



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

GIOVANNI SILVA ROCHA

**DISFUNÇÃO HORMONAL NO PÓS-OPERATÓRIO DE MACROADENOMAS
HIPOFISÁRIOS NÃO FUNCIONANTES: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Salvador
2021**

GIOVANNI SILVA ROCHA

**DISFUNÇÃO HORMONAL NO PÓS-OPERATÓRIO DE MACROADENOMAS
HIPOFISÁRIOS NÃO FUNCIONANTES: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada ao curso de graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde
Pública como requisito parcial para aprovação no
quarto ano do curso de Medicina.

Orientador: Prof. Adroaldo Guimarães Rossetti
Junior

Coorientador(a): Prof. Dr. Cristina Salles

**Salvador
2021**

Dedico este trabalho aos meus pais, irmã, avós, amigos e orientadores que estiveram comigo durante todo o processo de realização deste trabalho de conclusão de curso.

RESUMO

Rocha, GS. Rossetti, AG. Salles, C. **Disfunção hormonal no pós-operatório de macroadenomas hipofisários não funcionantes: revisão sistemática.** Trabalho de conclusão de curso, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (Medicina). Salvador, Bahia, 2021.

INTRODUÇÃO: Os adenomas hipofisários não funcionantes (AHNS) são neoplasias benignas que não causam uma síndrome hormonal hipersecretora. Cerca de 37 – 85% dos pacientes com AHNS sofre de deficiência de um ou vários hormônios hipofisários, sendo necessária intervenção cirúrgica para remoção do tumor. **OBJETIVO:** Avaliar qual o eixo hormonal mais acometido no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de macroadenomas hipofisários não funcionantes. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão sistemática, utilizando-se os descritores “Pituitary Macroadenoma”; “Hypothalamic Adenohypophyseal Disorders” e “Surgery” no banco de dados Pubmed/Medline. Foram incluídos artigos publicados entre 2010 e 2020, em inglês, que apresentaram pacientes, maiores de 18 anos, com diagnóstico confirmado de AHNS submetidos à cirurgia para ressecção do tumor. Artigos de revisão ou pacientes tratados com terapia farmacológica ou radioterapia foram excluídos. A análise da qualidade de cada artigo foi baseada no Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE), com versão validada para a língua portuguesa no Brasil. **RESULTADOS:** Dos 683 artigos identificados, seis foram incluídos para análise, totalizando 974 participantes, com predomínio do sexo masculino. A disfunção gonadotrófica, no pré-operatório, foi predominante em 4 estudos, observando-se uma variação de 30 – 76,9%. No pós-operatório, as deficiências de TSH e LH/FSH foram prevalentes nos estudos incluídos na revisão sistemática, observando-se ainda que o eixo do cortisol apresentou as melhores taxas de recuperação dos pacientes com insuficiência adrenal prévia, variando de 23,75% a até 100%. **CONCLUSÕES:** O presente estudo demonstrou que os eixos gonadotrófico e tireotrófico foram os mais acometidos no pós-operatório, enquanto o eixo do cortisol apresentou as melhores taxas de recuperação da insuficiência adrenal pré-operatória.

Palavras-Chave: Adenomas hipofisários não funcionantes. Disfunção hormonal. Pós-operatório.

ABSTRACT

Rocha, GS. Rossetti, AG. Salles, C. **Hormonal dysfunction in the postoperative of non-functioning pituitary macroadenomas: systematic review.** Course conclusion work, Bahiana School of Medicine and Public Health (Medicine). Salvador, Bahia, 2021.

INTRODUCTION: Non-functioning pituitary adenomas (NFPA) are benign neoplasms that do not cause a hypersecretory hormonal syndrome. Around 37 - 85% of patients with NFPA suffer from deficiency of one or more pituitary hormones, requiring surgical intervention to remove the tumor. **OBJECTIVE:** To assess which hormonal axis is most affected in the postoperative period of patients that underwent surgery for non-functioning pituitary macroadenomas. **METHODS:** This is a systematic review, using the keywords "Pituitary Macroadenoma"; "Hypothalamic Adenohypophyseal Disorders" and "Surgery" in the Pubmed / Medline database. There were included articles published between 2010 and 2020, in English, that considered patients over 18 years old, with a confirmed diagnosis of AHNS and underwent surgery for tumor resection. Review articles or patients treated with pharmacological therapy or radiation therapy were excluded. The quality analysis of each article was based on the Strengthening of the Observational Studies in Epidemiology Report (STROBE), with a validated version for the Portuguese language in Brazil. **RESULTS:** Of the 683 articles identified, six were included for analysis, resulting in a total of 974 participants, with a predominance of males. Preoperative gonadotrophic dysfunction was predominant in 4 studies, with a variation of 30 - 76.9%. In the postoperative period, TSH and LH / FSH deficiency were prevalent in the studies included in this systematic review, also noting that the cortisol axis presented as the best recovery rates for patients with previous adrenal insufficiency, varying from 23.75% up to 100%. **CONCLUSIONS:** The present study found that the gonadotrophic and thyrotrophic axes were the most affected in the postoperative period, while the cortisol axis presented the best rates of recovery from preoperative adrenal insufficiency.

Keywords: Non-functioning pituitary adenomas. Hormonal dysfunction. Postoperative.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. REVISÃO DE LITERATURA	7
3. OBJETIVOS.....	11
3.1.Objetivos primários	11
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	12
4.1. Desenho de estudo	12
4.2. Estratégia de busca.....	12
4.3. Critérios de inclusão e exclusão.....	12
4.4. Identificação e seleção de estudos.....	13
4.5. Extração de dados	13
5. RESULTADOS	15
6. DISCUSSÃO.....	23
7. CONCLUSÃO.....	26
8. CRONOGRAMA	27
9. ORÇAMENTO	28
REFERÊNCIAS	29
APÊNDICE	34
ANEXO	35

1 INTRODUÇÃO

Os adenomas hipofisários não funcionantes (AHNS) são neoplasias benignas que não causam uma síndrome hormonal hipersecretora. Eles correspondem a 14 – 54% dos adenomas hipofisários, apresentando uma prevalência entre 7 e 41,3 para cada 100.000 habitantes.¹ Tais tumores estão associados à redução da qualidade de vida, ao aumento de comorbidades e à sobrevida reduzida a longo prazo.² Nesse contexto, o diagnóstico correto é crucial, a fim de selecionar a abordagem terapêutica correta.¹

Tais tumores são originários das células epiteliais da porção anterior da hipófise, sendo detectados através de sintomas, como cefaleia, alterações visuais, efeito de massa ou hipopituitarismo.^{3,4} Os adenomas são classificados ainda, de acordo com o seu tamanho, em microadenomas (<10mm), macroadenomas (≥10mm) ou adenomas gigantes (≥40mm de diâmetro).⁵ A cirurgia para ressecção do adenoma ainda é a principal escolha terapêutica para os AHNS, visando a descompressão e preservação das estruturas neurais importantes.^{6,7}

Uma proporção significativa de pacientes com AHNS apresentam deficiência de um ou vários hormônios hipofisários.^{8,9} O hipopituitarismo é responsável pela morbidade significativa em diversos eixos da hipófise, se não tratado. A insuficiência adrenal pode ser fatal e está associada à uma baixa qualidade de vida, bem como uma redução da expectativa de vida, enquanto a deficiência de hormônio do crescimento (GH) pode causar disfunção cardíaca e comprometimento psiquiátrico, além de disfunção sexual e subfertilidade.^{10,11} Diversos fatores específicos e perioperatórios do paciente são preditivos da função hipofisária pós-operatória.⁸ A idade e sexo do paciente, o tipo e tamanho do tumor, a invasão do seio cavernoso e os níveis hormonais basais possuem papéis importantes no prognóstico.^{12,13}

A escassez de trabalhos acerca das disfunções hormonais observadas no pós-operatório dos pacientes com AHNS, dificulta uma carga de cuidado em saúde mais precisa nesses indivíduos.¹⁰ Desse modo, uma revisão de artigos sobre os macroadenomas hipofisários não funcionantes, envolvendo a investigação dos distúrbios hormonais mais prevalentes após a cirurgia de ressecção desses tumores, torna-se essencial para a evolução e desfecho da doença, contribuindo com a redução da morbidade, mortalidade e melhora da qualidade de vida nos pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A glândula hipofisária

Os tumores hipofisários representam cerca de 15% das massas intracranianas e o terceiro tumor intracraniano mais comum, depois dos meningiomas e gliomas, sendo as neoplasias benignas (adenomas), a principal causa patológica da glândula hipofisária.¹⁴⁻¹⁷ A hipófise é uma glândula localizada na sela túrcica da base do crânio, formada por dois lobos (anterior e posterior) que apresentam origens embriológicas distintas.¹⁴ A hipófise anterior – representante de, aproximadamente, dois terços do volume da glândula – consiste em cinco tipos celulares diferentes, sendo responsável pela síntese e secreção do hormônio adenocorticotrófico (ACTH), hormônio do crescimento (GH), prolactina (PRL), hormônio tireoestimulante (TSH) e hormônios gonadotróficos (FSH e LH).^{14,18,19} Tais hormônios regulam, de forma seletiva, a produção e liberação do hormônio alvo, a fim de gerar efeitos nos tecidos periféricos. A integração entre os sinais hipotalâmicos, intrapituitários e periféricos é responsável pela regulação da função hipofisária.¹⁸ Resumidamente, os hormônios hipotalâmicos se deslocam, através da circulação portal da hipófise, para a glândula hipofisária, onde esses hormônios liberadores estimulam a secreção dos hormônios hipofisários anteriores ou induzindo a secreção de outros hormônios, nos órgãos alvo.¹⁴

2.2 Tumores Hipofisários

A expansão de células precursoras que apresentam uma vantagem proliferativa única, resulta no surgimento de tumores da hipófise, os quais geram problemas através de efeito de massa, hipersecreção ou comprometimento da função hipofisária normal.^{14,20} Os tumores de hipófise, nesse sentido, representam um grupo heterogêneo de lesões do sistema nervoso central, sendo a causa de aproximadamente 25% de todas as ressecções tumorais do SNC.^{18,21,22} Essas neoplasias são relativamente comuns, possuindo uma prevalência global de 16,7%, acometendo entre 130 a 230 casos por 100.000 habitantes.^{23,24} A incidência aumenta com a idade, apresentando-se raramente em crianças e atingindo quase 30% da população idosa.³

Os adenomas hipofisários podem ser agrupados, de acordo com o seu tamanho, em microadenomas (tumor < 1cm), macroadenoma (tumor > 1cm) e adenoma gigante (tumor > 4cm de diâmetro), valendo ressaltar que os microadenomas (57,4%) são mais frequentes quando comparadas aos macroadenomas (42,6%).^{25,26} Ademais, ainda é possível classificá-los em funcionantes (secretoras hormonais) ou não funcionantes (não secretam hormônios).³ Linhagens celulares, associadas aos adenomas secretoras, podem originar síndromes

hipersecretoras, como: Doença de Cushing (secretoras de ACTH), Acromegalia (secretoras de GH), Hiperprolactinemia (secretoras de PRL) e Hipertireoidismo (secretoras de TSH). Os adenomas gonadotróficos geralmente não são secretoras, ocasionando hipogonadismo.^{18,25,27}

Os prolactinomas correspondem a 40%-57% dos adenomas, seguidos pelos adenomas não funcionais (28%-37%), adenomas secretoras de hormônio do crescimento (11%-13%) e adenomas secretoras do hormônio adrenocorticotrófico (1%-2%), enquanto os adenomas secretoras de hormônios gonadotróficos são raros.²⁵ Paralelamente, os carcinomas hipofisários são condições extremamente raras, correspondendo a 0,1% a 0,2% dos casos. Em geral, eles são definidos como tumores com metástases subcranianas, cerebrais ou sistêmicas, correspondendo a um mau prognóstico e estratégias terapêuticas limitadas.²⁸⁻³¹

2.3 Adenomas hipofisários não funcionantes

Os adenomas hipofisários não funcionantes (AHNS) são o tipo mais comum dos adenomas, quando se considera apenas os macroadenomas. Eles se originam de células adeno-hipofisárias e não resultam em uma síndrome de hipersecreção hormonal.^{1,32} Desse modo, o diagnóstico é realizado incidentalmente ou a partir de sinais e sintomas de efeito de massa, como cefaleia, anormalidades visuais devido à compressão do quiasma óptico e alterações hormonais.³² A maioria dos AHNS são detectados durante ou após a meia idade, com uma ligeira predominância do sexo masculino.⁴

A fisiopatologia dos adenomas hipofisários não funcionantes é complexa, envolvendo diversos eventos, como modificações genéticas e epigenéticas, estimulação hormonal, superprodução de fator de crescimento, além de um desarranjo dos microRNAs (miRNAs), promovendo o crescimento e a proliferação de tumores.³³

Em casos raros, o tumor pode invadir estruturas locais como o seio cavernoso, a dura-máter e o cérebro adjacente e comprimir outras estruturas intracranianas, gerando sintomas.^{1,4} A oftalmoplegia, por exemplo, é causada por pressão nos nervos abducentes ou oculomotores no seio cavernoso. A invasão do seio cavernoso (expansão parasselar) pode afetar os nervos cranianos, causando quadro clínico variado de acordo com o nervo comprometido: desvio do globo ocular e/ou ptose (lesão do nervo oculomotor), desvio do globo ocular superior e ligeiramente interno (envolvimento do nervo troclear) e estrabismo convergente (lesão do nervo abducente).³⁴

As opções terapêuticas para os AHNS incluem cirurgia, radioterapia e, em casos específicos, vigilância ativa, a cirurgia por via transesfenoidal, seja por microscopia ou endoscopia é o tratamento de escolha recomendado. O principal objetivo do tratamento operatório se refere ao alívio dos sintomas, preservação das estruturas neurais circundantes e impedimento da deterioração da função visual e hipofisária, além de reverter impactos funcionais nos nervos cranianos, quiasma óptico e hipófise.²

2.4 Disfunções hormonais no pós-operatório

Os AHNS apresentam sintomas associados à compressão de estruturas e déficit hormonal que podem ser solucionados a partir do tratamento com cirurgia e/ou radioterapia. Todavia, a deficiência hormonal também se apresenta como uma consequência iatrogênica da intervenção em indivíduos com função hipofisária previamente normal.³⁵

Nesse contexto, Najmaldin et al analisaram, em um estudo retrospectivo de coorte, 71 pacientes com AHNS submetidos a tratamento cirúrgico, no qual ocorreu surgimento de nova deficiência hormonal (14,3%) em pacientes com função hipofisária pré-operatória normal, após a intervenção. Deficiências de ACTH, TSH e do eixo da gonadotrofina são exemplos de complicações desenvolvidas no período pós-operatório.³⁶

Em outro estudo, Wichers-Rother et al avaliaram retrospectivamente 155 pacientes com macroadenomas ou microadenomas não funcionantes, observando-se em alguns casos, a ocorrência de Diabetes Insipidus após a cirurgia.³⁷ Ao mesmo tempo, Pofi et al evidenciaram em outra pesquisa, que a insuficiência adrenal secundária também é uma potencial consequência da adenomectomia transfenoidal.³⁸

2.5 Fatores prognósticos

Sabe-se que a experiência do cirurgião interfere diretamente nos resultados relacionados à função hipofisária pós-operatória, tendo em vista que quanto mais experiente, maior é a capacidade de escolher a via de abordagem cirúrgica mais apropriada, identificar o tecido hipofisário normal, avaliar o grau de ressecção e identificar o tecido adenomatoso extraselar.^{39,40}

Além disso, diversos são os estudos que evidenciaram o tamanho tumoral e a extensão do seio cavernoso como fatores mais importantes na determinação do sucesso cirúrgico.³⁶ Pofi et al, por exemplo, relataram que os níveis basais e perioperatórios de cortisol, a preservação da

hipófise durante a cirurgia, além dos níveis pré-operatórios de prolactina, idade e extensão do tumor, foram identificados como fatores preditores de recuperação, em algumas pesquisas.³⁸

Todavia, Fonseca et al analisaram 23 pacientes com macroadenomas hipofisários não secretores, concluindo que o diâmetro tumoral e os níveis de PRL não se correlacionaram com o hipopituitarismo no pós-operatório. Portanto, o prognóstico dos adenomas hipofisários, relacionado à função da hipófise no pós-operatório, tem sido descrito de forma contraditória na literatura.³⁹

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos primários

Avaliar qual o eixo hormonal mais acometido no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de macroadenomas hipofisários não funcionantes.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática, em processo de registro no PROSPERO, sob o ID: 198476.

4.2 Estratégia de busca

As buscas nas fontes de dados eletrônicas MEDLINE/ PubMed, The Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foram realizadas por meio da combinação de descritores, incluindo termos do Medical Subject Headings (MeSH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e contrações de descritores. A revisão sistemática se restringiu a publicações em inglês, sendo excluídos estudos escritos em português e espanhol. Os termos utilizados para a busca foram “Pituitary Macroadenoma”; “Hypothalamic Adenohypophyseal Disorders” and “Surgery” obtendo-se o detalhamento de busca: (“Macroadenoma[All Fields] AND ("pituitary gland"[MeSH Terms] OR ("pituitary"[All Fields] AND "gland"[All Fields]) OR "pituitary gland"[All Fields] OR "pituitary"[All Fields]) AND ("hypothalamic diseases"[MeSH Terms] OR ("hypothalamic"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "hypothalamic diseases"[All Fields] OR ("hypothalamic"[All Fields] AND "adenohypophyseal"[All Fields] AND "disorders"[All Fields])) AND ("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields])).

Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho e à revisão da literatura. O protocolo PRISMA⁴¹ foi utilizado como guia para a revisão sistemática.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico confirmado de Adenoma Hipofisário não funcionante, sem disfunção hormonal hipersecretora prévia de acordo com sinais clínicos e exames laboratoriais de dosagens hormonais (FSH, LH, PRL, TSH, ACTH, GH, IGF-1, T4L, testosterona, cortisol ou estradiol), submetidos a cirurgia para ressecção do tumor; pacientes com idade igual ou superior a 18 anos; pacientes com exames hormonais mensurados no

período pré e pós-operatório e com relatórios da Ressonância Magnética (RM) no período pré e pós-operatório; artigos no idioma inglês; estudos publicados entre 2010 e 2020.

Os critérios de exclusão foram: estudos com pacientes que realizaram cirurgia prévia, terapia farmacológica ou radioterapia para tratamento de adenoma hipofisário; estudos em animais; estudos em pacientes com adenoma hipofisário funcionante ou outros tumores da região selar ou paraselar; estudos em pacientes que desenvolveram a disfunção hormonal por conta de outras doenças sistêmicas; estudos em que os pacientes foram a óbito após a cirurgia; estudos de revisão, metanálise, relatos de caso, cartas, resumos ou anais de conferência.

4.4 Identificação e seleção de estudos

Duas duplas de autores, independentes, realizaram separadamente a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado, a fim de identificar somente os estudos que preencham corretamente os critérios de inclusão. Os trabalhos sem resumo ou com resumo insuficiente para avaliação, não excluídos pelo título, foram também triados para leitura do texto completo. A leitura dos artigos foi realizada, separadamente, por quatro autores, a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática. A busca manual seguiu o mesmo princípio de seleção. Quaisquer divergências entre os autores foram resolvidas por discussão e diálogo, na presença de um quinto autor.

4.5 Extração de dados

Os dados foram coletados por três autores através de um formulário de coleta pré-definido. Um quarto autor, independente, revisou os dados extraídos. As características dos estudos extraídos foram: título; autor(es); ano de publicação; origem geográfica; revista científica de publicação; idioma; palavras-chave; objetivo(s); método; critérios de inclusão e exclusão; desenho do estudo; tamanho da amostra; idade dos participantes; sexo dos participantes; critérios diagnósticos do adenoma hipofisário não funcionante; dosagens dos níveis hormonais do estudo no pré-operatório (FSH, LH, PRL, TSH, ACTH, GH, T4L, testosterona, cortisol ou estradiol); distúrbios hormonais no pós-operatório; tamanho do tumor no pré-operatório; outros resultados da pesquisa; e conclusões.

A análise da qualidade de cada artigo foi baseada no Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)⁴², com versão validada para a língua portuguesa no Brasil⁴³. Os artigos incluídos na revisão sistemática foram analisados em consenso pelos autores, atribuindo-se uma classificação em relação a cada item do STROBE:

item integralmente atendido; parcialmente atendido; ou não ficou claro o cumprimento do item. Aqueles que atenderam aos critérios de qualidade na presente revisão sistemática obtiveram pelo menos 11 itens integral ou parcialmente atendidos.

5 RESULTADOS

Utilizando a combinação e contração de descritores do Medical Subject Headings (MeSh) e Health Sciences Descriptors (DeCS), correspondendo a “Pituitary Macroadenoma”; “Hypothalamic Adenohypophyseal Disorders” and “Surgery”, um total de 684 estudos foram encontrados nas plataformas do PubMed, The Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), entre os anos de 2010 e 2020. Dos estudos obtidos, 650 foram excluídos a partir da avaliação do título e resumo, resultando em 33 artigos para realização da leitura integral. Destes, 28 foram excluídos por não cumprirem com os critérios de inclusão. Uma busca manual das referências foi realizada, com um total de 215 artigos, sendo 1 elegível para essa revisão sistemática. Finalmente, 6 artigos cumpriram com os critérios de inclusão propostos pelo trabalho. (Figura 2)

No que tange à qualidade dos artigos selecionados, nenhum atendeu a todos os critérios propostos pela iniciativa STROBE⁴³, conforme observado na Figura 1. Os estudos de Najmaldin et al⁴⁴ e Little et al⁹ obtiveram o melhor desempenho, apresentando 13 itens cumpridos integralmente e 7 cumpridos parcialmente, no primeiro, e 12 itens cumpridos integralmente e 8 parcialmente, no segundo. Nenhum dos estudos descreveu as medidas adotadas para amenizar os riscos de viés e nem relatou o cálculo amostral realizado (itens 9 e 10 do STROBE⁴³, respectivamente).

Figura 1 - Avaliação da qualidade dos estudos selecionados segundo os itens essenciais da iniciativa STROBE⁴³

Tópico	Item	Chen et al (2010) ⁴⁵	Dallapiazza et al (2014) ⁴⁶	Yildirim et al (2015) ⁴⁷	Najmaldin et al (2019) ⁴⁴	Pofi et al (2019) ³⁸	Little et al (2019) ⁹
Título e resumo	1	●	●	●	●	●	●
Introdução							
Contexto/Justificativa	2	●	●	●	●	●	●
Objetivos	3	●	●	●	●	●	●
Métodos							
Desenho do estudo	4	●	●	●	●	○	●
Contexto (setting)	5	●	●	●	●	●	●
Participantes	6	○	●	●	●	●	●
Variáveis	7	○	●	●	●	●	●
Fontes de dados/Mensuração	8	●	●	●	●	●	●
Viés	9	○	○	○	○	○	○

Figura 1 - Avaliação da qualidade dos estudos selecionados segundo os itens essenciais da iniciativa STROBE⁴³ (continuação)

Tamanho do estudo	10	○	○	○	○	○	○
Variáveis quantitativas	11	○	●	○	●	○	●
Métodos estatísticos	12	○	●	○	●	●	●
Resultados							
Participantes	13	●	●	●	●	●	●
Dados descritivos	14	●	●	●	●	●	●
Desfecho	15	●	●	●	●	●	●
Resultados principais	16	●	●	○	●	●	●
Outras análises	17	●	●	●	●	●	●
Discussão							
Resultados principais	18	●	●	●	●	●	●
Limitações	19	○	●	○	●	●	●
Interpretação	20	●	●	●	●	●	●
Generalização	21	●	○	●	●	●	●
Outras informações							
Financiamento	22	●	○	●	●	●	●

- Item integralmente atendido pelo artigo
- Item parcialmente atendido pelo artigo
- O cumprimento do item não ficou claro pelo artigo

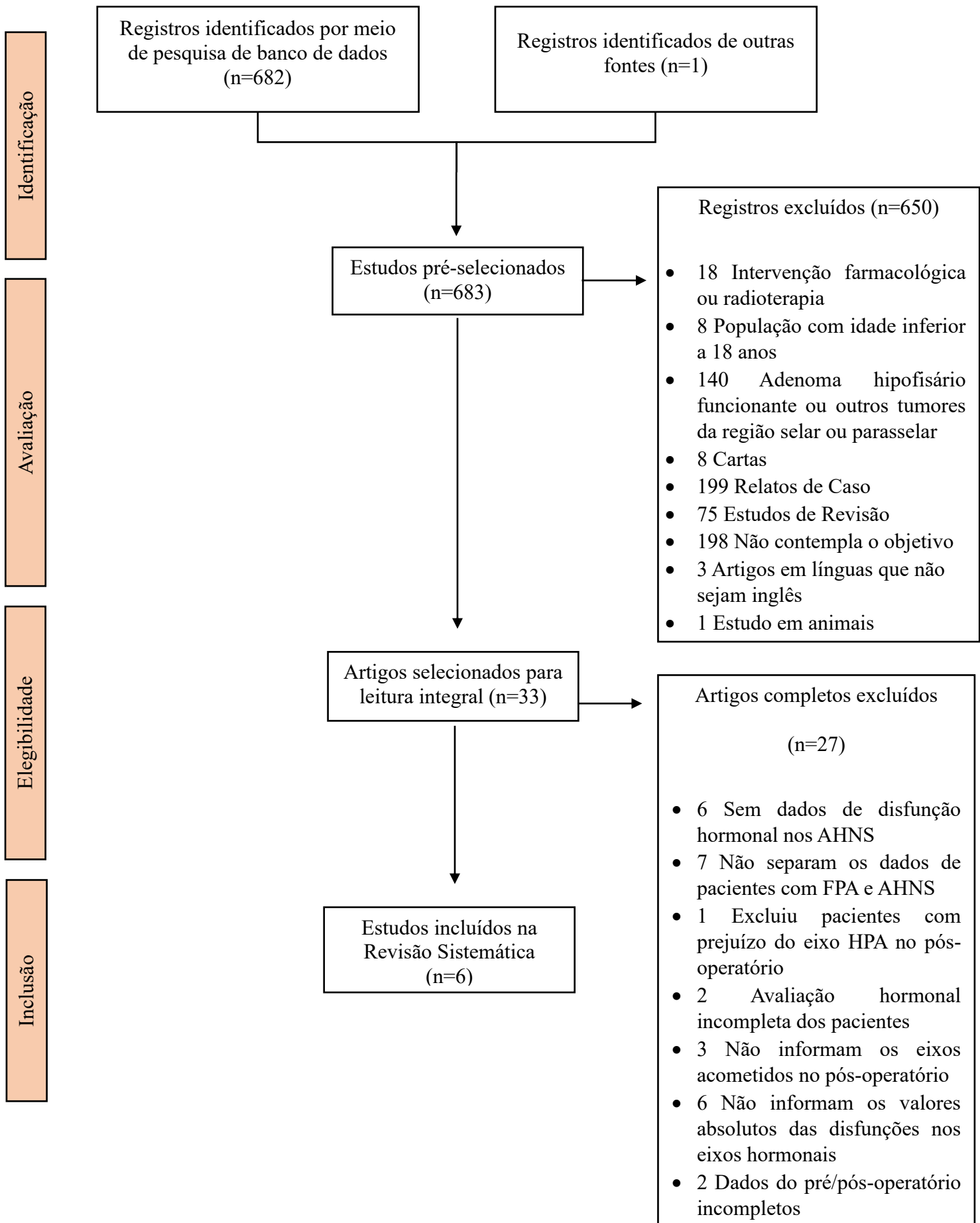
Os artigos selecionados eram observacionais de corte transversal. As características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática estão descritas na Tabela 1. A média de idade dos participantes variou de 48,46 anos⁴⁷ a 57,6 ± 13 anos⁹. A partir das amostras coletadas dos 6 estudos, um total de 974 pacientes foram incluídos nessa revisão sistemática, dos quais 55,95% eram do sexo masculino.

Tabela 1 - Características gerais dos estudos presentes na revisão sistemática.

Autores	País	Ano	Tamanho da Amostra (AHNS)	Média de Idade (anos)	Sexo (Masculino)	Duração do Estudo (anos)
Najmaldin et al ⁴⁴	Irã	2019	71	50,6 ± 1,4	46	3
Pofi et al ³⁸	Itália	2019	109	56 ± 17	71	3
Chen et al ⁴⁵	China	2010	385	51	203	8
Dallapiazza et al ⁴⁶	Estados Unidos	2014	80	56,6 ± 13	38	4
Yildirim et al ⁴⁷	Turquia	2015	160	48,46	88	5
Little et al ⁹	Estados Unidos	2019	169	57,6 ± 13	99	2

AHNS: Adenomas hipofisários não funcionantes

Figura 2 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Najmaldin et al.⁴⁴ buscaram descrever as características pré-operatórias dos pacientes, os resultados da intervenção cirúrgica e as alterações pós-operatórias na função hipofisária em indivíduos com macroadenoma hipofisário não funcionante (AHNS). O estudo incluiu 71 pacientes, no qual a função hipofisária e a ressonância magnética foram avaliadas tanto antes, quanto durante os primeiros 6 meses após a cirurgia, e periodicamente depois disso, se necessário. O hipotireoidismo central foi definido como T4 baixo na presença de TSH inadequadamente baixo ou normal. A insuficiência adrenal central se referia a níveis de cortisol abaixo de 5 µ/dl na presença de ACTH baixo ou normal. O hipogonadismo central como baixa testosterona na presença de LH baixo ou normal em homens e, nas mulheres, como oligomenorreia na presença de LH/FSH baixo ou normal em mulheres na pré-menopausa e FSH baixo na pós-menopausa. Ademais, o pan-hipopituitarismo se relacionou ao envolvimento de ≥ 2 eixos.

Hipogonadismo central, hipocortisolismo e hipotireoidismo estavam presentes em 38% (n=27/71), 19,7% (n=14/71) e 15,5% (n=11/71) dos pacientes, respectivamente. Além disso, 100% (n=14/14) dos pacientes com deficiência de ACTH no pré-operatório se recuperaram no pós-operatório, enquanto 3,5% (n=2/57) dos pacientes com ACTH suficiente desenvolveram deficiência de ACTH no pós-operatório. A deficiência de TSH pré-operatória se recuperou em 18,2% (n = 2/11) dos pacientes no pós-operatório, mas 6,7% (n= 4/60) dos pacientes com TSH suficiente pioraram após a cirurgia. Em relação ao eixo da gonadotrofina, 40,7% (n = 11/27) dos pacientes com deficiência de LH/FSH se recuperaram após a cirurgia, enquanto 13,6% (n=6/44) com níveis normais de LH/FSH desenvolveram nova deficiência hormonal no pós-operatório. A recuperação hormonal não foi relacionada à idade (p=0,251), sexo (p=0,203), tamanho do tumor (p=0,727) ou extensão da ressecção do tumor (p=0,592).

Pofi et al.³⁸ tiveram como objetivo avaliar o tempo e os preditores de recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) após adenomectomia transesfenoidal (TSA). Incluíram 109 pacientes que se submeteram a pelo menos uma reavaliação do eixo HPA, excluindo indivíduos com condições que poderiam ser variáveis de confusão da recuperação da função hipofisária (pacientes com apoplexia, microadenomas, meningiomas, cirurgia de repetição craniofaringioma, adenomas corticotróficos, cisto fenda de Rathke, metástases, TSA de emergência, craniotomia ou radioterapia). Na avaliação da função tireoidiana, o hipotireoidismo secundário foi diagnosticado com nível subnormal de T4 livre sérico associado a um TSH baixo ou inadequadamente normal, sendo considerado a faixa normal de 0,3 a mIU/L

para TSH e de 9 a 19 pmol/L para T4 livre. O hipogonadismo, nos homens, foi diagnosticado quando os níveis séricos de testosterona eram, 3,4 mg/L na presença de níveis baixos ou inadequadamente normais de LH (faixa normal de 2 a 10 IU/L). Em mulheres na pós-menopausa, hipogonadismo foi diagnosticado quando os níveis séricos de FSH eram inadequadamente baixo (40 UI/L) para maiores de 50 anos.

Dos 21,1% (n=23) dos pacientes com função corticotrófica anormal no pré-operatório, 34,8% (n=8) se recuperaram 6 semanas após a cirurgia. Dos 32,7% dos pacientes (n=33) com função tireoidiana anormal pré-operatória, 36,4% (n=12) se recuperaram 6 semanas após a intervenção cirúrgica. Em relação ao eixo gonadotrófico, dos 61,3% dos pacientes (n=38) com função gonadal anormal no pré-operatório, 18,4% (n=7) se recuperaram no período de 6 semanas. Dados de recuperação tireoidiana e gonadal após 6 semanas de pós-operatório, não foram coletados para esse estudo. Não foi observada relação entre recuperação gonadal e adrenal (OR, 1,077). Dos 73 pacientes com níveis normais de cortisol na 6ª semana, 62 (84,9%) também tinham função tireoidiana normal (OR, 2,562; 95% IC, 0,957 até 6,860).

Dallapiazza et al.⁴⁶ analisaram uma amostra de 80 participantes, a fim de relatar os resultados cirúrgicos e endocrinológicos em longo prazo para pacientes que tiveram cirurgia endoscópica transesfenoidal endonasal (ETSS) para macroadenomas não funcionantes e com, no mínimo, 5 anos de acompanhamento pós-operatório. Todos os indivíduos foram submetidos à ressonância magnética e avaliações neurológicas e endocrinológicas no pré-operatório. Os tumores não funcionantes foram definidos pela presença de uma massa selar > 1cm de dimensão; ausência de prolactina sérica elevada (< 200 ng/mL), hormônio adrenocorticotrófico e hormônio do crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina-1; e a ausência de características clínicas da doença de Cushing ou acromegalia. Pacientes com níveis baixos de cortisol (< 8 µg/dL) ou tiroxina receberam reposição com medicações orais. Os níveis de testosterona foram avaliados em homens com sintomas clínicos de hipogonadismo ou com hipogonadismo documentado.

Em relação à insuficiência adrenal, 23,75% (n = 19) apresentaram a disfunção no pré-operatório, sendo que 21% (n = 4) se recuperaram e 20 pacientes com função corticotrófica normal, desenvolveram novo hipocortisolismo no pós-operatório. Dos 30% (n = 24) dos pacientes com hipogonadismo no pré-operatório, 33,3% (n = 8) se recuperaram e 8 pacientes com função gonadotrófica pré-operatória normal, desenvolveram novo hipogonadismo. Pan-hipopituitarismo foi observado em 11% (n = 9) dos pacientes da amostra.

Chen et al.⁴⁵ conduziram um estudo prospectivo com o objetivo de relatar a apresentação, as complicações pós-operatórias, o manejo, o acompanhamento clínico, além dos resultados de pacientes com adenomas hipofisários não funcionantes. Na maioria dos 385 pacientes consecutivos incluídos na avaliação, a maioria era macroadenomas, observando uma duração média do acompanhamento de $5,5 \pm 1,4$ anos. A idade dos participantes variou de 14 a 87 anos, apresentando quase um terço dos pacientes com 65 anos ou mais. Apesar disso, com a avaliação perioperatória adequada de fluido anormal, eletrólito e função endocrinológica, a cirurgia transesfenoidal foi associada a morbidade mínima e foi bem tolerada por todos os pacientes, independentemente da idade. Hipocortisolismo ocorreu em 32,7% dos pacientes, levando em consideração os níveis de normalidade entre 5 e 23 $\mu\text{g/dL}$ de cortisol sérico das 8h da manhã, sendo realizada a reposição com esteroides em pacientes com hipopituitarismo pré-operatório.

Hipotireoidismo, hipogonadismo, hipocortisolismo e hipoprolactinemia foram observados em 138 (35,8%), 159 (41,3%), 126 (32,7%) e 69 (17,9%) pacientes, respectivamente. A deficiência de hormônio do crescimento (GH) foi encontrada em 235 (61%) pacientes. Após a cirurgia, a deficiência de GH foi observada em 189 (49,1%) pacientes. Hipogonadismo e hipoprolactinemia foram observados em 128 (33,2%) e 57 (14,8%) pacientes, respectivamente. Hipocortisolismo foi confirmado em 122 (31,7%) pacientes e, portanto, esses necessitaram de reposição de glicocorticoides na alta. Hipotireoidismo ocorreu em 135 (35,1%) pacientes, que receberam reposição de levotiroxina.

Yildirim et al.⁴⁷ conduziram um estudo retrospectivo com 160 pacientes submetidos à cirurgia por via endoscópica transesfenoidal endonasal, sendo observado os sintomas apresentados, as características neurológicas e endocrinológicas de acordo com o tamanho do adenoma e a recuperação neurológica e endocrinológica dos participantes no pós-operatório. Pan-hipopituitarismo foi diagnosticado em pacientes com níveis baixos de todos os hormônios hipofisários, enquanto os outros indivíduos com reduções parciais nos níveis hormonais foram diagnosticados com hipopituitarismo. Pacientes com nível de prolactina levemente elevado (15-150 ng/ml) foram considerados como tendo o chamado efeito de haste.

Dezenove (11,87%) pacientes tinham hipotireoidismo, 14 (8,75%) tinham hipopituitarismo (LH/FSH reduzido e/ou progesterona, testosterona ou estrogênio). Trinta e dois (20%) pacientes apresentavam pan-hipopituitarismo. Após a cirurgia, 12 de 19 pacientes tiveram níveis normais de hormônio tireoidiano, enquanto 2 permaneceram no hipotireoidismo, 3 no hipogonadismo e 2 no pan-hipopituitarismo. Dos 14 pacientes que tinham hipogonadismo pré-operatório, 5

tinham hormônios hipofisários normais, 7 permaneceram com hipogonadismo e 2 tinham pan-hipopituitarismo no pós-operatório. De 32 pacientes que tiveram pan-hipopituitarismo no período pré-operatório 11 tinham níveis hormonais normais, 6 tinham hipogonadismo e 15 pacientes apresentaram pan-hipopituitarismo no pós-operatório. Sessenta e quatro dos 76 pacientes sem distúrbio hormonal no período pré-operatório tinham níveis hormonais normais, 3 tinham hipotireoidismo, 5 hipogonadismo e 4 pan-hipopituitarismo.

Little et al.⁹ avaliaram 169 pacientes em um estudo prospectivo multicêntrico, buscando investigar função endócrina da glândula hipofisária após cirurgia totalmente endoscópica com ênfase na recuperação da glândula pituitária para complementar os dados de desfechos clínicos de referência disponíveis na ausência de um registro de desfechos em todo o país. Os pacientes elegíveis tinham macroadenomas hipofisários não funcionantes e cirurgia transesfenoidal planejada e tinham idade entre 18 e 85 anos, se apresentando clinicamente estáveis. Os pacientes excluídos foram aqueles com apoplexia pituitária ou outras lesões selares e aqueles para os quais a ressonância magnética hipofisária com contraste não pôde ser realizada. Os cirurgiões elegíveis para participar do estudo necessitavam ter realizado mais de 30 operações hipofisárias transesfenoidais anualmente e mais de 200 operações no total. Tumor, paciente e cirurgião foram fatores explorados para determinar se algum poderia ser um preditor para perda de função após a cirurgia. Notavelmente, os pacientes com tumores maiores ($p = 0,009$) e mais invasivos ($p = 0,051$) foram mais propensos a desenvolver disfunção glandular pós-operatória.

O hipogonadismo masculino esteve presente em 76,9% (50/65) dos pacientes no pré-operatório, enquanto o hipotireoidismo e a insuficiência adrenal ocorreram em 42,6% (72/169) e 20,1% (34/169), respectivamente. Dos 34 pacientes com função corticotrófica anormal no pré-operatório, 29,4% ($n = 10$) se recuperaram e 4 desenvolveram nova deficiência adrenal, após a cirurgia. Dos 72 dos pacientes com função tireoidiana anormal pré-operatória, 11,1% ($n = 8$) se recuperaram e 6 desenvolveram novo hipotireoidismo após a intervenção cirúrgica. Em relação ao eixo gonadotrófico, dos 50 dos pacientes com função gonadal anormal no pré-operatório, 10% ($n = 5$) se recuperaram no período pós-operatório, enquanto 1 desenvolveu nova deficiência gonadal. Sexo, idade, volume do tumor e experiência do cirurgião não foram preditores de recuperação da glândula hipofisária ($p \geq 0,20$ em todos os casos). Pacientes com tumores maiores ($p = 0,009$) e mais invasivos ($p = 0,051$) foram os mais propensos a desenvolver disfunção glandular pós-operatória.

As principais características neurocirúrgicas e endocrinológicas dos pacientes com macroadenoma hipofisário não funcionante de cada estudo selecionado estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2 - Características endócrinas e neurocirúrgicas da amostra estudada.

Autores	Najmaldin et al (2019) ⁴⁴	Pofi et al (2019) ³⁸	Chen et al (2010) ⁴⁵	Dallapiazza et al (2014) ⁴⁶	Yildirim et al (2015) ⁴⁷	Little et al (2019) ⁹
Características						
Tamanho do tumor (mm)	26,8 ± 1,1	26,0 ± 1,0	26,0±0	25,2 ± 7,9	24,8±0	23,8 ± 5,6
Pré-operatório						
Hipogonadismo	27	38	159	24	14	50
Hipotireoidismo	11	33	138	NR	19	72
Insuficiência adrenal	14	23	126	19	NR	34
Hipoprolactinemia	NR	NR	69	NR	NR	NR
Deficiência de GH	36	NR	235	NR	NR	NR
Pós-operatório						
Hipogonadismo	22	31	128	24	16	46
Hipotireoidismo	13	21	135	NR	5	70
Insuficiência adrenal	2	15	122	35	NR	28
Hipoprolactinemia	NR	NR	57	NR	NR	NR
Deficiência de GH	5	NR	189	NR	NR	NR
Invasão de seio cavernoso	19	NR	74	17	NR	27

NR: Não relatado.

6 DISCUSSÃO

Os adenomas hipofisários não funcionantes, tumores desprovidos de hipersecreção hormonal, apresentam o hipopituitarismo como causa significativa de morbidade em diversos eixos hipofisários, necessitando de intervenção cirúrgica para recuperação da função endócrina.^{11,48}

A presente revisão sistemática realizada com seis estudos, envolvendo a amostra total de 974 pacientes, objetivou avaliar o eixo hormonal mais acometido no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de ressecção de macroadenomas hipofisários não funcionantes. Dentre a amostra de indivíduos utilizada neste estudo, foi observada uma predominância do sexo masculino. Apesar da existência de estudos anteriores que relataram uma prevalência do sexo feminino em relação ao masculino (59% vs. 41%), a literatura tem demonstrado que o diagnóstico de macroadenomas hipofisários esteve presente em 64,8% da população masculina.^{35,36,49} No que diz respeito à idade dos participantes no presente estudo, foi evidenciada uma variação da média de idade dos participantes da quarta⁴⁷ à sétima décadas de vida⁹. Esses dados coletados coincidem com os resultados presentes nos estudos de Maric et al⁵⁰ e Karamouzis et al⁵¹, demonstrando que tal faixa etária pode ser decorrente do diagnóstico tardio dos Adenomas hipofisários não funcionantes (AHNS), como consequência da menor frequência de sinais e sintomas relacionados à secreção hormonal.

O eixo gonadotrófico foi o mais acometido no perioperatório das cirurgias hipofisárias, sendo que dois estudos^{44,45} revelaram prevalência superior do eixo tireotrófico e, outro⁴⁶, do corticotrófico no pós-operatório dos pacientes. No pré-operatório, a disfunção gonadotrófica foi predominante em 4 estudos^{9,38,44,46}, observando-se uma variação de 30 – 76,9%. Os valores obtidos são semelhantes aos resultados encontrados na coorte conduzida por Monteiro et al³⁵, a qual demonstrou uma prevalência de 40% de hipogonadismo nos pacientes analisados. Em contrapartida, Karamouzis et al⁵¹ que avaliaram a frequência de hipopituitarismo pré-operatório revelou uma deficiência pré-operatória de LH/FSH de 15,4%. A heterogeneidade dos estudos em relação aos critérios de hipopituitarismo pode ter influenciado nas diferenças percentuais de comprometimento hormonal encontradas.

A disfunção dos eixos gonadotrófico e tireotrófico foram os eventos endócrinos mais presentes no pós-operatório. Mello et al⁵², analisando dados de 87 pacientes do Brasil, observaram que após a cirurgia 67,7% dos pacientes tinham comprometimento da função gonadal, seguido por 50% da função tireotrófica e corticotrófica. Dekkers et al⁵³, em consonância a isso,

demonstraram em sua análise retrospectiva de pacientes submetidos à cirurgia transesfenoidal, um aumento significativo da deficiência de LH/FSH ($p < 0.01$) e TSH ($p < 0.05$) para 90% e 57%, respectivamente. Os achados condizem com o pensamento que os gonadotrofos e tireotrofos são os tipos celulares mais suscetíveis à compressão tumoral, sendo dessa forma, mais associados a déficits endócrinos.

Entretanto, Chen et al⁴⁵, em sua análise prospectiva, postularam que o eixo somatotrófico apresentou o maior comprometimento pós-operatório, quando comparado às taxas de hipogonadismo (33,2%) e hipotireoidismo (35,1%). Tal resultado coincide com os dados apresentados pela Diretriz de Diagnóstico e Tratamento de Adultos com Deficiência de Hormônio de Crescimento⁵⁴, na qual a deficiência de GH é a deficiência adenohipofisária mais prevalente em pacientes com doenças hipotálamo-hipofisárias, comprometendo até 100% dos pacientes quando esses apresentam dois ou mais eixos deficitários. A deficiência do hormônio de crescimento pode ser um dos eixos hormonais fortemente comprometidos no pós-operatório, contudo, o fato de o comprometimento de GH estar diretamente relacionado ao déficit de outros hormônios hipofisários, ocasiona um menor detalhamento dos pacientes com essa deficiência específica, visto que muitos estudos referenciam, apenas, como pan-hipopituitarismo.

Dentre os estudos desta revisão sistemática, observou-se que um dos parâmetros de melhora no pós-operatório correspondeu ao eixo do cortisol, o qual apresentou as melhores taxas de recuperação dos pacientes com insuficiência adrenal antes da cirurgia, variando de 23,75% a até 100%. Pofi et al³⁸ e Yildirim et al⁴⁷, em contrapartida, relataram um desempenho melhor do eixo da tireoide em pacientes com déficit pré-operatório, com recuperação de 36,5% e 63%, respectivamente. Já em um estudo americano, conduzido por Hwang et al⁴⁸, foi verificado que o eixo corticotrófico apresentou a maior recuperação (44,3%), enquanto o tireotrófico a menor, com 6,1%. A grande divergência na probabilidade de cada eixo hormonal se recuperar no pós-operatório, pode ser atribuída a heterogeneidade dos estudos, considerando diferentes critérios de definição do hipopituitarismo, o momento de avaliação hormonal nos pacientes e o fato de que determinados centros são referência para tratamento de distúrbios endócrinos secundários à AHNS, podendo subestimar ou superestimar a incidência de deficiências, quando comparados com outros menos experientes.

Observou-se uma grande variação entre os estudos acerca de possíveis preditores relacionados a disfunções hormonais no período pós-operatório dos pacientes com AHNS. Dois estudos^{9,44}

evidenciaram que fatores como sexo, idade, volume do tumor, experiência do cirurgião e extensão da ressecção do tumor, não foram preditores de recuperação da glândula hipofisária. Ao mesmo tempo, Pofi et al³⁸ relataram que pacientes mais jovens se recuperaram mais da insuficiência adrenal quando comparados aos mais velhos ($p=0.008$). Isso foi incompatível com os resultados obtidos na literatura, em que Hwang et al⁴⁸ demonstraram que idade de 50 anos ou mais foi o único preditor negativo de recuperação em análises univariada ($p = 0,016$) e multivariada ($p = 0,046$). Nomikos et al⁵⁵, em sua série de 720 pacientes, por outro lado, não encontraram correlação entre a faixa etária dos participantes e os desfechos hormonais. Contudo, alguns estudos^{9,38} relacionaram tumores de maior volume com maiores taxas de disfunção glandular pós-operatória, ressaltando a divergência presente nos estudos no que tange a esses fatores.

Como limitações desse estudo, pode-se ressaltar que cinco dos estudos incluídos na presente revisão sistemática, foram coortes com amostras pequenas de pacientes, estando sujeitas ao viés de seleção de uma análise retrospectiva de dados clínicos obtidos de prontuários de pacientes. Apenas um estudo⁴⁵ descreveu detalhadamente os resultados referentes à deficiência de GH, sendo que a análise da função de tal eixo também foi realizada por todos os estudos. Além disso, alguns hospitais eram centros terciários, enquanto outros, centros de referência, o que interfere diretamente nos resultados cirúrgicos obtidos em cada um. A heterogeneidade dos períodos de acompanhamento dos pacientes, dos diferentes tamanhos do tumor, da falta de dados em relação a determinados eixos hormonais e os diferentes critérios para definição do hipopituitarismo em cada centro pesquisador foram limitações importantes da presente revisão sistemática, podendo limitar a validade externa desse estudo. Assim, mais pesquisas randomizadas com coorte de pacientes em grande escala são necessárias para determinar os desfechos endócrinos obtidos no tratamento de pacientes com AHNS.

7 CONCLUSÃO

Na presente revisão sistemática, observou-se que os eixos gonadotrófico e tireotrófico foram os mais acometidos no pós-operatório dos pacientes submetidos à ressecção de adenomas hipofisários não funcionantes. Ao mesmo tempo, a recuperação da função corticotrófica foi a mais identificada em pacientes com insuficiência adrenal pré-operatória. Não foi possível determinar preditores relacionados à recuperação ou comprometimento da glândula hipofisária, devido a heterogeneidade desses fatores nos estudos.

9 ORÇAMENTO

Material	Quantidade	Valor (R\$)	Total (R\$)
Papel A4 75g c/ 100 fls.	01	10,00	10,00
Cartucho para Impressão	01	50,00	50,00
Encadernação	03	3,00	9,00
Caneta	03	2,00	6,00
Caixa de Grampos	01	5,00	5,00
Caixa de Clips	01	5,00	5,00
Pen Drive 32GB	01	50,00	50,00
Classificador PVC	01	4,00	4,00
Internet Banda Larga	01	99,90	99,90
Notebook	01	3.200,00	3.200,00
Impressora	01	300,00	300,00
Artigos Científicos	20	150,00	3.000,00
TOTAL			6.738,90

REFERÊNCIAS

1. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* [Internet]. 2018;21(2):111–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-018-0869-3>
2. Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T. Non - functioning pituitary adenomas : indications for pituitary surgery and post - surgical management. *Pituitary* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00960-0>
3. Theodoros D, Patel M, Ruzevick J, Lim M, Bettgowda C. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions. *CNS Oncol*. 2015;4(6):411–29.
4. Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary* [Internet]. 2018;21(2):145–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-017-0854-2>
5. Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Management of endocrine disease: Clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):121–32.
6. Lucas JW, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, et al. Guidelines: Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Primary Management of Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79(4):E533–5.
7. Park KJ, Kano H, Parry P V., Niranjana A, Flickinger JC, Lunsford LD, et al. Long-term outcomes after gamma knife stereotactic radiosurgery for nonfunctional pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2011;69(6):1188–98.
8. Fatemi N, Wang C. *Phl r t a r*. 2008;63(4):709–19.
9. Little AS, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Chicoine MR, Barkhoudarian G, Prevedello DM, et al. Pituitary gland recovery following fully endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenoma: results of a prospective multicenter study. *J Neurosurg*. 2019;1–7.
10. Ebrahimi F, Widmer A, Wagner U, Mueller B, Schuetz P, Christ-Crain M, et al. Association of adrenal insufficiency with patient-oriented health-care outcomes in adult medical inpatients. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6):701–9.
11. Galloway L, Ali M, Lansdown A, Taylor P, Rees A, Davies JS, et al. The impact of endoscopic transsphenoidal pituitary adenoma surgery on endocrine function: a single-centre study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(2):391–8.
12. Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission : a structured review and meta-analysis. 2012;71–83.

13. Diri H, Ozaslan E, Kurtsoy A, Tucer B, Simsek Y, Ozturk F, et al. Prognostic factors obtained from long-term follow-up of pituitary adenomas and other sellar tumors. *Turk Neurosurg.* 2014;24(5):679–87.
14. Hong GK, Payne SC, Jane JA. Anatomy, Physiology, and Laboratory Evaluation of the Pituitary Gland. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016;49(1):21–32.
15. Colao A, Ochoa AS, Auriemma RS, Faggiano A, Pivonello R, Lombard G. Pituitary carcinomas. *Pituit Today II New Mol Physiol Clin Asp.* 2010;38:94–108.
16. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377–82.
17. Clayton RN. of Hypopituitarism on Life Expectancy. 1996;(May).
18. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol [Internet].* 2011;7(5):257–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.40>
19. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis : the plastic pituitary Shlomo Melmed Find the latest version : Mechanisms for pituitary tumorigenesis : the plastic pituitary. *J Clin Invest.* 2003;112(11):1603–18.
20. Herman V, Fagin J, Gonsky R, Kovacs K, Melmed S. Clonal origin of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(6):1427–33.
21. GOLD EB. Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Epidemiol Rev.* 1981;3(1):163–83.
22. Asa SL, Ezzat S. The Pathogenesis of Pituitary Tumors. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2009;4(1):97–126.
23. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet].* 2009;23(5):543–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.008>
24. Araujo-Castro M, Berrocal VR, Pascual-Corrales E. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. *Hormones.* 2020;
25. Review C. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas A Review. 2017;6–11.
26. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769–75.
27. Article R. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. 2020;937–50.
28. Kaltsas GA, Grossman AB. Malignant Pituitary Tumours. *Pituitary.* 1998;1(1):69–81.

29. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd R V., Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery*. 2006;59(2):341–53.
30. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Young WF, et al. Pituitary carcinoma: A clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer*. 1997;79(4):804–12.
31. Lopes MBS, Scheithauer BW, Schiff D. Pituitary carcinoma: Diagnosis and treatment. *Endocrine*. 2005;28(1):115–21.
32. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes y Nutr* [Internet]. 2017;64(7):384–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.05.009>
33. Zatelli MC. Pathogenesis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* [Internet]. 2018;21(2):130–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-018-0874-6>
34. Kim SH, Lee KC, Kim SH. Cranial nerve palsies accompanying pituitary tumour. *J Clin Neurosci*. 2007;14(12):1158–62.
35. Monteiro DM, Freitas P, Vieira R, Carvalho D. Hypogonadotropic Hypogonadism in Non-Functioning Pituitary Adenomas: Impact of Intervention. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(6):368–76.
36. Najmaldin A, Malek M, Madani NH, Ghorbani M, Akbari H. Non-functioning pituitary macroadenoma: surgical outcomes, tumor regrowth, and alterations in pituitary function — 3-year experience from the Iranian Pituitary Tumor Registry. 2019;
37. Wichers-Rother M, Hoven S, Kristof RA, Bliesener N, Stoffel-Wagner B. Non-functioning pituitary adenomas: Endocrinological and clinical outcome after transsphenoidal and transcranial surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(6):323–7.
38. Pofi R, Gunatilake S, Macgregor V, Shine B, Joseph R, Grossman AB, et al. Recovery of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis after Transsphenoidal Adenectomy for Non-ACTH-Secreting Macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5316–24.
39. Fonseca ALV, Chimelli L, Santos MJCF, Damas Dos Santos AASM, Violante AHD. Influência dos níveis de prolactina e tamanho tumoral na função hipofisária pós-operatória em macroadenomas hipofisários clinicamente não-funcionantes. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(3 A):590–6.
40. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash MI, Ramsey BW, et al. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at N ONTARIO SCH OF MEDICINE on October 12, 2013. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med*. 1994;330(13):1663–70.
41. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The

- PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7).
42. Vandenberghe JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Int J Surg [Internet]*. 2014;12(12):1500–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijso.2014.07.014>
 43. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP da. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica.* 2010;44(3):559–65.
 44. Najmaldin A, Malek M, Madani NH, Ghorbani M, Akbari H, Khajavi A, et al. Non-functioning pituitary macroadenoma: surgical outcomes, tumor regrowth, and alterations in pituitary function—3-year experience from the Iranian Pituitary Tumor Registry. *Hormones.* 2019;18(2):197–205.
 45. Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: Presentation, management, and clinical outcome. *J Neurooncol.* 2011;102(1):129–38.
 46. Dallapiazza RF, Grober Y, Starke RM, Laws ER, Jane JA. Long-term results of Endonasal Endoscopic Transsphenoidal resection of nonfunctioning pituitary Macroadenomas. *Neurosurgery.* 2015;76(1):42–52.
 47. Yildirim AE, Sahinoglu M, Ekici I, Cagil E, Karaoglu D, Celik H, et al. Nonfunctioning Pituitary Adenomas Are Really Clinically Nonfunctioning? Clinical and Endocrinological Symptoms and Outcomes with Endoscopic Endonasal Treatment. *World Neurosurg [Internet]*. 2016;85:185–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.08.073>
 48. Hwang JY, Aum DJ, Chicoine MR, Dacey RG, Osburn JW, Rich KM, et al. Axis-specific analysis and predictors of endocrine recovery and deficits for non-functioning pituitary adenomas undergoing endoscopic transsphenoidal surgery. *Pituitary [Internet]*. 2020;23(4):389–99. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01045-z>
 49. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: A novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):168–74.
 50. Marić A, Kruljac I, Čerina V, Pećina HI, Šulentić P, Vrkljan M. Endocrinological outcomes of pure endoscopic transsphenoidal surgery: A Croatian Referral Pituitary Center experience. *Croat Med J.* 2012;53(3):224–33.
 51. Karamouzis I, Caputo M, Mele C, Nuzzo A, Zavattaro M, Car P, et al. Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: early results from a single center. *Hormones.* 2018;17(4):551–6.
 52. Mello PA de, Naves LA, Pereira Neto A, Oliveira EH, Ferreira IC, Araújo Júnior AS de, et al. Clinical and laboratorial characterization and post-surgical follow-up of 87 patients

- with non-functioning pituitary macroadenomas. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(5):307–12.
53. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JHC, Neelis KJ, Schroijen MA, et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1796–801.
 54. Sönksen PH, Christiansen JS. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 1998;8(SUPPL. 2):89–92.
 55. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas - A study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2004;146(1):27–35.

APÊNDICE

APÊNDICE A - Características gerais dos estudos presentes na revisão sistemática e da amostra estudada.

Autores	Revi	País	Anc	Dese	N	Sexo	Idad	Dura	Diag	Dosa	Disfu	Tam	Tipo de Cirurgia		

APÊNDICE B - Tabela do Excel do processo de seleção dos artigos para Revisão Sistemática.

Nome do artigo	Incluído	Motivo de exclusão				
Biomarkers of pituitary mac	Não	Incompatíveis com o estudo (falam de coisa nada a ver com o te				
Surgical management of gr	Não	Pacientes com adenoma hipofisário funcional ou outros tumor				
Clinical study of endoscopy	Não	Incompatíveis com o estudo (falam de coisa nada a ver com o te				
[Thyrotropin-secreting pitui	Não	Relatos de caso				
Securing the position of the	Não	Incompatíveis com o estudo (falam de coisa nada a ver com o te				
In Reply to the Letter to the	Não	Cartas				
Letter to the Editor Regard	Não	Cartas				
Concurrent pituitary apople	Não	Relatos de caso				
Near-Infrared Fluorescence	Não	Relatos de caso				

ANEXO

ANEXO A - Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) 2007.

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (<i>setting</i>)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Controlle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8 ^a	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 ^a	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados) Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo
Dados descritivos	14 ^a	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)

ANEXO A - Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) 2007 (continuação).

Tabela continuação

Item	Nº	Recomendação
Desfecho	15 ^a	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo Estudos de Caso-Control: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de viéses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.