

**GAMA RADIOCIRURGIA PARA ADENOMAS  
HIPOFISÁRIOS: AVALIAÇÃO INICIAL  
UNINSTITUCIONAL DAS RESPOSTAS HORMONAL,  
RADIOLÓGICA E COMPLICAÇÕES**

**DOUGLAS GUEDES DE CASTRO**

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio  
Prudente para obtenção do título de Mestre em  
Ciências**

**Área de concentração: Oncologia**

**Orientador: Dr. João Victor Salvajoli**

**Co-Orientador: Dr. Antônio Cássio Assis Pellizzon**

**São Paulo**

**2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Castro, Douglas Guedes

**Gama radiocirurgia para adenomas hipofisários: avaliação inicial unistitucional das respostas hormonal, radiológica e complicações.** Douglas Guedes de Castro -- São Paulo, 2007.

67p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: João Victor Salvajoli

Descritores: 1. RADIOCIRURGIA. 2. NEOPLASIAS HIPOFISÁRIAS.  
3. ACROMEGALIA. 4. SÍNDROME DE CUSHING. 5. PROLACTINOMA.  
6. RADIOTERAPIA.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos orientadores e preceptores, pelo aprendizado e incentivo.

Aos amigos do Instituto de Radiocirurgia Neurológica, pela oportunidade e companheirismo.

À Inês Nobuko Nishimoto, pela análise estatística.

Aos pais e familiares, formadores, colaboradores e motivo para o todo.

## RESUMO

Castro DG. **Gama radiocirurgia para adenomas hipofisários: avaliação inicial uninstitucional das respostas hormonal, radiológica e complicações.** São Paulo; 2007. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

**Objetivo:** Os adenomas hipofisários correspondem a aproximadamente 15% dos tumores intracraniais e as modalidades de tratamento incluem cirurgia, medicamentos e radioterapia. Dentre os métodos de radioterapia, a radiocirurgia tem sido cada vez mais utilizada. O objetivo deste estudo é avaliar a incidência do controle radiológico, hormonal e complicações da gama radiocirurgia no tratamento dos adenomas hipofisários. **Métodos:** Análise retrospectiva de 26 pacientes consecutivos submetidos à radiocirurgia por adenomas hipofisários (22 funcionantes) entre 1999 e 2004 e com seguimento mínimo de 6 meses. Dentre os adenomas funcionantes, 9 eram prolactinomas, 9 secretores de hormônio adrenocorticotrófico e 4 secretores de hormônio do crescimento. Referidos por doença residual ou persistente (61%), recidiva (27%) ou para tratamento primário (12%). A dose marginal mediana foi 20 Gy. **Resultados:** Após seguimento mediano de 40,8 meses, houve controle radiológico (redução ou manutenção do volume tumoral) em 95,8% dos casos. Controle hormonal (normalização ou resposta hormonal  $\geq 50\%$ ) foi obtido em 14 dos 20 pacientes avaliados (70%) e, normalização hormonal, em 7 dos mesmos 20 pacientes (35%). O tempo mediano para obtenção do controle e normalização hormonal foi, respectivamente, 22,2 e 36 meses. Não foram observadas complicações visuais ou necessidade de reposição de hormônios hipofisários. **Conclusões:** A gama radiocirurgia é um tratamento seguro e eficaz para a obtenção do controle tumoral e hormonal nos adenomas hipofisários residuais, recidivados ou tratados primariamente.

## SUMMARY

Castro DG. [**Gamma radiosurgery for pituitary adenomas: initial uninstitutional evaluation of its safety, hormonal and radiologic responses**]. São Paulo; 2007. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

**Objective:** Pituitary adenomas represent nearly 15% of all intracranial tumors. Multimodal treatment include surgery, medicamentous management and radiotherapy. Among radiotherapy techniques, radiosurgery has been more often used. The goal of this research is to assess the hormonal and radiologic responses and complications of gamma radiosurgery for treatment of pituitary adenomas. **Methods:** Retrospective analysis of 26 consecutive patients treated with radiosurgery for pituitary adenomas (22 functioning adenomas) between 1999 to 2004 with a 6 months minimum follow-up. Among functioning adenomas, 9 were prolactinomas, 9 adrenocorticotrophic hormone-secreting and 4 growth hormone-secreting adenomas. Patients were referred for residual or persistent disease (61%), recurrent disease (27%) or primary treatment (12%). Marginal median dose was 20 Gy. **Results:** After a 40,8 months median follow-up, there has been radiological control (stable disease or reduction) of 95,8%. Hormonal control (normalization or hormonal response  $\geq$  50%) was obtained in 14 of 20 assessed patients (70%) e, hormonal normalization, in 7 of the same 20 patients (35%). The median latency period for hormonal control and normalization was, respectively, 22,2 and 36 months. There were no visual deficits nor need for pituitary hormone replacement therapy. **Conclusions:** Gamma radiosurgery is a safe and effective therapy for tumor growth and hormonal control for pituitary adenomas for residual, recurrent disease or primary treatment.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Algoritmo clínico.	4
<b>Figura 2</b>	Planejamento de radioterapia conformada.	6
<b>Figura 3</b>	<i>Leksell Gamma Knife</i> , modelo C.	9
<b>Figura 4</b>	Radiocirurgia com acelerador linear.	10
<b>Figura 5</b>	Planejamento da radiocirurgia.	15
<b>Figura 6</b>	Planejamento da radiocirurgia.	16
<b>Figura 7</b>	Proporção dos 26 casos de adenomas hipofisários.	30
<b>Figura 8</b>	Ressonância magnética da região selar ponderada em T1.	37
<b>Figura 9</b>	Controle Hormonal atuarial.	40
<b>Figura 10</b>	Normalização Hormonal atuarial.	41

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Distribuição do número e percentagem dos adenomas hipofisários segundo o diagnóstico e tamanho.	30
<b>Tabela 2</b>	Distribuição do número e percentagem dos adenomas hipofisários segundo o diagnóstico e indicação.	31
<b>Tabela 3</b>	Distribuição do número e percentagem dos adenomas hipofisários segundo o diagnóstico e tratamento prévio à radiocirurgia.	31
<b>Tabela 4</b>	Distribuição do número e percentagem dos adenomas hipofisários segundo o diagnóstico e vigência de medicamento no momento da radiocirurgia.	33
<b>Tabela 5</b>	Medidas de tendência central e variabilidade das variáveis relativas ao tratamento.	34
<b>Tabela 6</b>	Distribuição dos resultados da avaliação radiológica.	37
<b>Tabela 7</b>	Distribuição do número e percentagem dos adenomas hipofisários segundo o diagnóstico e vigência de medicamento após a radiocirurgia.	38
<b>Tabela 8</b>	Distribuição do número e percentagem dos adenomas hipofisários segundo o diagnóstico e resultados da avaliação hormonal após a radiocirurgia.	38
<b>Tabela 9</b>	Distribuição do número e percentagem dos adenomas hipofisários segundo o diagnóstico e Controle Hormonal após a radiocirurgia.	39
<b>Tabela 10</b>	Medidas de tendência central e variabilidade do tempo para a obtenção do Controle Hormonal.	39
<b>Tabela 11</b>	Medidas de tendência central e variabilidade do tempo para a obtenção da Normalização Hormonal.	40
<b>Tabela 12</b>	Resultados clínicos obtidos com radiocirurgia em adenomas hipofisários em séries recentes e com critérios de avaliação semelhantes.	47



## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ACTH</b>	Hormônio adrenocorticotrófico
<b>GH</b>	Hormônio do crescimento
<b>Gy</b>	<i>Gray</i>
<b>IGF-1</b>	Somatomedina C
<b>IMRT</b>	Radioterapia com modulação da intensidade do feixe
<b>LINAC</b>	Aceleradores lineares
<b>PET</b>	Tomografia por emissão de pósitrons
<b>PRL</b>	Prolactinoma
<b>RT3D</b>	Radioterapia conformada tridimensional
<b>TSH</b>	Hormônio tireotrófico
<b>TTOG</b>	Teste de tolerância oral à glicose

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	1
1.1	Técnicas de radiocirurgia	8
1.2	Radiobiologia e Radiopatologia	12
1.3	Gama radiocirurgia	13
1.4	Resultados	18
1.4.1	Tumores secretores do ACTH	18
1.4.2	Tumores secretores do GH	19
1.4.3	Tumores secretores da prolactina	20
1.4.4	Controle do crescimento tumoral	21
1.4.5	Resposta hormonal e recorrência tardia	21
1.4.6	Complicações	22
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	25
2.1	Objetivos principais	26
2.2	Objetivos secundários	26
<b>3</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS</b>	27
3.1	Pacientes	29
3.2	Procedimento	32
3.3	Análise Estatística	34
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	36
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	42
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	56
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	58

## **ANEXOS**

**Anexo 1** Ficha para registro dos dados

**Anexo 2** Relação do Controle Hormonal com as variáveis relativas ao tumor e tratamento

**Anexo 3** Relação da Normalização Hormonal com as variáveis relativas ao tumor e tratamento

# ***INTRODUÇÃO***

---

# 1 INTRODUÇÃO

Os adenomas hipofisários correspondem a aproximadamente 15% dos tumores intracraniais (KREUTZER e FAHLBUSCH 2004). A detecção ocorre em cerca de 10% dos pacientes que realizam exames de imagem por outros motivos (CHONG et al. 1994).

A grande maioria dos adenomas hipofisários não causa sintomas e permanece indetectável. FAGLIA, em 1993, estimou que somente 1 em 5000 pacientes com adenomas hipofisários torna-se sintomático. Adenomas hipofisários assintomáticos ocorrem em todas as idades. Em séries de autópsia, são igualmente observados em homens e mulheres. Essa observação está em contraste direto com a predominância em pacientes do sexo feminino em séries clínicas (VARIA et al. 2007). Cerca de 70% dos adenomas hipofisários são diagnosticados entre 30 e 50 anos de idade, sendo que as apresentações sintomáticas são mais comuns em mulheres entre 20 e 50 anos (AMBROSI e FAGLIA 1991).

Os adenomas hipofisários correspondem à grande maioria dos tumores hipofisários e podem ser classificados em funcionantes ou não-funcionantes. O carcinoma hipofisário é uma entidade extremamente rara e representa 0,2% dos tumores hipofisários (RAGEL e COULDWELL 2004). Os adenomas funcionantes ou secretores podem ser diferenciados, através da análise imunohistoquímica e microscopia eletrônica, segundo o hormônio secretado (HUANG e HALBERG 2004).

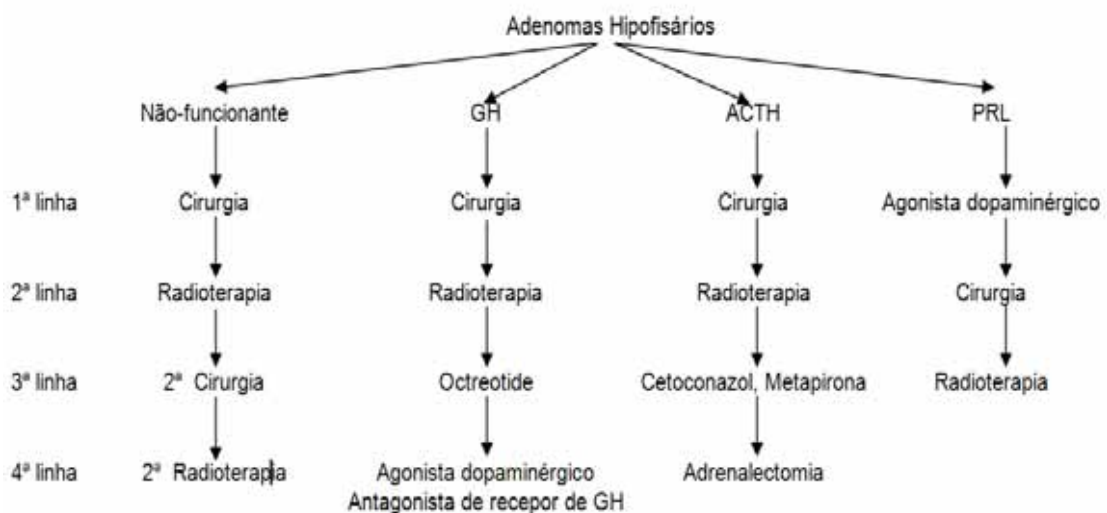
MINDERMANN e WILSON publicaram, em 1994, uma análise retrospectiva de 2230 pacientes operados por adenomas hipofisários e observaram que os prolactinomas foram os mais freqüentes (39%), seguidos, pela ordem, pelos adenomas não-funcionantes, secretores do hormônio do crescimento (GH) e secretores do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Os adenomas secretores do hormônio tireotrófico (TSH) e do ACTH relacionados à síndrome de Nelson foram raramente observados. Os prolactinomas e adenomas secretores do ACTH foram mais freqüentes em pacientes do sexo feminino, ao contrário dos adenomas não-funcionantes e secretores do GH. Os prolactinomas foram mais prevalentes entre a segunda e quinta décadas de vida e os adenomas não-funcionantes entre a quarta e oitava décadas. Os adenomas secretores do GH e ACTH apresentaram uma distribuição mais homogênea em relação à idade.

Considerando-se o tamanho ao diagnóstico, os adenomas hipofisários podem ser classificados em macroadenomas ou microadenomas. Estes são definidos como adenomas menores que 1 cm de diâmetro e aqueles como maiores ou iguais a 1 cm de diâmetro. Os macroadenomas são mais comuns que os microadenomas e estes são mais comuns em pacientes do sexo feminino (VARIA et al. 2007).

Os sintomas clínicos resultam do efeito de massa nas estruturas vizinhas ou da hipersecreção hormonal dos diversos setores hipofisários. Adenomas hipofisários com efeito de massa podem causar sintomas neuro-oftalmológicos. Entre 50-60% dos pacientes com macroadenomas apresentam alteração do campo visual devido à compressão do aparato óptico. A compressão da hipófise normal pode causar hipopituitarismo e a compressão da haste hipofisária pode levar à hiperprolactinemia devido à cessação do efeito inibitório da dopamina sobre a prolactina (IRSA 2004).

Os prolactinomas causam galactorrêa e amenorrêa nas mulheres e impotência nos homens. Adenomas secretores do ACTH causam a doença de Cushing ou síndrome de Nelson em pacientes submetidos à adrenalectomia. A hipercortisolemia está associada à obesidade, hipertensão, diabetes mellitus, osteoporose e imunodeficiência. Adenomas secretores do GH em crianças e adolescentes causam gigantismo e, em adultos, acromegalia (HUANG e HALBERG 2004; IRSA 2004; VARIA et al. 2007).

Os objetivos primários no tratamento dos adenomas hipofisários são a normalização hormonal, redução ou controle do volume tumoral e reversão dos sintomas neuro-oftalmológicos pelo efeito de massa (VARIA et al. 2007). As modalidades de tratamento incluem ressecção cirúrgica, terapia medicamentosa e radioterapia (SHEEHAN et al. 2005) (Figura 1).



**Legenda:** Proposta de algoritmo clínico para o tratamento dos adenomas hipofisários (IRSA 2004).

**Figura 1** - Algoritmo clínico.

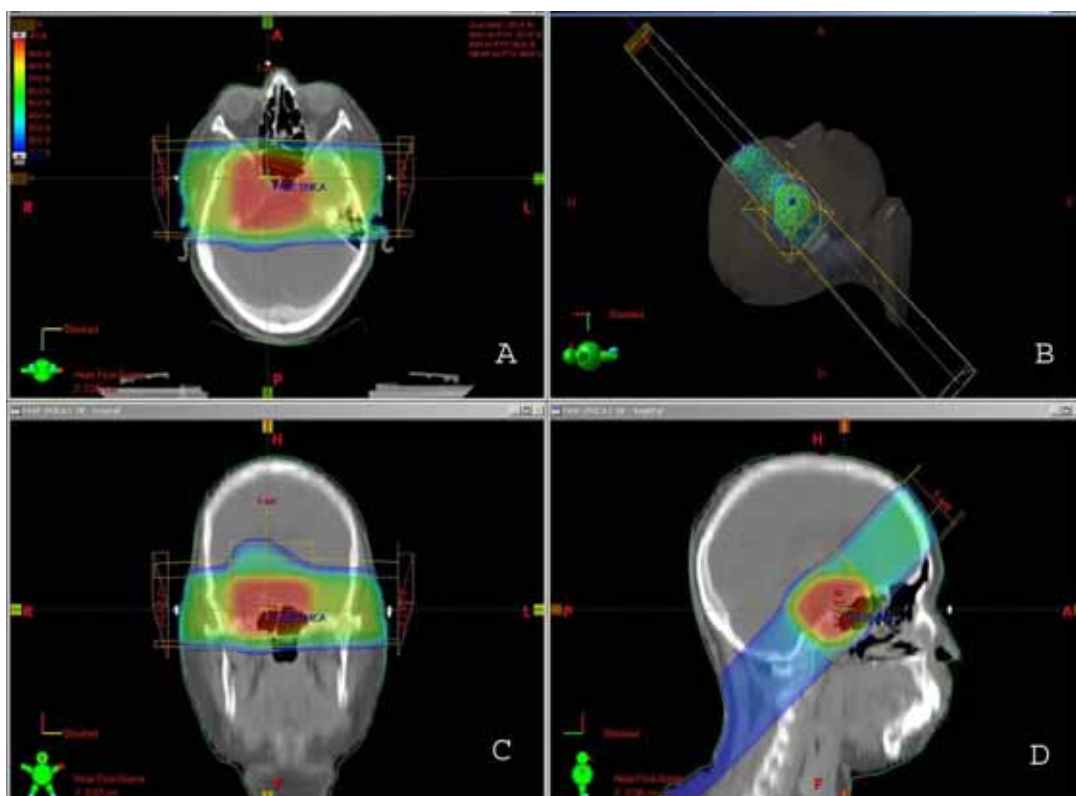
Os microadenomas hipofisários que causam acromegalia e doença de Cushing são tratados, primariamente, com microcirurgia via transesfenoidal. Na presença de macroadenomas com grande extensão supra-selar, pode-se utilizar a via transesfenoidal, transcranial, ou mesmo ambas. Tal abordagem é mais comum nos pacientes acromegálicos, tendo em vista que o diagnóstico é geralmente tardio e a maioria dos pacientes apresenta grandes adenomas. Os prolactinomas geralmente são controlados através de terapia medicamentosa com agonistas dopaminérgicos. Os adenomas não-funcionantes que causam sintomas em consequência do efeito compressivo são tratados com cirurgia (SHEEHAN et al. 2005).

O controle tumoral em longo prazo após microcirurgia isolada pode variar de 50 a 80% (CHANDLER et al. 1987; FRIEDMAN et al. 1989). Embora muitos pacientes com microadenomas hipofisários sejam curados através da microcirurgia transesfenoidal, os resultados são menos satisfatórios nos macroadenomas, principalmente quando há extensão supra e parasselar, com invasão das estruturas ósseas e vasculares adjacentes. Nesses casos, o tratamento adicional é necessário. Considerando-se que os adenomas hipofisários são radiosensíveis, a radioterapia pode ser utilizada naqueles pacientes em que a cirurgia ou a terapia medicamentosa isolada seja insuficiente para obtenção do controle do crescimento tumoral e hormonal.

A radioterapia fracionada convencional geralmente é eficaz no controle do crescimento tumoral. As taxas de controle tumoral relatadas variam de 76 a 97% (IRSA 2004). No entanto, a eficácia é reduzida no controle hormonal, com taxas relatadas de 10 a 83% e a limitação da dose em 45 a 50 Gy, com frações diárias de 1,8 a 2 Gy, pode levar a um maior período de latência para a normalização dos níveis



hormonais quando comparada a outros métodos de radioterapia (SHEEHAN et al. 2005). Além disso, o campo de irradiação usualmente envolve todo o eixo hipotálamo-hipofisário e tende a provocar uma maior incidência de insuficiência hipofisária, complicação visual, vasculopatia e necrose do lobo temporal (THOREN et al. 2001) (Figura 2).



**Legenda:** Distribuição da dose, com envolvimento de todo o eixo hipotálamo-hipofisário. A: tomografia computadorizada no plano axial; B: reconstrução tridimensional; C: plano coronal; D: plano sagital.

**Figura 2** - Planejamento de radioterapia conformada.

As limitações inerentes à radioterapia fracionada convencional estimularam o desenvolvimento de métodos alternativos para a irradiação dos tumores hipofisários. Na era da tomografia computadorizada, da ressonância magnética e dos sistemas de

planejamento computadorizados, o advento da radioterapia conformada tridimensional (RT3D) e com modulação da intensidade do feixe (IMRT) proporcionou um tratamento conformado ao volume-alvo e maior proteção às estruturas críticas adjacentes.

Aliada a essas inovações, a utilização de sistemas de estereotaxia tornou o tratamento ainda mais preciso. A radioterapia estereotóxica fracionada apresenta todas essas vantagens, porém, o fracionamento está relacionado a um maior período de latência para o controle hormonal, tendo em vista que os tecidos de resposta lenta, como os adenomas hipofisários, são mais sensíveis a regimes hipofracionados (fração única ou frações com dose diária substancialmente maior do que a dose diária convencional de 2 Gy) e, mais ainda em dose única, como na radiocirurgia (NISHIOKA et al. 2002). Se por um lado, há a desvantagem radiobiológica em relação ao tecido de resposta lenta de interesse, que é o tumor, o fracionamento diminui a probabilidade de complicação no tecido de resposta lenta próximo ao tumor, que pode ser o nervo óptico, por exemplo. Essa relação de proximidade, portanto, define o tipo de tratamento mais adequado. A radiocirurgia permite que a dose de radiação, em fração única, seja precisamente conformada ao volume-alvo e que os tecidos adjacentes a ele, na maioria das vezes, sejam poupados. Desse modo, menores taxas de complicações, bem como maiores taxas de controle e redução dos níveis tumoral e hormonal são relatadas quando comparadas a séries de radioterapia fracionada convencional (NIRANJAN e LUNSFORD 2000; THOREN et al. 2001; CHOI et al. 2003; PETROVICH et al. 2003).

## 1.1 TÉCNICAS DE RADIOCIRURGIA

Em 1951, o conceito de radiocirurgia foi definido, por LEKSELL, como a “destruição não-invasiva de um alvo intracranial através da utilização de radiação ionizante”. Em 1968, Leksell, citado por THOREN et al. (2001, p.198) tratou o primeiro paciente com adenoma hipofisário com um aparelho *Gamma Knife*.

Atualmente, existem três técnicas de radiocirurgia disponíveis. A irradiação por raios gama gerados por múltiplas fontes do elemento cobalto-60 (gama radiocirurgia), a irradiação por raios X gerados nos aceleradores lineares (LINAC) e a irradiação por feixes de partículas pesadas produzidos nos grandes aceleradores de partículas (ciclotrons) (DE SALLES 1999).

A gama radiocirurgia no *Gamma Knife* usualmente envolve múltiplos isocentros com diferentes diâmetros de feixe a fim de se obter um planejamento cuja isodose de prescrição esteja conformada ao contorno irregular da maioria das lesões. A curva de isodose delimita a região que recebe a mesma dose de radiação. Na radiocirurgia de um adenoma hipofisário, por exemplo, a prescrição será determinada na curva de isodose que englobe todo e somente o volume tumoral, em detrimento das curvas de isodose cujos volumes excedam ou deixem de envolver todo o volume tumoral. Em cada isocentro, que é determinado pelas coordenadas x, y e z, há a convergência dos feixes provenientes de até 201 fontes que se acoplam ao capacete-colimador, onde é posicionado o halo estereotáxico. O número de isocentros pode variar na dependência do tamanho, formato e número de lesões. Trata-se de um aparelho dedicado exclusivamente à radiocirurgia. Até dezembro de 2005, cerca de 350.000 pacientes foram tratados por diversas doenças em 237 unidades no mundo,

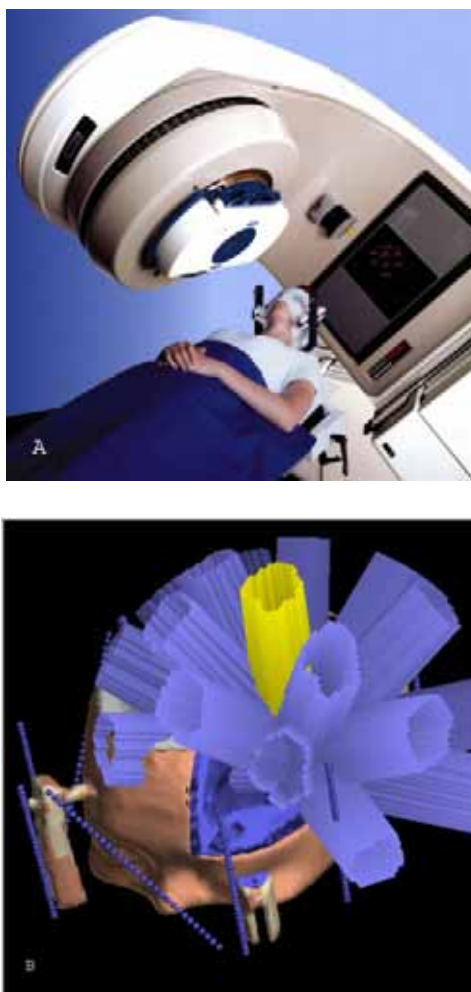
sendo 18.044 casos de adenomas funcionantes e 10.264 casos de não-funcionantes (Elekta. Leksell Gamma Knife Society 2005). No Brasil, há apenas uma unidade instalada, em São Paulo, com 665 pacientes tratados de 1998 a 2006 por diversas indicações, sendo que cerca de 6% dos casos correspondem a adenomas hipofisários (Figura 3).



**Figura 3** - *Leksell Gamma Knife*, modelo B.

Nos aceleradores lineares, múltiplos arcos de irradiação são utilizados e o cruzamento desses feixes é determinado no isocentro, este em número variável em função do tamanho e formato da lesão. A maioria dos sistemas disponíveis utiliza técnicas dinâmicas em que a mesa do aparelho é fixa num determinado ângulo e, então, a fonte do aparelho faz o movimento de arco em torno do isocentro. Várias técnicas têm sido desenvolvidas para melhorar a conformidade do planejamento nos sistemas baseados em LINAC. Dentre elas, estão a modulação da intensidade e a conformação do feixe, que se tornaram possíveis com o desenvolvimento de

colimadores não-circulares, de múltiplas micro-folhas. Os aceleradores lineares também são utilizados na radioterapia convencional e, pois, no tratamento de lesões extracraniais. Por essa versatilidade, há um número muito maior de aparelhos instalados e, portanto, é a técnica mais utilizada de radiocirurgia no Brasil e no mundo (Figura 4).



**Legenda:** A: acelerador linear com colimador de múltiplas micro-folhas; B: múltiplos campos estáticos com colimador de múltiplas micro-folhas.

**Fonte:** BRAINLAB (2007).

**Figura 4 -** Radiocirurgia com acelerador linear.

A irradiação por feixes de partículas pesadas, como o próton, é baseada na propriedade que essas partículas têm de perder pouca energia durante a penetração nos tecidos até liberá-la totalmente e em um curto espaço no final de sua trajetória. Desse modo, a dose de radiação recebida pelo tecido na trajetória do feixe é baixa proximal ao alvo, máxima (pico) no alvo e desprezível distal ao mesmo. Esse fenômeno, conhecido como pico de Bragg, confere uma melhor distribuição de doses a esta técnica (LYMAN et al. 1992). No entanto, o aparelho necessário a este procedimento está disponível em um número reduzido de centros devido a limites financeiros e logísticos. Essa modalidade não está disponível no Brasil e, até janeiro de 2005, cerca de 45.000 pacientes foram tratados em 27 centros em todo o mundo (PTCOG 2005).

A técnica ótima de radiocirurgia depende de vários fatores, como o formato, tamanho e localização da lesão, bem como do planejamento e tempo de irradiação. A comparação entre as técnicas descritas foi realizada por alguns autores, principalmente em relação aos dois métodos mais utilizados (PODGORSAK et al. 1989; GRAHAM et al. 1991; PHILLIPS et al. 1994; YU et al. 1999). Considerando-se a precisão mecânica, o *Gamma Knife* apresenta vantagem em relação ao LINAC. Nas lesões de volume limitado e formato irregular, com a utilização de múltiplos isocentros, é possível obter-se um planejamento altamente conformado com o *Gamma Knife*. Nas lesões de formato regular, a técnica de múltiplos arcos com um único isocentro no LINAC confere uma distribuição de dose mais homogênea dentro do alvo. A eventual desvantagem do LINAC na conformidade para o tratamento de lesões irregulares pode ser superada através da utilização de múltiplos isocentros e arcos, à semelhança dos múltiplos isocentros no *Gamma Knife*, no entanto, há

dificuldade na implementação desse tipo de tratamento no LINAC (YU 2000). Mais recentemente, a utilização de colimadores com múltiplas micro-folhas e múltiplos campos estáticos ou dinâmicos no LINAC oferece uma técnica alternativa e aplicável a lesões de qualquer formato. Essa estratégia de tratamento também tem demonstrado distribuições de dose e índices de conformidade semelhantes aos relatados nos planejamentos com múltiplos isocentros no *Gamma Knife* (SHRIEVE et al. 2001). Portanto, os dois métodos proporcionam resultados semelhantes na distribuição de dose para a cobertura do volume-alvo e restrição para o tecido normal adjacente.

## **1.2 RADIOBIOLOGIA E RADIOPATOLOGIA**

Em se tratando de tumores benignos e, geralmente, com baixo índice proliferativo, os adenomas hipofisários apresentam uma menor radiosensibilidade. De um modo geral, os tumores benignos são considerados tecidos de resposta tardia à radiação e, portanto, são mais sensíveis a regimes hipofracionados, como a radiocirurgia.

Acredita-se que os efeitos radiobiológicos nos adenomas hipofisários e outros tumores benignos são decorrentes da combinação de efeitos citotóxicos e vasculares tardios (KONDZIOLKA et al. 2007). Numa análise de 47 pacientes operados após a radiocirurgia em tumores benignos e malignos no *Gamma Knife*, observaram-se 3 subtipos histológicos de lesões radioinduzidas: aguda, subaguda e crônica. As lesões agudas caracterizavam-se principalmente por alterações necróticas e apareciam precocemente ou após um intervalo tardio. As lesões subagudas expressavam

atividade de reabsorção também num período precoce ou tardio. As lesões crônicas apresentavam tendência à reparação, mas somente num estágio tardio. Os efeitos agudos indicam uma resposta celular direta, mediada por citocinas liberadas no momento da agressão. Os efeitos subagudos e tardios aparentam ser mediados por uma cascata inflamatória induzida no momento da agressão (SZEIFERT et al. 2007).

### **1.3 GAMA RADIOCIRURGIA**

No período que antecede a radiocirurgia, alguns autores recomendam a pausa temporária da terapia de supressão hormonal baseados em dados que sugerem que a bromocriptina e a octreotida, utilizadas nos pacientes com prolactinoma e adenomas secretores de GH, respectivamente, podem conferir radiorresistência aos tumores. Tal fato seria explicado pela redução da atividade metabólica do tumor pelo medicamento, o que diminuiria o índice mitótico e, portanto, a radiosensibilidade. LANDOLT et al. (2000) e LANDOLT e LOMAX (2000) relataram uma significativa redução da taxa de normalização hormonal em pacientes com acromegalia e prolactinoma que faziam uso de terapia medicamentosa para supressão hormonal no momento da radiocirurgia. Portanto, nesses centros, recomenda-se que a terapia de supressão hormonal seja suspensa pelo menos 1 a 2 meses antes do procedimento, ou 3 a 4 meses nos casos de uso de drogas de liberação lenta. Esses medicamentos podem ser restabelecidos uma semana após a radiocirurgia. Embora as evidências obtidas sejam oriundas de estudos retrospectivos uninstitucionais, essa recomendação é sugerida pelo consenso da *International Radiosurgery Association* (IRSA 2004). Por outro lado, CASTINETTI et al. (2005), em um estudo retrospectivo com 82

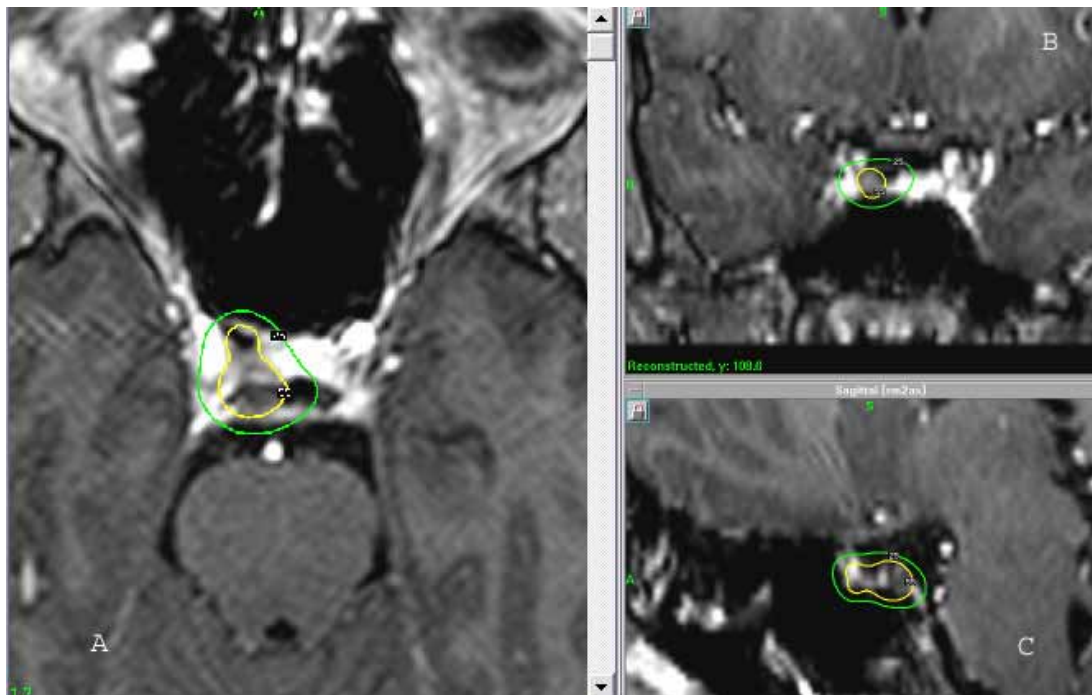


pacientes com acromegalia submetidos à radiocirurgia com *Gamma Knife*, não observaram diferença no resultado nos casos em que houve suspensão da medicação no momento da radiocirurgia.

O procedimento é realizado, geralmente, em um único dia. Inicialmente, o halo estereotáxico é fixado ao crânio com a utilização de anestesia local nos pontos de fixação dos pinos e com o paciente sob leve sedação. Após o posicionamento do halo, o paciente é submetido a exames de imagem. A localização precisa do volume-alvo para o planejamento é obtida através da ressonância magnética e tomografia axial computadorizada. Após contraste endovenoso, as imagens são adquiridas em seqüências de cortes finos (1 mm) nos planos axial e coronal. Microadenomas usualmente aparecem como lesões hipointensas na ressonância ponderada em T1. O contraste com gadolínio realça a glândula normal adjacente e ressalta a lesão. Os macroadenomas são usualmente isointensos em T1 e realçam de maneira homogênea, porém mais lentamente que o tecido normal (SIMONETTA 1999). A tomografia axial computadorizada da região selar serve como referência para as estruturas ósseas e minimiza as distorções da ressonância magnética (KONDZIOLKA et al. 1992)

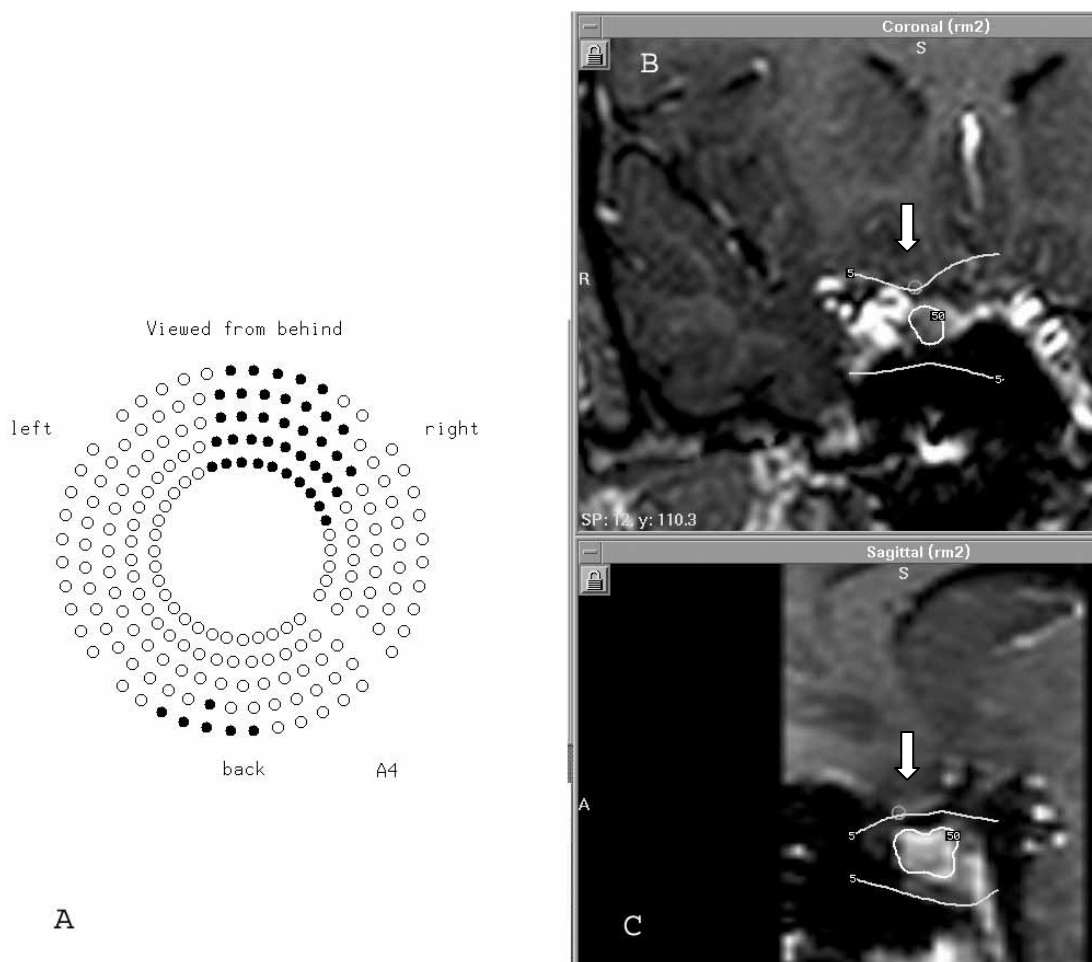
O planejamento inicia-se com o delineamento do volume tumoral e estruturas adjacentes, especialmente o quiasma e nervos ópticos. Sua complexidade está no fato de que um planejamento de dose conformado ao volume-alvo é necessário a fim de poupar as vias ópticas e a hipófise normal remanescente. No *Gamma Knife*, a seleção estratégica de isocentros, colimadores e ângulos de fixação do halo permite que todo o volume-alvo seja adequadamente englobado pela isodose de prescrição (usualmente a de 50%). Existem 4 tamanhos de colimadores (4, 8, 14 e 18 mm),

através dos quais a radiação é administrada. Quanto menor o tamanho do colimador, maior o gradiente de dose entre o volume-alvo e as estruturas adjacentes (Figura 5).



**Legenda:** Ressonância magnética ponderada em T1 com contraste paramagnético. A: plano axial; B: plano coronal e C: plano sagital. Observa-se que a curva da isodose de prescrição (55%, equivalente a 18 Gy neste caso) está restrita à região hipointensa da hipófise e que o quiasma óptico não está envolvido pela curva de isodose mais ampla (25%, equivalente a 8 Gy), que corresponde a uma dose segura para seqüela visual mínima.

**Figura 5** - Planejamento da radiocirurgia.



**Legenda:** A: representação das fontes bloqueadas pelos *plugs*, representadas pelos círculos pretos (neste caso, 45 das 201 fontes estão bloqueadas). B e C: Ressonância magnética ponderada em T1 com contraste paramagnético nos planos coronal (B) e sagital (C). Observam-se as distribuições da curva da isodose de prescrição restrita ao adenoma hipofisário (50%, equivalente a 20 Gy neste caso) e da isodose de 5% (equivalente a 2 Gy). Esta isodose não envolve o quiasma óptico devido à colocação de *plugs* (representados pelo pequeno círculo no quiasma), que acabam por afastar a curva da estrutura crítica (setas).

**Figura 6 -** Planejamento da radiocirurgia.

A prescrição de dose é baseada na tolerância dessas estruturas. As vias ópticas são as mais sensíveis à exposição à radiação e, idealmente, não devem receber uma dose maior do que 8 Gy para que o risco de neuropatia permanente seja próximo a zero. Esse risco é menor do que 2% para pacientes submetidos a doses de 10 a 12 Gy (SHIN et al. 2000). Dependendo da dose marginal (dose prescrita na

margem do tumor) e do volume tumoral, uma distância de 1 a 5 mm entre o tumor e o quiasma óptico pode ser suficiente para realizar a radiocirurgia de maneira eficaz e segura no *Gamma Knife*. Se necessário, algumas das 201 fontes de cobalto podem ser bloqueadas e, dessa maneira, é possível reduzir a dose nas vias ópticas sem detrimento da conformidade da isodose ao volume-alvo (Figura 6).

A dose de prescrição mínima geralmente considerada segura para o controle tumoral é de 12 Gy. Quando a distância da margem tumoral ao aparato óptico for adequada, doses maiores que 15 Gy podem ser prescritas a fim de se garantir um controle precoce do crescimento tumoral. Embora o controle do crescimento tumoral seja possível na maioria dos pacientes, a taxa de normalização hormonal é menor com baixas doses. Alguns autores sugerem doses maiores (até 30 a 35 Gy) sempre que possível no tratamento de adenomas secretores de pequeno volume, haja vista que doses maiores estão associadas a uma maior taxa de normalização hormonal (KIM et al. 1999; KOBAYASHI et al. 2002). Na maioria dos centros, a dose marginal utilizada é de 13 a 15 Gy nos adenomas não-funcionantes e 20 a 30 Gy nos adenomas secretores (LAWS et al. 2004).

Após o término do procedimento, que pode variar de 30 minutos a 3 horas em função do número de isocentros e atividade das fontes, o halo estereotáxico é retirado. A alta hospitalar ocorre, geralmente, no mesmo dia. O seguimento clínico e radiológico com ressonância magnética é realizado a cada 6 meses nos 2 primeiros anos e, após, anualmente por 4 a 5 anos. As dosagens séricas hormonais e a verificação do campo visual são recomendáveis a intervalos coincidentes com as avaliações clínica e radiológica. Pacientes com tumores estáveis após 5 anos de seguimento radiológico, podem ser avaliados a cada 2 a 4 anos.

## **1.4 RESULTADOS**

Os adenomas hipofisários são tumores benignos caracterizados pelo crescimento lento. Portanto, o seguimento em longo prazo é essencial para a avaliação dos resultados. O tumor é considerado controlado quando há redução ou estabilização da lesão e, nos casos de adenomas funcionantes, a normalização hormonal. Idealmente, esses objetivos devem ser alcançados sem que haja comprometimento da hipófise residual normal e das estruturas nervosas e vasculares adjacentes.

### **1.4.1 Tumores secretores do ACTH**

Os critérios para definição de controle bioquímico para a doença de Cushing ainda não foram definitivamente estabelecidos. Muitos preconizam o uso da dosagem do cortisol livre urinário coletado durante 24 horas como o método padrão. Outros, porém, advogam a dosagem do ACTH sérico, cortisol basal sérico ou cortisol salivar. De fato, em um recente consenso, não houve uma concordância com relação à definição de cura e as taxas de remissão variaram conforme o critério utilizado e o tempo de avaliação (ARNALDI et al. 2003).

Os resultados obtidos com a radiocirurgia são discretamente inferiores à cirurgia com relação à normalização secretora. Além disso, há um período de latência de 14 a 18 meses para a máxima resposta terapêutica (LAWS e VANCE 1999). Em várias séries publicadas, uma taxa de normalização hormonal de 63 a 98% após a radiocirurgia tem sido relatada (IRSA 2004). Numa revisão com séries de pelo menos 10 pacientes e seguimento mediano de 2 anos, a taxa de normalização

hormonal variou de 17 a 83% (SHEEHAN et al. 2005). Importante ressaltar que muitos desses pacientes foram tratados na era pré-tomografia e ressonância magnética.

#### **1.4.2 Tumores secretores do GH**

Da mesma maneira que os critérios para a doença de Cushing, os critérios para definição de controle bioquímico na acromegalia são motivos de debate. Do ponto de vista bioquímico, a doença é considerada controlada quando o nadir do GH no teste de tolerância oral à glicose (TTOG) cai para  $<1 \mu\text{g/L}$  e o nível da somatomedina C (IGF-1) ajustado para idade e sexo normaliza (BOGUSZEWSKI 2002). O TTOG permanece o padrão-ouro para a definição do controle bioquímico. Entretanto, a dosagem do GH basal é muito mais prática, de maneira que muitos estudos definem o controle sob esse critério, ainda que discutível.

A cirurgia resulta em controle bioquímico em 31 a 80% dos casos e a normalização hormonal após a radiocirurgia é relatada em 29 a 82% dos casos (IRSA 2004). Numa revisão com séries de pelo menos 10 pacientes e seguimento mediano de 2 anos, a taxa de normalização hormonal variou de 20 a 96% (SHEEHAN et al. 2005). ATTANASIO et al. (2003) relataram, em 30 pacientes submetidos à radiocirurgia com *Gamma Knife*, uma taxa de normalização hormonal de 37% após um seguimento mediano de 46 meses.

### **1.4.3 Tumores secretores da prolactina**

Os critérios para definição de controle hormonal são mais consistentes nos pacientes com prolactinoma. Na grande maioria dos estudos, o controle é definido pelo nível de prolactina sérica normal para o sexo do paciente.

A maior parte dos prolactinomas pode ser controlada de maneira eficaz através do tratamento medicamentoso. A cirurgia é indicada para casos de intolerância ou resistência (5 a 10% dos pacientes) a agonistas dopaminérgicos (IRSA 2004). Alguns pacientes preferem a cirurgia ou radiocirurgia à terapia medicamentosa por um longo período. Em séries publicadas de pacientes submetidos à radiocirurgia, 25 a 29% mostraram normalização (LANDOLT e LOMAX 2000). Numa revisão com séries de pelo menos 10 pacientes e seguimento mediano de 2 anos, a taxa de normalização hormonal variou de 0 a 84% (SHEEHAN et al. 2005). Embora a taxa de controle para os prolactinomas seja aparentemente menor do que na doença de Cushing e acromegalia, um número substancial de pacientes apresenta resposta, ou seja, redução da hiperprolactinemia. O possível efeito radioprotetor dos agonistas dopaminérgicos deve ser levado em consideração. Como discutido anteriormente, alguns centros recomendam que esses medicamentos sejam retirados previamente à radiocirurgia. Além disso, HOYBYE et al. (2001) demonstraram que a radiocirurgia pode causar uma elevação dos níveis de prolactina, possivelmente por lesão do infundíbulo e conseqüente comprometimento do transporte de dopamina à hipófise anterior. Essa elevação pode permanecer por alguns anos e mascarar as taxas de remissão relatadas.

#### **1.4.4 Controle do crescimento tumoral**

Os adenomas não-funcionantes, geralmente, são diagnosticados tardiamente, quando os pacientes se queixam de alteração visual. A cirurgia descompressiva via transesfenoidal é recomendada como a terapia inicial. A radiocirurgia é usualmente indicada como tratamento complementar após ressecção parcial ou recidiva. Entretanto, em alguns casos, pode ser utilizada como tratamento primário em pacientes selecionados que apresentem contra-indicações clínicas ou recusa à cirurgia. As taxas de controle do crescimento tumoral têm variado de 90 a 100% em diversos centros no mundo (IRSA 2004). O efeito anti-proliferativo da radiocirurgia foi relatado em quase todos os pacientes tratados no *Gamma Knife*. Poucos pacientes que receberam uma dose marginal conservadora necessitaram de tratamento adicional (PAN et al. 1998).

#### **1.4.5 Resposta hormonal e recorrência tardia**

O tratamento ideal deve levar a uma rápida normalização dos níveis hormonais. No entanto, a taxa de resposta ou normalização hormonal após a radiocirurgia é difícil de ser prevista. Em algumas séries, a normalização hormonal ocorreu logo aos 3 meses, enquanto em outras, após 8 anos (SHIN et al. 2000; KOBAYASHI et al. 2002). Geralmente, ela ocorre em até 2 anos (LAWS e VANCE 1999; SHEEHAN et al. 2000; ZHANG et al. 2000). Vários casos de recorrência tardia da hipersecreção hormonal foram relatados, a despeito da remissão clínica e laboratorial obtidas previamente (SHEEHAN et al. 2000). Portanto, o seguimento com exames de imagem e dosagem hormonal em longo prazo são recomendados.



Os efeitos do volume de tratamento e da dose prescrita na resposta hormonal não estão efetivamente estabelecidos. Alguns autores não demonstraram relação da taxa de normalização hormonal com a dose e volume de tratamento (KIM et al. 1999). Outros relataram uma correlação entre a normalização hormonal e isodose de tratamento, dose máxima, dose marginal e ausência de medicamento supressor de hormônio no período da radiocirurgia (LANDOLT et al. 2000; LANDOLT e LOMAX 2000; POLLOCK et al. 2002). Aparentemente, não há uma correlação entre as respostas hormonal e do volume tumoral após a radiocirurgia (LANDOLT et al. 2000; SHEEHAN et al. 2002; FEIGL et al. 2002). Como nos adenomas funcionantes os objetivos primários são o controle do volume tumoral e a normalização hormonal, é razoável que seja dada a máxima dose permissível ( $\geq 20$  Gy na margem tumoral). Nos adenomas não-funcionantes, cujo único objetivo é o controle do volume tumoral, a dose requerida é menor do que a necessária nos funcionantes (PAN et al. 1998; SHIN et al. 2000). A dose mínima considerada efetiva para um adenoma não-funcionante não está estabelecida. Em nosso serviço, temos utilizado uma dose marginal média de 14 Gy e 20 Gy nos adenomas não secretores e secretores, respectivamente.

#### **1.4.6 Complicações**

As complicações da radiocirurgia nos adenomas hipofisários podem ser divididas em três categorias: hipopituitarismo, deterioração visual e hipotalâmica.

O fator mais importante relacionado ao hipopituitarismo após a radiocirurgia é a dose na glândula normal. VLADYKA et al. (2003) observaram redução das funções gonadotrófica, adrenocorticotrófica ou tireotrófica após 12 a 87 meses da

radiocirurgia. Não houve redução das funções gonadotrófica e tireotrófica quando a dose média na hipófise não excedeu 15 Gy. A dose limitante para a função adrenocorticotrófica foi 18 Gy . As incidências de hipopituitarismo relatadas têm variado de 4 a 66%, conforme revisão de 5 estudos com seguimento mediano global corrigido de 64 meses (BRADA et al. 2004). Os riscos variam com a anatomia do tumor em relação à haste e glândula hipofisária e a presença, ou não, de secreção hormonal, já que uma dose maior é necessária nos tumores funcionantes. Tumores não-funcionantes que envolvem somente o seio cavernoso trazem os menores riscos de hipopituitarismo, enquanto tumores funcionantes próximos à eminência mediana ou que levam à definição de toda a sela turca como volume de tratamento são os que trazem mais riscos.

Os déficits visuais após a radiocirurgia variam da quadrantopsia a perda visual completa. As doses associadas à perda visual variam de 0,7 a 12 Gy. LEVY et al. (1991) relataram aumento do déficit visual <1% na sua série. ROCHER et al. (1995), com LINAC, demonstraram uma incidência de 39% de algum comprometimento visual. Os principais fatores para se evitar esse tipo de complicação são a seleção apropriada de pacientes (distância adequada entre o aparato óptico e o limite superior do tumor), planejamento estritamente conformado e precisão na liberação de dose.

LUNSFORD et al. (1995) relataram uma morte devido à lesão hipotalâmica em um paciente com história prévia de múltiplas cirurgias, apoplexia hipofisária e radioterapia fracionada. VOGES et al. (1996) descreveram o caso de um paciente que desenvolveu síndrome hipotalâmica grave.

Além das complicações acima descritas, há um pequeno risco de lesão cérebro-vascular tardia devido ao efeito da radiação nos vasos adjacentes à hipófise. Até o momento, 4 casos foram descritos e somente 2 desses pacientes apresentaram sintomas por estenose carotídea (SHEEHAN et al. 2005).

A incidência de neoplasias induzidas pela radiocirurgia é desconhecida até o momento. Entretanto, o risco é muito reduzido e claramente menor que o da radioterapia fracionada convencional. SHEEHAN et al. (2005) revisaram 1.621 pacientes e não observaram nenhum caso de neoplasia radioinduzida após seguimento mediano que variou de 12 a 204 meses. Portanto, embora o risco de morbi-mortalidade exista com a radiocirurgia, essas ocorrências são extremamente raras.

## ***OBJETIVOS***

---

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVOS PRINCIPAIS**

Avaliar a eficácia (incidência de controle radiológico e hormonal) e a segurança (incidência de complicações) da radiocirurgia com radiação gama no tratamento dos adenomas hipofisários em uma série retrospectiva inicial uninstitucional.

### **2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

Verificar a associação entre controle radiológico e hormonal e as variáveis relativas ao paciente, tumor e tratamento.

## ***PACIENTES E MÉTODOS***

---

### 3 PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados 26 pacientes consecutivos submetidos à radiocirurgia por adenoma hipofisário na unidade *Gamma Knife* modelo B (Elekta, Atlanta, EUA) com 201 fontes de cobalto-60 ( $^{60}\text{Co}$ ) do Instituto de Radiocirurgia Neurológica (São Paulo, SP) no período de fevereiro de 1999 a novembro de 2004 (Anexo 1).

Os critérios de elegibilidade para radiocirurgia nesse grupo de pacientes incluíram: diagnóstico histológico ou radiológico (ressonância magnética) de adenoma, lesão residual ou recidivada após tratamento definitivo prévio, ausência de compressão do quiasma e nervo óptico, tumor com distância maior que 3 mm do quiasma e nervo óptico e ausência de hipertensão intracranial. Radiocirurgia foi realizada como tratamento primário em casos de recusa ou intolerância do paciente ao tratamento cirúrgico ou medicamentoso.

As avaliações clínica, laboratorial (função hipofisária) e radiológica (ressonância magnética da sela turca) foram realizadas em todos os pacientes previamente ao procedimento e, após o mesmo, a cada 6 meses nos primeiros 2 anos e, então, anualmente.

Considerando-se que o estudo foi baseado em informações obtidas do seguimento clínico de rotina da instituição, não solicitamos consentimento informado para participação do estudo. O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente.

O seguimento mínimo foi de 6 meses, sendo analisadas as variáveis relativas ao paciente, ao tumor e ao tratamento. Controle hormonal foi definido como

normalização ou resposta hormonal, e esta foi definida como redução de mais de 50% do valor prévio à radiocirurgia. Nos tumores secretores do ACTH, utilizamos a dosagem do ACTH sérico como parâmetro. Nos secretores de GH, avaliamos o GH basal e o IGF-1 e adequados ao sexo e idade, nos prolactinomas, consideramos o nível de prolactina sérica adequado ao sexo.

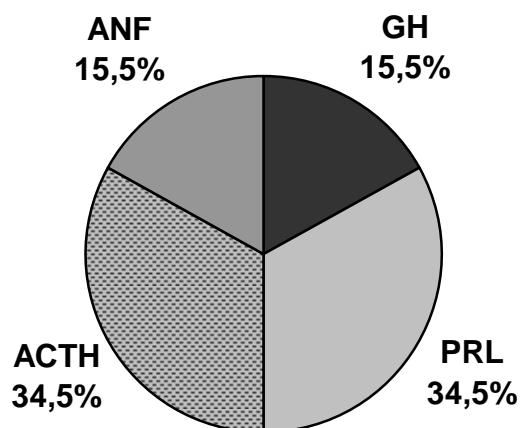
Controle radiológico foi definido como redução ou manutenção do volume tumoral. Redução foi definida como diminuição maior do que 20% do volume tumoral e, manutenção, como diminuição menor do que 20% ou aumento menor do que 20% do volume tumoral.

Insuficiência hipofisária foi considerada como a necessidade de reposição de qualquer setor hormonal após a radiocirurgia e avaliação oftalmológica pormenorizada foi realizada caso o paciente apresentasse qualquer alteração visual.

### **3.1 PACIENTES**

Dos 26 pacientes tratados, 85% correspondiam a adenomas funcionantes e 15% a não-funcionantes. Dentre os adenomas funcionantes, 9 eram prolactinomas, 9 secretores de hormônio adrenocorticotrófico e 4 secretores de hormônio do crescimento (Figura 7).





**Legenda:** Instituto de Radiocirurgia Neurológica, período de 1999 a 2004 (ACTH: doença de Cushing; ANF: adenoma não-funcionante; GH: acromegalia; PRL: prolactinoma).

**Figura 7** - Proporção dos 26 casos de adenomas hipofisários.

Os macroadenomas corresponderam a 73% dos casos e os microadenomas a 27% (Tabela 1).

**Tabela 1** - Distribuição do número e percentagem dos adenomas hipofisários segundo o diagnóstico e tamanho.

Diagnóstico	Tamanho		Total (%)
	Microadenoma	Macroadenoma	
ANF	0	4	4 (15,5)
ACTH	1	8	9 (34,5)
GH	2	2	4 (15,5)
PRL	4	5	9 (34,5)
Total (%)	7 (27)	19 (73)	26 (100)

A idade mediana dos pacientes tratados foi 39 anos (16 a 78). Os pacientes foram referidos por doença residual ou persistente (61%), recidiva (27%) ou para tratamento primário (12%) (Tabela 2).

**Tabela 2** - Distribuição do número e percentagem dos adenomas hipofisários segundo o diagnóstico e indicação.

Diagnóstico	Indicação			Total (%)
	Residual/ Persistência	Recidiva	Tratamento Primário	
ANF	2	1	1	4 (15,5)
ACTH	5	4	0	9 (34,5)
GH	4	0	0	4 (15,5)
PRL	5	2	2	9 (34,5)
Total (%)	16 (61)	7 (27)	3 (12)	26 (100)

A maioria dos pacientes (78%) foi submetida à cirurgia prévia (Tabela 3).

**Tabela 3** - Distribuição do número e percentagem dos adenomas hipofisários segundo o diagnóstico e tratamento prévio à radiocirurgia.

Diagnóstico	Tratamento prévio				Total (%)
	Cirurgia	Cirurgia e Radioterapia	Cirurgia e Medicamento	Medicamento	
ANF	2	0	1	0	3 (13)
ACTH	5	1	2	1	9 (39)
GH	4	0	0	0	4 (17,5)
PRL	1	0	2	4	7 (30,5)
Total (%)	12 (52)	1 (4)	5 (22)	5 (22)	23* (100)

\* 3 pacientes excluídos por serem indicados à radiocirurgia como tratamento primário.

### 3.2 PROCEDIMENTO

Em todos os casos, o procedimento foi realizado em um único dia. Inicialmente, o halo estereotáxico foi fixado ao crânio com a utilização de anestesia local nos pontos de fixação dos pinos e com o paciente sob leve sedação. Após o posicionamento do halo, foram realizados ressonância magnética e tomografia axial computadorizada da cabeça, ambas com o uso de contraste endovenoso. Realizou-se ressonância magnética ponderada em T1 com aquisição volumétrica dos 3 planos e, eventualmente, com estudo dinâmico.

No planejamento, foram delineados o volume tumoral e estruturas adjacentes, especialmente o quiasma e nervos ópticos. A prescrição de dose foi baseada na tolerância dessas estruturas. Procuramos manter a dose máxima nas vias ópticas em torno de 8 Gy. Nos adenomas não-funcionantes, a dose mínima preconizada foi 12 Gy e, nos funcionantes, a máxima dose possível desde que respeitada a tolerância das vias ópticas.

A retirada da terapia de supressão hormonal previamente à radiocirurgia não foi estabelecida como conduta de rotina. Consideramos os riscos de progressão dos demais sintomas e somente sugerimos a pausa temporária em comum acordo com o endocrinologista.

A maioria dos pacientes não estava em vigência de terapia medicamentosa (65%) no momento da radiocirurgia (Tabela 4).

**Tabela 4** - Distribuição do número e percentagem dos adenomas hipofisários segundo o diagnóstico e vigência de medicamento no momento da radiocirurgia.

Diagnóstico	Vigência de medicamento		Total (%)*
	Sim	Não	
ANF	0	0	0
ACTH	4	4	8 (40)
GH	0	4	4 (20)
PRL	3	5	8 (40)
Total (%)	7 (35)	13 (65)	20 (100)

\* Percentagem calculada com exclusão de paciente com informação ignorada.

O volume tumoral mediano foi  $0,7 \text{ cm}^3$  (0,029 a 11,1) e o volume mediano da hipófise foi  $188,3 \text{ mm}^3$  (11,5 a 241,9) nos pacientes avaliados. A dose marginal mediana foi 20 Gy. Nos adenomas funcionantes foi 20 Gy e nos não-funcionantes, 12,5 Gy. A dose máxima mediana no quiasma óptico foi 3,85 Gy (Tabela 5).

**Tabela 5** - Medidas de tendência central e variabilidade das variáveis relativas ao tratamento.

Variáveis	n	Mínima	Máxima	Média	Mediana
Volume tumoral (cm <sup>3</sup> )	26	0,029	11,1	2,2	0,7
Número de isocentros	26	1	13	5,8	4
Dose prescrita (Gy)	26	9	48	23	20
Adenomas não-funcionantes	4	9	15	12,25	12,5
Adenomas funcionantes	22	12	48	25	20
Isodose de prescrição (%)	26	20	85	51,1	50
Dose máxima (Gy)	26	21,8	80	45,2	40
Índice de conformidade	22*	0,42	1,7	0,97	0,89
Dose no quiasma óptico (Gy)	22*	0,1	9,2	4,11	3,85
Dose máxima na hipófise (Gy)	17*	7,5	57,5	25,6	24
Dose máxima no infundíbulo(Gy)	17*	4,8	19,5	10,3	10
Volume da hipófise (mm <sup>3</sup> )	17*	11,5	241,9	152,6	188,3
Vol. hipofisário com dose prescrita (%)	17*	0	99	31,7	26

\* Número reduzido por exclusão de pacientes com informação perdida.

### 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram analisadas as variáveis relativas ao paciente (idade, indicação, tratamento prévio e vigência de medicamento no momento da radiocirurgia), ao tumor (tipo, volume, tamanho, resposta hormonal e radiológica) e ao tratamento (número de isocentros, isodose de prescrição, índice de conformidade, doses marginal e máxima, dose no quiasma óptico, doses máximas na haste e glândula

hipofisária, volume da glândula e volume da glândula com a dose prescrita). Estatísticas descritas como distribuição de frequências e medidas de tendência central e de variabilidade foram adotadas para caracterizar a casuística.

A associação entre controle ou normalização hormonal e as variáveis contínuas e categóricas foi avaliada pelo teste U de *Mann-Whitney* e exato de *Fisher*, respectivamente.

O tempo de seguimento foi calculado em meses, entre a data do procedimento e a data da última informação do paciente. As taxas de controle e de normalização hormonal atuariais foram calculadas pelo método de *Kaplan-Meier* (KAPLAN e MEIER 1958). O nível de significância de 5% foi considerado para todos os testes.

Todas as avaliações foram realizadas com o auxílio de um software de análise estatística (Stata versão 7.0; StataCorp; College Station, Texas, EUA).

## ***RESULTADOS***

---

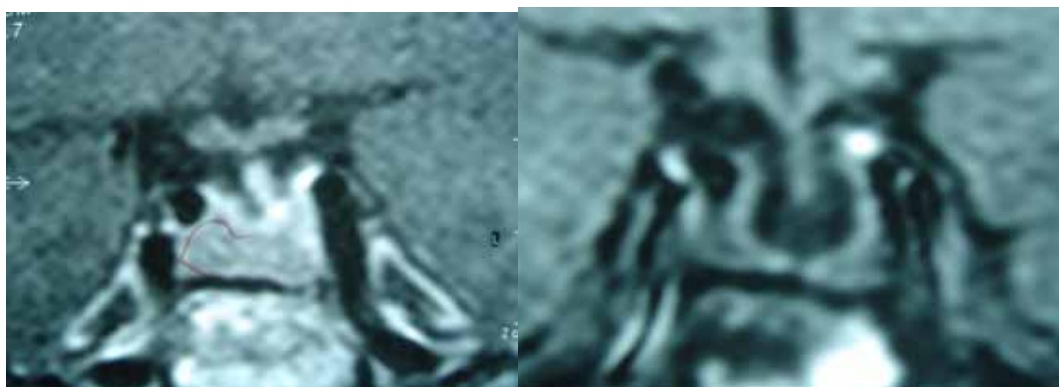
## 4 RESULTADOS

Após seguimento mediano de 40,8 meses (10,8 a 73,9), observamos um controle radiológico (redução ou manutenção do volume tumoral) em 95,8% dos pacientes tratados (Tabela 6, Figura 8).

**Tabela 6** - Distribuição dos resultados da avaliação radiológica.

Avaliação Radiológica	n	%
Estável	21	87,5
Progressão	1	4,2
Redução	2	8,3
Total	24*	100

\* Número reduzido por exclusão de pacientes com informação ignorada.



**Legenda:** Realizada previamente à radiocirurgia (esquerda) e após 43 meses (direita). Esta paciente, com diagnóstico de acromegalia aos 32 anos, foi submetida à radiocirurgia, após microcirurgia transfenoidal, com dose de 40 Gy na isodose de 50%. Houve normalização dos níveis de GH basal e IGF-1. No controle, observou-se sela vazia.

**Figura 8** - Ressonância magnética da região selar ponderada em T1.



**Tabela 7** - Distribuição do número e percentagem dos adenomas hipofisários segundo o diagnóstico e vigência de medicamento após a radiocirurgia.

Diagnóstico	Vigência de medicamento		Total (%)*
	Sim	Não	
ANF	0	0	0
ACTH	6	3	9 (47)
GH	1	3	4 (21)
PRL	4	2	6 (32)
Total (%)	11 (58)	8 (42)	19 (100)

\* Percentagem calculada com exclusão de pacientes com informação ignorada.

Após a radiocirurgia, a maioria dos pacientes foi submetida à terapia medicamentosa (Tabela 7). O controle hormonal (normalização ou resposta do nível hormonal maior do que 50%) foi obtido em 14 dos 20 pacientes avaliados (2 pacientes excluídos por informações ignoradas) com adenoma funcionante (70%) e, a normalização hormonal, em 7 dos 20 pacientes (35%) (Tabelas 8 e 9).

**Tabela 8** - Distribuição do número e percentagem dos adenomas hipofisários segundo o diagnóstico e resultados da avaliação hormonal após a radiocirurgia.

Diagnóstico	Resposta	Normalização	Progressão	Estável	Total (%)
ACTH	3	3	1	2	9 (45)
GH	3	1	0	0	4 (20)
PRL	1	3	0	3	7 (35)
Total (%)	7 (35)	7 (35)	1 (5)	5 (25)	20 (100)

Houve controle e normalização hormonal em 67% e 33% dos pacientes com adenomas secretores de ACTH, 100% e 25% nos secretores de GH e 57% e 42% nos secretores de PRL, respectivamente.

**Tabela 9** - Distribuição do número e percentagem dos adenomas hipofisários segundo o diagnóstico e Controle Hormonal após a radiocirurgia.

Diagnóstico	Resposta	Normalização	Controle (%)
ACTH	3	3	6 (43)
GH	3	1	4 (28,5)
PRL	1	3	4 (28,5)
Total (%)	7 (50)	7 (50)	14 (100)

O tempo mediano para a obtenção do controle e normalização hormonal foi, respectivamente, 22,2 meses (5,6 a 65,6) e 36 meses (5,6 a 60,3) (Tabelas 10 e 11).

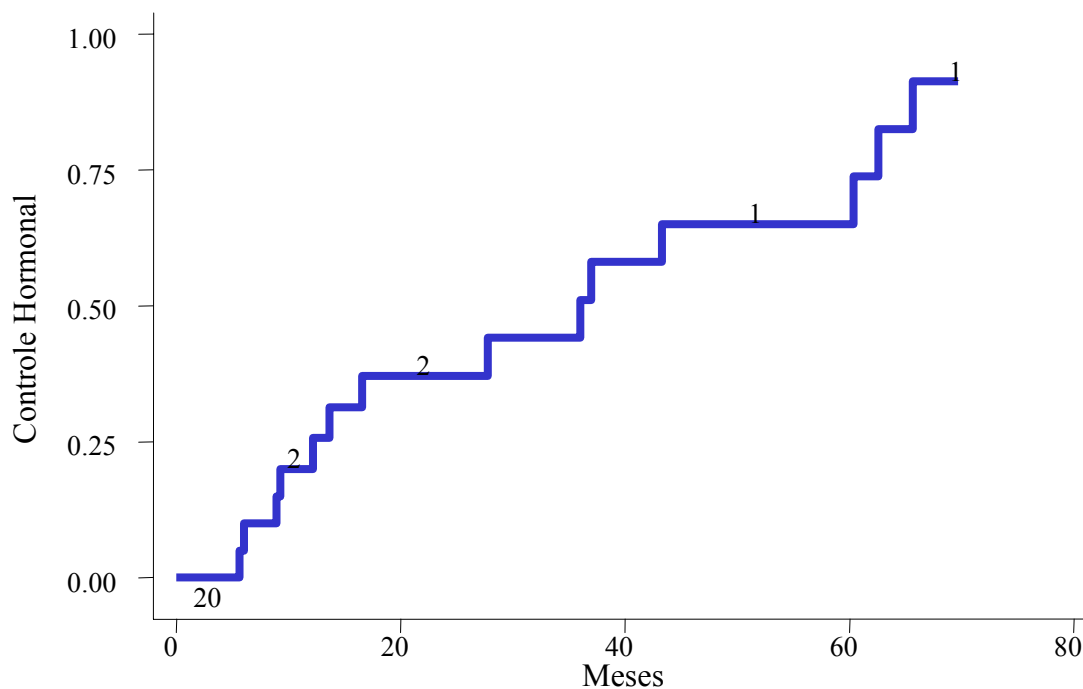
**Tabela 10** - Medidas de tendência central e variabilidade do tempo para a obtenção do Controle Hormonal.

Diagnóstico	Tempo para Controle Hormonal (meses)				
	n*	Mínima	Máxima	Média	Mediana
ACTH	6	5,6	65,5	24,6	15,1
GH	4	9	43,3	23	19,9
PRL	4	6	62,5	41,10	48,1
Total	14	5,6	65,6	28,9	22,2

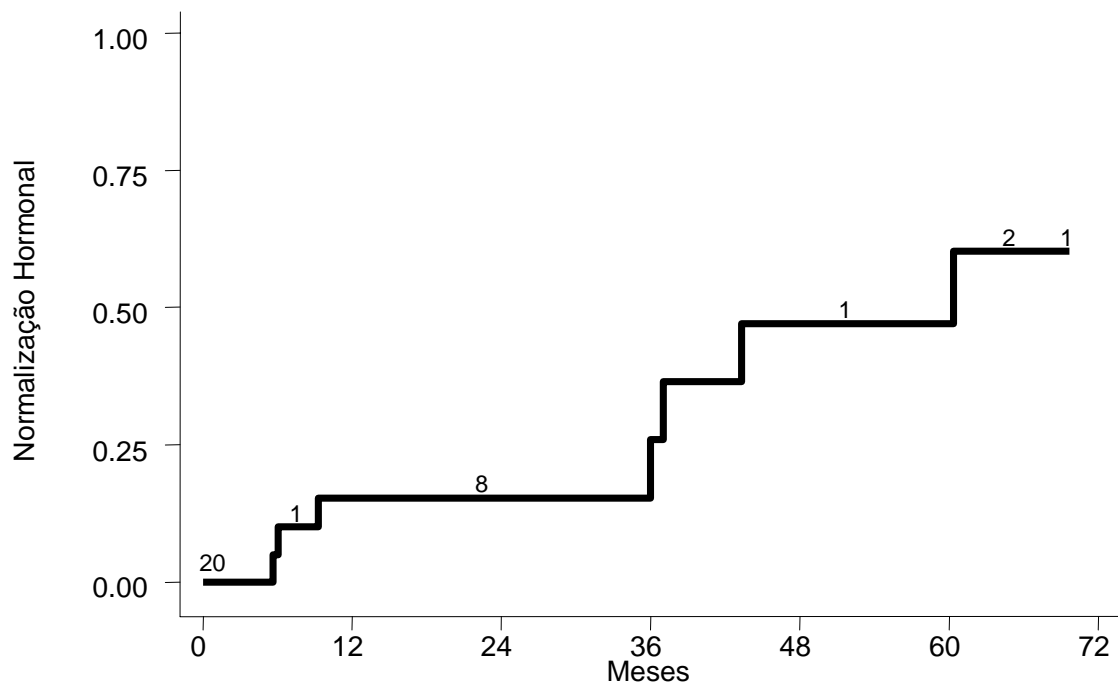
**Tabela 11** - Medidas de tendência central e variabilidade do tempo para a obtenção da Normalização Hormonal.

Diagnóstico	Tempo para Normalização Hormonal (meses)				
	n*	Mínima	Máxima	Média	Mediana
ACTH	3	5,6	37	17,3	9,3
GH	1	43,3	43,3	43,3	43,3
PRL	3	6	60,2	34	36
Total	7	5,6	60,3	28,2	36

A incidência atuarial de controle hormonal em 1, 3 e 5 anos foi, respectivamente, 25,7%, 51,1% e 73,8% e a incidência atuarial de normalização hormonal em 1, 3 e 5 anos foi, respectivamente, 15,3%, 26% e 60,3% (Figuras 9 e 10).



**Figura 9** - Controle Hormonal atuarial.



**Figura 10** - Normalização Hormonal atuarial.

Não houve associação significativa entre a normalização hormonal e as variáveis relativas ao tumor e tratamento. Houve associação significativa entre o uso de medicação após a radiocirurgia e a ausência de controle hormonal ( $p = 0,018$ ) (Anexos 2 e 3).

Não houve complicações visuais ou necessidade de reposição de nenhum dos hormônios hipofisários nesse período de seguimento.

***DISCUSSÃO***

---

## 5 DISCUSSÃO

No tratamento dos adenomas hipofisários, a radioterapia é classicamente indicada em casos de ressecção incompleta ou tumores recorrentes, tumores funcionantes não controlados por terapia medicamentosa e pacientes inoperáveis ou que recusem a cirurgia. Os objetivos da radioterapia são o controle do crescimento tumoral e/ou a normalização da secreção hormonal, com a manutenção da função hipofisária e preservação da função neurológica, especialmente a acuidade visual.

Neste estudo, 61% dos pacientes foram referidos por doença residual ou persistente, 27 % por recidiva e 12% para tratamento primário. Após um seguimento mediano de 40,8 meses, o controle radiológico observado foi de 95,8%. Houve redução do volume tumoral maior do que 20% em 2 (8,3%) dos pacientes tratados. O único paciente que apresentou progressão da doença apresentara diagnóstico inicial de doença de Cushing por um adenoma e fora submetido a cirurgias, terapia medicamentosa e radioterapia convencional. Após a radiocirurgia, evoluiu com progressão intracranial local e à distância e um novo procedimento cirúrgico evidenciou um carcinoma hipofisário.

Em uma recente revisão, PRASAD (2006) relatou uma taxa de controle do crescimento tumoral de 67 a 100% com radioterapia convencional. BRADA et al. (1993) relataram sobrevida livre de progressão tumoral em 10 e 20 anos de 94% e 89%, respectivamente.

As diversas séries retrospectivas com radiocirurgia publicadas até o momento têm mostrado os mesmos resultados que a radioterapia convencional. SHEEHAN et

al. (2005), em uma extensa revisão de 1283 pacientes, observaram uma taxa de controle tumoral média de 96%. Considerando-se somente as séries com seguimento médio ou mediano de 4 anos ou mais, o controle variou de 83 a 100%. Importante ressaltar que, em todos os casos, o controle foi definido como a permanência ou redução do volume tumoral, como em nosso estudo.

A redução do volume tumoral, como verificada em 2 casos de nossa série, não é o padrão de resposta observado. CHOI et al. (2003), após um seguimento médio de 42,5 meses de 42 pacientes com adenomas funcionantes também tratados no *Gamma Knife*, relataram um controle do crescimento de 96,9%, sendo que a redução do volume ocorreu em 40,6% dos casos. Nesse estudo, a redução também foi definida como uma diminuição maior do que 20% do volume tumoral. PETROVICH et al. (2003), também numa série retrospectiva de 78 pacientes tratados somente no *Gamma Knife*, relataram um controle tumoral de 96%, com redução do volume (>50%) em 29% dos casos após seguimento mediano de 36 meses. IZAWA et al. (2000), após seguimento médio de 24 meses em 79 pacientes, relataram controle tumoral em 93,6% dos pacientes, com redução em 24,1% (51).

Nos 2 casos em que houve a redução do volume tumoral após a radiocirurgia em nossa série, os adenomas eram secretores do GH. Em um deles, houve resposta completa, sendo que a paciente recebeu uma dose marginal (40 Gy na isodose de 50%) acima do usualmente prescrito nos dias atuais (Figura 7). No entanto, não há evidências na literatura de uma relação dose-resposta para a regressão tumoral nos adenomas hipofisários tratados com radiocirurgia. Em nossa série, 8 pacientes receberam dose marginal maior ou igual a 30 Gy e apenas 1 apresentou diminuição maior do que 20% do volume tumoral.

Se não há uma relação dose-resposta comprovada para a redução tumoral nos adenomas hipofisários tratados com radiocirurgia, aparentemente há uma dose mínima segura para a obtenção do controle tumoral. Embora a dose mínima efetiva para o controle tumoral não esteja estabelecida, considera-se que a dose de 12 Gy seja segura nos adenomas não-funcionantes e muitos centros utilizam de 13 a 15 Gy como dose marginal (IRSA 2004; LAWS et al. 2004). Em nosso estudo, a dose marginal mediana prescrita para os pacientes com adenomas não-funcionantes foi 12,5 Gy (9 a 15).

Provavelmente, até mais importante do que a dose prescrita, a adequada definição do volume-alvo é fundamental para o sucesso do controle tumoral. Para tanto, além da avaliação criteriosa dos exames de imagem, faz-se necessário a utilização do maior número de informações com relação às eventuais cirurgias previamente realizadas. MEIJ et al. (2002) relataram uma maior incidência de invasão dural em pacientes reoperados, indicando que a invasão dural é um fator prognóstico adverso para o controle local com cirurgia. Da mesma maneira, pode ser um fator prognóstico adverso para radiocirurgia.

Nesta série, dos 20 pacientes avaliáveis com adenomas funcionantes, 14 (70%) apresentaram controle hormonal e 7 (35%), normalização hormonal. O tempo mediano para a obtenção do controle e normalização hormonal foi, respectivamente, 22,2 meses (5,6 a 65,6) e 36 meses (5,6 a 60,3).

A comparação dos resultados entre diversas séries com radiocirurgia torna-se difícil devido à grande variabilidade dos critérios definidos para controle hormonal e, algumas vezes, mesmo à ausência da definição de um critério. Não há um consenso, por exemplo, a respeito do critério de controle bioquímico para a doença de Cushing.



Nos pacientes com acromegalia, a despeito da definição de um exame considerado padrão-ouro para a avaliação do controle da doença, os critérios de controle nos estudos publicados variam em função da praticidade dos exames disponíveis. Somente nos pacientes com prolactinoma, o critério é homogêneo.

Numa revisão com séries de pelo menos 10 pacientes e seguimento mediano de 2 anos, a taxa de normalização hormonal variou de 17 a 83% nos pacientes com doença de Cushing, 20 a 96% nos pacientes com acromegalia e 0 a 84% nos pacientes com prolactinoma (SHEEHAN et al. 2005). Em nosso estudo, obtivemos normalização hormonal em 33% dos pacientes com doença de Cushing, 25% dos pacientes com acromegalia e 42% dos pacientes com prolactinoma. Se também considerarmos os pacientes que apresentaram redução maior do que 50% dos níveis hormonais em relação ao valor prévio à radiocirurgia (resposta hormonal), obtivemos um controle hormonal de 67%, 100% e 57%, respectivamente.

Ao compararmos nossos resultados com séries retrospectivas recentes de pacientes tratados no *Gamma Knife* e com critérios de controle radiológico e hormonais definidos e semelhantes, observamos resultados similares (Tabela 12).

PETROVICH et al. (2003) relataram um tempo mediano para normalização hormonal de 22, 18 e 24 meses para os pacientes com tumores produtores de ACTH, GH e PRL, respectivamente. Em nossa série, observamos um tempo mediano para normalização hormonal de 9,3, 43,3 e 36 meses, respectivamente. CHOI et al. (2003) relataram um tempo médio para normalização hormonal de 21 meses (2,8 a 59,1) e incidência atuarial de normalização hormonal em 1 e 3 anos de 16,1% e 37,6%. Em nossa série, o tempo mediano para a obtenção da normalização hormonal foi de 36

meses (5,6 a 60,3) e a incidência atuarial de normalização hormonal em 1 e 3 anos foi, respectivamente, 15,3% e 25,9%.

**Tabela 12** - Resultados clínicos obtidos com radiocirurgia em adenomas hipofisários em séries recentes e com critérios de avaliação semelhantes.

Autor	Ano	n	Seguimento (meses)	Diagnóstico				Cont. Rad. (Redução)	Cont. Hor. (Normal.)	Dose (Gy)
				ANF	ACTH	GH	PRL			
Petrovich et al. (2003)	2003	91	36	56	4	6	12	100% (29%)	81% (73%)	15
Choi et al. (2003)	2003	42	42,5	0	9	12	21	96,9% (40,6%)	83,3% (38,1%)	28,5
Castro et al. (2007)	2007	26	40,8	4	9	4	9	95,8% (8,3%)	70% (35%)	20

Cont. Rad.: Controle Radiológico; Cont. Hor.: Controle Hormonal; Normal.: Normalização

As taxas de normalização hormonal relatadas com radioterapia convencional têm sido menos efetivas e podem variar de 10 a 83% (SHEEHAN et al. 2005). Em pacientes com acromegalia submetidos à radioterapia convencional, há relatos de redução do GH em 50% em 27 ( $\pm$  5) meses. A taxa de normalização do IGF-1 é menor, com normalização em 60% dos pacientes em 5 a 10 anos após o tratamento (BIERMASZ et al. 2000). EASTMAN et al. (1979) estimaram que a taxa de remissão do GH é cerca de 10 a 30% ao ano após o procedimento. Na doença de Cushing, o tempo para normalização hormonal pode variar de 1 ano, na maioria dos casos, até 3 anos em alguns casos (HOWLETT et al. 1989; ESTRADA et al. 1997).

Em pacientes submetidos à radioterapia convencional por prolactinomas, TRAN et al. (1991) relataram um tempo médio de normalização de 3 anos, variando de 1,2 a 6 anos.

A radiocirurgia possivelmente está associada a um menor período de latência para a obtenção do controle hormonal. TSANG et al. (1996) analisaram 145 pacientes com adenomas funcionantes após a radioterapia convencional e relataram remissão bioquímica em 40% e, ao considerarem os que ainda necessitaram de terapia medicamentosa após a radioterapia, 60% dos pacientes em 10 anos. LANDOLT et al. (1998) compararam 16 pacientes submetidos à radiocirurgia a 50 pacientes submetidos à radioterapia convencional por acromegalia persistente e o tempo médio para normalização do GH e IGF-1 foi 1,4 e 7,1 anos, respectivamente. Entretanto, como bem observado por BRADA et al. (2004), o período de latência para a obtenção do controle hormonal está diretamente relacionado ao nível hormonal e, pois, ao volume tumoral prévios ao tratamento. Considerando-se que os pacientes que apresentam macroadenomas volumosos e considerados inadequados à radiocirurgia pela íntima relação a estruturas críticas são normalmente indicados para radioterapia fracionada, convencional ou estereotáxica, espera-se que o tempo para a normalização hormonal seja maior nesses casos. O mais adequado, então, seria a avaliação do tempo necessário para a redução a 50% do nível hormonal inicial.

Não observamos relação entre a taxa de controle hormonal e o volume tumoral, dose marginal, dose máxima ou vigência de medicação no momento da radiocirurgia. Entretanto, houve relação significativa entre a ausência de controle hormonal e o uso de medicamento após a radiocirurgia ( $p = 0,018$ ). Dentre os 14 pacientes que apresentaram controle hormonal, 5 utilizaram medicamento em algum

momento após a radiocirurgia e, dentre os 7 que apresentaram normalização, 3 o fizeram.

O fato de analisarmos o controle hormonal em um grupo de pacientes que, por algum período, utilizou terapia medicamentosa após a radiocirurgia, é um importante viés de nossa análise e da grande maioria das séries publicadas, posto que a terapia medicamentosa, e não a radiocirurgia, pode ser o fator determinante para o controle hormonal. No entanto, é importante enfatizar que 10 pacientes receberam terapia medicamentosa previamente à radiocirurgia e 7 pacientes estavam em vigência de terapia medicamentosa no momento da radiocirurgia. Portanto, mesmo que alguns pacientes somente tenham obtido o controle hormonal após a radiocirurgia com o auxílio de medicamentos, estes não foram o suficiente para a obtenção do controle hormonal em muitos pacientes que acabaram sendo referidos à radiocirurgia. De maneira que, se ainda houve dependência da terapia medicamentosa após a radiocirurgia, esta provavelmente contribuiu para o controle hormonal com redução da dose e tempo de uso de medicação.

Ainda que não mensurável, a possibilidade de redução à exposição à terapia medicamentosa e conseqüente diminuição dos efeitos colaterais e custos inerentes é uma importante contribuição da radiocirurgia. Porém, ao contrário do esperado, em nosso estudo, o uso de terapia por algum momento após a radiocirurgia teve relação significativa com ausência de controle hormonal. Todos os 8 pacientes que não receberam terapia medicamentosa após a radiocirurgia apresentaram controle hormonal. Antes da conclusão precipitada de que o uso de medicamento foi um fator preditivo negativo para o controle hormonal, talvez o mais adequado seja afirmar que os pacientes que não necessitaram de terapia medicamentosa após a radiocirurgia

apresentaram aumento significativo do controle hormonal, provavelmente porque cursaram com adenomas de comportamento biológico mais favoráveis.

ATTANASIO et al. (2003), a fim de reduzir o viés induzido pelo uso de terapia medicamentosa durante a avaliação hormonal após a radiocirurgia, suspenderam o uso de terapia medicamentosa por 3 meses previamente a cada avaliação hormonal. Nesse estudo prospectivo com 30 pacientes com diagnóstico de acromegalia submetidos à radiocirurgia no *Gamma Knife*, 5 pacientes ainda utilizavam análogos da somatostatina após a radiocirurgia. Após um seguimento mediano de 46 meses, a taxa de normalização hormonal foi cerca de 37%. Portanto, mesmo com a suspensão temporária da terapia medicamentosa após a radiocirurgia, a taxa de normalização hormonal observada foi similar aos resultados descritos na literatura.

Não houve diferença do controle hormonal entre os pacientes que estavam em uso de análogos da somatostatina no momento da radiocirurgia e aqueles que não utilizavam, ao contrário dos resultados relatados por LANDOLT et al. (2000) e LANDOLT e LOMAX (2000), que relataram uma significativa redução da taxa de normalização hormonal em pacientes com acromegalia e prolactinoma que faziam uso de terapia medicamentosa para supressão hormonal no momento da radiocirurgia.

POLLOCK et al. (2002), em um estudo retrospectivo com 43 pacientes com adenomas funcionantes submetidos à radiocirurgia no *Gamma Knife*, relataram uma taxa atuarial de normalização hormonal de 32% em 1 ano e 61% em 4 anos e, na análise multivariada, demonstraram que o controle hormonal estava relacionado a uma dose maior do que 40 Gy e ausência de medicação no momento da

radiocirurgia. Em nosso estudo, não observamos relação entre a taxa de controle hormonal e a dose marginal e máxima. Os dados na literatura são contraditórios a esse respeito. Não observamos relação entre o uso de medicação no momento da radiocirurgia e o controle hormonal, como também não observaram CASTINETTI et al. (2005), em um estudo retrospectivo com 82 pacientes com acromegalia submetidos à radiocirurgia com *Gamma Knife*. Portanto, embora exista uma plausibilidade biológica na suposição de que a redução da atividade metabólica do tumor induzida pelo medicamento diminuiria o índice mitótico e, por consequência, a radiosensibilidade, os dados da literatura são contraditórios. Na nossa instituição, não estabelecemos a suspensão hormonal previamente à radiocirurgia como conduta de rotina. Ainda que o risco de progressão tumoral seja pequeno com a suspensão da medicação (JOHNSTON et al. 1984; STEWART et al. 1999; COLAO et al. 2003), consideramos os riscos de progressão dos demais sintomas e somente sugerimos a pausa temporária em comum acordo com o endocrinologista.

Não foram observados casos de insuficiência hipofisária ou déficit visual induzidos pela radiocirurgia nesta série. Nenhum paciente apresentou necessidade de reposição de qualquer setor hormonal durante o período de seguimento. Uma paciente, com diagnóstico de amaurose por glaucoma no olho esquerdo desde a infância, queixou-se de diminuição da acuidade visual no olho direito 10 dias após a radiocirurgia, que fora realizada com dose marginal prescrita de 20 Gy e dose pontual máxima no quiasma óptico de 3,5 Gy. A avaliação oftalmológica realizada evidenciou atrofia do disco óptico, sinal compatível com alteração crônica induzido por glaucoma.

Como não tivemos acesso aos exames de dosagens dos diversos setores hormonais prévios e posteriores à radiocirurgia em todos os pacientes, optamos por definir a insuficiência hipofisária a partir da necessidade de reposição hormonal indicada pelo endocrinologista de referência. Trata-se de um critério discutível, pois não se detecta os pacientes que eventualmente estejam na fase subclínica da deficiência hormonal.

A incidência de hipopituitarismo após a radiocirurgia relatada na literatura é bastante variável. Estudos mais antigos, que incluem pacientes tratados na era pré-tomografia computadorizada, relatam maior incidência. Um estudo retrospectivo do Instituto Karolinska com um seguimento mediano de 17 anos revelou 72% de incidência de hipopituitarismo (THOREN et al. 2001). Séries mais recentes têm demonstrado índices menores, com relatos de 0 a 36% de incidência de hipopituitarismo após a radiocirurgia (SHEEHAN et al. 2005).

VLADYKA et al. (2003) realizaram uma análise comparativa entre 2 subgrupos de pacientes com um seguimento mediano de 5 anos após a radiocirurgia no *Gamma Knife*. No subgrupo de pacientes que mantiveram a função hipofisária, a dose média considerada segura para as funções gonadotrófica e tireotrófica foi 15 Gy e, para a função adrenocorticotrófica, 18 Gy. Nos pacientes que apresentaram insuficiência hipofisária, os fatores mais importantes foram a dose média na hipófise e a dose máxima no infundíbulo. A dose média na hipófise foi 31,4 Gy (15,7-63) e 18,4 Gy (5-41,5) e a dose máxima no centro do infundíbulo foi 12,5 Gy (1,6-29) e 6,7 Gy (0,6-18,9) nos pacientes que apresentaram insuficiência ou mantiveram a função hipofisária, respectivamente. PETROVICH et al. (2003) relataram 4% de incidência de hipopituitarismo em 52 pacientes que tinham a função hipofisária

normal previamente à radiocirurgia. A dose mediana na hipófise foi 15 Gy (3-32), no infundíbulo foi 6 Gy (0,5-15) e o volume mediano da hipófise que recebeu a dose prescrita foi 10% (0-100). Em nossa série, a dose máxima mediana na hipófise foi 24 Gy (7,5-57,5), no infundíbulo foi 10 Gy (4,8-19,5) e o volume hipofisário mediano que recebeu a dose prescrita foi 26% (0-99).

Aliado ao seguimento relativamente curto, a adoção de um critério menos objetivo para a definição da suficiência hormonal e de uma tática cuidadosa e conservadora no delineamento e prescrição da dose necessária na maioria dos casos podem explicar a ausência de hipopituitarismo observada até o momento.

A ausência de déficit visual induzido pela radiocirurgia até o momento corrobora a adequação das indicações ao procedimento e dos planejamentos realizados. Mais até do que a preocupação com a função hipofisária, procuramos respeitar a máxima dose considerada segura nas vias ópticas e muitas vezes utilizamos o bloqueio dos colimadores com *plugs* a fim de otimizar o planejamento e restringimos a dose marginal prescrita. A dose mediana no quiasma óptico foi 3,85 Gy (0,1-9,2).

STTAFORD et al. (2003) avaliaram o risco de neuropatia óptica clinicamente significativa em pacientes submetidos à radiocirurgia com *Gamma Knife* por tumores benignos adjacentes ao aparato óptico. Em 218 pacientes tratados e após um seguimento mediano de 40 meses, 4 pacientes (1,9%) desenvolveram neuropatia óptica em um período mediano de 48 meses após a radiocirurgia. Todos foram operados previamente e 3 também receberam radioterapia externa. O risco de desenvolvimento de neuropatia óptica em pacientes que receberam 12 Gy ou menos foi 1,1%.



Idealmente, a maioria dos estudos sugere uma dose máxima de 8 Gy para manter o risco de neuropatia óptica próximo a zero e uma distância mínima de 2 a 5 mm entre o tumor e o aparato óptico (THOREN et al. 2001; IRSA 2004; SHEEHAN et al. 2005). Porém, nos pacientes portadores de adenomas funcionantes em que o aumento da dose pode estar relacionado a um aumento do controle hormonal, alguns autores aceitam a dose máxima de 10 Gy, desde que restrita a um pequeno volume do aparato óptico (POLLOCK et al. 2002).

Não observamos nenhum caso de neoplasia induzida pela radiocirurgia e sua incidência é extremamente rara. Recentemente, ROWE et al. (2007) publicaram uma revisão com aproximadamente 5.000 pacientes tratados com radiocirurgia no *Gamma Knife*, sendo que 1.200 tinham um período de seguimento maior do que 10 anos, e relataram somente um caso de astrocitoma provavelmente radioinduzido.

A definição exata do volume-alvo e seu distanciamento máximo em relação às estruturas críticas adjacentes são as medidas que potencialmente têm o maior impacto na garantia da eficácia e segurança da radiocirurgia. Se num primeiro momento o surgimento de exames de diagnóstico por imagem como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética impulsionaram o ganho terapêutico, a disponibilidade de exames de diagnóstico por imagem que auxiliem na definição do volume-alvo a partir do grau de atividade metabólica (volume biológico) poderá ser o próximo salto de qualidade.

Nesse sentido, TANG et al. (2006) relataram a utilização da tomografia por emissão de pósitrons (PET) com  $^{11}\text{C}$ -metionina na detecção e definição da conduta em casos de adenomas hipofisários recorrentes. O PET apresentou uma sensibilidade muito maior do que a ressonância magnética nos adenomas funcionantes,

principalmente nos secretores de ACTH. Nestes, a sensibilidade do PET foi de 100%, enquanto a ressonância magnética detectou somente 1 dos 8 casos.

A fim de obter um distanciamento adequado entre o volume-alvo e as estruturas críticas adjacentes, COULDWELL (2004) desenvolveram uma técnica para a transposição hipofisária (hipófisopexia). Nas situações em que há tumor residual junto ao seio cavernoso após a ressecção, eles interpõem um enxerto de tecido gorduroso entre a glândula normal e o tumor residual. Como essa distância é inversamente proporcional à dose recebida pela glândula normal, há uma menor probabilidade de desenvolvimento do hipopituitarismo.

O enfoque multidisciplinar está diretamente relacionado ao sucesso terapêutico nos adenomas hipofisários e, dentre as opções de tratamento para os adenomas hipofisários, a radiocirurgia assume cada vez mais evidência. Nosso estudo mostrou que a gama radiocirurgia é um método eficaz e seguro para a obtenção do controle tumoral e hormonal, com resultados superponíveis aos da literatura. A seleção adequada dos pacientes, bem como a definição criteriosa do volume-alvo e o respeito à dose de tolerância dos tecidos adjacentes são fatores determinantes para o alcance desses resultados.

***CONCLUSÃO***

---

## **6 CONCLUSÕES**

A radiocirurgia com radiação gama é um método seguro e eficaz para a obtenção do controle tumoral e hormonal nos adenomas hipofisários residuais, recidivados ou tratados primariamente.

## ***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ambrosi B, Faglia G. Epidemiology of pituitary tumors. **Excerpta Med Int Congr Ser** 1991; 961:159-68.

Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88:5593-602.

Attanasio R, Epaminonda P, Montti E, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88:3105-12.

Biermasz NR, Dulken HV, Roelfsema F. Postoperative radiotherapy in acromegaly is effective in reducing GH concentration to safe levels. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2000; 53:321-7.

Boguszewski CL. O laboratório no diagnóstico e seguimento da acromegalia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002; 46:34-44.

Brada M, Rajan B, Traish D, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1993; 38:571-8.

Brada M, Ajithkumar TV, Minniti G. Radiosurgery for pituitary adenomas. **Clin Endocrinol** 2004; 61:531-43.

Brainlab. Novalis. **Image gallery, oncology products**. Available from:

<URL:[http://www.novalis-surgery.com/scripts/website\\_english\\_novalis](http://www.novalis-surgery.com/scripts/website_english_novalis).

asp?categoryID=19&pageTypeID=11&article\_short\_headline=Oncology%20Products> [2007 Jan 31]

Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. **J Clin Endocrinol Metab** 2005; 90:4483-8.

Chandler WF, Schteingart DE, Lloyd RV, McKeever PE, Ibarra-Perez G. Surgical treatment of Cushing's disease. **J Neurosurg** 1987; 66:204-12.

Choi JY, Chang JH, Chang JW, Ha Y, Park YG, Chung SS. Radiological and hormonal responses of functioning pituitary adenomas after gamma knife radiosurgery. **Yonsei Med J** 2003; 44:602-7.

Chong BW, Kucharczyk W, Singer W, George S. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas. **AJNR Am J Neuroradiol** 1994; 15:675-9.

Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. **N Engl J Med** 2003; 349:2023-33.

Couldwell WT. Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas. **J Neurooncol** 2004; 69:237-56.

De Salles AA. Radiocirurgia e radioterapia estereotáxica. In: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL, editores. **Radioterapia em oncologia**. São Paulo: Medsi; 1999. p.923-34.

Eastman RC, Gorden P, Roth J. Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly. **Clin Endocrinol Metab** 1979; 48:931-40.

Elekta. Leksell Gamma Knife Society. **Treatment statistics, a growing body of evidence, indications treated to December 2005**. Available from: <URL: [http://www.elekta.com/assets/gammaknife/treat\\_stats/ww05.pdf](http://www.elekta.com/assets/gammaknife/treat_stats/ww05.pdf)> [2007 Jan 31]

Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. **N Engl J Med** 1997; 336:172-7.

Faglia G. Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenomas. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1993; 129 Suppl 1:1-5.

Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, Mokry M. Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. **J Neurosurg** 2002; 97(Suppl 5):415-21.

Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK, et al. Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. **J Neurosurg** 1989; 71:520-7.

Graham JD, Nahum AE, Brada M. A comparison of techniques for stereotactic radiotherapy by linear accelerator based on 3-dimensional dose distributions. **Radiother Oncol** 1991; 22:29-35.

Howlett TA, Plowman PN, Wass JA, Rees LH, Jones AE, Besser GM. Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow-up. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1989; 31:309-23.

Hoybye C, Grenback E, Rahn T, Degerblad M, Thoren M, Hulting AL. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up treatment with stereotactic radiosurgery. **Neurosurgery** 2001; 49:284-92.

Huang D, Halber FE. Pituitary tumors. In: Leibel SA, Phillips TL, editors. **Textbook of radiation oncology**. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p.533-48.

[IRSA]. International Radiosurgery Association. **Stereotactic radiosurgery for patients with pituitary adenomas**. [monograph on the Internet]. Harrisburg (PA); 2004. Available from: <URL<http://www.irsa.org/Pituitary%20Guideline.pdf>> [2005 set 8]



Izawa M, Hayashi M, Nakaya K, et al. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. **J Neurosurg** 2000; 93(Suppl 3):19-22.

Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P, Patrick D, Watson M, Cook DB. Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas: studies with high-definition computerized tomography. **Lancet** 1984; 2:187-92.

Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. **J Am Stat Assoc** 1958; 53:457-81.

Kim MS, Lee SI, Sim JH. Gamma Knife radiosurgery for functioning microadenoma. **Stereotact Funct Neurosurg** 1999; 72(Suppl 1):119-24.

Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. **J Neurosurg** 2002; 97(Suppl 5):422-8

Kondziolka D, Dempsey PK, Lunsford LD, et al. A comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography for stereotactic coordinate determination. **Neurosurgery** 1992; 30:402-6.

Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Radiobiology of radiosurgery. **Prog Neurol Surg** 2007; 20:16-27.

Kreutzer J, Fahlbusch R. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. **Curr Opin Neurol** 2004; 17:693-703.

Landolt AM, Haller D, Lomax N, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. **J Neurosurg** 1998; 88:1002-8.

Landolt AM, Haller D, Lomax N, et al. Octeotride may act as a radioprotective agent in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85:1287-9.

Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. **J Neurosurg** 2000; 93(Suppl 3):14-8.

Laws ER Jr, Vance ML. Radiosurgery for pituitary tumors and craniopharyngiomas. **Neurosurg Clin N Am** 1999; 10:327-36.

Laws ER, Sheehan JP, Sheehan JM, Jagnathan J, Jane JA Jr, Oskouian R. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. **J Neurooncol** 2004; 69:257-72.

Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. **Acta Chir Scand** 1951; 102:316-9.

Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Lyman JT, Lawrence JH, et al. Heavy-charged-particle radiosurgery of the pituitary gland: clinical results of 840 patients. **Stereotact Funct Neurosurg** 1991; 57:22-35.

Lunsford LD, Witt TC, Kondziolka D, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for anterior skull base tumors. **Clin Neurosurg** 1995; 42:99-118.

Lyman JT, Phillips MH, Frankel KA, Levy RP, Fabrikant JI. Radiation physics for particle beam radiosurgery. **Neurosurg Clin N Am** 1992; 3:1-8.

Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB, Alden TD, Laws ER Jr. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. **J Neurosurg** 2002; 96:195-208.

Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1994; 41:359-64.

Niranjan A, Lunsford LD. Radiosurgery: where we were, are, and may be in the third millennium. **Neurosurgery** 2000; 46:531-43.

Nishioka H, Hirano A, Haraoka J, Nakajima N. Histological changes in the pituitary gland and adenomas following radiotherapy. **Neuropathology** 2002; 22:19-25.

Pan L, Zhang N, Wang E, Wang B, Xu W. Pituitary adenomas: the effect of gamma knife radiosurgery on tumor growth and endocrinopathies. **Stereotact Funct Neurosurg** 1998; 70(Suppl 1):119-26.

Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, Zee CS, Apuzzo ML. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma: early results. **Neurosurgery** 2003; 53:51-9.

Phillips MH, Stelzer KJ, Griffin TW, Mayberg MR, Winn HR. Stereotactic radiosurgery: a review and comparison of methods. **J Clin Oncol** 1994; 12:1085-99.

Podgorsak EB, Pike GB, Pla M, Olivier A, Souhami L. Radiosurgery with high energy photon beams: a comparison among techniques. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1989; 16:857-65.

Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, Foote RL, Abboud CF. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization. **J Neurosurg** 2002; 97:525-30.

Prasad D. Clinical results of conformal radiotherapy and radiosurgery for pituitary adenoma. **Neurosurg Clin N Am** 2006; 17:129-41.

PTCOG. **Particle therapy co-operative group**. [updated 2005 Jan 14]. Available from: <URL:<http://ptcog.mgh.harvard.edu>> [2007 jan 12].

Ragel BT, Couldwell WT. Pituitary carcinoma: a review of the literature. **Neurosurg Focus** 2004; 16:E7.

Rocher FP, Sentenac I, Berger C, Marquis I, Romestaing P, Gerard JP. Stereotactic radiosurgery: the Lyon experience. **Acta Neurochir** Suppl 1995; 63:109-14.

Rowe J, Grainger A, Walton L, Silcocks P, Radatz M, Kemeny A. Risk of malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery. **Neurosurgery** 2007; 60:60-5.

Sheehan JM, Vance ML, Sheehan JP, Ellegala DB, Laws ER Jr. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. **J Neurosurg** 2000; 93:738-42.

Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, Jane JA Jr, Laws ER, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. **J Neurosurg** 2005; 102:678-91.

Shin M, Kurita H, Sasaki T, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus. **J Neurosurg** 2000; 93(Suppl 3):2-5.

Shrieve DC, Watson GA, Jensen RL, Heilbrun MP, Leavitt DD. Conformity of LINAC-Based SRS utilizing dynamic arcs with MMLC. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 51 (Suppl 1):126.

Simonetta AB. Imaging of suprasellar and parasellar tumors. **Neuroimaging Clin N Am** 1999; 9:717-32.

Sttaford SL, Pollock BE, Leavitt JA, et al. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2003; 55:1177-81.

Stewart PM, Stewart SE, Clark PM, Sheppard MC. Clinical and biochemical response following withdrawal of a long-acting, depot injection form of octreotide (Sandostatin-LAR). **Clin Endocrinol (Oxf)** 1999; 50:295-9.

Szeifert GT, Kondziolka D, Atteberry DS, et al. Radiosurgical pathology of brain tumors: metastases, schwannomas, meningiomas, astrocytomas, hemangioblastomas. **Prog Neurol Surg** 2007; 20:91-105.

Tang BN, Levivier M, Heureux M, et al.  $^{11}\text{C}$ -methionine PET for the diagnosis and management of recurrent pituitary adenomas. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2006; 33:169-78.

Thoren M, Hoybye C, Grenback E, Degerblad M, Rahn T, Hulting AL. The role of gamma knife radiosurgery in the management of pituitary adenomas. **J Neurooncol** 2001; 54:197-203.

Tran LM, Blount L, Horton D, Sadeghi A, Parker RG. Radiation therapy of pituitary tumors: results in 95 cases. **Am J Clin Oncol** 1991; 14:25-9.

Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. **Radiother Oncol** 1996; 41:45-53.

Varia MA, Ewend MG, Sharpless J, Morris DE. Pituitary tumors. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. **Clinical radiation oncology**. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p.567-89.

Vladyka V, Liscak R, Novotny J Jr, Marek J, Jezkova J. Radiation tolerance of functioning pituitary tissue in gamma knife surgery for pituitary adenomas. **Neurosurgery** 2003; 52:309-16.

Voges J, Sturm V, Deuss U, et al. LINAC-radiosurgery (LINAC-RS) in pituitary adenomas: preliminary results. **Acta Neurochir Suppl** 1996; 65:41-3.

Yu C, Luxton G, Jozsef G, Apuzzo ML, Petrovich Z. Dosimetric comparison of three photon radiosurgery techniques for an elongated ellipsoid target. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1999; 45:817-26.

Yu C. Principles of physics of stereotactic radiosurgery. In: Petrovich Z, Brady LW, Apuzzo ML, Bamberg M, editors. **Combined modality therapy of central nervous system tumors**. Berlin: Springer; 2000. p.81-107.

Zhang N, Pan L, Wang EM, Dai JZ, Wang BJ, Cai PW. Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas. **J Neurosurg** 2000; 93(Suppl 3):6-9.

***ANEXO***

---





**Anexo 2 - Relação do Controle Hormonal com as variáveis relativas ao tumor e tratamento**

Variante	Resultado/ Categoria	Controle Hormonal		p
		Sim	Não	
Volume tumoral	Média	1,89	1,59	0,6498
	Desvio-padrão	3,36	1,98	
Isocentros	Média	4,07	7	0,1541
	Desvio-padrão	3,07	4,5	
Dose máxima	Média	50,65	40,25	0,1999
	Desvio-padrão	18,20	17,62	
Isodose de prescrição	Média	54,28	53,33	0,8238
	Desvio-padrão	10,16	4,08	
Dose marginal	Média	27,39	21,41	0,1975
	Desvio-padrão	10,69	9,20	
Idade	Média	38,85	42,5	0,3418
	Desvio-padrão	15,21	10,19	
Índice de conformidade	Média	0,71	0,87	0,5078
	Desvio-padrão	0,56	0,28	
Medicamento trans-radiocir.	Sim	3	4	0,07
	Não	11	2	
Medicamento pós-radiocir.	Sim	5	6	0,018
	Não	8	0	
Tamanho	Microadenoma	5	2	1,00
	Macroadenoma	9	4	

**Anexo 3 - Relação da Normalização Hormonal com as variáveis relativas ao tumor e tratamento**

Variante	Resultado/ Categoria	Normalização Hormonal		p
		Sim	Não	
Volume tumoral	Média	1,95	1,72	0,3413
	Desvio-padrão	4,04	2,39	
Isocentros	Média	3,14	5,92	0,2118
	Desvio-padrão	1,21	4,27	
Dose máxima	Média	53,85	44,13	0,2493
	Desvio-padrão	19,65	17,23	
Isodose de prescrição	Média	56,42	52,69	0,7974
	Desvio-padrão	14,35	3,30	
Dose marginal	Média	30,35	23,03	0,2468
	Desvio-padrão	12,69	8,41	
Idade	Média	43,14	38,23	0,6622
	Desvio-padrão	17,18	11,91	
Índice de conformidade	Média	0,90	0,68	0,2655
	Desvio-padrão	0,46	0,50	
Medicamento trans-radiocir.	Sim	1	6	0,15
	Não	6	7	
Medicamento pós-radiocir.	Sim	2	9	0,074
	Não	5	3	
Tamanho	Microadenoma	2	5	0,999
	Macroadenoma	5	8	

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)