



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTU SENSU* EM CIÊNCIAS MÉDICO-
CIRÚRGICAS

RAQUEL CAVALCANTE DE VASCONCELOS

FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO DE APOPLEXIA HIPOFISÁRIA ELABORADO A
PARTIR DO PERFIL DE PACIENTES ATENDIDOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE
FORTALEZA ENTRE OS ANOS DE 2001 E 2015

FORTALEZA – CE

2020

Raquel Cavalcante de Vasconcelos

FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO DE APOPLEXIA HIPOFISÁRIA ELABORADO A
PARTIR DO PERFIL DE PACIENTES ATENDIDOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE
FORTALEZA ENTRE OS ANOS DE 2001 E 2015

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Cirúrgicas.

Orientador Prof. Dr. Sergio Botelho Guimarães

FORTALEZA – CE

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- V451f Vasconcelos, Raquel Cavalcante de.
Fluxograma de atendimento de apoplexia hipofisária elaborado a partir do perfil de pacientes atendidos em hospital terciário de Fortaleza entre os anos de 2001 e 2015 / Raquel Cavalcante de Vasconcelos. – 2020.
99 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2020.
Orientação: Prof. Dr. Sergio Botelho Guimarães .
1. Apoplexia Hipofisária . 2. Neoplasias Hipofisárias . 3. Cefaleia. I. Título.

CDD 617

Raquel Cavalcante de Vasconcelos

FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO DE APOPLEXIA HIPOFISÁRIA ELABORADO A
PARTIR DO PERFIL DE PACIENTES ATENDIDOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE
FORTALEZA ENTRE OS ANOS DE 2001 E 2015

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Cirúrgicas.

Orientador Prof. Dr. Sergio Botelho Guimarães

Banca Examinadora

Prof. Dr. Miguel Nasser Hissa (UNICHRISTUS)

Prof. Dr. Orleânicio Gomes Ripardo de Azevedo (UFC)

Prof. Dr. Sérgio Botelho Guimarães (UFC)

FORTALEZA – CE

2020

A Deus, que sempre me guiou e fez acreditar na Medicina como forma de ajudar ao próximo.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Paulo e Dione, por sempre acreditarem em mim, por incentivarem a busca por mais conhecimento, por ensinarem os reais valores da vida e serem sempre grandes exemplos.

Ao meu marido, Marcelo, por estar sempre ao meu lado, apoiando e ajudando em tudo que se fez necessário, pela compreensão, paciência, amor e companheirismo.

Aos meus filhos, Lucas e Victoria, por me fazerem muito feliz a cada dia, por me ensinarem a ver a felicidade na simplicidade da vida e me fazerem buscar ser melhor a cada dia.

AGRADECIMENTOS

Para realizar este trabalho que consolida uma conquista de um grande sonho, contei com a colaboração e o apoio de muitas pessoas.

Ao Professor Doutor Sergio Botelho Guimarães, pela competência, disponibilidade e gentil orientação.

Ao Professor Doutor Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos, meu pai, por ser meu grande mestre e incentivador.

Ao Professor Doutor Paulo Roberto Cavalcante de Vasconcelos, meu irmão, pelo grande apoio e confiança.

À Doutora Tânia Maria Bulcão Lousada Ferraz, por toda a paciência e dedicação e pelos ensinamentos. Além disso, por ser uma pessoa que sempre estimula a busca pelo conhecimento e a pesquisa científica.

Ao Doutor Jackson Augusto Gondim de Oliveira, por mostrar que Neurocirurgia está tão próximo da Endocrinologia, por ser tão amável e ensinar a cada visita, a cada paciente.

À Doutora Maria Cecília Martins Costa, por todo o seu esmero e profissionalismo.

Ao Doutor Paulo Sérgio Almeida Silva, com sua leveza, ensinou-me a ver o que realmente é importante em cada paciente.

Às enfermeiras Fernanda Scheridan de Moraes Bezerra e Manuela Gomes da Costa Caxilé, por sempre estarem dispostas a ajudar os pacientes.

Às auxiliares, Letice (Francisca Teixeira das Chaves), Maria Nadir Florêncio Martins (*in memoriam*) e Cleusyane Gomes Otaviano Temoteo, por fazerem os ambulatórios funcionarem tão bem e me ajudarem nas buscas dos prontuários em toda a realização da pesquisa.

Às minhas colegas, Cristiane Maria Cavalcante Silveira que me ajudou e inspirou a buscar a produção científica e Tatiana Prado Wanderley, por ser tão prestativa e tão disposta a aprender.

À Equipe de Enfermagem do Hospital Geral de Fortaleza, por sempre buscarem a aprender e desempenhar seus papéis com esmero em cada paciente.

Ao funcionário Washington, pessoa tão iluminada, disponível e capaz de ajudar a quem o pedisse ajuda.

Às senhoras Maria Luciene Vieira de Oliveira e Magda Maria Gomes Fontenele, secretárias do Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pelo carinho, dedicação, apoio e atenção constantes.

Aos pacientes, com os quais eu aprendi tudo o que sei.

Ao Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela acolhida e oportunidade de crescimento pessoal.

Ao Hospital Geral de Fortaleza, onde cresci, aprendi, amadureci, vivi momentos únicos, tive oportunidade de conhecer e tratar muitos pacientes e ouvir muitas histórias.

Aos doutores Ana Augusta Monteiro Cavalcante e Marcio Wilker Soares Campelo pela perspicaz avaliação e gentil orientação na banca de Qualificação.

Aos doutores Miguel Nasser Hissa e Orleânicio Gomes Ripardo de Azevedo, pela valiosa arguição e brilhante participação na banca de Defesa.

“Viver é como andar de bicicleta:
É preciso estar em constante movimento
para manter o equilíbrio.”

Albert Einstein

RESUMO

FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO DE APOPLEXIA HIPOFISÁRIA ELABORADO A PARTIR DO PERFIL DE PACIENTES ATENDIDOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE FORTALEZA ENTRE OS ANOS DE 2001 E 2015

Raquel Cavalcante de Vasconcelos - Pós-graduação *Strictu Sensu* em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (grau de Mestre). Dezembro de 2020. Orientador Professor Doutor Sergio Botelho Guimarães.

Apoplexia hipofisária é uma entidade clínica rara que ocorre devido a uma hemorragia ou infarto na hipófise, frequentemente relacionada a um tumor hipofisário não diagnosticado previamente. O presente estudo, retrospectivo descritivo, teve como objetivo avaliar o perfil dos pacientes atendidos no Hospital Geral de Fortaleza, no período de 2001 a 2015 com o diagnóstico clínico e radiológico de apoplexia hipofisária e elaborar um fluxograma de atendimento. Foram avaliados 40 pacientes, nos quais a idade média foi de 45,9 anos, com predomínio do sexo masculino (70%), e presença de tabagismo em 42,4% e etilismo em 33,3% dos pacientes. Dentre as comorbidades prévias ressaltam-se hipertensão arterial (40%) e diabetes mellitus (20%). O tumor hipofisário foi evidenciado em 90% dos pacientes, no entanto, somente 2,7% dos pacientes tinham conhecimento da existência do tumor. Foram relatados sinais e sintomas de anormalidades endócrinas prévios ao evento, tais como amenorréia em 25% das mulheres, adinamia em 17,5%, e náuseas e vômitos em 17,5% dos pacientes. Dos sinais e sintomas relatados durante o evento, a cefaléia predominou (92,5%), seguida por déficit visual (60%) e vômitos (47,5%). Dos eixos hormonais acometidos na vigência da apoplexia, houve predomínio do eixo corticotrófico (82,5%) seguido pelo gonadotrófico (80%) e tireotrófico (77,5%). Quanto à campimetria visual, a hemianopsia bitemporal esteve presente em 72,7% dos casos. Dentre os fatores precipitantes, foi relatado o uso de aspirina em 5% dos pacientes. Na avaliação de imagem, houve maior ocorrência de macroadenoma hipofisário em 87,5% dos casos. O tipo de tumor predominante foi o adenoma não funcionante (77,7%), e na avaliação de resultados de biópsia houve maior incidência de adenoma (83,3%). O tratamento de escolha foi o cirúrgico (80%). Não apresentaram complicações clínicas após o tratamento 77,5% dos pacientes. Após o tratamento, observou-se sela vazia em 68,5%, melhora da oftalmoplegia em 58,6%, e melhora do déficit visual em 54,2% dos pacientes. Houve reposição a longo prazo de corticoide (85%) e levotiroxina (85%). A avaliação das diversas características clínicas e endócrino-metabólicas encontradas nestes pacientes, de fatores precipitantes da apoplexia hipofisária, das características do tumor, do tratamento adotado e dos desfechos clínicos serviram de guia para a criação de um fluxograma de atendimento para pacientes com apoplexia hipofisária.

Palavras-chaves: Apoplexia hipofisária, tumor hipofisário, déficit visual, cefaléia, fluxograma de atendimento.

ABSTRACT

PITUITARY APOPLEXY ATTENDANCE FLOWCHART DRAWN FROM THE PROFILE OF PATIENTS ATTENDED AT A TERTIARY HOSPITAL IN FORTALEZA BETWEEN 2001 AND 2015.

Raquel Cavalcante de Vasconcelos - *Strictu Sensu* Postgraduation in Medical Surgical Sciences, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará (Master's degree). Advisor Sergio Botelho Guimarães PhD.

Pituitary apoplexy is a rare disorder that occurs due to a hemorrhage or infarction in the pituitary gland, frequently it occurs in an undiagnosed pituitary tumour. This is a descriptive retrospective study intended to evaluate the profile of patients treated at the Hospital Geral de Fortaleza, in the period between 2001- 2015, with the clinical and radiological diagnosis of pituitary apoplexy and create an attendance flowchart. Forty patients were studied, the average age was 45.9 years with a male predominance (70%), history of smoking and alcohol consumption in 42.4% and in 33.3% of patients, respectively. Among the comorbidities there was the occurrence of hypertension (40%) and diabetes mellitus (20%). The pituitary tumor was evident in 90% of patients, however, only 2.7% of the patients had knowledge of the existence of the tumour. There were reported signs and symptoms of endocrine abnormalities prior to the event, such as amenorrhea in 25% of women, 17.5% of the patients had malaise, nausea and vomiting in 17.5%. Among the signs and symptoms reported during the event, headache predominated (92.5%), followed by visual impairment (60%) and vomiting (47.5%). As regard to hormone dysfunction in the presence of apoplexy, there was predomination of the corticotrophic axis (82.5%) followed by gonadotrophic (80%) and the thyrotrophic (77.5%). As for the visual campimetry, the bitemporal hemianopia was present in 72.7% of cases. Among the precipitating factors it was reported aspirin use in 5% of patients. In the image evaluation it was higher the occurrence of pituitary adenoma in 87.5% of cases. The predominant type of tumor was nonfunctioning adenomas (77.7%), and the evaluation of biopsy results showed higher incidence of adenoma (83.3%). The treatment of choice was surgical (80%). No clinical complications were reported after treatment in 77.5% of patients. After treatment, there was the finding of empty sella in 68.5%, improved ophthalmoplegia in 58.6%, and improvement in the visual deficit in 54.2% of patients. There was long term treatment with corticosteroids (85%) and thyroxine (85%). The evaluation of various clinical and endocrine-metabolic characteristics found in these patients, the precipitating factors of pituitary apoplexy, the tumour characteristics, treatment and clinical outcome served as a guide for setting up a treatment protocol for patients with pituitary apoplexy.

Key-words: Pituitary apoplexy, pituitary tumour, visual impairment, headache, attendance flowchart.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	p.13
1.1 APOPLEXIA HIPOFISÁRIA	p.13
1.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	p.13
1.3 CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS	p.14
1.4 FISIOPATOLOGIA	p.15
1.5 APRESENTAÇÃO CLÍNICA	p.15
1.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	p.16
1.7 ASPECTOS RADIOLÓGICOS	p.17
1.8 EVOLUÇÃO ENDOCRINOLÓGICA	p.18
1.9 EVOLUÇÃO OFTALMOLÓGICA	p.19
1.10 TRATAMENTO	p.21
2. OBJETIVOS	p. 22
3. MÉTODO E PACIENTES	p. 24
4. RESULTADOS	p. 27
5. DISCUSSÃO	p. 56

5. CONCLUSÃO.....	p. 73
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	p. 75
7. APÊNDICE A – FICHA DE DADOS.....	p. 84
8. APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	p. 88
9. APÊNDICE C – AUTORIZAÇÃO DO CHEFE DO SERVIÇO	p. 89
10. APÊNDICE D – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO	p. 90
11. APÊNDICE E – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	p. 91
12. APÊNDICE F – GRÁFICOS	p. 94
13. APÊNDICE G – QUADROS	p. 95
14. APÊNDICE H – SIGLAS	p. 96
15. APÊNDICE I – QUADROS 8 E QUADRO 9	p. 97

1. INTRODUÇÃO

1.1 Apoplexia Hipofisária

Apoplexia hipofisária é caracterizada por infarto agudo e/ou hemorragia da glândula hipófise. O termo apoplexia hipofisária foi cunhado por Brougham em 1950, e o caso índice foi, de fato, descrito por Bailey, em 1898 (BAILEY, 1898; ROLIH *et al.*, 1993). Exame de imagem, alterações hormonais e avaliação histopatológica podem detectar hemorragia hipofisária assintomática, conhecida como apoplexia subclínica (RAJASEKARAN *et al.*, 2011; MAYOL DEL VALLE *et al.*, 2020). Apoplexia significa "ataque súbito" em grego, e, como resultado, um aumento abrupto do volume de tecido dentro da região selar que pode causar dor de cabeça, deficiência visual, paralisia de nervos cranianos e, até mesmo, perda da consciência, além de poder causar deficiência de hormônios hipofisários. Na maioria dos casos, a apoplexia envolve um adenoma, anteriormente não diagnosticado. Apesar de rara, a condição deve ser reconhecida e tratada adequadamente, pois pode, de fato, ser uma ameaça à vida.

1.2 Aspectos Epidemiológicos

A apoplexia hipofisária é rara, com uma prevalência estimada em 6,2 casos por 100.000 habitantes (FERNANDEZ *et al.*, 2010) e incidência de 0,17 episódios por 100.000 pessoas por ano (RAAPPANA *et al.*, 2010). A apoplexia ocorre em 0,6% a 10% dos adenomas hipofisários tratados (NAWAR *et al.*, 2008) e o seu risco em adenomas não-funcionantes é 0,2-0,6 eventos por 100 pessoas por ano (FERNÁNDEZ•BALSELLS *et al.*, 2011; SIVAKUMAR *et al.*, 2011).

Normalmente, a apoplexia hipofisária ocorre na quinta ou sexta década de vida, com uma preponderância no sexo masculino. Em adolescentes, trata-se de uma

entidade muito rara (JANKOSWSKI *et al.*, 2015). Entre 60% e 80% dos casos, o adenoma hipofisário não era uma condição conhecida anteriormente (RAJASEKARAN *et al.*, 2011).

1.3 Condições Clínicas Associadas

Macroadenomas (tumores maiores ou igual a 1cm), especialmente não-funcionantes e prolactinomas (tumores produtores de prolactina), são mais suscetíveis a apoplexia. No entanto, uma série de casos de apoplexia em 14 microadenomas (tumores menores que 1cm) foi relatada (RANDALL *et al.*, 2010). Invasão do seio cavernoso pode ser um fator associado a apoplexia hipofisária (CINAR *et al.*, 2013).

Embora a apoplexia hipofisária geralmente ocorra em adenomas; também tem sido descrita em lesões não-adenomatosas, incluindo hipofisite (DAN *et al.*, 2002; HUSSAIN *et al.*, 2014), metástase hipofisária, especialmente a partir de carcinoma de células renais (CHHIBER *et al.*, 2011), craniofaringeoma, cisto da bolsa de Rathke e tuberculoma selar (CAPATINA *et al.*, 2015).

Apoplexia hipofisária pode ainda ocorrer após traumatismo craniano ou fratura da base do crânio, em associação com hipertensão arterial e diabetes mellitus, anemia falciforme, choque hipovolêmico agudo (ARAFAH *et al.*, 1990), cirurgia de grande porte, gravidez, irradiação, terapia anticoagulante, coagulopatia secundária à insuficiência hepática (SEMPLE *et al.*, 2007), e administração de drogas como hormônio liberador tireotropina (TRH), hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), bromocriptina, ou cabergolina, análogo da somatostatina (HANDS *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2007; BALARINI *et al.*, 2008).

1.4 Fisiopatologia

A fisiopatologia precisa não é completamente compreendida. No entanto, uma hipótese proposta envolve a oclusão vascular devido ao crescimento do tumor, com redução do fluxo normal de sangue e o surgimento de neovascularização anormal tumoral. O RNAm de VEGF (fator epitelial endotelial vascular) parece estar aumentado em tumores hipofisários, especialmente nos adenomas hipofisários não-funcionantes, e pode estar relacionado com a vascularização anormal (MÖLLER•GOEDE *et al.*, 2011). À medida que o gatilho, habitualmente não identificado, é ativado, a vasculopatia pode ocorrer em tumores apopléticos (MUTHUKUMAR, 2020).

Quatro categorias de fatores desencadeantes são sugeridas (PROUST *et al.*, 1995):

1. Redução do fluxo vascular: cirurgia, especialmente na cirurgia cardíaca, a radioterapia, pós-anestesia espinal;
2. Aumento agudo do fluxo de sangue (ARAFAH *et al.*, 1990): atividade física, hipertensão arterial sistêmica;
3. Estimulação hipofisária: testes de estímulo hipofisários, especialmente com TRH e análogos de GnRH;
4. Distúrbios de coagulação: trombocitopenia, anticoagulação.

Os fatores precipitantes podem ser identificados em cerca de 40% dos casos, sendo hipertensão arterial a mais frequente (RAJASEKARAN *et al.*, 2011).

1.5 Apresentação Clínica

A apoplexia hipofisária é muitas vezes uma emergência endócrina (LUBINA *et al.*, 2005). A condição pode evoluir ao longo de 1 a 2 dias, e os pacientes geralmente apresentam-se com dor de cabeça intensa e paralisias oculares ou defeitos de campo

visual. Colapso cardiovascular, perda na consciência, rigidez de nuca, e, por vezes, a hipoglicemia podem ocorrer. Em sua apresentação mais dramática, a apoplexia provoca o aparecimento súbito de dor de cabeça insuportável, diplopia, devido à compressão sobre o nervo oculomotor e hipopituitarismo.

Todas as deficiências hormonais hipofisárias podem ocorrer, mas o aparecimento súbito da deficiência de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e, conseqüentemente, de cortisol é o mais grave porque pode causar hipotensão com risco de vida. O súbito alargamento da região selar, devido a hemorragia aguda ou infarto, resulta em uma gama de manifestações clínicas agudas (dor de cabeça intensa, perda visual, diplopia, hipopituitarismo) (CAPATINA *et al.*, 2015). Os sintomas clínicos agudos e a imagem evidenciando lesão hipofisária com sangramento confirmam o diagnóstico.

No entanto, a apresentação clínica da apoplexia hipofisária pode ser variável, inclusive podendo apresentar-se de forma assintomática. Cefaléia é a queixa mais comum (76 a 87%), seguida por déficits visuais (56 a 72%), paralisias oculares (40 a 45%) e diabetes insipidus (8%) (GLEZER *et al.*, 2008). Podem ocorrer tanto o hipopituitarismo quanto a “cura” de hipersecreção hipofisária de tumores secretores (como Doença de Cushing, Acromegalia, Prolactinoma) após a apoplexia hipofisária (SEMPLE *et al.*, 2007; CHANSON *et al.*, 2004; BILLS *et al.*, 1993).

1.6 Diagnóstico Diferencial

Os diagnósticos diferenciais mais comuns são hemorragia subaracnóide, meningite bacteriana, acidente vascular cerebral, craniofaringeoma, trombose do seio cavernoso, enxaqueca, neurite retrobulbar e infarto hemorrágico do cisto da bolsa de Rathke. É importante ressaltar que adenomas da hipófise podem coexistir com aneurismas cerebrais a uma taxa de 7,4% (GLEZER *et al.*, 2015; MAYOL DEL VALLE *et al.*, 2020).

A Síndrome de Sheehan (SS) é uma causa de hipopituitarismo e se desenvolve como resultado da necrose hipofisária isquêmica devido a hemorragia pós-parto grave. Durante a gestação ocorre um aumento do volume hipofisário porém a sela túrcica tem tamanho limitado e em alguns casos de complicações obstétricas pode ocorrer coagulação intravascular disseminada. O conjunto destes fatores são propostos como a patogênese da Síndrome de Sheehan (SS). As deficiências hormonais são variáveis, desde deficiência de um único hormônio ao panhipopituitarismo. Além da deficiência hipofisária típica, sintomas como anemia, pancitopenia, osteoporose, prejuízo nas funções cognitivas e prejuízo na qualidade de vida também estão presentes nesses pacientes (KILICLI *et al.*, 2013).

1.7 Aspectos Radiológicos

A imagem da apoplexia hipofisária (Tomografia Computadorizada ou Ressonância Nuclear Magnética) geralmente revela sinais de hemorragia intrahipofisária ou intra-tumoral, com compressão de parênquima hipofisário normal, bem como sinais de hemorragia selar e parasselar em casos mais graves (ELSASSER *et al.*, 2005).

Embora a tomografia computadorizada de crânio (TC) seja mais fácil de obter, é menos sensível para o diagnóstico de lesões da hipófise. Em uma série retrospectiva, a tomografia computadorizada identificou tumor hipofisário em 93% e hemorragia em 21% dos casos, enquanto que a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) identificou 100% e 88% dos casos, respectivamente (BRIET *et al.*, 2015). A Tomografia Computadorizada (TC) na fase aguda da apoplexia hipofisária (nas primeiras 24 a 48 horas), geralmente mostra massa com alta densidade ou heterogênea, sem administração do contraste, com ou sem evidência de hemorragia subaracnóidea.

Por outro lado, a hemorragia hipofisária aparece à Ressonância Magnética como lesão hipointensa nas imagens em T1 e T2 na fase aguda, porém com um evidente sinal

de alta intensidade nas imagens em T1 após 7 dias (GLEZER *et al.*, 2008; CHANSON *et al.*, 2004; BILLS *et al.*, 1993). O líquido dentro da lesão, mais bem visível em imagens sagitais, é altamente sugestivo de apoplexia hipofisária, sendo útil na diferenciação de outras lesões císticas, como o cisto da Bolsa de Rathke, especialmente quando o histórico clínico já for indicativo (RENNERT *et al.*, 2007, HANDS *et al.*, 2007).

1.8 Evolução Endocrinológica

Em sua maioria, os tumores da hipófise são benignos (Adenoma hipofisários ou pituitários). Podem ser classificados em relação ao tamanho como microadenomas (<1 cm de diâmetro) ou macroadenomas (>1 cm). Também podem ser divididos em 2 grupos em relação à sua produção hormonal : funcionantes (quando o tumor produz hormônios) ou não-funcionantes (quando o tumor não produz hormônios). Clinicamente podem cursar com efeitos endocrinológicos (no caso dos tumores funcionantes por produção hormonal e no caso dos não funcionantes por prejuízo à função hipofisária normal), ou efeitos de compressão das estruturas adjacentes.

Na suspeita de apoplexia hipofisária, a avaliação hormonal é necessária para diagnosticar adenomas secretores, incluindo o prolactinoma, somatotropinoma (acromegalia), corticotropinoma (doença de Cushing), bem como hipopituitarismo.

Alguns pacientes podem se recuperar espontaneamente, mas podem desenvolver insuficiência hipofisária a longo prazo. Os pacientes que estão totalmente alerta e conscientes, sem sintomas visuais podem ser observados. A decisão de iniciar a terapia com corticoides de altas doses depende do estado clínico (MACCAGNAN *et al.*, 1995), mas a alta incidência de disfunção adrenal antes ou depois do tratamento indica a necessidade de reposição, em dose de substituição ou em dose de estresse de corticoide, na maioria dos casos.

A função hormonal hipofisária comumente não recupera após a resolução da hemorragia aguda, e os pacientes necessitam de reposição hormonal adrenal, tireotrófica, e/ou gonadal (RAJASEKARAN *et al.*, 2011). A atrofia subsequente do tecido necrosado hipofisário, muitas vezes, resulta no desenvolvimento de uma sela completa ou parcialmente vazia evidente na RNM.

1.9 Evolução Oftalmológica

A lesão do nervo óptico ocorre secundária à compressão, causando interrupção direta da condução axonal, comprometimento do fluxo axonal, desmielinização e isquemia. Estes são inicialmente reversíveis, mas com o tempo, podem se tornar permanentes. Após compressão prolongada ou intensa, ocorre degeneração axonal e atrofia óptica irreversível. Devido à redundância das fibras das células ganglionares no nervo óptico, um grau de atrofia pode ser observado sem comprometer a função visual subjetiva; entretanto, a atrofia avançada resulta em déficits visuais permanentes não passíveis de resolução após a descompressão cirúrgica (Abouaf *et al.*, 2015; Kerrison *et al.*, 2000).

Os pacientes podem apresentar perda visual súbita ou disfunção do nervo craniano no quadro de apoplexia hipofisária (Abouaf *et al.*, 2015).

Defeitos de campo bitemporal, devido à compressão quiasmática, são o padrão mais comum de perda visual; entretanto, os adenomas hipofisários podem causar uma ampla gama de complicações visuais, dependendo da natureza do contato com a via óptica (Lee *et al.*, 2015; Ogra *et al.*, 2014). Como na maioria dos pacientes o quiasma

está localizado diretamente acima da fossa hipofisária, as fibras transversais inferonasais são geralmente as primeiras a serem afetadas pelo crescimento do tumor para cima, causando defeitos do campo supratemporal, respeitando o meridiano vertical. O crescimento adicional do tumor leva à hemianopia bitemporal completa, pois todas as fibras cruzadas no quiasma são afetadas (Hollenhorst *et al.*, 1973). Quando o quiasma está situado posteriormente, a expansão do tumor para cima causará compressão de um ou de ambos os nervos ópticos, levando a neuropatia óptica unilateral ou bilateral ou, mais raramente, um escotoma juncional. A acuidade visual, a sensibilidade ao contraste e a visão das cores também podem ser prejudicadas devido à compressão do nervo óptico e atrofia da compressão prolongada. A acuidade é afetada menos comumente do que os campos visuais, presumivelmente porque a redução na acuidade visual ocorre após compressão prolongada do nervo óptico (Muskens *et al.*, 2017).

A paralisia oculomotora dos nervos cranianos pode ocorrer devido à compressão dos nervos III (oculomotor), IV (troclear) e VI (abducente) devido à invasão do seio cavernoso pelo adenoma ou após apoplexia hipofisária. Isso se manifesta como diplopia, estrabismo, oftalmoplegia e possível ptose (Abouaf *et al.*, 2015, Ntali *et al.*, 2018; Chuang *et al.*, 2011). A diplopia também pode ocorrer com hemianopia bitemporal na ausência de envolvimento dos nervos cranianos devido ao "slide de hemicampo". Isso é atribuído à perda da sobreposição normal do campo temporal de um olho com o campo nasal do outro. Essa sobreposição permite a fusão da imagem e estabiliza o alinhamento ocular vertical. Quando esta fusão é perdida, há incapacidade de manter o alinhamento estável dos dois campos nasais retidos e as imagens "deslizam" uma contra a outra (Abouaf *et al.*, 2015).

Oftalmoplegia, que é comum, pode resolver espontaneamente ao longo do tempo (MACCAGNAN *et al.*, 1995). A recuperação pós-operatória da função visual correlaciona-se inversamente com o tempo decorrido desde a paralisia do nervo craniano e a hemorragia aguda (ZAYOUR *et al.*, 2004), no entanto, melhora muitas vezes independentemente se a cirurgia é realizada.

1.10 Tratamento

Desse modo, o tratamento da Apoplexia Hipofisária pode ser cirúrgico ou medicamentoso (Dexametasona, 4 a 16 mg/dia endovenoso). Em geral, recomenda-se cirurgia para os pacientes com alteração do nível de consciência e àqueles que apresentarem perda visual ou procurarem assistência médica antes de uma semana da apoplexia. Indica-se conduta expectante, ou apenas o tratamento clínico com corticóide, aos pacientes que não apresentem alteração da motricidade ocular (WANG *et al.*, 2007), sem perda visual ou naqueles que forem avaliados tardiamente e tenham evoluído com melhora espontânea da acuidade visual (CHANSON *et al.*, 2004; BILLS *et al.*, 1993, MACCAGNAN *et al.*, 1995).

Recomenda-se reposição de glicocorticóide, antes mesmo dos resultados das dosagens hormonais, na fase aguda, uma vez que o hipopituitarismo é frequente na apoplexia e o hipocortisolismo pode estar ligado ao aumento da mortalidade nesses casos (MACCAGNAN *et al.*, 1995).

A abordagem cirúrgica transesfenoidal é a de escolha, por ser menos agressiva para o paciente. Além disso, o tumor apoplético é de mais fácil ressecção (CHANSON *et al.*, 2004).

2. OBJETIVOS

Justifica-se o presente trabalho sobre a apoplexia hipofisária por ser uma doença grave e de alta morbidade e mortalidade, necessitando de tratamento específico e de urgência.

Assim, mostra-se importante compreender como os pacientes que apresentaram apoplexia hipofisária no Ceará manifestaram-se clinicamente, como foram conduzidos e como evoluíram posteriormente. O trabalho propõe contribuir para se traçar uma melhor abordagem desses pacientes, diminuindo o impacto na morbi-mortalidade desta doença tão grave. Serve também como modelo para aquisição de protocolo de atendimento do paciente com apoplexia hipofisária admitido no Hospital Geral de Fortaleza (HGF), deixando uma contribuição à comunidade científica.

Geral:

- Elaborar fluxograma de atendimento a partir do perfil dos pacientes atendidos no Hospital Geral de Fortaleza, no período de 2001 a 2015, com o diagnóstico clínico e radiológico de apoplexia hipofisária.

Específicos:

- Descrever características clínicas dos pacientes: idade, sexo, comorbidades prévias associadas, hábitos de vida, presença de tumor e se já tinham conhecimento do diagnóstico de tumor hipofisário previamente ao evento da apoplexia.
- Avaliar associação da data do evento da apoplexia com sazonalidade.

- Caracterizar condições clínicas associadas previamente que se correlacionam com disfunções endocrinológicas.
- Expor manifestações clínicas da apoplexia hipofisária: sinais e sintomas apresentados, eixos hormonais hipofisários acometidos e alterações na campimetria visual.
- Referir fatores precipitantes nos pacientes que sofreram apoplexia hipofisária.
- Descrever características do tumor: imagem evidenciada à Ressonância Nuclear Magnética de Hipófise no evento, tipo de tumor (clinicamente e radiologicamente) e biópsia do tumor.
- Relatar tratamento adotado: cirúrgico ou clínico.
- Referir desfechos clínicos após tratamento: complicações clínicas, resposta clínica e hormonal.

3. PACIENTES E MÉTODO

3.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo.

3.2. Local da pesquisa

O estudo foi desenvolvido em um hospital terciário do setor público da cidade de Fortaleza, Ceará, Brasil- Hospital Geral de Fortaleza (HGF)- com pacientes do ambulatório e da enfermaria do Serviço de Endocrinologia e Metabologia, que apresentaram apoplexia hipofisária.

3.3 População e Amostra

A população estudada foi composta de todos os pacientes que apresentaram apoplexia hipofisária no período de 2001-2015, que estavam em acompanhamento no ambulatório de Endocrinologia ou que estiveram internados na Enfermaria de Endocrinologia, na ocasião da pesquisa. A amostra de pacientes foi listada por meio dos atendimentos ambulatoriais, do banco de dados do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Geral de Fortaleza, e da revisão de prontuários.

Foram adotados os seguintes critérios:

Critérios de inclusão:

- Paciente de qualquer idade e sexo.

- Paciente com diagnóstico de apoplexia hipofisária, clinicamente e radiologicamente.

Critérios de exclusão:

- Pacientes com diagnóstico de Síndrome de Sheehan.

3.4 Aspectos Éticos

Somente foram avaliados os pacientes que autorizaram a revisão de seus prontuários, por meio do termo de consentimento (Apêndice B).

Aspectos Éticos:

Não houve discriminação na seleção dos indivíduos, nem exposição a riscos desnecessários. Os sujeitos da pesquisa tiveram suas informações pessoais preservadas, sendo assegurada a confidencialidade.

Riscos:

Os pacientes estiveram sujeitos ao risco de constrangimento ao terem seus prontuários revisados e houve quebra de sigilo de informações escritas em prontuário para realização da pesquisa.

Benefícios:

A pesquisa teve como objetivo comparar as diversas características dos pacientes atendidos no Hospital Geral de Fortaleza e correlacioná-las com a literatura. Assim, tendo como objetivo final: elaborar um fluxograma de atendimento do paciente com apoplexia hipofisária no Hospital Geral de Fortaleza, promovendo grande benefício junto à comunidade, com um melhor manejo de pacientes com esta afecção e otimização do tratamento.

O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza (Apêndice E).

3.5 Instrumento de coleta de dados

Para a coleta de dados, os prontuários foram revisados a fim de responder ficha sobre a apresentação e evolução clínica da apoplexia hipofisária (Apêndice A).

3.6 Procedimento de coleta de dados

Os dados foram coletados pela pesquisadora principal durante o período de Janeiro/2016 a Janeiro/2017 no Hospital Geral de Fortaleza, por meio da revisão dos prontuários, devidamente autorizada (Apêndices C e D).

3.7 Análise Estatística

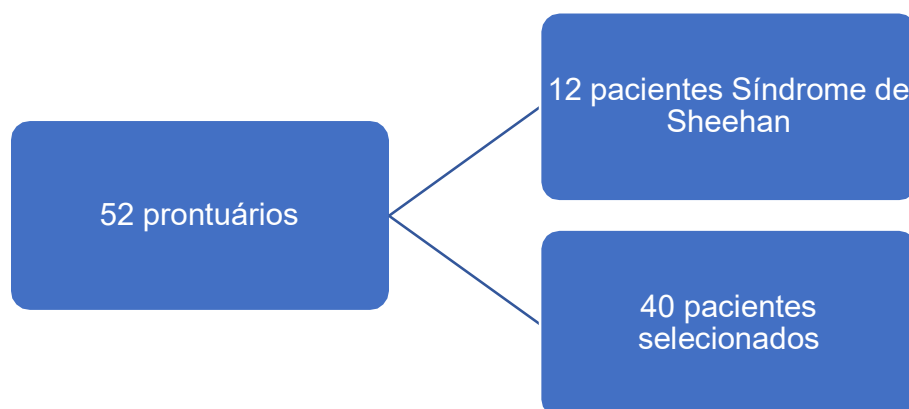
Os dados coletados foram organizados e armazenados em tabela padrão Excel. Para análise descritiva dos dados foi utilizado o Software Minitab Express (2016). O fluxograma de atendimento foi elaborado por meio do programa Bizagi Modeler, software para modelagem e execução de processos, assim como para criação de fluxogramas em sistema de saúde.

4. RESULTADOS

Foram avaliados 52 prontuários, dos quais 12 pacientes foram caracterizados como portadores da Síndrome de Sheehan e não foram selecionados para o presente trabalho.

Para a presente pesquisa, 40 prontuários foram plenamente revisados (FIGURA 1).

FIGURA 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES



Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.1 Características Clínicas dos pacientes

As características clínicas encontradas nos 40 pacientes selecionados na pesquisa estão descritas no Quadro 1.

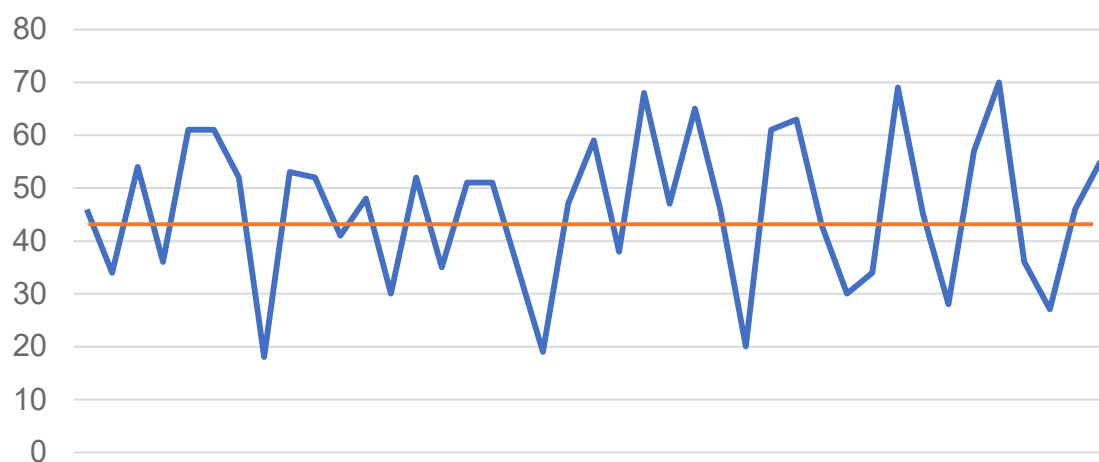
QUADRO 1- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES	
CARACTERÍSTICAS	N/TOTAL(%)
IDADE MÉDIA	45,9 ANOS
SEXO	
FEMININO	12/40 (30%)
MASCULINO	28/40 (70%)
COMORBIDADES PRÉVIAS	
DIABETES MELLITUS	8/40 (20%)
HIPERTENSÃO ARTERIAL	16/40 (40%)
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA	0/40 (0%)
EPILEPSIA	3/40 (7,5%)
TRANSTORNO PSIQUIÁTRICO	1/40 (2,5%)
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	2/40 (5%)
HÁBITOS DE VIDA	
TABAGISMO	14/33 (42,4%)
ETILISMO	11/33 (33,3%)
PRESENÇA DE TUMOR HIPOFISÁRIO	36/40 (90%)
DIAGNÓSTICO DE TUMOR JÁ CONHECIDO	1/36 (2,7%)

4.1.1 Idade

A idade média dos 40 pacientes foi de 45,9 anos, sendo a idade mínima de 18 anos e a idade máxima de 70 anos.

No presente estudo foi encontrado um predomínio de evento da apoplexia hipofisária entre as idades de 40-50 anos (quinta década de vida), com idade média de 45,9 anos. (FIGURA 2).

FIGURA 2 - IDADES DOS PACIENTES NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA

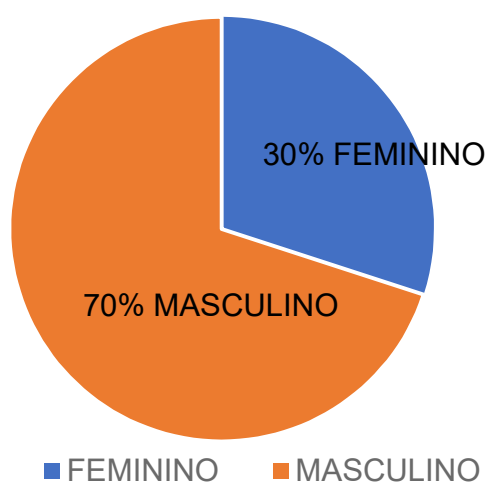


Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.1.2 Sexo

A distribuição dos 40 pacientes avaliados quanto ao sexo foi de 28 do sexo masculino (70%) e 12 do sexo feminino (30%), com a proporção de 2,3/1 (FIGURA 3).

FIGURA 3 - SEXO DOS PACIENTES COM APOPLEXIA HIPOFISÁRIA



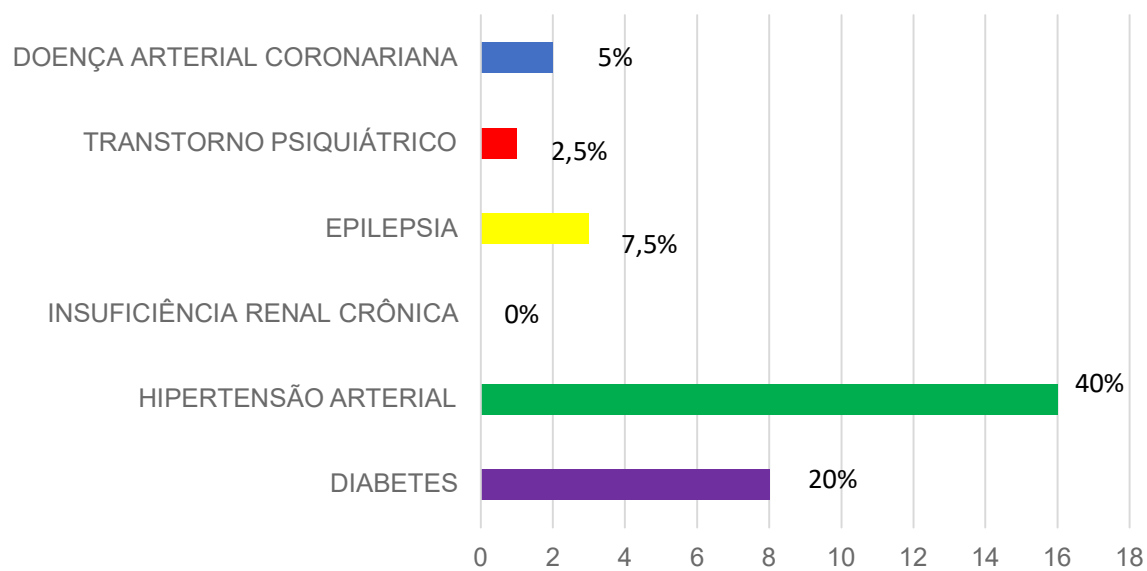
Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.1.3 Comorbidades Prévias

Em relação às comorbidades relatadas pelos 40 pacientes, prévias ao evento da apoplexia hipofisária observou-se (FIGURA 4):

- Diabetes Mellitus esteve presente em 8 pacientes, correspondendo a 20%.
- Hipertensão Arterial Sistêmica esteve presente em 16 pacientes, correspondendo a 40%.
- Insuficiência Renal Crônica não esteve presente em nenhum paciente, correspondendo a 0%.
- Epilepsia esteve presente em 3 pacientes, correspondendo a 7,5%.
- Transtorno Psiquiátrico esteve presente em 1 paciente, correspondendo a 2,5%.
- Doença Arterial Coronariana esteve presente em 2 pacientes, correspondendo a 5%.

**FIGURA 4 - COMORBIDADES ASSOCIADAS PRÉVIAS
AO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
COMORBIDADES**



Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.1.4 Hábitos de vida

Em relação aos hábitos de vida relatados no prontuário, em 33 havia a informação sobre hábitos prévios ao evento da apoplexia hipofisária (FIGURA 5):

- Tabagismo esteve presente em 14 pacientes, correspondendo a 42,4%.
- Etilismo esteve presente em 11 pacientes, correspondendo a 33,3%.

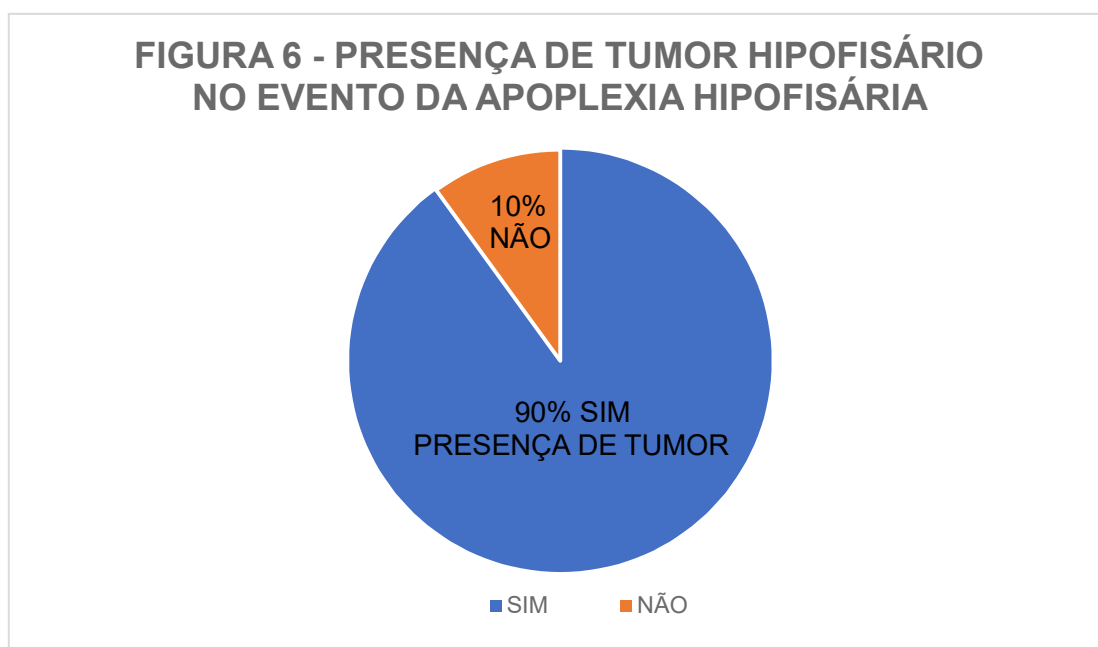
FIGURA 5 - HÁBITOS DE VIDA RELATADOS PELOS PACIENTES



Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.1.5 Presença de tumor hipofisário no evento da apoplexia hipofisária

Em relação à presença de tumor hipofisário no evento da apoplexia hipofisária, 36 pacientes tinham tumor, correspondendo a 90% dos pacientes estudados (FIGURA 6).



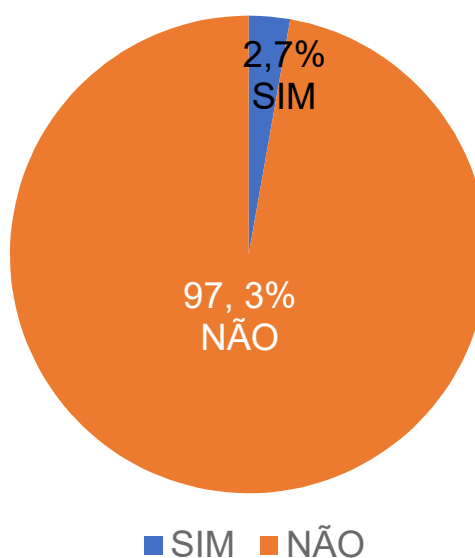
Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.1.6. Diagnóstico do tumor já era conhecido

Em relação ao diagnóstico prévio de tumor hipofisário ao evento da apoplexia hipofisária nos 36 pacientes que tinham tumor:

- Apenas 1 paciente tinha conhecimento do tumor previamente ao episódio da apoplexia, correspondendo a 2,7%, portanto 97,3% dos pacientes desconhecia o diagnóstico de tumor hipofisário anteriormente ao evento (FIGURA 7).

FIGURA 7 - DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE TUMOR



Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.2 Data do evento

Dos prontuários revisados, os eventos da apoplexia hipofisária dataram de Fevereiro/2001 a Setembro/2015 (FIGURA 8).



Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.3 Condições clínicas associadas previamente que correlacionam com disfunções endocrinológicas

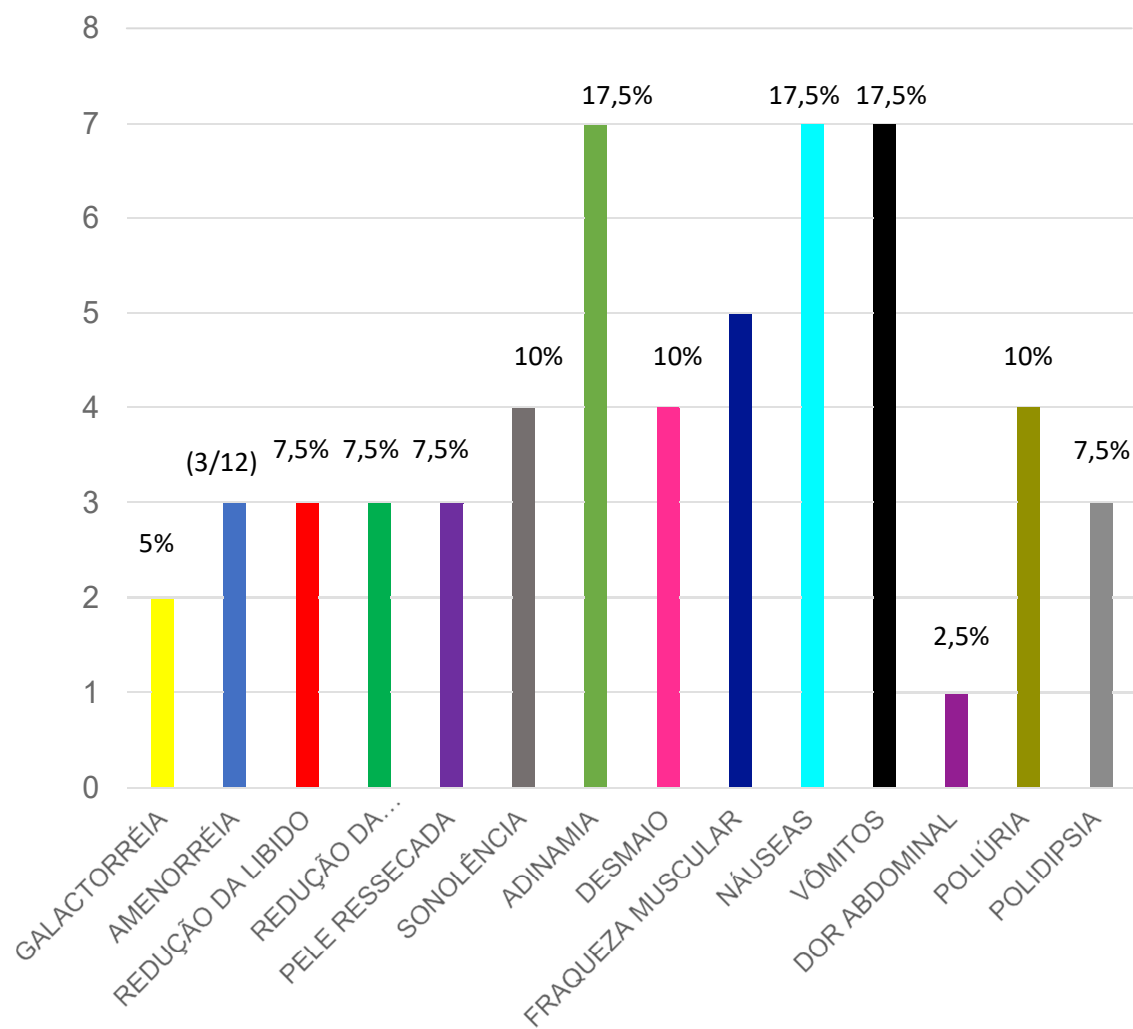
As condições clínicas associadas previamente que são correlacionadas com disfunções endocrinológicas presentes nos 40 pacientes estudados que sofreram apoplexia hipofisária estão listadas no Quadro 2 e ilustradas na FIGURA 9.

QUADRO 2 - CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS PREVIAMENTE QUE CORRELACIONAM COM DISFUNÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS	
CONDIÇÃO CLÍNICA	N/40 (%)
GALACTORRÉIA	2/40 (5%)
AMENORRÉIA	3/12* (25%)
REDUÇÃO DA LIBIDO	3/40 (7,5%)
REDUÇÃO DA PILIFICAÇÃO	3/40 (7,5%)
PELE RESSECADA	3/40 (7,5%)
SONOLÊNCIA	4/40 (10%)
ADINAMIA	7/40 (17,5%)
DESMAIO	4/40 (10%)
FRAQUEZA MUSCULAR	5/40 (12,5%)
NAUSEAS	7/40 (17,5%)
VÔMITOS	7/40 (17,5%)
DOR ABDOMINAL	1/40 (2,5%)
POLIÚRIA	4/40 (10%)
POLIDIPSIA	3/40 (7,5%)

*dos 40 pacientes, 12 eram do sexo feminino

Fonte: Vasconcelos, 2020.

**FIGURA 9 - CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS
PREVIAMENTE QUE CORRELACIONAM COM
DISFUNÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS**



Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.4 Manifestações clínicas da apoplexia hipofisária

As manifestações clínicas da apoplexia hipofisária apresentadas pelos 40 pacientes avaliados foram classificadas em: sinais e sintomas relatados no evento, eixos hormonais acometidos no evento e campimetria visual realizada no evento.

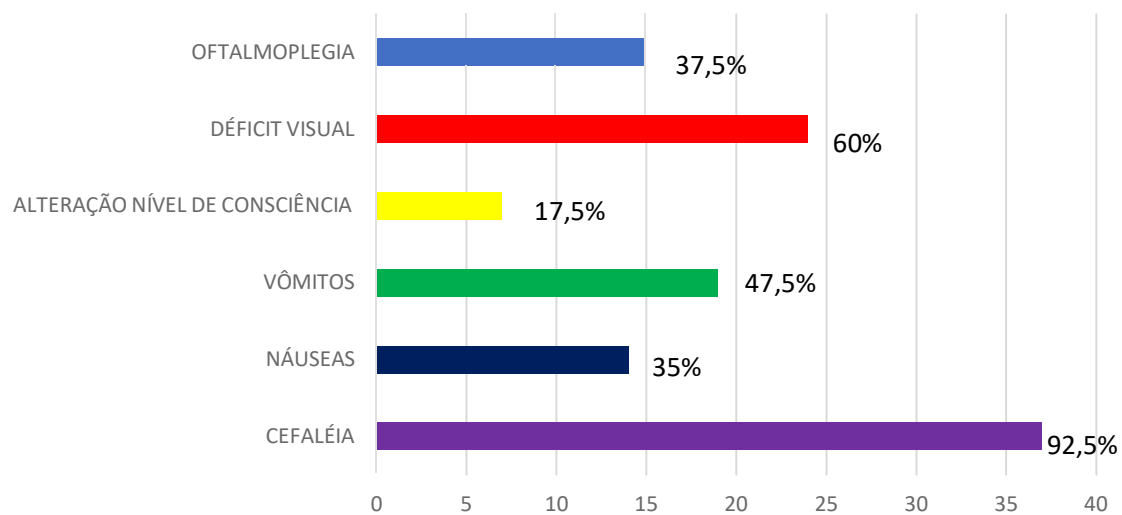
4.4.1 Sinais e sintomas relatados no evento da apoplexia hipofisária

Em relação aos sinais e sintomas relatados pelos pacientes no evento da apoplexia hipofisária, os achados estão relatados no Quadro 3 e ilustrados na FIGURA 10.

QUADRO 3 - SINAIS E SINTOMAS RELATADOS NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA	
SINAIS E SINTOMAS	N/40 (%)
CEFALÉIA	37/40 (92,5%)
NÁUSEAS	14/40 (35%)
VÔMITOS	19/40 (47,5%)
ALTERAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA	7/40 (17,5%)
DEFICIT VISUAL	24/40 (60%)
OFTALMOPLEGIA	15/40 (37,5%)

Fonte: Vasconcelos, 2020.

FIGURA 10 - SINAIS E SINTOMAS RELATADOS NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA



Fonte: Vasconcelos, 2020.

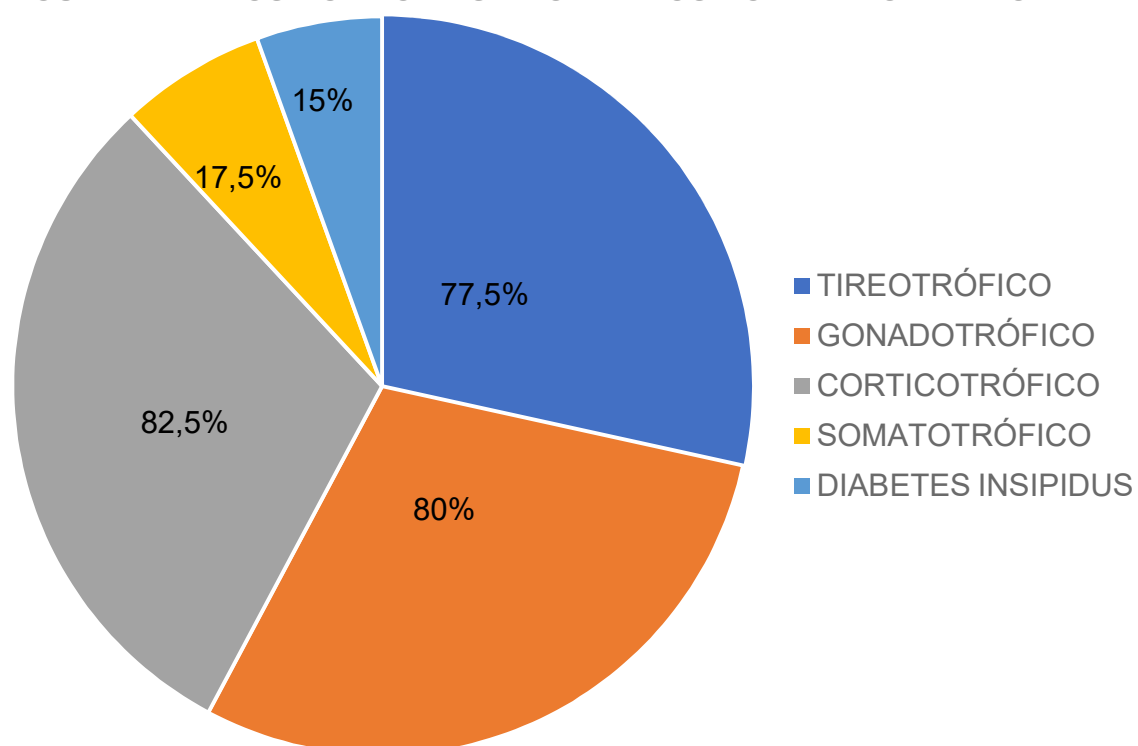
4.4.2 Eixos hormonais acometidos no evento da apoplexia hipofisária

Em relação aos eixos hormonais hipofisários acometidos no evento da apoplexia hipofisária nos 40 pacientes, estão listados no Quadro 4 e ilustrados na FIGURA 11:

QUADRO 4 - EIXOS HORMONAIIS ACOMETIDOS NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA	
EIXOS ACOMETIDOS	N/40 (%)
TIREOTRÓFICO	31/40 (77,5%)
GONADOTRÓFICO	32/40 (80%)
CORTICOTRÓFICO	33/40 (82,5%)
SOMATOTRÓFICO	7/40 (17,5%)
DIABETES INSIPIDUS	6/40 (15%)

Fonte: Vasconcelos, 2020.

FIGURA 11 - EIXOS HORMONAIS ACOMETIDOS NO EVENTO DA APOPLEXIA



Fonte: Vasconcelos, 2020.

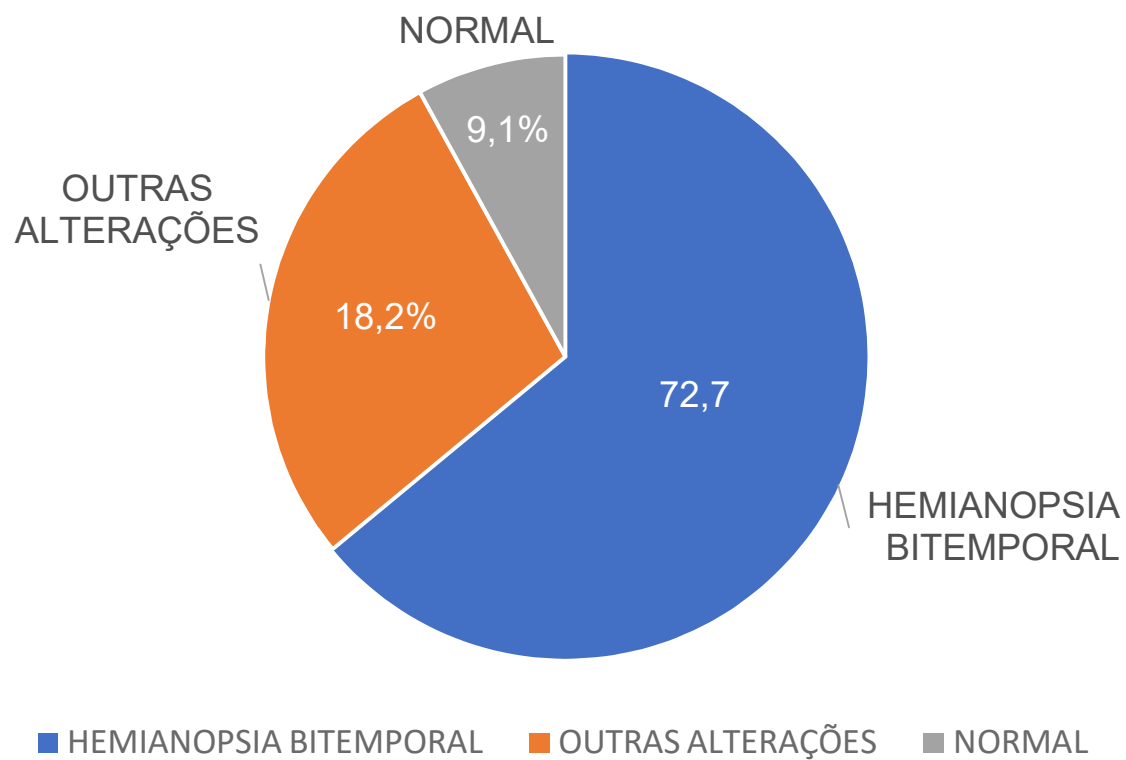
4.4.3 Campimetria visual no evento da apoplexia hipofisária

Em relação às alterações visuais nos pacientes que apresentaram apoplexia hipofisária, dos 40 pacientes do estudo, 22 pacientes conseguiram realizar a campimetria visual no evento da apoplexia. Os achados estão listados no QUADRO 5 e ilustrados na FIGURA 12.

QUADRO 5 - CAMPIMETRIA VISUAL NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA	
ACHADOS DO EXAME	N/22 (%)
HEMIANOPSIA BITEMPORAL	16/22 (72,7%)
OUTRAS ALTERAÇÕES	4/22 (18,2%)
NORMAL	2/22 (9,1%)

Fonte: Vasconcelos, 2020.

FIGURA 12 - CAMPIMETRIA VISUAL NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA



Fonte: Vasconcelos, 2020.

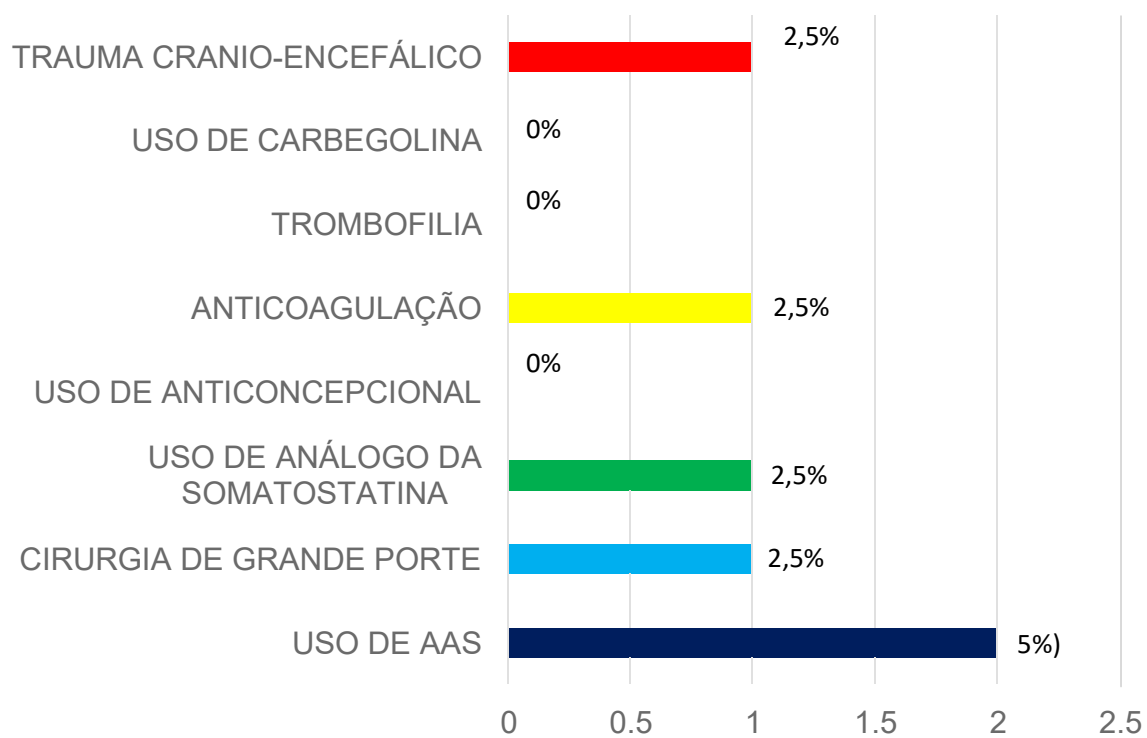
4.5 Fatores precipitantes da apoplexia hipofisária

Em relação ao fator precipitante da apoplexia hipofisária nos 40 pacientes, foram encontrados fatores precipitantes em 6 pacientes conforme descritos no QUADRO 6 e ilustrados na FIGURA 13.

QUADRO 6 - FATORES PRECIPITANTES DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA	
FATOR PRECIPITANTE	N/40 (%)
USO DE ASPIRINA	2/40 (5%)
CIRURGIA CARDÍACA RECENTE	1/40 (2,5%)
USO DE ANÁLOGO SOMATOSTATINA	1/40 (2,5%)
USO DE ANTICONCEPCIONAL	0/40 (0%)
USO DE ANTICOAGULAÇÃO	1/40 (2,5%)
TROMBOFILIA	0/40 (0%)
USO DE CARBEGOLINA	0/40 (0%)
TRAUMA CRÂNIO-ENCEFÁLICO	1/40 (2,5%)

Fonte: Vasconcelos, 2020.

FIGURA 13 - FATOR PRECIPITANTE DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA



Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.6 Características do tumor dos pacientes com apoplexia hipofisária

As características do tumor dos 40 pacientes estudados com apoplexia hipofisária foram avaliadas em relação à imagem na Ressonância Nuclear Magnética, ao tipo de tumor clinicamente e radiologicamente, à biópsia do tumor nos 36 pacientes que foram submetidos a procedimento cirúrgico (QUADRO 7).

QUADRO 7 - CARACTERÍSTICAS DO TUMOR DOS PACIENTES COM APOPLEXIA HIPOFISÁRIA	
CARACTERÍSTICA	N (%)
IMAGEM NA RNM*	
MICROADENOMA	0/40 (0%)
MACROADENOMA	35/40 (87,5%)
SELA VAZIA	4/40 (10%)
CRANIOFARINGEOMA	1/40 (2,5%)
TIPO DE TUMOR**	
ADENOMA NÃO FUNCIONANTE	28/36 (77,7%)
PROLACTINOMA	3/36 (8%)
ACROMEGALIA	4/36 (11%)
CORTICOTROPINOMA (CUSHING)	0/36 (0%)
GONADOTROPINOMA	0/36 (0%)
CRANIOFARINGEOMA	1/36 (2,7%)
BIÓPSIA***	
ADENOMA	19/22 (86,3%)
CRANIOFARINGEOMA	2/22 (9%)
SCHIWANOMA	1/22 (4,5%)

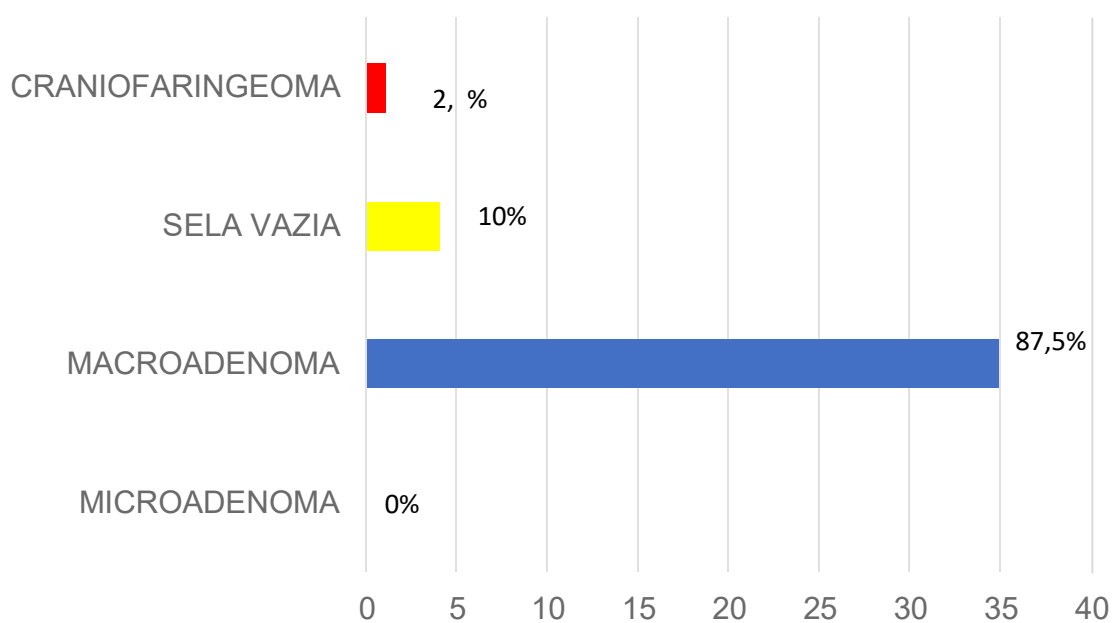
*40= total de pacientes **36= total de pacientes com tumor ***22 = total de biópsias avaliadas

Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.6.1 Imagem evidenciada na Ressonância Nuclear Magnética (RNM) no evento da apoplexia hipofisária

Em relação à imagem evidenciada na Ressonância Nuclear Magnética (RNM) da Hipófise na ocasião da Apoplexia Hipofisária nos 40 pacientes, os achados foram descritos conforme a FIGURA 14.

FIGURA 14 - IMAGEM NA RNM NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA

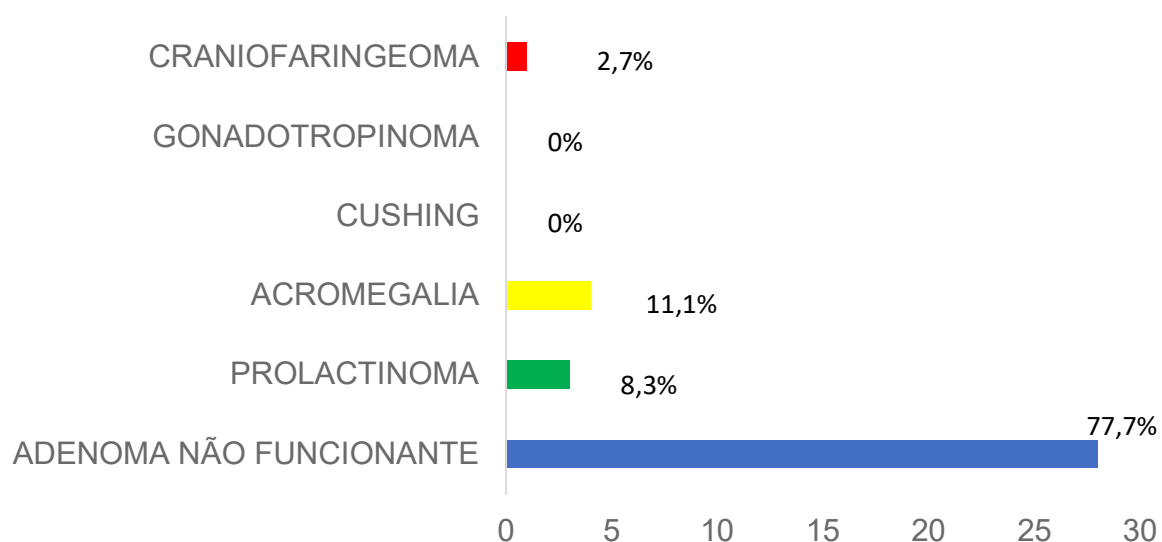


Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.6.2 Tipo de tumor clinicamente e radiologicamente

Em relação ao tipo de tumor encontrado a partir da clínica, dos exames laboratoriais e dos exames de imagem, no evento da apoplexia hipofisária, nos 36 pacientes que tinham tumor, foram evidenciados os achados ilustrados na FIGURA 15.

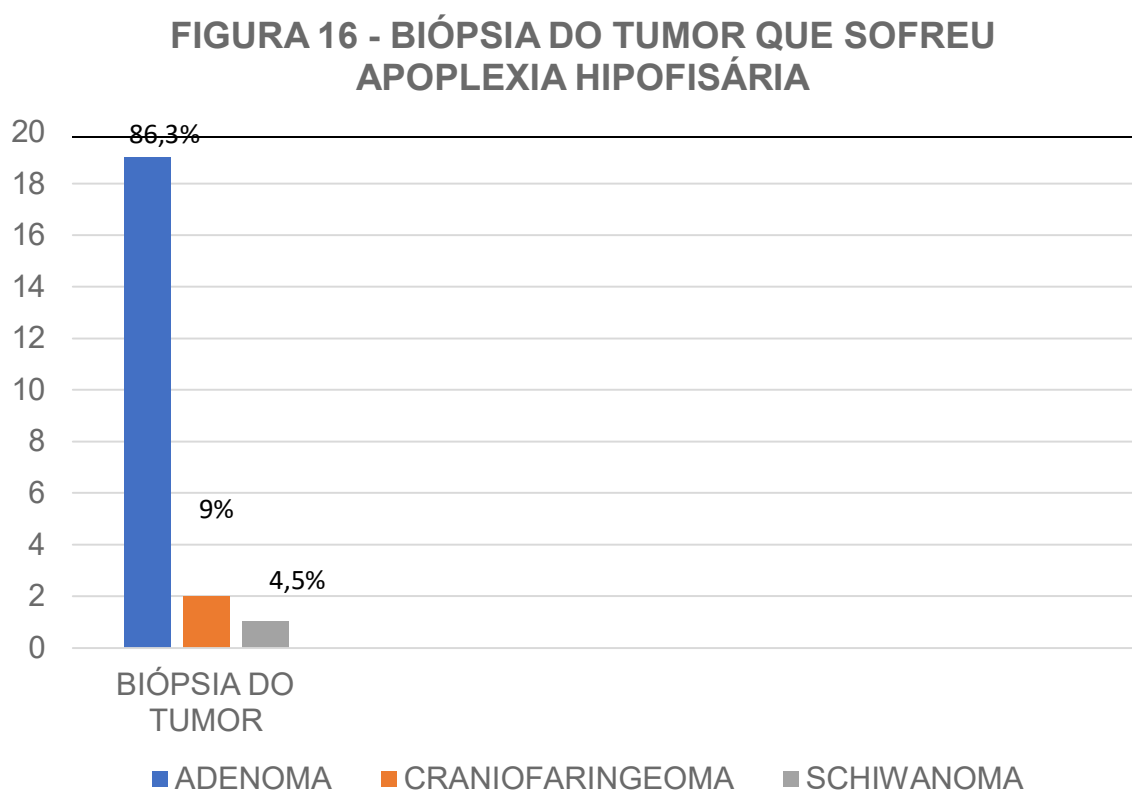
FIGURA 15 - TIPOS DE TUMOR CLINICAMENTE E RADIOLOGICAMENTE NA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA



Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.6.3 Biópsia do tumor

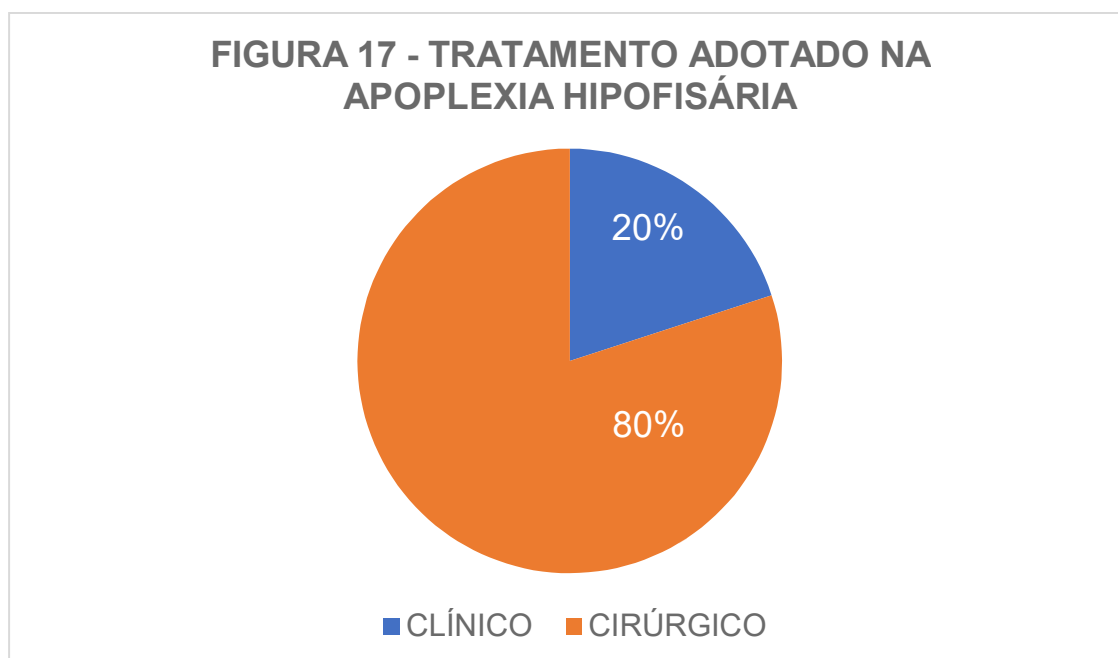
Em relação à biópsia obtida após o procedimento cirúrgico da hipófise na ocasião da apoplexia hipofisária foram obtidos dados no prontuário de 22 pacientes, conforme é ilustrado na FIGURA 16.



Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.7 Tratamento realizado na apoplexia hipofisária

Em relação ao tratamento adotado no evento da apoplexia hipofisária nos 40 pacientes, o tratamento cirúrgico (abordagem transesfenoidal) foi realizado em 32 pacientes, correspondendo a 80%; e o tratamento clínico (com corticoide – dexametasona) foi utilizado em 8 pacientes, correspondendo a 20% (FIGURA 17).



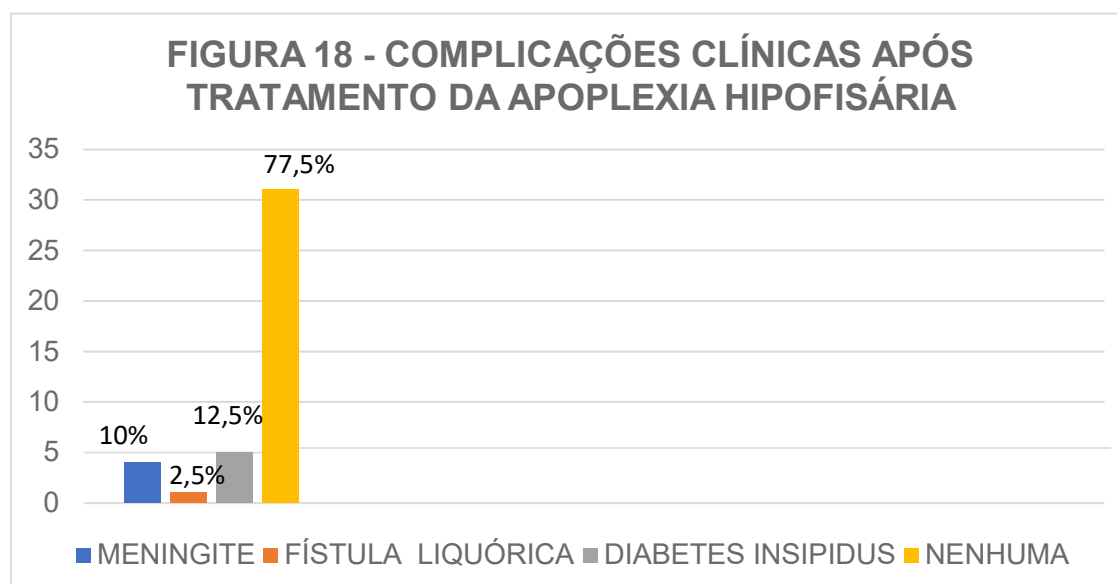
Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.8 Desfechos clínicos após tratamento da apoplexia hipofisária

Em relação aos desfechos clínicos após o tratamento de apoplexia hipofisária, foram avaliados: complicações após tratamento, resultados clínicos e reposição hormonal a longo prazo.

4.8.1 Complicações após tratamento da apoplexia hipofisária

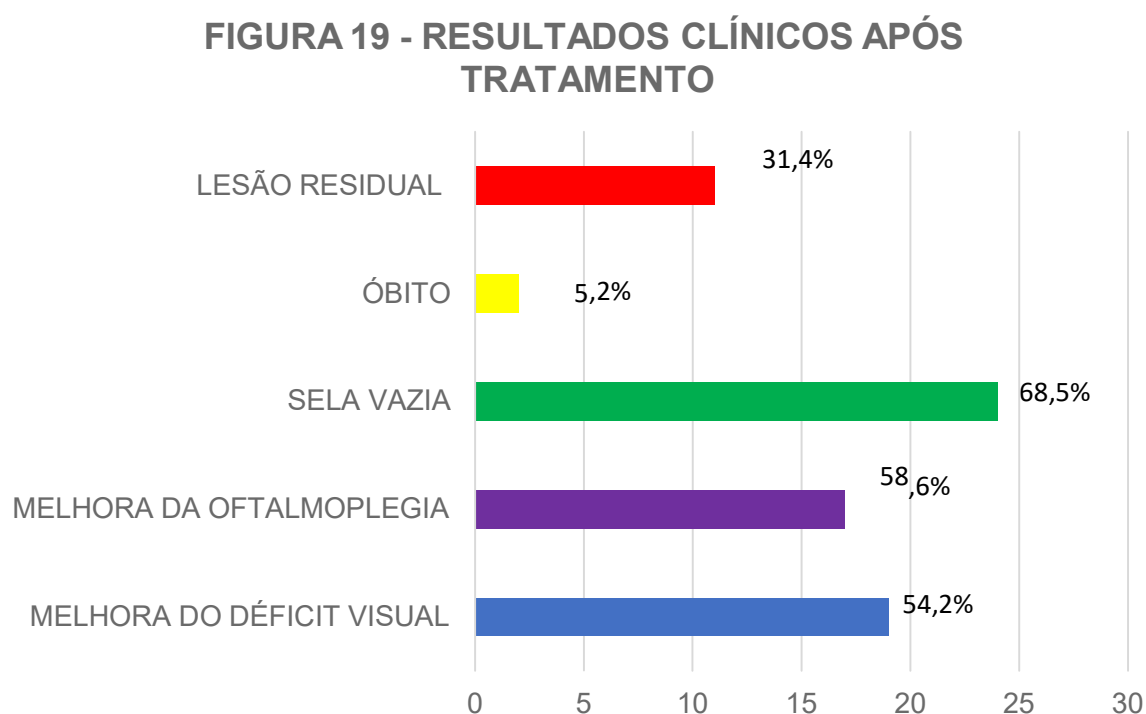
Em relação às complicações clínicas após a apoplexia hipofisária (FIGURA 18): Meningite esteve presente em 4 pacientes, correspondendo a 10%; Fístula liquórica esteve presente em 1 paciente, correspondendo a 2,5%; Diabetes Insipidus esteve presente em 5 pacientes, correspondendo a 12,5%; Nenhuma complicação ocorreu em 31 pacientes, correspondendo a 77,5%.



Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.8.2 Resultados clínicos após tratamento da apoplexia hipofisária

Em relação aos resultados clínicos após tratamento adotado para a apoplexia hipofisária, foram avaliados a melhora do déficit visual que esteve presente em 19 pacientes, correspondendo a 54,2%; a melhora da oftalmoplegia que esteve presente em 17 pacientes, correspondendo a 58,6%; a sela vazia que esteve presente em 24 pacientes, correspondendo a 68,5%; o óbito que ocorreu em 2 pacientes, correspondendo a 5,2%; a lesão residual que esteve presente em 11 pacientes, correspondendo a 31,4% (FIGURA 19).

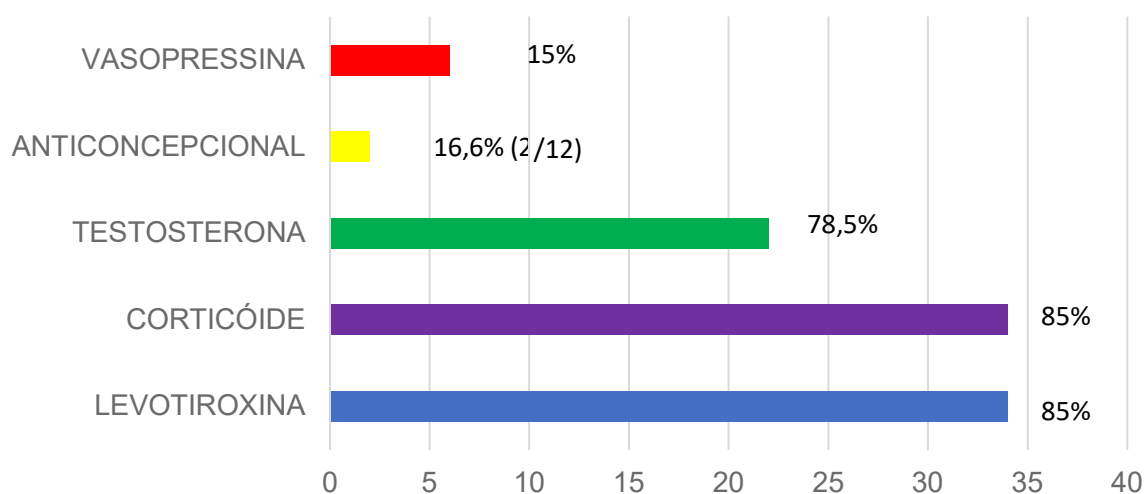


Fonte: Vasconcelos, 2020.

4.8.3 Reposição hormonal em longo prazo ambulatorialmente

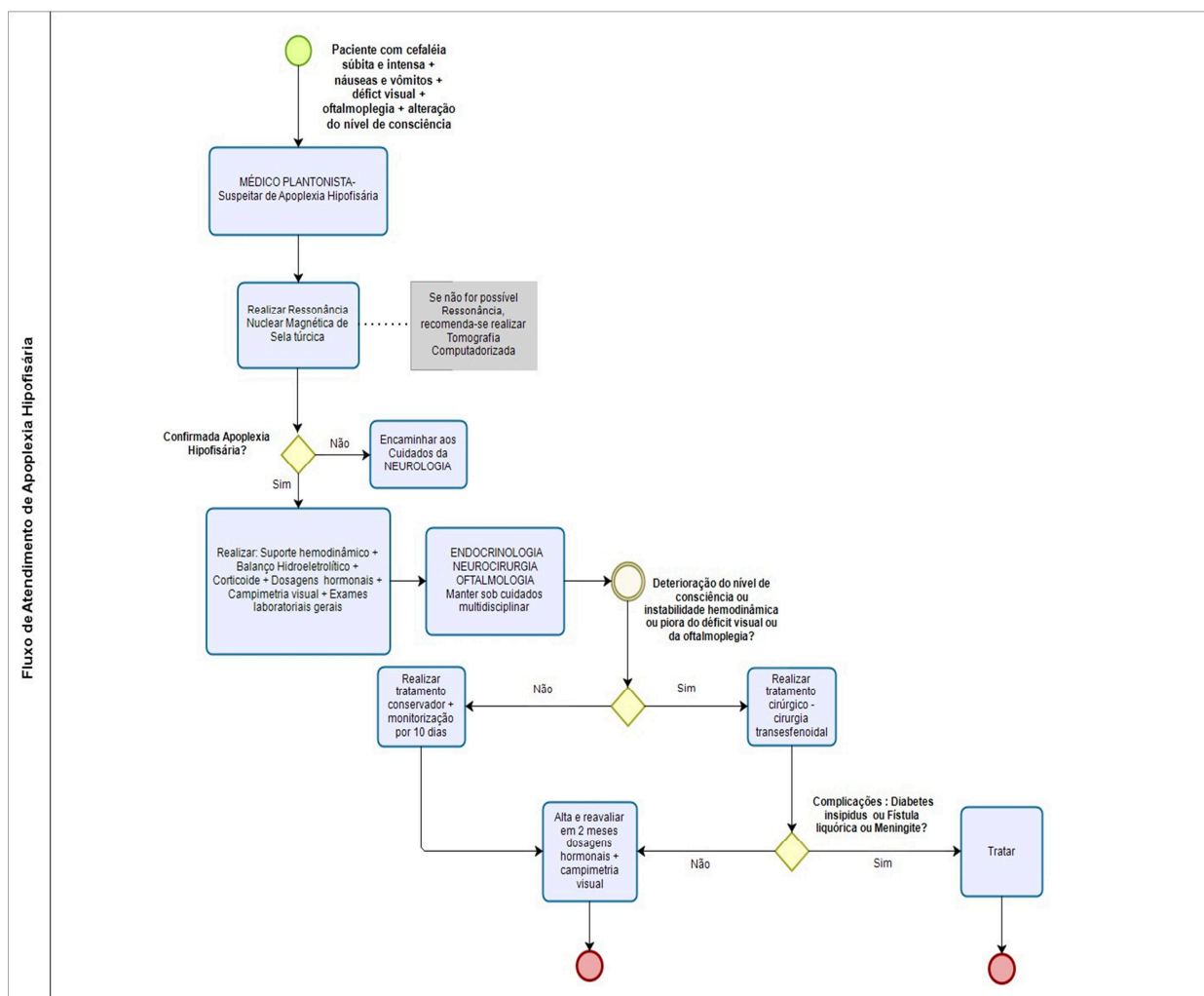
Em relação à reposição hormonal em longo prazo após apoplexia hipofisária em retorno ambulatorial nos 40 pacientes: a levotiroxina estava sendo utilizada por 34 pacientes, correspondendo a 85%; o corticoide estava sendo utilizado por 34 pacientes, correspondendo a 85%; a testosterona estava sendo utilizada por 22 pacientes dos 28 do sexo masculino, correspondendo a 78,5%; o anticoncepcional estava sendo utilizado por 2 pacientes das 12 do sexo feminino, correspondendo a 16,6%; a vasopressina estava sendo utilizada por 6 pacientes, correspondendo a 15% (FIGURA 20).

FIGURA 20 - REPOSIÇÃO HORMONAL EM LONGO PRAZO



Fonte: Vasconcelos, 2020.

FIGURA 21 – FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA



5. DISCUSSÃO

No presente estudo, foram avaliados 52 prontuários, dos quais 12 pacientes foram caracterizados como portadores de síndrome de Sheehan e foram excluídos. Desse modo, 40 prontuários foram plenamente revisados.

A idade média dos 40 pacientes é de 45,9 anos, sendo a idade mínima de 18 anos e a idade máxima de 70 anos. No presente estudo, encontra-se um predomínio de evento da apoplexia hipofisária entre as idades de 40-50 anos (quinta década de vida), com idade média de 45,9 anos. (Figura 2).

Segundo a literatura, a apoplexia ocorre mais comumente entre a quinta e sexta décadas de vida (BILLS *et al.*, 1993; SEMPLE *et al.*, 2005; LIU *et al.*, 2010; Bonicki *et al.*, 1993). Numa revisão foi visto que apoplexia hipofisária é uma entidade rara na adolescência (JANKOSWSKI *et al.*, 2015). Em outro estudo, foram avaliados 45 pacientes com apoplexia hipofisária, com idade média de apresentação de 49 anos (variando de 16 a 72 anos) (SIBAL *et al.*, 2004). Segundo a revisão de Boellis *et al.* (2014), a idade média dos pacientes com apoplexia é de 57 anos.

A distribuição dos 40 pacientes avaliados quanto sexo foi de 28 do sexo masculino (70%) e 12 do sexo feminino (30%), com a proporção de 2,3/1 (FIGURA 3).

Segundo Boellis *et al.* (2014), a Apoplexia Hipofisária é mais frequente no sexo masculino, com uma proporção de 2/1. No artigo de revisão de Briet *et al.* (2015), é descrita preponderância do sexo masculino variando 1,1-2,3/1. No estudo de Sibal *et al.* (2004), foram avaliados 45 pacientes com apoplexia hipofisária, nos quais 28 eram homens e 17 mulheres.

Em relação às comorbidades relatadas pelos 40 pacientes, prévias ao evento da apoplexia hipofisária observou-se que (FIGURA 4): Diabetes Mellitus esteve presente em 8 pacientes, correspondendo a 20%; Hipertensão Arterial Sistêmica esteve presente em 16 pacientes, correspondendo a 40%; Insuficiência Renal Crônica não esteve presente em nenhum paciente; Epilepsia esteve presente em 3 pacientes, correspondendo a 7,5%; Transtorno Psiquiátrico esteve presente em 1 paciente, correspondendo a 2,5%; Doença Arterial Coronariana esteve presente em 2 pacientes,

correspondendo a 5%.

No estudo de Randeva *et al.* (1999), foi encontrada hipertensão arterial em 26% (9 pacientes). Ayuk *et al.* (2004), encontraram 33% de pacientes com hipertensão arterial (11 pacientes). No estudo de Bujawansa *et al.* (2014), foi descrito 20 % de hipertensão arterial (8 pacientes). No estudo de Singh *et al.* (2015), foi descrito 39% (34 pacientes) com hipertensão arterial, 12,6% (11 pacientes) com diabetes mellitus.

Em relação aos hábitos de vida relatados no prontuário, em 33 havia a informação sobre hábitos prévios ao evento da apoplexia hipofisária (FIGURA 5): Tabagismo esteve presente em 14 pacientes, correspondendo a 42,4%; Etilismo esteve presente em 11 pacientes, correspondendo a 33,3%. Na literatura consultada, não houve relatos de correlação entre hábitos de vida e apoplexia hipofisária.

Em relação à presença de tumor hipofisário no evento da apoplexia hipofisária, 36 pacientes tinham tumor, correspondendo a 90% dos pacientes estudados (FIGURA 6).

Como se observa na literatura, apoplexia hipofisária deveria ser mais apropriadamente chamada de apoplexia do tumor de hipófise, uma vez que a hemorragia intrínseca dentro da glândula hipofisária reflete patologias como a síndrome de Sheehan e outros casos de hemorragia em uma glândula hipofisária normal. Além de adenomas hipofisários, hemorragia selar também tem sido relatada em cistos benignos hipofisários, metástases (CHHIBER *et al.*, 2011), outras lesões neoplásicas e trauma, embora os adenomas predominem (ROVIT *et al.*, 1972).

Em relação ao diagnóstico prévio de tumor hipofisário ao evento da apoplexia hipofisária nos 36 pacientes que tinham tumor: Apenas 1 paciente tinha conhecimento do tumor previamente ao episódio da apoplexia, correspondendo a 2,7%, portanto 97,3% dos pacientes desconhecia o diagnóstico de tumor hipofisário anteriormente ao evento (FIGURA 7).

Segundo a literatura, cerca de 60% a 80% dos casos de adenoma hipofisário não era conhecido anteriormente ao episódio de apoplexia hipofisária (RAJASEKARAN *et al.*, 2011). No estudo de Bujawansa *et al.* (2014), somente 4 (7,2%) pacientes do total de

55 sabiam do diagnóstico de tumor hipofisário antes do episódio de apoplexia.

Ao realizar o cotejamento do presente trabalho com a literatura (QUADRO 8 – APÊNDICE I) sobre as características clínicas dos pacientes que sofreram apoplexia hipofisária, observa-se que no estudo de Maccagnan *et al.* (1995) com 12 pacientes, 7 eram do sexo masculino e 5 do sexo feminino, a idade média foi de 43 anos e as comorbidades apresentadas foram 2 com diabetes mellitus e 1 com hipertensão. No estudo de Randeva *et al.* (1999), foram avaliados 35 pacientes, sendo 21 sexo masculino e 14 sexo feminino, com idade média de 49.8 anos, com hipertensão arterial presente em 26% dos acometidos. Já o estudo de Aiuk *et al.* (2004), que avaliou 33 doentes, com 20 do sexo masculino e 13 do sexo feminino, teve idade média de 52 anos e prevalência de 33% de Hipertensão arterial. Segundo Lubin *et al.* (2005), em seu estudo com 40 pacientes, observou 27 homens e 13 mulheres, com idade média de 51.2 anos. Na série de casos de Bujawansa *et al.* (2014), foram avaliados 55 casos, com idade média de 52.4 anos, observando-se 20% de hipertensos. Na casuística de Jho *et al.* (2014), foram estudados 109 pacientes, com 69 homens e 40 mulheres, com idade média de 51 anos. Por fim, no estudo de Singh *et al.* (2015), foram reunidos 87 casos, com 57 do sexo masculino e 30 do sexo feminino, com idade média de 50.9 e prevalência de 12,6% diabetes mellitus e 39% hipertensão arterial.

Desse modo, depreende-se que o presente estudo abrange um número razoável de pacientes que apresentam características clínicas semelhantes a literatura mundial.

Dos prontuários revisados no presente estudo, a ocorrência os eventos da apoplexia hipofisária dataram de Fevereiro/2001 a Setembro/2015 (FIGURA 8). Não houve descrição na literatura pesquisada de momentos sazonais que favoreçam os eventos de apoplexia hipofisária.

As condições clínicas associadas previamente que são correlacionadas com disfunções endocrinológicas presentes nos 40 pacientes estudados que sofreram apoplexia hipofisária estão listadas no Quadro 2 e ilustradas na Figura 9.

Segundo Briet *et al.* (2015), em retrospecto, muitas vezes é percebido que os sinais e sintomas de anormalidades endócrinas estavam presentes antes do episódio

apoplético (por exemplo, problemas sexuais, distúrbios menstruais, galactorréia, adinamia). Estes distúrbios são devido a um efeito de massa na hipófise normal. Não há descrição na literatura consultada outros estudos citando estes achados clínicos prévios a apoplexia hipofisária.

As manifestações clínicas da apoplexia hipofisária apresentadas pelos 40 pacientes avaliados foram classificadas em: sinais e sintomas relatados no evento, eixos hormonais acometidos no evento e campimetria visual realizada no evento.

Em relação aos sinais e sintomas relatados pelos pacientes no evento da apoplexia hipofisária, os achados estão relatados no QUADRO 3 e ilustrados na FIGURA 10.

Segundo a literatura estudada, os sinais e sintomas mais comuns de apresentação da apoplexia hipofisária são cefaléia (84-100%), náuseas (80%), diminuição da acuidade visual (56%), perda de campo visual temporal (34-70%), algum grau de oftalmoplegia (45-57%) e alteração do nível de consciência (13-30%) (SEMPLE *et al.*, 2005; RANDEVA *et al.*, 1999; BIOUSSE *et al.*, 2001).

A cefaléia e o meningismo acredita-se que resultam do estiramento da cápsula e/ou extensão da hemorragia intratumoral hipofisária para o espaço subaracnóide. Segundo Briet *et al.* (2015), a cefaléia está presente em mais de 80% dos pacientes e é geralmente a manifestação inicial, com início súbito e grave. No presente estudo, a cefaléia está presente em 90% dos pacientes (FIGURA 10).

Os déficits visuais estão presentes na apresentação em mais de metade dos pacientes com apoplexia hipofisária (RAJASEKARAN *et al.*, 2011; NAWAR *et al.*, 2008; RANDEVA *et al.*, 1999). Neste estudo, os déficits visuais estão presentes em 60% dos pacientes (FIGURA 10). Eles são devido a hemorragia súbita/ aumento repentino da massa devido a necrose tumoral, comprimindo estruturas circundantes (principalmente o quiasma ou nervos ópticos, para cima, devido à expansão do tumor).

Graus variáveis de deficiência do campo visual podem ser observadas, mas a perda da acuidade visual e cegueira são raras (NAWAR *et al.*, 2008; SEMPLE *et al.*, 2005; RANDEVA *et al.*, 1999 TURGUT *et al.*, 2010). Cerca de 75% dos pacientes com apoplexia hipofisária tem paralisia ocular (ABDULBAKI *et al.*, 2017).

No presente estudo, observa-se 37,5% de oftalmoplegia nos pacientes avaliados (FIGURA 10). Tais fatos devem-se ao comprometimento funcional dos nervos cranianos III (nervo oculomotor, o mais afetado), IV (nervo troclear) e VI (nervo abducente). Isto pode estar relacionado com a expansão intracavernosa da massa tumoral, a um hematoma, ou, mais provavelmente, a um aumento de pressão abruptamente na região hipofisária. O efeito de massa sobre o nervo abducente, nervo oculomotor, quiasma óptico e o seio cavernoso produz a alta incidência de deficits de nervos cranianos e visuais. A perda de visão pode se manifestar como diminuição da acuidade visual, o alargamento do ponto cego, redução generalizada dos campos visuais, resultando em hemianopia bitemporal frequentemente assimétrica ou quadrantopsia superior, defeito no campo nasal ocasional, ou cegueira, mesmo unilateral ou bilateral (PETER *et al.*, 1995; MCFADZEAN *et al.*, 1991).

A paresia ocular é mais comumente devido a paralisia do oculomotor, seguido por paralisia do abducente, e raramente, troclear ou envolvimento de nervos cranianos múltiplos (MCFADZEAN *et al.*, 1991; WOO *et al.*, 2010; KIM *et al.*, 2007; ROBERT JR *et al.*, 1973).

A disfunção do nervo oculomotor pode resultar de invasão direta do seio cavernoso pelo tumor, pela pressão transmitida na parede lateral do seio cavernoso, pela oclusão vascular do nervo, ou pela compressão entre o tumor e o ligamento interclinóide quando o terceiro par entra no seio cavernoso no trígono oculomotor (KIM *et al.*, 2007; GABALLA *et al.*, 2020; KOBAYASHI *et al.*, 2011).

A paralisia do abducente isolado sugere expansão posterior do tumor na direção do canal de Dorello.

A fraqueza do nervo troclear geralmente acompanha deficits em um ou mais outros nervos cranianos, embora raros casos de paralisia troclear isolado têm sido relatados em macroadenomas (HAGE *et al.*, 2016; PETERMANN *et al.*, 1999).

Embora ramos do nervo trigeminal caminhem ao longo da parede lateral do seio cavernoso, este nervo mantém a sua função mesmo quando esticada até quatro vezes o seu comprimento original (SAUL *et al.*, 1995), e quando surge a disfunção trigeminal significa invasão do tumor na parede externa do seio cavernoso ou além (JEFFERSON *et al.*, 1940).

Outros sinais neurológicos podem ser flagrados, como sinais e sintomas de irritação meníngea, como fotofobia, náuseas, vômitos, meningismo, e às vezes febre (MYLA *et al.*, 2018). Neste estudo, náuseas e vômitos estão presentes em 35% e 47,5%, respectivamente (FIGURA 10).

O nível de consciência pode ser alterado, ocorrendo letargia, torpor, ou até mesmo, coma (LAW-YE *et al.*, 2017). No presente estudo, observa-se alteração do nível de consciência em 17,5% dos pacientes (FIGURA 10).

A isquemia cerebral pode resultar ocasionalmente de compressão mecânica da artéria carótida contra o clinóide anterior, ou vasoespasm cerebral, levando a deficits neurológicos focais, tais como hemiparesia e disfasia, ou síndrome piramidal (LÓPEZ HERNÁNDEZ *et al.*, 2008; AHMED *et al.*, 2008; SERRAMITO GARCÍA *et al.* 2016).

Em relação aos eixos hormonais hipofisários acometidos no evento da apoplexia hipofisária nos 40 pacientes, estão listados no QUADRO 4 e ilustrados na FIGURA 11.

A disfunção endócrina aguda geralmente está presente, o que complica o quadro clínico da apoplexia hipofisária. Pelo menos uma deficiência hormonal hipofisária está sempre presente no evento da apoplexia (RANDEVA *et al.*, 1999, SIBAL *et al.*, 2004; SEMPLE *et al.*, 2005; RAJASEKARAN *et al.*, 2011; RICCIUTI *et al.*, 2018; ALEXANDRAKI *et al.*, 2019).

A deficiência de Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) é o deficit mais comum em doentes com apoplexia, afetando 60% a 80% dos pacientes. No presente estudo eixo corticotrófico é afetado em 82,5% dos pacientes (FIGURA 11). Ele também é a complicação hormonal que provoca maior risco de vida, potencialmente causando graves distúrbios hemodinâmicos e hiponatremia. Os outros defeitos hipofisários não levantam o mesmo grau de preocupação no quadro agudo.

De acordo com revisão da literatura, (NAWAR *et al.*, 2008), de 40% a 50% e 75% a 85% dos pacientes com apoplexia hipofisária, respectivamente, tem deficiência tireotropina (TSH) e gonadotropina (LH e FSH) na apresentação. No presente estudo, o eixo tireotrófico é acometido em 77,5%, e o eixo gonadotrófico em 80% dos pacientes (FIGURA 11).

Quase todos os pacientes com apoplexia hipofisária tem deficiência de somatropina (GH), mas não é frequentemente testado no momento do diagnóstico

(LUBINA *et al.*, 2005; DUBUISSON *et al.*, 2007; MÖLLER-GOEDE *et al.*, 2011; LEYER *et al.*, 2011; SARWAR *et al.*, 2013; KINOSHITA *et al.*, 2014; CULPIN *et al.*, 2018). No presente estudo, observa-se 17,5% de acometimento do eixo somatotrófico (FIGURA 11).

Finalmente, apoplexia é um dos casos raros em que um adenoma hipofisário pode estar associado com níveis baixos de prolactina, em 10- 40 % dos pacientes (SHOU *et al.*, 2009; ZHANG *et al.*, 2009; VARGAS *et al.*, 2014).

Diabetes insipidus é raro no início da apoplexia, está presente em menos de 5% dos pacientes. No presente estudo há diabetes insipidus em 15% dos pacientes (FIGURA 11). O diabetes insipidus pode ser mascarado por falha secundária supra-renal ou hipotireoidismo, no entanto quando se inicia a terapia de substituição de corticoide ou hormônio tireoidiano poderá surgir (ĆAČIĆ *et al.*, 2018, YANG *et al.*, 2019).

Em relação às alterações visuais nos pacientes que apresentaram apoplexia hipofisária, dos 40 pacientes do estudo, 22 pacientes conseguiram realizar a campimetria visual no evento da apoplexia. Os achados estão listados no QUADRO 5 e ilustrados na FIGURA 12.

Segundo Vicente *et al.* (2013), se o estado clínico do paciente permitir, a campimetria visual deve ser realizada em até 24 horas do início do quadro clínico da apoplexia hipofisária. No estudo de Bujawansa *et al.* (2014), alterações do campo visual estiveram presentes em 36% dos pacientes. No presente estudo, dos pacientes que realizaram campimetria, 90,9% apresentam alterações no campo visual (FIGURA 12).

Em resumo, fazendo-se um cotejamento com literatura e o presente estudo comparando as manifestações clínicas da apoplexia hipofisária (APÊNDICE I - QUADRO 9), a cefaléia está presente em mais de 90% dos pacientes, no presente estudo em 92,5%. Náuseas e vômitos oscilam na literatura em 43-80%, no vigente estudo apresenta 35 e 47,5% respectivamente. As alterações visuais oscilam na literatura entre 39-56%, no estudo atual ocorre em 60%. A oftalmoplegia, segundo a literatura, ocorre em 40-78% dos casos e aqui observa-se em 37,5% dos casos. A alteração do nível de consciência apresenta-se segundo estudos em torno de 13-42%, na presente casuísta observa-se 17,5%. A deficiência hormonal de ACTH prevalece em torno de 70-76%, no presente estudo apresenta-se em 82,5%. A deficiência de Gonadotropina (LH e FSH) varia em 76-

79%, no corrente estudo está em 80% dos pacientes. O Hipotireoidismo central (deficiência de TSH) está relatada em 50-57% dos casos, no vigente estudo apresenta-se em 77,5%. Por fim, o diabetes insipidus não é tão comum na apoplexia apresentando-se em torno de 0-8%, no entanto, no presente estudo prepondera em 15% dos pacientes.

Em relação ao fator precipitante da apoplexia hipofisária nos 40 pacientes, foram encontrados fatores precipitantes em 6 pacientes conforme descritos no QUADRO 6 e ilustrados na FIGURA 13.

Na revisão realizada por Capatina *et al.* (2015) foram relatados como fatores precipitantes: cirurgia de grande porte (cirurgia cardíaca, cirurgia vascular, cirurgia abdominal, artroplastia de joelho ou ombro), procedimentos invasivos como angiografia, drogas (como análogos de GnRH, análogos da somatostatina, agonistas dopaminérgicos), testes endócrinos dinâmicos (usando TRH, GnRH, CRH, insulina ou misturas deles), anticoagulante, hipertensão arterial, medicação antitrombótica, diabetes mellitus, anticoncepcionais, radioterapia, traumatismo craniano, altitude elevada, doenças infecciosas raras (como febre hemorrágica da dengue).

Em comparação com a literatura, no presente estudo apenas 6 pacientes (15%) apresentavam fatores precipitantes e o preponderante foi o uso de aspirina (5%), já no estudo de Biousse *et al.* (2001), foram avaliados potenciais fatores precipitantes na ocorrência de apoplexia hipofisária em 30 pacientes, foram identificadas e comparadas com as características clínicas e evolução de pacientes com e sem fatores associados. Potenciais fatores de risco foram identificados em nove pacientes (30%): três pacientes tinham sido anticoagulados recentemente (um para arritmia cardíaca e dois para infarto do miocárdio); um paciente tinha recebido trombólise e heparina por um infarto do miocárdio; dois pacientes desenvolveram sintomas sugestivos de apoplexia hipofisária dentro de 48 horas após a cirurgia (um bypass da artéria coronária e uma ressecção transuretral da próstata); um apresentou apoplexia imediatamente após um parto normal; um paciente estava sendo tratado para celulite do membro inferior; e um paciente teve apoplexia algumas semanas após a descontinuação da bromocriptina prescrito por um prolactinoma. Seis destes pacientes estavam no hospital para a sua doença subjacente,

quando eles desenvolveram os primeiros sintomas de apoplexia. Foi observado que quando havia um fator associado, a apresentação clínica não era diferente de pacientes sem fatores, no entanto, o nível de consciência pode ser mais frequentemente alterado em pacientes com doenças associadas ou fatores de risco associados. Nesses pacientes, o prognóstico visual era pior e o diagnóstico foi mais difícil de se estabelecer.

As características do tumor dos 40 pacientes estudados com apoplexia hipofisária foram avaliadas em relação à imagem na Ressonância Nuclear Magnética, ao tipo de tumor clinicamente e radiologicamente, à biópsia do tumor nos 36 pacientes que foram submetidos a procedimento cirúrgico (QUADRO 7).

Em relação à imagem evidenciada na Ressonância Nuclear Magnética (RNM) da Hipófise na ocasião da Apoplexia Hipofisária nos 40 pacientes, os achados foram descritos conforme FIGURA 14.

Embora nem sempre seja patognomônico, os achados de imagem são de importância fundamental no estabelecimento do diagnóstico a tempo. Apoplexia hipofisária geralmente ocorre em macroadenomas, mais frequentemente naqueles com invasão do seio cavernoso e a massa hipofisária, geralmente evidente tanto na tomografia computadorizada como ressonância magnética (WICHLIŃSKA-LUBIŃSKA *et al.*, 2019).

Craniofaringeoma é uma afecção que pode ser difícil de distinguir de apoplexia hipofisária. Geralmente, é uma lesão intra/suprasselar com componentes sólido, cístico e calcificações variáveis. O componente cístico pode conter um fluido protéico, aparecendo hiperintensa em T1 e mimetizando uma degeneração hemorrágica (ALMEIDA *et al.*, 2019).

No presente estudo foram encontrados 4 pacientes (10%) com imagem de sela vazia, o que pode ser explicado possivelmente por longo tempo decorrente entre o evento e a realização do exame de imagem (FIGURA 14).

Em relação ao tipo de tumor encontrado a partir da clínica, dos exames laboratoriais e dos exames de imagem, no evento da apoplexia hipofisária, nos 36 pacientes que tinham tumor, foram evidenciados os achados ilustrados na FIGURA 15.

No estudo de Bujawansa *et al.* (2014), dos 55 pacientes avaliados com apoplexia

hipofisária, em 45 (82%) pacientes ocorreu em adenoma não funcionante, 6 (11,5%) eram prolactinomas e 4(7,2%) eram acromegálicos.

No estudo de Sibal *et al.* (2004), dos 45 pacientes avaliados, 26 (58%) eram adenoma não funcionante, 8 (18%) eram prolactinoma, 4(9%) eram Doença de Cushing, 2 (4%) eram acromegalia, 2 (4%) eram gonadotropinoma. Os achados do presente estudo, com relação ao tipo de tumor encontrado, vêm ao encontro com aqueles relatados na literatura consultada (FIGURA 15).

Em relação à biópsia obtida após o procedimento cirúrgico da hipófise na ocasião da apoplexia hipofisária foram obtidos dados no prontuário de 22 pacientes, conforme é ilustrado na FIGURA 16.

Em consonância com o estudo de Sibal (2004), a ocorrência de Craniofaringeoma na apoplexia hipofisária é baixa. No presente estudo há elevada presença de adenoma (86,3%), o que vem ao encontro da literatura revisada (FIGURA 16). Não há relatos de schiwanoma nos estudos consultados como causa de apoplexia hipofisária.

Em relação ao tratamento adotado no evento da apoplexia hipofisária nos 40 pacientes, o tratamento cirúrgico (abordagem transesfenoidal) foi realizado em 32 pacientes, correspondendo a 80%; e o tratamento clínico (com corticoide – dexametasona) foi utilizado em 8 pacientes, correspondendo a 20% (FIGURA 17).

Devido ao curso altamente variável da apoplexia hipofisária e à experiência limitada de médicos individuais, a conduta otimizada de episódios agudos permanece controversa. Em todo caso, a apoplexia hipofisária precisa ser abordada por uma equipe multidisciplinar de especialistas, incluindo oftalmologistas, neuroradiologistas, endocrinologistas, e, obviamente, neurocirurgiões (ALMEIDA *et al.*, 2019).

Os objetivos do tratamento são para melhorar os sintomas e aliviar a compressão de estruturas locais, em especial as vias ópticas. A descompressão cirúrgica é provavelmente o meio mais rápido de alcançar estes objetivos. O quadro dramático apresentado por muitos pacientes provavelmente explica por que apoplexia hipofisária é considerada uma emergência neurocirúrgica/endocrinológica e foi quase sempre tratada cirurgicamente no passado.

No entanto, a cirurgia acarreta risco de meningite, danos à hipófise posterior (risco de diabetes insipidus permanente) e hipopituitarismo devido à remoção de tecido hipofisário normal. A incidência destas complicações cai com a experiência do neurocirurgião. No presente estudo, todos os pacientes foram operados sob o comando do mesmo neurocirurgião, com larga experiência neste tipo de procedimento.

Se uma opção cirúrgica é escolhida, a abordagem transesfenoidal é quase sempre recomendada, pois permite boa descompressão das vias ópticas e estruturas neuroanatômicas, em contato com o tumor, e porque está associada com baixa morbidade pós-operatória e mortalidade (WANG *et al.*, 2019).

A cirurgia transesfenoidal é atualmente realizada por acesso transnasal, deslocando o septo, no lugar da abordagem do septo sublabial realizada antigamente. Todos os pacientes do presente estudo foram abordados por via transesfenoidal com acesso transnasal. A maioria dos neurocirurgiões preferem um endoscópio a um microscópio cirúrgico. O objetivo sendo a descompressão da via óptica, o cirurgião deve tentar identificar o diafragma selar. A remoção subtotal bruta é preferível se o adenoma for invasivo. O resultado endócrino após a cirurgia hipofisária eletiva é mais pobre em pacientes com apoplexia hipofisária do que em pacientes com adenomas não apopléticos (BARKHOUDARIAN *et al.*, 2019).

No Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Fortaleza, segundo o estudo de Gondim *et al.* (2015), a cirurgia transesfenoidal endoscópica para pacientes idosos com adenomas hipofisários pode estar associada a maiores taxas de complicações, especialmente secundárias a complicações precoces transitórias, quando comparadas com a procedimentos realizados em pacientes mais jovens. Embora o pior estado clínico pré-operatório pode ser observado neste grupo, a idade por si só não está associada a um pior prognóstico final após a remoção endoscópica de adenomas hipofisários não funcionantes.

Relatos de melhora clínica espontânea e diminuição (ou desaparecimento) dos adenomas hipofisários apopléticos sugerem que uma abordagem conservadora pode ser adequada em casos selecionados. Pelkonen *et al.* (1978) estavam entre os primeiros a propor uma abordagem conservadora, depois de observar que não só as recuperações

espontâneas, mas também casos em que a apoplexia hipofisária poderia curar hipersecreção hormonal (por exemplo, acromegalia, prolactinoma).

Maccagnan *et al.* (1995), relataram os resultados de um estudo prospectivo, no qual eles trataram apoplexia hipofisária com altas doses de esteróides. Apenas os pacientes com deficiência visual ou alteração do nível de consciência não conseguiram melhorar e foram submetidos a uma cirurgia. Tratamento conservador com corticoide foi possível em 7 de 12 pacientes, os demais 5 pacientes precisaram de cirurgia. Os deficits visuais foram resolvidos em 6 dos 7 pacientes e melhorado no paciente restante. Importante ainda, a prevalência pós-tratamento de deficiência hormonal e a incidência de recidiva do tumor foram semelhantes em pacientes tratados conservadoramente e cirurgicamente.

Três grandes estudos retrospectivos compararam os resultados de pacientes tratados de forma conservadoramente e cirurgicamente com apoplexia hipofisária (SIBAL *et al.*, 2004; Ayuk *et al.*, 2004; GRUBER *et al.*, 2006). Como seus pesquisadores reconheceram, esses estudos sofriam de um viés de seleção devido ao seu desenho retrospectivo. De fato, os pacientes do grupo conservador, em geral, tinham deficits oculares menos graves do que aqueles no grupo tratado cirurgicamente. No entanto, quando se comparam os desfechos da apoplexia hipofisária de acordo com o tratamento utilizado, os resultados foram mais ou menos similar nos três estudos.

No presente momento, a literatura disponível indica que os casos com quadro clínico leve, sem sinais neurológicos ou oftalmológicos graves ou progredindo podem seguramente ser conduzidos de forma conservadora (CAPATINA *et al.*, 2015).

No presente estudo, dos 40 pacientes avaliados, 36 apresentavam tumor hipofisário, dos quais, 32 foram submetidos a procedimento cirúrgico (89%). Somente 04 pacientes com tumor hipofisário, evidenciado em exame de ressonância magnética, não foram operados. Um destes pacientes foi conduzido como portador de hemorragia subaracnoide, enquanto um outro não apresentava alterações visuais no evento, apesar de albergar um tumor de 1,2cm em seu maior eixo. Dois outros pacientes não foram operados, pois eram portadores de prolactinoma e foram tratados clinicamente.

Em relação aos desfechos clínicos após o tratamento de apoplexia hipofisária, foram avaliados: complicações após tratamento, resultados clínicos e reposição hormonal em longo prazo.

Em relação às complicações clínicas após a apoplexia hipofisária (FIGURA 18): Meningite esteve presente em 4 pacientes, correspondendo a 10%; Fístula liquórica esteve presente em 1 paciente, correspondendo a 2,5%; Diabetes Insipidus esteve presente em 5 pacientes, correspondendo a 12,5%; Nenhuma complicação ocorreu em 31 pacientes, correspondendo a 77,5%.

O pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia para apoplexia hipofisária é semelhante ao previsto após a cirurgia para tumor na hipófise.

Diabetes insipidus transitório é diagnosticado em 16-35% dos casos, após a cirurgia, mas raramente ocorre diabetes insipidus permanente (2-11%) (Lubina *et al.*, 2005; Cinar *et al.*, 2013; PYRGELIS *et al.*, 2018). No presente estudo, há incidência de 12,5% de diabetes insipidus no período pós-operatório.

No estudo de Yang *et al.* (2015), de um total de 488 cirurgias da base do crânio, houve 241 casos de hipófise, dos quais 20 tiveram apoplexia. A cirurgia foi realizada dentro de 24 horas em 15% dos pacientes, e em mais de um mês após ictus em 40% devido a atrasos de encaminhamento. Ocorreu fístula liquórica em 5% dos pacientes no pós-operatório e foram tratados com drenagem lombar. Não houve deterioração visual pós-operatória. Dois pacientes desenvolveram diabetes insipidus pós-operatório transitório, mas não houve diabetes insipidus permanente. O tempo médio de acompanhamento foi de 22 meses (variação: 6 dias - 72 meses). Fístula liquórica ocorreu em 2,5% dos pacientes operados no presente estudo.

Em relação aos resultados clínicos após tratamento adotado para a apoplexia hipofisária, foram avaliados a melhora do déficit visual que esteve presente em 19 pacientes, correspondendo a 54,2%; a melhora da oftalmoplegia que esteve presente em 17 pacientes, correspondendo a 58,6%; a sela vazia que esteve presente em 24 pacientes, correspondendo a 68,5%; o óbito que ocorreu em 2 pacientes, correspondendo a 5,2%; a lesão residual que esteve presente em 11 pacientes, correspondendo a 31,4% (FIGURA 19).

A cirurgia leva à resolução/melhoria de manifestações visuais na maioria dos casos. Assim defeitos de campos visuais melhoraram após a cirurgia em 57-95% dos casos, enquanto melhora total ou significativa na acuidade visual ocorre em 86-93% (CHUANG *et al.*, 2006; REDDY *et al.*, 2011).

Devido à baixa tolerância do sistema nervo óptico a uma isquemia, tanto comprometimento grave e longo intervalo até o tratamento são importantes preditores de uma pobre recuperação (JHO *et al.*, 2014). Tem sido sugerido que a alteração de campos visuais e de acuidade visual podem recuperar significativamente melhor em casos operados dentro 7-8 dias de apresentação (AGRAWAL *et al.*, 2005). Deficits de campos visuais melhoraram em 75% dos casos operados nos primeiros 8 dias, em comparação com 23% dos operados mais tarde (RANDEVA *et al.*, 1999).

A melhora na função visual ocorre imediatamente após a cirurgia e continua por intervalos variáveis (JHO *et al.*, 2014). No entanto, em alguns desses relatórios tratamento conservador foi inicialmente oferecido e cirurgia (precoce ou tardia) só foi indicado se o agravamento ocorreu ou nenhuma melhora foi notada dentro de alguns dias. A paresia ocular melhora progressivamente em 63-100% dos casos de apoplexia hipofisária operados durante os primeiros 3 meses, sem benefício adicional depois (BUJAWANSA *et al.*, 2014).

Em oposição à função visual, a oftalmoplegia geralmente se recupera, mesmo com a cirurgia retardada (WOO *et al.*, 2010). O momento da cirurgia não influencia o resultado (RANDEVA *et al.*, 1999), mas o tempo de recuperação é mais curto, se a cirurgia for realizada no início (CHUANG *et al.*, 2006).

Resolução completa ou melhora acentuada do campo visual e paralisia dos nervos cranianos tem sido relatada em 80-100 % e 100% dos casos, respectivamente no tratamento conservador. Embora este resultado parece ser melhor do que a uma após a intervenção cirúrgica, há uma polarização seleção importante. Assim, estes pacientes têm significativamente menos alteração de campo visual e acuidade visual na apresentação e aqueles que mostram manifestações progressivas enquanto em tratamento conservador procedeu-se à cirurgia (18,2 % dos casos em uma série) (BUJAWANSA *et al.*, 2014). No presente estudo houve melhora do deficit visual em 54,2%, e melhora da oftalmoplegia em 58,6% dos pacientes (FIGURA 19).

A mortalidade pós-operatória é geralmente baixa, variando de 0% (KURWALE *et al.*, 2012; BUJAWANSA *et al.*, 2014) para 5-15,3 % (avaliada em 4 dias- 6 meses após a intervenção neurocirúrgica; nessas séries, etiologias infecciosas também foram incluídas, sem relação causal clara com a intervenção) (JHO *et al.*, 2014).

A taxa de mortalidade padronizada calculada em 41 casos operados apoplexia hipofisária acompanhados por um período médio de 13,7 anos não difere da de adenoma hipofisária não funcionante operado sem apoplexia e da população em geral (NIELSEN *et al.*, 2006). Apesar de uma série reportar nenhuma mortalidade (SIBAL *et al.*, 2004), em outro incluindo seis pacientes oferecido tratamento conservador, três apresentaram piora das manifestações clínicas que levaram à morte em 4-14 dias de admissão (DA MOTA *et al.*, 1999). Isto sublinha a necessidade de muito cuidado seleção e acompanhamento dos casos de apoplexia hipofisária tratado conservadoramente. No presente estudo a mortalidade foi de 5%.

A resolução da massa hipofisária após um episódio de apoplexia tratado de forma conservadora tem sido descrito e a redução da lesão ocorre em mais de metade dos casos (MACCAGNAN *et al.*, 1995). No presente estudo observou-se sela vazia em 68,5% dos casos, e lesão residual em 31,4% dos pacientes (FIGURA 18).

Em relação à reposição hormonal a longo prazo após apoplexia hipofisária em retorno ambulatorial nos 40 pacientes: a levotiroxina estava sendo utilizada por 34 pacientes, correspondendo a 85%; o corticóide estava sendo utilizado por 34 pacientes, correspondendo a 85%; a testosterona estava sendo utilizada por 22 pacientes dos 28 do sexo masculino, correspondendo a 78,5%; o anticoncepcional estava sendo utilizado por 2 pacientes das 12 do sexo feminino, correspondendo a 16,6%; a vasopressina estava sendo utilizada por 6 pacientes, correspondendo a 15% (FIGURA 20).

Algum grau de hipopituitarismo permanece em 61-86% dos casos operados com apoplexia hipofisária (MÖLLER•GOEDE *et al.*, 2011; JHO *et al.*, 2014). Em uma série, os pacientes sem doenças subjacentes graves tiveram uma menor taxa de hipopituitarismo pós-operatória (33%) do que aqueles com comorbidades graves (86%), mas os autores não oferecem nenhuma explicação possível para este achado (JHO *et al.*, 2014).

Em outra série mostrou-se a necessidade de terapia hormonal substitutiva em 25% dos pacientes tratados conservadoramente e 34,8% dos cirúrgicos. Analisando

pacientes assistidos por cirurgia endoscópica, encontrou-se melhor desfecho dos eventos pós-apoplexia em termos de deficiência hormonal (20% tratados com terapia substitutiva) e presença de lesão residual em comparação com pessoas submetidas à técnica microscópica. Essa série é pequena e esses resultados não são significativos, mas provavelmente poderiam ser confirmados em estudos maiores, considerando a melhor acurácia e esclarecimento do campo cirúrgico proporcionado pelo endoscópio. Na verdade, poderia permitir uma preservação mais precisa da glândula normal e, em vez do microscópio cirúrgico, uma melhor visualização dos cantos ocultos dos campos cirúrgicos onde por vezes restos de adenoma poderiam ser visualizados. (Ricciuti et al., 2018).

Hipogonadismo pós-operatória permanece em 55-79%, hipotireoidismo em 45-60%, e deficiência de ACTH em 40-87% dos casos (LUBINA *et al.*, 2005; AYUK *et al.*, 2004). Deficiência de GH, embora raramente avaliada, parece ser o mais comum (84%) (MUTHUKUMAR *et al.*, 2008). Apesar de sua alta prevalência no pós-operatório, a disfunção endócrina hipofisária pode melhorar após a cirurgia, em comparação com o estado pré-cirúrgico (RANDEVA *et al.*, 1999; SIBAL *et al.*, 2004; DUBUISSON *et al.*, 2007; BUJAWANSA *et al.*, 2014).

Melhora significativa da disfunção endócrina hipofisária tem sido relatada em um estudo (ARAFAH *et al.*, 1990), em que os autores concluíram que a cirurgia precoce permite inversão do hipopituitarismo atribuída à compressão aguda dos vasos portais pela massa hipofisária. Este resultado favorável não foi replicado por outros (MÖLLER•GOEDE *et al.*, 2011).

Notavelmente, com base em medições objetivas da pressão intra-selar, a recuperação do sistema endócrino só é possível em casos com elevações de pressão moderada, não comprometendo definitivamente a hipófise normal adjacente (ZAYOUR *et al.*, 2004).

Hipopituitarismo é frequente no tratamento conservador com o relato de uma série de que 90 % dos pacientes permaneceram em tratamento de substituição a longo prazo (BUJAWANSA *et al.*, 2014).

Outro estudo mostrou que em 72% dos casos ACTH permaneceu deficiente, 87% tinha hipotireoidismo persistente e 83 % hipogonadismo central, valores

ligeiramente mais elevado do que a prevalência das deficiências correspondentes no momento do diagnóstico (Ayuk *et al.*, 2004). Não houve recuperação da disfunção endócrina nos casos tratados conservadora em uma série (SIBAL *et al.*, 2004).

No presente estudo observa-se hipogonadismo com reposição de testosterona em 78,5% nos homens e anticoncepcional em 16,6% das mulheres; hipotireoidismo com reposição de levotiroxina em 85%; a reposição de corticoide foi realizada em 85% dos pacientes (FIGURA 20).

6. CONCLUSÃO

1. O presente estudo trata-se de uma análise retrospectiva de apoplexia hipofisária em hospital terciário que gera a elaboração de um Fluxograma de atendimento.
2. Descreve como características clínicas, a idade média de 45,9 anos dos pacientes estudados, com prevalência do sexo masculino. Dentre as comorbidades prévias associadas, a hipertensão arterial é a mais presente. Uma parcela importante dos pacientes é tabagista. A presença de tumor hipofisário ocorre na quase totalidade dos pacientes, porém a maioria desconhece o diagnóstico de tumor até a ocorrência da apoplexia.
3. A data do evento da apoplexia não apresenta correlação com sazonalidade.
4. Das condições clínicas associadas previamente que se correlacionam com as disfunções endocrinológicas, a amenorréia caracteriza-se por ser a mais prevalente entre mulheres. Adinamia, náuseas e vômitos também estão presentes.
5. Durante a apoplexia hipofisária, cefaléia é sintoma mais prevalente. O eixo corticotrófico é o eixo hormonal hipofisário o mais acometido. A hemianopsia bitemporal é a alteração da campimetria visual mais encontrada nos pacientes estudados.
6. Dentre os fatores precipitantes nos pacientes que sofreram apoplexia hipofisária, o uso de aspirina é o mais encontrado.

7. Na análise de imagem, a maioria dos pacientes apresentam lesão compatível com tumor hipofisário maior que 1cm, macroadenoma hipofisário. O adenoma não funcionante é o tipo de tumor mais prevalente entre os pacientes estudados. O achado de biópsia mais frequente é de adenoma hipofisário.
8. A maioria dos pacientes é submetida a tratamento Cirúrgico, por ser o mais elegível.
9. Dentre os diversos desfechos clínicos após o tratamento, as complicações clínicas pós-procedimento cirúrgico não são evidenciadas na maioria dos casos, a imagem de sela vazia prevalece como achado após o evento da apoplexia hipofisária, resalta-se a necessidade de reposição em longo prazo de corticoide e levotiroxina, principalmente.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULBAKI A., KANAAN I. The impact of surgical timing on visual outcome in pituitary apoplexy: Literature review and case illustration. **Surg Neurol Int.**; v. 6, p.8-16, Fev 2017.

ABOUAF L, VIGHETTO A, LEBAS M. Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma. **Annales d'Endocrinologie**, p. 210–219, 2015.

AGRAWAL D., MAHAPATRA A. K. Visual outcome of blind eyes in pituitary apoplexy after transsphenoidal surgery: a series of 14 eyes. **Surgical Neurology**, v.63, p.42–46, Jan 2005.

AHMED S. K., SEMPLE P. L. Cerebral ischaemia in pituitary apoplexy. **Acta Neurochir (Wien)**, v.150, n.11, p.1193–1196, Nov 2008.

ALEXANDRAKI K. I., GROSSMAN A. Management of Hypopituitarism. **J Clin Med.**;v.8, n.12, p.2153, Dez 2019.

ALMEIDA J. P., SANCHEZ M. M., KAREKEZI C., KAREKEZI I., WARSI N., FERNÁNDEZ-GAJARDO R. , PANWAR J., MANSOURI A., SUPPIAH S., NASSIRI F., NEJAD R., KUCHARCZYK W., RIDOUT R., JOAQUIM A. F. , GENTILI F. , ZADEH G. Pituitary Apoplexy: Results of Surgical and Conservative Management Clinical Series and Review of the Literature. **World Neurosurg.**; v.130, p.e988-e999, Out 2019.

ARAFAH B. M., HARRINGTON J. F., MADHOUN Z. T., SELMAN W. R. Improvement of pituitary function after surgical decompression for pituitary tumor apoplexy. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 71, n.2, p.323-328, Ago 1990.

AYUK J., MCGREGOR E. J., MITCHELL R. D., GITTOES N. J. Acute management of pituitary apoplexy-surgery or conservative management? **Clin Endocrinol. (Oxf)**; v.61, n.6, p.747-752, Dez 2004.

BALARINI LIMA G. A., MACHADO E. O., SILVA C. M. S., NIEMEYER FILHO P., GADELHA M. R. Pituitary apoplexy during treatment of cystic macroprolactinomas with cabergoline. **Pituitary**, v.11, n. 3, p.287-292, 2008.

BARKHOUDARIAN G., KELLY D. F. Pituitary Apoplexy. **Neurosurg Clin N Am.**; v.30, n4, p.457-463, Ago 2019.

BILLS D. C., MEYER F. B., LAWS E. R., DAVIS D. H., EBERSOLD M. J., SCHEITHAUER B. W., ILSTRUP D. M., C F ABOUD C. F. Retrospective analysis of pituitary apoplexy. **Neurosurgery**; v.33, p.602-609, 1993.

BIOUSSE V., NEWMAN N. J., OYESIKU N. M. Precipitating factors in pituitary apoplexy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.71, n.4, p.542–545, Out 2001.

BOELLIS A., NAPOLI A., ROMANO A., BOZZAO A. PITUITARY apoplexy: an update on clinical and imaging features. *Insights Imaging*, v.5, n.6, p.753–762, Dez 2014.

BONICKI W., KASPERLIK-ZALUSKA A., KOSZEWSKI W., ZGLYCYNSKY W., WISLAWSKI J. Pituitary apoplexy: endocrine, surgical and oncological emergency. Incidence, clinical course and treatment with reference to 799 cases of pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*, v.120, n.3-4, p.118-122, 1993.

BRIET C., SALENAVE S., CHANSON P. Pituitary apoplexy. *Endocrinol Metab Clin North Am.*; v.44, n.1, p.199•209, Mar 2015.

BUJAWANSA S., THONDAM S. K., STEELE C., CUTHBERTSON D. J., GILKES C. E., NOONAN C., BLEANEY C. W., MACFARLANE I. A., JAVADPOUR M., DAOUSI C. Presentation, management and outcomes in acute pituitary apoplexy: a large single-centre experience from the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*.; v.80, n.3, p.419-424, Mar 2014.

ĆAĆIĆ M., MARINKOVIĆ J., KRULJAC I., PERIĆ B., ČERINA V., STIPIĆ D., PAŽANIN L., PEĆINA H. I., VRKLJAN M. Ischemic pituitary apoplexy, hypopituitarism and diabetes insipidus: a triad unique to necrotizing hypophysitis. *Acta Clin Croat.*; v.57, n.4, p.768-771, Dez 2018.

CAPATINA C., INDER W., KARAVITAKI N., WASS J. A. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *Eur J Endocrinol.*, vol.172, n.5, p. 179•190, Mai 2015.

CHANSON P., LEPEINTRE J. F., DUCREUX D. Management of pituitary apoplexy. *Expert Opin Pharmacother*, v.5, n.6, p.1287-1298, Jun 2004.

CHHIBER S. S., BHAT A. R., KHAN S. H., WANI M. A., RAMZAN A. U., KIRMANI A. R., MALIK N. K., WANI A. A., RATHER T. Apoplexy in sellar metastasis: a case report and review of literature. *Turk Neurosurg*, v. 21, n.2, p. 230•234, 2011.

CHUANG C. C., CHANG C. N., WEI K. C., LIAO C. C., HSU P. W., HUANG Y. C., CHEN Y. L., LAI L. J., PAI P. C. Surgical treatment for severe visual compromised patients after pituitary apoplexy. *Journal of Neuro-Oncology*, v.80, n.1, p.39–47, Out 2006.

CINAR N., TEKINEL Y., DAGDELEN S., ORUCKAPTAN H., SOYLEMEZOGLU F., ERBAS T. Cavernous sinus invasion might be a risk factor for apoplexy. *Pituitary*, v.16, n.4, p.483•489, Dez 2013.

CULPIN E., CRANK M., IGRA M., CONNOLLY D. J. A., DIMITRI P., MIRZA S., SINHA S. Pituitary tumour apoplexy within prolactinomas in children: a more aggressive condition?. *Pituitary*, v. 21, n.5, p.474-479, Out 2018.

DA MOTTA L. A., DE MELLO P. A., DE LACERDA C. M., NETO A. P., DA MOTTA L. D.,

FILHO M. F. Pituitary apoplexy. Clinical course, endocrine evaluations and treatment analysis. **Journal of Neurosurgical Sciences**, v.43, n.1, p.25–36, Mar 1999.

DAN N. G., FEINER R. I., HOUANG M. T., TURNER J. J. Pituitary apoplexy in association with lymphocytic hypophysitis. **J Clin Neurosci**, v. 9, n.5 p. 577•580, Set 2002.

DUBUISSON A. S., BECKERS A., STEVENAERT A. Classical pituitary tumour apoplexy: clinical features, management and outcomes in a series of 24 patients. **Clin Neurol Neurosurg**; v.109, n.1, p.63–70, Jan 2007.

ELSASSER IMBODEN P. N., DE TRIBOLET N., LOBRINUS A., GAILLARD R. C., PORTMANN L., PRALONG F., GOMEZ F. Apoplexy in pituitary macroadenoma: eight patients presenting in 12 months. **Medicine (Baltimore)**, v. 84, n.3, p.188-196, Mai 2005.

FERNANDEZ A., KARAVITAKI N., WASS J.A. H. Prevalence of pituitary adenomas: a community•based, cross•sectional study in Banbury (Oxfordshire-UK). **Clin Endocrinol. (Oxf)**, v.72, n.3, p.377•382, Mar 2010.

FERNÁNDEZ•BALSELLS M. M., MURAD M.H., BARWISE A., GALLEGOS•OROZCO J. F., PAUL A, LANE M. A., LAMPROPULOS J. F., NATIVIDAD I., PERESTELO-PÉREZ L., LEÓN-LOVATÓN P. G. P. , ERWIN P. J., CAREY J., MONTORI V. M. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. **J Clin Endocrinol Metabol**, v. 96, n. 4, p. 905•912, Abr 2011.

GABALLA S., LINDSAY J., ALJAF A., HLAING K. M., PATEL K. ACUTE Unilateral Oculomotor Nerve Palsy as the Initial Presenting Sign of Nonfunctioning Apoplectic Gonadotroph Adenoma. **Cureus**, v. 12, n.6 p. e8819, Jun 2020.

GLEZER A., BRONSTEIN M. D. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and manegement. **Arch Endocrinol Metab.**, vol. 59, n.3, p.59-63, Jun 2015.

GLEZER A., PARAIBA D. B., BRONSTEIN M. D. Rare sellar lesions. **Endocrinol Metab Clin North Am.**; v.37. n.1, p.195-211, Mar 2008.

GONDIM J. A., ALMEIDA J. P., DE ALBUQUERQUE L. A., GOMES E., SCHOPS M., MOTA J. I. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in elderly patients with pituitary adenomas. **J Neurosurg.**; v.123, n.1, p.31-38, Jul 2015.

GRUBER A., CLAYTON J., KUMAR S., ROBERTSON I., HOWLETT T. A., MANSELL P. Pituitary apoplexy: retrospective review of 30 patients is surgical intervention always necessary? **Br J Neurosurg**; v.20, n. 6, p.379–385, Dez 2006.

HAGE R., ESHRAGHI S. R., OYESIKU N. M., IOACHIMESCU A. G., NEWMAN N. J., BIOUSSE V., BRUCE B. B. Third, Fourth, and Sixth Cranial Nerve Palsies in Pituitary Apoplexy. **World Neurosurg.**; v.94, n.p.447-452, Out 2016.

HANDS K. E., ALVAREZ A., BRUDER J. M. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced pituitary apoplexy in treatment of prostate cancer: case report and review of literature. *Endocr Pract.* v.13, n.6, p.642-646, Out 2007.

HOLLENHORST R., YOUNGE B. Ocular manifestations produced by adenomas of the pituitary gland: analysis of 1000 cases. In *Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors*, p 53–63; Amsterdam: Excerpta Medica, 1973.

HUSAIN Q., ZOUZIAS A., KANUMURI V. V., ELOY J. A., LIU J. K. Idiopathic granulomatous hypophysitis presenting as pituitary apoplexy. *J Clin Neurosc*, v.21. n.3, p. 510•512, Mar 2014.

JANKOSWSKI P. P., CRAWFORD J. R., KHANNA P., MALICKI D. M., CIACCI J. D., LEVY M. L. Pituitary tumor apoplexy in adolescents. *Word Neurosurg*, v. 83, n. 4, p. 644•645, Abr 2015.

JEFFERSON G. Extrasellar extensions of pituitary adenomas: (Section of Neurology). *Proc. R. Soc. Med.*; v.33, n.7, p.433–458, Mai 1940.

JHO D. H., BILLER B. M., AGARWALLA P. K., SWEARINGEN B. Pituitary apoplexy: large surgical series with grading system. *World Neurosurg.*; v. 82, n.5, p.781-790, Nov 2014.

KERRISON J. B., LYNN M. J., BAER C. A., NEWMAN S. A., BIOUSSE V., NEWMAN N. J. Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection. *American Journal of Ophthalmology*, p.813–820, 2000.

KILICLI F., DOKMETAS H. S., ACIBUCU F. Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol.*; v. 29, n.4 p. 292-295, Abr 2013.

KIM S. H., LEE K. C., KIM S. H. Cranial nerve palsies accompanying pituitary tumor. *J. Clin. Neurosci.*; v.14, n.12, p.1158–1162, Dez 2007.

KINOSHITA Y., TOMINAGA A., USUI S., ARITA K., SUGIYAMA K., KURISU K. Impact of subclinical haemorrhage on the pituitary gland in patients with pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*; v.80, n.5, p.720–725, Mai 2014.

KOBAYASHI H., KAWABORI M., TERASAKA S., MURATA J., HOUKIN K. A possible mechanism of isolated oculomotor nerve palsy by apoplexy of pituitary adenoma without cavernous sinus invasion: a report of two cases. *Acta Neurochir. (Wien)*; v.153, n.12, p.2453–2456, Dez 2011.

KURWALE N. S., AHMAD F., SURI A., KALE S. S., SHARMA B. S., MAHAPATRA A. K, SURI V., SHARMA M. C. Post operative pituitary apoplexy: preoperative considerations toward preventing nightmare. *Br J Neurosurg*; v.26, n.1, p.59-63, Fev 2012.

LAW-YE B., PYATIGORSKAYA N., LECLERCQ D. Pituitary Apoplexy Mimicking Bacterial Meningitis with Intracranial Hypertension. *World Neurosurg.*; v.97, p.748.e3-748.e5, Jan 2017.

LEE I. H., MILLER N. R., ZAN E., TAVARES F., BLITZ A. M., SUNG H., YOUSEM D. M., BOLAND M. V. Visual defects in patients with pituitary adenomas: the myth of bitemporal hemianopsia. *American Journal of Roentgenology*, p.W512–W518, 2015.

LEYER C., CASTINETTI F., MORANGE I., GUEYDAN M., OLIVER C., CONTE-DEVOLX B., DUFOUR H., BRUE T. A conservative management is preferable in milder forms of pituitary tumor apoplexy. *J Endocrinol Invest.*; v.34, n.7, p.502–509, Ago 2011.

LIU Z. H., CHANG C. N., PAI P. C., WEI K. C., JUNG S. M., CHEN N. Y., CHUANG C. C. Clinical features and surgical outcome of clinical and subclinical pituitary apoplexy. *J Clin Neurosci.*; v.17, n.6, p.694-699, Jun 2010.

LÓPEZ HERNÁNDEZ N., GARCÍA ESCRIVÁ A., MOLTÓ JORDÁ J. M., GARCÍA BARRAGÁN N. Infarto cerebral masivo secundario a apoplejía de un adenoma hipofisario [Massive cerebral infarction secondary to apoplexy due to pituitary adenoma]. *Neurología*, v. 23, n.4, p.248-255, Mai 2008.

LUBINA A., OLCHOVSKY D., BEREZIN M., RAM Z., HADANI M., SHIMON I. Management of pituitary apoplexy: clinical experience with 40 patients. *Acta Neurochir (Wien)*, v.147, n.2, p.151-157, Fev 2005.

MACCAGNAN P., MACEDO C. L., KAYATH M. J., NOGUEIRA R. G., ABUCHAM J. Conservative management of pituitary apoplexy: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.*, vol.80, n.7, p.2190-2197, Jul 1995.

MAYOL DEL VALLE M, DE JESUS O. Pituitary Apoplexy. 2020 Aug 11. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2020.

MCFADZEAN R. M., DOYLE D., RAMPLING R., TEASDALE E., TEASDALE G. Pituitary apoplexy and its effect on vision. *Neurosurgery*, v.29, n.5, p.669–675, Nov 1991.

MÖLLER•GOEDE D. L., BRÄNDLE M., LANDAU K., BERNAYS R. L., SCHMID C. Pituitary apoplexy: re•evaluation of risk factors for bleeding into pituitary adenomas and impact on outcome. *Eur J Endocrinol.*; v.164, n.1, p.37•43, jan 2011.

MUSKENS I. S., ZAMANIPPOOR NAJAFABADI A. H., BRICENO V., LAMBA N., SENDERS J. T., VAN FURTH W. R., VERSTEGEN M. J. T., SMITH T. R. S., MEKARY R. A., EENHORST C. A. Visual outcomes after endoscopic endonasal pituitary adenoma resection: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*, p.539–552 2017.

MUTHUKUMAR N. Pituitary Apoplexy: A Comprehensive Review. *Neurol India.*; v. 68

(Suplemento), p: S72-S78. Mai-Jun 2020.

MUTHUKUMAR N., ROSSETTE D., SOUNDARAM M., SENTHILBABU S., BADRINARAYANAN T. Blindness following pituitary apoplexy: timing of surgery and neuro-ophthalmic outcome. *Journal of Clinical Neuroscience*, v.15, n.8, p.873–879, Ago 2008.

MYLA M., LEWIS J., BEACH A., SYLEJMANI G., BURGE M. R. A Perplexing Case of Pituitary Apoplexy Masquerading as Recurrent Meningitis. *J Investig Med High Impact Case Rep*; v.15, n.6:2324709618811370, Nov 2018.

NAWAR R. N., ABDELMANNAN D., SELMAN W. R., ARAFAH B. M. Pituitary tumor apoplexy: a review. *J Intensive Care Med*, v. 23. n.2, p75•90, Mar/Abr 2008.

NIELSEN E. H., LINDHOLM J., BJERRE P., CHRISTIANSEN J. S., HAGEN C., JUUL S., JORGENSEN J., KRUSE A., LAURBERG P. Frequent occurrence of pituitary apoplexy in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, v.64, n.3 p.319–322, Mar 2006.

OGRA S., NICHOLS A. D., STYLLI S., KAYE A. H., SAVINO P. J., DANESH-MEYER H. V. Visual acuity, and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma. *Journal of Clinical Neuroscience*; p.735–740, 2014.

PELKONEN R., KUUSISTO A., SALMI J., EISTOLA P., RAITTA C., KARONEN S. L., ARO A. Pituitary function after pituitary apoplexy. *Am J Med*; v.65, n. 5, p.773–778, Nov 1978.

PETER M., DE TRIBOLET N. Visual outcome after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Br. J. Neurosurg.*; v.9, n.2, p.151–157, Abr 1995.

PETERMANN S. H., NEWMAN N. J. Pituitary macroadenoma manifesting as an isolated fourth nerve palsy. *Am. J. Ophthalmol.*; v.127, n.2, p235–236, 1999.

PROUST F., HANNEQUIN D., BELLOW F., LANGLOIS O., TADIÉ M., CREISSARD P., FRÉGER P. Stress-induced pituitary apoplexy in 2 cases. *Neurochirurgie*, v. 41, n.5, p.372•376, 1995.

PYRGELIS E. S., MAVRIDIS I., MELIOU M. Presenting Symptoms of Pituitary Apoplexy. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.*; v.79, n.1, p.52-59, Jan 2018.

RAAPPANA A., KOIVUKANGAS J., EBEING T., PIRILÄ T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992•2007. *J Clin Endocrinolol Metab*, v.95, n.9, p.4268-4275, Set 2010.

RAJASEKARAN S., VANDERPUMP M., BALDEWEG S., DRAKE W., REDDY N., LANYON M., MARKEY A., PLANT G., POWELL M., SINHA S., WASS J. UK

guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v.74, n. 1, p.9-20. Jan 2011.

RANDALL B. R., COULDWELL W. T. Apoplexy in pituitary microadenomas. *Acta Neurochir (Wien)*, v. 152, n. 10, p. 1737-1740 Out 2010.

RANDEVA H. S., SCHOEBEL J., BYRNE J., ESIRI M., ADAMS C. B., WASS J. A. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol. (Oxf)*; v.51, n.2, p.181-188. Ago 1999.

REDDY N. L., RAJASEKARAN S., HAN T. S., THEODORAKI A., DRAKE W., VANDERPUMP M., BALDEWEG S & WASS J. A. An objective scoring tool in the management of patients with pituitary apoplexy. *Clinical Endocrinology (Oxf)*; v.75, n.5, p.723, Nov 2011.

RENNERT J., DOER ER A. Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v.109, n.2, p.111-124, Feb 2007.

RICCIUTI R, NOCCHI N, ARNALDI G, POLONARA G, LUZI M. PITUITARY Adenoma Apoplexy: Review of Personal Series. *Asian J Neurosurg.*; v.13, n.3, p.560-564, Set 2018.

ROBERT JR. C. M., FEIGENBAUM J. A., STERN E. W. Ocular palsy occurring with pituitary tumors. *J. Neurosurg.*; v.38, n.1, p.17-19, Jan 1973.

ROLIH C. A.; OBER K. P. Pituitary apoplexy. *Endocrinol Metabol North Am.*, v. 22, n. 2; p. 291-302, Jun 1993.

ROVIT R. L., FEIN J. M. Pituitary apoplexy: a review and reappraisal. *J. Neurosurg.*; v.37, n.3, p.280-288, Set 1972.

SARWAR K. N., HUDA M. S., VAN DE VELDE V., HOPKINS L., LUCK S., PRESTON R., MCGOWAN B. M., CARROLL P. V., POWRIE J. K. The prevalence and natural history of pituitary hemorrhage in prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.*; v.98, n. 6, p.2362-2367, Jun 2013.

SAUL R. F., HILLIKER J. K. Third nerve palsy: the presenting sign of a pituitary adenoma in five patients and the only neurological sign in four patients. *J. Clin. Neuroophthalmol.*; v.5, n.3, p.185-193, Set 1985.

SEMPLE P. L., JANE J. A. JR., LAWS E. R. JR. Clinical relevance of precipitating factors in pituitary apoplexy. *Neurosurgery*, v. 61, n. 5, p.956-961, Nov 2007.

SEMPLE P. L., WEBB M. K., DE VILLIERS J. C., LAWS JR. E. R. Pituitary apoplexy. *Neurosurgery*, v.56, n.1, p.65-73, 2005.

SERRAMITO GARCÍA R., SANTÍN AMO J. M., ROMÁN PENA P., PITA BUEZAS L., GONZÁLEZ GÓMEZ L., GARCÍA ALLUT A. Infarto cerebral tras apoplejía pituitaria:

descripción de un caso y revisión de la literatura [Cerebral infarction after pituitary apoplexy: Description of a case and review of the literature]. **Neurocirugia (Astur)**, v.27, n.6, p.310-314, Jun 2016.

SHOU X. F., WANG Y. F., LI S. Q., WU J. S., ZHAO Y., MAO Y., ZHOU L. F. Microsurgical treatment for typical pituitary apoplexy with 44 patients, according to two pathological stages. **Minim Invasive Neurosurg.**; v.52, n.5-6, p.207–211, Out 2009.

SIBAL L., BALL S. G., CONNOLLY V., JAMES R. A., KANE P., KELLY W. F., KENDALL-TAYLOR P., MATHIAS D., PERROS P., QUINTON R., VAIDYA B. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. **Pituitary**, v.7, n.3, p. 157-163, 2004.

SINGH T. D., VALIZADEH N., MEYER F. B., ATKINSON J. L., ERICKSON D., RABINSTEIN A. A. Management and outcomes of pituitary apoplexy. **J Neurosurg.**; v.122, n.6, p.1450-1457, Jun 2015.

SIVAKUMAR W., CHAMOUN R., NGUYEN V., COULDWELL W. T. Incidental pituitary adenomas. **Neurosurg Focus**, v.31, n.6, p. E18, Dez 2011.

TURGUT M., OZSUNAR Y., BASAK S., GÜNEY E., KIR E., METEOĞLU I. Pituitary apoplexy: an overview of 186 cases published during the last century. **Acta Neurochir (Wien)**, v.152, n.5, p.749–761, Mai 2010.

VARGAS G., GONZALEZ B., GUINTO G., MENDOZA V., LOPEZ-FELIX B., ZEPEDA E., MERCADO M. Pituitary apoplexy in nonfunctioning pituitary macroadenomas: a case-control study. **Endocr Pract.**; v.20, n. 12, p.1274–1280, Dez 2014.

VICENTE A., LECUMBERRI B., GÁLVEZ M. A. Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of pituitary apoplexy. **Endocrinol Nutr.**; v.60, n.10, p. 582-582, Dez 2013.

WANG H. F., HUANG C. C., CHEN Y. F., HO D. M., LIN H. D. Pituitary apoplexy after thyrotropin-releasing hormone stimulation test in a patient with pituitary macroadenoma. **J Chin Med Assoc.**, v.70, n.9, p.392-395, Set, 2007.

WANG W.F, Yang L. H., Han L., Li M. J., Xiao J. Q. Efficacy of transsphenoidal surgery for pituitary tumor: A protocol for systematic review. **Medicine (Baltimore).**; v. 98, n.6, p.e14434, Fev 2019.

WICHLIŃSKA-LUBIŃSKA M., KOZERA G. Pituitary apoplexy. **Neurol Neurochir Pol.**; v.53, n.6, p.413-420, 2019.

WOO H. J., HWANG J. H., HWANG S. K., PARK Y. M. Clinical outcome of cranial neuropathy in patients with pituitary apoplexy. **J. Korean Neurosurg. Soc.**; v.48, n.3, p.213–218, Set 2010.

YANG D., NEWMAN S. K., KATZ K., AGRAWAL N. Central diabetes insipidus emerging after steroid replacement in pituitary apoplexy **CMAJ**; v.191, n.18, p.E501-E504, Mai 2019.

YANG T., BAYAD F., SCHABERG M. R., SIGOUNAS D., NYQUIST G., BONCI G., PATEL K., TSIOURIS A. J., ANAND V. K., SCHWARTZ T. H. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Treatment of Pituitary Apoplexy: Outcomes in a Series of 20 Patients. **Cureus**; v.7, n.10, p.e357, Out 2015.

ZAYOUR D. H., SELMAN W. R., ARAFAH B. M. Extreme elevation of intrasellar pressure in patients with pituitary tumor apoplexy: relation to pituitary function. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.89, n.11, p.5649-5654, Nov 2004.

ZHANG F., CHEN J., LU Y., DING X. Manifestation, management and outcome of subclinical pituitary adenoma apoplexy. **J Clin Neurosci.**; v.16, n.10 p.1273–1275, Out 2009.

9) EIXOS COMPROMETIDOS NO EVENTO:

9.1 Tireotrófico () 9.2 Gonadotrófico () 9.3 Corticotrófico ()

9.4 Somatotrófico () 9.5 Diabetes Insipidus ()

10) DOSAGENS HORMONAIS NO EVENTO:

FSH: _____ mUI/mL LH: _____ mUI/mL ESTRADIOL: _____ pg/ml

TESTOSTERONA: _____ ng/dl PRL: _____ ug/dL CORTISOL: _____ mcg/dL

GH: _____ ng/mL IGF-I: _____ ng/mL

T4L: _____ ng/dL TSH: _____ uUI/mL

11) CAMPIMETRIA NO EVENTO: 11.1 SIM () 11.2 NÃO ()

12) ALTERAÇÕES NA CAMPIMETRIA:

12.1 Hemianopsia Bitemporal () 12.2 Amaurose ()

12.3 Outros Defeitos Do Campo Visual () 12.4 Normal ()

13) HÁ TUMOR?

13.1 SIM () 13.2 NÃO ()

14) TIPO DE TUMOR

14.1 ACNF () 14.2 PROLACTINOMA () 14.3 ACROMEGALIA ()

14.4 CUSHING () 14.5 GONADOTROFINOMA ()

14.6 CRANIOFARINGIOMA () 14.7 OUTRO ()

15) O DIAGNÓSTICO DE TUMOR HIPOFISÁRIO JÁ ERA CONHECIDO?

15.1 SIM () 15.2 NÃO ()

16) FATOR PRECIPITANTE DA APOPLEXIA:

16.1 AAS () 16.2 CIRURGIA ()

16.3 HAS () 16.4 ANÁLOGO SOMATOSTATINA ()

16.5 ANTICONCEPCIONAL () 16.6 ANTICOAGULAÇÃO ()

16.7 TROMBOFILIA () 16.8 CABERGOLINA ()

16.9 OUTRO () 16.10 NENHUM ()

17) IMAGEM À RNM NO EVENTO:

17.1 Macroadenoma (>1cm) () 17.2 Microadenoma (<1cm) ()

17.3 Sela Vazia () 17.4 Outros ()

18) TAMANHO DO TUMOR _____

19) TRATAMENTO ADOTADO:

19.1 CIRÚRGICO () 19.2 CLÍNICO ()

20) COMPLICAÇÕES PÓS-APOPLEXIA:

20.1 Meningite () 20.2 Fístula Liquórica ()

20.3 sem complicações () 20.4 outros ()

21) BIÓPSIA

21.1 ADENOMA () 21.2 CRANIOFARINGEOMA ()

21.3 OUTRO () 21.4 não disponível ()

22) RESULTADOS APÓS TRATAMENTO

22.1 Melhora do Deficit Visual 22.11 SIM () 22.12 NÃO ()

22.2 Melhora Da Oftalmoplegia 22.21 SIM () 22.22 NÃO ()

22.3 Sela Vazia 22.31 SIM () 22.32 NÃO ()

22.4 Óbito 22.41 SIM () 22.42 NÃO ()

22.5 Lesão Residual 22.51 SIM () 22.52 NÃO ()

23) CAMPIMETRIA PÓS-TRATAMENTO 23.1 SIM () 23.2 NÃO ()

Hemianopsia Bitemporal () Amaurose ()

Outros Defeitos Do Campo Visual () Normal ()

24) DOSAGENS HORMONAIS PÓS-TRATAMENTO:

FSH: _____ mUI/mL LH: _____ mUI/mL ESTRADIOL: _____ pg/ml

TESTOSTERONA: _____ ng/dl

PRL: _____ ug/dL CORTISOL: _____ mcg/dL

GH: _____ ng/mL IGF-1: _____ ng/mL

T4L: _____ ng/dL TSH: _____ uUI/mL

25) TIPO DE REPOSIÇÃO HORMONAL PÓS - OPERATÓRIO

25.1 L - TIROXINA () 25.2 CORTICOIDE ()

25.3 TESTOSTERONA () 25.4 ANTICONCEPCIONAL ()

25.5 OUTROS ()

8. APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) para participar da pesquisa: **APOPLEXIA HIPOFISÁRIA - PERFIL DOS PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA ENTRE OS ANOS DE 2008 E 2015**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora **RAQUEL CAVALCANTE DE VASCONCELOS**, sob orientação DO Prof. Dr. **Sergio Botelho Guimarães** e co-orientação da Profa. Dra. **Tânia Maria Bulcão Lousada Ferraz**. O estudo tem por objetivo traçar o perfil dos pacientes que apresentaram a síndrome clínica de Apoplexia Hipofisária e correlacionar com a literatura mundial. A partir deste trabalho, haverá como benefício à comunidade, a criação de um protocolo de atendimento com Apoplexia Hipofisária no Hospital Geral de Fortaleza, em busca de um melhor atendimento à população.

Suas respostas serão tratadas de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome, em qualquer fase do estudo. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ou revistas científicas.

Esta pesquisa poderá trazer-lo(a) constrangimento, já que haverá quebra de sigilo e seu prontuário será revisado e analisado.

A sua participação é de caráter **voluntária**, isto é, a qualquer momento o (a) senhor (a) poderá desistir de participar da pesquisa e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador, ao tratamento médico e à instituição (Hospital Geral de Fortaleza).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é confeccionado em duas vias, no qual o (a) senhor (a) terá uma cópia e a outra cópia ficará com a pesquisadora. O (a) senhor (a) não terá nenhum prejuízo financeiro ou quaisquer compensação / benefício financeiro em optando por participar desta pesquisa.

Caso opte por desistir da pesquisa ou tenha qualquer dúvida relacionada à pesquisa, poderá entrar em contato com a pesquisadora através do tel: (85) 98881-3596. Instituição: Hospital Geral de Fortaleza (HGF). Rua Ávila Goulart, 900. CEP: 60.175- 295. Papicu, Fortaleza-CE

Eu, _____ (Nome do Participante da Pesquisa), portador(a) do RG _____ declaro ter sido informado(a) e concordo em participar, como voluntário(a), do projeto de pesquisa acima descrito.

Fortaleza, ____ de _____ de _____

(Assinatura do Participante)

(Assinatura da Pesquisadora)



Digitais, caso não
assine.

9. APÊNDICE C – AUTORIZAÇÃO DO CHEFE DO SERVIÇO



GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ
Secretaria da Saúde - SESA



AUTORIZAÇÃO DO CHEFE DO SERVIÇO

Eu TÂNIA MARIA BULÇÃO LOUSADA FERRAZ chefe do serviço de ENDOCRINOLOGIA do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), declaro estar ciente e de acordo com a realização do trabalho de pesquisa intitulado APÓPLEXIA HIPOFISÁRIA - PERFIL DOS PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA ENTRE OS ANOS 2005 E 2015, tendo como pesquisador(es) RAQUEL CAVALCANTE DE VASCONCELOS e Orientador(a) TÂNIA MARIA BULÇÃO LOUSADA FERRAZ.

O pesquisador se compromete em seguir a Resolução nº 466/12 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

- 1) Respeito ao participante da pesquisa em sua dignidade e autonomia, reconhecendo sua vulnerabilidade, assegurando sua vontade de contribuir e permanecer, ou não, na pesquisa, por intermédio de manifestação expressa, livre e esclarecida;
- 2) Ponderação entre riscos e benefícios, tanto conhecidos como potenciais, individuais ou coletivos, comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos;
- 3) Prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros.

Informo-lhe ainda, que a pesquisa só deverá ser iniciada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza (CEP-HGF), para garantir a todos os envolvidos os referenciais básicos da bioética, isto é, autonomia, não maleficência e justiça.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HGF
Rua Ávila Goulart, 900 Fone/Fax (85) 3101 7078
e-mail: cep@hgf.ce.gov.br

10.

APÊNDICE D – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO



GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ
Secretaria da Saúde - SESA



TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO

Eu, ÉD A. S. de A., Gerente do Núcleo de Atendimento ao Cliente (NAC) fiel depositário(a) dos prontuários e da base de dados dessa Instituição, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), declaro que RAQUEL CAVALCANTE DE VASCONCELOS está autorizado a realizar nesta Instituição o projeto de pesquisa APOPLEXIA HIPOFISÁRIA - PERFIL DOS PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA ENTRE OS ANOS 2005 E 2015. sob a responsabilidade do orientador TÂNIA MARIA BULÇÃO LOUSADA FERRAZ cujo objetivo geral é AVALIAR O PERFIL DOS PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA ENTRE 2005 E 2015, COM O DIAGNÓSTICO CLÍNICO E RADIOLOGICO DE APOPLEXIA HIPOFISÁRIA

Ressalto que estou ciente de que serão garantidos os direitos do sujeito, dentre outros, assegurados pela Resolução nº 466/12 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

- 1- Assegurar a confidencialidade e a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades;
- 2- Assegurar que o material e os dados obtidos na pesquisa sejam utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no protocolo de pesquisa;
- 3- Assegurar aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa;

Informo-lhe ainda, que o acesso aos prontuários somente será permitido após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza (CEP-HGF), para garantir a todos os envolvidos os referenciais básicos da bioética, isto é, autonomia, não maleficência e justiça.

11. APÊNDICE E - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: APOPLEXIA HIPOFISÁRIA - PERFIL DOS PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA ENTRE OS ANOS DE 2005 E 2015.

Pesquisador: Raquel Cavalcante de Vasconcelos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 52457715.2.0000.5040

Instituição Proponente: Hospital Geral de Fortaleza/SUS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.406.464

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo que será desenvolvido em um hospital terciário do setor público, Hospital Geral de Fortaleza (HGF) com pacientes do ambulatório e enfermaria de Endocrinologia, que apresentaram Apoplexia Hipofisária. A população estudada englobará todos os pacientes que tiverem apresentado Apoplexia Hipofisária no período de 2005-2015 que estejam em acompanhamento no ambulatório de Endocrinologia ou que estejam internados na Enfermaria de Endocrinologia, na ocasião da pesquisa.

Diante da importância de compreender como os pacientes que apresentaram Apoplexia Hipofisária no Ceará manifestaram-se clinicamente, como foram conduzidos e como evoluíram posteriormente. O trabalho espera contribuir para se traçar uma melhor abordagem desses pacientes, diminuindo o impacto na morbimortalidade dessa doença tão grave. Servirá como modelo para aquisição de protocolo de atendimento do paciente com Apoplexia Hipofisária admitido na Emergência do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), deixando uma contribuição à comunidade científica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar o perfil dos pacientes atendidos no Hospital Geral de Fortaleza, no período de 2005 a

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900
Bairro: Papicú **CEP:** 60.155-290
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3101-7078 **Fax:** (85)3101-3163 **E-mail:** cep@hgf.ce.gov.br

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA/SUS



Continuação do Parecer: 1.406.464

2015, com o diagnóstico clínico e radiológico de Apoplexia Hipofisária.

Objetivo Secundário:

- Comparar com a literatura, a idade e sexo dos pacientes, sintomas apresentados no evento, comorbidades prévias associadas, hábitos, queixas clínicas endocrinológicas associadas previamente ao evento, eixos hormonais hipofisários acometidos no evento, dosagens hormonais no evento, alterações na campimetria visual no evento, presença de tumor hipofisário, tipo de tumor, fator precipitante da apoplexia hipofisária, imagem evidenciada à Ressonância Magnética de Hipófise no evento, tamanho do Tumor, biópsia do Tumor, tratamento adotado, complicações clínicas após o evento e resposta clínica, hormonal, visual após o tratamento instituído.

- Traçar Protocolo de Atendimento na Emergência do Hospital Geral de Fortaleza.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a autora, os pacientes estarão sujeitos ao risco de constrangimento ao terem seus prontuários revisados e haverá quebra de sigilo de informações escritas em prontuário para realização da pesquisa. Lembramos a pesquisadora que ela tem que garantir o anonimato dos participantes.

Quanto aos benefícios, a pesquisa tem como objetivo comparar as diversas características dos pacientes atendidos no Hospital Geral de Fortaleza e correlacioná-la com a literatura. Assim, tendo como objetivo final, traçar um protocolo de atendimento do paciente com Apoplexia Hipofisária no Hospital Geral de Fortaleza, com isso haverá grande benefício junto à comunidade com um melhor manejo de pacientes com esta afecção e otimização do tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa poderá trazer conhecimento científico aplicado ao tratamento da patologia, que apresenta morbidade e mortalidade relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Apresenta liberação da Coordenação de Pesquisa do SEAP e Folha de Rosto devidamente assinada.

- Apresenta TCLE.

- Riscos e benefícios apresentados adequadamente.

- Como se trata de um trabalho retrospectivo cuja orientadora é a endocrinologista do HGF que acompanha tais pacientes e em anexo foi apresentado liberação da pesquisa assinado pelo

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900
Bairro: Papicú CEP: 60.155-290
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-7078 Fax: (85)3101-3163 E-mail: cep@hgf.ce.gov.br

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA/SUS



Continuação do Parecer: 1.406.464

presidente do SEAP e Folha de Rosto assinada pela Direção Clínica do HGF está explícito que a pesquisa apresenta Anuência para sua realização.

Recomendações:

Sem recomendação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa Aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_648161.pdf	27/12/2015 11:13:47		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_Apoplexia.docx	27/12/2015 11:12:58	Raquel Cavalcante de Vasconcelos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO.pdf	27/12/2015 11:11:10	Raquel Cavalcante de Vasconcelos	Aceito
Folha de Rosto	Raquel1.pdf	27/12/2015 11:01:35	Raquel Cavalcante de Vasconcelos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Raquel.pdf	27/12/2015 11:00:45	Raquel Cavalcante de Vasconcelos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900 CEP: 60.155-290
 Bairro: Papicú
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3101-7078 Fax: (85)3101-3163 E-mail: cep@hgf.ce.gov.br

12. APÊNDICE F – FIGURAS

- **FIGURA 1** – SELEÇÃO DE PACIENTES
- **FIGURA 2** – IDADES DOS PACIENTES NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **FIGURA 3** – SEXO DOS PACIENTES COM APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **FIGURA 4** – COMORBIDADES PRÉVIAS ASSOCIADAS AO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA COMORBIDADES
- **FIGURA 5** – HÁBITOS DE VIDA RELATADOS PELOS PACIENTES
- **FIGURA 6** – PRESENÇA DE TUMOR HIPOFISÁRIO NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **FIGURA 7** – DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE TUMOR
- **FIGURA 8** – DATA DO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **FIGURA 9** – CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS PREVIAMENTE QUE CORRELACIONAM COM DISFUNÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS
- **FIGURA 10** – SINAIS E SINTOMAS RELATADOS NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **FIGURA 11** – EIXOS HORMONAIS ACOMETIDOS NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **FIGURA 12** – CAMPIMETRIA VISUAL NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **FIGURA 13** – FATOR PRECIPITANTE DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **FIGURA 14** – IMAGEM NA RNM NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **FIGURA 15** – TIPOS DE TUMOR CLINICAMENTE E RADIOLOGICAMENTE NA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **FIGURA 16** – BIÓPSIA DO TUMOR QUE SOFREU APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **FIGURA 17** – TRATAMENTO ADOTADO NA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **FIGURA 18** – COMPLICAÇÕES CLÍNICAS APÓS TRATAMENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **FIGURA 19** – RESULTADOS CLÍNICOS APÓS TRATAMENTO
- **FIGURA 20** - REPOSIÇÃO HORMONAL A LONGO PRAZO
- **FIGURA 21** - FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA

13. APÊNCICE G – QUADROS

- **QUADRO 1** – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES
- **QUADRO 2** – CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS PREVIAMENTE QUE CORRELACIONAM COM DISFUNÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS
- **QUADRO 3** – SINAIS E SINTOMAS RELATADOS NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **QUADRO 4** – EIXOS HORMONAIS ACOMETIDOS NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **QUADRO 5** – CAMPIMETRIA VISUAL NO EVENTO DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **QUADRO 6** – FATORES PRECIPITANTES DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **QUADRO 7** – CARACTERÍSTICAS DO TUMOR DOS PACIENTES COM APOPLEXIA HIPOFISÁRIA
- **QUADRO 8** – COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES QUE SOFRERAM APOPLEXIA HIPOFISÁRIA COM A LITERATURA
- **QUADRO 9** – COMPARAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA COM A LITERATURA

14. APÊNDICE H – SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico

CRH – Hormônio Adrenocorticotrófico

FSH – Hormônio Folículo Estimulante (Gonadotrofina)

GnRh – Hormônio Liberador de Gonadotropinas

HGF – Hospital Geral de Fortaleza

LH – Hormônio Luteinizante (Gonadotrofina)

RNA_m – Ácido Ribonucleico Mensageiro

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

SS – Síndrome de Sheehan

TC – Tomografia Computadorizada

TRH – Hormônio Liberador de Tireotropina

VEGF – Fator Epitelial Endotelial Vascular

15. APÊNDICE I – QUADROS 8 E 9

QUADRO 8 – COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES QUE SOFRERAM APOPLEXIA HIPOFISÁRIA COM A LITERATURA								
CARACTERÍSTICAS	ESTUDOS							
PACIENTES	MACCAGNAN (1995)	RANDEVA (1999)	AIUK (2004)	LUBINA (2005)	BUJAWANSA (2014)	JHO (2014)	SINGH (2015)	PRESENTE ESTUDO
N	12	35	33	40	55	109	87	40
MASCULINO/ FEMININO	7/5	21/14	20/13	27/13		69/40	57/30	28/12
IDADE MÉDIA	43	49.8	52	51.2	52.4	51	50.9	45,9
COMORBIDADES								
DIABETES MELLITUS	2						12,6%	20%
HIPERTENSÃO ARTERIAL	1	26%	33%		20%		39%	40%

Fonte: Adaptado de Glezer, 2015

QUADRO 9 – COMPARAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA APOPLEXIA HIPOFISÁRIA COM A LITERATURA		
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	FREQUÊNCIA NA LITERATURA	PRESENTE ESTUDO
CEFALÉIA	MAIS DE 90%	92,5%
NÁUSEAS E VÔMITOS	43-80%	35% / 47,5%
ALTERAÇÕES VISUAIS	39-56%	60%
OFTALMOPLÉGIA	40-78%	37,5%
ALTERAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA	13-42%	17,5%
DEFICIÊNCIA DE ACTH	70-76%	82,5%
DEFICIÊNCIA DE GONADOTROPINA	76-79%	80%
HIPOTIREOIDISMO CENTRAL	50-57%	77,5%
DIABETES INSIPIDUS	0-8%	15%

Fonte: Adaptado de Capatina, 2015