**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia**

Bruno Victor da Costa

# AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS DA IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E RESULTADOS DA HIPOFISECTOMIA TRANSESFENOIDAL ENDOSCÓPICA EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS

Belo Horizonte

2025

Bruno Victor da Costa

# AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS DA IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E RESULTADOS DA HIPOFISECTOMIA TRANSESFENOIDAL ENDOSCÓPICA EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Varella Giannetti

Belo Horizonte

2025

Costa, Bruno Victor da.
C837a Avaliação dos aspectos da imagem de Ressonância Magnética e resultados da Hipofisectomia Transesfenoidal Endoscópica em pacientes acromegálicos [recurso eletrônico] / Bruno Victor da Costa. - - Belo Horizonte: 2024.
59f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Alexandre Varella Giannetti.
Coorientador (a): Beatriz Santana Soares Rocha.
Área de concentração: Anatomofisiopatogenia Cirúrgica.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neoplasias Hipofisárias. 2. Acromegalia. 3. Endoscopia. 4. Hipofisectomia. 4. Dissertação Acadêmica. I. Giannetti, Alexandre Varella. II. Rocha, Beatriz Santana Soares. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WK 550

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

## ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às oito horas e 30 minutos do dia vinte e cinco de outubro de dois mil e vinte e quatro, na Faculdade de Medicina, na sala 526, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **BRUNO VICTOR DA COSTA**. A presidência da sessão coube ao Prof. Alexandre Varella Giannetti (orientador) – UFMG. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Alexandre Varella Giannetti (orientador) – UFMG, Samuel Tau Zymberg – UNIFESP e Juliana Beaudette Drummond – UFMG. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS DA IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E RESULTADOS DA HIPOFISECTOMIA TRANSESFENOIDAL ENDOSCÓPICA EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar aprovado a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 25 de outubro de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Documento assinado eletronicamente por **Samuel Tau Zymberg**, **Usuário Externo**, em 25/10/2024, às 12:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Varella Giannetti**, **Professor do Magistério Superior**, em 29/10/2024, às 10:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Juliana Beaudette Drummomnd**, **Usuário Externo**, em 03/11/2024, às 22:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3582861** e o código CRC **2E26D4A4**.

**Referência:** Processo nº 23072.254999/2024-42 SEI nº 3582861

## AGRADECIMENTOS

A conclusão desta dissertação representa não apenas o encerramento de uma etapa acadêmica, mas também o resultado do apoio, incentivo e dedicação de muitas pessoas às quais sou profundamente grato.

À minha esposa, Marcella Cunha da Costa, por sua presença constante, paciência e amor incondicional. Sua parceria foi essencial em todos os momentos dessa jornada. À minha filha, Alice Cunha da Costa, que, mesmo tão pequena, me encheu de alegria e motivação nos dias mais desafiadores.

Aos meus pais, Waldir e Juracema, por todo o esforço, educação e valores que me transmitiram. Sem o apoio inabalável de vocês, nada disso seria possível. Às minhas tias, pelo carinho e incentivo ao longo da vida.

Ao meu orientador, Prof. Alexandre Gianetti, pela orientação criteriosa, generosidade intelectual e confiança em meu trabalho. Seu exemplo profissional e humano foi fundamental para a construção deste estudo. Ao Prof. Baltazar Leão, pelas contribuições valiosas ao longo da pesquisa e pela disponibilidade em compartilhar seu conhecimento.

Agradeço também aos professores membros da banca examinadora, pela leitura atenta, pelas críticas construtivas e pelas contribuições que enriqueceram significativamente esta dissertação.

À Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), pelo ambiente acadêmico de excelência e por proporcionar as condições necessárias para o desenvolvimento deste trabalho.

Por fim, um agradecimento especial aos pacientes que participaram do estudo, cuja colaboração voluntária foi essencial para a realização desta pesquisa. Dedico a eles meu respeito e reconhecimento.

A todos, o meu sincero muito obrigado!

## RESUMO

**Introdução**: A acromegalia é uma doença sistêmica que resulta da produção excessiva do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). A etiologia, na maioria das vezes, está relacionada a um adenoma hipofisário produtor de GH. Atualmente, a cirurgia endoscópica endonasal é o tratamento de escolha. Os análogos da somatostatina (SRLs) são medicamentos que podem ser utilizados como terapia adjuvante tanto no pré-operatório quanto no pós-operatório, auxiliando no tratamento dessa condição. Alguns fatores foram identificados na literatura como preditores de resposta aos SRLs. No entanto, ainda há lacunas na literatura quanto aos preditores de resposta ao tratamento cirúrgico. **Objetivos**: Identificar se os adenomas produtores de GH que se apresentam hipointensos na sequência T2 da ressonância magnética exibem comportamento diferente dos demais, particularmente em relação às taxas de controle hormonal com a cirurgia, quando comparados a adenomas isointensos e hiperintensos. **Métodos**: Foi realizada uma análise retrospectiva dos prontuários de 42 pacientes submetidos à cirurgia endoscópica endonasal para ressecção de tumores hipofisários produtores de GH. Os procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião, entre 2005 e 2023, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a intensidade do sinal na sequência T2 da ressonância magnética, em comparação com a substância cinzenta cerebral: hipointensos (n=11), isointensos (n=22) e hiperintensos (n=9). Fatores como idade, sexo, tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, sintomatologia, tamanho, extensão selar/suprasselar, grau de invasão do seio cavernoso e controle hormonal pré e pós-operatório foram comparados entre os três grupos. Resultados: Tumores hipointensos foram classificados como microadenomas (<1 cm de diâmetro) em 73% dos casos, e todos estavam confinados à sela túrcica. Tumores isointensos apresentaram maior proporção de tumores com extensão suprasselar (45%) e tumores classificados como macroadenomas (81%). Entre os tumores isointensos, 24% apresentaram invasão do seio cavernoso, enquanto nenhum tumor hipointenso ou hiperintenso invadiu essa estrutura. Em 73% dos tumores hipointensos, o controle hormonal foi alcançado apenas com a cirurgia, enquanto em 44% dos tumores hiperintensos e 48% dos isointensos, os mesmos resultados foram obtidos

(p=0,604). **Conclusões**: Tumores que se apresentaram hipointensos estavam totalmente confinados à sela e eram microadenomas. Estudos mais robustos, com maior número de participantes, precisam ser realizados para determinar se a intensidade do sinal é um fator prognóstico independente ou se as maiores taxas de remissão nesses casos se devem ao menor volume tumoral e ao menor grau de invasão desses tumores.

**Palavras-chave:** neoplasias hipofisárias; acromegalia; endoscopia; hipofisectomia; hormônio do crescimento.

## ABSTRACT

**Introduction**: Acromegaly is a systemic disease that results from excessive production of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1). The etiology is most often related to a GH-producing pituitary adenoma. Endonasal endoscopic surgery is currently the treatment of choice. Somatostatin receptor ligands (SRLs) are drugs that can be used as adjuvants in the preoperative and postoperative periods to assist in the treatment of this condition. Some factors have been identified in the literature as predictors of response to SRLs. However, the literature is still incomplete regarding predictors of response to surgical treatment. **Objectives**: To identify whether GH-producing adenomas that present as hypointense on T2-weighted magnetic resonance imaging behave differently from others, particularly regarding hormonal control rates with surgery when compared to isointense and hyperintense adenomas. **Methods**: Forty-two medical records of patients who underwent endonasal endoscopic surgery for resection of GH-producing pituitary tumors were retrospectively analyzed. The procedures were performed by the same surgeon from 2005 to 2023 at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais. Patients were divided into three groups according to the signal intensity on T2-weighted MRI: hypointense, isointense, and hyperintense. Factors such as age, sex, time from symptom onset to diagnosis, symptomatology, size, sellar/suprasellar extension, degree of cavernous sinus invasion, and pre- and postoperative hormonal control were compared among the three groups. **Results**: Hypointense tumors were classified as microadenomas (<1 cm in diameter) in 53% of cases, and all were intrasellar. A higher proportion of isointense tumor showed suprasellar extension and those classified as macroadenomas. Among isointense tumors, 23.8% showed cavernous sinus invasion, while no hypo- or hyperintense tumors invaded this structure. In seventy-three percent of hypointense tumors, hormonal control was achieved with surgery alone, while the same results were obtained in only 44% of hyperintense tumors. However, there was no statistically significant difference between the groups. There was also no statistically significant difference considering epidemiological factors such as age, sex, time, and symptom characteristics at diagnosis. **Conclusions**: Hypointense tumors were all intrasellar and microadenomas. Additionally, there seems to be a greater tendency for hormonal

control with surgery alone in these tumors. More robust studies with a larger number of participants are needed to confirm this hypothesis.

**Keywords:** pituitary tumor; acromegaly; endoscopy; hypophysectomy; growth-hormone.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Coloração CAM 5.2 de adenoma produtor de hormônio do crescimento. 17

Figura 2 – Regulação da secreção do hormônio do crescimento. .....21

Gráfico 1 – Comparação segundo a extensão suprasselar e a intensidade de sinal no T2 entre os três tipos de tumores. ..... 39

Gráfico 2 – Comparação segundo a extensão suprasselar e a intensidade de sinal no T2 entre os três tipos de tumores. ..... 41

Gráfico 3 – Comparação segundo a classificação em micro e macroadenoma entre os três tipos de tumores segundo o sinal no T2 da RM. .....41

Gráfico 4 – Comparação do grau de invasão do seio cavernoso entre os três tipos de tumores segundo o sinal no T2. .....42

Gráfico 5 – Comparação das taxas de controle hormonal entre os três grupos. .....43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Idade ao diagnóstico ..... 37

Tabela 2 – Tempo de sintomas ao diagnóstico ..... 37

Tabela 3 – Tempo de seguimento ..... 38

Tabela 4 – Distribuição quanto ao sexo entre os três grupos de tumores, segundo o sinal na sequência de T2 da RM ..... 38

Tabela 5 – Comparação dos sintomas antes e após os tratamentos na amostra como um todo e segundo a divisão de grupos, de acordo com a imagem no T2 da RM ..... 39

Tabela 6 – Comparação da extensão dos tumores entre os três grupos ..... 40

Tabela 7 – Comparação dos tamanhos dos tumores entre os três grupos, segundo a imagem no T2 da RM ..... 40

Tabela 8 – Comparação da presença de invasão do seio cavernoso entre os três grupos ..... 42

Tabela 9 – Controle hormonal ..... 43

Tabela 10 – Análise comparativa do GH pré-operatório entre os três grupos, segundo o aspecto no T2 da RM ..... 44

Tabela 11 – Análise comparativa do IGF-1 pré-operatório entre os três grupos, segundo o aspecto no T2 da RM ..... 44

Tabela 12 – Relação do controle hormonal com o tamanho do tumor ..... 44

Tabela 13 – Relação do controle hormonal com os níveis de GH pré-operatório ..... 45

Tabela 14 – Relação do controle hormonal com os níveis de IGF-1 pré-operatório . 45

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|---|---|
| **µg** | Micrograma |
| **ACTH** | Hormônio Adrenocorticotrófico |
| **AMPc** | Monofosfato de adenosina cíclico |
| **AVP-D** | Deficiência de AVP |
| **cm** | Centímetro |
| **DDAVP** | Desmopressina |
| **FSH** | Hormônio Folículo Estimulante |
| **G** | Grama |
| **GH** | Hormônio do Crescimento |
| **GHRH** | Hormônio Liberador de GH |
| **HC** | Hospital das Clínicas |
| **IC** | Intervalo de Confiança |
| **IGF-1** | Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1 |
| **IMC** | Índice de Massa Corporal |
| **Kg** | Quilograma |
| **L** | litro |
| **mg** | Miligrama |
| **Ml** | Mililitro |
| **mm** | Milímetro |
| **ng** | nanograma |
| **RM** | Ressonância Magnética |
| **SRIF** | *Somatostatin Release Inhibiting Factor* |
| **SRL** | *Somatostatin Receptor Ligands* |
| **S-α** | Subunidade alfa |
| **TOTG** | Teste Oral de Tolerância à Glicose |
| **TSH** | Hormônio Tireo Estimulante |
| **UFMG** | Universidade Federal de Minas Gerais |

**SUMÁRIO**


**1 INTRODUÇÃO ..... 14**
**2 REVISÃO DE LITERATURA ..... 19**
2.1 Acromegalia ..... 19
2.2 Prevalência ..... 19
2.3 Etiologia ..... 20
2.4 Secreção do GH – Produção e mecanismos inibitórios ..... 20
2.5 Repercussões clínicas da acromegalia ..... 22
2.6 Diagnóstico da acromegalia ..... 24
2.7 Aspectos imaginológicos dos adenomas hipofisários produtores de GH na RM ..... 26
2.8 A correlação do padrão histopatológico dos adenomas hipofisários produtores de GH com as características imaginológicas na ressonância magnética nas sequências ponderadas em T2. ..... 26
2.9 A resposta terapêutica aos análogos de SRF de acordo com a intensidade de sinal nas sequências ponderadas em T2 na RM ..... 27
2.10 Fatores preditores de resposta hormonal ao tratamento cirúrgico ..... 28
**3 OBJETIVOS ..... 30**
3.1 Objetivo primário ..... 30
3.2 Objetivos secundários ..... 30
**4 MATERIAIS E MÉTODOS ..... 31**
4.1 Critérios de inclusão ..... 31
4.2 Critérios de exclusão ..... 31
4.3 Técnica cirúrgica ..... 31
4.4 Seguimento ambulatorial ..... 32
4.5 Coleta dos dados ..... 34
4.5.1 Características radiológicas ..... 34
4.5.2 Características clínicas ..... 35
4.6 Metodologia estatística ..... 36
**5 RESULTADOS ..... 37**
**6 DISCUSSÃO ..... 46**
**7 CONCLUSÕES ..... 52**
**REFERÊNCIAS ..... 53**

# 1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença sistêmica que resulta da produção excessiva do hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). Ela está associada a uma  uma série de complicações e comorbidades em longo prazo.[1]

A acromegalia é uma condição considerada rara, segundo a definição da União Europeia, uma doença que afeta não mais que cinco em 100.000 pessoas.[2] De acordo com dados epidemiológicos recentes, a acromegalia tem uma prevalência que varia de 2,8 a 13,7 casos por 100.000 habitantes e uma incidência anual entre 0,2 e 1,1 casos por 100.000 pessoas ao ano. A idade média ao diagnóstico varia entre 40 e 47 anos de idade.[3]

A etiologia mais comum é um tumor hipofisário, que promove uma produção excessiva do GH. No entanto, a produção ectópica de GH pode ocorrer, mas é excepcionalmente incomum. Raros casos de tumores neuroendócrinos pancreáticos ou linfoma foram reportados na literatura como uma causa extrapituitária do excesso de GH.[4,5] A hiperprodução de hormônio liberador de GH (GHRH) é incomum, mas bem documentada na literatura como causa de acromegalia e pode estar associada a tumores neuroendócrinos do pulmão.[4,5]

As opções terapêuticas para os adenomas hipofisários incluem ressecção cirúrgica, farmacoterapia e radioterapia (convencional ou estereotáxica). Os objetivos desses tratamentos incluem: reversão da endocrinopatia com restauração da função hipofisária, eliminação do efeito de massa e restauração da função neurológica normal, eliminação ou redução da possibilidade de recorrência e obtenção de um diagnóstico histológico definitivo.[6]

Atualmente, a cirurgia endoscópica via transnasoesfenoidal é o tratamento de escolha para os adenomas produtores de GH. Os acessos cirúrgicos à região selar podem ser divididos em transesfenoidais e transcranianos (craniotomias).[7] Entre os benefícios da via transesfenoidal, estão a segurança e as baixas taxas de complicações, com taxas de morbimortalidade mais baixas do que aquelas dos acessos transcranianos convencionais.[7] O acesso transesfenoidal à região selar pode ser feito utilizando-se as técnicas microscópica e endoscópica, bem como as vias sublabial, transeptal e endonasal.[8]

Do ponto de vista de tratamento medicamentoso, atualmente, os ligantes dos receptores de somatostatina (Somatostatin Receptor Ligands - SRL) são as drogas de primeira escolha. Os de primeira geração incluem octreotida e lanreotida. O pasireotida é considerado um SRL de segunda geração. Em situações específicas, a cabergolina (de forma *off-label*) pode ser utilizada, especialmente quando os valores de IGF-1 se encontram entre 1,5 a 2,5 vezes o limite superior da normalidade.[9] Finalmente, existe ainda o pegvisomanto, que age por meio do bloqueio da ação do GH em seus receptores, diminuindo a geração de IGF-1.[9]

Muitos fatores foram relatados como possíveis preditores da resposta bioquímica dos ligantes de SRL de primeira geração, incluindo a idade, sexo do paciente, níveis séricos de GH e IGF-1 basais, anormalidades genéticas, características histopatológicas e aspectos da imagem na ressonância magnética (RM) destes tumores.[10-13]

Com relação ao tratamento cirúrgico, a literatura médica menciona alguns fatores preditores da chance de remissão endocrinológica e tumoral. Sabe-se que os níveis pré-operatórios de GH e IGF-1 basais apresentam correlação com a probabilidade de remissão endocrinológica pós-operatória, assim como a experiência do cirurgião. O tamanho do tumor também é um fator preditor de resposta, de modo que lesões menores que 1 centímetro (cm) atingem maior sucesso com o tratamento cirúrgico que tumores maiores que 1 cm em seu máximo diâmetro.[13,14]

Na análise histopatológica, os adenomas produtores de GH são tradicionalmente classificados em dois subtipos principais, com características morfológicas, imuno-histoquímicas e comportamento biológico distintos: densamente granulados e esparsamente granulados. Estudos histopatológicos mostraram que o padrão de granulação se correlaciona com a resposta a longo prazo aos ligantes dos SRL. Os adenomas somatotróficos densamente granulados caracterizam-se microscopicamente por apresentarem células com citoplasma eosinofílico abundante e uniformemente granular, refletindo a presença de numerosos grânulos secretórios. Estas células possuem núcleos arredondados, com cromatina finamente dispersa e nucléolos evidentes. O arranjo celular tende a ser mais organizado, frequentemente formando cordões ou ninhos celulares.[15]

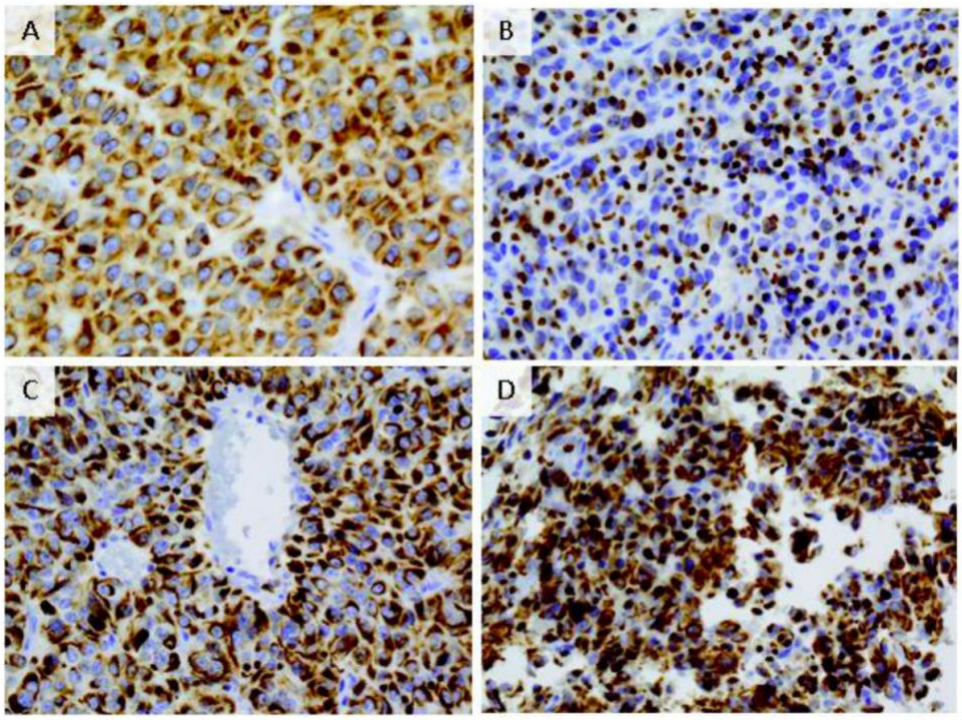
Em contrapartida, os adenomas somatotróficos esparsamente granulados apresentam um arranjo arquitetural mais difuso, com células pouco coesas, que possuem citoplasma cromófobo, e núcleos com nucléolo conspícuo. Uma característica distintiva fundamental é a presença dos denominados "corpos fibrosos", que são agregados de queratina justanucleares e intracitoplasmáticos. Para o diagnóstico definitivo deste subtipo, é necessária a identificação destes corpos fibrosos em mais de 70% das células neoplásicas. Os núcleos frequentemente aparecem indentados, devido à acomodação desses corpos fibrosos.[15]

O grau de invasão do tumor também exerce importante influência nos resultados cirúrgicos. Especialmente tumores que apresentam invasão do seio cavernoso, classificados como Knosp graus 3 e 4, apresentam piores desfechos quanto à remissão endocrinológica. No entanto, a redução cirúrgica do volume tumoral auxilia na resposta aos SRL.[16]

Os níveis de GH no pós-operatório imediato, nas primeiras 24 a 48 horas, são um forte preditor de remissão endocrinológica em longo prazo.[17] A cirurgia transesfenoidal é eficiente na descompressão do quiasma óptico, melhorando a visão na maioria dos pacientes que se apresentam com comprometimento visual como resultado do efeito de massa promovido pelo tumor.

No perfil imuno-histoquímico, os adenomas densamente granulados mostram marcação difusa e intensa para GH. Um marcador importante para sua identificação é o CAM 5.2 (citoqueratina de baixo peso molecular), que apresenta um padrão de marcação densamente granular e perinuclear neste subtipo. A subunidade alfa (S-α) pode mostrar positividade variável nestes tumores. Os adenomas esparsamente granulados apresentam positividade fraca e focal para o GH, em contraste com o padrão difuso observado no subtipo densamente granulado. A característica mais distintiva na imuno-histoquímica é a marcação com CAM 5.2, que realça os corpos fibrosos em mais de 70% das células tumorais. Este padrão é considerado patognomônico deste subtipo. Além disso, estes adenomas geralmente mostram negatividade para a S-α e e-caderina.[18]

**Figura 1 - Coloração CAM 5.2 de adenoma produtor de hormônio do crescimento**




Fonte: Retirada de Kiseljak-Vassiliades *et al*. (2015).
**Nota: A:** Tumor densamente granular (60X) apresenta queratinas distribuídas difusamente pelo citoplasma e padrão de distribuição perinuclear; **B:** Adenoma esparsamente granular (60X) com imunorreatividade de queratina em pontos, representando corpos fibrosos; **C:** Tumores intermediários (40X) tipicamente compostos por duas populações de padrão de queratina: padrão pontilhado e perinuclear intercalados; **D:** Tumores intermediários (60X) com padrão DG e SG.

O aspecto tumoral na sequência ponderada em T2 na RM depende de várias propriedades do tecido, incluindo relação núcleo/citoplasma, conteúdo de água, hormônios, proteínas e o grau de compartimentalização intra e extracelular.[19] Os adenomas produtores de GH podem se apresentar como hipo, iso ou hiperintensos. Já adenomas não funcionantes são comumente hiperintensos. Na acromegalia, a intensidade de sinal no T2 parece se correlacionar com o padrão de granulação histopatológica, de modo que adenomas densamente granulados se mostram quase que exclusivamente hipointensos no T2.[20,21]

Se por um lado o aspecto de hipointensidade na sequência em T2 parece estar relacionada à melhor resposta medicamentosa, os dados na literatura são escassos para a mesma correlação com o tratamento cirúrgico. Lesões hipointensas parecem ser mais comuns em tumores pequenos, em comparação aos grandes e/ou invasivos. Se houver tal correlação, pode ser que o tamanho seja o principal responsável pelo sucesso do tratamento medicamentoso, ou mesmo cirúrgico.

Finalmente, a classificação entre microadenoma e macroadenoma baseada no limite de 10 milímetros (mm) foi estabelecida ainda na era anterior à RM. Deste modo, no grupo de macroadenomas, ficam tumores de diversos tamanhos e graus de invasão. Uma nova divisão deste grupo pode ajudar a prever melhor os resultados cirúrgicos.

# 2 REVISÃO DE LITERATURA

## 2.1 Acromegalia

O GH atua sobre diversos pontos no metabolismo e promove o crescimento tecidual direta ou indiretamente. A ação indireta é mediada pelo IGF-1, que é produzido pelos hepatócitos, músculos e células ósseas, atuando de maneira endócrina e parácrina.[22]

O IGF-1 é secretado em resposta ao GH e atua ligando-se a receptores de IGF-1 localizados na membrana celular das células-alvo.[22] Altos níveis de IGF-1 promovem a proliferação celular e inibem a apoptose e são responsáveis pela maior parte das manifestações clínicas da acromegalia, que podem ser sutis ou graves. Podem incluir o crescimento demasiado das extremidades, edema de partes moles, artralgia, prognatismo de mandíbula, hiperidrose, diabetes mellitus, hipertensão arterial, disfunção reprodutiva e sexual, insuficiência respiratória e cardíaca. Neoplasias também se encontram com incidência aumentada neste grupo de pacientes. Quando o excesso de produção de GH e IGF-1 ocorre antes da puberdade, o paciente pode ter um crescimento demasiadamente acelerado, resultando no gigantismo.[22]

## 2.2 Prevalência

Um aumento na prevalência e incidência da acromegalia tem sido evidenciado nas últimas décadas, o que pode estar relacionado a melhores métodos diagnósticos e maior conscientização da população sobre a saúde.[23]

Uma revisão sistemática sobre a epidemiologia global da acromegalia demonstrou uma prevalência de 5,9 (95% Intervalo de Confiança (IC): 4.4-7.9) por 100.000 pessoas, com uma taxa de incidência de 0,38 (95% IC: 0.32-0.44) casos por 100.000 pessoas ao ano.[23] Segundo o Ministério da Saúde, não há dados epidemiológicos precisos da acromegalia no Brasil[24].

## 2.3 Etiologia

A etiologia mais comum é um adenoma hipofisário, tumor benigno, que promove uma produção excessiva do GH. No entanto, existem na literatura raros relatos de tumores pituitários malignos. Outras possíveis etiologias são tumores hipotalâmicos (gangliocitomas, hamartomas e gliomas) e a produção ectópica de GH, mas são excepcionalmente incomuns. Raros casos de tumores neuroendócrinos pancreáticos ou linfoma foram reportados na literatura como uma causa extrapituitária do excesso de GH. A hiperprodução de GHRH é incomum, mas bem documentada na literatura como causa de acromegalia e pode estar associada com tumores neuroendócrinos do pulmão.[25]

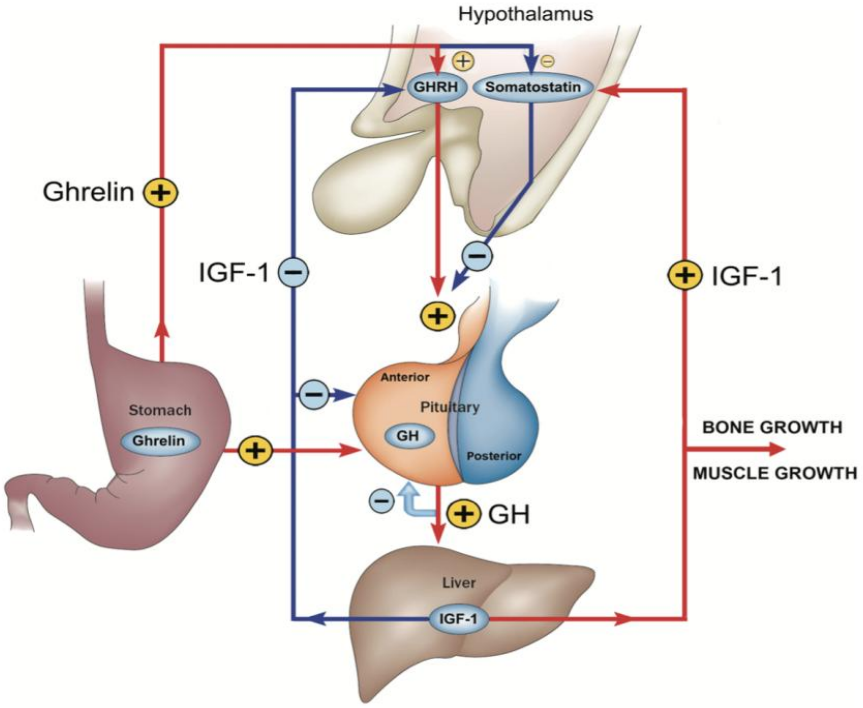
A maioria dos casos são esporádicos, mas os pacientes com acromegalia podem estar incluídos no contexto de muitas síndromes familiares, como as neoplasias endócrinas múltiplas (NEM) tipos 1 e 4, adenoma hipofisário familiar isolado, complexo de Carney e síndrome de McCune-Albright. Nestes casos, a apresentação pode ser bastante grave, com o início das manifestações clínicas em idades mais jovens, altos níveis de GH e pior resposta ao tratamento medicamentoso.[25]

## 2.4 Secreção do GH – Produção e mecanismos inibitórios

A secreção hipofisária do GH está sob controle neural do hipotálamo através de, pelo menos, três fatores hipofisiotrópicos: GHRH, somatostatina (SRIF) e grelina.[26]

O GH é produzido em dez a 20 pulsos ao longo de um período de 24 horas. Os maiores picos de GH no plasma são vistos durante a fase de ondas lentas do sono, tipicamente uma a duas horas após adormecer. Pulsos de GH de menores amplitudes ocorrem ao longo do dia.[27]

**Figura 2 - Regulação da secreção do hormônio do crescimento**




Fonte: Adaptado de Kargi e Merriam (2017).[28]

As células produtoras de GHRH estão localizadas nos núcleos arqueado (ou infundibular) e ventromedial do hipotálamo. Os neurônios produtores do Fator inibidor da liberação de somatostatina (*Somatostatin Release Inhibiting Factor* - SRIF) estão localizados na área periventricular anterior. A liberação do GHRH e da SRIF é controlada por uma rede neuronal complexa, onde sinais alfa-adrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos estimulam a secreção do GH. O GHRH é liberado da eminência mediana para o sistema porta-hipofisário, chegando às células somatotróficas. Então, ele se liga ao seu receptor nestas células e, através das vias de Monofosfato de adenosina cíclico AMPc e canais de cálcio, estimula a liberação do GH.[29]

A SRIF é um peptídeo cíclico codificado por um único gene no braço longo do cromossomo 3. A interação deste elemento com os receptores SRIF expressos na glândula pituitária normal inibe as vias do AMPc e o fluxo através dos canais de cálcio, bloqueando a liberação do GH.[29]

A grelina é um peptídeo de 28 aminoácidos, expresso no hipotálamo, hipófise e estômago. É considerado um regulador fisiológico da secreção de GH. GHRH e grelina possuem ações sinérgicas *in vivo*. O principal sítio de ação da grelina na

liberação do GH é no hipotálamo, mas efeito menor também é visto no nível da hipófise.[29]

O GH, produzido pelos somatotrofos da adeno-hipófise, exerce seus efeitos biológicos ao se ligar a receptores específicos de membrana pertencentes à superfamília dos receptores de citocina, caracterizados por domínios extracelulares homólogos e associação a vias de sinalização intracelular mediadas por janus quinases (JAKs). Nos tecidos-alvo, como o fígado, a ligação do GH ao seu receptor (GHR) induz a dimerização do receptor e a ativação da via JAK2-STAT5, que promove a transcrição de genes envolvidos na síntese e secreção do fator de crescimento, semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1).[30]

A ação do GH é mediada principalmente pelo IGF-1, que é produzido em muitos tecidos em resposta ao GH e outros reguladores. O IGF-1 age localmente de modo parácrino/autócrino, promovendo atividade mitogênica e metabólica. O IGF-1 promove um efeito *feedback* negativo sobre a secreção do GH e do GHRH na hipófise e no hipotálamo, além de também influenciar a ação do GHRH na hipófise.[22]

Outros mecanismos que influenciam a secreção do GH, promovendo sua produção, incluem: hipoglicemia, infusão de arginina, administração de levodopa, betabloqueadores. Já a administração oral de glicose promove um efeito *feedback* negativo e, portanto, suprime a secreção do GH. Fatores fisiológicos que interferem nos mecanismos de regulação do GH a curto prazo são o ritmo neural endógeno, sono, estresse, exercício físico, sinais nutricionais e metabólicos.[31]

## 2.5 Repercussões clínicas da acromegalia

A acromegalia afeta os sexos igualmente e a idade média ao diagnóstico tipicamente encontra-se entre 40 e 50 anos de idade. Pacientes com idade abaixo dos 20 anos respondem por até 5% dos casos.[32,33]

O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença tipicamente é em torno de 6,6 a 10,2 anos, com uma média de oito anos.[35]

As manifestações clínicas da acromegalia podem resultar do efeito local da lesão expansiva hipofisária, bem como dos efeitos da ação direta e indireta do GH e

IGF-1, que podem levar a múltiplas complicações sistêmicas e prejuízo na qualidade de vida.[22,34]

Essas manifestações variam de sinais sutis e/ou inespecíficos, como cefaleia, até sinais mais proeminentes, como prognatismo, edema de partes moles, crescimento acral exagerado, artralgias, diabetes mellitus, distúrbios menstruais, hiperidrose, apneia do sono, hipertensão arterial grave, insuficiência cardíaca, neoplasia, entre outros.[22,34]

Quando a hipersecreção do GH ocorre antes do fechamento da placa epifisária, o resultado é o crescimento somático exagerado, culminando no gigantismo. Quando ocorre após o fechamento da placa epifisária, têm-se as manifestações da acromegalia.[35]

Sessenta por cento dos pacientes com acromegalia apresentam cefaleia, que pode ser intensa e desproporcional ao tamanho do tumor. Acredita-se que ela possa estar associada ao crescimento do tumor, o que pode promover certa distensão da dura-máter, invasão do seio cavernoso com irritação do nervo trigêmeo ou secundária à hipersecreção do GH.[36-38]

A expansão cranial do adenoma pode comprimir o aparato óptico, levando a defeitos do campo visual que tipicamente se iniciam na periferia nos campos temporais superiores, e então progridem para hemianopsia bitemporal (padrão quiasmático clássico). A compressão persistente pode levar à cegueira.[37]

Hidrocefalia, exoftalmia unilateral secundária à invasão da órbita e crises epilépticas podem ocorrer em casos de adenomas gigantes.[37]

O crescimento excessivo das extremidades é o marco da acromegalia e está presente na grande maioria dos pacientes. Deve-se basicamente ao edema de tecidos moles, que aumenta a largura dos dedos das mãos e dos pés, levando à necessidade de sucessivas trocas de sapatos, por exemplo. Osteoartrite e lassidão ligamentar também podem contribuir para as deformidades nas mãos.[34,39,40]

Uma série de comorbidades que limitam a qualidade de vida e contribuem para a morbimortalidade da acromegalia podem estar presentes. A macroglossia é um achado frequente e contribui para a apneia obstrutiva do sono, que, por sua vez, aumenta o risco de morte cardiovascular.[41]

A obstrução das vias aéreas superiores secundária à macroglossia, prognatismo, lábios espessos e hipertrofia da mucosa da laringe também torna a

intubação orotraqueal destes pacientes mais desafiadora no contexto de uma cirurgia ou de uma urgência/emergência médica.[41]

Ainda do ponto de vista de comorbidades, o excesso de GH está associado à resistência insulínica no fígado e na periferia, aumento da gliconeogênese e lipólise. Portanto, a acromegalia está associada ao prejuízo na tolerância à glicose, diabetes mellitus e dislipidemia (particularmente a hipertrigliceridemia e um excesso de partículas de LDL).[41-43]

Uma alta prevalência de doenças cardiovasculares também é encontrada nestes pacientes, especialmente a hipertensão arterial.[37,44] Valvulopatias (especialmente aórtica e mitral), arritmias e distúrbios de condução são frequentes[36]. Além disso, o excesso de GH e IGF-1 pode induzir uma cardiomiopatia específica, caracterizada por hipertrofia concêntrica (predominantemente afetando o ventrículo esquerdo), disfunção diastólica e disfunção sistólica, o que pode culminar em insuficiência cardíaca. Tipicamente, se a doença cardíaca estiver presente ao diagnóstico, a mortalidade é de 100% dentro de 15 anos.[41,42,45]

Devido ao efeito estimulante do IGF-1 na carcinogênese, a acromegalia está associada a um risco aumentado de alguns tumores, especialmente dos cânceres de tireoide e colorretais.[42,46,47]

Hiperprolactinemia é encontrada em cerca de um terço dos casos de acromegalia, como consequência da compressão da haste hipofisária ou cossecreção de prolactina pelo tumor, mas, tipicamente, os níveis de prolactina são discretamente elevados (< 100 ng/mililitro (ml).[48]

## 2.6 Diagnóstico da acromegalia

Nos estágios iniciais da doença, os pacientes podem se apresentar assintomáticos ou com manifestações clínicas muito sutis. A progressão lenta dessas alterações pode passar despercebido pelo próprio paciente e seus familiares, de modo que o diagnóstico pode ser feito somente após quatro a dez anos do início da doença. Este atraso no diagnóstico pode estar associado a um aumento da morbidade e mortalidade.[49,50]

O exame mais importante para o diagnóstico e manejo da acromegalia são os níveis de IGF-1. Segundo o último consenso da 14ª Conferência de Acromegalia,

preenchem critérios para diagnóstico da doença pacientes com sintomatologia típica e com IGF-1 > 1,3x o limite superior da normalidade para a idade.[51] Em pacientes com elevações duvidosas, confirma-se o diagnóstico com o teste oral de tolerância à glicose, no qual administra-se 75 gramas (g) de glicose após o jejum, e verifica-se o nadir do GH 30, 60, 90 e 120 minutos, definindo-se os pontos de corte de acordo com o índice de massa corporal (IMC) (< 0,4 microgramas (μg)/litro (L) para um IMC < 25 quilogramas (kg)/metro quadrado ($m^2$), e < 0,2 microgramas (μg)/litro (L) para IMC ≥ 25 kg/$m^2$).[51]

Os níveis de IGF-1 também são utilizados para determinar a remissão da doença pós-tratamento cirúrgico ou a resposta ao tratamento medicamentoso, além de guiar as decisões terapêuticas. O IGF-1 12 semanas após a cirurgia reflete a atividade clínica da doença. Remissão bioquímica pós-operatória é definida como níveis de IGF-1 normais para a idade.[51]

Níveis de IGF-1 elevados com níveis normais de GH podem corresponder à situação conhecida como micromegalia, termo proposto por Dimaraki et al. em 2002 e utilizado para descrever estes pacientes que possuem características clínicas de acromegalia associadas a níveis elevados de IGF-1, mas com níveis de GH basal normais e, em muitos casos, um nadir de GH normal após a sobrecarga de glicose.[52] Níveis basais normais de GH são incomuns em pacientes com acromegalia, mas pacientes mais velhos, com microadenomas com baixos níveis de IGF-1 e de GH após o teste oral de tolerância à glicose normais podem ter uma doença semelhante e com um curso clínico semelhante a pacientes com níveis de GH basal elevados ao diagnóstico.[52] De outro modo, nos pacientes com níveis elevados de IGF-1 mas baixa suspeita clínica para acromegalia, deve-se manter um seguimento contínuo.[52]

Níveis normais de IGF-1 com GH elevado, na ausência de condições clínicas que reduzem o IGF-1 sérico (diabetes mellitus, doenças da tireoide, doenças renais, hepatopatias, anorexia nervosa, perda de peso > 5% nos últimos três meses, desnutrição, dentre outros) excluem acromegalia, mesmo na presença de um GH basal pós-TOTG > 0,4 μg/L.[53]

Novos biomarcadores podem ser considerados na avaliação do estado da acromegalia. A alfa-Klotho solúvel (sαKL) tem sido associada à ação do GH e foi

proposta como um biomarcador para avaliar a atividade da doença na acromegalia.[54]

## 2.7 Aspectos imaginológicos dos adenomas hipofisários produtores de GH na RM

Na RM, a hipófise anterior é isointensa em relação à substância cinzenta cerebral em todas as sequências do exame. Após a infusão de contraste, ela apresenta uma captação difusa em toda a sua extensão e também na haste hipofisária, demonstrando a sua natureza altamente vascular, bem como sua localização fora da barreira hematoencefálica. A maioria das doenças que acometem a glândula são hipointensas ou apresentam áreas onde não vai haver captação de contraste em relação ao restante do parênquima da glândula.[55]

A hipófise posterior é tipicamente hiperintensa nas sequências ponderadas em T1WI e T2WI em 52% e 63% dos casos, respectivamente. Esta característica parece estar relacionada à presença de lipídios intracelulares ou grânulos neurossecretores.[56]

Os adenomas produtores de GH no T1W1 são, com frequência, iguais ou levemente hipointensos em relação à substância cinzenta cerebral. No T2W1, a hipointensidade de sinal é característica dos adenomas densamente granulados.[57]

Os macroadenomas (lesões maiores que 1 cm) representam 77% dos adenomas produtores de GH, sendo o restante correspondente aos microadenomas (< 1 cm).[58]

Aproximadamente 30 a 60% dos adenomas produtores de GH apresentam invasão do seio cavernoso e 40 a 60% destes tumores apresentam extensão suprasselar.[59]

## 2.8 A correlação do padrão histopatológico dos adenomas hipofisários produtores de GH com as características imaginológicas na ressonância magnética nas sequências ponderadas em T2.

A intensidade de sinal nas sequências ponderadas em T2 na RM de encéfalo foi correlacionada com a resposta bioquímica aos ligantes dos SRL e subtipos histológicos desses tumores. Esta relação entre a intensidade de sinal no T2 e a resposta bioquímica aos ligantes de SRL foi inicialmente estudada por Puig-Domingo et al., em uma série de 62 pacientes com acromegalia que não foram curados com a cirurgia. Os autores evidenciaram que adenomas hipointensos no T2 tinham melhor resposta hormonal aos SRL, em comparação aos adenomas hiperintensos.[60]

A arquitetura celular em relação ao padrão de granulação nas análises histopatológica/imuno-histoquímica parece ser a responsável pelas diferentes intensidades de sinal nas sequências ponderadas em T2 na ressonância.[61] Estudos indicam que os adenomas hipointensos tendem a apresentar um padrão densamente granular na análise histopatológica, enquanto os adenomas hiper ou isointensos tendem a ser esparsamente granulares.[21]

## 2.9 A resposta terapêutica aos análogos de SRF de acordo com a intensidade de sinal nas sequências ponderadas em T2 na RM

Recentemente, múltiplos novos fatores genéticos foram identificados e podem predizer o grau de dificuldade no manejo da doença. Esses novos fatores, juntamente com análises histopatológicas, como o padrão de granulação, Ki-67, mutações gsp, mutações no AIP e alterações genéticas, como o acrogigantismo ligado ao X (X-LAG) podem ajudar a determinar a expectativa de resposta aos SRL no pós-operatório.[62-64] No entanto, em grupos específicos de pacientes, predizer a resposta ao tratamento primário (pré-operatório) com SRL através de exames não invasivos pode ser interessante, motivo que levou ao recente interesse nas características da lesão na RM no momento do diagnóstico.

Alguns estudos mostraram que os adenomas hipointensos na sequência T2 da RM correspondem àqueles com padrão histológico densamente granular, e estes apresentam melhor resposta hormonal aos SRL, com uma redução média nas dosagens aleatórias de GH e IGF-1 de 88% e 59%, respectivamente. Adicionalmente, estes tumores também apresentam uma maior redução no seu tamanho, cerca de 38%, enquanto adenomas isointensos e hiperintensos apresentam uma redução média do tamanho menor que 10%.[19,21,65]

Em pacientes com acromegalia, não há dados conclusivos sobre as taxas de remissão após a cirurgia transesfenoidal nos adenomas hipointensos em T2. Especula-se que as taxas de remissão após a cirurgia nestes adenomas tende a ser maior, uma vez que estes tumores costumam ser menores e menos invasivos.

## 2.10 Fatores preditores de resposta hormonal ao tratamento cirúrgico

Múltiplos estudos foram realizados, com o objetivo de identificar quais os fatores prognósticos relacionados a melhores taxas de remissão bioquímica nos adenomas hipofisários produtores de GH submetidos ao tratamento cirúrgico.

Pacientes jovens parecem ter menores taxas de remissão, em comparação com pacientes de idades mais avançadas.[40]

Alguns estudos identificaram que mulheres tendem a se apresentar com tumores de maiores dimensões e com invasão do seio cavernoso mais frequente, o que pode impactar de forma negativa nos resultados cirúrgicos.[66-68] Estudos de longo prazo com grande número de pacientes jovens são necessários para esclarecer o impacto da idade e do sexo nos resultados pós-operatórios. Enquanto isso, pacientes jovens com acromegalia merecem maior atenção durante o acompanhamento.

Com o uso rotineiro da RM na prática clínica e sua utilização na propedêutica das doenças hipofisárias, a invasão do seio cavernoso surgiu como um fator preditor negativo de remissão bioquímica na acromegalia.[59]

O diâmetro do tumor também foi proposto como fator impactante em pacientes tratados cirurgicamente. A taxa de remissão em pacientes com microadenomas é em torno de 78%, enquanto que, para macroadenomas, gira em torno de 53% .[69]

A expressão do marcador de proliferação Ki-67, que é avaliado por meio de imuno-histoquímica com o anticorpo MIB-1, foi avaliada em um estudo que evidenciou que a taxa de proliferação Ki-67 foi maior em tumores que necessitaram de reoperação e radioterapia adjuvante.[70]

Um grande número de estudos evidenciou que valores de GH pré-operatórios elevados impactam negativamente na remissão bioquímica pós-operatória. Já a mensuração do GH com algumas horas de pós-operatório até sete dias, com pontos

de corte de 0,9 – 5,0 ng/ml, também foram preditores de remissão, com uma sensibilidade em torno de 65-97% e especificidade de 77-93% .[71-75]

Recentemente, a inteligência artificial vem sendo utilizada em modelos de predição de resposta ao tratamento medicamentoso. Um estudo publicado em 2021 incluiu 153 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico da acromegalia e analisou dados clínicos, laboratoriais e histopatológicos destes indivíduos, incluindo idade, sexo, níveis de GH e IGF-1 antes do tratamento, características histopatológicas dos adenomas (como granulação e expressão dos SRL subtipos 2 e 5), utilizando técnicas de *machine learning* com biomarcadores, para aumentar a acurácia de modelos de predição de resposta ao tratamento com os SRL, apresentando como vantagem a possibilidade de estimar em um percentual a probabilidade de controle da doença.[76]

# 3 OBJETIVOS

## 3.1 Objetivo primário

O presente trabalho teve o objetivo de estudar os pacientes portadores de tumores hipofisários produtores de GH dividindo-os em grupos segundo a intensidade do sinal na sequência ponderada em T2 da RM, analisando-os em diversos aspectos clínicos e cirúrgicos.

## 3.2 Objetivos secundários

Os objetivos específicos foram comparar os três grupos de pacientes portadores de tumores – hipointensos, isointensos e hiperintensos – e avaliar:

a) Aspectos clínicos, tais como idade, sexo, tempo e tipo de sintomas, níveis de GH e IGF-1 pré-operatórios;
b) Tamanho e invasão do seio cavernoso;
c) Controle bioquímico pós-operatório, seja nos grupos separadamente, seja em toda a casuística;
d) Determinar fatores prognósticos de controle bioquímico pós-operatório, tais como: tamanho da lesão tumoral, invasão do seio cavernoso, tipo de sinal na sequência ponderada em T2 na RM, níveis séricos de GH e IGF-1 pré-operatórios.

# 4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), sob o número 53306721.9.0000.5149.

De maneira retrospectiva e a partir de um banco de dados de pacientes operados de adenomas hipofisários, foram revistos os prontuários dos pacientes com tumores produtores de GH e que foram submetidos à cirurgia no Hospital das Clínicas (HC) da UFMG entre 2005 e 2023.

## 4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no trabalho os pacientes com adenomas hipofisários funcionantes, produtores de GH, que foram submetidos à ressecção primária endoscópica transesfenoidal, pelo mesmo neurocirurgião, no HC/UFMG no período de 2005 a 2023.

## 4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes:

a) que foram submetidos à cirurgia transesfenoidal, mas o diagnóstico anatomopatológico não foi adenoma produtor de GH;
b) que não possuíam os critérios laboratoriais para o diagnóstico de acromegalia;
c) cujos dados dos prontuários, exames de imagem e/ou laboratoriais necessários não puderam ser recuperados;

## 4.3 Técnica cirúrgica

As cirurgias foram realizadas de maneira conjunta pelas equipes de neurocirurgia e otorrinolaringologia. Todos os pacientes foram operados pelo mesmo neurocirurgião, o que reduz possíveis interferências da técnica e treinamento individuais. Em linhas gerais, as cirurgias foram realizadas sob anestesia geral, administração de hidrocortisona 100 miligramas (mg) intravenosa,

independentemente de haver ou não insuficiência suprarrenal. Antibiótico profilático (ceftriaxona e clindamicina) foi iniciado na indução anestésica e mantido por 24 horas.

O primeiro passo da abordagem endonasal consistia na introdução de um endoscópio rígido de 0º, 4 mm de diâmetro e 18 cm de comprimento, seguido pelas luxações laterais dos cornetos inferior e médio bilateralmente. Nos casos com maior chance de fístula liquórica intraoperatória, em tumores com grande expansão suprasselar, especialmente quando sua altura era superior a 2,5 cm, um retalho nasosseptal pediculado era confeccionado e rodado em direção à nasofaringe, para uso na reconstrução da base do crânio ao final do procedimento. O septo nasal posterior era parcialmente removido e, em seguida, era realizada abertura da parede anterior do seio esfenoidal com pinça Kerrison e cinzel e remoção das septações.

A seguir, o assoalho da sela túrcica era aberto, utilizando motor e broca diamantada. Após abertura da dura-máter em U, o tumor era explorado e ressecado utilizando curetas em anel, pinça Takahashi e aspirador. A neoplasia normalmente tinha uma consistência mais friável, ao contrário do tecido glandular normal que, por ser mais firme, não era facilmente removido pela cureta. A ressecção tumoral era iniciada por descompressão interna. Em seguida, a remoção era continuada no sentido posterior e, subsequentemente, nas laterais, de inferior para superior. Porções mais centrais e anteriores eram deixadas para o final, a fim de evitar a descida prematura do diafragma e o consequente isolamento de segmentos tumorais. Ao término da ressecção, um endoscópio de 30º era utilizado para detectar e remover porções residuais dos tumores. Nos casos de invasão do(s) seio(s) cavernoso(s), a tentativa de ressecção ficava restrita aos compartimentos medial e/ou inferior, mesmo se houvesse extensão lateral à carótida.

## 4.4 Seguimento ambulatorial

Os pacientes foram seguidos nos ambulatórios de neurocirurgia e neuroendocrinologia do complexo hospitalar do HC/UFMG. O acompanhamento pós-operatório habitual consistia em consultas de 15, 45 e 90 dias após a cirurgia, seguidas por reavaliações a cada seis meses. No entanto, eventuais problemas

socioeconômicos fizeram com que alguns pacientes não conseguissem retornar em alguns períodos previstos.

No retorno de 90 dias, era feita revisão dos eixos hormonais hipofisários. Novas dosagens e suas frequências eram realizadas segundo esta primeira avaliação. Dosagens de IGF-1 eram realizadas com três e seis meses após a cirurgia, no sentido de determinar se a remissão bioquímica havia sido atingida. Um valor de IGF-1 normal para sexo e idade, segundo valores de referência do laboratório, foi determinado como remissão bioquímica. Se houvesse a remissão, novas dosagens eram feitas a cada ano. Se não houvesse remissão, a equipe de neuroendocrinologia iniciava o tratamento medicamentoso. Este poderia ser com cabergolina, se o IGF-1 estivesse muito pouco elevado, e/ou por uso de SRL. Neste grupo de pacientes, novas dosagens de IGF-1 eram feitas mais frequentemente (a cada três ou quatro meses), até que o valor hormonal chegasse dentro do critério de controle.

A dose de cabergolina podia chegar a 3,5 mg por semana e a do SRL a 40 mg por mês. Pasireotida foi usado no caso de falência dos tratamentos prévios, assim como a radioterapia.

Ao final de todo o levantamento do prontuário e com os dados da última avaliação no seguimento, os pacientes foram classificados como: 1) em remissão apenas com a cirurgia; 2) em remissão com o tratamento complementar (medicamentoso ou radioterápico); ou 3) sem controle bioquímico.

O primeiro exame de RM da sela túrcica de controle pós-operatório era programado para três a seis meses após o procedimento cirúrgico. No caso de controle bioquímico e imagem sem evidências de resíduos, novo exame seria solicitado, apenas se houvesse elevação do IGF-1 a longo prazo. No caso de pacientes sob tratamento complementar, novas imagens eram feitas em intervalos variados, em torno de um a dois anos, entre elas.

Os pacientes também foram acompanhados pelos membros da equipe de otorrinolaringologia até a cicatrização dos tecidos do acesso cirúrgico (um a três meses). Avaliações oftalmológicas foram feitas segundo a presença de deficiências pré ou pós-operatórias.

## 4.5 Coleta dos dados

O presente estudo foi retrospectivo, onde os dados clínicos dos pacientes foram coletados dos prontuários, bem como os exames de imagem e laboratoriais (perfil hormonal, análise anatomopatológica e imuno-histoquímica) e outros exames importantes, tais como campimetrias visuais, por exemplo.

Dados referentes a sexo e idade dos pacientes, tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença, tamanho do tumor, invasão do seio cavernoso, grau de compressão do quiasma óptico, GH e IGF-1 pré-operatórios, controle hormonal somente com o tratamento cirúrgico, necessidade de tratamento adjuvante pós-operatório ou reoperação, complicações clínicas e cirúrgicas, grau de ressecção, melhora dos sintomas sistêmicos e comorbidades foram coletados dos prontuários.

### 4.5.1 Características radiológicas

Os tumores foram classificados em três grupos, de acordo com a intensidade de sinal na RM da sela pré-operatória: hipointensos, hiperintensos e isointensos. Esta classificação foi feita baseada em método de análise qualitativa visual, realizada pelo cirurgião, ao comparar a intensidade de sinal na sequência ponderada em T2 da RM na área de interesse com a substância cinzenta do cérebro, de modo que adenomas com intensidade de sinal menor que a substância cinzenta cerebral foram classificados como hipointensos. Adenomas com intensidade de sinal semelhante à substância cinzenta do cérebro foram classificados como isointensos. Adenomas com intensidade de sinal maior que a substância cinzenta do cérebro foram classificados como hiperintensos.

Além de classificá-los segundo a intensidade de sinal no T2, tamanho, presença de invasão do seio cavernoso e contato com o quiasma óptico também foram avaliados. Todas essas variáveis foram determinadas de maneira retrospectiva pelo cirurgião que operou os doentes. Quanto ao tamanho, as lesões foram classificadas em intrasselar, suprasselar sem tocar o quiasma, tocando e/ou deslocando o quiasma.

A invasão do seio cavernoso foi avaliada qualitativamente em “presença de invasão do seio cavernoso” e “ausência de invasão do seio cavernoso”, com base na descrição cirúrgica, imagem ou impressão intraoperatória.

### 4.5.2 Características clínicas

Após serem alocados em um desses três grupos, foram avaliados: tempo de sintomas (média, mediana, máximo e mínimo), as características intrínsecas dos pacientes no pré-operatório e no último retorno: idade, sexo, comorbidades e sintomas clínicos descritos na literatura como causados ou agravados pela acromegalia.

O crescimento das extremidades foi determinado e avaliado através da inspeção fenotípica na primeira consulta e no último retorno. Os diagnósticos de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemia foram considerados naqueles pacientes que já faziam o uso de medicações anti-hipertensivas, hipoglicemiantes orais ou insulina, ou hipolipemiantes/estatinas no pré-operatório. A redução, suspensão ou troca das medicações no último controle clínico pós-operatório foram registradas. A presença de cefaleia, sudorese excessiva, artralgia, ronco e apneia foi determinada através da anamnese e avaliada novamente no último retorno pós-operatório, de modo a determinar se houve redução na frequência ou intensidade dos sintomas de acordo com a percepção do paciente.

Alterações visuais campimétricas foram registradas, considerando os resultados de campimetrias manuais ou computadorizadas na primeira consulta e o último exame disponível no último retorno pós-operatório. Na eventual falta destes, considerou-se o exame campimétrico de confrontação.

Os diagnósticos de deficiência de AVP (AVP-D) e outras deficiências hormonais hipofisárias (TSH, FSH/LH, ACTH) foram feitos a partir dos registros de reposição hormonal nos prontuários e da persistência ou não do uso destes no último retorno do paciente.

Foram considerados pacientes com AVP-D aqueles que receberam alta hospitalar em uso de Desmopressina (DDAVP). Se no último retorno o paciente tivesse o uso da medicação suspenso, a AVP-D foi classificada como temporária. Se a medicação estava mantida, o quadro foi considerado como definitivo. A deficiência

dos demais hormônios hipofisários também foi determinada naqueles pacientes que faziam uso de reposição hormonal no último retorno ambulatorial.

A incidência de complicações clínicas e cirúrgicas foi avaliada em toda a casuística e em cada um dos três grupos: fístula liquórica, deficiências hormonais hipofisárias novas, sangramento de origem no seio cavernoso, sangramento de origem arterial, meningite, paralisia do oculomotor e óbito.

## 4.6 Metodologia estatística

Os dados foram coletados de prontuários e anotados em uma planilha Excel (Microsoft, Washington, EUA). Foram utilizados os testes de ANOVA (*analysis of variance*) e o teste de qui-quadrado para análise dos dados, aplicando o nível de significância de 5%.

## 5 RESULTADOS

Os prontuários de 42 pacientes com adenomas produtores de GH foram analisados. Os pacientes foram alocados em três grupos, de acordo com o aspecto radiológico na sequência T2 da RM: tumores hipointensos (11 pacientes), isointensos (22 pacientes) e hiperintensos (nove pacientes).

A média de idade ao diagnóstico dos pacientes com adenomas produtores de GH, de maneira geral, foi de 47 anos. Ao analisar os subgrupos, nos tumores hipointensos, a média de idade foi de 49 anos, para os isointensos, 47 anos, e 44 anos nos hiperintensos, não tendo sido demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 1).

**Tabela 1 – Idade ao diagnóstico**

| | *Média* | *Mediana* | *Desvio padrão* | *CV* | *Min* | *Máx* | *IC* | *P-valor* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hipointensos (N=11) | 49 | 50 | 10,5 | 22% | 30 | 68 | 6,24 | |
| Isointensos (N=21) | 47,4 | 46 | 12,6 | 27% | 28 | 68 | 5,40 | 0,609 |
| Hiperintensos (N=9) | 43,5 | 41 | 14 | 32% | 15 | 64 | 9,20 | |

Os tumores hipointensos foram detectados mais tardiamente, com média de 83 meses de sintomas. Já os adenomas isointensos tiveram o tempo médio de sintomas de 60 meses, e os hiperintensos, 49 meses. Entretanto, a análise estatística não mostrou diferença significativa entre os três grupos (Tabela 2).

**Tabela 2 – Tempo de sintomas ao diagnóstico**

| | *Média* | *Mediana* | *Desvio padrão* | *CV* | *Min* | *Máx* | *IC* | *P-valor* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hipointensos (N=11) | 82,9 | 48 | 80 | 97% | 12 | 240 | 47,3 | |
| Isointensos (N=22) | 59,5 | 60 | 46,4 | 78% | 0 | 168 | 19,3 | 0,377 |
| Hiperintensos (N=9) | 49,3 | 36 | 41,3 | 84% | 0 | 120 | 27,0 | |

O seguimento dos pacientes foi semelhante nos três grupos e variou em média de 51 a 63 meses (Tabela 3).

**Tabela 3 – Tempo de seguimento**

| | *Média* | *Mediana* | *Desvio padrão* | *CV* | *Min* | *Máx* | *IC* | *P-valor* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hipointensos (N=11) | 62,5 | 54 | 61,1 | 98% | 6 | 180 | 36,1 | 0,856 |
| Isointensos (N=22) | 52,9 | 35 | 51,4 | 97% | 0 | 180 | 21,4 | |
| Hiperintensos (N=8) | 51,5 | 50 | 28,7 | 56% | 12 | 96 | 19,9 | |

Nos tumores hipointensos houve predomínio do sexo masculino (63,6%) ao passo que nos demais o predomínio foi do feminino. Mas esta diferença não foi significativa do ponto de vista estatístico (p=0,335) (Tabela 4).

**Tabela 4 – Distribuição quanto ao sexo entre os três grupos de tumores, segundo o sinal na sequência de T2 da RM**

| | *Hipointenso* | | *Isointenso* | | *Hiperintenso* | | *Total* | *P-valor* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | % | |
| Masculino (N=19) | 7 | 63,6% | 9 | 40,9% | 3 | 33,3% | 45,2% | 0,335 |
| Feminino (N=23) | 4 | 36,4% | 13 | 59,1% | 6 | 66,7% | 54,8% | |

Com relação à sintomatologia e comorbidades, os mais prevalentes nos três grupos foram o crescimento acral (de extremidades), marco sintomático da acromegalia, a hipertensão arterial sistêmica, ronco/apneia, artralgia, seguidos pelo diabetes mellitus e cefaleia.

Os sintomas acromegálicos, a cefaleia, ronco/apneia e artralgia apresentaram melhora na imensa maioria dos pacientes, independentemente do grupo (Tabela 5).

Cinquenta por cento dos pacientes estavam hipertensos no momento do diagnóstico, sendo a incidência igual nos três grupos. Após o tratamento, houve melhora em um terço deles. Novamente, a porcentagem de melhora não apresentou diferença estatística entre os três grupos (Tabela 5).

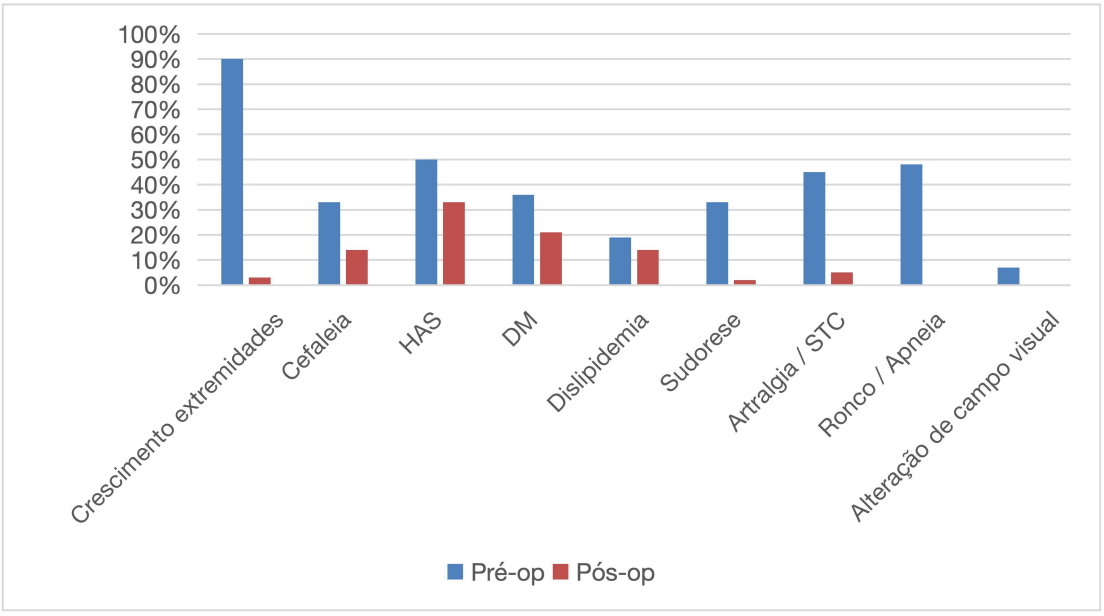
Diabetes mellitus esteve presente em 36% dos pacientes, com melhora após o tratamento em 40% destes. A presença do distúrbio glicêmico e sua melhora não foram diferentes entre os três grupos de tumores (Tabela 5).

**Tabela 5 – Comparação dos sintomas antes e após os tratamentos na amostra como um todo e segundo a divisão de grupos, de acordo com a imagem no T2 da RM**

| | | *Hipointenso* | | *Isointenso* | | *Hiperintenso* | | *Total* | | *P-valor* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| *Sintomatologia* | Crescimento de extremidades | 10 | 90,9% | 19 | 86,4% | 9 | 100% | 38 | 90,5% | 0,501 |
| | Cefaleia | 5 | 45,5% | 6 | 27,3% | 3 | 33,3% | 14 | 33,3% | 0,580 |
| | HAS | 6 | 54,5% | 10 | 45,5% | 5 | 55,6% | 21 | 50,0% | 0,825 |
| | DM | 5 | 45,5% | 6 | 27,3% | 4 | 44,4% | 15 | 35,7% | 0,488 |
| | Dislipidemia | 2 | 18,2% | 4 | 18,2% | 2 | 22,2% | 8 | 19,0% | 0,963 |
| | Sudorese excessiva | 3 | 27,3% | 9 | 40,9% | 2 | 22,2% | 14 | 33,3% | 0,535 |
| | Artralgia / STC | 3 | 27,3% | 10 | 45,5% | 6 | 66,7% | 19 | 45,2% | 0,212 |
| | Ronco / Apneia | 6 | 54,5% | 12 | 54,5% | 2 | 22,2% | 20 | 47,6% | 0,227 |
| | Alteração de campo visual | 0 | 0,0% | 2 | 9,1% | 1 | 11,1% | 3 | 7,1% | 0,553 |
| *Sintomatologia (melhoraram)* | Crescimento de extremidades | 10 | 100% | 18 | 94,7% | 9 | 100% | 37 | 97,4% | 0,598 |
| | Cefaleia | 4 | 80,0% | 5 | 83,3% | 3 | 100% | 12 | 85,7% | 0,719 |
| | HAS | 2 | 33,3% | 2 | 20,0% | 3 | 60,0% | 7 | 33,3% | 0,301 |
| | DM | 3 | 60,0% | 1 | 16,7% | 2 | 50,0% | 6 | 40,0% | 0,307 |
| | Dislipidemia | 1 | 50,0% | 1 | 25,0% | 0 | 0,0% | 2 | 25,0% | 0,513 |
| | Sudorese excessiva | 2 | 66,7% | 9 | 100% | 2 | 100% | 13 | 92,9% | 0,139 |
| | Artralgia / STC | 3 | 100% | 9 | 90,0% | 5 | 83,3% | 17 | 89,5% | 0,742 |
| | Ronco / Apneia | 6 | 100% | 12 | 100% | 2 | 100% | 20 | 100% | 1,000 |
| | Alteração de campo visual | 0 | - | 2 | 100% | 1 | 100% | 3 | 100% | 1,000 |

Legenda: HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica); DM *(Diabetes mellitus)*; STC (Síndrome do Túnel do Carpo).

**Gráfico 1 – Comparação dos sintomas no pré e pós-operatório**



Ao avaliar todos os adenomas produtores de GH da casuística, foi evidenciado que a maioria correspondeu a tumores intrasselares (71%). Quando avaliados os grupos separadamente, foi observado que, nos tumores hipointensos, 100% foram classificados como intrasselares. Embora as lesões isointensas (54%) e hiperintensas (78%) também fossem, em sua maioria, intrasselares, a diferença entre o primeiro grupo e os demais foi significativa do ponto de vista estatístico (p=0,043) (Tabela 6 e Gráfico 2). Ao se comparar os grupos quanto ao maior diâmetro do tumor e classificá-los como micro ou macroadenomas, observou-se diferença significativa entre os grupos, sendo que 72,7% dos hipointensos tinham menos que 1 cm, ao passo que 81% e 66,6% dos isointensos e hiperintensos, respectivamente, eram macroadenomas (p=0,011) (Tabela 7 e Gráfico 3).

**Tabela 6 – Comparação da extensão dos tumores entre os três grupos**

| | **Hipointenso** | | **Isointenso** | | **Hiperintenso** | | **Total** | | **P-valor** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| Intrasselar | 11 | 100% | 12 | 54,5% | 7 | 77,8% | 30 | 71,4% | 0,043 |
| Suprasselar até o quiasma | 0 | 0% | 4 | 18,2% | 2 | 22,2% | 6 | 14,3% | |
| Suprasselar deslocando o quiasma | 0 | 0% | 6 | 27,3% | 0 | 0% | 6 | 14,3% | |

**Tabela 7 – Comparação dos tamanhos dos tumores entre os três grupos, segundo a imagem no T2 da RM**

| | **Hipointenso** | | **Isointenso** | | **Hiperintenso** | | **Total** | | **P-valor** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| Microadenomas | 8 | 72,7% | 4 | 19% | 3 | 33,3% | **15** | **36**% | 0,011 |
| Macroadenomas | 3 | 27,3% | 17 | 81% | 6 | 66,6% | 26 | 63,4% | |

**Gráfico 2 – Comparação segundo a extensão suprasselar e a intensidade de sinal no T2 entre os três tipos de tumores**

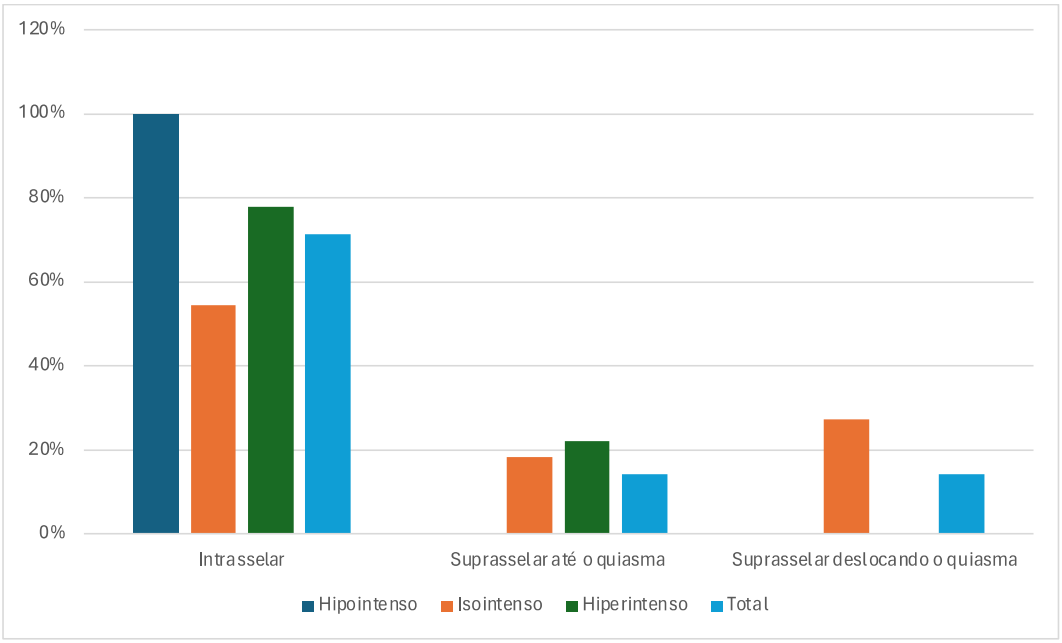
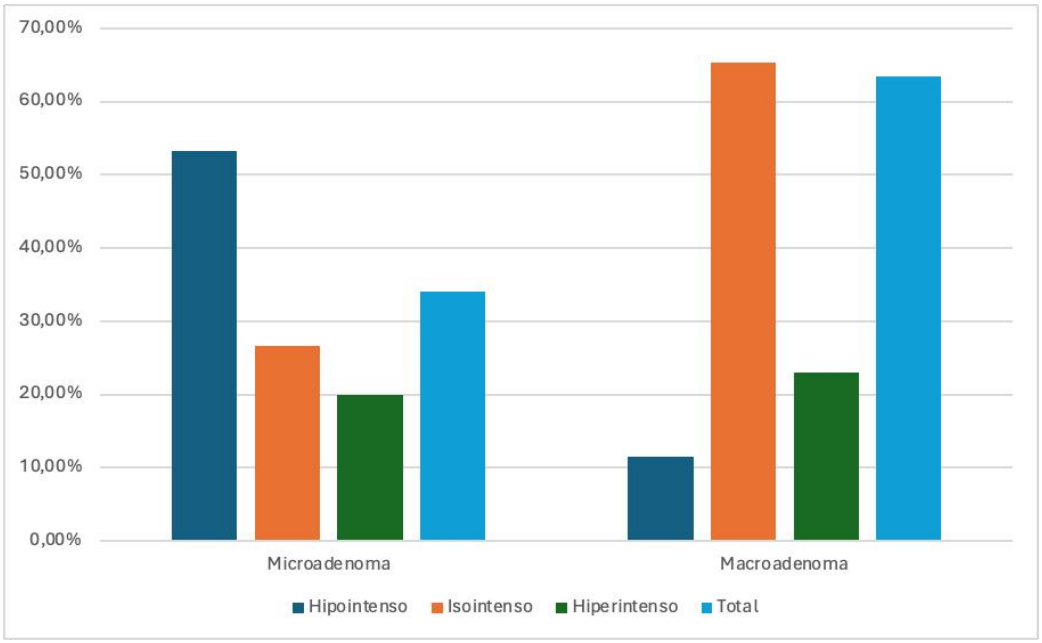



**Gráfico 3 – Comparação segundo a classificação em micro e macroadenoma entre os três tipos de tumores segundo o sinal no T2 da RM**

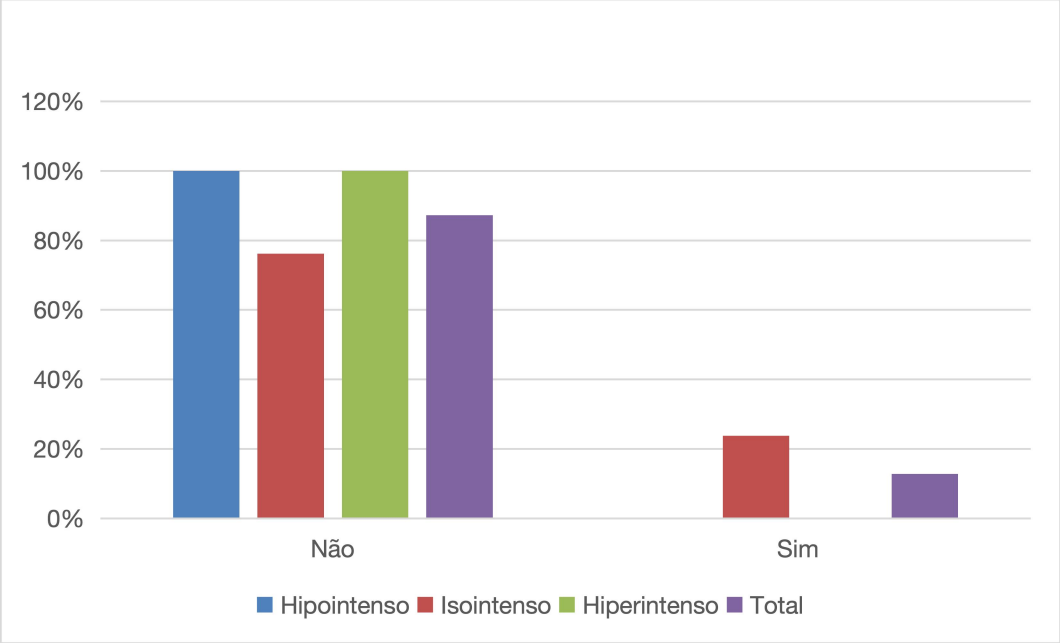



Cerca de 87% dos tumores produtores de GH não apresentaram invasão do seio cavernoso, enquanto 13% invadiram esta estrutura. Nenhum tumor hipointenso ou hiperintenso apresentou invasão; nos isointensos, a invasão desta estrutura foi mais frequente, ocorrendo em cerca de 23,8% dos pacientes (Tabela 8 e Gráfico 4).

**Tabela 8 – Comparação da presença de invasão do seio cavernoso entre os três grupos**

| | Hipointenso | | Isointenso | | Hiperintenso | | Total | | P-valor |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| Não | 11 | 100% | 16 | 76,2% | 7 | 100% | 34 | 87,2% | 0,086 |
| Sim | 0 | 0% | 5 | 23,8% | 0 | 0% | 5 | 12,8% | |

**Gráfico 4 – Comparação do grau de invasão do seio cavernoso entre os três tipos de tumores segundo o sinal no T2**




Quanto ao controle hormonal, 54% dos pacientes apresentaram controle hormonal somente com a cirurgia, 15% com a cirurgia associada à terapia complementar (medicamentosa ou radioterapia) e 32% não obtiveram controle. (Tabela 9).

No grupo dos tumores hipointensos, 73% dos pacientes apresentaram controle hormonal somente com a cirurgia, 9% ao se associar terapia adjuvante e 18% não obtiveram controle na última consulta (Tabela 9).

No caso dos isointensos, 48% dos pacientes conseguiram controle somente com o tratamento cirúrgico, 19% tiveram remissão com a terapia complementar e 33% não alcançaram a remissão endocrinológica (Tabela 9).

O grupo dos hiperintensos foi o que apresentou as menores taxas de controle com o tratamento cirúrgico (44%). Onze por cento conseguiram controle com terapia adjuvante e 44% permaneceram sem controle em seu último retorno ambulatorial.

No entanto, não foi possível alcançar diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 9 e Gráfico 5).

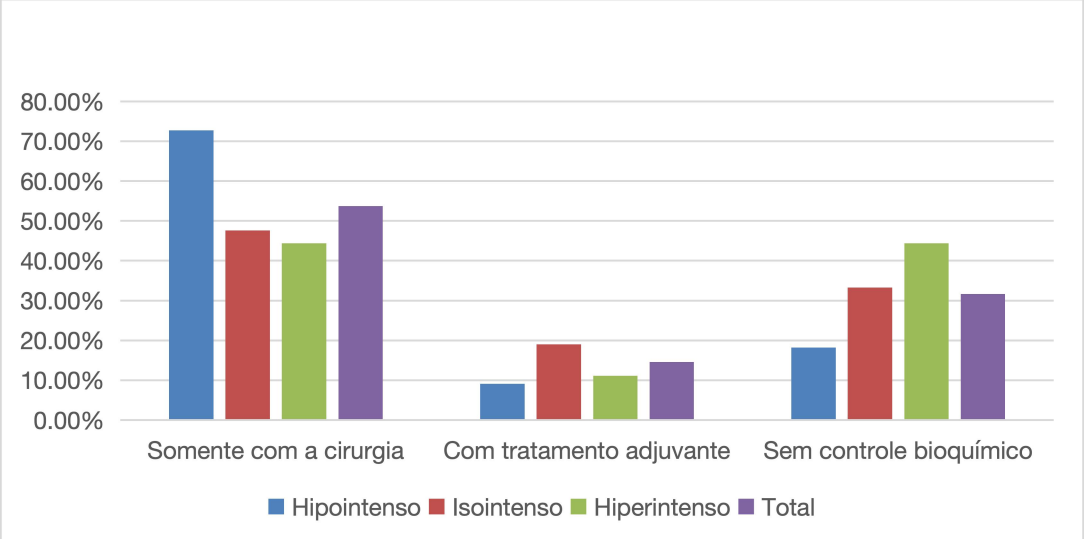
Em relação à extensão tumoral, 60% dos tumores intrasselares foram controlados somente com o tratamento cirúrgico. Dos tumores com extensão suprasselar, aqueles que tinham extensão até o quiasma, 50% apresentaram controle somente com a cirurgia, enquanto que, dos que deslocavam o quiasma, apenas 28% foram controlados somente com o tratamento cirúrgico (p=0,033).

Foi observado que, ao analisar o diâmetro tumoral e classificar em microadenomas e macroadenomas, os microadenomas apresentaram taxas de controle hormonal maiores (80%), enquanto os macroadenomas apresentaram taxas de controle hormonal de 38% somente com o tratamento cirúrgico (p=0,023). Tumores que invadiram o seio cavernoso tiveram taxas de controle hormonal menores com o tratamento cirúrgico (apenas 10%), ao passo que aqueles que não invadiram essa estrutura apresentaram taxas de controle hormonal em torno de 90%.

**Tabela 9 – Controle Hormonal**

| | Hipointenso | | Isointenso | | Hiperintenso | | Total | | P-valor |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| Somente com a cirurgia | 8 | 72,7% | 10 | 47,6% | 4 | 44,4% | 22 | 53,7% | 0,604 |
| Com tratamento adjuvante | 1 | 9,1% | 4 | 19% | 1 | 11,1% | 6 | 14,6% | |
| Sem controle bioquímico | 2 | 18,2% | 7 | 33,3% | 4 | 44,4% | 13 | 31,7% | |

**Gráfico 5 – Comparação das taxas de controle hormonal entre os três grupos**



A tabela 10 mostra as taxas de GH antes do tratamento cirúrgico dos adenomas para os três grupos. Apesar de ter ocorrido perda destes dados de alguns pacientes, os tumores isointensos apresentaram média e mediana no pré-operatório maiores que os demais, enquanto os hipointensos apresentaram os menores valores (p=0,371).

Com relação ao IGF-1, no pré-operatório, a média foi maior nos tumores hiperintensos, já a mediana foi maior no grupo dos tumores isointensos (Tabela 11).

**Tabela 10 – Análise comparativa do GH pré-operatório entre os três grupos, segundo o aspecto no T2 da RM**

| | ***Média*** | ***Mediana*** | ***Desvio padrão*** | ***N*** | ***P-valor*** |
|---|---|---|---|---|---|
| Hipointenso | 8,22 | 5,39 | 9,64 | 4 | 0,371 |
| Isointenso | 23,9 | 17,5 | 23,6 | 11 | |
| Hiperintenso | 13,2 | 7,76 | 14,6 | 4 | |
| Total | 18,3 | 8,18 | 20,2 | 19 | |

**Tabela 11 – Análise comparativa do IGF-1 pré-operatório entre os três grupos, segundo o aspecto no T2 da RM**

| | ***Média*** | ***Mediana*** | ***Desvio padrão*** | ***N*** | ***P-valor*** |
|---|---|---|---|---|---|
| Hipointenso | 897 | 817 | 477 | 10 | 0,890 |
| Isointenso | 965 | 992 | 283 | 21 | |
| Hiperintenso | 966 | 950 | 474 | 8 | |
| Total | 947 | 934 | 371 | 39 | |

**Tabela 12 – Relação do controle hormonal com o tamanho do tumor**

| | | **Somente com a cirurgia** | | **Com tratamento adjuvante** | | **Sem controle bioquímico** | | **Total** | | **P-valor** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| ***Tamanho do tumor*** | Intrasselar | 18 | 60% | 2 | 6,6% | 10 | 33,3% | 30 | 73,2% | 0,033 |
| | Suprasselar até o quiasma | 2 | 50% | 0 | 0% | 2 | 50% | 4 | 9,8% | |
| | Suprasselar deslocando o quiasma | 2 | 28,5% | 4 | 57,1% | 1 | 14,2% | 7 | 17,1% | |
| | Microadenoma | 12 | 80% | 0 | 0% | 3 | 20% | 15 | 36,5% | 0,023 |
| | Macroadenoma | 10 | 38,4% | 10 | 38,4% | 6 | 23% | 26 | 63,4% | |

**Tabela 13 – Relação do *controle hormonal* com os níveis de GH pré-operatório**

| | ***Média*** | ***Mediana*** | ***Desvio Padrão*** | ***N*** | ***P-valor*** |
|---|---|---|---|---|---|
| Somente com a cirurgia | 8,8 | 5,1 | 12,9 | 8 | |
| Com tratamento adjuvante | 30,4 | 30,4 | 7,1 | 2 | 0,250 |
| Sem controle bioquímico | 19,8 | 12,8 | 22,1 | 8 | |

**Tabela 14 – Relação do *controle hormonal* com os níveis de IGF-1 pré-operatório**

| | ***Média*** | ***Mediana*** | ***Desvio Padrão*** | ***N*** | ***P-valor*** |
|---|---|---|---|---|---|
| Somente com a cirurgia | 855 | 992 | 366 | 19 | |
| Com tratamento adjuvante | 913 | 859 | 413 | 6 | 0,215 |
| Sem controle bioquímico | 1092 | 934 | 358 | 13 | |

Ao compararmos os valores de GH e IGF-1 pré-operatórios em todo o grupo, foi observado que há uma tendência de níveis mais elevados naqueles tumores que necessitaram de tratamento adjuvante ou que não atingiram o controle bioquímico.

# 6 DISCUSSãO

O tratamento dos adenomas produtores de GH é multidisciplinar, de modo que, para que os melhores resultados sejam alcançados, é necessária uma equipe de endocrinologia, radiologia e neurocirurgia com experiência no tratamento desta doença. Para o tratamento medicamentoso, encontram-se disponíveis na literatura marcadores envolvidos no prognóstico/chance de resposta hormonal. Com relação ao tratamento cirúrgico, novos marcadores prognósticos precisam ser identificados e testados.

O objetivo deste trabalho foi identificar se os adenomas produtores de GH que se apresentam como tumores hipointensos na sequência T2 da RM apresentam um comportamento diferente dos demais, principalmente em relação às taxas de controle hormonal com a cirurgia, quando comparados com os adenomas isointensos e hiperintensos.

Ao analisar a média de idade, nota-se que os pacientes com tumores hipointensos apresentam uma média de idade ao diagnóstico maior em relação aos tumores isointensos e hiperintensos. No estudo realizado por Akkaya et al.,[82] foi encontrada uma média de idade mais baixa ao diagnóstico do que no presente estudo, sendo 25,3 anos para os tumores hipointensos, 26 anos para os isointensos e 24,3 para os hiperintensos.[83] Assim como em nosso trabalho, os tumores hiperintensos foram diagnosticados em idades mais jovens que os isointensos e hipointensos, apesar de não ter sido demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Com relação ao tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, embora sem diferença estatística, verificou-se que os tumores hipointensos demoraram mais para serem diagnosticados em comparação com os isointensos e hiperintensos, o que pode levar ao questionamento se estes tumores apresentam uma sintomatologia mais indolente e progressão mais lenta, fazendo com que o paciente demore mais a procurar atendimento médico.

Considerando os três grupos, quando analisados qualitativamente os sintomas mais prevalentes, crescimento de extremidades, hipertensão arterial sistêmica, ronco/apneia, artralgia, diabetes mellitus e cefaleia figuraram entre os principais. Não houve grandes diferenças estatisticamente significativas com relação

à apresentação clínica entre os três grupos, nem com relação à melhora destes sintomas após o tratamento cirúrgico.

Os resultados do presente trabalho mostraram que as lesões hipointensas foram, em sua totalidade, intrasselares e, portanto, menos invasivas. No entanto, ao contrário do esperado, os tumores isointensos foram mais invasivos que os hiperintensos e se apresentaram com lesões de maiores dimensões. Todos os tumores que se apresentaram com invasão do seio cavernoso na casuística estudada eram isointensos.

Em contrapartida, pode-se pensar que, pelos tumores isointensos terem sido maiores e mais invasivos, apresentariam menores taxas de cura/controle hormonal com a cirurgia e, no entanto, isso não foi demonstrado no estudo. Foi observado que os tumores que apresentaram as piores taxas de controle hormonal com a cirurgia foram os hiperintensos, o que poderia indicar que as taxas de controle hormonal estejam relacionadas não só ao tamanho e grau de invasão do tumor, mas também ao comportamento biológico, de modo que a intensidade de sinal no T2WI poderia ser um indicador não invasivo deste comportamento.

A medicina tem alguns pilares sobre os quais repousam as condutas. Se por um lado existem os desafios do diagnóstico, por outro, há a decisão entre a história natural das doenças e seus possíveis tratamentos. Nos tumores hipofisários produtores de GH isto não é diferente.

Os critérios diagnósticos da acromegalia estão relativamente bem estabelecidos, como apresentado no último consenso de especialistas publicado em 2024.[53] A história natural desta condição nosológica também está bem determinada, onde pacientes que cursam com GH e/ou IGF-1 persistentemente elevados apresentam sobrevida menor que a população cujos níveis hormonais estão normais.[77] Paralelamente, o tratamento pode ser dividido entre medicamentoso, onde diversas medicações vêm sendo desenvolvidas ultimamente, e cirúrgico.[78] Análises histopatológicas, de imuno-histoquímica e moleculares têm demonstrado perfis diferentes de pacientes cuja decisão terapêutica poderia ser individualizada, em especial na escolha dos medicamentos.[76] Contudo, tais informações necessitam de amostra do tumor, isto é uma cirurgia prévia. No mundo ideal, seria interessante ter os dados, que pesarão na escolha do tratamento, obtidos por informações clínicas, de exames laboratoriais e de imagem. Dados da literatura já demonstraram

que lesões hipointensas na sequência ponderada em T2 da RM são praticamente patognomônicos de tumores produtores de GH e, mais especificamente, do tipo densamente granular.[61,79] Ao mesmo tempo, outras publicações revelam que os SRL apresentam melhor resposta nos casos em que o tumor é hipointenso na RM.[65,70] Sabendo que os SRL de primeira geração têm maior tropismo para receptores do tipo 2, e que estes são predominantes nos tumores densamente granulados, isto pode explicar a maior taxa de sucesso destes medicamentos nos tumores hipointensos.[65]

Considerando a escassez de trabalhos que tenham avaliado a diferença entre a característica do sinal do T2 da RM e os resultados cirúrgicos, este aspecto foi o objetivo primário da presente pesquisa.

Entretanto, é sabido que a diferença entre os tumores densamente granulados e os esparsamente granulados não fica restrita apenas aos SRL. Há relatos na literatura de que eles têm diferença quanto à velocidade de crescimento, potencial de invasão, idade de aparecimento ou níveis de hormônios circulantes.[82] Assim, poder-se-ia questionar se estas diferenças estariam colaborando de alguma forma na resposta ao tratamento cirúrgico. Assim, estes aspectos também foram estudados como objetivos secundários.

A presente casuística detectou a presença de adenomas hipointensos na sequência T2 da RM em 26% dos casos, o que está dentro do observado em outras publicações, que relatam uma prevalência de adenomas hipointensos no T2 em torno de 27-40%. [74,75]

A idade média, o sexo, o intervalo de tempo entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico, os níveis séricos de GH e IGF-1 e as comorbidades não foram diferentes do ponto de vista estatístico entre os pacientes dos três grupos de tumores (hipointenso, isointenso ou hiperintenso). Potorac et al.,[65] em sua análise retrospectiva, multicêntrica, de 297 pacientes com adenomas produtores de GH, também não demonstraram diferença estatisticamente significativa com relação à idade média ao diagnóstico e intervalo de tempo entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico, mas encontraram valores pré-operatórios maiores de IGF-1 ao diagnóstico nos tumores que se apresentaram como hipointensos na sequência T2 da RM.[65]

Embora os dados da literatura mostrem que os tumores hipointensos quase sempre são do tipo densamente granular, não se pode dizer o contrário, isto é, que os densamente granulados são sempre hipointensos.[81]

Os tumores hipointensos foram, em sua totalidade, intrasselares, sendo 53% deles com maior diâmetro inferior a 10 mm (microadenomas). Esta diferença foi significativa do ponto de vista estatístico entre os grupos, permitindo a inferência que os hipointensos teriam taxas de crescimento menores que os demais.

Paralelamente, nenhum paciente com lesão hipointensa apresentou invasão do seio cavernoso. Esta foi observada apenas no grupo de lesões isointensas. Uma vez que o número de casos com invasão do seio foi pequeno, não é possível afirmar, do ponto de vista estatístico, mas poder-se-ia inferir que os hipointensos (densamente granulados) são menos invasivos? Akkaya et al.[82] demonstraram, em seu estudo, que os tumores hiperintensos apresentaram uma maior tendência à agressividade, maior volume tumoral e invasão mais frequente do seio cavernoso que os tumores isointensos e hipointensos. Já neste trabalho, os tumores que se apresentaram com maiores dimensões e maior prevalência de invasão do seio cavernoso foram os isointensos. O que ambos os estudos concordam é que os hipointensos são tumores menores, menos agressivos e com menores taxas de invasão. Esta diferença poderia ter algum papel nos achados das publicações prévias da melhor resposta deste tipo de lesão aos SRL?.[82] Destaca-se, ainda, o fato de diversos artigos terem mostrado que a redução volumétrica por meio da cirurgia aumenta a chance de controle bioquímico pelos SRL.[79,80,83,84]

Ao analisar os resultados cirúrgicos, foi possível observar que os tumores hipointensos tiveram uma taxa de controle hormonal em 72,7% dos casos, ao passo que este resultado foi observado em 47,6% e 44,4% dos tumores isointensos e hiperintensos, respectivamente. Se por um lado estes dados não alcançaram diferença significativa do ponto de vista estatístico, esta tendência poderia ser explicada pelo fato dos adenomas hipointensos terem sido menores e não invasivos.

Ao se avaliar a série como um todo, tumores classificados como microadenomas corresponderam a um terço do total, o que está em concordância com a literatura em geral.[19,21] Quando se analisa o resultado do controle bioquímico entre os microadenomas e macroadenomas apenas com a cirurgia, o resultado foi de 80% e 38,4%, respectivamente. Dados da literatura revelam índices de controle

hormonal de 56 a 100% nos microadenomas e 28 a 83% nos macroadenomas.[85] No presente trabalho, utilizou-se o critério do último consenso de acromegalia datado de 2024, no qual é considerado em remissão aquele paciente cujo IGF-1 esteja com o valor dentro dos limites da normalidade para a idade e sexo.[51]

Embora esta divisão entre microadenomas e macroadenomas seja clássica e utilizada em quase todos os artigos, pode-se fazer uma crítica de que os macroadenomas acabam por englobar uma série de tumores muito diferentes. Poder-se-ia dizer que um adenoma de 13 mm é mais semelhante a um microadenoma que um macroadenoma de 40 mm. Deste modo, no presente trabalho, tentou-se fazer uma avaliação com uma nova divisão, onde os tumores seriam intrasselares (onde alguns seriam maiores que 10 mm), suprasselares até o quiasma e deslocando este último. Nesta nova classificação, os tumores intrasselares tiveram melhores resultados de controle bioquímico somente com a cirurgia (60%), enquanto os tumores com extensão suprasselar tiveram taxas de controle bioquímico de 50%, se com extensão até o quiasma, e de 29% se apresentava deslocamento do quiasma, com diferença significativa do ponto de vista estatístico.

Do ponto de vista clínico e das comorbidades, a melhora dos sinais e sintomas, pressão arterial e glicemia foi semelhante nos três grupos de pacientes, corroborando a validade do tratamento cirúrgico, não apenas no aspecto bioquímico, mas clínico também. Ao se analisar o grupo como um todo, nota-se uma melhora muito importante da qualidade de vida: dores articulares, cefaleia, ronco e sudorese (em mais de 85% dos pacientes). Durante o seguimento, que embora não muito longo, em torno de quatro a cinco anos, nenhum paciente cursou com complicações cardiovasculares ou cerebrovasculares. É interessante notar ainda que não houve recidiva, isto é, aqueles casos em que houve o controle hormonal com a cirurgia não cursaram posteriormente com elevação do IGF-1 ou nova imagem na RM. Este aspecto é bem diferente em relação à síndrome de Cushing, onde a recidiva é mais frequente, podendo ser relativamente precoce, como no curto espaço de seguimento como o do presente estudo.[86]

Finalmente, destaca-se que, na presente série, não houve mortalidade cirúrgica ou complicações maiores, como meningite, fístula liquórica ou piora visual ou neurológica.

O presente trabalho apresenta, como todo estudo retrospectivo, algumas limitações. A primeira é o número de pacientes, mas que reflete a menor incidência da acromegalia, uma doença rara. Este número limitado repercute no número de casos de cada grupo e pode ter levado a diferenças sem significado estatístico, onde um número maior de pacientes talvez pudesse atingir esta significância. Adicionalmente, uma segunda limitação do nosso estudo é a impossibilidade da análise da marcação imuno-histoquímica do anticorpo CAM 5.2 em nossa instituição. Poucos pacientes também apresentaram marcação imuno-histoquímica para o Ki-67, o que não permitiu uma análise comparativa entre o grau de proliferação celular do tumor com seu controle hormonal após o tratamento. Diante da ausência de recursos para confirmar quais casos eram do tipo densamente granular e quais eram esparsamente granulados, a simples categorização usando a intensidade do sinal na sequência T2 da RM pode não ser totalmente correta. No entanto, tais limitações não impedem de trazer à tona a importância de mais estudos e discussões que buscam esclarecer se os adenomas hipofisários secretores de GH, hipointensos, respondem melhor tanto ao tratamento medicamentoso quanto ao tratamento cirúrgico, devido ao seu padrão de granulação/expressão de receptores, ou à sua localização intrasselar.

## 7 CONCLUSõES

O presente trabalho não mostrou diferença ao comparar lesões hipointensas com as lesões iso e hiperintensas em relação aos tipos de sintomas, comorbidades, idade, sexo ou tempo de diagnóstico a partir do início dos sintomas. Também não houve diferença nas taxas de hormônios séricos entre os grupos no pré-operatório. Por outro lado, os tumores hipointensos tiveram menores tamanhos, denotando menor taxa de crescimento e ausência de invasão.

De uma maneira geral, independentemente do sinal na RM, a taxa de controle bioquímico foi em torno de 54% apenas com a cirurgia, acrescentada de mais 15% com a terapia complementar. Foi fator de melhor prognóstico o volume tumoral (microadenomas/tumores restritos à sela túrcica).

# REFERêNCIAS


1. TAJUDEEN, B. *et al*. Endoscopic endonasal surgery for recurrent pituitary tumors: technical challenges to the surgical approach. **Journal of Neurological Surgery Part B:** Skull Base, Germany, v. 76, n. 1, p. 50-56, set. 2014.

2. EUROPEAN COMMISSION. **Rare diseases**. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2018. ISBN: 978-92-79-89628-6. DOI: 10.2777/058729. Disponível em: https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/fe964792-cb6f-11e8-9424-01aa75ed71a1. Acesso em: 28 dez. 2025.

3. LAVRENTAKI, A. *et al*. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. **Pituitary**, United States, v. 20, n. 1, p. 4-9, fev. 2017.

4. SABINO, S. M.; MIRANDA, P. A. C.; RIBEIRO-OLIVEIRA, A. Growth hormone-secreting pituitary adenomas: from molecular basis to treatment options in acromegaly. **Cancer Biology & Therapy**, United States, v. 9, n. 7, p. 483-492, abr. 2010.

5. RIBEIRO-OLIVEIRA JR, A.; BARKAN, A. The changing face of acromegaly - advances in diagnosis and treatment. **Nature Reviews Endocrinology**, England, v. 8, n. 10, p. 605-611, out. 2012.

6. JANE JR, J. A.; THAPAR, K.; LAWS JR, E. R. Pituitary tumors: functioning and nonfunctioning. *In*: WINN, H. R. (ed.). **Youmans Neurological Surgery**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2011. p. 1476-1510.

7. GIANNETTI, A.; GUIMARÃES, R.; CROSARA, P. Transsphenoidal approach to pituitary adenomas: from the microscope to the endoscope. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia**, São Paulo, v. 35, n. 3, p. 185-192, mar. 2016.

8. SÁGOVÁ, I. *et al*. Pegvisomant in the treatment of acromegaly. **Vnitřní lékařství**, Czech Republic, v. 68, n. 7, p. E17-E22, out. 2022.

9. BOLLERSLEV, J.; HECK, A.; OLARESCU, N. C. Management of endocrine disease: individualised management of acromegaly. **European Journal of Endocrinology**, England, v. 181, n. 2, p. R57-R71, ago. 2019.

10. PETERSENN S. *et al*. Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARYS study. **Pituitary**, United States, v. 23, n. 2, p. 171–181, abr. 2020.

11. BRZANA, J. *et al*. Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience. **Pituitary**, United States, v. 16, n. 4, p. 490–498, dez. 2013.

12. GALM, B. P. *et al*. MRI texture analysis in acromegaly and its role in predicting response to somatostatin receptor ligands. **Pituitary**, United States, v. 23, n. 3, p. 212-222, jun. 2020.

13. COOPMANS, E. C. *et al*. Predictors for remission after transsphenoidal surgery in acromegaly: a dutch multicenter study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, United States, v. 106, n. 6, p. 1783-1792, maio 2021.

14. AGRAWAL, N.; IOACHIMESCU, A. G. Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review. **Pituitary**, United States, v. 23, n. 5, p. 582-594, out. 2020.

15. BOTELHO, L. F. **Tumores da pituitária associados à acromegalia**. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Patologia) - Coordenação de Ensino, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

16. WILSON, C. B. A decade of pituitary microsurgery: the Herbert Olivecrona lecture. **Journal of Neurosurgery**, United States, v. 61, n. 5, p. 814-833, nov. 1984.

17. CARDINAL, T. *et al*. Postoperative GH and degree of reduction in IGF-1 predicts postoperative hormonal remission in acromegaly. **Frontiers in Endocrinology (Lausanne)**, Switzerland, v. 12, p. 743052, 2021.

18. KISELJAK-VASSILIADES, K. *et al*. Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy. **Endocrine**, United States, v. 49, n. 1, p. 231-241, maio 2015.

19. HECK, A. *et al*. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. **Clinical Endocrinology**, England, v. 77, n. 1, p. 72-78, 2012.

20. BONNEVILLE, J-F.; BONNEVILLE, F.; CATTIN, F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. **European Radiology**, Germany, v. 15, n. 3, p. 543-548, mar. 2005.

21. HAGIWARA, A. *et al*. Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. **Radiology**, United States, v. 228, n. 2, p. 533-538, 2003.

22. MELMED, S. Medical progress: acromegaly. **New England Journal of Medicine**, United States, v. 355, n. 24, p. 2558-2573, dez. 2006.

23. CRISAFULLI, S. *et al*. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Endocrinology**, England, v.185, n. 2, p. 251-263, ago. 2021.

24. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da acromegalia**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020.

25. ERSHADINIA, N.; TRITOS, N. A. Diagnosis and treatment of acromegaly: an update. **Mayo Clinic Proceedings**, England, v. 97, n. 2, p. 333-346, fev. 2022.

26. DIEGUEZ, C.; LÓPEZ, M.; CASANUEVA, F. Hypothalamic GHRH. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, Germany, fev. 2025.

27. VAN CAUTER, E.; COPINSCHI, G. Interrelationships between growthhormone and sleep. **Growth Hormone & IGF Research**, Scotland, v. 10, p. S57-S62, abr. 2000.

28. KARGI, A. Y.; MERRIAM, G. R. Regulation of growth hormone secretion. *In*: MELMED, S. (ed.). **The pituitary**. 4. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2017.

29. KATO, Y. *et al*. Regulation of human growth hormone secretion and its disorders. **Internal Medicine**, Japan, v. 41, n. 1, p. 7-13, 2002.

30. BROOKS, A. J. *et al*. Mechanism of activation of protein kinase jak2 by the growth hormone receptor. **Science**, United States, v. 344, n. 6185, p. 1249783, maio 2014.

31. LEROITH, D.; YAKAR, S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. **Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism**, England, v. 3, n. 3, p. 302-310, mar. 2007.

32. HOLDAWAY, I. M.; RAJASOORYA, C. Epidemiology of acromegaly. **Pituitary**, United States, v. 2, n. 1, p. 29, 1999.

33. ETXABE, J. *et al*. Acromegaly: an epidemiological study. **Journal of Endocrinological Investigation**, Italy, v. 16, n. 3, p. 181-187, 1993.

34. MOLITCH, M. E. Clinical manifestations of acromegaly. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, United States, v. 21, n. 3, p. 597-614, 1992.

35. BELLO, M. O.; GARLA, V. V. Gigantism and acromegaly. *In*: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538261/. Acesso em: 28 mar. 2025.

36. KATZNELSON, L. *et al*. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, United States, v. 99, n. 11, p. 3933-3951, 2014.

37. CHANSON, P.; SALENAVE, S. Acromegaly. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, London, v. 3, p. 17, 2008.

38. EZZAT, S. *et al*. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. **Medicine**, United States, v. 73, n. 5, p. 233-240, 1994.

39. NAVES, L. A., *et al*. Acromegalia: visão geral. *In*: VILAR, L. *et al*. (ed.). **Endocrinologia clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. p. 56-70.

40. VAN DER LELY, A. J. *et al*. (eds.). **Acromegaly**: pathology, diagnosis and treatment. Boca Raton: Taylor and Francis Group, 2005.

41. COLAO, A. *et al*. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. **Endocrine Reviews**, United States, v. 25, n. 1, p. 102-152, 2004.

42. CAPATINA, C.; WASS, J. A. 60 years of neuroendocrinology: acromegaly. **Journal of Endocrinology**, England, v. 226, n. 2, p. T141-T160, 2015.

43. MØLLER, N., *et al*. Effects of growth hormone on glucose metabolism. **Hormone Research**, Switzerland, v. 36, Suppl. 1, p. 32-35, 1991.

44. LIEBERMAN, S. A.; BJÖRKENGREN, A. G.; HOFFMAN, A. R. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. **Endocrinol Metab Clin North Am**, United States, v. 21, n. 3, p. 615-631, 1992.

45. MOSCA, S. *et al*. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. **International Journal of Cardiology**, Netherlands, v. 167, n. 5, p. 1712-1718, 2013.

46. RENEHAN, A. G. *et al*. Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. **Hormone and Metabolic Research**, Germany, v. 35, n. 11-12, p. 712-725, 2003.

47. DUTTA, P. *et al*. Colonic neoplasia in acromegaly: increased proliferation or decreased apoptosis? **Pituitary**, United States, v. 15, n. 2, p. 166-173, 2012.

48. ARAUJO-CASTRO, M. *et al*. Differences between GH- and PRL-cosecreting and GH-secreting pituitary adenomas: a series of 604 cases. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, United States, v. 109, n. 12, p. e2178-e2187, nov. 2024.

49. ESPOSITO, D. *et al*. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. **European Journal of Endocrinology**, England, v. 182, n. 6, p. 523-531, 2020.

50. CARON, P. *et al*. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. **Endocrine**, United States, v. 63, n. 1, p. 120-129, 2019.

51. GIUSTINA, A. *et al*. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. **Pituitary**, United States, v. 27, n. 1, p. 7-22, fev. 2024.

52. DIMARAKI, E. V. *et al*. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, United States, v. 87, n. 8, p. 3537-3542, ago. 2002.

53. ROSARIO, P. W.; CALSOLARI, M. R. Laboratory investigation of acromegaly: is basal or random GH > 0.4 µg/L in the presence of normal serum IGF-1 an important result? **Arquivos de Endocrinologia e Metabolismo**, São Paulo, v. 59, n. 1, p. 54-58, 2015.

54. SCHWEIZER, J. R. O. L. *et al*. Soluble Alpha Klotho in acromegaly: comparison with traditional markers of disease activity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, United States, v. 106, n. 8, p. e2887-e2899, jul. 2021.

55. DIETRICH, R. B. *et al*. Normal MR appearance of the pituitary gland in the first 2 years of life. **American Journal of Neuroradiology**, United States, v. 16, n. 7, p. 1413-1419, 1995.

56. BROOKS, B. S. *et al*. Frequency and variation of the posterior pituitary bright signal on MR images. **American Journal of Neuroradiology**, United States, v. 10, n. 5, p. 943-948, 1989.

57. TSUKAMOTO, T.; MIKI, Y. Imaging of pituitary tumors: an update with the 5th WHO Classifications—part 1. Pituitary neuroendocrine tumor (PitNET)/pituitary adenoma. **Japanese Journal of Radiology**, Japan, v. 41, n. 8, p. 789-806, ago. 2023.

58. MESTRON, A. *et al*. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). **European Journal of Endocrinology**, England, v. 151, n. 4, p. 439-446, 2004.

59. MICKO, A. S. G. *et al*. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. **Journal of Neurosurgery**, United States, v. 122, n. 4, p. 803-811, 2015.

60. PUIG-DOMINGO, M. *et al*. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, United States, v. 95, n. 11, p. 4973-4978, 2010.

61. HECK, A. *et al*. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. **Clinical Endocrinology**, England, v. 77, n. 1, p. 72-78, 2012.

62. BARLIER, A. *et al*. Pronostic and therapeutic consequences of Gs alpha mutations in somatotroph adenomas. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, United States, v. 83, n. 5, p. 1604-1610, 1998.

63. BHAYANA, S. *et al*. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, United States, v. 90, n. 11, p. 6290-6295, 2005.

64. FUSCO, A. *et al*. Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone-secreting pituitary adenomas. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, United States, v. 93, n. 7, p. 2746-2750, 2008.

65. POTORAC, I. *et al*. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. **Endocrine-Related Cancer**, England, v. 22, n. 2, p. 169-177, 2015.

66. AHMED, S. *et al*. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. **Clinical Endocrinology**, England, v. 50, n. 5, p. 561-567, 1999.

67. NOMIKOS, P.; BUCHFELDER, M.; FAHLBUSCH, R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. **European Journal of Endocrinology**, England, v. 152, n. 3, p. 379-387, 2005.

68. DEMIR, O. *et al*. Improvement in remission rates of the first operation in acromegalic patients. **Turkish Neurosurgery**, Turkey, v. 22, n. 5, p. 645-650, 2012.

69. SANTORO, A. *et al*. Biochemical remission and recurrence rate of secreting pituitary adenomas after transsphenoidal adenomectomy: long-term endocrinologic follow-up results. **Surgical Neurology**, United States, v. 68, n. 5, p. 513-518, nov. 2007.

70. HALILOGLU, O. *et al*. Multidisciplinary approach for acromegaly: a single tertiary center’s experience. **World Neurosurgery**, United States, v. 88, p. 270-276, abr. 2016.

71. DE P, A. *et al*. Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, United States, v. 88, n. 8, p. 3567-3572, 2003.

72. JANE JR, J. A. *et al*. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, United States, v. 96, n. 9, p. 2732-2740, 2011.

73. DUSEK, T. *et al*. Clinical features and therapeutic outcomes of patients with acromegaly: single-center experience. **Journal of Endocrinological Investigation**, Italy, v. 34, n. 11, p. e382-385, 2011.

74. JENKINS, D. *et al*. The Birmingham pituitary database: auditing the outcome of the treatment of acromegaly. **Clinical Endocrinology**, England, v. 43, n. 5, p. 517-522, 1995.

75. STARKE, R. M. *et al*. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, United States, v. 98, n. 8, p. 3190-3198, 2013.

76. WILDEMBERG, L. E. *et al*. Machine Learning-based prediction model for treatment of acromegaly with first-generation somatostatin receptor ligands. The **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, United States, v. 106, n. 7, p. 2047-2056, jun. 2021.

77. BOLFI, F. *et al*. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Endocrinology**, England, v. 179, n. 1, p. 59-71, jul. 2018.

78. CONSTANTINO, E. R. *et al*. Surgical outcomes of the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for large and giant pituitary adenomas: institutional experience with special attention to approach-related complications. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 74, n. 5, p. 388-395, 2016.

79. GIL, J. *et al*. Molecular determinants of enhanced response to somatostatin receptor ligands after debulking in large GH-producing adenomas. **Clinical Endocrinology**, England, v. 94, n. 5, p. 811-819, maio 2021.

80. HALILOGLU, O. *et al*. Multidisciplinary approach for acromegaly: a single tertiary center's experience. **World Neurosurgery**, United States, v. 88, p. 270-276, 2016.

81. AGRAWAL, N.; IOACHIMESCY, A. G. Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review. **Pituitary**, United States, v. 23, n. 5, p. 582-594, 2020.

82. AKKAYA, E. *et al*. T2-weighted magnetic resonance imaging as a novel predictor of surgical remission in newly diagnosed pituitary macroadenomas presenting as acromegaly. **Journal of Clinical Neuroscience**, Scotland, v. 90, p. 105-111, ago. 2021.

83. SHEN, S.-C. *et al*. Long-term effects of intracapsular debulking and adjuvant somatostatin analogs for growth hormone-secreting pituitary macroadenoma: 10 years of experience in a single institute. **World Neurosurgery**, United States, v. 126, p. e41-e47, jun. 2019.

84. KARAVITAKI, N. *et al*. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. **Clinical Endocrinology**, England, v. 68, n. 6, p. 970-975, jun. 2008.

85. SARKAR, S.; CHACKO, A. Surgery for acromegaly. **Neurology India**, India, v. 68, n. 7, p. 44, 2020.

86. BRAUN, L. T. *et al*. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. **Endocrine**, United States, v. 70, n. 2, p. 218-231, nov. 2020.