



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO

**BERNARDO LISBOA GALVÃO SANTOS**

**TUMORES NEUROENDÓCRINOS PITUITÁRIOS: Análise  
Epidemiológica Retrospectiva de uma Série de Casos em um Centro Terciário  
Brasileiro**

Rio de Janeiro

2025

BERNARDO LISBOA GALVÃO SANTOS

TUMORES NEUROENDÓCRINOS PITUITÁRIOS: Análise Epidemiológica Retrospectiva de uma Série de Casos em um Centro Terciário Brasileiro

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) apresentado, ao Programa de Residência Médica em Neurocirurgia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Neurocirurgia.

Orientador: Dr. Carlos Roberto de Lima, MSc

Co-orientador: Dr. Leonardo Garcia Martins

Rio de Janeiro

2025

BERNARDO LISBOA GALVÃO SANTOS

TUMORES NEUROENDÓCRINOS PITUITÁRIOS: Análise Epidemiológica Retrospectiva de uma Série de Casos em um Centro Terciário Brasileiro

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) apresentado, ao Programa de Residência Médica em Neurocirurgia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Neurocirurgia.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

---

Dr. Carlos Roberto de Lima, MSc (Orientador)  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Dr. Leonardo Garcia Martins (Co-orientador)  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Prof. Dr. Marcus Andre Acioly, PhD (Banca)  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/2597262972255276>

---

Prof. Dr. Jorge Paes Barreto Marcondes, PhD (Banca)  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/3303261200172538>

Dedico à Claudia Mathilde Lisboa Galvão e Nilsa  
Lisboa Galvão.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha mãe, Claudia, pelo amor incondicional; ao meu pai, José, pelo suporte constante; e à memória da minha avó, Nilsa, que sempre acreditou no meu sonho de cursar medicina.

À Kettellyn, pela presença, paciência e incentivo nas fases mais difíceis deste caminho.

Aos Staffs do Serviço de Neurocirurgia, pelo ensino, exemplo e apoio ao longo da minha formação.

Aos amigos e colegas de residência, pela parceria, ajuda mútua e companheirismo, que tornaram possível concluir a faculdade e a residência.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para esta conquista, o meu sincero agradecimento.

## RESUMO

**Introdução:** PitNETs são as neoplasias mais comuns da região selar, com ampla heterogeneidade clínica e histopatológica. No Brasil, ainda há poucos dados epidemiológicos detalhados de séries cirúrgicas em centros públicos de alta complexidade.

**Objetivo:** Descrever o perfil demográfico, clínico, volumétrico e histopatológico de pacientes submetidos à cirurgia para PitNETs em um centro terciário brasileiro, bem como explorar associações entre subtipo tumoral, sintomas e volume.

**Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo, do tipo série de casos consecutivos, incluindo pacientes com lesões selares operados entre janeiro de 2015 e agosto de 2025 no HUCFF, com confirmação histopatológica de adenoma hipofisário. Foram coletados dados demográficos, clínicos, volumétricos e histopatológicos por revisão de prontuários. As análises estatísticas foram realizadas no Jamovi 2.6, utilizando teste t de Student, Mann–Whitney, Kruskal–Wallis, qui-quadrado, com nível de significância de  $p < 0,05$  e caráter exploratório.

**Resultados:** Dos 57 pacientes avaliados, 52 preencheram os critérios de inclusão; 59,6% eram mulheres, e a idade média ao diagnóstico foi de 51 anos (DP 17). Houve predominância de macroadenomas (95%), com microadenomas em 5% dos casos. Entre os subtipos histológicos, os tumores gonadotróficos foram os mais frequentes (44%), seguidos por corticotróficos e null cell (15% cada). Queixas visuais ocorreram em 71% dos pacientes e cefaleia em 60%. Na análise volumétrica ( $n = 13$ ), a mediana do volume tumoral foi de 8,70 cm<sup>3</sup> (IQR 3,30–16,3), com maior volume em mulheres em comparação aos homens (10,4 vs. 2,8 cm<sup>3</sup>;  $p = 0,045$ ). Não houve associação entre sexo e subtipo histológico ( $p = 0,371$ ), nem diferença de idade entre subtipos ( $p = 0,195$ ). Observou-se associação global entre subtipo histológico e presença de sintomas visuais ( $p = 0,048$ ), porém sem contribuição desproporcional de categorias individuais. Pacientes com cefaleia eram mais velhos que aqueles sem essa queixa ( $p = 0,006$ ).

**Conclusão:** A casuística estudada revela predominância de macroadenomas sintomáticos, com alta frequência de déficits visuais e predomínio de tumores gonadotróficos, em consonância com séries cirúrgicas internacionais. As análises sugerem que o padrão de apresentação clínica se relaciona mais com o volume e o efeito de massa tumoral do que com o subtipo funcional isolado. As limitações inerentes ao delineamento retrospectivo, ao caráter unicêntrico, à ausência de marcadores de fatores de transcrição e ao número reduzido de casos com volumetria registrada indicam que os achados devem ser interpretados como exploratórios e geradores de

hipóteses, reforçando a necessidade de estudos prospectivos, multicêntricos e com caracterização anatomopatológica mais abrangente na realidade brasileira.

Palavras-chave: neoplasia hipofisária; epidemiologia; neurocirurgia.

## ABSTRACT

**Background:** PitNETs are the most common neoplasms arising in the sellar region and display considerable clinical and histopathological heterogeneity. In Brazil, detailed epidemiological data from surgical series in public tertiary centers remain scarce.

**Objective:** To describe the demographic, clinical, volumetric, and histopathological profile of patients undergoing surgery for PitNETs in a Brazilian tertiary center and to explore associations between tumor subtype, symptoms, and tumor volume.

**Methods:** This was a retrospective, observational, consecutive case series including patients with sellar lesions operated between January 2015 and August 2025 at HUCFF, with histopathological confirmation of pituitary adenoma. Demographic, clinical, volumetric, and histopathological data were obtained through chart review. Statistical analyses were performed using Jamovi 2.6, employing Student's t test, Mann–Whitney U test, Kruskal–Wallis test, chi-square test, with a significance level of  $p < 0,05$  and an exploratory approach.

**Results:** Of 57 patients evaluated, 52 met inclusion criteria; 59.6% were women, and the mean age at diagnosis was 51 years (SD 17). Macroadenomas predominated (95%), with microadenomas in 5% of cases. Gonadotroph tumors were the most frequent subtype (44%), followed by corticotroph and null cell tumors (15% each). Visual complaints were present in 71% of patients and headache in 60%. In the volumetric subset ( $n = 13$ ), median tumor volume was 8.70 cm<sup>3</sup> (IQR 3.30–16.3), with larger volumes in women compared with men (10.4 vs. 2.8 cm<sup>3</sup>;  $p = 0.045$ ). There was no association between sex and histological subtype ( $p = 0.371$ ), nor significant age differences across subtypes ( $p = 0.195$ ). A global association between histological subtype and visual symptoms was observed ( $p = 0.048$ ), but adjusted residuals did not identify any single subtype with a disproportionate contribution. Patients with headache were older than those without this complaint ( $p = 0.006$ ).

**Conclusion:** This series shows a predominance of symptomatic macroadenomas, with high rates of visual deficits and a predominance of gonadotroph tumors, in line with international surgical cohorts. The findings suggest that clinical presentation is more closely related to tumor volume and mass effect than to functional subtype alone. Limitations related to the retrospective, single-center design, reliance on chart data, absence of transcription factor markers, and the small volumetric subset indicate that the results should be interpreted as exploratory and hypothesis-generating, underscoring the need for prospective, multicenter studies with more comprehensive pathological characterization in the Brazilian setting.

Keywords: pituitary neoplasms; epidemiology; neurosurgery.

## LISTA DE TABELAS

|            |                                        |    |
|------------|----------------------------------------|----|
| Tabela 1 - | Dados Clínicos e Epidemiológicos.....  | 16 |
| Tabela 2 - | Frequência dos Subgrupos.....          | 20 |
| Tabela 3 - | Frequência dos Subgrupos por Sexo..... | 20 |
| Tabela 4 - | Frequência de Sinais e Sintomas.....   | 21 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                 |                                                    |
|-----------------|----------------------------------------------------|
| PitNET          | Tumor neuroendócrino pituitário                    |
| OMS             | Organização Mundial da Saúde                       |
| Mm              | Milímetro                                          |
| %               | Porcento                                           |
| PIT-1           | Pituitary-specific positive transcription factor 1 |
| TPIT            | T-box pituitary transcription factor               |
| SF-1            | Steroidogenic Factor 1                             |
| HUCFF           | Hospital Universitário Clementino Fraga Filho      |
| SUS             | Sistema Único de Saúde                             |
| UFRJ            | Universidade Federal do Rio de Janeiro             |
| cm <sup>3</sup> | Centímetros cúbicos                                |
| GH              | Hormônio do crescimento                            |
| DP              | desvio-padrão (DP)                                 |
| IQR             | intervalo interquartil (IQR)                       |
| $\chi^2$        | Qui-quadrado                                       |
| IC95%           | intervalos de confiança de 95% (IC95%)             |
| FSH             | Hormônio folículo estimulante                      |
| LH              | Hormônio luteinizante                              |
| ACTH            | Hormônio adenocorticotrófico                       |
| M               | Mulher                                             |
| H               | Homem                                              |
| Macro           | Macroadenoma                                       |
| Micro           | Microadenoma                                       |
| Imuno           | Imunohistoquímica                                  |
| Vol             | Volume                                             |

## SUMÁRIO

|          |                               |           |
|----------|-------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO.....</b>        | <b>13</b> |
| <b>2</b> | <b>METODOLOGIA.....</b>       | <b>14</b> |
| 2.1      | DESENHO DO ESTUDO             | 14        |
| 2.2      | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO         | 14        |
| 2.3      | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO         | 14        |
| 2.4      | COLETA DE DADOS               | 15        |
| 2.5      | CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA | 15        |
| 2.6      | ANÁLISE ESTATÍSTICA           | 15        |
| <b>3</b> | <b>RESULTADOS.....</b>        | <b>16</b> |
| <b>4</b> | <b>DISCUSSÃO.....</b>         | <b>22</b> |
| <b>5</b> | <b>CONCLUSÃO.....</b>         | <b>25</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS.....</b>       | <b>26</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Adenomas hipofisários, ou PitNETs, são os tumores mais comuns originados na sela túrcica (Centre international de recherche sur le cancer, 2021; Saeger et al., 2007; Tritos; Miller, 2023), correspondendo a aproximadamente 16,5–25% de todos os tumores intracranianos (Asa; Ezzat, 2009; Centre international de recherche sur le cancer, 2021). A incidência dessas lesões aumenta progressivamente com a idade, sem diferenças significativas entre os sexos (Asa; Ezzat, 2009; Centre international de recherche sur le cancer, 2021; Melmed et al., 2022), com um pico de ocorrência na sexta década de vida (Melmed et al., 2022). São neoplasias relativamente frequentes, podendo estar presentes em até 10–20% da população geral (Asa; Ezzat, 2009; Centre international de recherche sur le cancer, 2021; Melmed et al., 2022; Saeger et al., 2007; Tritos; Miller, 2023). Apesar disso, a prevalência de casos sintomáticos é consideravelmente menor, estimada entre 0,078% e 0,2% (Centre international de recherche sur le cancer, 2021; Daly; Beckers, 2020; Melmed et al., 2022; Saeger et al., 2007; Tritos; Miller, 2023), e apenas cerca de 0,038% dos casos demandam tratamento cirúrgico (Melmed et al., 2022).

Os PitNETs representam um grupo heterogêneo de tumores, cuja classificação atual baseia-se em marcadores de fatores de transcrição, conforme a nova nomenclatura proposta pela OMS. Essa classificação divide os PitNETs em três principais linhagens transcrpcionais, das quais derivam seis tipos celulares distintos. A linhagem PIT1 dá origem aos tumores lactotrofos, somatotrofos, mamosomatotrofos e tireotrofos; a linhagem TPIT origina os corticotrofos; e a linhagem SF1 é responsável pelos gonadotrofos. Além dessas, há também tumores sem linhagem definida, que incluem os tumores null cell e os plurihormonais com linhagens combinadas (Centre international de recherche sur le cancer, 2021; Melmed et al., 2022).

Quanto ao tamanho, os PitNETs são classificados em microadenomas ( $< 10$  mm), macroadenomas ( $\geq 10$  mm) e adenomas gigantes ( $> 40$  mm) (Melmed et al., 2022; Saeger et al., 2007; Tritos; Miller, 2023; Trouillas et al., 2020). Essa diferenciação é relevante tanto do ponto de vista diagnóstico e radiológico quanto terapêutico, uma vez que o volume tumoral pode influenciar o perfil hormonal, o grau de invasão local e a estratégia de tratamento (Tritos; Miller, 2023).

O manejo clínico e cirúrgico dos PitNETs é determinado por múltiplos fatores, incluindo o tipo de hormônio secretado, o tamanho da lesão, o comprometimento de estruturas adjacentes e a presença de sintomas compressivos ou disfunções endócrinas. O tratamento pode envolver

observação clínica periódica, terapia medicamentosa — como no caso de prolactinomas —, ou intervenção cirúrgica, geralmente por via endoscópica transesfenoidal (Tritos; Miller, 2023).

A literatura internacional sobre os PitNETs é ampla e consolidada, com séries populacionais extensas e dados epidemiológicos bem estabelecidos. Entretanto, a produção científica nacional ainda é limitada, especialmente no que diz respeito à caracterização epidemiológica e histopatológica dos casos tratados em centros brasileiros. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo descrever as características demográficas, clínicas, volumétricas e histopatológicas dos pacientes submetidos à cirurgia para PitNETs em um centro terciário, bem como explorar associações entre subtipo histológico, sintomas e volume tumoral.

## **2 METODOLOGIA**

### **2.1 Desenho do Estudo**

Realizou-se um estudo observacional, retrospectivo, do tipo série de casos consecutivos de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para adenomas hipofisários, desenvolvido no HUCFF, instituição de referência terciária que atende pacientes do SUS, vinculada à UFRJ. A unidade de análise foram os pacientes. O delineamento seguiu as recomendações do STROBE para estudos observacionais (Cuschieri, 2019).

### **2.2 Critérios de inclusão**

Foram incluídos pacientes com lesões selares submetidos a cirurgia com diagnóstico histopatológico de adenoma hipofisário, no período de janeiro de 2015 a agosto de 2025.

Também compuseram a amostra pacientes cuja primeira intervenção cirúrgica ocorreu antes desse intervalo, desde que reabordados no período estudado e com informações clínicas e histopatológicas relevantes disponíveis em prontuário.

### **2.3 Critérios de exclusão**

Foram excluídos os casos sem confirmação histopatológica de adenoma hipofisário.

## 2.4 Coleta de dados

A coleta de informações foi realizada por meio de revisão dos prontuários eletrônicos do HUCFF, a partir da lista de cirurgias realizadas pelo serviço de Neurocirurgia no período previamente delimitado. Para cada paciente, na primeira abordagem cirúrgica, foram registradas, quando disponíveis, as seguintes variáveis: idade ao diagnóstico, sexo, subtipo histopatológico, volume tumoral, classificação quanto ao tamanho (microadenoma ou macroadenoma), sintomas relatados na admissão e número de procedimentos cirúrgicos realizados.

Nos pacientes com cirurgias prévias para a mesma lesão, registraram-se a idade ao diagnóstico inicial, os sintomas que motivaram a primeira intervenção e os procedimentos realizados antes do período analisado.

Sintomas visuais foram considerados presentes na ocorrência de hemianopsia, borramento visual ou amaurose. Cefaleia foi considerada presente quando registrada como queixa clínica atribuída à lesão selar na admissão. O volume tumoral foi estimado, em  $\text{cm}^3$ , com base na fórmula utilizada para o cálculo de elipsoides ( $ABC/2$ ), conforme descrito na literatura (Kothari et al., 1996).

Também foi documentado o número total de reoperações realizadas por paciente ao longo do acompanhamento.

## 2.5 Classificação histopatológica

Os tumores foram classificados, conforme descrito na literatura (Centre international de recherche sur le cancer, 2021), nos seguintes subgrupos: somatotrofos, lactotrofos, mamosomatotrofos, tireotrofos, plurihormonal produtor de GH, célula-tronco acidofílica, corticotrofos, gonadotrofos, plurihormonais sem classificação definida e tumores null cell.

Devido à indisponibilidade de marcadores de fatores de transcrição na rotina do serviço, a classificação foi adaptada à realidade local. Assim, os casos foram enquadrados nos subgrupos acima com base no perfil imunohistoquímico hormonal descrito nos laudos anatomopatológicos.

## 2.6 Análise estatística

A análise estatística foi conduzida no software Jamovi (versão 2.6).

A distribuição das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Shapiro–Wilk. As variáveis com distribuição normal foram descritas como média  $\pm$  DP e comparadas por meio do teste t de

Student para amostras independentes. Quando a distribuição foi não paramétrica, as variáveis foram apresentadas como mediana e IQR e comparadas pelos testes Mann–Whitney (dois grupos) ou Kruskal–Wallis (múltiplos grupos).

As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e percentuais, sendo analisadas pelos testes  $\chi^2$ , conforme a adequação. Em análises de associação entre categorias, foram ainda avaliados os resíduos ajustados para identificar contribuições específicas dos subgrupos.

Adotou-se nível de significância de  $p < 0,05$  e IC95%.

As análises tiveram caráter exploratório, uma vez que o estudo utilizou todos os casos consecutivos disponíveis no período, sem cálculo prévio de tamanho amostral. Foi empregada análise por caso completo, incluindo-se, em cada comparação, apenas os pacientes com dados disponíveis para a variável de interesse. Não foi realizada imputação de dados faltantes.

### 3 RESULTADOS

Foram avaliados 57 pacientes, dos quais 5 foram excluídos pela ausência de confirmação histopatológica da lesão, resultando em 52 casos incluídos na análise final. Desses, 8 indivíduos haviam sido submetidos a intervenção cirúrgica prévia em período anterior ao intervalo do estudo (1999–2009). As características demográficas e clínicas iniciais da amostra estão sintetizadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados Clínicos e Epidemiológicos

| N | Idade | Imuno    | Subgrupo     | Reoperação | Sexo | Tamanho | Vol         |
|---|-------|----------|--------------|------------|------|---------|-------------|
| 1 | 66    | FSH e LH | Gonadotrofo  | 0          | M    | Macro   | -           |
| 2 | 50    | FSH e LH | Gonadotrofo  | 1          | H    | Macro   | <b>3,3</b>  |
| 3 | 64    | ACTH     | Corticotrofo | 0          | H    | Macro   | -           |
| 4 | 22    | FSH e LH | Gonadotrofo  | 0          | H    | Macro   | <b>16,3</b> |
| 5 | 54    | FSH e LH | Gonadotrofo  | 1          | M    | Macro   | -           |
| 6 | 31    | ACTH     | Corticotrofo | 1          | M    | Macro   | -           |

|    |    |                 |                  |   |   |       |             |
|----|----|-----------------|------------------|---|---|-------|-------------|
| 7  | 76 | FSH             | Gonadotrofo      | 0 | M | Macro | -           |
| 8  | 39 | Imunonegativo   | Null Cell        | 1 | M | Macro | -           |
| 9  | 44 | ACTH            | Corticotrofo     | 1 | H | Macro | -           |
| 10 | 69 | LH              | Gonadotrofo      | 0 | H | Micro | -           |
| 11 | 63 | Imunonegativo   | Null Cell        | 0 | M | Macro | -           |
| 12 | 45 | LH              | Gonadotrofo      | 1 | H | Macro | -           |
| 13 | 73 | ACTH            | Corticotrofo     | 0 | M | Macro | <b>4,4</b>  |
| 14 | 59 | Imunonegativo   | Null Cell        | 2 | H | -     | -           |
| 15 | 54 | GH e Prolactina | Mamossomatotrofo | 0 | M | -     | -           |
| 16 | 39 | FSH e LH        | Gonadotrofo      | 2 | M | Macro | <b>6,3</b>  |
| 17 | 20 | GH e Prolactina | Mamossomatotrofo | 0 | H | -     | -           |
| 18 | 67 | GH              | Somatotrofo      | 0 | M | -     | -           |
| 19 | 46 | FSH             | Gonadotrofo      | 0 | M | Micro | -           |
| 20 | 60 | Imunonegativo   | Null Cell        | 0 | H | Macro | -           |
| 21 | 23 | GH e Prolactina | Mamossomatotrofo | 0 | M | -     | -           |
| 22 | 64 | FSH e LH        | Gonadotrofo      | 0 | M | Macro | -           |
| 23 | 66 | FSH e LH        | Gonadotrofo      | 0 | M | Macro | <b>24,3</b> |
| 24 | 72 | ACTH            | Corticotrofo     | 0 | H | Macro | <b>1,7</b>  |

|    |    |                 |                  |   |   |       |            |
|----|----|-----------------|------------------|---|---|-------|------------|
| 25 | 64 | Prolactina      | Lactotrofo       | 0 | H | Macro | -          |
| 26 | 66 | ACTH            | Corticotrofo     | 0 | H | Macro | -          |
| 27 | 68 | Imunonegativo   | Null Cell        | 0 | M | Macro | -          |
| 28 | 35 | Prolactina      | Lactotrofo       | 0 | M | -     | -          |
| 29 | 72 | FSH e LH        | Gonadotrofo      | 0 | H | Macro | -          |
| 30 | 70 | FSH             | Gonadotrofo      | 1 | H | Macro | <b>8,7</b> |
| 31 | 64 | FSH e LH        | Gonadotrofo      | 0 | M | Macro | -          |
| 32 | 35 | ACTH            | Corticotrofo     | 0 | H | Macro | <b>1,3</b> |
| 33 | 55 | FSH e LH        | Gonadotrofo      | 1 | M | Macro | <b>8,7</b> |
| 34 | 39 | Imunonegativo   | Null Cell        | 1 | M | Macro | -          |
| 35 | 56 | FSH e LH        | Gonadotrofo      | 0 | M | Macro | -          |
| 36 | 32 | Imunonegativo   | Null Cell        | 0 | M | -     | -          |
| 37 | 17 | GH e Prolactina | Mamossomatotrofo | 0 | H | -     | -          |
| 38 | 45 | Imunonegativo   | Null Cell        | 0 | M | -     | -          |
| 39 | 24 | ACTH            | Corticotrofo     | 0 | M | -     | -          |
| 40 | 33 | GH              | Somatotrofo      | 1 | M | Macro | -          |
| 41 | 38 | Prolactina      | Lactotrofo       | 0 | M | -     | -          |
| 42 | 46 | FSH e LH        | Gonadotrofo      | 0 | H | Macro | -          |

|    |    |                      |                              |   |   |       |             |
|----|----|----------------------|------------------------------|---|---|-------|-------------|
| 43 | 65 | FSH e ACTH           | Plurihormonal                | 0 | H | Macro | <b>2,3</b>  |
| 44 | 30 | GH                   | Somatotrofo                  | 0 | M | Macro | -           |
| 45 | 61 | FSH e LH             | Gonadotrofo                  | 0 | H | Macro | -           |
| 46 | 35 | FSH                  | Gonadotrofo                  | 1 | H | Macro | -           |
| 47 | 59 | FSH e LH             | Gonadotrofo                  | 0 | M | Macro | <b>31,6</b> |
| 48 | 37 | FSH                  | Gonadotrofo                  | 0 | M | Macro | <b>10,4</b> |
| 49 | 37 | GH, TSH e Prolactina | Plurihormonal produtor de GH | 1 | M | Macro | -           |
| 50 | 54 | GH e TSH             | Plurihormonal produtor de GH | 0 | M | Macro | <b>36,9</b> |
| 51 | 53 | FSH e LH             | Gonadotrofo                  | 0 | M | Macro | -           |
| 52 | 82 | FSH e LH             | Gonadotrofo                  | 0 | H | -     | -           |

Fonte: Autor (2025)

A amostra foi composta por 31 mulheres (59,6%) e 21 homens (40,4%). A idade média ao diagnóstico foi de 51 anos (IC95% 46–55; DP 17), e a distribuição da variável idade não diferiu da normalidade (Shapiro–Wilk,  $p = 0,069$ ). Na análise estratificada por sexo, a idade média ao diagnóstico foi de 49 anos no sexo feminino (IC95% 43–54; DP 15) e 53 anos no masculino (IC95% 45–62; DP 19). O teste de Shapiro–Wilk não rejeitou a hipótese de normalidade em ambos os grupos (mulheres:  $W = 0,948$ ;  $p = 0,142$ ; homens:  $W = 0,923$ ;  $p = 0,097$ ). A comparação entre os sexos não revelou diferença estatisticamente significativa na idade ao diagnóstico ( $49,0 \pm 15,2$  vs.  $53,2 \pm 18,7$  anos;  $t = -0,891$ ;  $p = 0,377$ ).

Entre os casos com dados disponíveis para classificação por tamanho (aqueles em que o tumor foi descrito como macroadenoma ou microadenoma em prontuário), observou-se predominância marcante de macroadenomas, que corresponderam a 95% dos tumores, enquanto 5% foram microadenomas. Dentre esses, apenas 13 pacientes possuíam registro numérico do volume

tumoral. Nesse subconjunto, a mediana global do volume foi de 8,70 cm<sup>3</sup> (IQR 3,30–16,3). Observou-se maior volume tumoral no sexo feminino (mediana 10,4 cm<sup>3</sup>; IQR 7,5–28,0) em comparação ao masculino (mediana 2,8 cm<sup>3</sup>; IQR 1,85–7,35), diferença estatisticamente significativa (Mann–Whitney U = 6,50; p = 0,045).

O tipo gonadotrófico foi o mais prevalente (44%), seguido pelos corticotróficos e null cell, com 15% cada, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Frequência dos Subgrupos

| Subgrupo                     | Contadores | % do Total |
|------------------------------|------------|------------|
| Gonadotrofo                  | 23         | 44%        |
| Null Cell                    | 8          | 15%        |
| Corticotrofo                 | 8          | 15%        |
| Somatotrofo-lactotrofo misto | 4          | 8%         |
| Somatotrofo                  | 3          | 6%         |
| Lactotrofo                   | 3          | 6%         |
| Plurihormonal produtor de GH | 2          | 4%         |
| Plurihormonal                | 1          | 2%         |

Fonte: Autor (2025)

A distribuição dos subtipos histológicos dos adenomas hipofisários foi semelhante entre os sexos conforme tabela 3. O teste do qui-quadrado não evidenciou associação estatisticamente significativa entre sexo e subtipo histológico ( $\chi^2 = 7,58$ ; gl = 7; p = 0,371).

Tabela 3 - Frequência dos Subgrupos por Sexo

| Classificação                | Sexo | Contadores | % do Total |
|------------------------------|------|------------|------------|
| Null Cell                    | M    | 6          | 12%        |
|                              | H    | 2          | 4%         |
| Gonadotrofo                  | M    | 13         | 25%        |
|                              | H    | 10         | 19%        |
| Somatotrofo-lactotrofo misto | M    | 2          | 4%         |
|                              | H    | 2          | 4%         |
| Corticotrofo                 | M    | 3          | 6%         |
|                              | H    | 5          | 10%        |
| Somatotrofo                  | M    | 3          | 6%         |

|                              |   |   |    |
|------------------------------|---|---|----|
| Somatotrofo                  | H | 0 | 0% |
|                              | M | 2 | 4% |
| Lactotrofo                   | H | 1 | 2% |
|                              | M | 2 | 4% |
| Plurihormonal produtor de GH | H | 0 | 0% |
|                              | M | 0 | 0% |
| Plurihormonal                | H | 1 | 2% |
|                              | M | 0 | 0% |

Fonte: Autor (2025)

A comparação das idades ao diagnóstico entre as diferentes classificações funcionais foi realizada pelo teste de Kruskal–Wallis, que não evidenciou diferença estatisticamente significativa ( $\chi^2(7) = 9,89$ ;  $p = 0,195$ ;  $\varepsilon^2 = 0,194$ ). As comparações múltiplas pelo método de Dwass–Steel–Critchlow–Fligner também não identificaram diferenças significativas entre os grupos (todas  $p > 0,05$ ).

Os sintomas mais frequentes foram as queixas visuais, presentes em 71% dos pacientes, seguidas por cefaleia em 60%. Entre os sinais clínicos, gigantismo/acromegalia foi o mais prevalente (15%), conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Frequência de Sinais e Sintomas

| Sinal/Sintoma          | Contadores | % do Total |
|------------------------|------------|------------|
| Visuais                | 37         | 71%        |
| Cefaleia               | 31         | 60%        |
| Gigantismo/Acromegalia | 8          | 15%        |
| Galactorreia           | 5          | 10%        |
| Pan-Hipopituitarismo   | 5          | 10%        |
| Amenorreia             | 3          | 6%         |
| Síndrome de Cushing    | 3          | 6%         |
| Hidrocefalia           | 1          | 2%         |
| Hipocortisolismo       | 1          | 2%         |
| Ginecomastia           | 1          | 2%         |

Fonte: Autor (2025)

Houve diferença estatisticamente significativa na idade ao diagnóstico entre os pacientes com e sem cefaleia ( $U = 179$ ;  $p = 0,006$ ). Por outro lado, não houve diferença significativa na idade ao diagnóstico entre pacientes com e sem sintomas visuais ( $U = 206$ ;  $p = 0,148$ ).

Observou-se associação estatisticamente significativa entre a presença de sintomas visuais e o subtipo histológico do adenoma hipofisário ( $\chi^2 = 14,2$ ;  $gl = 7$ ;  $p = 0,048$ ). Contudo, a análise dos resíduos ajustados não revelou diferenças significativas em nenhuma categoria específica ( $|\text{resíduo}| < 2$ ), sugerindo que, embora a associação global tenha sido significativa, nenhum subtipo isolado respondeu de forma desproporcional pelo resultado.

#### 4 DISCUSSÃO

O presente estudo descreveu o perfil demográfico, clínico, volumétrico e histopatológico de uma série consecutiva de pacientes submetidos à cirurgia para tumores neuroendócrinos pituitários em um centro terciário brasileiro.

Do ponto de vista demográfico, o predomínio de pacientes na quinta década de vida e o discreto excesso de mulheres na amostra são compatíveis com séries previamente descritas na literatura (Mete et al., 2018; Pablo et al., 2019). A idade média de 51 anos observada neste estudo está em linha com esses achados e reforça o caráter de doença de aparecimento predominantemente na meia-idade, muitas vezes diagnosticada tardiamente em contextos de acesso limitado ou de sintomas pouco específicos.

A elevada proporção de macroadenomas e a baixa frequência de microadenomas entre os casos operados também são coerentes com o esperado em séries cirúrgicas de centros terciários (Pablo et al., 2019). Em geral, microadenomas não funcionantes são manejados predominantemente com acompanhamento clínico, enquanto os macroadenomas são encaminhados à cirurgia por apresentarem sintomas compressivos, falha terapêutica ou características de agressividade (Fleseriu et al., 2025; Tritos; Miller, 2023). Nesse contexto, a predominância de macroadenomas reflete sobretudo um viés de indicação cirúrgica, e não a distribuição real dos PitNETs na população.

Em relação ao perfil histopatológico, a maior frequência de tumores gonadotróficos nesta série é compatível com dados de registros anatomopatológicos de grandes centros, que apontam os adenomas gonadotróficos como subgrupo mais prevalente em coortes cirúrgicas (Mete et al., 2018). A menor participação de prolactinomas reflete, novamente, o viés de seleção da casuística operatória, uma vez que muitos desses casos são tratados de forma exclusiva ou preferencialmente clínica (Petersenn et al., 2023; Tritos; Miller, 2023). A proporção de tumores corticotróficos observada também é compatível com a literatura (Mete et al., 2018).

Ainda que a classificação utilizada nesta série tenha sido adaptada à realidade local, baseada em imunohistoquímica hormonal na ausência de marcadores de fatores de transcrição, a distribuição

observada parece convergir com o padrão descrito em coortes cirúrgicas internacionais na maioria dos casos, excetuando-se os tumores null cell (Mete et al., 2018). Nessa categoria específica, é possível que a frequência esteja superestimada, uma vez que a ausência de marcadores transcricionais pode levar à classificação como “null cell” de lesões que, em centros com painéis mais completos, seriam reclassificadas em outros subtipos.

A associação global entre subtipo histológico e presença de sintomas visuais, identificada pelo teste do qui-quadrado, sugere que o fenótipo tumoral pode influenciar, em alguma medida, o padrão de apresentação clínica. No entanto, a análise dos resíduos ajustados não revelou nenhuma categoria específica com contribuição estatisticamente desproporcional, indicando que essa associação é difusa e não atribuída a um único subtipo isolado. Em termos práticos, esse achado reforça a ideia de que a presença de sintomas visuais depende de um conjunto de fatores – como volume tumoral, direção de crescimento e relação anatômica com o quiasma óptico – e não exclusivamente da linhagem ou subtipo endócrino do PitNET. Da mesma forma, a ausência de diferença significativa na idade ao diagnóstico entre os subtipos sugere que, nesta casuística, o momento de detecção está mais relacionado à progressão tumoral e ao desenvolvimento de sintomas compressivos do que a características biológicas específicas de cada linhagem.

A elevada frequência de sintomas visuais e cefaleia como principais queixas, assim como a maior idade entre os pacientes com cefaleia em comparação àqueles sem essa queixa, pode refletir, em parte, um padrão de apresentação tardia, em que sintomas compressivos e dor já se encontram estabelecidos há algum tempo antes da investigação diagnóstica. Por outro lado, o fato de não ter havido diferença de idade entre pacientes com e sem sintomas visuais sugere que o comprometimento da via óptica pode ocorrer em diferentes faixas etárias, dependendo sobretudo da dinâmica de crescimento tumoral e da anatomia individual da região selar. Esses achados reforçam a necessidade de vigilância clínica e radiológica em pacientes com lesões selares, particularmente em contexto de saúde pública, onde o acesso a exames e especialistas pode ser retardado.

A análise volumétrica, por sua vez, deve ser interpretada com extrema prudência. Apenas 13 pacientes apresentavam volumetria tumoral numericamente registrada, o que reduz de forma importante o poder estatístico das comparações e aumenta a suscetibilidade a vieses de seleção. A diferença observada em favor de maiores volumes em mulheres, com  $p = 0,045$ , pode refletir tanto um achado verdadeiro quanto mera flutuação aleatória dos dados em uma amostra muito pequena. Ademais, é possível que os tumores com volumetria documentada representem casos mais complexos, sintomáticos ou discutidos em maior detalhe em reuniões multidisciplinares, o que introduz viés adicional. Nesse sentido, os resultados volumétricos desta série devem ser

compreendidos como exploratórios e geradores de hipóteses, demandando confirmação em estudos com amostras maiores e dados de imagem sistematicamente coletados.

Do ponto de vista metodológico, alguns aspectos merecem destaque. Conforme discutido, as análises volumétricas foram particularmente vulneráveis a viés de seleção e baixa potência em função do número reduzido de casos com dados completos. A análise dos resíduos ajustados na avaliação da correlação entre subtipo histológico e sintomas visuais não revelou diferenças significativas em nenhuma categoria específica, sugerindo que, embora a associação global tenha sido estatisticamente significativa, nenhum subtipo isolado contribuiu de forma desproporcional para o resultado observado. Além disso, foram realizadas múltiplas comparações estatísticas sem aplicação de correção formal para testes múltiplos. Considerando o caráter exploratório do estudo e o tamanho amostral reduzido em alguns subgrupos – em especial nas análises volumétricas –, aumenta-se a probabilidade de ocorrência de resultados estatisticamente significativos por acaso. Assim, achados com valores de  $p$  próximos ao limiar de significância ( $p \approx 0,05$ ), devem ser interpretados com cautela, preferencialmente como geradores de hipótese, e não como evidências conclusivas de associação.

Este estudo apresenta limitações inerentes ao seu delineamento retrospectivo e unicêntrico. A dependência de registros em prontuário pode ter levado à subnotificação de sintomas, comorbidades ou achados laboratoriais, configurando potencial viés de informação. A utilização de análise por caso completo, sem imputação de dados faltantes, reduz a complexidade estatística, mas implica exclusão de casos em determinadas análises, especialmente na volumetria, o que limita o poder e a precisão das estimativas. Por fim, trata-se de uma série de casos de um centro terciário de referência, com provável viés de encaminhamento para casos mais complexos, o que restringe a generalização dos resultados para outros contextos assistenciais.

Apesar dessas limitações, o estudo apresenta importantes pontos fortes. Trata-se de uma série consecutiva de casos cirúrgicos de PitNETs em um hospital universitário público de alta complexidade, cobrindo um período de dez anos, com descrição detalhada de variáveis demográficas, clínicas, volumétricas e histopatológicas. A aplicação da nomenclatura moderna de tumores neuroendócrinos pituitários e a estratificação por subtipo funcional-histopatológico contribuem para aproximar a experiência local das recomendações internacionais, ao mesmo tempo em que evidenciam as particularidades da realidade brasileira, marcada por diagnóstico frequentemente tardio e predominância de macroadenomas sintomáticos em contexto de sistema universal de saúde. Os dados aqui apresentados ampliam a base de conhecimento sobre o perfil dos PitNETs tratados cirurgicamente em centros nacionais e podem servir de subsídio para o planejamento de linhas de cuidado, organização de fluxos assistenciais e desenvolvimento de

estudos prospectivos futuros, com amostras maiores e caracterização anatomopatológica mais abrangente.

## 5 CONCLUSÃO

Este estudo retrospectivo descreveu o perfil demográfico, clínico, volumétrico e histopatológico de pacientes submetidos à cirurgia para tumores neuroendócrinos pituitários em um centro terciário brasileiro de referência do Sistema Único de Saúde. Observou-se predominância de macroadenomas sintomáticos, especialmente com queixas visuais e cefaleia, em pacientes na quinta década de vida, com discreto predomínio do sexo feminino. Do ponto de vista histopatológico, os tumores gonadotróficos constituíram o subtipo mais frequente, seguidos pelos corticotróficos e pelos tumores imunonegativos, em consonância com séries cirúrgicas previamente descritas.

A análise não identificou diferenças significativas na idade ao diagnóstico entre os diferentes subtipos tumorais, nem associação entre sexo e classificação histopatológica. Houve associação global entre subtipo histológico e presença de sintomas visuais, embora sem que um subtipo isolado contribuísse de forma desproporcional. A avaliação volumétrica, restrita a um pequeno subconjunto de pacientes, sugeriu maior volume tumoral em mulheres; no entanto, esse achado apresenta baixa potência estatística e deve ser interpretado como exploratório e gerador de hipóteses.

As limitações inerentes ao delineamento retrospectivo, ao caráter unicêntrico, à dependência de registros em prontuário e à ausência de marcadores de fatores de transcrição na rotina anatomopatológica restringem a generalização dos resultados e podem ter levado a vieses de seleção e de informação. Ainda assim, a descrição sistemática desta série consecutiva de casos cirúrgicos contribui para ampliar a base de dados nacional sobre tumores neuroendócrinos pituitários, aproximando a experiência local das recomendações internacionais e evidenciando particularidades do contexto brasileiro, em especial o diagnóstico frequentemente tardio e a predominância de macroadenomas sintomáticos em um cenário de sistema universal de saúde.

Neste sentido, os achados deste trabalho podem auxiliar no planejamento de linhas de cuidado e organização de fluxos assistenciais para pacientes com lesões selares em centros públicos de alta complexidade, além de destacar a necessidade de estudos prospectivos, multicêntricos e com caracterização anatomopatológica mais abrangente, que permitam aprofundar o conhecimento sobre o comportamento clínico e biológico dos PitNETs na realidade brasileira.

## REFERÊNCIAS

- ASA, Sylvia L.; EZZAT, Shereen. The Pathogenesis of Pituitary Tumors. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 4, n. 1, p. 97–126, 1 fev. 2009.
- CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (ORG.). **Central nervous system tumours**. 5th ed ed. Lyon: International agency for research on cancer, 2021.
- CUSCHIERI, Sarah. The STROBE guidelines. **Saudi Journal of Anaesthesia**, v. 13, n. 5, p. 31, 2019.
- DALY, Adrian F.; BECKERS, Albert. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 49, n. 3, p. 347–355, set. 2020.
- FLESERIU, Maria *et al.* Pituitary incidentaloma: a Pituitary Society international consensus guideline statement. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 21, n. 10, p. 638–655, out. 2025.
- KOTHARI, Rashmi U. *et al.* The ABCs of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes. **Stroke**, v. 27, n. 8, p. 1304–1305, ago. 1996.
- MELMED, Shlomo *et al.* Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. **Endocrine Reviews**, v. 43, n. 6, p. 1003–1037, 25 nov. 2022.
- METE, Ozgur *et al.* Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors. **Modern Pathology**, v. 31, n. 6, p. 900–909, jun. 2018.
- PABLO, Ajler *et al.* Endoscopic versus Microscopic Pituitary Adenoma Surgery: A Single-center Study. **Neurology India**, v. 67, n. 4, p. 1015, 2019.
- PETERSENN, Stephan *et al.* Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 19, n. 12, p. 722–740, dez. 2023.
- SAEGER, Wolfgang *et al.* Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. **European Journal of Endocrinology**, v. 156, n. 2, p. 203–216, fev. 2007.
- TRITOS, Nicholas A.; MILLER, Karen K. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas: A Review. **JAMA**, v. 329, n. 16, p. 1386, 25 abr. 2023.
- TROUILLAS, Jacqueline *et al.* How to Classify Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)s in 2020. **Cancers**, v. 12, n. 2, p. 514, 22 fev. 2020.

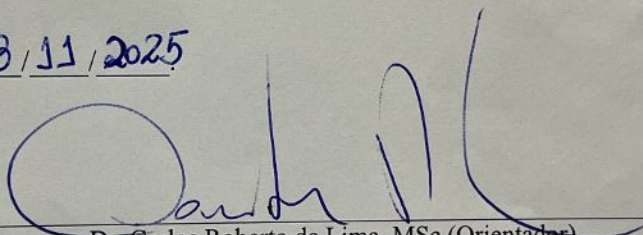
## ANEXO A - APROVAÇÃO

BERNARDO LISBOA GALVÃO SANTOS

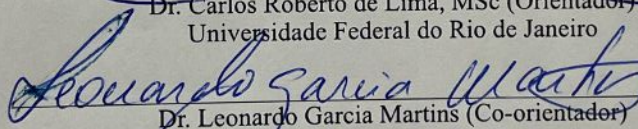
TUMORES NEUROENDÓCRINOS PITUITÁRIOS: Análise Epidemiológica Retrospectiva de uma Série de Casos em um Centro Terciário Brasileiro

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) apresentado, ao Programa de Residência Médica em Neurocirurgia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Neurocirurgia.

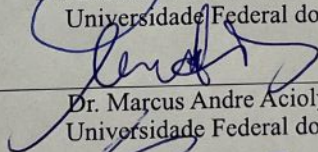
Aprovada em: 28/11/2025



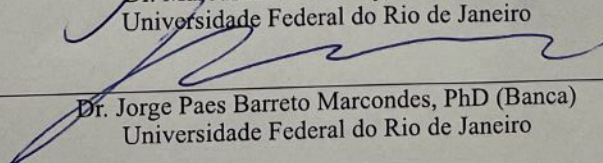
Dr. Carlos Roberto de Lima, MSc (Orientador)  
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Dr. Leonardo Garcia Martins (Co-orientador)  
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Dr. Marcus Andre Acioly, PhD (Banca)  
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Dr. Jorge Paes Barreto Marcondes, PhD (Banca)  
Universidade Federal do Rio de Janeiro