

CAPÍTULO 7

EPIDEMIOLOGIA DOS ADENOMAS DE HIPÓFISE: UMA REVISÃO DE LITERATURA



<https://doi.org/10.22533/at.ed.842162512067>

Data de aceite: 03/07/2025

Simon Martins

Medicine Department. Federal University of Fronteira Sul (UFFS), Chapecó, Santa Catarina, Brazil
ID ORCID: 0009-0000-1800-4219

Yenidis Teilor Scheibel

Medicine Department. Federal University of Fronteira Sul (UFFS), Chapecó, Santa Catarina, Brazil
ID ORCID: 0009-0001-4925-8606

André Paulo Turcatel

Medicine Department. Federal University of Fronteira Sul (UFFS), Chapecó, Santa Catarina, Brazil
ID ORCID: 0009-0009-1516-7595

Gabriel Tamazia

Medicine Department. Federal University of Fronteira Sul (UFFS), Chapecó, Santa Catarina, Brazil
ID ORCID: 0009-0007-3394-7902

Débora Tavares de Resende e Silva

Graduate Program in Biomedical Sciences. Federal University of Fronteira Sul (UFFS), Chapecó, Santa Catarina, Brazil
ID ORCID: 0000-0002-3813-7139

RESUMO: Os adenomas hipofisários, ou tumores neuroendócrinos hipofisários (PitNETs), representam uma das neoplasias intracranianas mais comuns, com significativa heterogeneidade clínica e patológica. Esta revisão aborda os aspectos gerais e a epidemiologia atual desses tumores, com base em sua funcionalidade e nos fatores de transcrição que definem sua linhagem celular (PIT1, TPIT, SF1). Os PitNETs funcionais causam síndromes de hipersecreção hormonal, sendo os prolactinomas os mais prevalentes (~50%), seguidos pelos somatotropinomas (~9-15%) e corticotropinomas (~4-8%). A análise também inclui os adenomas clinicamente não funcionantes, os adenomas silenciosos e os raros adenomas de células nulas.

EPIDEMIOLOGY OF PITUITARY ADENOMAS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Pituitary adenomas, or pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs), represent one of the most common intracranial neoplasms, with significant clinical and pathological heterogeneity. This review addresses the general aspects and current epidemiology of these tumors, based on

their functionality and the transcription factors that define their cell lineage (PIT1, TPIT, SF1). Functional PitNETs cause hormone hypersecretion syndromes, with prolactinomas being the most prevalent (~50%), followed by somatotropinomas (~9-15%) and corticotropinomas (~4-8%). The analysis also includes clinically nonfunctioning adenomas, silent adenomas, and rare null-cell adenomas.

ASPECTOS GERAIS SOBRE ADENOMA DE HIPÓFISE

Adenomas de hipófise são tumores benignos que se formam no lobo anterior da glândula hipófise ou pituitária, correspondem ao segundo tumor cerebral primário mais comum (Villa *et al.*, 2024), conhecidos como tumores neuroendócrinos hipofisários (PitNETs) e representam aproximadamente entre 10 a 20% dos tumores intracranianos (Drummond *et al.*, 2018). São os tumores neuroendócrinos mais comuns nos humanos (Villa *et al.*, 2024), divididos em subclassificações por sua capacidade de secretar hormônios do eixo hipotálamo-hipófise anterior (Osorio *et al.*, 2022), além de fatores de transcrição celular (Drummond *et al.*, 2018).

As células adeno-hipofisárias provêm de três linhagens celulares distintas, em que o fator de transcrição TPIT determina a citodiferenciação em corticotróficos, a linhagem PIT1 forma somatotróficos, lactotróficos e tireotróficos, e a linhagem SF1 forma gonadotróficos (Asa *et al.*, 2023). Acredita-se que a formação de adenomas hipofisários ocorre por um processo derivado da expansão clonal de células anormais únicas por mutações genéticas somáticas ou anormalidades cromossômicas. Considera-se que o processo de formação tumoral envolve alterações nas vias de reparo do material genético ou apoptóticas (Daly, Beckers, 2020).

O avanço na tecnologia radiológica permitiu que a tomografia computadorizada (TC) e principalmente a ressonância magnética (RM) fossem mais utilizadas para investigação clínica de sintomas não associados a anormalidades hipofisárias, como cefaléia, convulsões, perda de consciência e traumatismo craniano (Daly, Beckers, 2020). Nesses casos, podem ser encontrados incidentalomas hipofisários, que são anormalidades identificadas incidentalmente, por meio de exames de imagem na investigação de sintomas não relacionados à hipófise (Giraldi *et al.*, 2023).

A maioria dos adenomas hipofisários são assintomáticos e de pouca relevância clínica, e há casos em que a presença do tumor foi detectada somente na autópsia. Um adenoma relevante clinicamente apresenta sintomas e tem confirmação diagnóstica por exames de imagem, testes hormonais, confirmação cirúrgica e patológica (Daly, Beckers, 2020). Os adenomas com capacidade secretora, também chamados funcionais ou funcionantes, causam hipersecreção anormal, que podem resultar em sintomas endócrinos importantes, como acromegalia, doença de Cushing, galactorreia ou hipogonadismo (Osorio *et al.*, 2022). A hipersecreção hormonal descontrolada causada pelos PitNETs está associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade, mas não se enquadra em

tumores metastáticos ou malignos, dado que a porcentagem exata dos tumores hipofisários agressivos não é conhecida (Villa *et al.*, 2024).

O estadiamento histológico para PitNETs é baseado em tamanho, invasão em direção às estruturas anatômicas vizinhas e disseminação distante, isto é, metástase, mas esta não será abordada neste texto porque refere-se a carcinomas hipofisários, não adenomas (Villa *et al.*, 2024). Os PitNETs são classificados em micro quando possuem tamanho < 10 mm, macro quando > 10 mm e gigante quando > 40 mm (Villa *et al.*, 2024). A maioria dos casos de tumores hipofisários são microincidentalomas hipofisários, com tamanho < 10 mm de diâmetro, assintomáticos e não apresentam crescimento (Daly, Beckers, 2020).

Os adenomas hipofisários geralmente permanecem restritos à sela túrcica (Carneiro *et al.*, 2015). Contudo, quando invasivos às estruturas circundantes, podem afetar estruturas meníngeas (como dura-máter basal, parede medial do seio cavernoso, diafragma), ósseas (assoalho selar e osso esfenoidal), mucosa respiratória do seio esfenoidal e em alguns casos, o cérebro. A invasão de PitNETs para o seio cavernoso e/ou seio esfenóide ocorre em cerca de 40% das ressecções cirúrgicas. A invasão até o seio cavernoso prejudica a intervenção cirúrgica, com aumento relevante do tumor residual e prejudica a remissão endócrina na secreção de PitNETs, deixando os pacientes nessas situações mais sujeitos à recorrência de tumores hipofisários (Villa *et al.*, 2024).

Os PitNETs são considerados agressivos quando apresentam altos níveis séricos hormonais, invasão das estruturas anatômicas vizinhas (seio cavernoso, dura-máter, o sistema ventricular outros ossos), atividade proliferativa elevada, crescimento rápido, má resposta às terapias convencionais e/ou recidiva independentemente dos tratamentos realizados (Chiloiro, De Marinis, 2023).

ESTATÍSTICAS DE ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

Em 2022, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou a 5^a edição da Classificação de Tumores Endócrinos e Neuroendócrinos, o que estabeleceu que adenomas hipofisários são os tumores neuroendócrinos mais frequentes do corpo humano, com taxa de incidência entre 3,9 e 7,4 casos por 100.000 casos por ano, com prevalência de 78 a 116 casos por 100.000 habitantes e cerca de 1 caso por 1000 habitantes na população geral (Villa *et al.*, 2024; Capatina *et al.*, 2024).

Diversas populações em estudos de diferentes nações foram analisadas e compiladas, abrangendo um período de 2009 a 2016, com um conjunto de mais de 2 milhões de indivíduos. Os dados apontam uma prevalência média de 89,1 por 100.000, em que a maioria dos pacientes com adenoma hipofisário são mulheres, com cerca de 68,4% dos casos. Os macroadenomas são observados no diagnóstico de 47,8% ou 48% dos pacientes, e os prolactinomas compreendem cerca de 53% dos adenomas hipofisários clinicamente importantes (Tritos, Miller, 2023). Nesse sentido, os diversos dados analisados

indicam uma média de 5,1 casos por 100.000 (Daly, Beckers, 2020), e a prevalência é de um (1) caso de adenoma hipofisário relevante clinicamente a cada 1100 indivíduos da população geral (Tritos, Miller, 2023).

PROLACTINOMAS/ADENOMAS LACTOTRÓFICOS

Entre os adenomas hipofisários, os adenomas lactotróficos ou prolactinomas são os mais comuns, com prevalência de 50 por 100.000 pessoas, com incidência de 3 a 5 novos casos por 100.000 por ano e correspondem a cerca de metade dos tumores hipofisários (Chanson, Maiter, 2019). Lopes aponta que quase 80% dos tumores hipofisários funcionantes são prolactinomas e correspondem de 30% a 50% dos adenomas encontrados na prática médica, com uma prevalência de 45 por 100.000 pessoas (Lopes, 2019). Tritos e Miller (2023) apontam que aproximadamente 53% dos adenomas hipofisários são prolactinomas.

Percebe-se que tumores secretores de prolactina são mais comuns em mulheres jovens na faixa etária entre 25 e 44 anos, com maior proporção de microadenomas, já em homens, o diagnóstico costuma ser realizado após os 50 anos de idade, com predominância de macroadenomas. A prevalência de tumores que expressam PRL é de 25 a 63 por 100.000 pessoas (Chanson, Maiter, 2019). As crianças são pouco acometidas por esse problema, com cerca de 8% dos casos de adenomas lactotróficos, e semelhante aos pacientes adultos, percebe-se maior frequência de microadenomas em meninas e macroadenomas em meninos (Lopes, 2019).

Prolactinomas em homens geralmente são maiores, diagnosticados em idades mais avançadas e podem ter mais resistência ao tratamento com agonistas de DA em comparação aos tumores em mulheres (Daly, Beckers, 2020). Os pacientes do sexo masculino têm maior incidências de prolactinomas gigantes com tamanho > 4 cm de diâmetro (Lopes, 2019). Os microadenomas são mais comuns que os macroadenomas (Chanson, Maiter, 2019; Capatina *et al.*, 2024).

ADENOMAS SECRETORES DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH)/ADENOMAS SOMATOTRÓFICOS/SOMATOTROPINOMAS

Os somatotropinomas são tumores que secretam GH e IGF-1 (Chang *et al.*, 2021), representam entre 9 a 11% dos adenomas hipofisários (Klimchuk *et al.*, 2022). Capatina *et al.* (2024) apontam que cerca de 15% dos adenomas são secretores de somatotropina. A incidência é de aproximadamente 10 casos por 1 milhão de pessoas (Chang *et al.*, 2021).

ADENOMAS SECRETORES DE CORTICOTROFINA (ACTH)/ADENOMAS CORTICOTRÓFICOS/ CORTICOTROPINOMAS

Tritos e Miller (2023) descrevem que 4% dos adenomas são corticotropinomas, enquanto Sumal *et al.* (2023) descrevem que são de 4 a 8% dos tumores hipofisários. A incidência é de cerca de 1,6 casos por 1 milhão de pessoas (Chang *et al.*, 2021).

Os tumores corticotróficos provêm da linhagem Tpit-hipófise e testam positivo para ACTH e TPIT na IHQ, cerca de 20% a 35% não possuem associação com síndrome de Cushing (Torregrosa-Quesada *et al.*, 2021). Os corticotropinomas são quase 70% das causas para a síndrome de Cushing (Capatina *et al.*, 2024).

ADENOMAS SECRETORES DE GONADOTROFINAS (LH E FSH)/ADENOMAS GONADOTRÓFICOS/GONADOTROPINOMAS

Os gonadotropinomas são tumores que expressam gonadotrofinas ativas (FSH e LH) (Capatina *et al.*, 2024), representam cerca de um terço dos adenomas hipofisários (Ilie, Raverot, 2020).

ADENOMAS SECRETORES DE TIROTROFINA (TSH)/ADENOMAS TIREOTRÓFICOS/TIREOTROPINOMAS

Os tireotropinomas representam entre 2 a 3% dos adenomas de hipófise (Credores, McCormack, 2023). Os adenomas hipofisários tireotróficos são raros e secretam o hormônio estimulante da tireoíde (TSH). A grande maioria dos tireotropinomas são macroadenomas, cerca de 82% a 87% dos casos (Klimchuk *et al.*, 2022). Astaf'eva *et al.* (2016) descrevem que tireotropinomas ocorrem com frequência igualitárias entre homens e mulheres, mas com predomínio em mulheres quando considera-se pacientes com doenças tireoidianas. Karlekar *et al.* (2023) descrevem que há uma leve predominância de tireotropinomas em mulheres.

ADENOMAS HIPOFISÁRIOS GIGANTES

Os adenomas hipofisários gigantes são descritos como tumores com extensão > 40 mm ou \geq 4 cm. Representam cerca de 6 a 10% dos tumores hipofisários, geralmente são adenomas não funcionantes, benignos, de crescimento lento e com predominância em pacientes do sexo masculino. Os adenomas hipofisários gigantes não funcionais parecem predominar, já os funcionais mais relatados foram os secretores de PRL. Os prolactinomas gigantes representam de 2 a 16% dos prolactinomas, possuem diâmetro > 4 cm, com níveis séricos de PRL > 1000 ng/mL, não têm coexpressão de outros hormônios e predominam em homens (Iglesias, Berrocal, Díez, 2018).

ADENOMAS HIPOFISÁRIOS NÃO FUNCIONAIS (NFPAs)

Os adenomas clinicamente não funcionantes (NFPAs) são caracterizados por causar efeitos e sintomas pelo crescimento de massa, não demonstram elevada secreção hormonal e não há sintomatologia clínica associada aos hormônios hipofisários (Drummond *et al.*, 2018). Considera-se que 30% dos adenomas hipofisários são do tipo não funcionantes (Tritos, Miller, 2023). Muitos dos NFPAs são gonadotróficos, as diferenciações em outros tipos celulares são menos comuns (Chang *et al.*, 2021).

ADENOMAS HIPOFISÁRIOS SILENCIOSOS (SPAs)

Os adenomas hipofisários silenciosos (SPAs) não secretam hormônios a níveis relevantes clinicamente, mas podem secretar um ou mais hormônios hipofisários e fatores de transcrição revelados com uso de imuno-histoquímica (IHQ) (Drummond *et al.*, 2018), os quais compõem entre 15 a 35% dos adenomas hipofisários (Osorio *et al.*, 2022).

Os adenomas **somatotróficos** silenciosos representam cerca de 2% a 4% dos adenomas hipofisários retirados cirurgicamente (Drummond *et al.*, 2018), Brownlee *et al.* (2022) apontam que representam de 2 a 4% de todos os adenomas hipofisários. Esses não estão associados à acromegalia, possuem prevalência de aproximadamente 2% de todos os PitNETs, a maioria são plurihormonais com expressão de PRL, têm maior prevalência em mulheres e são achados mais cedo em comparação com outros SPAs (Torregrosa-Quesada *et al.*, 2021).

Os adenomas hipofisários **corticotróficos silenciosos** (SCAs) abrangem cerca de 3% a 6% dos adenomas hipofisários, entre 10% a 20% dos SPAs e 40% de todos os tumores de células corticotróficas. A prevalência de SCAs é de 4,5%, nota-se a ausência de sintomas da síndrome de Cushing, cortisol normal ou aumento de ACTH/cortisol (Drummond *et al.*, 2018; Brownlee *et al.*, 2022).

Cerca de 33% dos tumores que secretam ACTH são silenciosos e são mais comuns em mulheres, já o estudo de Torregrosa-Quesada *et al.* (2021) encontrou 56% de corticotropinomas silenciosos dos tumores de linhagem corticotrófica e 5,2% de todos os PitNETs que identificaram com IHQ (Torregrosa-Quesada *et al.*, 2021). Os SCAs geralmente são macroadenomas com sintomas de massa e invasão do seio cavernoso (Drummond *et al.*, 2018), em pacientes jovens, frequentemente mulheres (Brownlee *et al.*, 2022).

Os adenomas **tireotróficos** silenciosos possuem uma prevalência de 3,5% (Brownlee *et al.*, 2022), costumam apresentar extensão extrasselar, distúrbio visual e cefaleia, a expressão de TSH pode provocar hipertireoidismo (Drummond *et al.*, 2018), mas diferenciam-se dos clinicamente relevantes por não causar hipertireoidismo (Brownlee *et al.*, 2022). Os adenomas **lactotróficos** silenciosos possuem uma prevalência de 0,6% entre os SPAs, contudo, estudos de autópsia que analisaram microadenomas revelam que

cerca de metade deles são positivos para secreção de PRL. A IHQ aponta a expressão de PRL, mas que também é comum em adenomas somatotróficos-lactotróficos (Drummond *et al.*, 2018).

Os adenomas **gonadotróficos** silenciosos são os SPAs mais comuns, cerca de 73% dos tumores hipofisários silenciosos (Brownlee *et al.*, 2022) são predominantes na população masculina (Karlekar *et al.*, 2023). Apresentam secreção mais evidente de FSH do que LH (Brownlee *et al.*, 2022).

ADENOMAS DE CÉLULAS NULAS (NCTs)

Os adenomas de células nulas são tumores primários muito raros que são hormonais-negativos para IHQ e não expressam nenhum fator de transcrição hipofisário (Drummond *et al.*, 2018), ou seja, não possuem expressão de PIT1, ER α , SF1 e GATA3, fatores relevantes para o sistema endócrino e estudados nos processos neoplásicos (Mete, Asa, 2020). Representam entre 5 a 30% dos tumores (Torregrosa-Quesada *et al.*, 2021) com prevalência de aproximadamente 1% (Brownlee *et al.*, 2022). São predominantes na população feminina (Karlekar *et al.*, 2023).

ADENOMAS PLURIHORMAIS

Os tumores plurihormonais, geralmente de linhagem PIT-1, são caracterizados por células monomórficas, bem diferenciadas com expressão, principalmente de GH e outros fatores da linhagem, como PRL, TSH e/ou subunidade α , ou seja, vários hormônios hipofisários. São tumores raros, grandes e 60% mostram-se invasivos, representam cerca de 0,9 a 1,5% dos adenomas hipofisários, mais comuns em pacientes jovens, com frequência maior em mulheres (Credores, McCormack, 2023), já Cai *et al.* (2024) afirmam que representam entre 10 a 15% de todos os tumores hipofisários. Há tumores que expressam mais de um fator de transcrição celular, como os que co-expresam PIT-1 e SF-1 (Mete, Asa, 2020).

A ocorrência de adenomas hipofisários plurihormonais parece estar associada às células progenitoras que formam tanto células somatotróficas, lactotróficas e tireotróficas (Astaf'eva *et al.*, 2016), que são conhecidas por origem da linhagem PIT-1 (Karlekar *et al.*, 2023; Asa *et al.*, 2023). A OMS sugeriu que adenomas hipofisários com co-expressão de GH-PRL e FSH-LH não se enquadram como plurihormonais (Cai *et al.*, 2024).

Cerca de 30% dos casos de tumores plurihormonais PIT-1 apresentam hipersecreção hormonal, causando hipertireoidismo, acromegalia, hiperprolactinemia (Credores, McCormack, 2023), em que, geralmente, apenas um sintoma endócrino é apresentado e com maior frequência a acromegalia, cerca de 50% dos casos, seguida de hiperprolactinemia, 20% dos casos, já sintomas relacionados à gonadotrofinas e tireotropina são considerados raros (Cai *et al.*, 2024). Percebe-se que a maioria dos tumores são macroadenomas,

causando sinais de efeitos de massa, como céfaléia e/ou alterações visuais (Kleinschmidt-DeMasters, Turim, 2024).

Os adenomas hipofisários plurihormonais PIT-1 costumam ser macroadenomas, com características de invasão perceptíveis nos exames de imagem, taxas maiores de 50% para doença persistente ou recorrente (Drummond *et al.*, 2018; Cai *et al.*, 2024), são considerados tumores agressivos (Brownlee *et al.*, 2022). Cai *et al.* (2024) apontam que a média de idades dos pacientes acometidos é cerca de 40 anos.

REFERÊNCIAS

- DRUMMOND, J. *et al.* Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v 104, n 7, p 2473–2489, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00688>. Acesso em: 25 jul, 2024.
- VILLA, C. *et al.* Grading and staging for pituitary neuroendocrine tumors. **Brain Pathology**, [S.L.], v. 35, n. 1, 13324, 25 ago. 2024. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.13299>. Acesso em: 20 jan, 2025.
- OSORIO, R. *et al.* Pituitary adenomas and cerebrovascular disease: a review on pathophysiology, prevalence, and treatment. **Frontiers In Endocrinology**, v. 13, p. 1064216, 13 dez. 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.1064216>. Acesso em: 28 set, 2024.
- DALY, A.; BECKERS, A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. **Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America**, [S.L.], v. 49, n. 3, p. 347-355, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2020.04.002>. Acesso em: 28 set, 2024.
- GIRALDI, Erica; ALLEN, Jason W.; IOACHIMESCU, Adriana G.. Pituitary incidentalomas: best practices and looking ahead. **Endocrine Practice**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 60-68, jan. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2022.10.004>. Acesso em: 29 jan, 2025.
- CARNEIRO, Cristiene Costa; MENDES, Breno Barros; BASTOS, Lorena Gomes. ADENOMA HIPOFISÁRIO: correlação clínica, laboratorial e radiológica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 256-269, 2015. Universidade Vale do Rio Verde (UninCor). <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v13i1.1979>. Acesso em: 29 jan, 2025.
- IGLESIAS, Pedro; BERROCAL, Víctor Rodríguez; DÍEZ, Juan José. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. **Endocrine**, [S.L.], v. 61, n. 3, p. 407-421, 16 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1645-x>. Acesso em: 28 set, 2024.
- CHANSON, Philippe; MAITER, Dominique. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: the old and the new. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 33, n. 2, 101290, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem..> Acesso em: 28 set, 2024.
- LOPES, M. Beatriz S.. Pathology of prolactinomas: any predictive value?. **Pituitary**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 3-8, 22 out. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-019-00997-1>. Acesso em: 28 set, 2024.

TORREGROSA-QUESADA, M. E. *et al.* The silent variants of pituitary tumors: demographic, radiological and molecular characteristics. **Journal Of Endocrinological Investigation**, [S.L.], v. 44, n. 8, p. 1637-1648, 21 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-020-01468-2>. Acesso em: 28 set, 2024.

KLIMCHUK, A. V. *et al.* TSH-producing pituitary microadenoma: diagnostic problems in the debut of the disease. **Problems Of Endocrinology**, [S.L.], v. 68, n. 3, p. 44-49, 9 mar. 2022. Endocrinology Research Centre. <http://dx.doi.org/10.14341/probl12860>. Acesso em: 28 jan, 2025.

ASTAF'EVA, L. I. *et al.* Clinical and morphological characteristics, diagnostic criteria, and outcomes of surgical treatment of TSH-secreting pituitary adenomas. **Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko**, [S.L.], v. 80, n. 6, p. 24-35, 2016. Media Sphere Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.17116/neiro201680624-35>. Acesso em: 28 jan, 2025.

TRITOS, Nicholas A.; MILLER, Karen K.. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas. **Jama**, [S.L.], v. 329, n. 16, p. 1386-1398, 25 abr. 2023. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.5444>. Acesso em: 28 jan, 2025.

CAPATINA, Cristina *et al.* Medical treatment of functional pituitary adenomas, trials and tribulations. **Journal Of Neuro-Oncology**, [S.L.], v. 168, n. 2, p. 197-213, 18 maio 2024. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-024-04670-x>. Acesso em: 28 jan, 2025.

KARLEKAR, Manjiri *et al.* Gonadotropin-secreting and thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center experience. **Archives Of Endocrinology And Metabolism**, [S.L.], v. 68, 230072, 2024. Archives of Endocrinology and Metabolism. <http://dx.doi.org/10.20945/2359-4292-2023-0072>. Acesso em: 28 jan, 2025.

ILIE, Mirela Diana; RAVEROT, Gérald. Treatment Options for Gonadotroph Tumors: current state and perspectives. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 105, n. 10, e3507-e3518, 31 jul. 2020. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa497>. Acesso em: 29 jan, 2025.

CHANG, Mengqi *et al.* Genetic and Epigenetic Causes of Pituitary Adenomas. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 11, 596554, 26 jan. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.596554>. Acesso em: 29 jan, 2025.

NF, Lenders; AI, McCormack. Refractory Pit1 plurihormonal tumours and thyrotroph adenomas. **Pituitary**, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 182-186, abr. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-023-01312-9>. Acesso em: 29 jan, 2025.

BROWNLEE, Benjamin P. *et al.* Nonfunctioning Pituitary Lesions. **Otolaryngologic Clinics Of North America**, [S.L.], v. 55, n. 2, p. 343-350, abr. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2021.12.015>. Acesso em: 29 jan, 2025.

ASA, Sylvia L. *et al.* Multilineage Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNETs) Expressing PIT1 and SF1. **Endocrine Pathology**, [S.L.], v. 34, n. 3, p. 273-278, 2 jun. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-023-09777-x>. Acesso em: 29 jan, 2025.

CHILOIRO, Sabrina; MARINIS, Laura de. The immune microenvironment in somatotropinomas: from biology to personalized and target therapy. **Reviews In Endocrine And Metabolic Disorders**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 283-295, 20 jan. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-022-09782-1>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36658300/>. Acesso em: 29 jan, 2025.

METE, Ozgur; ASA, Sylvia L.. Structure, Function, and Morphology in the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors: the importance of routine analysis of pituitary transcription factors. **Endocrine Pathology**, [S.L.], v. 31, n. 4, p. 330-336, 19 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-020-09646-x>. Acesso em: 29 jan, 2025.

SUMAL, Amit K. S.; ZHANG, Dongyun; HEANEY, Anthony P.. Refractory corticotroph adenomas. **Pituitary**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 269-272, 14 mar. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-023-01308-5>. Acesso em: 29 jan, 2025.

CAI, Yunjia et al. Pathogenesis, clinical features and treatment of plurihormonal pituitary adenoma. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, n. 1323883, 2024. DOI: 10.3389/fnins.2023.1323883. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2023.1323883/full>. Acesso em: 05 mar, 2025.

KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B. K.; TURIM, Christie G. Reappraisal of Plurihormonal Pituitary Adenomas/PitNETs. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 48, n. 12, p. 1600-1616, dez. 2024. DOI: 10.1097/PAS.0000000000002306. Disponível em: https://journals.lww.com/ajsp/abstract/2024/12000/reassessment_of_plurihormonal_pituitary.13.aspx. Acesso em: 05 mar, 2025.