anterior é derivada de divertículo do ectoderma oral que migra cranialmente até junto ao infundíbulo primitivo, eventos que ocorrem entre a quarta e quinta semanas de vida intra-uterina (MOORE e PERSAUD, 1998). A neurohipófise é o destino das projeções axonais dos neurônios magnocelulares do hipotálamo, que transportam, desde os núcleos paraventriculares e supra-óptico, os precursores dos hormônios da região posterior. A adenohipófise, por sua vez, não tem comunicação direta com o sistema nervoso central e interage com o hipotálamo principalmente a partir de fatores reguladores produzidos nos neurônios parvocelulares da região ventromedial, transportados através do sistema porta-hipofisário (MOLINA, 2006).

A angio-arquitetura das duas regiões é diferente (STEINMEIER *et al.*, 1991). O sistema portal existente na hipófise é a combinação de capilares terminais à região infundibular que se comunicam a veias longas (veias portais), direcionadas inferiormente. Tais veias entram em contato com um sistema secundário de capilares sinusóides com fenestração aumentada. Esse complexo é considerado a fonte primária do suprimento sanguíneo da adenohipófise por alguns autores (XUEREB *et al.*, 1954; BAKER, 1972; LEES e PICKARD, 1987). Os hormônios hipotalâmicos são transportados por essa via até a hipófise anterior.

O sistema arterial hipofisário (figura 1) é virtualmente isolado do sistema portal, desconsiderando redes capilares que conectem as diferentes regiões hipofisárias (WISLOCKI, 1937; GORCZYCA e HARDY, 1988). A artéria carótida interna e a artéria comunicante posterior dão origem às artérias hipofisárias superiores, as quais nutrem a eminência medial e originam os capilares do sistema porta, acima do diafragma da sela (PAGE, 1982). Em 50% dos casos existem artérias hipofisárias médias, originadas das superiores, que descem junto à haste ou perfuram o diafragma selar até chegarem a adenohipófise. Da artéria carótida interna saem ramos intracavernosos que nutrem a dura-máter e podem emitir ramos a adenohipófise (MCCONNELL, 1953). Do tronco meningohipofisário, também oriundo da carótida interna, formam-se artérias hipofisárias inferiores que nutrem a neurohipófise e, em 78% das vezes,

também nutrem a hipófise anterior (GORCZYCA *et al.*, 1987). A noção da possibilidade de suprimento arterial à hipófise é importante para o estudo da pressão intra-selar.

A elevação da pressão intra-selar (PIS) poderia provocar o colapso do sistema vascular descrito, com conseqüente infarto ou hemorragia da glândula (GONDIM *et al.*, 2006). A hipófise está alojada na base do crânio, na sela turca, porção média e superior do osso esfenóide que leva este nome pela semelhança às selas de montaria usada por povos turcos e beduínos (REZENDE, 2006). É estrutura rígida, delimitada por paredes ósseas (plano esfenoidal anteriormente, clivus posteriormente e assoalho da sela inferiormente) e conjuntivas densas (seios cavernosos lateralmente e diafragma da sela, superiormente). Considerando íntegros seus limites, o aumento de volume provocado, por exemplo, pela expansão de tumor hipofisário, determina aumento da pressão (GONDIM, 2004).

**Tabela 1 – Dados de referências sobre pesquisas de PIM em ordem cronológica**

Autor	Ano	n	PIM $\pm$ DP (mmHg)	Variação da PIM (mmHg)	Observação
Lees e Pickard	1987	24	23 $\pm$ 2,5	3 - 51	Todos os casos com adenomas. Analisou prolactina e síndrome de compressão da haste hipofisária.
Lees	1990	33	24 $\pm$ 2*	2 - 51	Todos os casos com adenomas. Analisou hipopituitarismo e síndrome de compressão da haste hipofisária.
Kruse <i>et al.</i>	1992	48	30**	8 - 62	Quatro craniofaringiomas. Estudo do fluxo hipofisário com <sup>133</sup> Xe.
Lees <i>et al.</i>	1994	107	20**	***	Um caso de abscesso intra-selar. Análise de hipopituitarismo e prolactina. Não está claro se usou pacientes da casuística anterior.
Kruse <i>et al.</i>	1995	42	$\Delta$	***	Todos os casos com adenomas. Estudo de hiperprolactinemia e síndrome de compressão da haste hipofisária.
Arafah <i>et al.</i>	2000	49	29 $\pm$ 13,5	7 - 56	Todos os casos com adenomas. Analisou hipopituitarismo, prolactina e cefaléia.
Zayour <i>et al.</i> ‡	2004	13	44 $\pm$ 11,1	25 - 58	Apenas adenomas com apoplexia. Analisou hipopituitarismo e recuperação pós-operatória.
Gondim	2004	30	19 $\pm$ 10,8	2 - 51	Todos os casos com adenomas. Estudo da função hipofisária.
Pereira-Neto §	2006	25	33 $\pm$ 12,1	4 - 67	Todos os casos com adenomas. Estudo de cefaléia e qualidade de vida.
Gondim <i>et al.</i>	2006	60	19 $\pm$ 10,8	2 - 51	Todos os casos com adenomas. Analisou volume e integridade da sela. Incluiu pacientes da sua casuística anterior
Total	.	359 ♦	24,7 <sup>□</sup>	2 - 67	.

PIM, pressão intra-selar média; DP, desvio padrão.

\* Erro padrão da média.

\*\* Não informa o DP.

\*\*\* Não informa a variação.

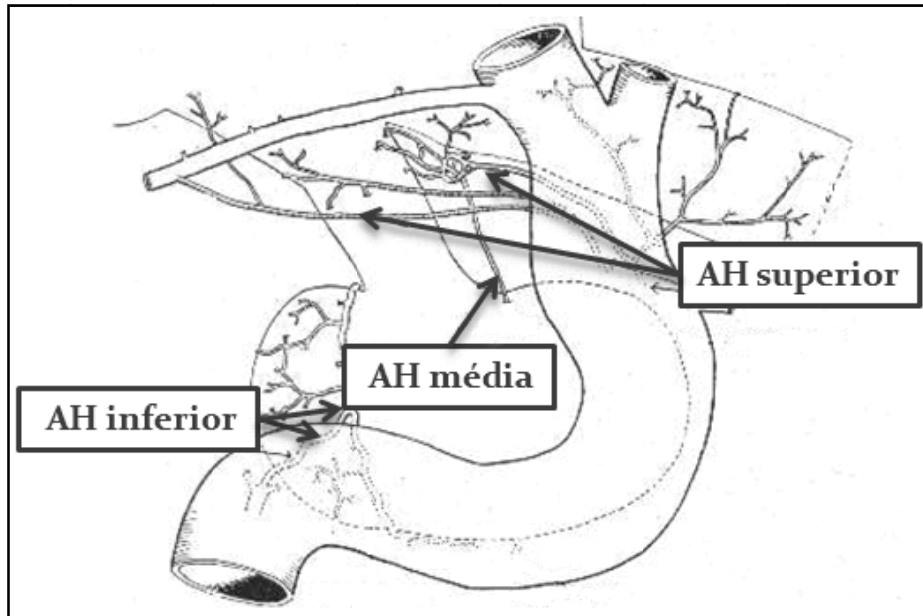
$\Delta$  Não informa a PIM.

‡ Mesmo grupo de Arafah.

§ Casuística compartilhada com o trabalho atual.

♦ Não incluídos os pacientes de Kruse (1995) e de Gondim (2004).

□ Média ponderada pelo n. Não é possível calcular a DP.



**Figura 1 – Sistema arterial hipofisário. Visão lateral da hipófise e carótida interna. As setas apontam os ramos dos complexos correspondentes. Adaptado de McConnell, 1953.**

Nesta linha, o pioneiro nos estudos da PIS, Lees, em 1990, sugeriu o cálculo da pressão de perfusão hipofisária a partir da pressão venosa portal (força) subtraída da pressão intra-selar (resistência). A pressão venosa portal foi considerada como aquela de capilares distais, próxima de 15 mmHg, enquanto a PIS foi considerada semelhante à pressão intracraniana (PIC), por volta de 10 mmHg (LEES, 1990). O valor resultante é baixo e admite que a glândula tenha apenas suprimento venoso, podendo até ser verdadeiro em situações normais.

Quando se considera a existência de suprimento arterial complementar, o cálculo da pressão de perfusão hipofisária passa a assumir a pressão arterial média como força perfusora, o que permite explicar os achados de PIM mais elevados que o cálculo teórico anterior. A tabela 1 mostra os estudos sobre pressão intra-selar média (PIM) existentes na literatura. Os termos PIS e PIM são correlatos, e empregados dependendo do valor pressórico ser produto de uma aferição (PIS) ou da média de vários momentos (PIM). Notem-se os valores pressóricos elevados, incompatíveis com a noção de suprimento venoso exclusivo. De fato, evidências angiográficas (ROTH *et al.*, 1971; POWELL *et al.*, 1974) e laboratoriais (JAKUBOWSKI *et al.*, 1986) mostraram aumento do fluxo hipofisário e neo-arteriogênese na presença de hiperplasia e adenomas. Gorczyca e Hardy (1988) demonstraram suprimento arterial extra-portal em microadenomas em 66% de 33 cadáveres.

Os adenomas hipofisários são responsáveis por 6 a 18% dos tumores intracranianos, 10% na maior parte das séries (ARAFAH e NASRRALLAH, 2001). O estudo genético revela

tratar-se de expansão clonal de mutação em uma única célula a partir da ativação de oncogenes, inativação de genes supressores, ou ambas (ARAFAH e NASRRALLAH, 2001). Podem ser divididos pelo tamanho em macro e microadenomas quando, respectivamente, maiores ou menores que 10 mm no seu maior diâmetro. Também são chamados de intra ou extra-selares, de acordo com o respeito aos limites da sela turca.

A classificação atualmente recomendada pela organização mundial de saúde utiliza dados funcionais, de localização, de tamanho, histológicos, imunohistoquímicos e de microscopia eletrônica (KOVACS *et al.*, 1996). De maneira mais prática, pode-se classificá-los funcionalmente conforme o hormônio produzido: prolactinomas produtores de prolactina, somatotrofinomas produtores de hormônio do crescimento (GH), corticotrofinomas produtores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), gonadotrofinomas produtores de gonadotrofinas e tireotrofinomas produtores de hormônio tireotrófico (TSH). Os distúrbios hormonais, em conjunto com a cefaléia e desordens visuais, integram a tríade da síndrome intra-selar, a qual sugere a presença de lesão hipofisária (SAMPAIO, 1985). Quando não existe atividade hormonal do tumor, este é chamado de não-funcionante, o qual, ainda que possa apresentar marcação imunohistoquímica positiva para algum hormônio, não determina estado de hipersecreção (BRONSTEIN e MELMED, 2005).

Os distúrbios endócrinos provocados pelo adenoma de hipófise também podem ser resultado da função prejudicada de um ou mais eixos devido à compressão da hipófise normal ou do sistema porta-hipofisário, levando, respectivamente, a necrose de células hipofisárias e a interrupção da comunicação molecular com o hipotálamo. São os casos chamados de hipopituitarismo, que pode ser parcial ou total (panhipopituitarismo) de acordo com o número de eixos comprometidos.

A necrose hemorrágica maciça da glândula ou do tumor, conhecida como apoplexia hipofisária, pode instalar o hipopituitarismo de forma abrupta (MOTTA *et al.*, 1999). A elevação da PIM parece estar relacionada à piora na função hormonal. A detecção da presença de tecido glandular ainda viável ajudaria a definir o prognóstico funcional desses pacientes. Nesse sentido, a medida da prolactina sérica tem adquirido importância cada vez maior.

A prolactina é secretada pelos lactotrofos, situados na hipófise. Sua secreção é controlada pelo hipotálamo por inibição crônica que envolve, principalmente, a dopamina. Nesse aspecto ela difere dos demais hormônios hipofisários, os quais são controlados por fatores liberadores a partir do hipotálamo. A dopamina inibe a transcrição do gene da prolactina e, assim, a produção de ácido ribonucléico do tipo mensageiro (RNAm). Diminui também a produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), reduzindo ainda mais a

produção de RNAm. Outras substâncias também inibem a prolactina, como o neurotransmissor ácido gama aminobutírico (GABA) e algumas drogas. A secreção pode ser facilitada por fatores como o hormônio liberador de TSH (TRH), peptídeo intestinal vasoativo, opiáceos, fenotiazina, angiotensina, estradiol, acetilcolina, serotonina e histamina (CARDOSO e GOMES, 2003).

O efeito de massa do adenoma sobre a hipófise e haste hipofisária interrompe a inibição hipotalâmica predominante, que é a dopaminérgica, provocando hiperprolactinemia moderada. Várias publicações enfatizam essa relação e estudam a chamada síndrome da compressão da haste hipofisária. Nabarro (1982), em 151 lesões com prolactina elevada percebeu casos com grandes massas selares, a maioria adenomas hipofisários, mas alguns craniofaringiomas e meningiomas, associadas à hiperprolactinemia moderada e que cursavam com melhor recuperação funcional no pós-operatório. Este achado não é uniforme na literatura, embora existam indícios nesse sentido.

As lesões da região hipotálamo-hipofisária podem provocar outras alterações metabólicas além dos citados hipopituitarismo e hipersecreção hormonal. Em crianças tratadas de leucemia linfóide aguda a radioterapia craniana e a ocorrência de insuficiência no eixo somatotrófico estiveram relacionadas ao ganho de peso e obesidade ao mesmo tempo em que a leptina sérica esteve elevada. A leptina é um hormônio produzido no tecido adiposo e atua de forma aferente no hipotálamo ventro medial induzindo saciedade e modulando o balanço energético. Está elevada em pacientes obesos, provavelmente por resistência a sua ação (PAPADIA *et al.*, 2007). Modelos de aumento da pressão intracraniana induziram o ganho de peso em animais (MABEL *et al.*, 1966). Em mulheres com aumento da pressão intracraniana também se observa relação direta entre leptina e obesidade (LAMPL *et al.*, 2008) e a hipertensão intracraniana idiopática está associada ao maior diâmetro abdominal e aumento da pressão venosa nesta população (SUGERMAN *et al.*, 1997).

Assim, a relação entre o aumento da PIS, com conseqüente distúrbio hipotálamo-hipofisário, e a obesidade pode ser observada. A obesidade tem relação íntima com o risco cardíaco e, em especial, com a ocorrência de síndrome metabólica (SM). Os fatores envolvidos nessa síndrome predisõem o indivíduo a doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 (HOLT, 2005). Esse tipo de diabetes tem apresentado características epidêmicas e sua prevalência, estimada hoje em 190 milhões de pessoas no mundo todo, pode praticamente dobrar nas próximas duas décadas. Junto com a obesidade, a SM tem se espalhado nos países desenvolvidos e em desenvolvimento e é reconhecidamente uma das maiores ameaças a saúde humana no século atual (ZIMMET *et al.*, 2005). A resistência insulínica é achado comum

junto à SM e está envolvida na fisiopatologia das comorbidades. A I Diretriz Brasileira de Diagnósticos e Tratamento da Síndrome Metabólica (2004) ressalta a importância atual da SM. A mortalidade geral aumenta 1,5 vezes e a cardiovascular 2,5 vezes nos portadores. O surgimento da SM tem como principais fatores contribuintes a predisposição genética, a alimentação inadequada e a inatividade física. No Brasil, a obesidade tem aumentado sua ocorrência, principalmente em crianças de idade escolar, adolescentes e estratos de baixa renda (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO *et al.*, 2004). Estados pró-trombóticos, pró-inflamatórios, disfunção endotelial, hiperuricemia, microalbuminúria e doença hepática gordurosa não-alcoólica são exemplos de condições clínicas comumente associadas (BLOOMGARDEN, 2004).

Além dos fatores clássicos envolvidos na síndrome metabólica, podem ser analisadas outras entidades comuns a distúrbios metabólicos, como hipopituitarismo, adenomas hipofisários e as conseqüentes alterações hipotalâmicas e de PIS. Hormônio de crescimento, tanto em excesso quanto em escassez, aumenta o risco cardiovascular do indivíduo (STOCHHOLM *et al.*, 2007). Lesões no hipotálamo alteram a regulação no eixo tireotrófico (MOTTA *et al.*, 1997) e o metabolismo glicídico. Os tumores de hipófise poderiam estar relacionados à síndrome metabólica, influenciando, em última análise, o risco cardiovascular do indivíduo. É possível que a PIM seja um parâmetro através do qual pode ser avaliado o impacto das mudanças que o adenoma hipofisário provoca no indivíduo. Não há estudos que investiguem a relação da PIM com a ocorrência de síndrome metabólica e seus critérios. A Federação Internacional de Diabetes, ao propor os critérios de definição de síndrome metabólica em 2005 incluiu os chamados “padrões platina”: um conjunto de sugestões de associações que deveriam ser pesquisadas em futuros trabalhos que envolvessem a síndrome metabólica. Nessas, encontram-se a investigação da concomitância de resistência insulínica, a partir do índice HOMA-IR (“Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance”), e a avaliação da função hipofisária (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2005). Uma vez que a PIM parece estar relacionada à ocorrência de hipopituitarismo, também seria válida a pesquisa de suas possíveis relações com a síndrome metabólica e seus critérios.

Procurou-se neste trabalho medir a PIM de portadores de adenoma hipofisário de forma confiável e segura. Os pacientes foram avaliados em dois momentos: pré-operatório e ao seguimento tardio. Os resultados foram analisados procurando definir o *status* funcional da hipófise em cada período, assim como a ocorrência de resistência insulínica, de síndrome metabólica e de seus critérios. A relação da PIM com todos esses fatores foi investigada, assim como se procurou correlacionar a evolução funcional com os níveis de prolactina.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a relação entre a PIM e a ocorrência de SM e alterações nos eixos hormonais hipofisários no pré-operatório e em reavaliação tardia de pacientes com adenoma hipofisário.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Estudar a relação da PIM com:

- a síndrome metabólica e seus critérios no pré-operatório e no seguimento tardio;
- os níveis dos hormônios hipofisários no pré-operatório e no seguimento tardio;
- os níveis de prolactina de acordo com a ocorrência de PIM elevada ou normal no pré-operatório e no seguimento tardio;
- a ocorrência de hipopituitarismo no pré-operatório e no seguimento tardio;

### **3 MÉTODOS**

O trabalho foi realizado no Hospital Universitário de Brasília (HUB) com 25 pacientes consecutivos acompanhados no ambulatório de neuroendocrinologia e de neurocirurgia, no período entre agosto de 2002 e janeiro de 2008.

#### **3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Conforme os critérios de Pereira-Neto (2006), os seguintes parâmetros foram utilizados para a inclusão dos pacientes:

- a) pacientes provenientes do Hospital Universitário de Brasília – HUB, Distrito Federal (DF);
- b) avaliação conjunta pelas equipes de endocrinologia e neurocirurgia do HUB;
- c) confirmação diagnóstica de tumor de hipófise por exames clínicos, laboratoriais e de imagem;
- d) demonstração, pela tomografia computadorizada (TC) da sela turca, da presença do adenoma hipofisário;
- e) adenomectomia trans-esfenoidal primária;
- f) confirmação do diagnóstico de adenoma hipofisário pelo exame histopatológico com hematoxilina e eosina.

#### **3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Pacientes submetidos à re-operação ou portadores de patologias que contra-indicassem a cirurgia de hipófise.

#### **3.3 CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES**

Os pacientes foram classificados funcionalmente (BRONSTEIN e MELMED, 2005) de forma que os tumores não-funcionantes não apresentavam elevação hormonal específica ou o nível era insuficiente para determinar manifestações clínicas, enquanto os funcionantes foram os prolactinomas, somatotrofinomas, corticotropinomas, gonadotropinomas e tirotropinomas.

### **3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA E DE IMAGEM**

Os pacientes foram avaliados em dois tempos distintos:

- a) Pré-operatório
- b) Ao seguimento

#### **3.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA NO PRÉ-OPERATÓRIO**

Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico neurológico e a avaliação endocrinológica no intuito de determinar a atividade hormonal do tumor e possíveis déficits hormonais à ocasião.

A TC da sela turca foi realizada de forma padronizada em todos os pacientes, com aparelho “multislice lightspeed retrospective” QTXI – General Electric Medical Systems, Millwalkee, Wiscousin, instalado no Serviço de Radiologia do Hospital Universitário de Brasília. A medida da área do tumor foi considerada sempre em relação aos filmes da TC da sela turca.

Os dados relativos às características antropométricas e laboratoriais por ocasião da cirurgia foram levantados a partir de revisões dos prontuários e das fichas de pesquisa de cada indivíduo desde o início deste estudo, com informações de até três dias anteriores à operação.

#### **3.4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA NO SEGUIMENTO**

A reavaliação ocorreu depois de chamado verbal, telefônico ou via telegrama. Os pacientes foram examinados no ambulatório de neurocirurgia ou em domicílio quando o deslocamento dos mesmos não era possível. Preencheu-se ficha protocolar individual (anexo 2) com dados de identificação, físicos e laboratoriais.

#### **3.4.3 ANAMNESE E ANTROPOMETRIA**

Os pacientes foram entrevistados quanto a ocorrências relevantes em seu passado médico desde a cirurgia e, em especial, a necessidade de reposição de hormônio como indicativo de deficiência hormonal específica.

Verificaram-se as medidas de:

- a) peso: com roupas habitualmente utilizadas pelo paciente, utilizando-se balança antropométrica analógica Filizola 3134, aferida pelo Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO) com o número 010147949-4;

- b) altura: com o paciente descalço, utilizando-se metro acoplado à balança antropométrica analógica Filizola 3134, aferida pelo INMETRO com o número 010147949-4;
- c) pressão arterial sistólica e diastólica: com paciente sentado, no braço esquerdo, utilizando-se estetoscópio Littmann Classic II SE e esfigmomanômetro Heine Germany, modelo gamma G5. Aferido pelo INMETRO com o n° 0.109.010-0, validade até 2008. Foi considerado hipertenso o paciente com valores iguais ou superiores a 130/85 mmHg (IDF, 2005);
- d) circunferência abdominal: medida horizontal ao redor da cintura, a meia altura do rebordo da costela e da crista ilíaca com fita métrica padrão.

#### **3.4.4 EXAMES LABORATORIAIS**

As amostras de sangue foram colhidas entre 8 e 9 horas, após jejum noturno de 12 horas. Os exames laboratoriais foram realizados para a avaliação do perfil hormonal de cada paciente no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Brasília e no Laboratório Clínico Sabin. O mesmo método de análise foi utilizado tanto no período pré-operatório quanto ao seguimento.

Verificaram-se as medidas dos níveis séricos de:

- a) glicemia de jejum: método de glicose oxidase; valores de referência de 70 a 100 mg/dl;
- b) insulina: método de quimioluminescência; valores de referência de 5 a 14,8  $\mu$ UI/ml;
- c) triglicerídeos: método de fosfato de magnésio; valor de referência de até 150 mg/dl;
- d) lipoproteína de alta densidade (HDL): método de fosfato de magnésio; valores de referência acima de 40 mg/dl em homens e acima de 50 mg/dl em mulheres;
- e) cortisol basal, colhido às 8 h: método de quimioluminescência; valores de referência de 5 a 25 ng/dl;
- f) hormônio adrenocorticotrófico (ACTH): método de quimioluminescência; valor de referência abaixo de 46 pg/ml;
- g) prolactina: método de quimioluminescência; valores de referência em mulheres de 1,9 a 25 ng/ml e em homens de 2,5 a 17 ng/ml;
- h) hormônio tireoestimulante (TSH): método de quimioluminescência; valores de referência de 0,4 a 4,0  $\mu$ UI/ml;

- i) tiroxina livre (T4L): método de quimioluminescência; valores de referência de 1,0 a 1,9 ng/dl para avaliação de hipotireoidismo de origem central;
- j) hormônio folículo estimulante (FSH): método de quimioluminescência; valores de referência em mulheres na fase folicular do ciclo de 2,8 a 14,4 mUI/ml, em menopausa de acima de 22,0mUI/ml e em homens de 0,7 a 11,1 mUI/ml;
- k) hormônio luteinizante (LH): método de quimioluminescência; valores de referência em mulheres na fase folicular do ciclo de 1,1 a 11,6 mUI/ml, em menopausa de acima de 15,0mUI/ml e em homens de 0,8 a 7,6 mUI/ml;

### 3.4.5 INSUFICIÊNCIA DOS EIXOS HORMONAIS

Os eixos avaliados foram: corticotrófico, lactotrófico, tireotrófico e gonadotrófico. A tabela 2 descreve os critérios utilizados para determinar a insuficiência de cada eixo, definida pela presença de valores hormonais abaixo do normal ou uso de medicação de reposição específica. Pacientes em uso de cabergolina ou bromocriptina foram considerados normais com relação ao eixo lactotrófico. Pacientes com valores reduzidos de FSH e LH e prolactina maior que 50 ng/ml foram considerados normais quanto ao eixo gonadotrófico face ao possível bloqueio gonadal secundário a hiperprolactnemia.

**Tabela 2 – Eixos hipofisários, respectivos hormônios e descrição dos critérios para definição da insuficiência hormonal**

<b>Eixo hipofisário</b>	<b>Hormônios avaliados</b>	<b>Crítérios utilizados</b>
<b>Corticotrófico</b>	Cortisol, ACTH	<i>Valores de cortisol sérico menor de 6 ng/dl ou uso de corticóide exógeno para reposição hormonal.</i>
<b>Lactotrófico</b>	Prolactina	<i>Valores reduzidos de prolactina sérica menores de 1,9 no homem e 2,5 ng/ml nas mulheres, exceto em uso de bromocriptina ou cabergolina.</i>
<b>Tireotrófico</b>	T4L, TSH	<i>Valores menores de 1,0 ng/dl de T4L ou uso de levotiroxina para reposição hormonal.</i>
<b>Gonadotrófico</b>	FSH, LH	<i>Valores abaixo dos níveis de referência para a idade e sexo ou reposição de testosterona ou estrogênio, exceto quando prolactina &gt; 50 ng/ml</i>

TSH, hormônio tireoestimulante; T4L, tiroxina livre; FSH, hormônio folículo estimulante; LH, hormônio luteinizante.

### 3.4.6 OBESIDADE, SÍNDROME METABÓLICA E RESISTÊNCIA INSULÍNICA

A obesidade foi classificada a partir do índice de massa corporal (IMC), obtido pela razão entre o peso em quilos e o quadrado da altura em metros, e que permite a seguinte classificação, conforme as diretrizes propostas pelo “National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute” (BORECKY *et al.*, 1998):

- < 18,5 kg/m<sup>2</sup>: baixo peso;
- De 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>: normal;
- De 25,0 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>: sobrepeso;
- De 30,0 a 34,9 kg/m<sup>2</sup>: obesidade grau I;
- De 35,0 a 39,9 kg/m<sup>2</sup>: obesidade grau II;
- Acima de 40,0 kg/m<sup>2</sup>: obesidade grau III.

A ocorrência de SM foi definida conforme os critérios propostos pela Federação Internacional de Diabetes (IDF) em abril de 2005 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2005), que estabelecem o diagnóstico da SM a partir da presença de obesidade abdominal, definida como cintura maior que 94 cm em homens e 80 cm em mulheres na população brasileira, e dois ou mais dos seguintes critérios:

- triglicerídeos  $\geq$  150 mg/dl;
- HDL < 40mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres;
- pressão arterial  $\geq$  130/85 mmHg;
- glicemia de jejum > 100 mg/dl.

O grau de resistência insulínica foi avaliado segundo o índice HOMA-IR (“Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance”) calculado pela fórmula (MATHEWS *et al.*, 1985):

$$\text{HOMA - IR} = \frac{\left[ \frac{\text{Glicemia (mg/dl)}}{18} \right] \times \text{Insulina } (\mu\text{UI/ml})}{22,5}$$

Valores de HOMA-IR abaixo de 2,7 foram considerados normais (GELONEZE *et al.*, 2006).

### **3.5 – PROCEDIMENTOS ANESTÉSICOS E CIRÚRGICOS**

Os procedimentos anestésicos e cirúrgicos foram realizados no sentido de manter estáveis e com a mínima interferência a pressão intra-selar e intracraniana (PEREIRA-NETO, 2006).

Todas as cirurgias foram realizadas pela equipe de neurocirurgia do HUB, mantendo-se o mesmo cirurgião principal.

#### **3.5.1 – MICROCIURURGIA TRANS-ESFENOIDAL VIA SUB-LABIAL**

Empregou-se o acesso cirúrgico por incisão gengival sub-labial seguida de dissecação trans-nasal, submucosa (FAHLBUSCH, 1999). Para a confirmação da localização intra-selar foi realizada radioscopia trans-operatória.

A partir do seio esfenoidal era utilizada a microscopia. Após a medida da PIS a cirurgia seguia à retirada da lesão. Por fim, realizava-se o fechamento da mucosa sub-labial. Cuidados de fechamento da esfenoidectomia com impactação de camadas de tecido subcutâneo, cola biológica e fragmentos de osso esfenoidal eram tomados quando se suspeitava de saída de líquido.

#### **3.5.2 – MEDIDA DA PRESSÃO INTRA-SELAR**

A PIS foi verificada utilizando cateter de fibra óptica (OLM – “Intracranial Pressure Monitoring Kit”, Camino Laboratories, San Diego, Califórnia) do tipo intraparenquimatoso. Nos macroadenomas, o assoalho esfenoidal era aberto em cruz de 2 x 1 mm, juntamente com a dura-máter, permitindo assim a introdução de 2 mm da extremidade do cateter. Nos casos de microadenoma a mesma estratégia foi utilizada, acrescida de análise prévia dos exames de TC e ressonância nuclear magnética (RNM) para guiar a abertura selar e ampliação do orifício no sentido de certificar-se por visão microscópica da inserção do cateter em tecido do adenoma e não na hipófise normal.

O cateter, descartável, era conectado a cabo transdutor próprio e esse ao monitor de pressão, o qual informava por mostrador o valor imediato da pressão e registrava em gráfico impresso os valores sequenciais da pressão intracraniana.

Os valores considerados para o presente estudo foram anotados após o tempo de 60 segundos para estabilização do sistema. Por estabilização, compreenda-se o momento em que a curva pressórica permanece estável e desaparecem espículas e tendências anárquicas de artefatos possivelmente derivados da acomodação de componentes internos do cateter, movimento de fluidos locais e de cabos da aparelhagem de mensuração.

Com a extremidade intra-tumoral do cateter segura no mesmo local, realizou-se a anotação dos valores de PIS a cada 20 segundos após a estabilização do sistema, durante dez minutos. Aos minutos três, seis e nove induziu-se manobra de Valsava por cinco segundos, mantendo-se o cateter na mesma posição e anotando-se os valores seqüenciais. A média aritmética dos 30 valores de PIS anotados para cada paciente forneceu o valor da PIM utilizado para as análises subseqüentes (PEREIRA-NETO, 2006). O valor de referência de 30 mmHg foi utilizado para considerar a PIM como elevada (GONDIM, 2004).

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises e tabelas descritivas foram construídas a partir da exposição simples dos valores de cada dado antropométrico e hormonal relevante. Os resultados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (DP).

A hipótese da distribuição normal dos resultados de cada variável foi analisada com o teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors e os resultados apresentados no anexo 3.

As análises de correlação entre variáveis foram realizadas pelo coeficiente de correlação de postos de Spearman ( $r_s$ ) e aplicou-se o teste bicaudado para verificação da significância do achado. A correlação foi dita nula quando igual a zero, fraca quando maior que zero e menor que  $|0,3|$ , regular quando entre  $|0,3|$  inclusive e  $|0,6|$ , forte quando entre  $|0,6|$  inclusive e  $|0,9|$ , muito forte quando entre  $|0,9|$  inclusive e  $|1,0|$  e plena ou perfeita quando igual a  $|1,0|$  (CALLEGARI-JACQUES, 2003). Gráficos de dispersão com regressão linear simples foram construídos para aperfeiçoar a apresentação das correlações significativas.

A comparação da PIM entre grupos diferentes da mesma variável foi feita com os testes  $t$  de Student ou teste de análise de variância (ANOVA), considerado o número de subgrupos. A semelhança das variâncias foi testada pelo teste de Levene e o resultado apropriado anotado, indicados os casos em que a variância diferiu entre os grupos.

Valores de  $\rho$  menores que 0,05 foram considerados significativos. Os intervalos de confiança foram calculados com base ( $\alpha$ ) nesse nível de significância.

O processamento dos dados e análises estatísticas foi realizado nos programas Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, Seattle, Washington) e Statistical Package for the Social Sciences – SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). A redação final foi realizada no programa Microsoft Office Word 2007 (Microsoft Corporation, Seattle, Washington).



### **3.7 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA**

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS/051-2007), observando-se as normas éticas para pesquisa em seres humanos. O encerramento do projeto foi comunicado em abril de 2008.

O termo de consentimento informado (anexo 1) foi assinado previamente à reavaliação física e hormonal.

## 4 RESULTADOS

No período de agosto de 2002 a janeiro de 2004, 28 pacientes foram avaliados e submetidos à cirurgia com mensuração da PIM, porém três foram excluídos por se tratar de reoperação. Dos 25 incluídos no estudo, um paciente (caso 8) evoluiu a óbito seis meses após a cirurgia e em quatro casos (10, 14, 16 e 18) o seguimento foi perdido, totalizando 20 reavaliações.

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Conforme apresentado na tabela 3, dezesseis pacientes eram do gênero feminino (64%) e nove do masculino (36%). As idades à cirurgia variaram de 16 a 73 anos no pré-operatório e 25 a 74 anos ao seguimento. A faixa etária predominante foi ampla (figura 2). Os pacientes foram reavaliados em tempo que variou de 18 a 64 meses. Dos tipos de tumores encontrados predominou o não-funcionante com 16 casos (64%), seguido dos corticotropinomas em cinco casos (20%) e dos somatotrofinomas em quatro vezes.

A área do tumor avaliada nos pacientes apresentou variação de 0,1 a 25,4 cm<sup>2</sup>, com oito (32%) microadenomas. Doze casos (48%) apresentavam extensão extra-selar da lesão (tabela 4).

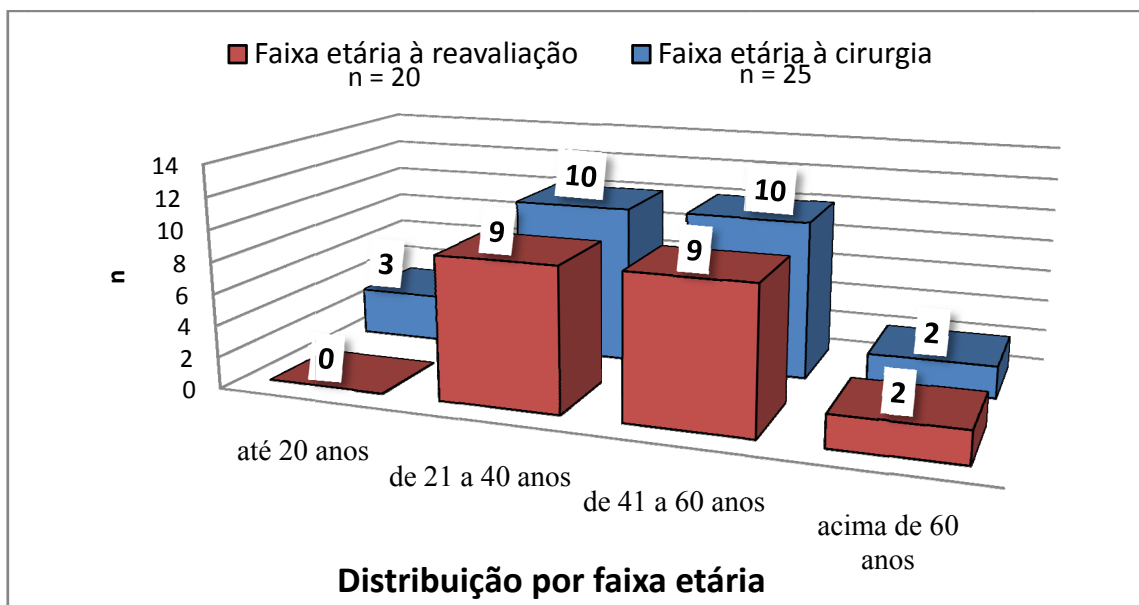


Figura 2 – Distribuição do número de pacientes por faixa etária antes da cirurgia e ao seguimento.

**Tabela 3 – Características de gênero, idade à cirurgia e à reavaliação, meses de seguimento e tipo de tumor dos pacientes incluídos na amostra**

<b>Caso</b>	<b>Gênero</b>	<b>Idade à cirurgia (anos)</b>	<b>Idade à reavaliação (anos)</b>	<b>Meses de seguimento</b>	<b>Tipo de tumor</b>
1	F	45	50	59	Acromegalia
2	M	73	74	18	Não-funcionante
3	F	47	52	60	Não-funcionante
4	F	67	73	64	Não-funcionante
5	M	30	35	59	Não-funcionante
6	F	47	51	46	Doença de Cushing
7	F	40	44	52	Não-funcionante
8 <sup>†</sup>	M	29	†	†	Não-funcionante
9	F	28	32	53	Doença de Cushing
10 <sup>S</sup>	F	40	.	.	Doença de Cushing
11	M	46	50	53	Não-funcionante
12	F	44	46	20	Não-funcionante
13	F	51	55	52	Doença de Cushing
14 <sup>S</sup>	F	17	.	.	Não-funcionante
15	M	31	35	48	Acromegalia
16 <sup>S</sup>	M	20	.	.	Não-funcionante
17	F	27	31	45	Não-funcionante
18 <sup>S</sup>	F	16	.	.	Não-funcionante
19	F	30	34	44	Não-funcionante
20	F	22	26	48	Acromegalia
21	M	47	51	52	Não-funcionante
22	F	34	38	52	Não-funcionante
23	F	22	25	42	Doença de Cushing
24	M	23	27	43	Não-funcionante
25	M	44	47	42	Acromegalia
<b>n total</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>25</b>
<b>Média ±DP</b>	.	<b>37 ±14,6</b>	<b>43 ±13,5</b>	<b>48 ±11,6</b>	.

M, masculino; F, feminino; DP, desvio padrão.

† Paciente evoluiu a óbito antes da avaliação ao seguimento.

<sup>S</sup> Paciente sem seguimento.

#### 4.1.1 PRESSÃO INTRA-SELAR MÉDIA (PIM)

A PIM variou de 13,9 a 67,1 mmHg e foi acima de 30 mmHg em 14 casos (56%) (tabela 4). O estudo da homogeneidade das medidas (ANOVA), comparando as médias e intervalos de confiança dos 30 momentos de aferição mostra semelhança em todo o período ( $F = 0,158$  com 29 graus de liberdade resulta em  $p \approx 1,00$ ), com consistência na média final obtida (figura 3).

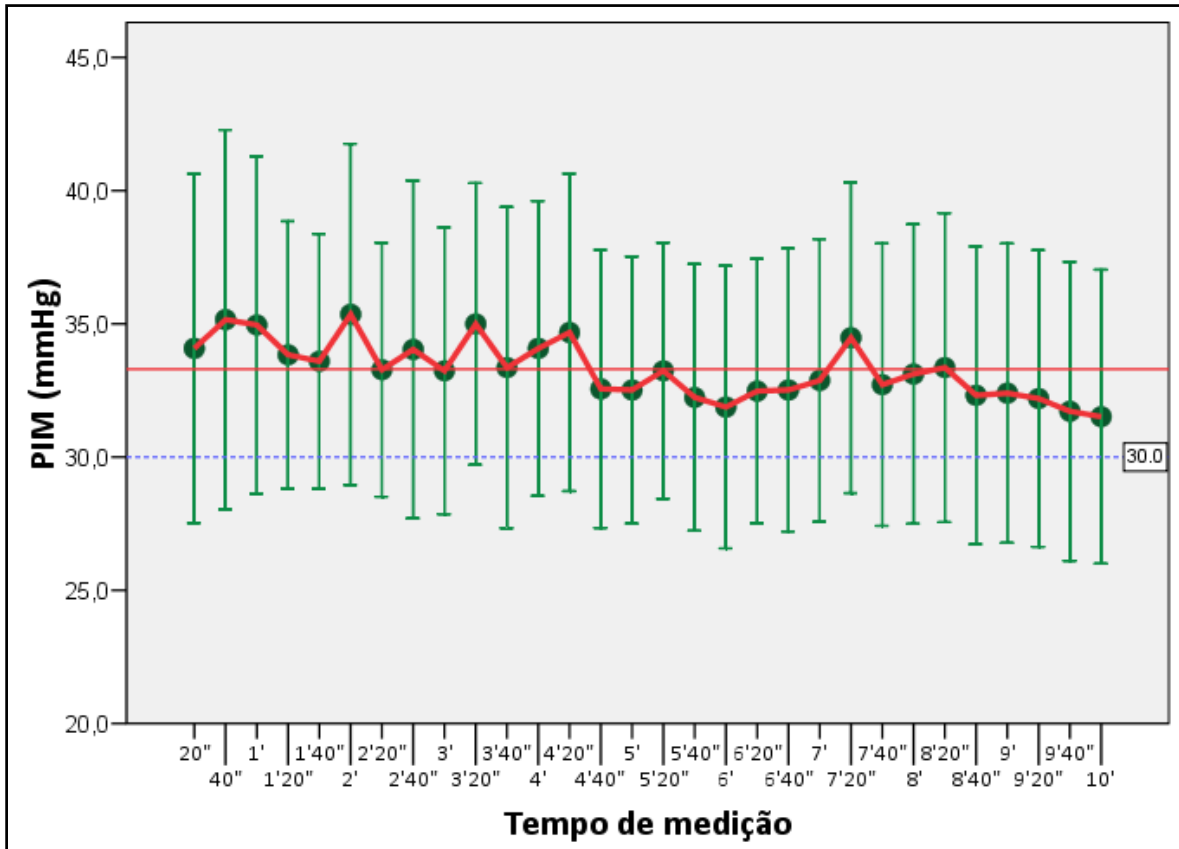


Figura 3 – Média dos valores da PIM obtidos para cada momento da aferição com demonstração do intervalo de confiança a 0,05 e conector linear em vermelho. O primeiro registro era feito aos 20 segundos após 1 minuto para estabilização do sistema. A linha fina vermelha representa o valor da média, 33,3 mmHg. O desvio padrão foi de 12,1mmHg. A linha tracejada em azul representa o limite teórico de 30 mmHg para a normalidade da PIM.

#### 4.1.2 AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

A avaliação pré-operatória baseou-se em revisão de fichas e prontuários e não foi possível avaliar o estado hormonal e metabólico de todos os casos, conforme assinalado nos respectivos resultados. A figura 4 resume a frequência dos achados nesse período.

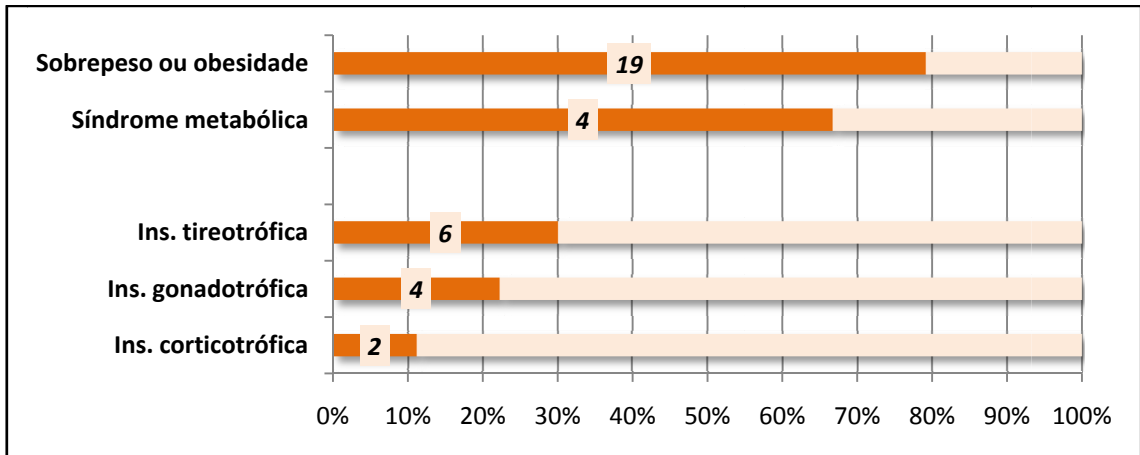


Figura 4 – Frequência dos achados nas avaliações metabólicas e hormonais no pré-operatório.

#### 4.1.2.1 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E SÍNDROME METABÓLICA NO PRÉ-OPERATÓRIO

A circunferência abdominal variou de 78 a 123 cm e foi avaliada em seis pacientes, todos do gênero feminino, cinco com obesidade abdominal. Os exames laboratoriais pré-operatórios apresentaram glicemia de jejum desde 76 a 171 mg/dl e triglicerídeos de 29 até 596 mg/dl, mensurados, respectivamente, em 19 e 12 casos. Os níveis de HDL mensurados em homens (dois casos) e mulheres (oito casos) foram respectivamente de  $37 \pm 1,3$  mg/dl e de  $54 \pm 11,5$  mg/dl. A tabela 4 expõe esses resultados.

Classificados pelo IMC, apresentavam sobrepeso ou obesidade 19 (79%) pacientes, enquanto cinco (21%) estavam abaixo do peso ou com peso normal. A frequência de hipertensão arterial foi de 40% no pré-operatório (10 de 25 pacientes). Nos seis pacientes em que foi possível aplicar os critérios para identificação de SM, quatro (67%) preencheram as condições para esse diagnóstico. Não houve registro pré-operatório de insulina e, portanto, de HOMA-IR para avaliar a presença de resistência insulínica.

**Tabela 4 – Valores observados da PIM, área do tumor, IMC, circunferência abdominal, glicemia, triglicerídeos e HDL no pré-operatório dos pacientes da amostra**

Caso	PIM (mmHg)	Área do tumor (cm <sup>2</sup> )	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Valores pré-operatórios			
				Circunferência Abdominal (cm)	Glicemia (mg/dl)	Triglicerídeos (mg/dl)	HDL (mg/dl)
1* <sup>†</sup>	50,5	6,4 <sup>•</sup>	28,7 <sup>‡</sup>	101	101	146	50
2	28,4	4,8 <sup>•</sup>	32,5 <sup>‡</sup>	.	92	.	.
3* <sup>†</sup>	31,7	6,2 <sup>•</sup>	26,0 <sup>‡</sup>	83	.	596	34
4	37,2	4,6 <sup>•</sup>	25,1 <sup>‡</sup>	.	171	.	.
5	31,1	15,9 <sup>•</sup>	28,7 <sup>‡</sup>	.	99	.	.
6 <sup>†</sup>	26,8	1,2	.	.	.	.	.
7 <sup>†</sup>	49,6	2,2 <sup>•</sup>	39,1 <sup>‡</sup>	117	96	.	.
8	19,5	4,4 <sup>•</sup>	21,7	.	79	.	.
9	27,4	0,1	27,3 <sup>‡</sup>	78	76	50	.
10* <sup>†</sup>	36,1	0,3	29,0 <sup>‡</sup>	111	121	167	53
11	28,6	4,5 <sup>•</sup>	29,0 <sup>‡</sup>	.	.	.	.
12	27,6	6,8 <sup>•</sup>	31,5 <sup>‡</sup>	.	101	81	65
13 <sup>†</sup>	17,1	1,0	42,5 <sup>‡</sup>	.	89	126	.
14* <sup>†</sup>	67,1	2,9	39,2 <sup>‡</sup>	123	92	222	44
15	41,1	25,4 <sup>•</sup>	31,6 <sup>‡</sup>	.	93	195	36
16	32,7	2,7	21,7	.	79	.	.
17	39,3	0,6	26,7 <sup>‡</sup>	.	.	29	56
18	24,5	3,8	22,7	.	93	.	.
19	48,0	2,7	27,6 <sup>‡</sup>	.	79	.	.
20	13,9	12,2 <sup>•</sup>	22,9	.	94	54	63
21 <sup>†</sup>	39,1	11,5 <sup>•</sup>	26,7 <sup>‡</sup>	.	.	.	.
22 <sup>†</sup>	30,4	1,5	30,9 <sup>‡</sup>	.	.	.	.
23	41,1	0,6	26,0 <sup>‡</sup>	.	87	70	68
24	17,7	2,3	17,6	.	85	.	.
25 <sup>†</sup>	25,9	0,5	34,4 <sup>‡</sup>	.	99	107	38
<b>n total</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>24</b>	<b>6</b>	<b>19</b>	<b>12</b>	<b>10</b>
<b>Média ±DP</b>	<b>33,3 ±12,1</b>	<b>5,0 ±5,8</b>	<b>28,7 ±5,9</b>	<b>102 ±18,4</b>	<b>96 ±20,9</b>	<b>154 ±151,9</b>	<b>51 ±12,4</b>

PIM, pressão intra-selar média; IMC, índice de massa corporal; HDL, lipoproteína de alta densidade; DP, desvio padrão.

\* Síndrome metabólica.

<sup>†</sup> Hipertensão arterial.

<sup>•</sup> Extensão extra-selar da lesão.

<sup>‡</sup> Sobrepeso ou obesidade.

#### 4.1.2.2 AVALIAÇÃO DOS HORMÔNIOS E EIXOS HIPOFISÁRIOS NO PRÉ-OPERATÓRIO

Na tabela 5 apresentamos os níveis de FSH e LH de acordo com o sexo e a ocorrência ou não de menopausa. Observa-se que as concentrações médias de ambos os hormônios estão diminuídos nas mulheres, mas não nos homens.

A tabela 6 mostra o achado de insuficiência corticotrófica em dois (11%) casos, nenhum caso de insuficiência lactotrófica, seis (30%) casos de insuficiência tireotrófica e dez (56%) casos de insuficiência gonadotrófica. Dos dez pacientes com valores reduzidos de FSH e LH, seis (casos 3, 7, 8, 14, 20 e 22) apresentavam prolactina acima de 50 ng/ml, indicando possível bloqueio gonadal secundário e, portanto, considerados normais para o eixo gonadotrófico.

A tabela 7 descreve os achados hormonais pré-operatórios para cada paciente. A ocorrência de menopausa é assinalada. Os níveis pré-operatórios de cortisol variaram de 3,5 a 59,7 ng/dl, os de ACTH de 10 a 109 pg/ml, de prolactina de 6,7 a 470 ng/ml, de TSH de 0,3 a 5,8  $\mu$ UI/ml e de T4L de 0,6 a 1,5 pg/ml.

**Tabela 5 – Avaliações pré-operatórias dos níveis de FSH e LH conforme o gênero e a ocorrência de menopausa**

Exames pré-operatórios	Mulher pré-menopausa			Mulher em menopausa			Homem		
	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>
FSH ( $\mu$ UI/ml)	9	2,8	$\pm 2,0$	2	5,7	$\pm 2,8$	7	5,6	$\pm 7,1$
LH ( $\mu$ UI/ml)	9	1,2	$\pm 0,9$	2	3,3	$\pm 1,6$	7	1,7	$\pm 1,7$

DP, desvio padrão; FSH, hormônio folículo estimulante; LH, hormônio luteinizante.

**Tabela 6 – Classificação pré-operatória dos eixos hipofisários corticotrófico, lactotrófico, tireotrófico e gonadotrófico quanto à presença de insuficiência hormonal**

Eixo hormonal hipofisário Pré-operatório	Normal		Insuficiente		<i>N total</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Corticotrófico	16	89	2	11	18
Lactotrófico	25	100	0	.	25
Tireotrófico	14	70	6	30	20
Gonadotrófica	14	78	4	22	18

**Tabela 7 – Valores observados de cortisol, ACTH, prolactina, TSH, T4L, FSH e LH obtidos no pré-operatório dos pacientes da amostra**

Caso	Gênero	Valores pré-operatórios						
		Cortisol (ng/dl)	ACTH (pg/ml)	Prolactina (ng/ml)	TSH (μUI/ml)	T4L (ng/dl)	FSH (mUI/ml)	LH (mUI/ml)
1	F*	.	.	26,0	0,3	0,9	.	.
2	M	3,5	.	6,7	.	.	.	.
3	F*	.	50,0	69,5 <sup>B</sup>	2,2	0,6	7,7	4,4
4	F*	.	.	22,0	.	.	.	.
5	M	7,8	.	470,0	4,7	1,1	1,5	1,3
6	F*	.	.	28,0	.	.	.	.
7	F	10,9	.	91,0	5,8	0,9	3,2	0,2
8	M	4,0	.	62,8	5,5	0,7	2,4	0,2
9	F	12,2	10,6	15,5	1,1	1,2	4,7	2,0
10	F	25,2	.	28,5	1,6	.	2,8	0,5
11	M	11,5	.	31,3	1,2	1,1	7,6	1,7
12	F	9,3	.	16,7	.	1,1	1,7	2,6
13	F*	23,5	80,0	7,2	0,6	1,2	3,8	2,2
14	F	25,8	109,0	50,1	0,6	1,0	1,1	0,2
15	M	.	.	128,0	0,9	0,8	1,3	1,3
16	M	4,0	17,1	35,0	5,5	0,6	2,4	0,2
17	F	21,3	25,4	21,8	1,3	1,0	3,0	1,3
18	F	59,7	10,0	134,0	1,5	.	7,0	2,3
19	F	.	.	62,4	1,5	.	.	.
20	F	.	.	57,9	.	1,3	1,2	0,6
21	M	.	.	83,8	.	.	.	.
22	F	18,0	.	57,8	1,3	.	1,1	1,2
23	F	27,0	49,2	35,0	.	.	.	.
24	M	.	12,5	35,7	2,5	.	2,8	1,9
25	M	7,7	.	35,0	0,8	1,5	21,0	5,2
<b>n total</b>	<b>25</b>	<b>16</b>	<b>9</b>	<b>25</b>	<b>18</b>	<b>15</b>	<b>18</b>	<b>18</b>
<b>Média ±DP</b>	.	<b>17,0 ±14,1</b>	<b>40,4 ±35,0</b>	<b>64,5 ±90,1</b>	<b>2,2 ±1,9</b>	<b>1,0 ±0,2</b>	<b>4,2 ±4,7</b>	<b>1,6 ±1,4</b>

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; TSH, hormônio tireoestimulante; T4L, tiroxina livre; FSH, hormônio folículo estimulante; LH, hormônio luteinizante.

\* Mulheres em menopausa.

<sup>B</sup> Uso de bromocriptina.



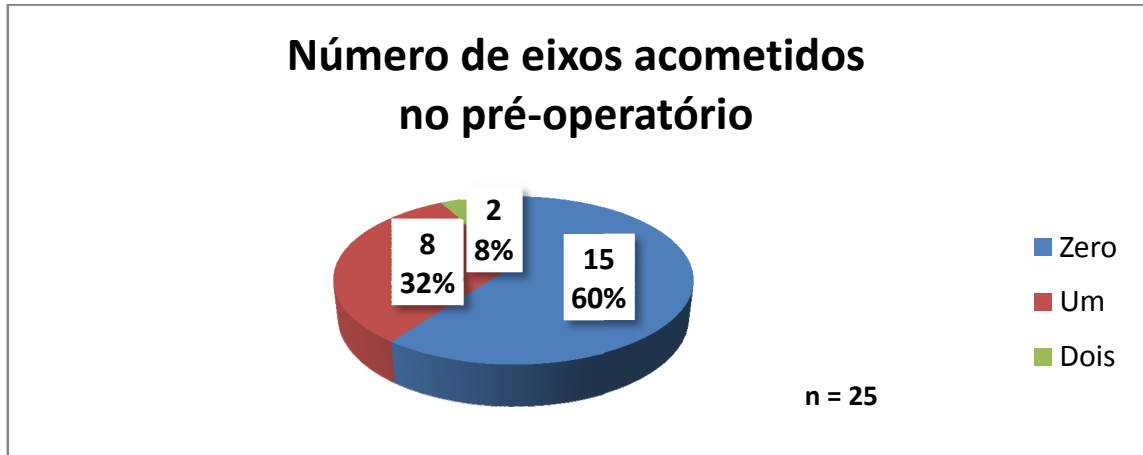
Na tabela 8 apresentamos a avaliação de comprometimento dos eixos hormonais hipofisários de cada paciente.

**Tabela 8 – Avaliação pré-operatória do grau de suficiência dos eixos hormonais hipofisários corticotrófico, lactotrófico, tireotrófico, gonadotrófico e número de eixos com insuficiência em cada caso**

Caso	Avaliação pré-operatória				Número de eixos com insuficiência
	Corticotrófico	Lactotrófico	Tireotrófico	Gonadotrófico	
1	.	normal	insuficiente	.	1
2	insuficiente	normal	.	.	1
3	normal	normal	insuficiente	normal*	1
4	.	normal	.	.	0
5	normal	normal	normal	normal	0
6	.	normal	.	.	0
7	normal	normal	insuficiente	normal*	1
8	insuficiente	normal	insuficiente	normal*	2
9	normal	normal	normal	normal	0
10	normal	normal	normal	insuficiente	1
11	normal	normal	normal	normal	0
12	normal	normal	normal	insuficiente	1
13	normal	normal	normal	insuficiente	1
14	normal	normal	normal	normal	0
15	.	normal	insuficiente	normal	1
16	normal	normal	insuficiente	insuficiente	2
17	normal	normal	normal	normal	0
18	normal	normal	normal	normal	0
19	.	normal	normal	.	0
20	.	normal	normal	normal*	0
21	.	normal	.	.	0
22	normal	normal	normal	normal*	0
23	normal	normal	.	.	0
24	normal	normal	normal	normal	0
25	normal	normal	normal	normal	0
<b>n total</b>	<b>18</b>	<b>25</b>	<b>20</b>	<b>18</b>	<b>.</b>

\* Possível bloqueio gonadal secundário (prolactina > 50 ng/ml), não caracteriza insuficiência hipofisária do eixo.

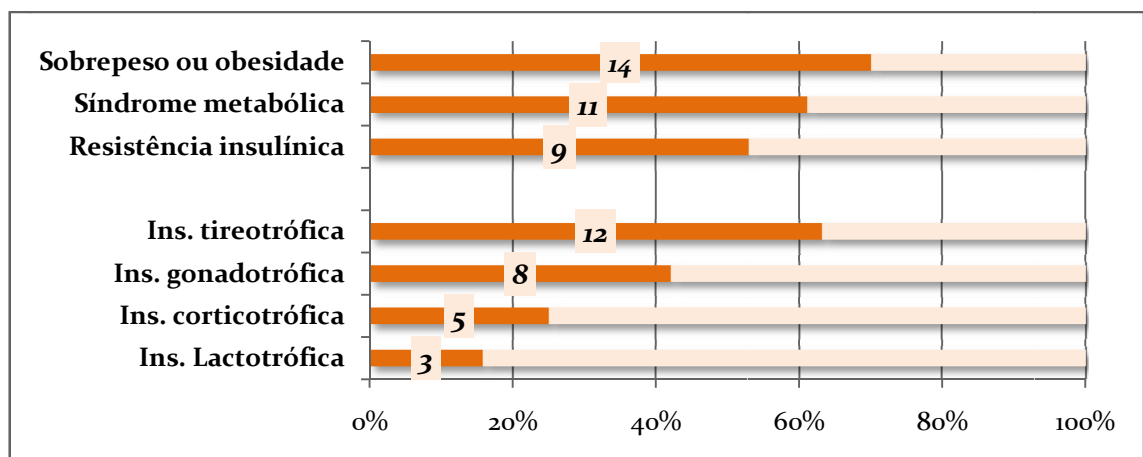
Na figura 5 apresentamos a distribuição do número de eixos acometidos nos pacientes no pré-operatório. A maioria dos pacientes não tinha insuficiência hormonal.



**Figura 5 – Frequência do número de eixos hormonais hipofisários comprometidos na avaliação pré-operatória.**

#### 4.1.3 AVALIAÇÃO AO SEGUIMENTO

A avaliação ao seguimento foi realizada com média de  $48 \pm 11,6$  meses de intervalo a partir da cirurgia. Ocorreu um óbito, seis meses após a cirurgia (caso oito). Em três casos (2, 6 e 12) a reavaliação ao seguimento seguiu dados de ficha e prontuários. Dos 24 pacientes restantes à época da segunda avaliação, houve perda de seguimento em quatro (casos 10, 14, 16 e 18), ou seja, 83% dos pacientes passíveis de reavaliação ao seguimento foram incluídos nas análises. A figura 6 resume a frequência dos achados nesse período.



**Figura 6 – Frequência dos achados nas avaliações metabólicas e hormonais ao seguimento.**

#### 4.1.3.1 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E SÍNDROME METABÓLICA AO SEGUIMENTO

À reavaliação, distribuídos conforme o gênero, os valores médios para a circunferência abdominal estiveram elevados em cinco homens e em dez mulheres. Já os níveis médios de HDL sérico em homens e em mulheres permaneceram dentro da normalidade (tabela 9). O IMC variou de 20,1 a 39,4 kg/m<sup>2</sup>, a glicemia de jejum de 67 a 118 mg/dl e os triglicerídeos de 9 a 440 mg/dl. O HOMA-IR foi mensurado em 17 casos e variou de 0,4 a 10. A tabela 10 expõe esses resultados.

Classificados pelo IMC, quatorze (70%) pacientes apresentaram-se com sobrepeso ou obesidade enquanto seis (30%) estiveram abaixo do peso ou com peso normal. A prevalência da hipertensão arterial no seguimento foi de 60%. A resistência insulínica foi vista em nove (53%) de 17 indivíduos avaliados. A SM foi diagnosticada em onze (61%) dos 18 casos em que foi possível investigá-la.

**Tabela 9 – Medida da circunferência abdominal e nível de HDL sérico conforme o gênero ao seguimento**

Exame laboratorial ao seguimento	Masculino			Feminino			<i>n</i> <i>total</i>
	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	
<b>Circunferência abdominal (cm)</b>	6	97	±11,5	12	93	±16,8	<b>18</b>
<b>HDL (mg/dl)</b>	7	37	±9,0	13	46	±10,0	<b>20</b>

HDL, lipoproteína de alta densidade; DP, desvio padrão.

**Tabela 10 – Resultados ao seguimento de IMC, circunferência abdominal, glicemia, HOMA-IR, triglicérides, HDL**

Caso	Valores ao seguimento					
	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Circunferência abdominal (cm)	Glicemia (mg/dl)	HOMA-IR	Triglicérides (mg/dl)	HDL (mg/dl)
1 <sup>†</sup>	24,9	87	99	1,3	102	53
2 <sup>†</sup>	27,1 <sup>‡</sup>	.	91	.	9	47
3 <sup>*†</sup>	26,2 <sup>‡</sup>	84	96	2,1	324	39
4 <sup>†</sup>	27,0 <sup>‡</sup>	72	78	0,8	78	23
5 <sup>*</sup>	30,2 <sup>‡</sup>	105	108	4,6 <sup>■</sup>	440	26
6 <sup>*†</sup>	32,2 <sup>‡</sup>	106	103	.	153	49
7 <sup>*†</sup>	38,8 <sup>‡</sup>	118	97	5,0 <sup>■</sup>	187	31
9	23,4	82	84	0,4	33	47
11 <sup>*</sup>	27,9	95	94	0,5	134	32
12 <sup>†</sup>	31,5	.	84	.	118	50
13 <sup>*</sup>	39,4	118	92	4,4 <sup>■</sup>	91	56
15 <sup>*</sup>	28,8	103	102	5,2 <sup>■</sup>	120	44
17 <sup>†</sup>	26,7	88	84	1,2	78	55
19 <sup>*†</sup>	31,9	107	105	4,2 <sup>■</sup>	116	48
20 <sup>*</sup>	32,7	102	84	2,9 <sup>■</sup>	91	53
21 <sup>*</sup>	23,7 <sup>‡</sup>	99	84	4,8 <sup>■</sup>	202	29
22 <sup>†</sup>	23,5 <sup>‡</sup>	88	83	5,6 <sup>■</sup>	255	45
23 <sup>†</sup>	21,0 <sup>‡</sup>	67	85	0,9	42	52
24	20,1 <sup>‡</sup>	75	83	2,3	75	48
25 <sup>*†</sup>	30,4	105	112	10,0 <sup>■</sup>	173	35
<b>n total</b>	<b>20</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>17</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
<b>Média ±DP</b>	<b>28,4 ±5,2</b>	<b>94 ±14,9</b>	<b>92 ±9,9</b>	<b>3,3 ±2,5</b>	<b>141 ±103,2</b>	<b>43 ±10,2</b>

IMC, índice de massa corporal; HOMA-IR, *homeostasis model assesment*; HDL, lipoproteína de alta densidade; F, feminino; M, masculino; DP, desvio padrão.

\* Síndrome metabólica.

† Hipertensão arterial.

‡ Sobrepeso ou obesidade.

■ Resistência insulínica.

#### 4.1.3.2 AVALIAÇÃO DOS HORMÔNIOS E EIXOS HIPOFISÁRIOS AO SEGUIMENTO

A tabela 11 descreve os achados hormonais ao seguimento para cada paciente. A ocorrência de menopausa é assinalada. O cortisol sérico variou de 1 a 23,3 ng/dl, o ACTH de 5 a 447 pg/ml, a prolactina de 0,5 a 52,2 ng/ml, o TSH de zero até 16 µUI/ml e o T4L de 0,8 a 2 ng/ml. Classificados por gênero e ocorrência de menopausa, as mulheres pré-menopausa apresentaram níveis de FSH dentro da normalidade, enquanto o LH foi elevado. Já nas

mulheres em menopausa tanto a média de FSH como a de LH foram abaixo do esperado. Nos homens ambos os hormônios foram normais, como pode ser visto na tabela 12.

A análise quanto ao grau de funcionalidade de cada eixo hormonal hipofisário mostra que existiu insuficiência corticotrófica em cinco (25%) casos, lactotrófica em três (16%), tireotrófica em doze (63%) e gonadotrófica em oito (42%) casos na avaliação ao seguimento, apresentados na tabela 13. Nenhum paciente com disfunção gonadotrófica apresentava prolactina acima de 50 ng/ml.

**Tabela 11 – Descrição por casos do gênero e respectivos valores de cortisol, ACTH, prolactina, TSH, T4L, FSH e LH obtidos ao seguimento**

Caso	Gênero	Valores ao seguimento						
		Cortisol (ng/dl)	ACTH (pg/ml)	Prolactina (ng/ml)	TSH (μUI/ml)	T4L (ng/dl)	FSH (mUI/ml)	LH (mUI/ml)
1	F*	16,7	13,4	0,8	16,0	0,8	31,7	8,7
2	M	8,0	.	7,8	3,5	0,9	1,2	0,1
3	F*	13,0	11,4	9,3	0,4	1,3	7,5	4,4
4	F*	18,5	.	.	.	.	.	.
5	M	12,4	22,2	27,8 <sup>C</sup>	1,3	0,8	0,1	0,2
6	F*	23,3	447,0	23,4	0,7	0,8	10,4 <sup>♦</sup>	4,9 <sup>♦</sup>
7	F	9,1	23,1	8,3	0,0	2,0	6,5	2,2
9	F	15,9	30,2	26,4	2,2	1,0	11,1	22,5
11	M	15,3	13,8	9,3	1,2	1,0	4,7	1,9
12	F*	1,0	.	0,5	0,0	0,9	1,5	0,1
13	F*	11,2	12,3	2,6	0,8	1,3	19,9 <sup>*</sup>	13,1 <sup>*</sup>
15	M	8,6	29,3	0,5 <sup>C</sup>	0,9	0,0	3,5	2,5
17	F	1,0	5,0	7,8	0,1	0,9	1,8	0,9
19	F	10,9	8,1	13,0	2,8	1,4	19,5	94,5
20	F	15,7	27,9	0,5 <sup>C</sup>	1,9	0,9	4,6	0,8
21	M	2,1	5,0	52,2	0,1	1,0	4,5	1,7
22	F	1,0	27,4	0,5	0,0	1,7	0,2	0,1
23	F	8,8	6,8	4,4	2,3	1,4	9,4	4,9
24	M	13,1	5,0	5,6	4,4	1,4	3,3	3,1
25	M	12,0	29,4	6,1	0,7	1,3	16,5	8,8
<b>n total</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>19</b>
<b>Média ±DP</b>	.	<b>10,9 ±6,1</b>	<b>42,2 ±104,8</b>	<b>10,9 ±13,2</b>	<b>2,1 ±3,6</b>	<b>1,2 ±0,3</b>	<b>8,3 ±8,3</b>	<b>9,2 ±21,4</b>

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; TSH, hormônio tireoestimulante; T4L, tiroxina livre; FSH, hormônio foliculo estimulante; LH, hormônio luteinizante; F, feminino; M, masculino.

\* Mulheres em menopausa.

♦ Doença de Cushing não tratada.

<sup>C</sup> Uso de cabergolina.

Tabela 12 – Níveis de FSH e LH conforme o gênero e a ocorrência de menopausa

Exames ao seguimento	Mulher pré-menopausa			Mulher em menopausa			Homem		
	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>
FSH ( $\mu$ UI/ml)	7	7,6	$\pm 6,5$	5	14,2	$\pm 11,8$	7	4,9	$\pm 5,4$
LH ( $\mu$ UI/ml)	7	18,0	$\pm 34,6$	5	6,3	$\pm 4,9$	7	2,6	$\pm 2,9$

FSH, hormônio folículo estimulante; LH, hormônio luteinizante.

Tabela 13 – Classificação pré-operatória dos eixos hipofisários corticotrófico, lactotrófico, tireotrófico e gonadotrófico quanto à presença de insuficiência hormonal

Eixo hormonal hipofisário Ao seguimento	Normal		Insuficiente		<i>n total</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Corticotrófico	15	75%	5	25%	20
Lactotrófico	16	84%	3	16%	19
Tireotrófico	7	37%	12	63%	19
Gonadotrófica	10	53%	9	47%	19

Na figura 7 apresentamos a freqüência do número de eixos hormonais hipofisários comprometidos na avaliação ao seguimento.

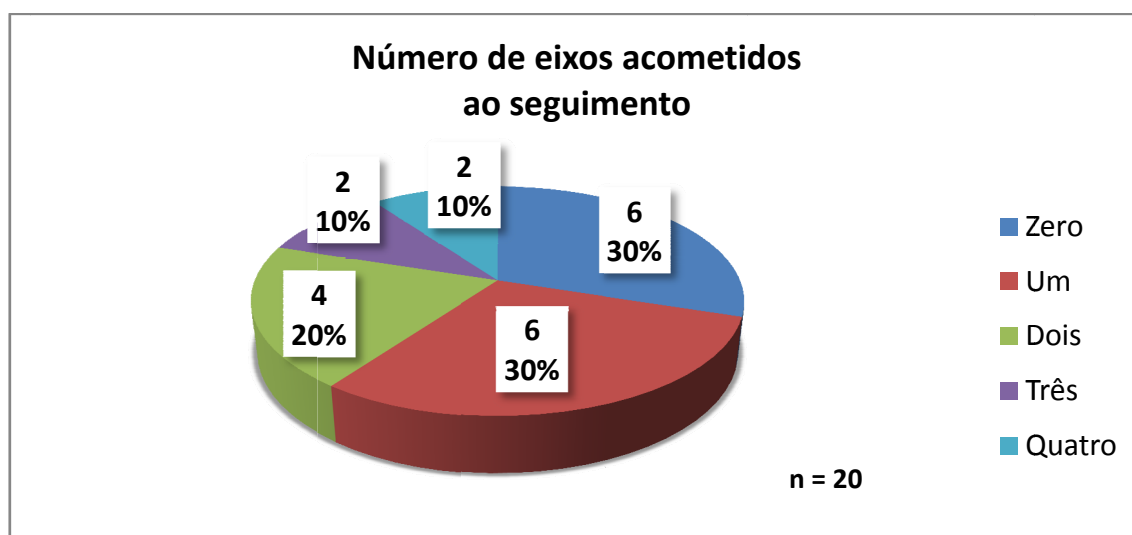


Figura 7 – Freqüência do número de eixos hormonais hipofisários comprometidos na avaliação ao seguimento.

Quatro indivíduos sem déficit prévio apresentaram comprometimento ao seguimento. Em 17 eixos houve alteração comparando à situação pré-operatória, em nenhum deles houve retorno à normalidade. Três casos (5, 9 e 17) sem insuficiência desenvolveram o quadro no período entre as avaliações. Em quatro casos (1, 12, 20 e 22) houve piora do hipopituitarismo

com aumento do número de eixos envolvidos. O estado funcional ao seguimento é detalhado na tabela 14 e a evolução funcional dos pacientes é apresentada no anexo 5.

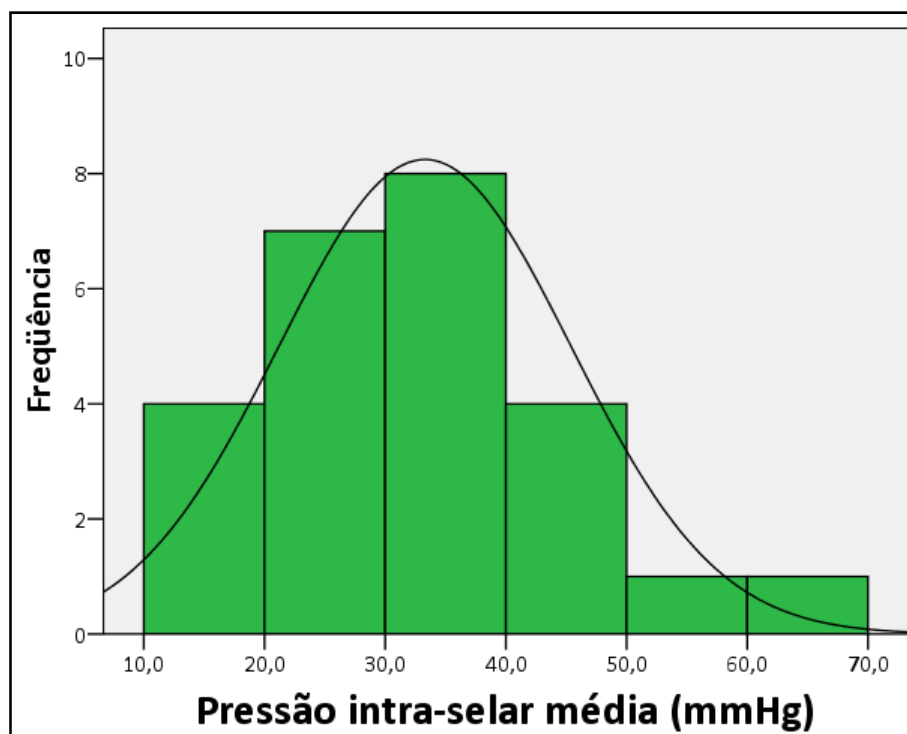
**Tabela 14 – Avaliação, ao seguimento, dos eixos hormonais hipofisários corticotrófico, lactotrófico, tireotrófico e gonadotrófico e número de eixos com insuficiência em cada caso**

Caso	Avaliação ao seguimento				Número de eixos com insuficiência
	Corticotrófico	Lactotrófico	Tireotrófico	Gonadotrófico	
1	<i>normal</i>	<i>insuficiente</i>	<i>insuficiente</i>	<i>normal</i>	2
2	<i>insuficiente</i>	<i>normal</i>	<i>insuficiente</i>	<i>insuficiente</i>	3
3	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>insuficiente</i>	<i>insuficiente</i>	2
4	<i>normal</i>	.	.	.	0
5	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>insuficiente</i>	<i>insuficiente</i>	2
6	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>insuficiente</i>	<i>normal</i>	2
7	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>insuficiente</i>	<i>normal</i>	1
9	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>insuficiente</i>	<i>normal</i>	1
11	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>normal</i>	0
12	<i>insuficiente</i>	<i>insuficiente</i>	<i>insuficiente</i>	<i>insuficiente</i>	4
13	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>insuficiente</i>	1
15	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>insuficiente</i>	<i>normal</i>	1
17	<i>insuficiente</i>	<i>normal</i>	<i>insuficiente</i>	<i>insuficiente</i>	3
19	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>normal</i>	0
20	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>insuficiente</i>	<i>insuficiente</i>	2
21	<i>insuficiente</i>	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>normal</i>	1
22	<i>insuficiente</i>	<i>insuficiente</i>	<i>insuficiente</i>	<i>insuficiente</i>	4
23	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>normal</i>	0
24	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>normal</i>	0
25	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>normal</i>	<i>normal</i>	0
<b>n total</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	.

## 4.2 ESTUDOS DE CORRELAÇÃO

A análise da distribuição das variáveis mostrou heterogeneidade quanto à normalidade das distribuições. A variável PIM mostrou distribuição normal ao histograma (figura 8), confirmada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com  $p > 0,05$ . De todas as 29 distribuições de variáveis contínuas analisadas, 13 apresentaram-se com distribuição não-normal, 12 com distribuição normal clara e quatro com distribuição normal, porém com nível de significância entre 0,1 e 0,05. As análises internas também foram heterogêneas nos grupos estratificados

por gênero, considerando ou não a ocorrência de menopausa, em que pese a redução do N nestas análises secundárias. Para efeito de padronização optou-se por utilizar método não paramétrico para estudo das correlações.



**Figura 8 – Histograma dos valores de pressão intra-selar média para cada paciente com análise visual da normalidade da distribuição da variável. A linha sobreposta representa a curva normal. Teste de Kolmogorov-Smirnov com  $\rho > 0,05$ .**

#### 4.2.1 CORRELAÇÕES DA PIM COM IDADE E ÁREA DO TUMOR

Não se verificou correlação significativa da PIM com a idade à cirurgia ( $\rho = 0,91$ ), com a idade ao seguimento ( $\rho = 0,89$ ) e com a área do tumor ( $\rho = 0,36$ ), conforme descrito na tabela 15.

**Tabela 15 – Correlação entre PIM e área do tumor, idades dos pacientes à cirurgia e à reavaliação**

Variável	n	$r_s$	$\rho$
Área do tumor	20	0,216	0,36
Idade à cirurgia	25	-0,024	0,91
Idade à reavaliação	20	-0,032	0,89

PIM, pressão intra-selar média.



## 4.2.2 CORRELAÇÕES DA PIM COM VARIÁVEIS PRÉ-OPERATÓRIAS

### 4.2.2.1 CORRELAÇÕES DA PIM COM IMC E CRITÉRIOS PARA SÍNDROME METABÓLICA NO PRÉ-OPERATÓRIO

A medida da circunferência abdominal pré-operatória, em seis pacientes, todos do gênero feminino, mostrou correlação forte e significativa ( $r_s = 0,829$ ;  $\rho = 0,04$ ), como pode ser visto na figura 9. Contudo, mostraram-se sem significância as correlações da PIM com o IMC ( $\rho = 0,27$ ) e com os critérios para SM (glicemia de jejum, triglicérideo e HDL), detalhados na tabela 16.

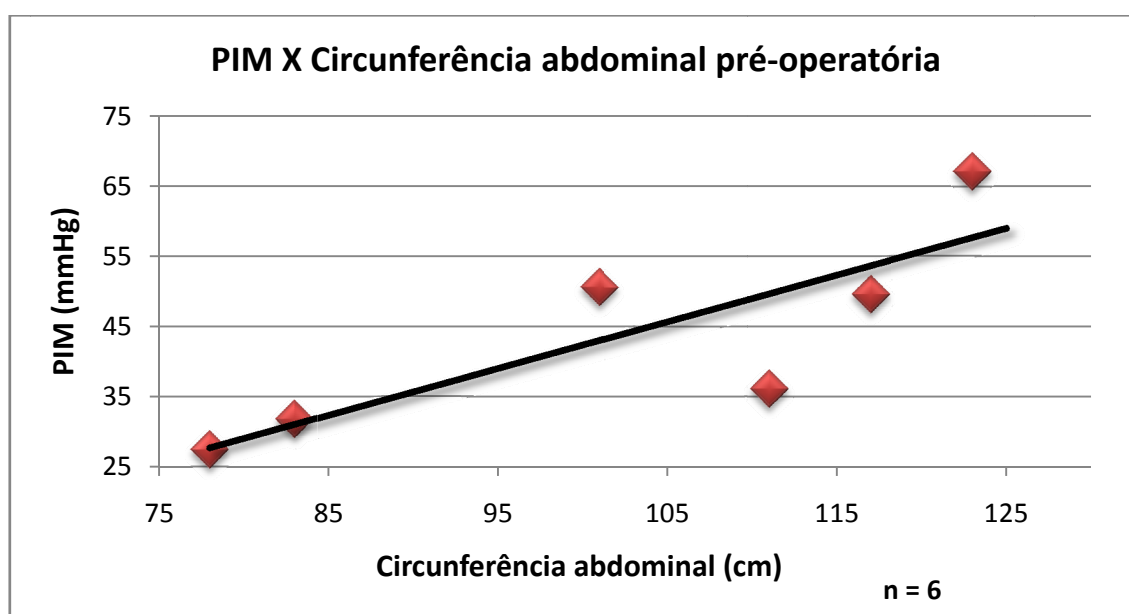


Figura 9 – Dispersão de PIM e circunferência abdominal pré-operatória exibindo linha de tendência. Existe correlação forte e significativa ( $r_s = 0,829$ ;  $\rho = 0,04$ ). Seis pacientes, todas do gênero feminino, avaliados. PIM, pressão intra-selar média.

Tabela 16 – Correlações entre PIM e IMC, circunferência abdominal, glicemia de jejum, triglicérideos e HDL pré-operatórios

Variável pré-operatória	n	$r_s$	$\rho$
IMC	24	0,236	0,27
Circunferência abdominal	6 <sup>F</sup>	0,829	0,04*
Glicemia de jejum	19	0,204	0,40
Triglicérideo	12	0,399	0,20
HDL	10	-0,128	0,73

PIM, pressão intra-selar média; IMC, índice de massa corporal; HDL, lipoproteína de alta densidade.

<sup>F</sup> Todos do gênero feminino.

\*  $\rho < 0,05$ .

#### 4.2.2.2 CORRELAÇÕES DA PIM COM AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DOS HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS

Observou-se correlação com o T4L pré-operatório do tipo inversa, regular e significativa ( $r_s = -0,552$  e  $\rho = 0,03$ ), demonstrada na tabela 17 e na figura 10, mas não com o TSH ( $\rho = 0,78$ ). Não foram também estatisticamente significativas as correlações da PIM com os valores de cortisol ( $\rho = 0,37$ ), ACTH ( $\rho = 0,31$ ), prolactina ( $\rho = 0,46$ ), FSH ( $\rho = 0,42$ ) e LH ( $\rho = 0,07$ ).

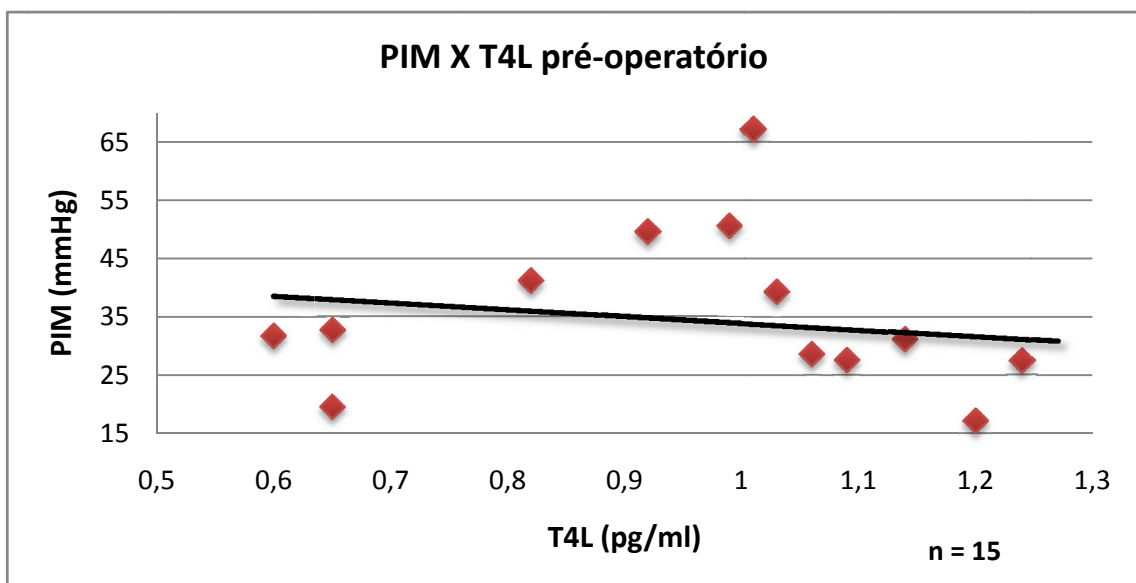


Figura 10 – Dispersão de PIM e T4L pré-operatório exibindo linha de tendência. Existe correlação inversa, regular e significativa ( $r_s = -0,552$ ;  $\rho = 0,03$ ). Quinze pacientes avaliados. PIM, pressão intra-selar média; T4L, tiroxina livre.

Tabela 17 – Correlações entre PIM e cortisol basal, ACTH, prolactina, TSH, T4L, FSH e LH pré-operatórios

Variável pré-operatória	n	$r_s$	$\rho$
Cortisol	16	0,243	0,37
ACTH	9	0,383	0,31
Prolactina	25	0,154	0,46
TSH	18	-0,071	0,78
T4L	15	-0,552	<b>0,03*</b>
FSH	18	-0,202	0,42
LH	18	-0,442	0,07

PIM, pressão intra-selar média; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; TSH, hormônio tireoestimulante; T4L, tiroxina livre. FSH, hormônio folículo estimulante; LH, hormônio luteinizante.

\*  $\rho < 0,05$ .

### 4.2.3 CORRELAÇÕES DA PIM COM VARIÁVEIS AO SEGUIMENTO

#### 4.2.3.1 CORRELAÇÕES DA PIM COM CRITÉRIOS PARA SÍNDROME METABÓLICA AO SEGUIMENTO

Não foram observadas correlações significativas da PIM com o IMC ( $\rho = 0,42$ ), a circunferência abdominal ( $\rho = 0,79$ ), glicemia ( $\rho = 0,37$ ), triglicerídeos ( $\rho = 1,00$ ), HDL ( $\rho = 0,51$ ) e HOMA-IR ( $\rho = 0,39$ ), visto na tabela 18.

**Tabela 18 – Correlações entre PIM e IMC, circunferência abdominal, glicemia de jejum, triglicerídeos, HDL e HOMA-IR ao seguimento**

Variável ao seguimento	n	$r_s$	$\rho$
IMC	20	-0,191	0,42
Circunferência abdominal	18	-0,067	0,79
Glicemia	20	-0,214	0,37
Triglicerídeo	20	-0,158	1,00
HDL	20	-0,205	0,51
HOMA-IR	17	-0,001	0,39

PIM, pressão intra-selar média; IMC, índice de massa corporal; HDL, lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR, *homeostasis model assesment – insulin resistance*.

#### 4.2.3.2 CORRELAÇÕES DA PIM COM AVALIAÇÃO DOS HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS AO SEGUIMENTO

Ao seguimento, não foram observadas correlações significativas da PIM com cortisol, ACTH, prolactina, TSH, T4L, FSH e LH. As correlações mostraram-se fracas e sem significância, visto na tabela 19.

**Tabela 19 – Correlações entre PIM e cortisol, ACTH, prolactina, TSH, T4L, FSH e LH ao seguimento**

Variável ao seguimento	n	$r_s$	$\rho$
Cortisol	20	-0,245	0,30
ACTH	17	-0,290	0,26
Prolactina	19	0,134	0,58
TSH	19	0,036	0,88
T4L	19	0,063	0,80
FSH	19	0,063	0,80
LH	19	0,060	0,81

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; TSH, hormônio tireoestimulante; T4L, tiroxina livre. FSH, hormônio foliculo estimulante; LH, hormônio luteinizante.

### 4.3 COMPARAÇÕES DA PIM EM SUBGRUPOS

#### 4.3.1 COMPARAÇÕES DA PIM NOS GRUPOS DOS DADOS GERAIS

A média da PIM não apresentou diferença significativa quando classificada de acordo com o tipo de lesão, gênero, faixa etária pré-operatória ou ao seguimento, tipo de lesão ou classe de tamanho do tumor, com valores de  $\rho > 0,05$ , conforme exposto na tabela 20.

**Tabela 20 – Comparações das médias da PIM com subgrupos de tipo de lesão, tamanho do tumor, gênero, faixas etárias à cirurgia e à reavaliação**

Variável	Subgrupos (n)	PIM $\pm$ DP	$\rho$
Gênero	masculino (9)	29,3 $\pm$ 7,8	0,23 <sup>T</sup>
	feminino (16)	35,5 $\pm$ 13,7	
Faixa etária à cirurgia	até 20 anos (3)	41,4 $\pm$ 22,6	0,66 <sup>A</sup>
	de 21 a 40 anos (10)	31,0 $\pm$ 11,4	
	de 41 a 60 anos (10)	33,3 $\pm$ 10,6	
	acima de 60 anos (2)	32,8 $\pm$ 6,2	
Faixa etária à reavaliação	até 20 anos (0)	.	0,99 <sup>A</sup>
	de 21 a 40 anos (9)	32,2 $\pm$ 11,4	
	de 41 a 60 anos (9)	33,0 $\pm$ 11,2	
	acima de 60 anos (2)	32,8 $\pm$ 6,2	
Tipo de lesão	Não-funcionante (16)	34,5 $\pm$ 12,4	0,75 <sup>A</sup>
	corticotropinoma (4)	32,9 $\pm$ 16,2	
	somatotropinoma(5)	29,7 $\pm$ 9,3	
Tamanho do tumor	microadenoma (8)	27,8 $\pm$ 8,2	0,12 <sup>T</sup>
	macroadenoma (17)	35,9 $\pm$ 13	

PIM, pressão intra-selar média; DP, desvio padrão.

<sup>A</sup> Teste de ANOVA.

<sup>T</sup> Teste *t* de Student.

#### 4.3.2 COMPARAÇÕES DA PIM NOS GRUPOS DAS VARIÁVEIS PRÉ-OPERATÓRIAS

##### 4.3.2.1 COMPARAÇÕES DA PIM NOS GRUPOS DE OBESIDADE, HIPERTENSÃO E SÍNDROME METABÓLICA NO PRÉ-OPERATÓRIO

O grupo com sobrepeso ou obesidade apresentou média de PIM significativamente superior à do grupo com IMC normal ou abaixo do normal ( $\rho = 0,01$ ; figura 11). A comparação da média da PIM não mostrou diferença significativa quando classificada pela presença de hipertensão arterial ou de síndrome metabólica, com  $\rho > 0,05$ , visto na tabela 21.

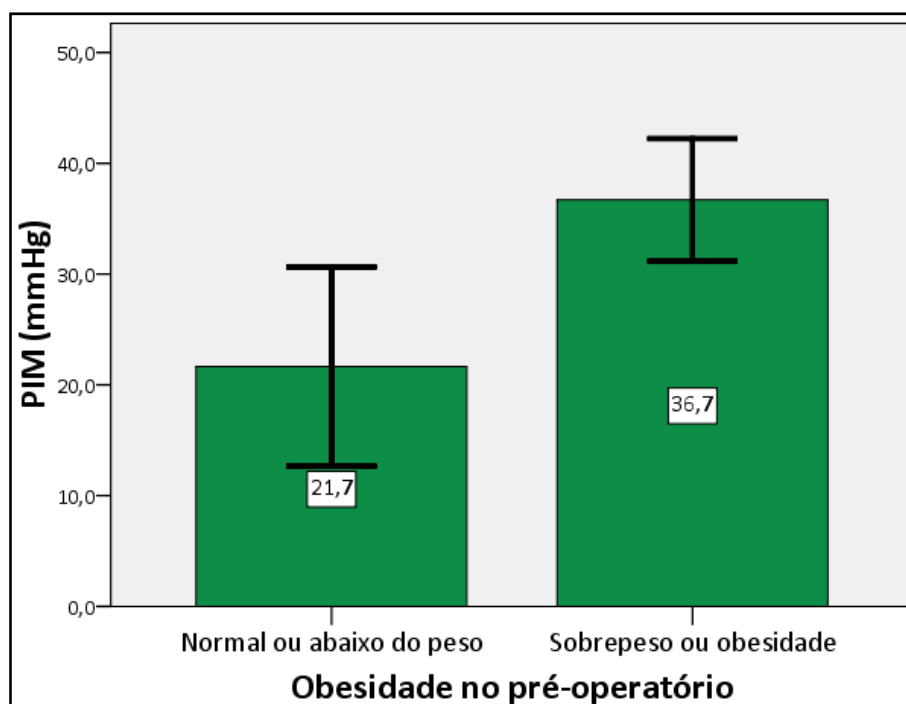


Figura 11 - Comparação entre as médias de PIM do grupo com sobrepeso ou obesidade e do grupo com peso normal ou abaixo do normal. Intervalo de confiança representado,  $\rho = 0,01$ . PIM, pressão intra-selar média.

Tabela 21 – Comparações das médias da PIM entre subgrupos de obesidade, hipertensão arterial e SM no pré-operatório através do teste *t* de Student

Variável pré-operatória	Subgrupos (n)	PIM $\pm$ DP	$\rho$
Obesidade ou sobrepeso	não (5)	21,7 $\pm$ 7,2	<b>0,01*</b>
	sim (19)	36,7 $\pm$ 11,5	
Hipertensão arterial	não (15)	30,5 $\pm$ 9,6	0,17
	sim (10)	37,4 $\pm$ 14,7	
SM	não (2)	38,5 $\pm$ 15,7	0,56
	sim (4)	46,4 $\pm$ 16	

PIM, pressão intra-selar média; SM, síndrome metabólica; DP, desvio padrão.

\*  $\rho < 0,05$ .

#### 4.3.2.2 COMPARAÇÃO DA PIM DE ACORDO COM O GRAU FUNCIONAL DOS EIXOS HIPOFISÁRIOS NA AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

A comparação da PIM entre o grupo com insuficiência e o com função preservada no pré-operatório não apresentou diferença significativa nos eixos corticotrófico, tireotrófico ou gonadotrófico, com  $\rho > 0,05$ . No eixo gonadotrófico, considerando normais aqueles que

apesar de TSH e/ou LH reduzidos, apresentavam prolactina acima de 50 ng/ml ( $n = 6$ ), não houve diferença significativa ( $\rho = 0,63$ ), exposto na tabela 22. No eixo lactotrófico não houve pacientes com insuficiência pré-operatória, portanto não foi possível qualquer comparação.

No grupo com hipertensão intra-selar (PIM > 30 mmHg,  $n = 14$ ) a média de prolactina pré-operatória foi de  $84,4 \pm 90,1$  ng/ml contra  $39,2 \pm 13,2$  ng/ml no outro grupo ( $n = 11$ ), diferença não significativa ( $\rho = 0,22$ ).

Ao analisar a PIM entre os grupos classificados pelo número de eixos hormonais hipofisários comprometidos no pré-operatório, verifica-se semelhança entre os valores, com  $\rho > 0,05$ , como mostra a figura 12.

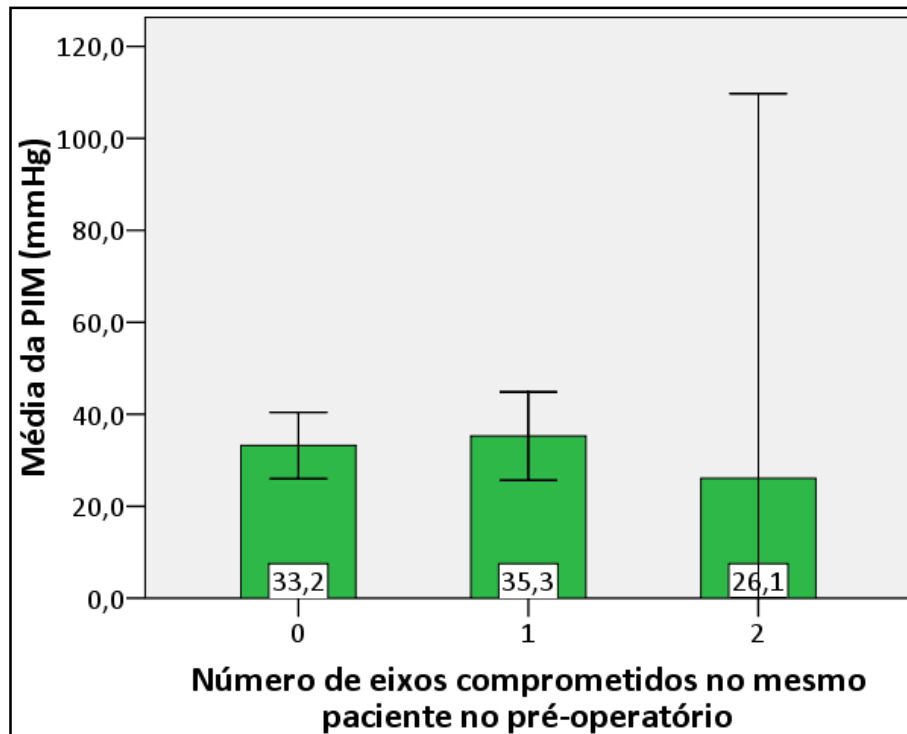


Figura 12 – Média da PIM segundo o número de eixos comprometidos no mesmo paciente no pré-operatório,  $\rho = 0,61$ . O intervalo de confiança está representado e segue inferiormente até -57,6 no grupo com dois eixos comprometidos. PIM, pressão intra-selar média.

**Tabela 22 – Comparações das médias da PIM com subgrupos de acordo com a ocorrência de insuficiência nos eixos corticotrófico, lactotrófico, tireotrófico e gonadotrófico e com a frequência do número de eixos comprometidos no mesmo paciente no pré-operatório**

<b>Eixo avaliado no pré-operatório</b>	<b>Subgrupos (n)</b>	<b>PIM <math>\pm</math>DP</b>	<b><math>\rho</math></b>
<b>Corticotrófico</b>	<i>normal (16)</i>	<i>33 <math>\pm</math>12,3</i>	<i>0,33<sup>T</sup></i>
	<i>insuficiente (2)</i>	<i>24 <math>\pm</math>6,3</i>	
<b>Lactotrófico</b>	<i>normal (15)</i>	<i>33,3 <math>\pm</math>12,1</i>	.
	<i>insuficiente (0)</i>	.	
<b>Tireotrófico</b>	<i>normal (14)</i>	<i>31,1 <math>\pm</math>13,7</i>	<i>0,33<sup>T</sup></i>
	<i>insuficiente (6)</i>	<i>37,5 <math>\pm</math>11,9</i>	
<b>Gonadotrófico</b>	<i>normal (14)</i>	<i>32,0 <math>\pm</math>13,9</i>	<i>0,63<sup>T</sup></i>
	<i>insuficiente (4)</i>	<i>28,4 <math>\pm</math>8,3</i>	
<b>Número de eixos comprometidos</b>	<i>zero (15)</i>	<i>33,2 <math>\pm</math>13</i>	<i>0,65<sup>A</sup></i>
	<i>um (8)</i>	<i>35,3 <math>\pm</math>11,5</i>	
	<i>dois (2)</i>	<i>26,1 <math>\pm</math>9,3</i>	
	<i>três (0)</i>	.	
	<i>quatro (0)</i>	.	

PIM, pressão intra-selar média; DP, desvio padrão.

<sup>A</sup> Teste de ANOVA.

<sup>T</sup> Teste *t* de Student.

### 4.3.3 COMPARAÇÕES DA PIM NOS GRUPOS DAS VARIÁVEIS AO SEGUIMENTO

#### 4.3.3.1 COMPARAÇÕES DA PIM NOS GRUPOS DE OBESIDADE, HIPERTENSÃO, RESISTÊNCIA INSULÍNICA E SÍNDROME METABÓLICA AO SEGUIMENTO

A comparação das médias de PIM de acordo com a presença de obesidade e sobrepeso, hipertensão arterial ou resistência insulínica ao seguimento não mostrou diferença significativa entre os grupos ( $\rho > 0,05$ ) visualizado na tabela 23. A ocorrência de SM ao seguimento também não determinou valores significativamente diferentes de PIM quando comparado ao grupo sem a síndrome ( $\rho > 0,05$ ).

**Tabela 23 – Comparações das médias da PIM entre subgrupos de obesidade, hipertensão arterial, resistência insulínica e SM ao seguimento através do teste *t* de Student**

Variável ao seguimento	Subgrupos (n)	PIM ±DP	$\rho$
Obesidade ou sobrepeso	não (6)	34,4 ±11,6	0,64
	sim (14)	31,9 ±10,3	
Hipertensão arterial	não (8)	33,8 ±8	0,68
	sim (12)	31,8 ±12,1	
Resistência insulínica	não (8)	34,2 ±10	0,82
	sim (9)	32,9 ±12,7	
SM	não (7)	34,8 ±10,6	0,62
	sim (11)	32,1 ±11,5	

PIM, pressão intra-selar média; SM, síndrome metabólica; DP, desvio padrão.

#### 4.3.3.2 COMPARAÇÃO DA PIM DE ACORDO COM O GRAU FUNCIONAL DOS EIXOS HIPOFISÁRIOS NA AVALIAÇÃO AO SEGUIMENTO

Os pacientes que apresentavam insuficiência gonadotrófica ao seguimento tardio apresentavam PIM menor que o grupo normal para este eixo, mas sem significância para o achado e sobreposição dos intervalos de confiança ( $\rho = 0,07$ ; figura 13). Um portador de doença de Cushing não controlada (caso 6), com níveis muito elevados de ACTH (447,0 pg/ml), apresentou FSH e LH inferiores ao esperado para o período de menopausa (respectivamente 10,4 e 4,9 mUI/ml), porém altos o bastante para supor que não exista insuficiência gonadotrófica de origem central. Poderia haver amenorréia secundária ao hipercortisolismo e este caso foi excluído da análise do eixo gonadotrófico ao seguimento. As comparações das médias de PIM nos demais eixos, tireotrófico, lactotrófico e somatotrófico entre os subgrupos com insuficiência e com função preservada ao seguimento também não apresentaram diferenças significativas, vistos na tabela 24.

Nos 19 casos em que a prolactina pré-operatória esteve elevada, 12 apresentaram PIM acima de 30 mmHg, enquanto no seguimento apenas dois pacientes desse grupo (casos 3 e 15), ambos com macroadenomas e PIM elevada, mantinham a hiperprolactinemia. A comparação entre as médias de PIM dos grupos de acordo com o nível de prolactina normal ou elevado, contudo, não foi significativa no pré-operatório ( $n = 25$ ;  $\rho = 0,27$ ) ou no seguimento ( $n = 14$ ;  $\rho = 0,22$ ).



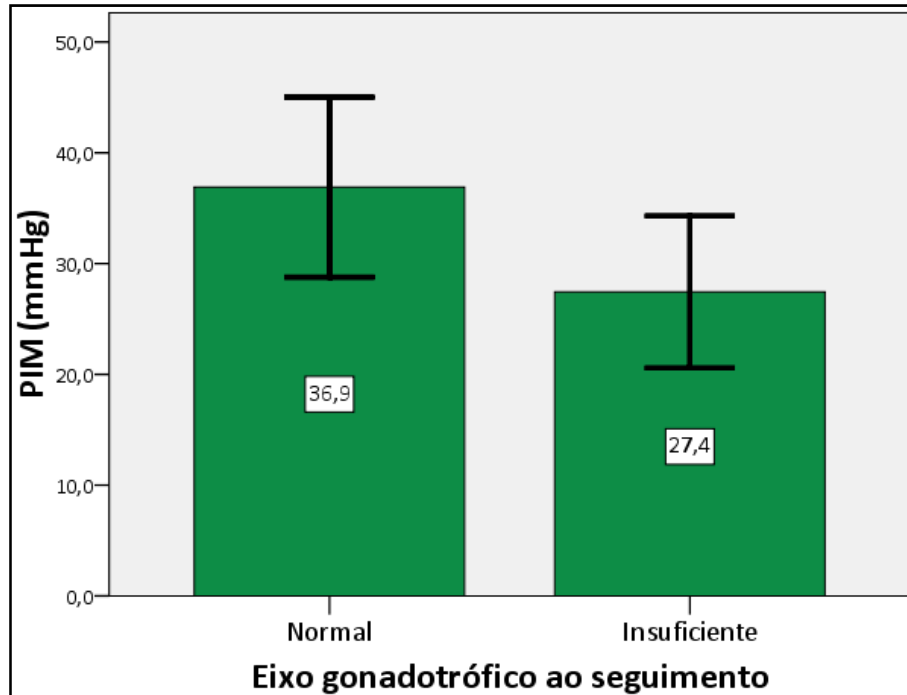


Figura 13 – Comparação entre as médias de PIM conforme a normalidade ou insuficiência da função gonadotrófica ao seguimento tardio. Intervalo de confiança representado,  $\rho = 0,07$ . PIM, pressão intra-selar média.

Tabela 24 – Comparações das médias da PIM entre subgrupos de acordo com a ocorrência de insuficiência nos eixos corticotrófico, lactotrófico, tireotrófico e gonadotrófico e com a frequência do número de eixos comprometidos no mesmo paciente ao seguimento

Eixo avaliado ao seguimento	Subgrupos (n)	PIM $\pm$ DP	$\rho$
Corticotrófico	normal (15)	32,5 $\pm$ 11,8	0,94 <sup>T</sup>
	insuficiente (5)	32,9 $\pm$ 5,8	
Lactotrófico	normal (16)	31,7 $\pm$ 10,6	0,52 <sup>T</sup>
	insuficiente (3)	36,2 $\pm$ 12,5	
Tireotrófico	normal (7)	31,1 $\pm$ 12	0,69 <sup>T</sup>
	insuficiente (12)	33,2 $\pm$ 10,4	
Gonadotrófico	normal (10)	36,9 $\pm$ 11,4	0,07 <sup>T</sup>
	insuficiente (8)	27,4 $\pm$ 8,2	
Número de eixos comprometidos	zero (6)	33,1 $\pm$ 11,1	0,99 <sup>A</sup>
	um (6)	33,5 $\pm$ 11,8	
	dois (4)	31,8 $\pm$ 15,0	
	três (2)	33,9 $\pm$ 7,7	
	quatro (2)	29,0 $\pm$ 2,0	

PIM, pressão intra-selar média; DP, desvio padrão

<sup>A</sup> Teste de ANOVA

<sup>T</sup> Teste *t* de Student

Classificados de acordo com a PIM abaixo ou acima do limite de 30 mmHg, os valores médios de prolactina ao seguimento foram respectivamente de  $9,1 \pm 9,5$  ng/ml ( $n = 9$ ) e  $12,4 \pm 16,2$  ng/ml ( $n = 10$ ), diferença não significativa ( $\rho = 0,60$ ).

Ao analisar a PIM entre os grupos classificados pelo número de eixos hormonais hipofisários comprometidos ao seguimento também não há diferença significativa entre os grupos, com  $\rho > 0,05$ , demonstrado na figura 14.

Quando separados em dois grupos, sendo o primeiro com qualquer número de eixos comprometidos e o segundo pacientes sem insuficiência a média da PIM permaneceu sem diferença estatística tanto no pré-operatório ( $33 \pm 11,3$  contra  $33 \pm 13,0$  mmHg,  $\rho = 0,96$ ) como ao seguimento ( $33 \pm 11,1$  contra  $32 \pm 10,3$  mmHg,  $\rho = 0,90$ ).

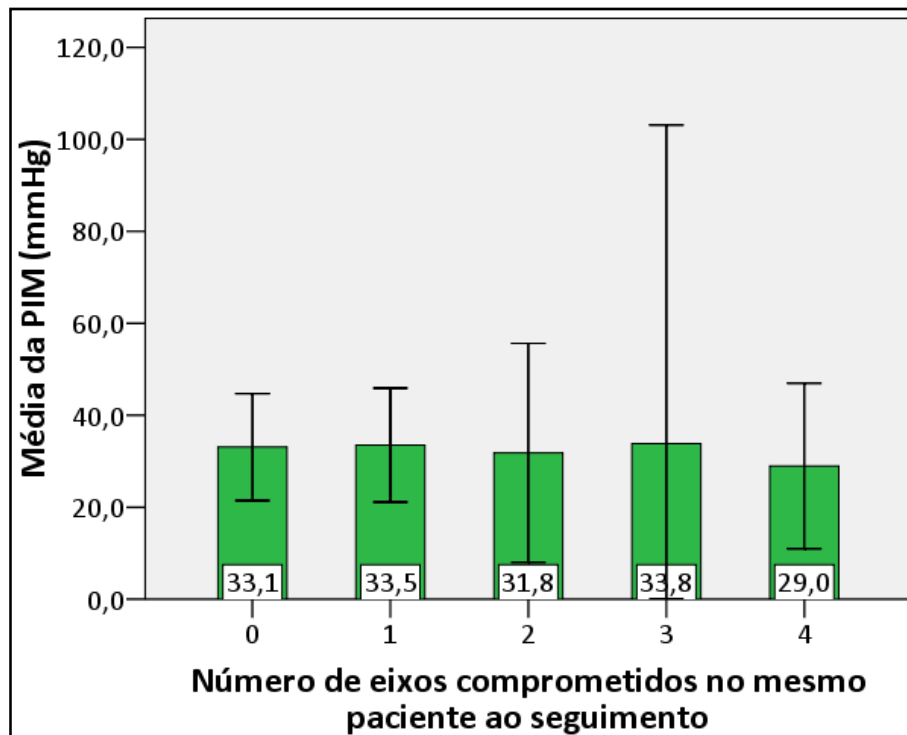


Figura 14 – Média da PIM segundo o número de eixos comprometidos no mesmo paciente ao seguimento,  $\rho = 0,99$ . O intervalo de confiança está representado e segue inferiormente até -35,4 no grupo com três eixos comprometidos. PIM, pressão intra-selar média.

## 5 DISCUSSÃO

Os 25 pacientes estudados no presente estudo fazem parte da coorte avaliada por Pereira-Neto (2004) quando investigada a associação entre a pressão intra-selar, cefaléia e qualidade de vida. A ocorrência de um óbito diminuiu para 24 os pacientes passíveis de reavaliação. Em quatro casos não houve seguimento, totalizando 17% de perdas neste segundo momento.

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

A maior parte dos pacientes era do gênero feminino (relação feminino/masculino de 1,8:1) e duas faixas etárias igualmente predominantes, de 21 a 40 e de 41 a 60 anos. Esses resultados estão de acordo com outros autores que encontraram maior frequência da terceira a sexta década de vida (OLIVEIRA *et al.*, 2004, LEES *et al.*, 1994).

Não são frequentes as publicações de seguimento em longo prazo dos pacientes nos quais a PIM foi estudada. No relato inicial de Arafah *et al.* (1982), sobre a recuperação funcional de pacientes com hipopituitarismo e macroadenomas não-funcionantes, a função hipofisária de onze pacientes foi reavaliada com três meses de pós-operatório. A ampliação dessa casuística (ARAFAH *et al.*, 1986), com o mesmo propósito, incluiu 26 pacientes com tempo de seguimento de três a 24 meses. O presente estudo, com 20 pacientes reavaliados com até 64 meses de intervalo, quatro anos em média, constitui o seguimento mais longo registrado na literatura.

A distribuição dos tipos de tumores revelou predominância dos não-funcionantes (64%). Nas demais séries de investigação da PIM perceberam-se proporções maiores de tumores funcionantes, chegando a 67% da casuística (LEES *et al.*, 1994). Porém, nessas, a classificação baseou-se na imunohistoquímica, tratando como diferentes os grupos imunorreativos para GH e GH + prolactina, mesmo que clinicamente silenciosos. Tais pacientes, no presente trabalho, estariam incluídos no grupo não-funcionante. Ainda, a adoção do protocolo de tratamento dos prolactinomas, onde a indicação cirúrgica é exceção e reservada para casos de falência medicamentosa, colaborou para a ausência deste tipo de tumor na população estudada.

Devem ser observados dois casos em especial nos quais a imunohistoquímica seria particularmente útil. O paciente 25, em tratamento para acromegalia, apresentou valores elevados de FSH e LH nas duas avaliações, tratando-se, provavelmente, de lesão de padrão secretório misto somatogonadotrófico (GH + gonadotrofinas), o que apenas poderia ser

caracterizado com a imunohistoquímica. Já o paciente 5 apresentava valores pré-operatórios de prolactina de 470 ng/ml. Classificado e tratado inicialmente durante o seguimento clínico como lesão não funcionante, apresentou controle insatisfatório do quadro no pós-operatório. Iniciou-se cabergolina meses após a cirurgia, resultando em redução progressiva da prolactina sérica e do volume tumoral. Ainda que inicialmente tratado como portador de lesão não-funcionante, tratava-se certamente de prolactinoma. A confirmação poderia ser feita com imunohistoquímica. Para efeitos de análise, foram mantidas as classificações iniciais, com ressalvas ao provável prolactinoma quando da análise dos níveis de prolactina.

## 5.2 MENSURAÇÃO DA PIM

### 5.2.1 TÉCNICA DE MENSURAÇÃO

A mensuração da pressão intra-selar é recente no plano científico. A primeira avaliação publicada foi a de Lees e Pickard em 1987, em cujo serviço era rotina introduzir uma agulha na linha média do assoalho da sela turca para afastar alteração vascular na região. Conectando essa agulha a um transdutor de pressão com meio salino obtiveram-se os primeiros registros. Havia o cuidado para detectar curva pressórica que validasse o posicionamento da agulha, para isso redirecionando e injetando solução salina no sistema para garantir a patência do mesmo. Realizava-se manobra de Valsava para analisar o impacto na PIS, ocorrendo alteração em apenas um paciente, portador de sela vazia, dentre os 24 casos estudados. Os valores registrados continuamente forneciam a PIM a partir do valor sistólico acrescido de um terço do pulso de pressão (sístole menos diástole), sem, contudo, justificar tal fórmula (LEES e PICKARD, 1987). Em 1990 Lees relatou mais 33 pacientes (LEES, 1990) e, em 1994, publicou a maior casuística da literatura, com 107 pacientes em dois centros europeus. A técnica utilizada foi sempre a da introdução de agulha pela abertura do assoalho da sela, sem especificar o momento ou fórmula para registro da PIM (LEES *et al.*, 1994). Apesar disso, o relato que a curva pressórica demoraria cerca de 60 a 90 segundos para se estabilizar nos leva a crer que esse tenha sido o momento de registro.

Em 1992 foi publicado por Kruse *et al.* uma série de 48 pacientes em que a PIS foi medida. A técnica utilizada foi a mesma descrita anteriormente. A PIS foi registrada de forma contínua, mas não há relato do cálculo exato da PIM nesse estudo, cujo enfoque principal foi detectar uma PIM crítica a partir da qual haveria comprometimento do fluxo hipofisário (KRUSE *et al.*, 1992). Em 1995, nova publicação de Kruse, com 42 casos, mensurou a PIM com a mesma técnica (KRUSE *et al.*, 1995).

No ano de 2000 o grupo de Arafah, em Cleveland, com cinco publicações anteriores investigando o hipopituitarismo associado a tumores hipofisários e preditores para a recuperação funcional pós-operatória (ARAFAH *et al.*, 1982; ARAFAH, 1986; ARAFAH *et al.*, 1990; ARAFAH *et al.*, 1994; ARAFAH *et al.*, 1995), publicou sua primeira série com medidas de PIM. Em 49 pacientes estudados, a técnica envolveu, pela primeira vez, a utilização de cateter de fibra óptica com mensuração da PIM pelo valor registrado no monitor após 30 a 60 segundos da introdução do sistema (ARAFAH *et al.*, 2000). Em 15 pacientes a medida foi repetida alguns minutos após e mostrou variação de  $\pm 2$  mmHg. Em 2004, com o mesmo tipo de cateter, o estudo da PIM de 18 pacientes com apoplexia hipofisária é publicado pelo mesmo grupo (ZAYOUR *et al.*, 2004).

No Brasil, Gondim, em 2004, publicou sua dissertação de mestrado correlacionando a PIM com a função hipofisária e, dois anos após, artigo em que pesquisa a relação entre PIM e volume tumoral (GONDIM *et al.*, 2006). Utilizou-se o cateter de fibra óptica intra-selar em cirurgia transesfenoidal transseptal endoscópica. A medida da PIM correspondeu à média, por paciente, da PIS 60 segundos após a estabilização do sistema e logo após manobra de Valsalva.

Pereira-Neto em 2006 apresentou resultados de 25 pacientes com a medida da PIM utilizando o cateter de fibra óptica para as medições. Tal série é a mesma do presente trabalho. O registro das medidas de pressão a cada 20 segundos, após 60 segundos da estabilização do sistema, até dez minutos gerou 30 registros em cada caso e permitiu a análise da homogeneidade das medidas por paciente e entre os mesmos. De forma semelhante ao estudo de Lees e Pickard em 1987, a manobra de Valsalva não alterou os valores da PIM de forma significativa. As PIM verificadas em cada momento de aferição mostraram-se semelhantes em todo o período, em que pese discreta, mas não significativa tendência à queda com o passar do tempo. Tal variação foi notada também por Arafah *et al.* em 2000, descrita por Pereira-Neto em 2006 e justificada por acomodação e vazamento do conteúdo intra-selar. A análise de cada paciente (apêndice) mostra intervalos de confiança curtos para as médias, com exceção dos pacientes 1 e 6, portadores de macroadenoma e que apresentaram tumor de consistência pastosa com extravasamento parcial espontâneo durante a mensuração da PIM.

Assim, a técnica utilizada neste estudo para a medição da PIM foi mais acurada e representativa da pressão intra-selar. O longo período de registro diminuiu as alterações provocadas por atrasos na estabilização do sistema de medida. Ainda assim, devido à homogeneidade das medidas, futuros estudos poderiam valer-se de períodos menores de registro, respeitada a técnica.

### 5.2.2 VALORES DA PIM

A literatura apresenta dez trabalhos em que a PIM foi pesquisada com diversos objetivos. Os valores obtidos variam amplamente e tendem a ser menores nos casos de perfuração do assoalho da sela, onde há equilíbrio com a pressão atmosférica (LEES *et al.*, 1994; GONDIM, 2004) e mais próximos aos da pressão intracraniana quando existe sela vazia e incompetência do diafragma selar, inclusive por expansão e destruição da sela (LEES e PICKARD, 1987; GONDIM *et al.* 2006). A média de 33 mmHg encontrada na presente casuística encontra-se próxima aos demais valores, inferior apenas aos pacientes com apoplexia hipofisária na série de Zayour *et al.* (2004), com 44 mmHg. Não há casos de apoplexia no presente trabalho. A diferença em relação aos demais valores de PIM poderia ser explicada pela mensuração mais prolongada na atual casuística. Diferentemente de relatos anteriores, fatores como integridade da sela, graduação de Hardy & Vezina (GONDIM *et al.*, 2006), área tumoral e micro contra macroadenomas (LEES *et al.*, 1994) não mostraram PIM com diferença significativa. Contudo, tais questões são de discussão recente e a abordagem não é uniforme na literatura, o que dificulta comparações. A utilização de ressonância magnética com cálculo computadorizado de volume e o uso dos cateteres de fibra óptica poderiam reduzir possíveis vieses.

Embora por motivos éticos não exista a medida da PIM em pessoas normais, esta é estimada como semelhante ou menor que a pressão intracraniana (LEES, 1990; KRUSE *et al.*, 1992), sempre abaixo de 15 mmHg (ARAFAH *et al.*, 2000; GONDIM, 2004). Gondim *et al.* (2006) relatam seis portadores da doença de Cushing, sem lesão visível, operados após localização da lesão por cateterismo de seio petroso, virtualmente uma hipófise sem massa tumoral, apresentando PIM de 7 mmHg. Por sua vez, Lees *et al.* (1994), havia encontrado média de  $9 \pm 2$  mmHg em seis casos de microadenomas, embora um sétimo caso, excluído da média, apresentasse valor de 26 mmHg, sem explicação aparente. A maior colaboração nesse campo talvez tenha sido a de Kruse *et al.*, em 1992, quando, em 48 pacientes, estudou as relações da PIM com o fluxo hipofisário e no adenoma e observou redução crítica no fluxo ao elevar-se a PIM, o que sugeria limite provável de 30 mmHg, certamente não superior a 39 mmHg, para a PIM. O emprego desse limite tem embasamento também no trabalho de Antunes em 1983 quando, em três macacos Rhesus adultos, a elevação aguda da pressão venosa por manobra de Valsava até 30 cmH<sub>2</sub>O (aproximadamente 22 mmHg) provocou parada reversível no fluxo hipofisário (ANTUNES *et al.*, 1983). Outros autores também empregaram esse limiar e, nessa linha, enquanto Gondim (2004) encontrou 13% de pacientes

acima desse limite, em nosso relato 56% dos pacientes apresentaram PIM além de 30 mmHg. A justificativa para tal achado talvez resida na neo-arteriogênese tumoral (ELIAS e WEINER, 1984; LEES e PICKARD, 1987; GORCZYCA *et al.*, 1987; GORCZYCA e HARDY, 1988) e em fatores envolvidos e ainda não elucidados, tais como velocidade de crescimento (ARAFAH *et al.*, 2000; GONDIM *et al.*, 2006), indução hormonal de arteriogênese (JAKUBOWSKI *et al.*, 1986) e complacência tumoral (PEREIRA-NETO, 2006).

### 5.3 PIM E SÍNDROME METABÓLICA

Desde as descrições iniciais do que hoje é reconhecida como síndrome metabólica percebia-se a existência de conjunto de anormalidades onde a resistência insulínica tinha papel central. O conjunto de critérios da IDF publicado em 2005 é o mais empregado e reconhecido atualmente para a caracterização deste grupo de pacientes (IDF, 2005). Apesar de não incluir diretamente a medida da resistência insulínica, já que visa a praticidade e ampla utilização, os critérios da IDF exigem primariamente a medida da cintura devido à importante associação entre o acúmulo de gordura visceral e o desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares. O IMC, quando abaixo de  $30 \text{ kg/m}^2$ , não é suficientemente sensível para a detecção de obesidade em diferentes grupos étnicos, daí o emprego da medida da circunferência abdominal (ZIMMET *et al.*, 2005).

Para o nosso conhecimento, a associação entre a medida da PIM e a ocorrência de SM ou de obesidade não tem par na literatura. Os trabalhos de PIM descritos anteriormente pesquisaram a função hormonal, especialmente o hipopituitarismo e a hiperprolactinemia na síndrome de compressão da haste hipofisária, mas nunca a ocorrência de SM ou de seus critérios, quaisquer que fossem os vigentes à época. Apenas dois dos dez trabalhos publicados sobre PIM são posteriores a publicação dos critérios atuais pela IDF em 2005.

Em nossa casuística a PIM não apresentou diferença entre os grupos com e sem SM em nenhum momento avaliado. No período pré-operatório deve-se ressaltar que em apenas seis pacientes, todas mulheres, mediu-se a cintura abdominal e foi possível aplicar os critérios da IDF. Tal fato poderia ser explicado parcialmente por falhas no desenho do projeto e pelos critérios publicados em 2005, ou seja, mais de um ano após o encerramento das avaliações iniciais dos pacientes, em janeiro de 2004. Mesmo apesar do baixo número, as prevalências nos dois momentos foram semelhantes (67 e 61% respectivamente), reforçando os achados. Da mesma maneira não foi encontrada relação entre a PIM e os outros fatores para a SM nas avaliações realizadas, com exceção da circunferência abdominal, a ser discutida posteriormente. O HOMA-IR, medida direta da resistência insulínica, teve valor de referência

específico para a população brasileira (GELONEZE *et al.*, 2006) e foi avaliado apenas ao seguimento. Ainda assim, o grupo com resistência insulínica teve PIM semelhante ( $\rho = 0,74$ ) ao grupo com sensibilidade normal à insulina.

### 5.3.1 PIM, CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E OBESIDADE

Para o nosso conhecimento, assim como a SM, a circunferência abdominal, medida que indica a obesidade centrípeta ou acúmulo de gordura visceral, nunca foi alvo de estudos relacionados com a PIM. Dessa maneira, não há como comparar ou avaliar diretamente o achado pré-operatório da forte correlação entre a circunferência abdominal e a PIM.

Entretanto existem diversas referências na literatura sobre a relação entre a PIC e a PIS. Antunes *et al.* (1983), em estudo com macacos, mostraram que a elevação da PIC por manobra de Valsava levava a parada no fluxo hipofisário. Lees *et al.* (1994) apresentaram seis pacientes com sela vazia e PIM de 13,5 mmHg, semelhante à PIC. Em raciocínio dedutivo para elaborar fórmula para o cálculo da pressão de perfusão hipofisária, Lees (1990) supõe que a PIS normal seja baixa, jamais excedendo a PIC, de forma a permitir o fluxo venoso portal do hipotálamo à hipófise através da haste. Essa idéia foi aceita por autores subseqüentes e colaborou na elaboração do conceito de suprimento arterial adicional para os casos de adenomas hipofisários (GORCZYCA *et al.*, 1987; KRUSE *et al.*, 1992). Assim, de forma indireta, analisamos a forte correlação encontrada entre a circunferência abdominal em mulheres no pré-operatório e a PIM através das relações que a gordura visceral tem com as patologias que elevam a PIC, em especial a hipertensão intracraniana idiopática (HII).

É reconhecida a associação entre a obesidade e a HII em mulheres em idade fértil (WALKER, 2001; ÇELEBISOY *et al.*, 2002). Na HII existe hipertensão intracraniana na ausência de evidências clínicas, laboratoriais ou radiológicas de patologia intracraniana (STEVENSON *et al.*, 2008). Sua fisiopatologia é multifatorial e carece de maior elucidação (BALL e CLARKE, 2006), mas o aumento da pressão venosa intracraniana é um dos mecanismos envolvidos (KARAHALIOS *et al.*, 1996), seja como efeito ou como causa da elevação da PIC (CORBETT *et al.*, 2002). Em três publicações, uma em 1995 e duas em 1997, Sugerman *et al.* mostraram pacientes com obesidade mórbida e HII e alta prevalência de sintomas como cefaléia, papiledema e “tinitus” e considerável melhora após perda de peso por cirurgia para a obesidade. Em 1997, em seis mulheres obesas, além das medidas habituais de pressão raquiana e avaliação dos sintomas, foi realizada monitoração da pressão intra-abdominal, pressão pleural, pressão venosa central, pressão da artéria pulmonar e pressão de oclusão da artéria pulmonar. O diâmetro sagital abdominal, medida correlata à circunferência



abdominal, esteve associado diretamente a maiores pressões abdominal, pleural e de enchimento cardíaco, com aumento na pressão venosa central (SUGERMAN *et al.*, 1997). A cirurgia, com a subsequente perda ponderal, foi capaz de reverter os sintomas. A pressão intra-raquiana média reduziu de 35,3 para 16,8 cmH<sub>2</sub>O com a perda de 57 kg em média, 34 meses após a cirurgia (SUGERMAN *et al.*, 1995), comprovando a relação direta entre mulheres obesas com HII e a PIC. O mecanismo proposto é através do aumento da pressão intra-abdominal, o que eleva o diafragma, aumenta a pressão pleural e dificulta o retorno venoso, elevando, enfim, a PIC. As críticas a esse estudo baseiam-se na ausência de grupo controle, na alta prevalência de obesidade com baixa ocorrência relativa de HII na população geral, além de não ser comum a HII em pacientes com insuficiência cardíaca direita e em grávidas (BALL e CLARKE, 2006; FRIEDMAN, 2006). Fatores trombofílicos e hormonais, como a leptina (LAMPL *et al.*, 2008), em mulheres obesas estariam relacionados à hipertensão intracraniana (FRIEDMAN, 2006). Em homens e crianças a HII está menos relacionada à obesidade (CORBETT *et al.*, 2002).

Em laboratório, Mabel *et al.* (1966) estudaram ratos com e sem ablação da área ventromedial do hipotálamo, relacionada à fome, e perceberam que o aumento da PIC por infusão de meio salino induzia a hiperfagia e ganho de peso nos animais normais. Já em humanos, Hannerz (2001) mostrou que o uso de digoxina, bloqueadora da produção liquórica no plexo coróide, mas sem efeito direto na redução do peso, foi capaz de induzir perda ponderal em 14 pacientes com HII após provocar diminuição na pressão liquórica. Retirada a digoxina em três casos, a perda foi revertida. Nas duas situações a modificação da PIC foi causa, e não consequência, da alteração de massa nos sujeitos estudados.

O mecanismo de transmissão da pressão exposto anteriormente permite especular sobre a forte relação pré-operatória entre cintura e PIM em mulheres no presente trabalho. O aumento da circunferência abdominal implicaria em maior pressão intra-abdominal a qual, em última análise, elevaria a pressão venosa intracraniana, elevando também a pressão venosa portal e a PIS.

Outro achado importante aponta para a relação encontrada. Entre os 24 pacientes com IMC aferido no pré-operatório, aqueles com sobrepeso ou obesidade nessa época apresentaram PIM mais elevada (36,7 contra 21,7 mmHg no grupo com IMC abaixo de 25 kg/m<sup>2</sup>,  $\rho = 0,01$ ). A média diferente não implica necessariamente em relação causal, mas está de acordo com as possíveis justificativas para a relação da PIM com a circunferência abdominal. O IMC pode ser relacionado à circunferência do abdômen, particularmente

quando maior que  $30 \text{ kg/m}^2$ , quando a concomitância dos dois achados pode ser assumida (ZIMMET *et al.*, 2005).

Embora a correlação dos valores de PIM e IMC pré-operatório não tenha alcançado a significância ( $r_s = 0,236$ ,  $\rho = 0,27$ ), outros estudos mencionam que a medida da cintura se correlaciona melhor com a pressão abdominal que simplesmente o IMC (SUGERMAN *et al.*, 1997), o que justifica os achados. A obesidade por si poderia elevar a PIC através do mecanismo exposto anteriormente, e a maneira mais acurada de avaliá-la seria a circunferência abdominal, ainda que em grupos maiores o IMC já possa indicar o mesmo resultado.

Na avaliação ao seguimento deixou de haver correlações da PIM com cintura e obesidade, provavelmente devido ao longo intervalo entre os momentos e aos efeitos da operação. Além do tratamento da doença de base, após a cirurgia transesfenoidal a sela perde o assoalho ósseo e tem comunicação com o seio esfenoidal, estabilizando a PIM com a pressão atmosférica (GONDIM, 2004). Passa a existir uma região onde aumentos da PIC podem ser compensados e deixaria de haver indução, por hipertensão intracraniana, ao ganho ponderal ou hiperfagia. Estudos específicos poderiam avaliar essas hipóteses posteriormente.

#### 5.4 PIM E FUNÇÃO HIPOFISÁRIA

O hipopituitarismo é uma desordem clínica caracterizada por secreção diminuída de alguns ou todos (panhipopituitarismo) os hormônios secretados pela adenohipófise (ARAFAH *et al.*, 2002). A função hipofisária foi relacionada ao conceito da PIS desde os primeiros trabalhos nos quais a adenomectomia reverteu parcialmente o hipopituitarismo pré-operatório (ARAFAH *et al.*, 1982; ARAFAH, 1986). A compressão do tecido hipofisário pelo adenoma levaria a diminuição no fluxo da glândula, o que resultaria em necrose e hipofunção, reversível com a cirurgia (KRUSE *et al.*, 1992), além de bloqueio no sistema porta, liberando os lactotrofos dos fatores de inibição hipotalâmicos, resultando em elevação da prolactina (NABARRO, 1982).

Apesar do embasamento teórico para o hipopituitarismo provocado pelo aumento da PIM, apenas três trabalhos na literatura pesquisaram esse efeito de forma direta. Em Lees *et al.* (1994), com 107 pacientes, a função de cada eixo foi avaliada por exames hormonais simples, e o grupo com hipopituitarismo mostrou PIM mais elevada, embora não relacionada à gravidade, ou seja, ao número de eixos comprometidos. Em Arafah *et al.* (2000), a existência de hipofunção foi avaliada em 49 casos por testes dinâmicos e os pacientes foram reexaminados com três meses de pós-operatório. Novamente foi possível correlacionar a

maior PIM com a ocorrência de hipopituitarismo. Gondim (2004), com 30 pacientes, avaliou a função hipofisária com exames simples, mas, ao contrário, não encontrou diferença significativa na PIM dos grupos com e sem hipofunção.

Em nosso trabalho também não houve diferença da PIM dos grupos com e sem hipopituitarismo, nem no pré-operatório, nem na reavaliação, diferente de Lees *et al.* (1994) e de Arafah *et al.* (2000) e concordante com Gondim *et al.* (2006). O emprego de testes dinâmicos para avaliação dos eixos hormonais melhoraria a definição do *status* funcional por cada caso, o que não foi possível por motivos técnicos, assim como a avaliação do eixo gonadotrófico não incluiu a dosagem de testosterona em homens, podendo dificultar a detecção de eixos deficitários com valores limítrofes de LH e FSH. Porém isso afetaria poucos casos, e a possível explicação para a diferença nos achados desses quatro trabalhos talvez resida em fatores associados à capacidade adaptativa dos tumores durante sua expansão dentro da sela.

O crescimento gradual da lesão, ao contrário da apoplexia (ZAYOUR *et al.*, 2004), permite a formação de sistema arterial complementar de origem nas artérias hipofisárias inferiores (BAKER, 1972; GORCZYCA *et al.*, 1987), capacitado por pressões que, embora menores que a pressão arterial sistêmica, resiste a forças superiores às que o sistema venoso portal suportaria (KRUSE *et al.*, 1992). Pode ocorrer, internamente ao adenoma e à hipófise, regiões de maior pressão e, conseqüentemente, menor fluxo que evoluem à necrose focal, mas não ocorrem a necrose e hemorragia maciças da apoplexia hipofisária (NAWAR *et al.*, 2008). De fato, as séries com adenomas mostram baixa prevalência de apoplexia (GONDIM, 2004), nenhum caso em nossa amostra.

A extensão das áreas necróticas na hipófise explica os casos de adenoma com hipopituitarismo e PIM às vezes não muito elevada, mas sem recuperação funcional ao seguimento, como em nossa casuística. Além disso, a expansão do tumor pode ocorrer dentro da sela e atingir pico de pressão (GONDIM *et al.*, 2006) que, se suportado por suprimento arterial suplementar satisfatório, permitirá com que o tumor rompa os limites da sela na direção intracraniana ou ao seio esfenoidal, reduzindo a PIS respectivamente para os níveis da PIC e da pressão atmosférica. Seriam os casos de macroadenomas que passam por estado “latente” de suprimento sangüíneo. Futuras necroses tumorais seriam resultado de fatores externos ou isquemia por incapacidade intrínseca da neovasculatura, e não da PIS, a expensa da hipófise, comprimida na loja selar. Isso ajuda a explicar a maior freqüência de hipopituitarismo em macroadenomas (ARAFAH *et al.*, 2000). Apesar de sem diferença significativa, a freqüência de hipopituitarismo no grupo com lesão intra-selar contra o grupo

com expansão extra-selar foi de 38% contra 75% (teste do qui-quadrado,  $\rho = 0,11$ ) no pré-operatório e de 55% contra 91% (teste do qui-quadrado,  $\rho = 0,12$ ) ao seguimento.

As análises de hipopituitarismo nos eixos corticotrófico e lactotrófico não revelaram qualquer associação com a PIM, seja na correlação direta ou na comparação das médias nos subgrupos com e sem a insuficiência. As publicações anteriores que examinaram o hipopituitarismo e a PIM utilizaram outro método (ARAFAH *et al.*, 2002) e não especificaram qual eixo era insuficiente (LEES *et al.*, 1994; GONDIM, 2004), impossibilitando comparar os achados e limitando a discussão desses resultados negativos. Os níveis de prolactina, a função gonadotrófica e a correlação significativa entre o T4L pré-operatório serão mais bem discutidos adiante.

A frequência de hipopituitarismo variou de 30% a 60% respectivamente nos tempos pré-operatório e ao seguimento. A comparação direta desses achados deve ser feita com ressalvas importantes, uma vez que, não sendo possível avaliar o status pré-operatório de todos os pacientes, existe diferença nas amostras. Pacientes não avaliados inicialmente poderiam já apresentar insuficiência por critérios laboratoriais àquela época. Os casos em que foi possível documentar com certeza a progressão para o déficit estão demonstrados mais adiante (anexo 5).

#### 5.4.1 PIM E T4 LIVRE

Nenhum dos três trabalhos relacionando diretamente a PIM com a função hipofisária mencionados anteriormente (LEES *et al.*, 1994; ARAFAH *et al.*, 2000; GONDIM, 2004) apresenta relação da PIM com os valores de T4L, nem detalha os valores de PIM específicos de acordo com a presença de disfunção tireotrófica. O achado de relação inversa e de moderada intensidade entre os valores da PIM e de T4L pré-operatório no presente trabalho é inédito na literatura, para o nosso conhecimento. Esse resultado é importante, em que pesem o número de 15 pacientes, a dispersão dos valores e a falta de diferença da PIM nos grupos com e sem déficit do eixo tireotrófico.

Novamente, por não haver trabalhos específicos na literatura, consideremos os efeitos que o aumento da PIC como um todo teria na função tireotrófica. Existe o relato de um caso de HII que, além dos sintomas comuns de cefaléia e déficit visual progressivo, apresentava disfunção hipofisária durante as crises de hipertensão intracraniana, primeiramente no eixo gonadotrófico e, após, elevação de prolactina e baixos níveis de triiodotironina (T3) e TSH, com T4L ainda normal. O tratamento com punções lombares e acetazolamida (inibidor da

anidrase carbônica que diminui a produção de líquido no plexo coróide) reverteu todos os sintomas e as alterações anteriores (DE PAEPE *et al.*, 1993).

Modelos animais de avaliação hormonal e hipertensão intracraniana são principalmente aqueles em que se investigam os eventos relacionados à morte cerebral. Huber *et al.* (1993) mostraram, em oito cães com morte cerebral induzida, redução nos níveis de T4 livre e T3 total e livre em até seis horas após a morte cerebral em todos os animais, mas redução de T4 total e elevação de T3 reverso que não ocorreu no grupo controle. Bittner *et al.* (1995), ao validar modelo animal de morte cerebral em estudo com dez cães, mediu T3 e T4 totais e encontrou redução progressiva nos valores desses hormônios em conjunto com queda no cortisol e elevação de insulina, glucagon, dopamina, noradrenalina e adrenalina, mas sem explicitar porque isso não seria apenas exacerbação da resposta metabólica ao trauma. Já Sebening *et al.* (1995), em seis cães, medindo T3 e T4 totais entre outros parâmetros, encontraram resultado semelhante: os hormônios caíram a níveis significativamente menores que os do grupo controle após 180 minutos de hipertensão intracraniana para indução de morte cerebral. Não se pode, à luz desses relatos, excluir a ocorrência concomitante de síndrome do eutireóideo doente, quando ocorre inibição da conversão periférica de T4L a T3, elevando os níveis de T3 reverso sem, necessariamente, disfunção central, nestes casos. Com efeito, essa síndrome tem sido demonstrada em outras doenças cerebrais que também aumentam a PIC, como a hemorragia subaracnóidea (CASULARI *et al.*, 2004) e a reposição de T3 aos doadores de órgãos é recomendada por alguns autores (NOVITZKY *et al.*, 1987). Em estudo prospectivo recente com 22 indivíduos vítimas de traumatismo craniano grave, Dimopoulou *et al.* (2004) dosou os níveis de S-100b, proteína específica do cérebro e forte marcadora de lesão cerebral, e mostrou relação inversa e moderada, de progressão logarítmica, com os níveis de T4L um ano após o trauma.

É razoável crer, em vista dos modelos animais e do que já foi exposto, no efeito inibidor que as grandes pressões, intracranianas ou intra-selares, exerceriam na função hipofisária como um todo. A função tireotrófica poderia ser mais sensível à elevação da pressão e o T4L reduzido refletiria essa fragilidade. Contudo, trabalhos específicos a essa alteração devem esclarecer esse cenário e a ocorrência de síndrome do eutireóideo doente nesses pacientes.

O controle fisiológico do eixo tireotrófico envolve elevação de TSH em resposta a níveis reduzidos de hormônio tireoidiano circulante na forma livre. Seria, assim, esperada uma correlação do TSH com a PIM e o T4L. Se o aumento da PIM mostrou redução do T4L, o TSH deveria estar reciprocamente elevado, o que foi encontrado na presente casuística,

embora não da forma exuberante como seria esperado. A média de TSH mostrou diferença limítrofe entre o grupo com insuficiência tireotrófica e o grupo normal no pré-operatório (3,57 contra 1,56  $\mu\text{UI/ml}$ ;  $\rho = 0,048$ ), e, ao seguimento, já não houve diferença (2,25 contra 1,81  $\mu\text{UI/ml}$ ;  $\rho = 0,81$ ), com largos intervalos de confiança no grupo insuficiente. Em nenhum momento avaliado o nível de TSH apresentou a esperada correlação inversa com o nível de T4L correspondente.

MOTTA *et al.* (1997) trazem algumas justificativas para o observado, esclarecendo, por exemplo, porque a medida do TSH não é fidedigna para avaliar a ocorrência de disfunção do eixo tireotrófico em portadores de lesão hipotálamo-hipofisárias. Existe, provavelmente, a produção de um TSH biologicamente inativo, ligante competitivo com o hormônio ativo e que diminui seus efeitos biológicos em pacientes com lesões diencefálicas. A meia vida do TSH, nesses casos, também é prolongada, elevando o nível de TSH em alguns indivíduos. Por outro lado, a dopamina hipotalâmica exerce efeito inibitório sobre os tireotrofos hipofisários e, nos casos descritos em que a elevação da PIM pode ter bloqueado o sistema porta-hipofisário, o tônus dopaminérgico estaria aumentado no hipotálamo. Ainda, lesões hipotalâmicas aumentam a sensibilidade da hipófise ao retrocontrole inibitório dos hormônios tireoidianos, o que poderia reduzir os níveis de TSH (MOTTA *et al.*, 1997). Dessa maneira, a fisiologia do TSH está alterada nos pacientes descritos. O nível deste hormônio é indicador menos confiável que o de T4L para a ocorrência de insuficiência tireotrófica, pois sofre diversos efeitos positivos e negativos de graus variáveis, provavelmente tão mais importantes quanto maior for o comprometimento hipotalâmico associado.

#### 5.4.2 PIM E PROLACTINA

A hiperprolactinemia, em níveis moderados, em tumores não secretores de prolactina esteve relacionada à elevação da PIM e à melhor recuperação da função hipofisária em mais de um trabalho. Os níveis séricos do hormônio nesses casos chegariam a 2.500  $\mu\text{mol/L}$ , indicando redução ou bloqueio dos fatores inibitórios transportados através da haste e dos vasos do sistema porta (NABARRO, 1982). Estudos com apoplexia hipofisária, o cenário extremo de hipertensão intra-selar, mostram a hiperprolactinemia em tumores não prolactinomas e relacionam esse achado a melhor prognóstico funcional (ZAYOUR *et al.*, 2004), já que a elevação do hormônio indicaria a presença de tecido hipofisário ainda viável, liberado da compressão em período de reversibilidade do déficit (NAWAR *et al.*, 2008). De maneira análoga, os testes dinâmicos, em todos os eixos, com hormônio estimulante do TSH (TRH, do inglês “thyroid-releasing hormone”), fenotiazina (ARAFAH *et al.*, 1995),

cortrosina, metirapona ou hipoglicemia induzida por insulina permitem detectar tecido viável, responsivo a estímulos hormonais, em tumores sem apoplexia e com hipopituitarismo (ARAFAH, 2002).

Em macroadenomas não lactotrofinomas com hipopituitarismo no eixo corticotrófico e hiperprolactinemia, Arafah *et al.* (1995) mostraram que a cirurgia reduzia os níveis de prolactina ao normal ao mesmo tempo em que aumentava o nível do cortisol. Os mesmos autores mostraram 49 pacientes em que o nível de prolactina correlacionou-se de forma forte e direta com a PIM. A hiperprolactinemia pré-operatória foi fator preditor de recuperação da função hipofisária após três meses (ARAFAH, *et al.*, 2000). Gondim (2004) também encontrou relação direta entre a PIM e o nível de prolactina em 25 casos.

Outros autores não encontraram relação tão clara. Lees classificou os pacientes pela presença de síndrome da compressão da haste hipofisária e verificou que tumores maiores tendiam a apresentar maiores níveis de prolactina. A PIS foi maior, embora muito próxima, no grupo com síndrome de compressão da haste (LEES, 1990), achado semelhante ao de sua publicação anterior (LEES e PICKARD, 1987). Nesses casos, o aparente paradoxo da elevação da dopamina hipotalâmica que não consegue inibir a produção hipofisária de prolactina devido ao bloqueio do sistema porta, poderia ser contornado pela administração sistêmica de dopamina exógena, atingindo o tecido viável da hipófise via suprimento arterial complementar e reduzindo a prolactinemia por meio de inibição dos lactotrofos quando da presença de parênquima funcionante e ainda viável. Kruse *et al.* (1995) encontrou PIS elevada igualmente nos grupos com e sem hiperprolactinemia e sugere outras causas. Adenomas ou outras lesões selares poderiam coexistir com microprolactinomas. Em alguns casos a marcação para prolactina poderia não ter sido positiva quando a amostra não fosse representativa ou quando a secreção fosse muito reduzida, sugerindo a pesquisa de RNAm específico nestes casos. O esperado retorno da prolactina aos níveis normais no pós-operatório não foi observado em dois de seis pacientes com hiperprolactinemia secundária (KRUSE *et al.*, 1995).

Achados experimentais em ratos sugerem que o bloqueio vascular (MONNET *et al.*, 1984) seria menos importante que o efeito hormonal, alta dose de estradiol no caso, para a arteriogênese, e que as novas artérias conteriam níveis sub-fisiológicos de dopamina (ELIAS e WEINER, 1984). Seguindo esse raciocínio, quando o dano ao sistema portal hipofisário não puder ser revertido após a cirurgia, os lactotrofos estariam sob tônus inibitório insuficiente e a hiperprolactinemia poderia persistir.

Em nossa casuística a PIM não mostrou correlação significativa com os níveis de prolactina, seja pré-operatória ou ao seguimento, embora a média hormonal antes da cirurgia ( $64 \pm 90,1$  ng/ml) tenha sido muito superior à do seguimento ( $11 \pm 13,2$  ng/ml). Ainda que de forma não significativa, percebeu-se no grupo com hipertensão intra-selar (PIM > 30mmHg) média maior da prolactina pré-operatória enquanto ao seguimento a diferença passou a ser mínima.

No pré-operatório, o largo desvio padrão da média de prolactina no grupo com hipertensão intra-selar ( $84,4 \pm 115,2$  ng/ml) foi resultado da heterogeneidade dos valores em cada grupo e contribuiu para a falta de significância ( $\rho = 0,22$ ). O paciente 5, com nível de 470 ng/ml pode ser tratado como prolactinoma. Se excluído da análise, a média de PIM no pré-operatório cai para  $54,7 \pm 32,0$  ng/ml. Permanece a não significância da diferença quando comparado à média de prolactina no grupo com PIM abaixo de 30 mmHg ( $39,2 \pm 36,4$  ng/ml,  $\rho = 0,22$ ). Não houve diferença nas concentrações de prolactina secundário a elevação da PIM, conforme publicado por Kruse *et al.* (1995).

Ao seguimento, as médias de prolactinas foram ainda mais semelhantes. Isso poderia ser efeito do tratamento da lesão inicial, da descompressão da sela com perda dos efeitos da SCHH e de medicamentos utilizados. Em três pacientes usou-se cabergolina: dois acromegálicos com uso associado à somatostatina (casos 15 e 20) e em um provável prolactinoma (caso 5) já comentado previamente.

### 5.4.3 PIM E FUNÇÃO GONADOTRÓFICA

A menor média de PIM no grupo que veio a apresentar insuficiência gonadotrófica ao seguimento tardio não chegou a ser significativa ( $\rho = 0,07$ ) e houve sobreposição dos intervalos de confiança. De Paepe *et al.* (1993) descrevem hipofunção gonadotrófica em paciente com HII, revertida após o tratamento da hipertensão intracraniana, situação inversa a deste relato, no qual as maiores pressões foram as do grupo normal e o déficit foi em longo prazo. Não houve diferença entre a PIM de acordo com a função gonadotrófica pré-operatória, e nem correlação entre a PIM e os níveis de gonadotrofinas.

A avaliação da normalidade do eixo também pode ser questionada. Em alguns estudos de PIM (LEES, 1990; LEES *et al.*, 1994) a avaliação hormonal foi feita com medidas simples, mas os pacientes masculinos também foram avaliados quanto aos níveis de testosterona, o que não ocorreu na presente casuística. Sete pacientes masculinos foram avaliados quanto à função gonadotrófica pré-operatória, desses, apenas um apresentou insuficiência (caso 16) e mais um apresentou hipogonadismo secundário a hiperprolactinemia (caso 8). Ao seguimento,



dos sete homens avaliados, dois apresentaram insuficiência (casos 2 e 5), e não houve hiperprolactinemia. É improvável a ocorrência de hipogonadismo de origem central nos demais pacientes masculinos, uma vez que têm níveis normais de FSH e LH.

Considerando outras possibilidades, a sensibilidade das células secretoras pode ser diferente de acordo com a linhagem e com o estímulo. A maior PIM levou a pior função tireotrófica no pré-operatório, sem diferença ao seguimento, como já exposto. Enquanto as células tireotróficas seriam mais sensíveis ao fator pressórico, os gonadotrofos, de forma tardia, poderiam ser mais vulneráveis a ação cirúrgica ou à menor vascularização, uma vez que já foi comentado que aumento da PIS além de 30 mmHg, sem apoplexia, depende de nutrição arterial complementar. Os tumores com PIM reduzida poderiam ser menos vascularizados e isso estaria relacionado à disfunção em longo prazo.

Alguns vieses podem ter interferido nessa avaliação. Não houve controle de ocorrência de recidiva e de comorbidades. A incidência de hipopituitarismo poderia refletir apenas a piora clínica, crescimento e recidiva do tumor, sem relação com a PIM. Um paciente foi excluído da análise (caso 6) por doença de Cushing e provável amenorréia secundária ao hipercortisolismo. Outro caso (13) também apresentava valores de FSH e LH abaixo do VR para menopausa (respectivamente 19,9 e 13,1 mUI/ml), mas acima do esperado para insuficiência hipofisária primária. Não houve causa evidente para amenorréia secundária, e o paciente integrou a análise do grupo. Se excluído, a comparação de médias seria ainda menos significativa, com  $p = 0,12$ . O uso de medicamentos não relatados à anamnese e a realização de exames em outro laboratório fora do Hospital Universitário de Brasília podem ter algum efeito nessas comparações, ainda que, acreditamos, seja mínimo.

## **5.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS NA PESQUISA DA PIM**

Existe espaço amplo para o desenho de novos projetos nesta linha de pesquisa que, curiosamente, fornece dados fisiológicos básicos a partir de estudos clínicos em ambiente hospitalar. Ainda não existe modelo animal para a medida de PIS, seja normal ou com adenoma (GONDIM, 2004). Não está claro como a hipoperfusão hipofisária afeta o funcionamento da glândula (LEES, 1990). Sabe-se que essa, em condições normais, trabalha com baixas pressões e fluxo reduzido se comparado a outras regiões encefálicas (KRUSE *et al.*, 1992). Entrementes, a presença de altas pressões intra-selares nem sempre corresponde à necrose da glândula ou do tumor, uma vez que existe a formação de suprimento arterial adicional (GORCZYCA *et al.*, 1987). Alguns fatores para determinar o que faz com que um adenoma em particular tenha maior ou menor suprimento adicional podem ser ditos.

A velocidade de crescimento, na medida em que é a velocidade de interrupção do suprimento portal, por exemplo, é diretamente relacionada à ocorrência de hemorragia ou infarto, como pode ser visto nas apoplexias, secções de haste hipofisária e metástases na região (KRUSE *et al.*, 1995). O nível de prolactina e a resposta a testes dinâmicos são parâmetros que podem informar o grau de sofrimento da glândula, comprimida pela lesão (ARAFAH, 2002). Mesmo assim, em alguns casos, a sela alarga-se, permitindo a acomodação do aumento de volume e compensa a PIM. Quando o crescimento persiste, a sela se rompe e o universo pressórico do tumor se modifica para além dos limites selares (GONDIM *et al.*, 2006). Não há fatores conhecidos que possam prever a capacidade de adaptação da sela turca e, dessa forma, prever a evolução, em cada caso individualmente.

Existem aspectos moleculares como fatores inflamatórios e efeitos parácrinos dos hormônios na própria hipófise, que podem ajudar a explicar, além da neoangiogênese, a razão pela qual alguns microadenomas têm pressão muito elevada mesmo com volume desprezível. Também pode haver fragilidade diferenciada das linhagens celulares da hipófise a partir dos tipos de lesão, por exemplo, se vascular, mecânica ou inflamatória, ainda não investigada.

E relação da PIM com os aspectos metabólicos, especialmente a circunferência abdominal e a obesidade deve ser melhor explorada. Parece razoável crer no aumento de pressão venosa repercutindo finalmente no aumento da PIM, mas é necessário confirmar o achado com um número maior de pacientes em um trabalho mais controlado. Ainda, desenhos de modelo experimental de aumento da PIC ou PIM podem investigar possíveis efeitos do aumento pressórico, especialmente sobre o hipotálamo, no ganho de peso.

A interpretação física da PIM envolve o cálculo da pressão, razão da força pela área. A pressão, medida pelos métodos descritos, depende da integridade regional, no caso, da sela turca e de seus limites. A área considerada é o volume da esfera delimitada pelo tumor, e esta é proporcional a terceira potência do raio. Em aparelhos de TC e RNM mais modernos é possível o cálculo computadorizado do volume, mas é importante notar, aos exames habituais de cortes seriados, que pequenos acréscimos ao raio da lesão podem representar grande aumento na pressão intra-selar, com o devido impacto funcional.

O meio em que a força é gerada é o próprio tumor, que está sujeito a determinado grau de elasticidade ou de complacência, termos correlatos (DICIONÁRIO DE TERMOS TÉCNICOS DE MEDICINA, 1984) que dizem respeito à força resultante após uma dada variação de volume. Volumes iguais, em selas íntegras, podem resultar em pressões diferentes se as complacências forem diferentes. Tumores menos complacentes, mais rígidos, ao passo que comprimiriam mais rapidamente os vasos portais e deslocariam a haste com mais

facilidade, também romperiam a sela turca mais facilmente, equalizando a PIM com a PIC ou a pressão atmosférica. Já tumores mais complacentes exerceriam menos compressão sobre a hipófise, virtualmente com menor repercussão funcional. Resta saber quais componentes histológicos influenciariam esse parâmetro físico e macroscópico, a complacência.

Para a determinação dos efeitos da força relacionada à PIS, considere-se ainda a transmissão dos pulsos arteriais envolvidos, inclusive nas novas artérias do sistema complementar. A influência das carótidas, lateralmente, pode ser comprovada pela semelhança entre as curvas de PIS e de pressão arterial (LEES e PICKARD, 1987). Altas pressões arteriais poderiam lesar ainda mais a hipófise deslocada pelo adenoma. Devem-se estudar ainda, como discutido anteriormente, os possíveis efeitos do aumento da pressão venosa intracraniana no fluxo e pressão intra-selares.

Pode-se aperfeiçoar o método em futuras investigações. Testes dinâmicos e com uso de levodopa ou carbidopa podem ajudar a avaliar a presença de tecido hipofisário viável e a etiologia da hiperprolactinemia. O uso de cateteres de fibra óptica diminui os vieses do ato de medir a pressão e o registro prolongado, ao invés de apenas uma ou duas medidas, permite a análise da variabilidade das medidas e aumenta a segurança dos valores.

## 6 CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos, podemos concluir que:

1. Não houve diferença significativa da PIM entre os grupos com e sem SM pré-operatória ou ao seguimento.
2. Dentre os critérios para definir SM, a medida pré-operatória da circunferência abdominal em mulheres mostrou correlação forte e significativa com os valores da PIM ( $r_s = 0,829$ ;  $\rho = 0,04$ ).
3. Os níveis pré-operatórios de T4L correlacionaram-se de inversa e moderadamente com os valores de PIM ( $r_s = -0,552$ ;  $\rho = 0,03$ ). Os demais hormônios não apresentaram associações significativas com a PIM.
4. A média de prolactina foi semelhante nos grupos com hipertensão intra-selar e PIM normal no pré-operatório e ao seguimento.
5. A insuficiência nos eixos hormonais hipofisários não se relacionou a diferentes valores de PIM tanto no pré-operatório como ao seguimento, seja considerando cada função individualmente ou a simples ocorrência de hipopituitarismo em quaisquer eixos.

## 7 REFERÊNCIAS

- Antunes JL, Muraszko K, Stark R, Chen R. Pituitary portal blood flow in primates. A Doppler study. *Neurosurgery*. 1983;12:492-495.
- Arafah BM, Harrington JF, Madhoun ZT, Selman WR. Improvement of pituitary function after surgical decompression for pituitary tumor apoplexy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:323-8.
- Arafah BM, Kailani SH, Nekl KE, Gold RS, Selman WR. Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:348-54.
- Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8:287-305.
- Arafah BM, Nekl KE, Gold RS, Selman WR. Dynamics of prolactin secretion in patients with hypopituitarism and pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3507-12.
- 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;85:1789-93.
- Arafah BM. Medical management of hypopituitarism in patients with pituitary adenomas. *Pituitary*. 2002;5:109-17.
- Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:1173-9.
- Arafah BA, Brodkey JS, Manni A, Velasco ME, Kaufman B, Pearson OH. Recovery of pituitary function following surgical removal of large nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol*. 1982;17:213-222.
- Baker HL Jr. The angiographic delineation of sellar and parasellar masses. *Radiology*. 1972;104:67-78.

- Ball AK, Clarke CE. Idiopathic intracranial hypertension. *Lancet Neurol*. 2006;5:433-42.
- Bittner HB, Kendall SW, Chen EP, Van Trigt P. Endocrine changes and metabolic responses in a validated canine brain death model. *J Crit Care*. 1995;10:56-63.
- Bloomgarden ZT. Dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2004;27:3009-16.
- Borecki IB, Higgins M, Schreiner PJ, Arnett DK, Mayer-Davis E, Hunt SC, Province MA. Evidence for multiple determinants of the body mass index: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Obes Res*. 1998;6:107-14.
- Bronstein MD, Melmed S. Tumorigênese hipofisária. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49:615-625.
- Callegari-Jacques SM. Bioestatística: princípios e aplicações. 1<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.
- Cardoso GP, Gomes PL. Hiperprolactinemias e prolactinomas. *Jornal Brasileiro de Medicina*. 2003;84:17-26.
- Casulari LA, Mangieri P, Naves LA, Suzuki K, Ferreira M, Domingues L. Nonthyroidal illness syndrome in patients with subarachnoid hemorrhage due to intracranial aneurysm. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2004;62:26-32.
- Çelebisoy N, Seçil Y, Akyürekli O. Pseudotumor cerebri: etiological factors, presenting features and prognosis in the western part of Turkey. *Acta Neurol Scand*. 2002;106:367-70.
- Corbett JJ, Digre K. Idiopathic intracranial hypertension: an answer to, "the chicken or the egg?". *Neurology*. 2002;58:5-6.
- De Paepe L, Abs R, Verlooy J, Clemens A, Smets RM, Louis P, Martin JJ. Benign intracranial hypertension as a cause of transient partial pituitary deficiency. *J Neurol Sci*. 1993;114:152-5.
- Dicionário de termos técnicos de medicina. 20<sup>a</sup> ed. São Paulo: Organização Andrei; 1984. Garnier M, Delamare V; p. 249 e 349.

- Dimopoulou I, Tsagarakis S, Korfiatis S, Zervakis D, Douka E, Thalassinou N, Sakas De, Roussos C. Relationship of thyroid function to post-traumatic S-100b serum levels in survivors of severe head injury: preliminary results. *Intensive Care Med.* 2004;30:298-301.
- Elias KA, Weiner RI. Direct arterial vascularization of estrogen-induced prolactin-secreting anterior pituitary tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984;81:4549-53.
- Fahlbusch R. Future avenues in treatment of pituitary adenomas. *Pituitary.* 1999 Aug; 2:113-5.
- Friedman DI. Cerebral venous pressure, intra-abdominal pressure, and dural venous sinus stenting in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2006;26:61-4.
- Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72:219-20.
- Gondim JA, Tella OI Jr, Schops M. Intracellular pressure and tumor volume in pituitary tumor: relation study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64:971-5.
- Gondim, JA. Pressão intra-selar nos tumores da hipófise. Estudo da relação: pressão intra-selar versus função hipotalâmica-hipofisária [dissertação]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 2004.
- Gorczyca W, Hardy J. Microadenomas of the human pituitary and their vascularization. *Neurosurgery.* 1988;22(Pt 1):1-6.
- Gorczyca W, Hardy J. Arterial supply of the human anterior pituitary gland. *Neurosurgery.* 1987;20:369-378.
- Hannerz J. Decrease of intracranial pressure and weight with digoxin in obesity. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:465-8.
- Holt RI. International Diabetes Federation re-defines the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:618-20.

- Huber TS, Nachreiner R, D'alecy LG. Hormonal profiles in a canine model of the brain-dead organ donor. *J Crit Care*. 1994;9:7-17.
- International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005;1-16. Disponível em: <http://www.idf.org>.
- Jakubowski J, Kemeny AA, Stawowy A, Smith C, Timperley W. Blood flow in diethylstilbestrol-induced anterior pituitary gland hyperplasia. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1986;183:372-5.
- Karahalios DG, Rekte HL, Khayata MH, Apostolides PJ. Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiologies. *Neurology*. 1996;46:198-202.
- Kovacs K, Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd RV. The World Health Organization classification of adenohypophysial neoplasms. A proposed five-tier scheme. *Cancer*. 1996;78:502-10.
- Kruse A, Astrup J, Cold GE, Hansen HH. Pressure and blood flow in pituitary adenomas measured during transsphenoidal surgery. *Br J Neurosurg*. 1992;6:333-41.
- Kruse A, Astrup J, Gyldensted C, Cold GE. Hyperprolactinaemia in patients with pituitary adenomas. The pituitary stalk compression syndrome. *Br J Neurosurg*. 1995;9:453-7.
- Lampl Y, Eshel Y, Kessler A, Fux A, Gilad R, Boaz M, Matas Z, Sadeh M. Serum leptin level in women with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:642-3.
- Lees PD, Fahlbusch R, Zrinzo A, Pickard JD. Intracellular pituitary tissue pressure, tumour size and endocrine status—an international comparison in 107 patients. *Br J Neurosurg*. 1994;8:313-8.
- Lees PD, Pickard JD. Hyperprolactinemia, intracellular pituitary tissue pressure, and the pituitary stalk compression syndrome. *J Neurosurg*. 1987;67:192-6.
- Lees PD. Intracellular pressure. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1990;47:68-70.



- Mabel JA, Baile CA, Mayer J. Hyperphagia induced by ventricular pressure and pentobarbitone in normal and hypothalamic obese rats. *Lancet*. 1966;2:472-3.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$  cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
- McConnell EM. The arterial blood supply of the human hypophysis cerebri. *Anat Rec*. 1953;115:175-203.
- Molina PE. *Endocrine physiology*. 2<sup>a</sup> ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2006. p. 25-68.
- Monnet F, Elias KA, Fagin K, Neill A, Goldsmith P, Weiner RI. Formation of a direct arterial blood supply to the anterior pituitary gland following complete or partial interruption of the hypophyseal portal vessels. *Neuroendocrinology*. 1984;39:251-5.
- Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia clínica*. 6<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 449-451.
- Motta LACR, Martins JWG, Motta LDC, Moraes AA, Farage Filho M. Hormônio Estimulante da Tireóide. Aumento sérico em portadores de tumores selares ou paraselares antes ou após tratamento com cirurgia e/ou radioterapia. *Ars Cvrandi* 1997;30:12-22.
- Motta LACR, Mello PA, Lacerda CM, Pereira-Neto A, Motta LDC, Farage Filho M. Pituitary apoplexy: clinical course, endocrine evaluations and treatment analysis. *Journal of Neurosurgical Sciences*. 1999;43:25-36.
- Nabarro JD. Pituitary prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982;17:129-55.
- Nawar RN, Abdelmannan D, Selman WR, Arafah BM. Analytic review: pituitary tumor apoplexy: a review. *J Intensive Care Med*. 2008;23:75-90.
- Novitzky D, Cooper DK, Reichart B. Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. *Transplantation*. 1987;43:852-4.
- Page RB. Pituitary blood flow. *Am J Physiol*. 1982;243:E427-42.

- Papadia C, Naves LA, Costa SS, Vaz JA, Domingues L, Casulari LA. Incidence of obesity does not appear to be increased after treatment of acute lymphoblastic leukemia in Brazilian children: role of leptin, insulin, and IGF-1. *Horm Res.* 2007;68:164-70.
- Pereira-Neto A. Pressão intra-selar média, cefaléia, qualidade de vida e prolactina sérica. Estudo prospectivo em 25 pacientes operados consecutivamente no hospital universitário de Brasília [tese]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 2006.
- Powell DF, Baker HL Jr, Laws ER Jr. The primary angiographic findings in pituitary adenomas. *Radiology.* 1974;110:589-95.
- Rezende JM DE. Linguagem médica: Sela Túcica ou Sela Turca 2006;1-2. Disponível em: <http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/selaturcica.htm>
- Roth DA, Ferris EJ, Tomiyasu U. Prognosis of pituitary adenomas with arteriographic abnormal vascularization. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1971;34:535-40.
- Sampaio P. Síndrome intra-selar. *Arq Neuro-psiquiatria (São Paulo).* 1985;43(4):355-359.
- Sebening C, Hagl C, Szabo G, Tochtermann U, Strobel G, Schnabel P, Amann K, Hagl S. Cardiocirculatory effects of acutely increased intracranial pressure and subsequent brain death. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1995;9:360-72.
- Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq. Bras. Cardiol* 2005;84(S1):3-28.
- Steinmeier R, Fahlbusch R, Powers A, Döterl A, Buchfelder M. Pituitary microcirculation: physiological aspects and clinical implications. A laser-doppler flow study during transphenoidal adenomectomy. *Neurosurgery.* 1991;29:47-54.
- Stevenson SB. Pseudotumor cerebri: yet another reason to fight obesity. *J Pediatr Health Care.* 2008;22:40-3.
- Stochholm K, Christiansen J, Laursen T, Gravholt CH. Mortality and reduced growth hormone secretion. *Horm Res.* 2007;68(S5):173-6.

- Sugerman H, Windsor A, Bessos M, Wolfe L. Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity comorbidity. *J Intern Med.* 1997;241:71-9.
- Sugerman HJ, Demaria EJ, Felton WL 3rd, Nakatsuka M, Sismanis A. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology.* 1997;49:507-11.
- Sugerman HJ. Obesity and intracranial hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:762-3.
- Violante AHD, Vaisman M, Temponi G, Gadelha MR, Rodrigues FF. Complicações das cirurgias hipofisárias: análise de 120 cirurgias no HUCFF-UFRJ. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1999;57(3B):820-26.
- Walker RW. Idiopathic intracranial hypertension: any light on the mechanism of the raised pressure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71:1-5.
- Wislocki GB, Lester SK. The permeability of the hypophysis and hypothalamus to vital dyes, with a study of the hypophyseal vascular supply. *The American Journal of Anatomy.* 1937;58:421-472.
- Xuereb GP, Prichard MM, Daniel PM. The arterial supply and venous drainage of the human hypophysis cerebri. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci.* 1954;39:199-217.
- Zayour DH, Selman WR, Arafah BM. Extreme elevation of intrasellar pressure in patients with pituitary tumor apoplexy: relation to pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5649-54.
- Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12:295-300.

## NORMAS ADOTADAS

### **Estruturação do texto:**

GOLDENBERG, S. Curso de pós-graduação em técnica operatória e cirurgia experimental. Acta Cirúrgica Brasileira. 1993;(Supl 1):1-15.

GOLDENBERG, S. Orientação normativa para elaboração e difusão de trabalhos de pesquisa [disponível na internet]. São Paulo; 2001. Disponível em: <http://www.metodologia.org/man96.pdf>.

### **Referências:**

INTERNATIONAL COMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS (ICMJE). Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. Atualizado em outubro de 2007. Disponível em: <http://www.icmje.org>.



## **APÊNDICE**

Medidas de PIM por paciente

## MEDIDAS DE PIM POR PACIENTE

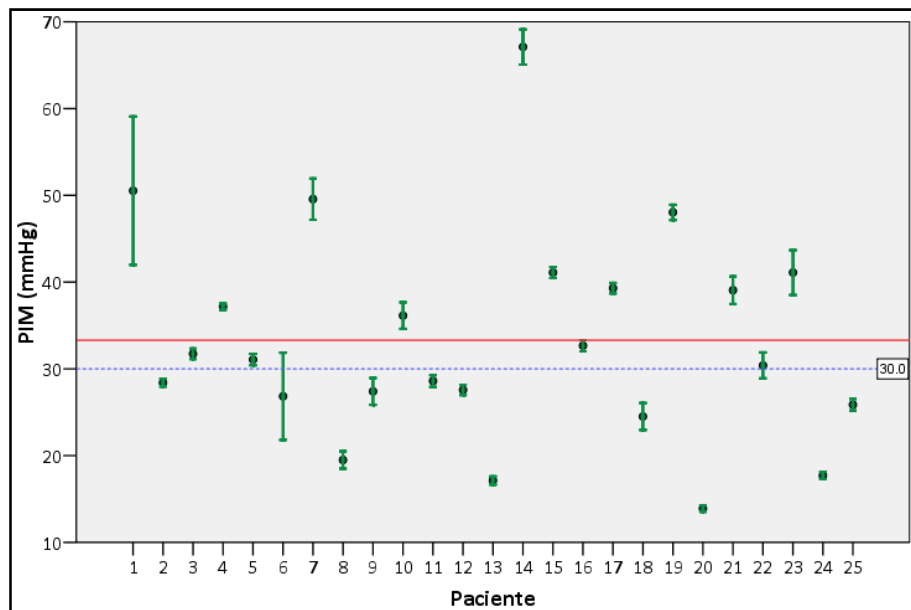


Figura 1 – Médias da PIM por paciente com demonstração do intervalo de confiança. A linha vermelha representa o valor da média, 33,3 mmHg. O desvio padrão foi de 12,1mmHg. A linha tracejada em azul representa o limite teórico de 30 mmHg para a normalidade da PIM.

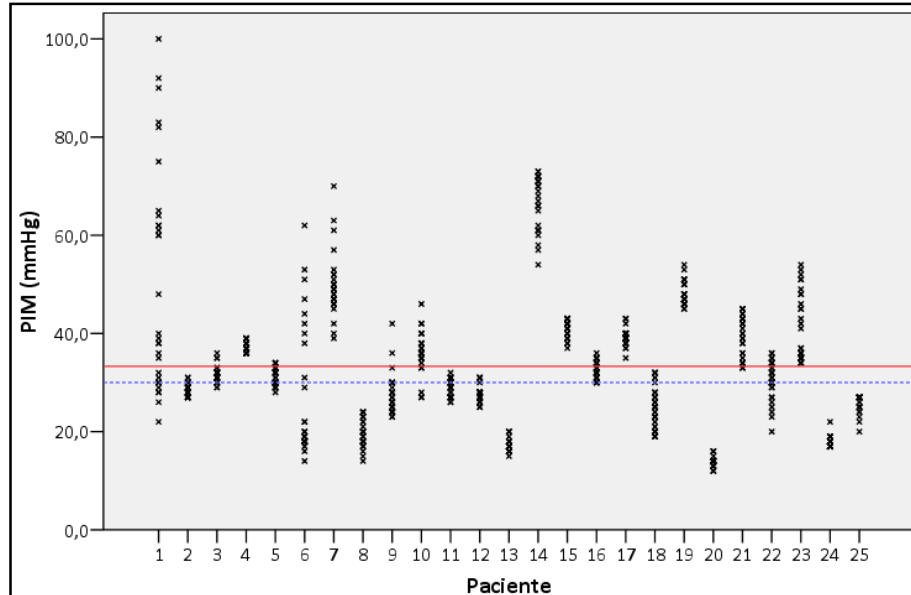


Figura 2 – Valores de cada aferição da pressão intra-selar por paciente. A linha vermelha representa o valor da média, 33,3 mmHg. O desvio padrão foi de 12,1mmHg. A linha tracejada em azul representa o limite teórico de 30 mmHg para a normalidade da PIM.

## **ANEXO 1**

Termo de consentimento livre e esclarecido



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**SERVIÇO DE NEUROCIRURGIA**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

**Contatos**  
Dr. André Meireles Borba  
3448-5000      *Telefone Geral HUB*  
3448-5453      *Departamento de cirurgia*  
3448-5355      *Ambulatório de Neurocirurgia*  
SGAN Quadra 605 L2 Norte  
Asa Norte Brasília-DF  
CEP 70.840-901

**PROJETO DE PESQUISA**

Estudo da correlação entre a pressão intra-selar e a função hipofisária em pacientes com adenoma de hipófise.

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, ....., anos, declaro ter lido, ouvido, compreendido e estar suficientemente esclarecido, sobre o presente documento, que informa o seguinte:

1. Estou participando de minha livre e espontânea vontade desta pesquisa que avaliará a função de meus hormônios hipofisários e a coexistência de síndrome metabólica
2. Será comparado meu estado atual ao estado na época da cirurgia, relacionando-o aos valores de pressão intra-selar já registradas quando da operação para ressecção de tumor hipofisário.
3. Fui informado de que os exames a ser realizados são exames físicos simples, por ocasião das consultas, mais exames hormonais de laboratório, os quais serão realizados sem despesas para minha pessoa.
4. Fui informado de que terei que comparecer às consultas agendadas para o propósito da pesquisa e comparecer para coleta e resultados dos exames de laboratório. O projeto não envolve qualquer cirurgia nova.
5. Posteriormente, poderei ser informado (a) sobre o resultado do exame que foi feito, e, se necessário, encaminhado para devido acompanhamento e correção.
6. Se, para o tratamento, for necessário cirurgia de qualquer tipo, esta não terá relação com o projeto e será realizada a critério de outro especialista na área.
7. Fui esclarecido de que, se desejar, poderei abandonar o projeto a qualquer momento e que esta atitude não mudará o tratamento proposto.

Brasília, ..... de ..... de .....

Nome

Assinatura

.....  
Voluntário

.....  
Pesquisador

.....  
Testemunha

Com cópia para o Voluntário

## **ANEXO 2**

Protocolo de reavaliação dos pacientes

**PIM, FH e RI**

**Ficha de avaliação de pacientes**

Registro

Nome:

Telefone:

Endereço:

Data de Nascimento:

Idade:

Data da cirurgia:

Data primeira consulta:

Data da reavaliação:

**Medicamentos em uso**

**Peso**

**Altura**

PAS	PAD	PAM	FC	
<b>Cintura</b>	<b>Quadril</b>	<b>Cortisol Basal</b>	<b>Prolactina</b>	
<b>Glicemia</b>	<b>Insulina</b>	<b>FSH</b>	<b>LH</b>	
<b>TSH</b>		<b>T4 livre</b>		
<b>Lipidograma</b>				
Triglicerídeos	Colesterol Total	HDL	LDL	VLDL

**ACTH**

## **ANEXO 3**

Complemento estatístico – análise da normalidade da distribuição e análise de correlação de Pearson em variáveis específicas

### Testes de distribuição da normalidade

**Tabela 1 – Resultado ( $\rho$ ) do teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação da normalidade da distribuição das variáveis: idade à cirurgia, idade à reavaliação, pressão intra-selar e área do tumor**

Variável	N	$\rho^*$
Idade à cirurgia	25	0,200 <sup>L</sup>
Idade à reavaliação	20	0,097
Área do tumor	20	0,001**
PIM	25	0,200 <sup>L</sup>

<sup>L</sup> Limite inferior da significância real

\* Valor de  $\rho$  bicaudado no teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a aceitação da hipótese nula, quando existe distribuição normal da variável. Valores de  $\rho$  abaixo de 0,05 indicam a não-normalidade da distribuição

\*\*  $\rho < 0,05$

**Tabela 2 – Resultado ( $\rho$ ) do teste de Kolmogorov-Smirnov para a normalidade da distribuição das variáveis pré-operatórias: IMC, circunferência abdominal, glicemia de jejum, triglicerídeos e HDL**

Variável pré-operatória	N	$\rho^*$
IMC	24	0,200 <sup>L</sup>
Circunferência abdominal	6	0,200 <sup>L</sup>
Glicemia de jejum	19	0,000**
Triglicerídeos	12	0,049**
HDL <sup>#</sup>	10	0,200 <sup>L</sup>

IMC, índice de massa corporal; HDL, lipoproteína de alta densidade

<sup>L</sup> Limite inferior da significância real

<sup>#</sup> Valor para gênero feminino. Gênero masculino com N=2 não permite análise da distribuição

\* Valor de  $\rho$  bicaudado no teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a aceitação da hipótese nula, quando existe distribuição normal da variável. Valores de  $\rho$  abaixo de 0,05 indicam a não-normalidade da distribuição

\*\*  $\rho < 0,05$

**Tabela 3 – Resultado ( $\rho$ ) do teste de Kolmogorov-Smirnov para a normalidade da distribuição das variáveis pré-operatórias: cortisol basal, ACTH, prolactina, TSH, T4L, FSH e LH**

Variável pré-operatória	N	$\rho^*$
Cortisol basal	16	0,106
ACTH	9	0,200 <sup>L</sup>
Prolactina	25 (M 9; F 16)	0,000** (M 0,009; F 0,112)
TSH	18	0,000**
T4L	15	0,200 <sup>L</sup>
FSH	18 (M 7; F 9; Fmen 2)	0,002** (M 0,005**; F 0,200 <sup>L</sup> ; Fmen <sup>#</sup> )
LH	18 (M 7; F 9; Fmen 2)	0,200 <sup>L</sup> (M 0,046**; F 0,200 <sup>L</sup> ; Fmen <sup>#</sup> )

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; TSH, hormônio tireoestimulante; T4L, tiroxina livre. FSH, hormônio folículo estimulante; LH, hormônio luteinizante, M, masculino; F, feminino; Fmen, feminino em menopausa

<sup>L</sup> Limite inferior da significância real

<sup>#</sup> Valor de N=2 não permite análise da distribuição

\* Valor de  $\rho$  bicaudado no teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a aceitação da hipótese nula, quando existe distribuição normal da variável. Valores de  $\rho$  abaixo de 0,05 indicam a não-normalidade da distribuição

\*\*  $\rho < 0,05$

**Tabela 4 – Resultado ( $\rho$ ) do teste de Kolmogorov-Smirnov para a normalidade da distribuição das variáveis ao seguimento: IMC, circunferência abdominal, glicemia de jejum, triglicerídeos e HDL**

Variável ao seguimento	N	$\rho^*$
IMC	20	0,200 <sup>L</sup>
Circunferência abdominal	18 (M 6; F 12)	0,200 <sup>L</sup> (M 0,200 <sup>L</sup> ; F 0,170)
Glicemia de jejum	20	0,011**
HOMA-IR	17	0,200 <sup>L</sup>
Triglicerídeos	20	0,086
HDL	20 (M 7; F 13)	0,038** (M 0,200 <sup>L</sup> ; F 0,075)

IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; HOMA-IR, *homeostasis model assessment*; HDL, lipoproteína de alta densidade; M, masculino; F, feminino

<sup>L</sup> Limite inferior da significância real

\* Valor de  $\rho$  bicaudado no teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a aceitação da hipótese nula, quando existe distribuição normal da variável. Valores de  $\rho$  abaixo de 0,05 indicam a não-normalidade da distribuição

\*\*  $\rho < 0,05$

**Tabela 5 – Resultado ( $\rho$ ) do teste de Kolmogorov-Smirnov para a normalidade da distribuição das variáveis ao seguimento: cortisol basal, ACTH, prolactina, TSH e T4L**

Variável ao seguimento	N	$\rho^*$
Cortisol basal	20	0,200 <sup>L</sup>
ACTH	17	0,000**
Prolactina	19 (M 7; F 12)	0,000** (M 0,010**, F 0,200 <sup>L</sup> )
TSH	19	0,000**
T4L	19	0,044**
FSH	19 (M 7; F 8; Fmen 4)	0,063 (M 0,006**, F 0,200 <sup>L</sup> ; Fmen 0,578 <sup>‡</sup> )
LH	19 (M 7; F 8; Fmen 4)	0,000** (M 0,087; F 0,001; Fmen 0,399 <sup>‡</sup> )

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; TSH, hormônio tireoestimulante; T4L, tiroxina livre. FSH, hormônio foliculo estimulante; LH, hormônio luteinizante; M, masculino; F, feminino; Fmen, feminino em menopausa

<sup>L</sup> Limite inferior da significância real

<sup>‡</sup> Valor reduzido de N, análise realizada com teste de Shapiro-Wilk

\* Valor de  $\rho$  bicaudado no teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a aceitação da hipótese nula, quando existe distribuição normal da variável. Valores de  $\rho$  abaixo de 0,05 indicam a não-normalidade da distribuição

\*\*  $\rho < 0,05$

**Tabela 6 – Coeficiente de correlação de Pearson entre PIM e idade à cirurgia e idade à reavaliação**

Variável	N	R	$\rho$
Idade à cirurgia	25	-0,085	0,687
Idade à reavaliação	20	-0,022	0,928

PIM, pressão intra-selar média

**Tabela 7 – Coeficiente de correlação de Pearson entre PIM e IMC, circunferência abdominal e HDL pré-operatórios**

Variável pré-operatória	N	r	$\rho$
IMC	24	0,370	0,075
Cintura	6*	0,827	0,042**
HDL	10	-0,233	0,517

PIM, pressão intra-selar média; IMC, índice de massa corporal; HDL, lipoproteína de alta densidade

\* Todos do gênero feminino

\*\*  $\rho < 0,05$

**Tabela 8 – Coeficiente de correlação de Pearson entre PIM e cortisol basal, ACTH, T4L e LH pré-operatórios**

Variável pré-operatória	N	<i>r</i>	<i>p</i>
Cortisol basal	16	0,110	0,686
ACTH	9	0,594	0,092
T4L	15	-0,228	0,414
LH	18	-0,319	0,197

PIM, pressão intra-selar média; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; T4L, tiroxina livre; LH, hormônio luteinizante

**Tabela 9 – Coeficiente de correlação de Pearson entre PIM e IMC, circunferência abdominal, triglicerídeos e HOMA-IR ao seguimento**

Variável ao seguimento	N	<i>r</i>	<i>p</i>
IMC	20	-0,073	0,760
Cintura	18	-0,036	0,886
Triglicerídeo	20	-0,056	0,780
HOMA-IR	17	-0,073	0,395

PIM, pressão intra-selar média; IMC, índice de massa corporal; HOMA-IR, *homeostasis model assessment*

**Tabela 10 – Coeficiente de correlação de Pearson entre PIM e cortisol basal e FSH ao seguimento**

Variável ao seguimento	N	<i>r</i>	<i>p</i>
Cortisol basal	20	-0,181	0,444
FSH	19	0,284	0,239

PIM, pressão intra-selar média; FSH, hormônio folículo estimulante



## **ANEXO 4**

Análise das médias da PIM segundo o grau de Hardy & Vezina e o estadio de Wilson

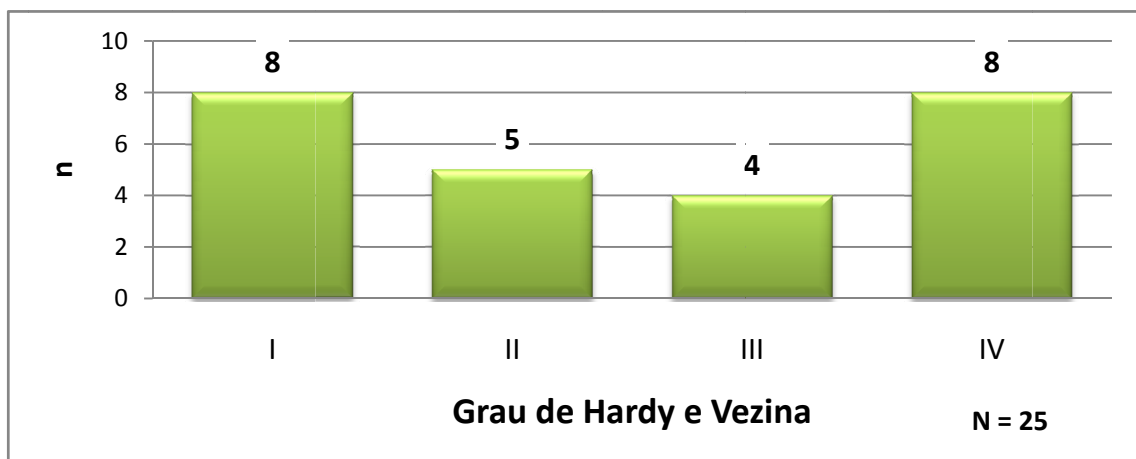
## ESCALAS DE EXTENSÃO DO TUMOR

**Tabela 1 - Escala de Hardy e Vezina para graduação do adenoma hipofisário segundo sua extensão (HARDY, 1969).**

Grau	Descrição
I	<i>Sela normal. Microadenoma.</i>
II	<i>Sela alargada ou assimétrica. Sem erosão óssea. Macroadenoma.</i>
III	<i>Sela aumentada ou não. Assoalho erodido localmente. Invasão esfenoidal.</i>
IV	<i>Erosão difusa das paredes selares</i>

**Tabela 2 - Escala modificada de Wilson para estadiamento do adenoma hipofisário segundo sua extensão (WILSON, 1990).**

Estadio	Descrição
0	<i>Sem extensão supraselar.</i>
A	<i>Ocupa a cisterna supraselar.</i>
B	<i>Oblitera os recessos anteriores do II ventrículo.</i>
C	<i>Desloca grosseiramente o assoalho do III ventrículo.</i>
D	<i>Extensão paraselar intracraniana, intradural.</i>
E	<i>Extensão ao seio cavernoso ou através deste, extradural.</i>



**Figura 1 – Distribuição conforme o grau do tumor na escala de Hardy e Vezina (Hardy, 1969).**

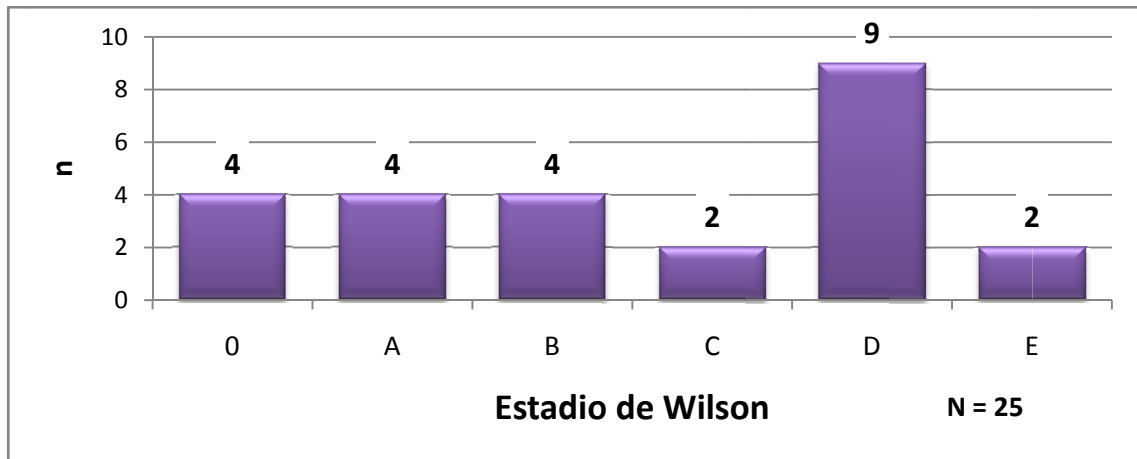


Figura 2 – Distribuição conforme o estadio do tumor na escala de Wilson (Wilson, 1990).

Tabela 3 – Comparação pelo teste de ANOVA das médias de PIM entre subgrupos das escalas de Hardy & Vezina e de Wilson.

Teste	Variável	Subgrupos	N	$\rho$
ANOVA	Escala de Hardy & Vezina	I	8	0,21
		II	5	
		III	4	
		IV	8	
		O	4	
ANOVA	Escala de Wilson	A	4	0,67
		B	4	
		C	2	
		D	9	
		E	2	

PIM, pressão intra-selar média.

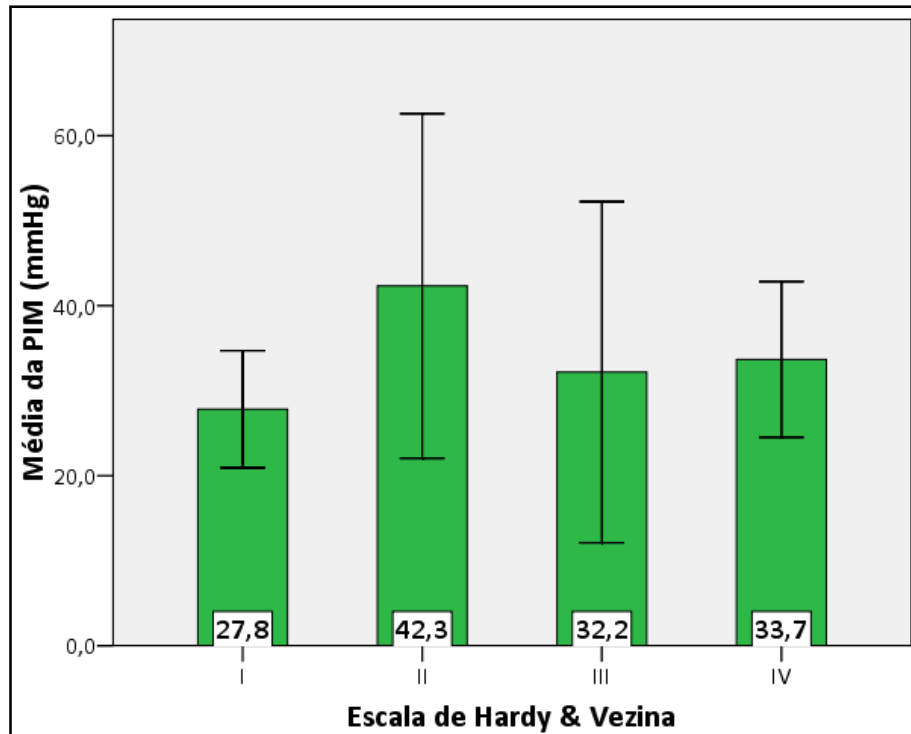


Figura 3 – Gráfico da média de PIM e do intervalo de confiança em cada grau da escala de Hardy & Vezina,  $\rho = 0,21$ . PIM, pressão intra-selar média.

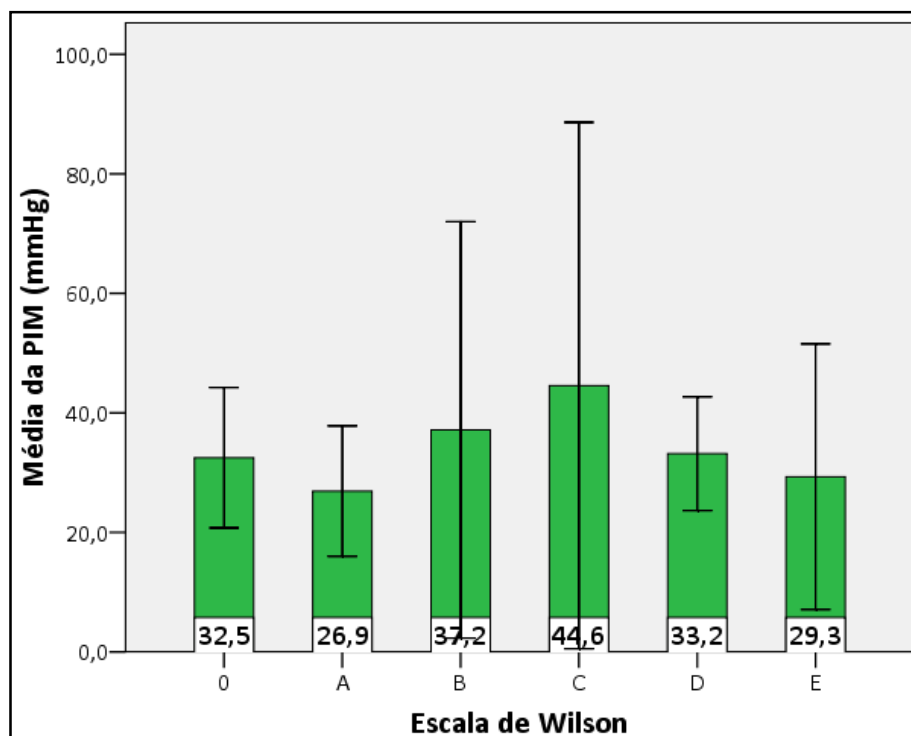


Figura 4 – Gráfico da média de PIM e do intervalo de confiança em cada estágio da escala de Wilson,  $\rho = 0,67$ . PIM, pressão intra-selar média.

## **ANEXO 5**

Análise evolutiva das funções dos eixos hipofisários

**Tabela 1 – Avaliação do grau de suficiência dos eixos corticotrófico, lactotrófico, tireotrófico, gonadotrófico e número de eixos com insuficiência em cada caso nos momentos pré-operatórios e ao seguimento. Os valores destacados sinalizam casos em que houve mudança comparado ao *status* prévio**

Caso	Corticotrófico		Lactotrófico		Tireotrófico		Gonadotrófico		Número de eixos com Insuficiência	
	PreO	Seg	PreO	Seg	PreO	Seg	PreO	Seg	PreO	Seg
1	.	N	N	I	I	I	.	N	1	2
2	I	I	N	N	.	I	.	I	1	3
3	N	N	N	N	I	I	N	I	2	2
4	.	N	N	.	.	.	.	.	0	0
5	N	N	N	N	N	I	N	I	0	2
6	.	N	N	N	.	I	.	N	0	1
7	N	N	N	N	I	I	N	N	2	1
8	I	†	N	†	I	†	N	†	3	†
9	N	N	N	N	N	I	N	N	0	1
10	N	§	N	§	N	§	I	§	1	§
11	N	N	N	N	N	N	N	N	0	0
12	N	I	N	I	N	I	I	I	1	4
13	N	N	N	N	N	N	I	I	1	1
14	N	§	N	§	N	§	N	§	1	§
15	.	N	N	N	I	I	N	N	1	1
16	N	§	N	§	I	§	I	§	2	§
17	N	I	N	N	N	I	N	I	0	3
18	N	§	N	§	N	§	N	§	0	§
19	.	N	N	N	N	N	.	N	0	0
20	.	N	N	N	N	I	N	I	1	2
21	.	I	N	N	.	N	.	N	0	1
22	N	I	N	I	N	I	N	I	1	4
23	N	N	N	N	.	N	.	N	0	0
24	N	N	N	N	N	N	N	N	0	0
25	N	N	N	N	N	N	N	N	0	0
<b>N total</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	.	.

PreO, pré-operatório; Seg, seguimento; N, normal; I, insuficiência.

† Paciente evoluiu a óbito antes da avaliação ao seguimento

§ Paciente sem seguimento

## **ANEXO 6**

Tabelas elaboradas para a publicação dos artigos referentes à dissertação

**Artigo 1**

Hipopituitarismo, hiperprolactinemia e pressão intra-selar em pacientes com adenoma de hipófise.

**Tabela 1. Comparação das médias de PIM com o gênero, faixa etária, tipo de lesão e tamanho do tumor dos 25 pacientes**

Comparação de médias (n)		PIM $\pm$ DP	$\rho$
<b>Gênero</b>	masculino (9)	29,3 $\pm$ 7,8	0,23 <sup>T</sup>
	feminino (16)	35,5 $\pm$ 13,7	
<b>Faixa etária à cirurgia</b>	até 20 anos (3)	41,4 $\pm$ 22,6	0,66 <sup>A</sup>
	de 21 a 40 anos (10)	31,0 $\pm$ 11,4	
	de 41 a 60 anos (10)	33,3 $\pm$ 10,6	
	acima de 60 anos (2)	32,8 $\pm$ 6,2	
<b>Faixa etária à reavaliação</b>	até 20 anos (0)	.	0,99 <sup>A</sup>
	de 21 a 40 anos (9)	32,2 $\pm$ 11,4	
	de 41 a 60 anos (9)	33,0 $\pm$ 11,2	
	acima de 60 anos (2)	32,8 $\pm$ 6,2	
<b>Tipo de lesão</b>	não-funcionante (16)	34,5 $\pm$ 12,4	0,75 <sup>A</sup>
	corticotropinoma (4)	32,9 $\pm$ 16,2	
	somatotrofinoma (5)	29,7 $\pm$ 9,3	
<b>Tamanho do tumor</b>	microadenoma (8)	27,8 $\pm$ 8,2	0,13 <sup>T</sup>
	macroadenoma (17)	35,9 $\pm$ 13	

PIM, pressão intra-selar média; DP, desvio padrão.

<sup>A</sup> Teste de ANOVA

<sup>T</sup> Teste t de Student



**Tabela 2 – Correlações entre a PIM e as dosagens hormonais e o número de eixos comprometidos no pré-operatório e ao seguimento nos 25 pacientes**

Correlação	Pré-operatório				Ao seguimento				
	n	média ±DP	r <sub>s</sub>	ρ	n	média ±DP	r <sub>s</sub>	ρ	
Cortisol basal (ng/dl)	16		0,243	0,37	20	10,9 ±6,1	-0,245	0,30	
ACTH (pg/ml)	9		0,383	0,31	17	42,2 ±104,8	-0,290	0,26	
Prolactina (ng/ml)	masculino	9	99 ±143,8	0,154	0,46	7	15,6 ±18,3	0,134	0,58
	feminino	16	45,2 ±33,2			12	8,1 ±8,9		
TSH (μUI/ml)	18		-0,071	0,78	19	2,1 ±3,6	0,036	0,88	
T4L (pg/ml)	15		-0,552	<b>0,03<sup>▪</sup></b>	19	1,2 ±0,3	0,063	0,80	
FSH (μUI/ml)	masculino	7	5,6 ±7,1	-0,202	0,42	7	4,8 ±5,4	0,063	0,80
	feminino pré-menopausa	9	2,9 ±2,0			8	6,8 ±6,4		
	feminino em menopausa	2	5,7 ±2,8			4	17,4 ±10,9		
LH (μUI/ml)	masculino	7	1,7 ±1,7	-0,442	0,07	7	2,6 ±2,9	0,060	0,81
	feminino pré-menopausa	9	1,2 ±0,9			8	15,7 ±32,7		
	feminino em menopausa	2	3,3 ±1,6			4	7,8 ±4,0		

PIM, pressão intra-selar média; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; TSH, hormônio tireoestimulante; T4L, tiroxina livre. FSH, hormônio folículo estimulante; LH, hormônio luteinizante; DP, desvio padrão

▪  $\rho < 0,05$

**Tabela 3 – Comparações de média da PIM de acordo com o grau de funcionalidade e o número de eixos comprometidos no pré-operatório e ao seguimento nos 25 pacientes**

Comparação de médias	Pré-operatório			Ao seguimento			
	n	PIM ±DP	ρ	n	PIM ±DP	ρ	
Corticotrófico	normal	16	33 ±12,3	0,33 <sup>T</sup>	15	32,5 ±11,8	0,94 <sup>T</sup>
	insuficiente	2	24 ±6,3		5	32,9 ±5,8	
Lactotrófico	normal	15	33,3 ±12,1	.	16	31,7 ±10,6	0,52 <sup>T</sup>
	insuficiente	0	.		3	36,2 ±12,5	
Tireotrófico	normal	14	31,1 ±13,7	0,33 <sup>T</sup>	7	31,1 ±12	0,69 <sup>T</sup>
	insuficiente	6	37,5 ±11,9		12	33,2 ±10,4	
Gonadotrófico	normal	14	32,0 ±13,9	0,63 <sup>T</sup>	9	36,9 ±11,4	0,05 <sup>T</sup>
	insuficiente	4	28,4 ±8,3		10	27,4 ±7,7	
Número de eixos comprometidos	zero	12	32,5 ±9	0,63 <sup>A</sup>	5	34 ±12,1	0,97 <sup>A</sup>
	um	9	34,1 ±15,7		6	33,8 ±11,6	
	dois	3	38 ±10		5	30,8 ±13,2	
	três	1	19,5		2	33,9 ±7,7	
	quatro	0	.		2	29 ±2	

PIM, pressão intra-selar média; DP, desvio padrão

<sup>A</sup> Teste de ANOVA

<sup>T</sup> Teste *t* de Student

## Artigo 2

Síndrome metabólica e seus critérios: relação com a pressão intra-selar em pacientes com adenoma hipofisário

**Tabela 4 – Comparação de médias da PIM conforme a ocorrência de obesidade ou sobrepeso pelo IMC, obesidade centrípeta, hipertensão arterial, síndrome metabólica e resistência insulínica no pré-operatório e ao seguimento nos 25 pacientes pelo teste *t* de Student**

Comparação de médias		Pré-operatório			Ao seguimento		
		n	PIM ±DP	$\rho$	n	PIM ±DP	$\rho$
Sobrepeso ou obesidade (IMC)	<i>não</i>	5	21,7 ±7,2	<b>0,01<sup>▪</sup></b>	6	34,4 ±11,6	0,64
	<i>sim</i>	19	36,7 ±11,5		14	31,9 ±10,3	
Obesidade centrípeta (cintura)	<i>não</i>	1	27,4	0,27	3	32,0 ±12,6	0,85
	<i>sim</i>	5	47,0 ±17,9		15	33,4 ±11,1	
Hipertensão arterial	<i>não</i>	15	30,5 ±9,6	0,17	8	33,8 ±8,0	0,68
	<i>sim</i>	10	37,4 ±14,7		12	31,8 ±12,1	
Síndrome metabólica	<i>não</i>	2	38,5 ±15,7	0,56	7	34,8 ±10,6	0,62
	<i>sim</i>	4	46,4 ±16,0		11	32,1 ±11,5	
Resistência insulínica	.	.	.	.	8	34,2 ±10,0	0,82
	.	.	.	.	9	32,9 ±12,7	

PIM, pressão intra-selar média; IMC, índice de massa corporal; HDL, lipoproteína de alta densidade; DP, desvio padrão

▪  $\rho < 0,05$

**Tabela 5 – Correlações da PIM com os critérios da síndrome metabólica e resistência insulínica no pré-operatório e ao seguimento nos 25 pacientes.**

Correlação		Pré-operatório				Ao seguimento			
		n	média ±DP	$r_s$	$\rho$	n	média ±DP	$r_s$	$\rho$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		24	29 ±5,9	0,236	0,27	20	28 ±5,2	-0,191	0,42
Circunferência abdominal (cm)	<i>masculino</i>	.	.	0,829	<b>0,04<sup>▪</sup></b>	6	97 ±11,5	-0,067	0,79
	<i>feminino</i>	6	102 ±18,4			12	93 ±16,8		
Glicemia de jejum (mg/dl)		19	96 ±20,9	0,204	0,40	20		-0,214	0,37
Triglicérido (mg/dl)		19	154 ±151,9	0,399	0,20	20		-0,158	1,00
HDL (mg/dl)	<i>masculino</i>	2	37 ±1,3	-0,128	0,73	7	37 ±9,0	-0,205	0,51
	<i>feminino</i>	8	54 ±11,5			13	46 ±9,8		
HOMA-RI		.	.	.	.	17	3,3 ±2,5	-0,001	0,39

PIM, pressão intra-selar média; IMC, índice de massa corporal; HDL, lipoproteína de alta densidade; HOMA-RI, *homeostasis model assessment*; DP, desvio padrão

▪  $\rho < 0,05$

