

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Renata Elisabeth Rothen

**Hipopituitarismo por Adenomas
Hipofisários: Intervenção Nutricional
em Pacientes com Síndrome
Metabólica**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2015**

Renata Elisabeth Rothen

Hipopituitarismo por Adenomas Hipofisários: Intervenção Nutricional em Pacientes com Síndrome Metabólica

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Patologia da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre como
requisito para obtenção do grau de Mestre

Orientadora: Prof^a Dr^a Júlia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima
Co-orientadora: Prof^a Dr^a Fernanda Michielin Busnello

**Porto Alegre
2015**

Catálogo na Publicação

Rothen, Renata Elisabeth

Hipopituitarismo por Adenoma Hipofisário: Intervenção Nutricional em pacientes com Síndrome Metabólica / Renata Elisabeth Rothen. -- 2015.

134 f. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2015.

Orientador(a): Profa. Dra. Júlia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima ; coorientador(a): Profa. Dra. Fernanda Michielin Busnello.

1. Hipopituitarismo. 2. Adenoma Hipofisário. 3. Síndrome metabólica. 4. Intervenção Nutricional. I. Título.

Agradecimentos

A Deus pela minha vida, saúde e persistência.

Aos meus queridos pais, Ivan e Angela, meu porto seguro, pelo amor incondicional, paciência, compreensão e estímulo para alcançar e realizar meus sonhos.

Às minhas irmãs, Roberta e Raquel, pela amizade, amor e confiança.

Ao Douglas, meu noivo, pelo amor, apoio e incentivo em todos os momentos da trajetória.

Aos meus amigos da vida inteira, pelo amor e compreensão.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Júlia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima, pelo incentivo, apoio, disponibilidade, ensinamentos e orientações incansáveis.

À minha co-orientadora, Prof^a Dr^a Fernanda Michielin Busnello, pelo esteio e carinho.

Às minhas colegas e amigas, Bárbara Ongaratti, Bruna Breyer de Freitas, Camila Batista, Geraldine Trott, Graziela Rissetti e Taiana Haag, pelo carinho, apoio e companheirismo. Em especial, à Débora Zeni e à Camila Dallazen, pela dedicação, ensinamentos, carinho e compreensão.

Ao Centro de Neuroendocrinologia da Santa Casa de Porto Alegre/UFCSPA, pela oportunidade de engrandecer meus conhecimentos, no ambulatório, nas reuniões, disciplinas e eventos.

Aos pacientes que possibilitaram a realização deste trabalho.

Aos profissionais da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, pela competência e excelência no ensino da pós-graduação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-CAPES, pela concessão da bolsa de estudos.

Sumário

1 . I n t r o d u ç ã o.....	1
1.1 Hipopituitarismo.....	1
1.1.1 Definição.....	1
1.1.2 Epidemiologia.....	2
1.1.3 Causas.....	3
1.1.4 Manifestações clínicas.....	11
1.1.5 Tratamento.....	14
1.2 Adenomas Hipofisários.....	18
1.2.1 Definição.....	18
1.2.2 Epidemiologia.....	19
1.2.3 Classificação.....	20
1.2.4 Manifestações.....	26
1.2.5 Tratamento.....	27
1.3 Síndrome Metabólica.....	30
1.3.1 Definição.....	30
1.3.2 Epidemiologia.....	33
1.3.3 Tratamento.....	35
1.3.3.1 Prevenção primária.....	35
1.3.3.2 Não medicamentoso.....	36
1.3.3.3 Medicamentoso.....	37
1.4 Avaliação Nutricional.....	40
1.4.1 Avaliação antropométrica.....	40
1.4.2 Avaliação bioquímica.....	48
1.4.3 Avaliação do consumo alimentar.....	52
1.5. Terapia nutricional.....	61
1.6. Referências bibliográficas.....	65
2 . O b j e t i v o s.....	76
3 . A r t i g o c i e n t í f i c o r e d i g i d o e m i n g l ê s.....	78
4 . C o n s i d e r a ç õ e s f i n a i s.....	101
5 . A n e x o s.....	102

L i s t a d e a b r e v i a t u r a s u t i l i z a d a s

ACE- *A m e r i c a n C o l l e g e o f E n d o c r i n o l o g y*

ACTH- hormônio corticotrófico

ADA- *A m e r i c a n D i a b e t e s A s s o c i a t i o n*

ADH- hormônio antidiurético

AGMI- ácidos graxos monoinsaturados

AGPI- ácidos graxos poli-insaturados

AGS- ácidos graxos saturados

AT1R- receptor da angiotensina II tipo 1

AVC- acidente vascular cerebral

CC- circunferência da cintura

cm- centímetro

CRH- hormônio liberador do ACTH

DASH- *D i e t a r y A p p r o a c h e s t o S t o p H y p e r t e n s i o n*

DAX1- *d o s a g e - s e n s i t i v e s e x r e v e r s a l , a d r e n a l h*
r e g i o n o n t h e X c h r o m o s o m e , g e n e 1

DCNT- doenças crônicas não-transmissíveis

DGH- deficiência do hormônio do crescimento

DM- *d i a b e t e s m e l l i t u s*

DM2- *d i a b e t e s t i p o 2 m e l l i t u s*

DNA- ácido desoxirribonucleico

DVC- doença cardiovascular

EGIR- *E u r o p e a n G r o u p f o r t h e S t u d y o f I n s u l i n*

FSH- hormônio folículo estimulante

FSH β - subunidade β do hormônio folículo estimulante

g- gramas

g/dia- gramas por dia

g/kg- gramas por quilograma

g/24h- gramas em 24 horas

GH- hormônio do crescimento

GH-1- hormônio do crescimento 1

GHRH- hormônio liberador do hormônio do crescimento

GnRH- hormônio liberador de gonadodrofinas

GPR54- receptor acoplado 54 da proteína G

HAS- hipertensão arterial sistêmica

HDL- lipoproteínas de alta densidade

HESX1- *h o m e o b o x e x p r e s s e d i n E S c e l l s 1*

HMG-CoA- β -hidroxi- β -metil coenzima A

IDF- *I n t e r n a t i o n a l D i a b e t e s F e d e r a t i o n*

IECA- inibidor da enzima conversora da angiotensina

IGF-1- fator de crescimento semelhante à insulina 1

IMC- índice de massa corporal

JIS- *J o i n t I n t e r i m S t a t e m e n t*

kcal- quilocaloria

kcal/kg- quilocaloria por quilograma

kg- quilograma

kg/m²- quilograma por metro quadrado

LDL- lipoproteínas de baixa densidade

LH- hormônio luteinizante

LHX3- *L I M h o m e o b o x p r o t e i n L H X 3*

LH β - subunidade β do hormônio luteinizante

m- metro

mg- miligrama

mg/dL- miligrama por decilitro

mg/dia- miligrama por dia

mL- mililitro

mmHg- milímetro de mercúrio

NCEP- *N a t i o n a l C h o l e s t e r o l E d u c a t i o n P r o g r a m*

NCEP-ATP III- *N a t i o n a l C h o l e s t e r o l E d u c a t i o n P r o g r a m
P a n e l*

NHANES-III- *N a t i o n a l H e a l t h a n d N u t r i t i o n E x a m i n a t i o n*

NR0B1- subfamília do receptor nuclear 0, grupo B, membro 1

OMS- Organização Mundial da Saúde

PITX2- *p a i r e d - l i k e h o m e o d o m a i n t r a n s c r i p t i o n f a c t o r*

POMC- *p r o o p i o m e l a n o c o r t i n*

POU1F1- *P O U d o m a i n , c l a s s 1 , t r a n s c r i p t i o n f a c t o r*

PRL- prolactina

PROP1- *h o m e o b o x p r o t e i n p r o p h e t o f P i t - 1 (p i t u i t a r y
f a c t o r)*

QFA- questionário de frequência alimentar

R24h- recordatório de 24 horas

RCQ- relação cintura/quadril

RM- ressonância magnética

SM- síndrome metabólica

SNC- sistema nervoso central

TBX19- *T - b o x t r a n s c r i p t i o n f a c t o r 1 9*

TC- tomografia computadorizada

TSH- hormônio tireotrófico

TSH β - subunidade β do hormônio tireotrófico

TTOG- teste de tolerância oral à glicose

VET- valor energético total

VLDL- lipoproteínas de muito baixa densidade

R e s u m o d a D i s s e r t a ç ã o

I n t r o d u ç ã o A deficiência na produção dos hormônios hipofisários, hipopituitarismo, pode ocasionar aumento da gordura visceral, dislipidemia e diminuição da massa muscular. A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo, altamente prevalente no hipopituitarismo.

O b j e t i v o s Avaliar pacientes apresentando simultaneamente hipopituitarismo, adenoma hipofisário e SM sob o ponto de vista clínico, laboratorial e nutricional.

M a t e r i a l e M é t o d o s Estudo transversal, com 36 pacientes sob acompanhamento ambulatorial, idades entre 20 e 75 anos, diagnóstico de SM e hipopituitarismo, na presença ou após tratamento de adenoma hipofisário.

R e s u l t a d o s Foram avaliados 19 mulheres e 17 homens, de 29 a 73 anos (média $56,94 \pm 9,55$), sendo que 21 apresentaram adenoma clinicamente não-funcionante; nove, prolactinoma; quatro, somatotropinoma e dois, adrenocorticotropinoma. Em relação ao hipopituitarismo, 28 apresentaram panhipopituitarismo e 8 deficiência hormonal isolada. Na avaliação antropométrica, o IMC foi de $32,9 \pm 5,89 \text{ kg/m}^2$, sendo 66,6% obesos e 33,3% com sobrepeso. A circunferência da cintura foi elevada em 17,6% dos pacientes; muito elevada e elevada em respectivamente 82,3% e 10,5% dos homens e muito elevada em 84,4% nas mulheres. O consumo calórico e de fibras estavam abaixo do recomendado. Por outro lado, a ingestão de carboidratos e lipídeos estava adequada e de proteínas, acima do indicado. Os níveis de colesterol total, triglicerídeos e glicose no sangue estavam elevados.

C o n c l u s ã o Neste estudo, a avaliação nutricional dos pacientes com hipopituitarismo e SM verificou um predomínio de obesidade grau I e de

circunferência da cintura muito aumentada. Quanto ao consumo alimentar, a ingestão de calorias totais e de fibras estava abaixo do recomendado, diferentemente dos carboidratos e lipídeos que se apresentava adequada e de proteínas que acima do indicado.

1 . I n t r o d u ç ã o

11 . H i p o p i t u i t a r i s m o

11 . 1 D e f i n i ç ã o

A hipófise, também chamada de pituitária é uma glândula situada no interior da sela túrcica. Ela é formada por vários tipos celulares, cujos produtos de secreção estimulam outras glândulas endócrinas periféricas a sintetizar e secretar hormônios. A hipófise é composta por duas partes distintas: a neuro-hipofise, ou hipófise posterior, e a adeno-hipófise, ou hipófise anterior. A neuro-hipófise produz o hormônio antidiurético (ADH) e a ocitocina. A adeno-hipófise corresponde a 80% da glândula e secreta seis hormônios: hormônio do crescimento (GH), hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio tireotrófico (TSH), hormônio corticotrófico (ACTH) e a prolactina (PRL). A deficiência parcial ou completa da síntese ou secreção de um ou mais hormônios hipofisários é denominada hipopituitarismo. O panhipopituitarismo caracteriza-se pela deficiência na síntese ou secreção de dois ou mais hormônios hipotalâmicos ou hipofisários (Kacsoh, 2000; Portes e cols., 2006; Nunes e cols., 2013).

1 . 1 . 2 E p i d e m i o l o g i a

A prevalência do hipopituitarismo na população é estimada em 300-455 casos por milhão de habitantes e a incidência em 12-42 novos casos por milhão de habitantes por ano (Regal e cols., 2001).

A deficiência do hormônio do crescimento (DGH), ou deficiência somatotrófica, é a deficiência adeno-hipofisária com maior prevalência em pacientes portadores de lesões hipotálamo-hipofisárias, tanto em adultos quanto em crianças. A DGH está presente em pacientes com panhipopituitarismo, e está associada a uma diminuição da qualidade e expectativa de vida. Nos pacientes que apresentam deficiência hipofisária isolada, a DGH é confirmada em 45% dos casos. Já nos pacientes que apresentam múltiplas deficiências, a DGH está confirmada em 100% deles, sendo a prevalência da DGH estimada em 200 casos por milhão (Abucham e cols., 2013; Conceição, 2013).

A deficiência gonadotrófica, ou hipogonadismo hipogonadotrófico, é considerada muito rara na população em geral, mas muito prevalente em pacientes com lesões hipotálamo-hipofisárias ela é a segunda em prevalência, ficando atrás apenas da DGH. Ela pode ocorrer isoladamente ou associada a outras deficiências de hormônios hipofisários (Abboud, 1995).

A deficiência tireotrófica, na forma isolada, é considerada muito rara, sendo sua prevalência estimada em 50 casos por milhão de habitantes. Ela é mais freqüente quando associada a outras deficiências adeno-hipofisárias (Ascoli e Cavagnini, 2006; Abucham e cols., 2013). A deficiência da prolactina é rara, ela ocorre quando a hipófise anterior é completamente destruída ou em

pacientes com deficiência congênita de prolactina (Nunes e cols., 2013). A deficiência do ACTH raramente apresenta-se na forma isolada, estando frequentemente associada a outras deficiências adeno-hipofisárias. Ela é a com menor prevalência, mas com maior risco de mortalidade (Abucham e cols., 2013).

1 . 1 . 3 C a u s a s

O hipopituitarismo pode-se dar por alteração primária da hipófise ou secundário à deficiência dos fatores hipotalâmicos estimulatórios ou inibitórios (Nunes e cols., 2013). A sua etiologia envolve causas adquiridas ou hereditárias. Dentre as adquiridas, estão as traumáticas, as neoplásicas, as vasculares, as infecciosas, as infiltrativas, as inflamatórias, as funcionais e as idiopáticas. Por outro lado, dentre as hereditárias estão as causas congênitas (Toogood e Stewart, 2008; Romero e cols., 2009) (Quadros 1 e 2).

Quadro 1- Etiologia do hipopituitarismo: causas adquiridas.

Causas	Exemplos
Traumática	cirurgia, radioterapia
Tumoral	adenoma hipofisário, meningioma, tumores hipotalâmicos (germinoma, ependimoma, glioma, gangliocitoma, craniofaringioma, etc.), metástases hipofisárias ou hipotalâmicas, neoplasias hematológicas (leucemia, linfoma)
Infecciosa	tuberculose, infecção por <i>Pneumocystis carinii</i> , toxoplasmose, infecções virais (ex. citomegalovirus) ou fúngicas (ex. histoplasmose, aspergilose), abscesso hipofisário, neurocisticercose, sífilis, meningite aguda (viral ou bacteriana)
Infiltrativa ou Inflamatória	sarcoidose, histiocitose X, granulomatose de Wegener, doença de Takayasu, hemocromatose
Vascular	necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan), apoplexia hipofisária, <i>diabetes hipofisário</i> , hipertensão arterial, aneurismas, anemia falciforme, síndrome do anticorpo antifosfolípido (síndrome de Hughes)
Funcional	nutricional (restrição calórica, desnutrição, anorexia nervosa), atividade física excessiva, doenças críticas (doenças agudas, síndrome da imunodeficiência adquirida, insuficiência crônica renal ou hepática), distúrbios endócrinos (hipotireoidismo, hiperprolactinemia), uso de substâncias (esteroides anabolizantes, excesso de glicocorticoides, estrogenioterapia, agonistas de GnRH (hormônio liberador das gonadotrofinas), dopamina, análogos da somatostatina, excesso de hormônios tireoidianos)
Outras patologias do SNC	cisto da bolsa de Rathke; cisto dermoide, epidermoide ou aracnóide; sela vazia, hamartoma hipotalâmico
Miscelânea	picada de serpente, terapia com alfa interferon, linfomatose intravascular, edema cerebral, quimioterapia, choque elétrico, uso de cocaína

SNC: sistema nervoso central

(Adaptado de Toogood e Stewart, 2008).

Quadro 2- Etiologia do hipopituitarismo: causas hereditárias.

Causas	Exemplos
Genética	síndrome de Kallmann, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Lawrence-Moon-Bardet-Biedl
Estrutural	aplasia hipofisária, hipoplasia hipofisária, massas no SNC, encefalocele
Defeito no receptor	receptor do GHRH, CRH, GnRH, TSH, leptina, GPR54
Defeitos em fatores de transcrição	PITX2, PROP1, Pit-1 (POU1F1), HESX1, LHX3, NR0BI (DAX1), TBX19
Mutação hormonal	GH-1, GH bioinativo, FSH β , LH β , POMC, defeito no processamento do POMC, TSH β , kisspeptina, leptina

SNC: sistema nervoso central; GHRH: hormônio liberador do hormônio do crescimento; CRH: hormônio liberador de corticotrofinas; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas; GPR54: receptor acoplado 54 da proteína G; PITX2: *paired-like homeodomain transcrip*; PROP1: *homeobox protein prophet of Pit-1*; POU1F1: *pituitary-specific POU domain, class 1*; HESX1: *homeobox 1*; LHX3: *lim homeobox 3*; NR0BI: subfamília HX receptor nuclear 0, grupo B, membro 1; DAX1: *dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia*; TBX19: *tebb1x transcrip*; GH-1: hormônio de crescimento 19; FSH β : subunidade β do hormônio foliculo estimulante; LH β : subunidade β do hormônio luteinizante; POMC: *proopiomelanocortin*; TSH β : subunidade β do hormônio tireotrófico

(Adaptado de Dattani, 2004; Kelberman e Dattani, 2007; Toogood e Stewart, 2008)

No estudo de Bates e colaboradores (1996), as causas de hipopituitarismo verificadas em 172 pacientes foram as seguintes: 76% de tumores hipofisários ou consequência do seu tratamento (cirurgia e/ou radioterapia), 13% de tumores extra-hipofisários (craniofaringioma, cordoma, glioma, meningioma), 8% de hipopituitarismo idiopático, 1% de doenças inflamatórias e infiltrativas, e 0,5% de síndrome de Sheehan (Bates e cols., 1996).

Os tumores hipofisários são os principais tumores da região selar e representam 10 a 15% dos tumores intracranianos operados. Eles são encontrados em 20-25% das hipófises obtidas de autópsias (Leães e cols.,

2013). A compressão ou destruição do parênquima hipofisário ou da haste pelo tumor pode resultar em deficiência da produção hormonal. A deficiência hormonal também pode ser consequência do tratamento ablativo do tumor por meio de cirurgia ou radioterapia (Nunes e cols., 2013). A extensão da cirurgia influencia o desenvolvimento do hipopituitarismo. No estudo de Toogood e Stewart (2008), os autores observaram que os indivíduos desenvolveram hipopituitarismo conforme a magnitude da cirurgia. Quando submetidos à hipofisectomia, 88% desenvolveram hipopituitarismo; à hemifisectomia, 33%, e à adenomectomia seletiva, 14% (Toogood e Stewart, 2008; Nunes e cols., 2013).

Dos tumores supresselares, o craniofaringioma é aquele mais frequentemente associado ao hipopituitarismo. Outras doenças que ocorrem na região supresselar e que podem causar o hipopituitarismo incluem lesões císticas, germinomas, hamartomas, meningiomas e aneurismas. Os cordomas, os gliomas ópticos e os tumores epidermóides podem também se apresentar como massas supresselares (Rennert e Doerfler, 2007; Toogood e Stewart, 2008; Nunes e cols., 2013).

A sela vazia primária resulta da incompetência congênita do diafragma selar, sendo acompanhada de graus variados de deficiência hipofisária, que vão desde o panhipopituitarismo até a deficiência isolada de GH (Melmed e Kleinberg, 2010; Nunes e cols., 2013). A sela vazia secundária surge após lesão do diafragma selar, infarto de adenoma hipofisário, necrose hipofisária pós-parto, cirurgia ou radioterapia. Apesar da sela vazia poder ser um achado incidental, tende a haver hipopituitarismo se 90% do tecido hipofisário estiver comprimido ou atrofiado (Melmed e Kleinberg, 2010).

A apoplexia hipofisária é uma emergência endócrina, um distúrbio grave e potencialmente fatal, pois pode causar colapso cardiovascular, alterações da consciência, rigidez de nuca e hipoglicemia. A insuficiência suprarrenal aguda é uma ocorrência comum devido à perda do ACTH. A apoplexia hipofisária manifesta-se com cefaleia grave, paralisia ocular ou defeito do campo visual. Ela pode ser resultante da destruição súbita do tecido hipofisário, devido a infarto hemorrágico da glândula, após trauma craniano ou fratura da base do crânio (Melmed e Kleinberg, 2010). Habitualmente, ela está associada à presença de tumores hipofisários e ao seu tratamento (pós-radioterapia ou uso de medicamento, como agonista dopaminérgico ou análogo da somatostatina). Ela também pode ocorrer espontaneamente em uma glândula normal, em síndromes de hipertensão intracraniana ou como complicação da anticoagulação sistêmica (Nunes e cols., 2013).

A necrose hipofisária pós-parto, denominada síndrome de Sheehan, resulta de grande perda sanguínea durante o parto ou período gestacional. Durante a gestação, a hipófise aumenta de tamanho em resposta ao estímulo estrogênico. Assim, ela apresenta maiores necessidades metabólicas e torna-se mais sensível à hipoxemia e mais suscetível à vasoconstrição (Nunes e cols., 2013). Devido ao sangramento, há vasoespasma dos vasos adeno-hipofisários e necrose hipofisária parcial ou mesmo completa. Os sintomas mais relevantes são a incapacidade de amamentar e a amenorreia pós-parto. Atualmente, a síndrome de Sheehan é menos comumente encontrada devido aos avanços nos cuidados pré-natais e obstétricos (Melmed e Kleinberg, 2010).

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica com acometimento e manifestações linfáticas, oculares, pulmonares,

gastrointestinais e cerebrais. Os pacientes podem apresentar graus variados de insuficiência hipofisária anterior, com ou sem *d i a b e t e s*. Eles podem *d u s* também manifestar paralisia dos pares cranianos, hidrocefalia, distúrbio cerebelar, massa selar, entre outros (Nunes e cols., 2013).

As doenças infecciosas podem acometer a região hipotálamo-hipofisária e gerar inflamação, necrose, hemorragia e fibrose. Fazem parte das doenças infecciosas da hipófise os abscessos hipofisários agudos e a aracnoidite perisselar, encontrados em infecções após cirurgia transesfenoidal. Os abscessos podem surgir no interior de um adenoma hipofisário pré-existente, muitas vezes sendo difícil de diferenciar o abscesso do adenoma, pois os pacientes podem não apresentar febre ou sintomas de meningite (Nunes e cols., 2013). Pacientes imunossuprimidos podem desenvolver infecções hipofisárias, como citomegaloviruse, toxoplasmose, aspergilose e histoplasmose. São raros os relatos de hipopituitarismo em pacientes com neurocisticercose, sífilis, tuberculoma intrasselar ou infecções fúngicas. Infecções virais comuns, incluindo influenza, sarampo, caxumba e herpes, raramente estão associadas a hipopituitarismo (Melmed e Kleinberg, 2010; Nunes e cols., 2013).

A hipofisite linfocítica, distúrbio inflamatório autoimune que ocorre durante ou logo após o parto, caracteriza-se por infiltração difusa de linfócitos e plasmócitos. Ela pode ocorrer de forma isolada ou estar associada a outras endocrinopatias. Os principais sintomas são relacionados ao efeito de massa: cefaleia e distúrbio visual, comprometimento total ou parcial da função adeno-hipofisária, hiperprolactinemia, deficiência de ACTH e acometimento de outras glândulas endócrinas (Melmed e Kleinberg, 2010; Nunes e cols., 2013).

O hipopituitarismo funcional pode acometer os indivíduos quando há acentuada restrição calórica, anorexia nervosa, perda ponderal por outras doenças ou exercício físico vigoroso por longo período, atenuando a secreção e/ou ação do GH e causando hipogonadismo hipogonadotrófico em ambos os sexos. Algumas doenças críticas graves ou crônicas debilitantes como, por exemplo, a cirrose, a síndrome da imunodeficiência adquirida e a insuficiência renal podem comprometer o eixo GH - IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina 1), assim como os eixos suprarrenal e gonadal. O tratamento com esteroides anabolizantes e a terapia com glicocorticoides suprimem os eixos reprodutivo e suprarrenal. O uso de substâncias como estrogênios e análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) suprime a secreção de gonadotrofinas (Melmed e Kleinberg, 2010; Nunes e cols., 2013).

Existem causas raras do hipopituitarismo como picada de serpente, terapia com alfa interferon, linfomatose intravascular, edema cerebral e uso de cocaína. O uso de cocaína, pelo seu efeito sobre a vasculatura, pode provocar hipopituitarismo, com ou sem *d i a b e t e s*. ~~Não sendo possível~~ Não sendo possível identificar a causa do hipopituitarismo, esses casos são denominados de hipopituitarismo idiopático (Nunes e cols., 2013).

As malformações congênitas, representadas pelos aneurismas parasselares e pela encefalocele, podem comprometer a anatomia da sela túrcica ou do sistema porta-hipofisário, impedindo a passagem dos hormônios hipotalâmicos hipofisotróficos. Elas podem causar efeito de massa e alargamento da sela túrcica (Glezer e cols., 2008; Nunes e cols., 2013). As anomalias estruturais congênitas da hipófise são raras e manifestam-se por aplasia, por hipoplasia parcial ou por tecidos hipofisários ectópicos

rudimentares. Essas alterações podem ser acompanhadas de outras anormalidades, como anencefalia, encefalocele basal e hipoplasia do nervo óptico. Quando as crianças sobrevivem, a reposição hormonal é necessária por toda a vida (Regale cols., 2001; Nunes e cols., 2013).

O hipopituitarismo devido a distúrbios hereditários é causado por mutações de genes de fatores de transcrição, os quais determinam o desenvolvimento da hipófise anterior. Estas mutações podem levar à deficiência isolada ou combinada dos hormônios hipofisários. Elas ocorrem com frequência de um por 3 a 4 mil nascidos vivos (Nunes e cols., 2013). Os pacientes com diagnóstico de hipopituitarismo idiopático podem ser portadores dessas mutações. Alguns genes mutantes tornaram-se conhecidos por expressarem o hipopituitarismo hereditário. O *POU1F1* (*Pituitary Organizing Domain 1, Transcription Factor*), localizado no cromossomo 13 (3p11), codifica uma proteína que ativa a transcrição dos genes *GH*, *PRL* e *TSH* do gene do receptor de *GHRH* (Hormônio Liberador do Hormônio do Crescimento). O *PROP-1* (*Homeobox Protein Prophet of Pit-1 (Pit-1 Factor)*), localizado no cromossomo 5 (5q35), codifica em humanos uma proteína que é expressa nas células secretoras de GH, PRL e TSH. O *HESX1* (*Homeobox Expresser 1*), localizado no cromossomo 3 (3p21.2), codifica uma proteína que compete com a PROP-1 na ligação com o DNA. Este gene regula os estágios iniciais do desenvolvimento hipofisário. O *LHX3* (*LIM Homeobox Protein*), localizado no cromossomo 9 (9q34.3), tem sua expressão detectada do início da formação da hipófise até a hipófise adulta. As mutações *missense* e deleções do *LHX3* estão associadas ao

panhipopituitarismo, exceto pela reserva de ACTH que está intacta (Melmed e Kleinberg, 2010; Nunes e cols., 2013).

Existem diferentes causas congênitas de hipopituitarismo. A síndrome de Lawrence-Moon-Bardet-Biedl constitui-se em distúrbio autossômico recessivo, caracterizado por hipogonadismo hipogonadotrófico, déficit intelectual, obesidade, retinite pigmentosa e hexadactilia (Nunes e cols., 2013). A síndrome de Prader-Willi é um distúrbio genético caracterizado por hiperfagia acentuada, obesidade, déficit intelectual, hipotonia muscular, hipogonadismo e *d i a b e t e s*. ~~As alterações~~ *As alterações* genéticas atribuídas à deleção ou à translocação do cromossomo 15 podem levar à disfunção de vários centros hipotalâmicos (Melmed e Kleinberg, 2010; Nunes e cols., 2013). A síndrome de Kallmann consiste no defeito da síntese de GnRH, com agenesia ou hipoplasia do nervo olfatório e anosmia. Ela é o tipo mais comum de hipogonadismo hipogonadotrófico. Sua incidência é estimada em 1:10 mil homens e 1:50 mil mulheres. A herança da síndrome pode ser ligada ao cromossomo X, autossômica dominante ou autossômica recessiva. O hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático resulta da secreção insuficiente do GnRH, sendo que mutações do gene do receptor do GnRH têm sido identificadas nestes casos (Melmed e Kleinberg, 2010; Nunes e cols., 2013).

1 1 . 4 M a n i f e s t a ç õ e s c l í n i c a s

As manifestações do hipopituitarismo dependem da etiologia, do tipo e da gravidade da insuficiência hormonal. A reserva funcional da hipófise é

grande e as manifestações clínicas do hipopituitarismo são evidentes apenas quando ocorre o comprometimento de pelo menos 75% do parênquima. Geralmente, a deficiência da secreção dos hormônios hipofisários manifesta-se clinicamente na seguinte ordem: gonadotrofinas, hormônio do crescimento, tireotrofina, seguida de corticotrofina e prolactina (Nunes e cols., 2013). Os pacientes com lesões hipotálamo-hipofisárias podem apresentar sintomas compressivos, alterações de campo visual, paralisias de nervos periféricos ou sintomas relativos à deficiência hormonal, com quadro clínico variável, dependendo do grau de comprometimento da glândula e fase do ciclo de vida (Bates e cols., 1996; Nunes e cols., 2013) (Quadro 3).

Quadro 3- Manifestações clínicas do hipopituitarismo.

D e f i c i ê n c i a h o r m o n a l	M a n i f e s t a ç õ e s
GH	criança: atraso na velocidade de crescimento, baixa estatura, micropênis, implantação anômala de dentes, hipoglicemia adulto: depressão, fadiga, distúrbio do sono, diminuição da massa e força muscular, osteoporose, dislipidemia
ACTH	fraqueza, astenia, perda ponderal, hipotensão postural, hipoglicemia, mialgias, diarreia, náuseas e vômitos
TSH	fraqueza, astenia, constipação intestinal, ganho ponderal, intolerância ao frio, perda de cabelo, pele seca, depressão
Gonadotrofinas - LH e FSH	mulheres: amenorreia, infertilidade, diminuição da libido, osteoporose homens: diminuição da libido, hipotrofia testicular, infertilidade, diminuição da massa muscular e óssea

GH: hormônio do crescimento; ACTH: hormônio corticotrófico; TSH: hormônio tireotrófico; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo estimulante

(Adaptada de Van Aken e Lamberts, 2005).

A síndrome da deficiência do hormônio do crescimento na fase adulta apresenta manifestações clínicas como distúrbios do sono, fadiga, intolerância ao exercício, alterações psicológicas e sociais, como ansiedade, humor depressivo, labilidade emocional e isolamento social. Há modificação da composição corporal, aumento da massa gorda (principalmente visceral) e diminuição da massa magra, elevando o risco de doença cardiovascular. Esta diminuição da massa magra é decorrente da redução de massa óssea, diminuição da água corporal total e hipotrofia muscular. O perfil lipídico está alterado: o colesterol total, o LDL colesterol (colesterol da lipoproteína de baixa densidade) e os triglicerídeos estão aumentados e o HDL colesterol (colesterol lipoproteína de alta densidade), diminuído. Há redução na formação e reabsorção óssea, que leva à osteoporose com elevado risco de fraturas (Abucham e cols., 2013). Na infância, a DGH é caracterizada por diminuição da velocidade de crescimento, baixa estatura, implantação anômala dos dentes, micropênis, hipoglicemia, lipodistrofia abdominal e hipotrofia muscular (Nunes e cols., 2013).

A deficiência de gonadotrofinas, ou hipogonadismo hipogonadotrófico, ocorre precocemente no curso do hipopituitarismo. O aparecimento anterior à puberdade é caracterizado pelo não surgimento de caracteres sexuais secundários. Na mulher, após a puberdade, há amenorreia, atrofia mamária, redução da libido, involução dos caracteres sexuais secundários, fenômenos vasomotores (fogachos), alteração do sono e do perfil lipídico, além de redução da massa muscular e da densidade óssea. No homem, o hipogonadismo hipogonadotrófico, causa redução da libido, impotência, infertilidade, redução de massa muscular, astenia, alteração do perfil lipídico e do sono, além de

fenômenos vasomotores (fogachos) e alterações do comportamento (Patterson e Udoff, 1999; Topaloglu e Kotan, 2010; Abucham e cols., 2013).

Na deficiência tireotrófica ou hipotireoidismo central as manifestações são pouco específicas. Já na forma mais acentuada, os sinais e sintomas são semelhantes aos do hipotireoidismo primário e consistem de sonolência, fadiga, ganho de peso, edema facial, intolerância ao frio, pele seca e descamativa, baixa disposição física e obstipação intestinal (Abucham e cols., 2013).

Na deficiência do ACTH, ou insuficiência adrenocorticotrófica, os pacientes podem ser pouco sintomáticos e passarem despercebidos pelos exames clínicos de rotina. Em exames físicos mais cuidadosos, podem ser observadas manifestações decorrentes da insuficiência adrenal, como diminuição dos pelos (axilares e pubianos), palidez cutânea e de mucosas, fraqueza, anorexia, náuseas, vômitos, perda de peso, astenia, hipoglicemia e hipotensão postural. Nas situações de estresse, estes pacientes podem apresentar descompensação grave, podendo evoluir para o choque e óbito (Abucham e cols., 2013; Nunes e cols., 2013).

A deficiência de prolactina, quando presente, está associada à deficiência de outros hormônios o seu principal sinal clínico é a incapacidade para a lactação (Nunes e cols., 2013).

1 . 1 . 5 T r a t a m e n t o

O tratamento do hipopituitarismo é realizado conforme as deficiências hormonais apresentadas, seja pela reposição do hormônio hipofisário deficiente

(GH), ou do hormônio da glândula alvo (tiroxina, esteroides sexuais, corticosteroides) (Quadro 4).

Quadro 4- Terapia de reposição hormonal do hipopituitarismo.

D e f i c i ê n c i a h o r m o n a l	T r a t a m e n t o
ACTH	hidrocortisona acetato de cortisona prednisona
TSH	levotiroxina sódica
GH	GH recombinante humano
FSH/LH (em mulheres)	estradiol estrogênios conjugados estradiol transdérmico estradiol em gel medroxiprogesterona noretisterona progestogênio natural
FSH/LH (em homens)	ésteres de testosterona cipionato de testosterona undecanoato de testosterona testosterona em gel testosterona bucal adesivos de testosterona

GH: hormônio do crescimento; ACTH: hormônio corticotrófico; TSH: hormônio tireotrófico; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo estimulante

(Adaptado de Nunes e cols., 2013).

Na DGH, a reposição hormonal com GH é proposta para adultos com a síndrome de DGH. Não existe um consenso sobre o uso da reposição do GH em todos os pacientes, mas os que teriam maior benefício seriam os casos com deficiência mais severa. O custo da terapia hormonal com GH é extremamente elevado em todo o mundo. Recomenda-se o início do tratamento

com doses baixas e o aumento gradual baseado na resposta clínica e na bioquímica. Quando atingida a dose de manutenção do GH, o acompanhamento pode ser feito a cada 6-12 meses (Abucham e cols., 2013; Nunes e cols., 2013).

Na deficiência gonadotrófica em mulheres, o tratamento tem como objetivo a indução da puberdade e da menarca, a restauração dos ciclos menstruais, a fertilidade e o impedimento da perda óssea. A reposição hormonal pode ser realizada através do uso combinado de estrgênio e progestogênio, ou isoladamente com estradiol. Nos homens, a reposição androgênica pode ser feita por intermédio da aplicação intramuscular de éster de testosterona ou testosterona em forma de gel ou adesivo (Nunes e cols., 2013).

Na deficiência tireotrófica, o hipotireoidismo central é tratado com doses diárias de levotiroxina oral, em jejum. A dosagem da medicação deve ser ajustada conforme exames clínicos e laboratoriais. A dose excessiva pode levar a sintomas como sudorese, taquicardia, insônia, irritabilidade, intolerância ao calor e insuficiência adrenal, além de favorecer o desenvolvimento de osteoporose. A dose insuficiente pode elevar o risco cardiovascular (Melmed e Kleinberg, 2010; Abucham e cols., 2013).

Na insuficiência adrenocorticotrófica, a reposição com glicocorticoide é indicada e indispensável em situações de estresse. Em pacientes assintomáticos com baixa reserva de glicocorticoides não é necessária a reposição hormonal no dia-a-dia, sendo a reposição indicada em somente situações de estresse (Abucham e cols., 2013). Nos pacientes sintomáticos, a reposição hormonal diária é necessária e deve ser instituída. A dose de

manutenção baseia-se em doses fisiológicas, que estão em torno de 20mg/dia de hidrocortisona ou de corticosteróides equivalentes (Melmed e Kleinberg, 2010). Os pacientes portadores de deficiência adrenocorticotrófica podem sofrer intercorrências, como hemorragia, vômitos, diarreia, infecções, convulsão com rebaixamento de consciência. Por esse motivo, os familiares precisam receber orientação para reconhecer a crise e buscar atendimento médico de modo a ser aumentada a dose da medicação (Abucham e cols., 2013).

1.2. Adenoma Hipofisário

12.1 Definição

Os adenomas hipofisários são lesões neoplásicas, benignas, de crescimento lento, localizados dentro da sela túrcica. Mesmo sendo benignos, pode haver rápida proliferação celular e variados graus de invasão óssea, vascular e da meníngea. Os adenomas hipofisários, sob o ponto de vista morfológico, são lesões moles, de consistência gelatinosa, de coloração cinza a arroxeada. Eles podem expressar e secretar hormônios de forma autônoma, produzindo a síndrome de hipersecreção, ou podem ser funcionalmente silenciosos, ou clinicamente não-funcionantes (Melmed e Kleinberg, 2010; Leães e cols., 2013).

A teoria mais aceita em relação à origem dos adenomas é a monoclonal, ou seja, um defeito intrínseco em uma célula adeno-hipofisária é o primeiro evento da patogenia do tumor (Donangelo e Melmed, 2005). O desenvolvimento dos adenomas hipofisários ocorre em dois momentos: inicialmente, quando nas células hipofisárias ocorrem mutações espontâneas ou induzidas, e, em seguida, quando é promovido extensivo crescimento tumoral por fatores de ativação endógenos ou exógenos (Babichev e cols., 2001).

1.2.2 Epidemiologia

A prevalência dos adenomas hipofisários, depende do método de investigação utilizado. Em estudos *in vivo*, os adenomas representam 10 a 15% de todos os tumores intracranianos operados. Em estudos com autópsias, os adenomas estão presentes em 20 a 25% das hipófises. Por outro lado, em estudos radiológicos, sua frequência de detecção pode chegar até 40% (Burrow e cols., 1981; Kreutzer e Fahlbush, 2004; Daly e cols., 2007; Leães e cols., 2013). A incidência de adenomas hipofisários em autópsias é idêntica quanto ao sexo. Contudo, a mesma aumenta com o avanço da idade, principalmente na 5ª e 6ª décadas de vida (Asa e Ezzat, 1998). Estima-se que aproximadamente 1 em cada 10 mil pessoas é diagnosticada com adenoma hipofisário anualmente, sendo que a maioria consistem de microadenomas (Asa, 1998; Nunes, 2013).

Estudos com adultos normais, utilizando ressonância magnética (RM), apontam que 10% apresentam lesão hipofisária medindo 3mm ou mais (Hall e cols., 1994). Outros estudos com RM e tomografia computadorizada (TC) mostram que se encontram imagens sugestivas de microadenoma em 10 a 16,7% da população. Os macroadenomas com diagnóstico incidental, são raros, com prevalência aproximada de 0,16 a 0,2% (Leães e cols., 2013; Musolino e cols., 2013). Há um predomínio feminino, entre os adenomas hipofisários acometendo especialmente mulheres jovens, com elevada incidência de tumores produtores de PRL e ACTH. Cerca de 95% destes se constituem de microadenomas. Os homens tendem a apresentar adenomas na meia idade ou em idade avançada, predominando tumores clinicamente não-

funcionantes e macroadenomas (80 a 90% dos casos) (Bronstein, 1992; Terada e cols., 1995; Shimon e Melmed, 1998; Vilar e Catellar, 1999).

Os adenomas hipofisários clinicamente não-funcionantes constituem aproximadamente 25 a 35% dos tumores hipofisários, não estão associados com síndromes hipersecretórias. Contudo, apresentam sintomas de massa intracraniana, como alteração do campo visual, cefaleia, náuseas e vômitos (Melmed e Kleinberg, 2010). Os adenomas de hipófise produtores de GH ou de ACTH correspondem a 10 a 15% dos casos, enquanto os adenomas produtores de TSH são raros, correspondem a aproximadamente 1% (Wilson e Dempsey, 1978; Mindermann e Wilson, 1994). Adenomas hipofisários secretores de GH são responsáveis por 95% dos casos de acromegalia. A sua prevalência estimada é em torno de 38 a 69 casos/milhão, sendo a incidência anual de 3 a 4 casos/milhão (Melmed, 1990; Melmed e Kleinberg, 2010).

12.3 Classificação

Várias classificações dos adenomas têm sido propostas, ao longo das últimas décadas. Estas se utilizam de diferentes critérios e agregam informações relevantes para o entendimento da patogênese, diagnóstico e conduta terapêutica dos adenomas hipofisários.

A classificação funcional está relacionada com a expressão hormonal e caracteriza os adenomas hipofisários com base em sua atividade hormonal *in vivo*, podendo ser classificados como clinicamente funcionantes (hormonalmente ativos) e clinicamente não-funcionantes (hormonalmente

inativos) (Asa, 2008). Os adenomas são classificados em categorias: adenoma produtor de GH, associado com acromegalia e/ou gigantismo; adenomprodutor de PRL, associado com a síndrome hiperprolactinêmica; adenoma produtor de ACTH, associado com doença de Cushing ou síndrome de Nelson; adenoma produtor de TSH, associado à disfunção tireoidea; adenomas detectáveis clinicamente produtores de gonadotrofinas e grupo de adenomas clinicamente não-funcionantes (Asa e cols., 1986).

A classificação histológica dos tumores da hipófise era utilizada antes do surgimento da classificação realizada pela imuno-histoquímica e pela microscopia eletrônica. Os tumores eram classificados em acidófilos, basófilos e cromófbos. Os adenomas de células acidófilas eram associados com acromegalia ou gigantismo (tumores produtores de GH); os de células basófilas, com doença de Cushing (tumores produtores de ACTH) e os de células cromófbas eram considerados clinicamente não-funcionantes (Asa, 1998). A classificação tem valor limitado e tem sido abandonada ao longo dos anos (Asa e Ezzat, 2009).

A classificação radiológica baseia-se na dimensão do tumor. Nesta, os adenomas são classificados em microadenomas (<1cm) e macroadenomas (>1cm), além do grau de invasão (DeLellis e cols., 2004). Em relação à extensão e à invasão, a classificação inclui quatro graus: grau I, ou microadenoma, que consistem de lesões intrahipofisários que medem menos de 1 cm de diâmetro; grau II, adenomas com 1 cm ou mais de diâmetro, que se localizam em região intrasselar ou exibem extensão supresselar sem causar destruição óssea; grau III, tumores localmente invasivos que podem estar associados a um aumento difuso da sela túrcica, podendo causar erosão óssea

da mesma; grau IV, são grandes e invasivos, e envolvem estruturas extra-selares incluindo osso, hipotálamo e seio cavernoso (Asa e Ezzat, 1998).

Na classificação ultra-estrutural utiliza-se a microscopia eletrônica para diferenciação citológica das células tumorais. A imuno-histoquímica permite correlacionar a função e estrutura do adenoma, fornecendo base para a classificação morfológica e possibilitando o reconhecimento de características específicas das células hipofisárias (Kovacs e Horvath, 1986).

A classificação imuno-histoquímica permitiu uma divisão mais precisa dos tumores. Como os hormônios são reconhecidos como substâncias antigênicas, o desenvolvimento de anticorpos altamente específicos contra eles permitiu o desenvolvimento de habilidades para a determinação do conteúdo das células tumorais, sendo os adenomas classificados pelo seu conteúdo hormonal. Esta abordagem funcional se correlaciona mais de perto com a apresentação clínica dos pacientes (Asa, 1998). Com a imuno-histoquímica, observou-se que mais de um hormônio pode ser produzido pelo mesmo adenoma e pelas mesmas células em um mesmo tumor (Kovacs e Horvath, 1986) (Quadro 5).

Quadro 5- Classificação imuno-histoquímica dos adenomas de hipófise.

Componente Principal
Família GH - PRL - TSH 1-Adenoma de células produtoras de GH 1-1 Adenoma de células produtoras de GH com corpos fibrosos 2- Adenoma de células produtoras de GH, PRL (mamosomatotrófico) 3- Adenoma de células produtoras de PRL 3-1 Adenoma de células produtoras de PRL com reatividade para GH 4- Adenoma de células produtoras de TSH (β-TSH e subunidade α) 5- Adenoma de células produtoras de GH, PRL e TSH Família ACTH 1-Adenoma de células produtoras de ACTH Família das Gonadotrofinas 1-Adenoma de células produtoras de FSH/LH (subunidades β e α) Adenomas pluri-hormonais Adenomas não classificados Adenomas pluri-hormonais não usuais Adenomas hormônio negativos

GH: hormônio do crescimento; ACTH: hormônio corticotrófico; TSH: hormônio tireotrófico; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo estimulante; PRL: prolactina

(Adaptado de Asa e Ezzat, 1998; Asa e Ezzat, 1999).

A classificação morfológica funcional dos adenomas hipofisários e sua prevalência em espécimes cirúrgicos não selecionados estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1- Classificação morfológica funcional de adenomas hipofisários em material cirúrgico.

T i p o d e A d e n o m a	P r e v a l ê n c i a (%)
Adenoma produtor de GH	13
Adenoma produtor de PRL	27,3
Adenoma produtor de GH e PRL	7,5
Adenoma produtor de ACTH	10,1
Adenoma silencioso produtor de ACTH, subtipos 1,2,3	5,1
Adenoma produtor de TSH	1,0
Adenoma produtor de Gonadotrofinas	9,0
Adenoma <i>n u l l</i> (incluindo oncocitoma)	25,6
Adenoma pluri-hormonal	1,1

GH: hormônio do crescimento; ACTH: hormônio corticotrófico; TSH: hormônio tireotrófico; PRL: prolactina

(Kovacs e Horvath, 1986).

A classificação de Kovacs e Horvath é útil para prever o comportamento biológico, a história natural, o padrão de crescimento e a ocorrência relacionada à idade de vários tipos de adenomas (Kovacs e Horvath, 1986; Kovacs e cols., 2001). É importante considerar que a presença de múltiplos hormônios em adenomas representa uma expressão anormal de genes ou a amplificação de genes normalmente pouco expressos. Há casos de diferença entre a apresentação clínica, os níveis séricos hormonais e a imunorreatividade das células tumorais, pela transformação incompleta ou liberação do hormônio, degradação intra-celular prematura ou discrepância entre a imunorreatividade e a atividade biológica (Thorner e cols., 1998).

A classificação clínico-patológica constitui o modelo mais eficaz ela categoriza os adenomas hipofisários sob critérios clínicos, morfológicos e citogenéticos (Asa, 1998) (Quadro 6).

Quadro 6- Classificação clínico-patológica dos adenomas de hipófise.

Adenomas Funcionantes	Não Funcionantes
Família PRGH TSH	
1- Adenoma causando excesso de GH	
1-1 Adenomas somatotrófico densamente granulado	
1-2 Adenomas somatotrófico esparsamente granulado com corpos fibrosos	Adenoma somatotrófico silencioso
1-3 Adenomas mamosomatotrófico	
2-Adenomas causando hiperprolactinemia	
2-1 Adenomas lactotrófico	Adenoma lactotrófico silencioso
2-2 Adenomas lactotrófico com reatividade para o GH (adenoma acidófilo de célula tronco)	
3-Adenomas causando excesso de TSH	
3-1 Adenomas tireotrófico (β -TSH e subunidade α)	Adenoma tireotrófico silencioso
Família ACTH	
1- Adenomas causando excesso de ACTH	
1-1 Adenomas corticotrófico	Adenoma corticotrófico silencioso
Família das Gonadotrofinas	
1- Adenomas causando excesso de gonadotrofinas	
1-1 Adenoma gonadotrófico	Adenoma gonadotrófico silencioso
	Adenoma <i>n u l l</i> , oncoendócrina
Adenomas não classificados	
1-Adenoma pluri-hormonal não usual	Adenoma hormônios-negativo

GH: hormônio do crescimento; ACTH: hormônio corticotrófico; TSH: hormônio tireotrófico;

(Adaptado de Asa e Ezzat, 1998).

1. 2 . 4 M a n i f e s t a ç õ e s

As manifestações clínicas dos adenomas hipofisários são decorrentes da hiper ou hipossecreção hormonal e/ou do efeito de compressão das estruturas adjacentes ao tumor. Podem ocorrer alterações do campo visual, paralisia dos nervos cranianos, cefaleia, vômitos e náuseas devido à hipertensão intracraniana (Leões e cols., 2013).

Os adenomas hipofisários funcionantes secretam PRL, GH, ACTH e raramente TSH, LH e FSH. Eles estão associados à síndromes de hipersecreção hormonal, como hiperprolactinemia, acromegalia, doença de Cushing e hipertireoidismo central. Os clinicamente não-funcionantes apresentam-se com sintomas compressivos e/ou hipopituitarismo (Leões e cols., 2013; Musolino e cols., 2013).

A hiperprolactinemia pode se manifestar clinicamente na mulher por amenorreia, oligomenorreia, galactorreia, infertilidade, diminuição da libido e osteoporose. Nos homens, ela pode se manifestar por redução da libido, impotência, ejaculação precoce, disfunção erétil, oligospermia, azoospermia, infertilidade, galactorreia e osteoporose (Melmed e Kleinberg, 2010).

As manifestações clínicas da acromegalia são decorrentes das ações periféricas do excesso de GH ou IGF-1, ou dos efeitos compressivos de massa. Elas constituem de cefaléia e distúrbios dentários, ortopédicos, reumatológicos e cardíacos (Melmed e Kleinberg, 2010; Azevedo e cols., 2013). Características físicas que compõem o quadro incluem lábios e nariz grandes e carnudos; mãos semelhantes a pás e aumento da língua, dos ossos, das glândulas

salivares, da tireoide, do coração, do fígado e do baço (Melmed e Kleinberg, 2010).

As manifestações da doença de Cushing são decorrentes da exposição prolongada a níveis elevados de glicocorticoides. Os sinais compreendem obesidade central, face em lua cheia, hirsutismo, pletora, estrias purpúricas, fraqueza muscular proximal, disfunções psiquiátricas, hipertensão, osteoporose e alterações do metabolismo da glicose (Stewart, 2010).

As manifestações do hipertireoidismo central são decorrentes da hipersecreção hormonal de TSH e compreendem sintomas como palpitações, arritmias, perda de peso, tremores e nervosismo (Melmed e Kleinberg, 2010).

Os adenomas clinicamente não-funcionantes apresentam sintomas decorrentes do efeito compressivo na região selar ou extrasselar e consistem principalmente alterações campimétricas, cefaleia e hipopituitarismo (Azevedo e cols., 2013).

1 . 2 . 5 T r a t a m e n t o

O tratamento dos adenomas hipofisários consiste em terapia medicamentosa, cirúrgica e radioterápica.

Nos prolactinomas, a terapia medicamentosa é a principal opção de tratamento. Utilizam-se os agonistas dopaminérgicos, que atuam nos receptores da dopamina nas células lactotróficas, inibindo a síntese e liberação da prolactina (Bronstein, 1992). A bromocriptina e a cabergolina, que são medicamentos utilizados no tratamento dos prolactinomas, possibilitam a normalização da PRL. A cirurgia só é indicada em situações especiais, como

na intolerância ou resistência ao tratamento com as drogas. A técnica cirúrgica de escolha para microadenomas e para a maioria dos macroadenomas é a transesfenoidal (Vilar e cols., 2000). Quando os adenomas não são curados, a indicação de tratamento é de a radioterapia (Bronstein, 1992).

Nos adenomas secretores de GH, o tratamento de escolha é a cirurgia transesfenoidal. O êxito da mesma depende da experiência e da habilidade do neurocirurgião, da dimensão do tumor e do grau de invasão, assim como dos níveis de GH pré-cirúrgicos. A terapia medicamentosa pode ser utilizada nos casos de insucesso cirúrgico, contraindicação à cirurgia, ou nos pacientes submetidos à radioterapia, enquanto aguardam o efeito terapêutico da radioterapia (Bronstein, 1992; Melmed e cols., 1995; Vilar e cols., 2000). As drogas utilizadas no tratamento da acromegalia são os análogos da somatostatina, os quais mostram-se eficazes na redução dos níveis de GH e IGF-1, bem como na redução tumoral (Melmed e cols., 1995; Vilar e cols., 2000). Os análogos da somatostatina são representados pelo octreotide, pela lanreotide e pela pasireotide, sendo utilizadas as apresentações de ação prolongada (Vilar e cols., 2000).

O tratamento de escolha dos adenomas secretores de ACTH é a cirurgia transesfenoidal. A radioterapia é indicada quando o hipercortisolismo for persistente ou recidivante após a cirurgia (Laws e Thapar, 1999; Vilar e cols., 2000). A adrenalectomia bilateral atualmente é indicada quando há doença de Cushing persistente ou recidivante após cirurgia transesfenoidal, e/ou radioterapia ou síndrome de Cushing ACTH-dependente com evolução agressiva (Vilar e cols., 2000). A terapia medicamentosa é realizada com drogas que atuam em diferentes mecanismos, inibindo a esteroidogênese

adrenal, inibindo a secreção de ACTH ou competindo com os receptores de glicocorticoides. A medicação mais amplamente utilizada é o cetozolazol, que reverte ou melhora as alterações cushingoides. Outras drogas utilizadas são a metirapona, a aminoglutetimida, o etomidato, o trilostano e o mitotano (Vilar e cols., 2000).

O tratamento de escolha nos adenomas clinicamente não-funcionantes é a cirurgia. Ela é eficiente na redução das dimensões do tumor e na descompressão das vias ópticas e da hipófise normal (Cunha e cols., 1999; Freda e Wardlaw, 1999). O uso do tratamento radioterápico possibilita menor recidiva e novo crescimento tumoral após a cirurgia, além da melhora e estabilização das alterações visuais e redução do tamanho dos tumores remanescentes (Vilar e cols., 2000). Na terapia medicamentosa, são utilizadas três classes de medicações, os agonistas dopaminérgicos, os análogos somatostatínicos e os análogos do GnRH. Elas são utilizadas no intuito de redução tumoral. Os resultados do uso das medicações nos adenomas clinicamente não-funcionantes têm se mostrado insatisfatórios (Vilar e cols., 2000).

1.3. Síndrome Metabólica

13.1 Definição

A síndrome metabólica (SM) consiste de um transtorno complexo, com uma agregação de fatores de risco cardiovascular, relacionados ao depósito central de gordura e à resistência à insulina. Obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia aterogênica e hiperglicemia são considerados fatores de risco que compõem a SM (Lakka e cols., 2002; Girman e cols., 2004; Grundy e cols., 2005).

Na década de 1920, foi descrita pela primeira vez a associação entre as alterações metabólicas, composta por hipertensão, hiperglicemia e gota (Kylin, 1923). Vague, na década de 1940, constatou que o aumento da adiposidade corporal do tipo androide estava associado com *d i a b e t e s* *t i p o 2 (DM2)* *t u s* e doença cardiovascular (DVC) (Vague, 1947). Reaven, em 1988, relacionou a resistência à insulina a anormalidades do metabolismo dos lipídeos e da glicose, e hipertensão arterial, associando estes achados ao maior risco de desenvolvimento de doença aterosclerótica (Reaven, 1988). A obesidade inicialmente não foi descrita por Reaven como componente da SM, pois este observou que mesmo indivíduos sem excesso de peso podem ter resistência à insulina e SM (Reavan, 1993). O termo “síndrome X” foi utilizado para denominar a presença dos fatores de risco, assim como compreender outros sinônimos: “síndrome de resistência à insulina”, “síndrome plurimetabólica” e “quarteto mortal” (Hanefeld e Leonhardt, 1981; Kaplan, 1989; DeFronzo e

Ferrannini, 1991; Bouchard e Perusse, 1993; Descovich e cols., 1993; Reavan, 1993).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1998, organizou a classificação da SM, com o reconhecimento da DCV como o principal ponto do segmento clínico. O diagnóstico da resistência à insulina baseia-se na presença de, pelo menos, um dos seguintes critérios: *d i a b e t e s d o t i p o 2*, intolerância à glicose no teste oral (TTOG), ou glicemia de jejum $>110\text{mg/dL}$. Para diagnóstico de SM é necessário, além da resistência insulínica, a presença de mais dois critérios: pressão arterial elevada, hipertrigliceridemia, diminuição de HDL colesterol, aumento do índice de massa corporal (IMC), aumento da relação cintura/quadril ou presença de microalbuminúria (Alberti e Zimmet, 1998).

Após a definição da OMS, diversas entidades internacionais propuseram diferentes critérios para a SM. O *E u r o p e a n G r o u p f o r t h e S t u d y o f I n s u l i n R e s i s t a n c e* (EGIR), em 1999, estabeleceu que resistência à insulina fosse definida por níveis de insulina maiores que o percentil 75 em pacientes não diabéticos, além de dois dos seguintes fatores: circunferência abdominal $\geq 94\text{cm}$ para homens e $\geq 80\text{cm}$ para mulheres; triglicerídeos séricos $\geq 150\text{mg/dL}$, e/ou HDL colesterol $< 39\text{mg/dL}$ para ambos sexos; pressão arterial $\geq 140/90\text{mmHg}$, ou tratamento com anti-hipertensivos, ou glicemia de jejum $\geq 110\text{mg/dL}$ (Balkau e Charles, 1999).

Em 2001, a *N a t i o n a l C h o l e s t e r o l E d u c a t i o n P r o g r a m* (NCEP/AHA) definiu que a SM representa a combinação de pelo menos três de cinco critérios: circunferência abdominal $>102\text{cm}$ para homens e $>88\text{cm}$ para mulheres; triglicerídeos séricos $\geq 150\text{mg/dL}$; HDL

colesterol $\geq 40\text{mg/dL}$ para homens e $\geq 50\text{mg/dL}$ para mulheres; pressão arterial $\geq 130/85\text{mmHg}$ ou glicemia de jejum $\geq 110\text{mg/dL}$ (NCEP-ATP III, 2001).

Em 2003, a *American Diabetes Association* (ADA) redefiniu o ponto de corte da glicemia de jejum de 110mg/dL para 100mg/dL . A *American College of Endocrinology* (ACE) estabeleceu como critério de diagnóstico da SM a alteração do TTOG, juntamente com mais dois dos seguintes fatores: índice de massa corporal (IMC) $\geq 25\text{kg/m}^2$; triglicerídeos séricos $\geq 150\text{mg/dL}$; HDL colesterol $< 40\text{mg/dL}$ para homens e $< 50\text{mg/dL}$ para mulheres, ou pressão arterial $\geq 130/85\text{mmHg}$ (Einhorn e cols., 2003; Alberti e cols., 2005).

Com o propósito de simplificar os critérios diagnósticos existentes, a *International Diabetes Federation* (IDF) estabeleceu em 2005 a definição para SM como uma fusão das três últimas diretrizes produzidas pela OMS, *EGIR* e *NCEP-ATP*. Este novo conceito consiste na presença obrigatória de obesidade central (circunferência abdominal $\geq 94\text{cm}$ para homens e $\geq 80\text{cm}$ para mulheres) associada a dois ou mais dos seguintes fatores de risco: triglicerídeos séricos $\geq 150\text{mg/dL}$ ou sob tratamento; HDL colesterol $\leq 40\text{mg/dL}$ para homens e $\leq 50\text{mg/dL}$ para mulheres ou sob tratamento, pressão arterial $\geq 130/85\text{mmHg}$ ou sob tratamento; glicemia $\geq 100\text{mg/dL}$ ou diagnóstico de *diabetes* (Alberti e cols., 2005).

Em 2009, Alberti e colaboradores apresentaram um novo consenso para o diagnóstico de síndrome metabólica, o *Joint Interim Statement*, com a presença de pelo menos três de cinco critérios alterados: circunferência abdominal aumentada de acordo com a população estudada; triglicerídeos séricos $\geq 150\text{mg/dL}$; HDL colesterol $< 40\text{mg/dL}$ para homens e $< 50\text{mg/dL}$ para

mulheres; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL (Alberti e cols., 2009).

A OMS estabelece como elemento essencial para definição da SM a presença da resistência à insulina ou metabolismo da glicose alterado. Já a *E G I* ~~ex~~clui a presença de microalbuminúria como componente integrante da SM, mas exige a presença da hiperinsulinemia. Além disso, não considera a circunferência abdominal e o IMC como indicativos de obesidade. A *N C E P - A T P I* ~~differe~~ da OMS e *E G I*, pois não considera essencial a resistência à insulina para o diagnóstico. A definição da *I D* ~~utiliza~~ a obesidade abdominal como pré-requisito para o diagnóstico da SM, dando ênfase na circunferência abdominal, além da utilização de pontos de corte específicos para populações europeias e asiáticas. Atualmente bastante utilizada, a classificação da *I D* ~~utiliza~~ menor ponto de corte para a circunferência abdominal, tornando mais abrangente o diagnóstico da SM e possibilitando a prevenção, o diagnóstico e o tratamento precoce das alterações metabólicas na população, além de retardar graves complicações (DBSM, 2005; Kassi e cols., 2011).

1 . 3 . 2 E p i d e m i o l o g i a

As diversas classificações para o diagnóstico da SM geram diferenças na prevalência da doença, tanto em países desenvolvidos, como naqueles em desenvolvimento. De modo geral, estima-se que a ocorrência da SM varie entre 12,4 a 28,5% nos homens e 10,7 a 40,5% nas mulheres, sendo crescente a prevalência nas últimas décadas, principalmente em indivíduos com mais de 60 anos (Ribeiro e cols., 2006; Borges e cols., 2007).

Estimativas evidenciam que 20 a 25% da população adulta mundial apresenta a SM (Prentice, 2006; Borges e cols., 2007). Na Europa, a prevalência da SM na população varia entre 19,8 e 24% da população (Santos e cols., 2004; Moebus e cols., 2006). Na Grécia, esta varia de 24,5 a 43,4%, conforme critérios do *NCEP - AT* e da *IDIF* já em idosos, a prevalência encontrada foi de 69%, conforme a *IDIF* (Athiros e cols., 2005). Na França, a prevalência de SM varia, em homens, de 9% na faixa de 40 a 49 anos até 12,5% na faixa de 70 anos. Conforme os critérios do *NCEP - AT*, nas *II* mulheres, a mesma varia de 4,9 até 11,3% respectivamente (Guize e cols., 2006). Em estudo realizado nos países do norte Europeu, a prevalência de SM foi de 39% em homens e de 22% em mulheres (Ilanne-Parikka e cols., 2004).

Nos Estados Unidos, a prevalência de SM é semelhante entre homens e mulheres e aumenta de forma considerável com o passar da idade, indo de 7% na faixa etária de 20 a 29 anos a 43% nos indivíduos com 60 anos ou mais (Duncan e cols., 2004). O estudo *NHANES* realizado na população norte americana, mostrou maior prevalência de SM entre americanos de origem mexicana e africana, quando comparados aos eurodescendentes (Ford e cols., 2002). No Canadá, um estudo realizado com a população de Quebec demonstrou que a prevalência da SM é de aproximadamente 30% (Scarsella e cols., 2003).

Em uma metanálise realizada em 2011 por Marquez-Sandoval e colaboradores, incluindo estudos realizados em países latino-americanos, verificou-se uma prevalência de SM de 24,9%, sendo mais frequente em mulheres (25,3%) do que em homens (23,3%) e com maior prevalência na

faixa etária acima de 50 anos, de acordo com os critérios do *NCEP - ATP III* (Marquez-Sandoval e cols., 2011).

No Brasil, estima-se que a prevalência da SM na população adulta em diversas regiões esteja entre 18 e 30%, sendo maior com a elevação da idade e quando avaliados indivíduos com doenças como obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DM2 (Bopp e Barbiero, 2009). Salaroli e colaboradores, em 2007, na cidade de Vitória (ES), verificaram uma prevalência de SM de aproximadamente 30% na população geral, sendo maior com o avanço da idade: 15,8% na faixa de 25 a 34 anos e 48,3% entre 55 e 64 anos (Salaroli e cols., 2007). Dados do estudo de Nakazone e colaboradores, em 2007, realizado em São Paulo, mostraram diferenças na prevalência da SM conforme os critérios utilizados: 35,5% (*NCEP - A*) e 46% (*ID*) (Nakazone e cols., 2007). Em um estudo realizado no Instituto de Cardiologia de Porto Alegre (RS) constatou-se que 61,5% da população atendida no ambulatório de prevenção de doença arterial coronariana apresentava SM, conforme o critério do *NCEP ATP III* (Bopp e Barbiero, 2009). Já em estudo realizado com idosos na cidade de Novo Hamburgo (RS), a prevalência foi de 50,3 e 56,9% pelos critérios da *NCEP - ATP III* e *ID*, respectivamente, sendo mais frequente em mulheres, tanto seguindo-se um ou outro critério (Rigo e cols., 2009).

1.3.3 Tratamento

1.3.3.1 Prevenção Primária

Os principais fatores que contribuem para o surgimento da SM são a predisposição genética, a alimentação inadequada e a inatividade física

(Bouchard, 1995; Liese e cols., 1998; Lakka e cols., 2002). A prevenção da SM, atualmente, é um desafio de saúde pública em todo o mundo.

A OMS preconiza a prevenção primária para postergar o aparecimento da SM. Alguns fatores de risco, como sobrepeso e obesidade, HAS, hipercolesterolemia, sedentarismo, tabagismo e ingestão insuficiente de frutas, hortaliças e legumes, estão relacionados ao desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT), com grande impacto no aparecimento da SM. A adoção de um estilo de vida saudável, com prática regular de atividade física e dieta adequada, preferencialmente desde a infância, são os componentes essenciais na prevenção da SM (Guilbert, 2003; DBSM, 2005).

13.3.2 Não medicamentoso

O tratamento não medicamentoso da SM preconiza a alteração do estilo de vida, incluindo um plano alimentar adequado e a prática regular de atividade física (DBSM, 2005).

O plano alimentar na SM deve basear-se na terapia nutricional, que objetiva reduzir o peso corporal e mantê-lo em pelo menos 5 a 10% do peso inicial, reduzindo conseqüentemente, a gordura visceral. Indivíduos com sobrepeso e obesos são orientados a seguir um plano alimentar hipocalórico, reduzindo a ingestão em 500 a 1000 kcal por dia, visando emagrecer 0,5 a 1,0kg por semana (DBSM, 2005). A diminuição ponderal melhora os níveis glicêmicos e pressóricos, além do perfil lipídico (Duarte, 2005).

A atividade física regular é fundamental para o controle do peso corporal, pois é determinante do gasto calórico, trazendo benefícios ao

paciente como melhora da sensibilidade à insulina, diminuição do peso, melhora nos sistemas de regulação da pressão arterial e melhora no perfil lipídico. A recomendação é de no mínimo 30 minutos, preferencialmente diário, incluindo exercício aeróbio leve a moderado e fortalecimento muscular (DBSM, 2005; Oliveira, 2009).

1 . 3 . 3 . 3 M e d i c a m e n t o s o

O tratamento medicamentoso na SM é indicado no caso de não se obter resultados satisfatórios com as medidas de mudança de estilo de vida, situação frequente na prática clínica (DBSM, 2005).

O objetivo do tratamento da HAS em indivíduos com SM é restabelecer os níveis pressóricos a níveis normais, reduzindo, assim, a morbidade e a mortalidade cardiovascular e renal. As classes de anti-hipertensivos habitualmente utilizadas no controle da HAS são os diuréticos, os inibidores adrenérgicos, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), os antagonistas do AT1R (receptor da angiotensina II tipo 1), os antagonistas de canais de cálcio e os vasodilatadores diretos. A utilização de fármacos deve ser iniciada a partir de valores pressóricos de 140/90mmHg, ou 130/85mmHg na presença de DM. O foco da conduta terapêutica nos pacientes hipertensos é a redução da pressão arterial em um curto período de tempo, utilizando a monoterapia ou a associação de fármacos (DBSM, 2005). A meta para o controle da HAS em pacientes com elevado risco cardiovascular são níveis inferiores a 130/85mmHg; em diabéticos, níveis inferiores a 130/80mmHg e em

pacientes com proteinúria maior que 1g/24h, níveis inferiores a 120/75mmHg (DBHA, 2004)

No tratamento de pacientes com SM e *d i a b e t e s*, a ~~terapia~~ *terapia* com *u s* agentes antidiabéticos é iniciada quando os pacientes não respondem às medidas não-farmacológicas, com a finalidade de controlar a hiperglicemia, mantendo a normoglicemia e promovendo a queda da hemoglobina glicada até o limite superior do método a longo prazo (DBSM, 2005; DBHA, 2006).

O antidiabético de escolha dependerá dos valores das glicemias de jejum e pós-prandial, da hemoglobina glicada, do peso corporal, idade, complicações, doenças associadas, reações adversas e interações dos diferentes fármacos (DBSM, 2005). Conforme o mecanismo de ação, os antidiabéticos orais podem ser classificados em medicamentos que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores da alfa-glicosidases), diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas), aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas) e incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas) (Rodacki e cols., 2005; DBSM, 2005). Quando não há adequado controle glicêmico utilizando a combinação de dois ou mais antidiabético orais, é indicado o uso de insulina. Esta medida resulta em bom controle glicêmico com menor ganho ponderal (Yki-Jarvinen e cols., 1992; Yki-Jarvinen e cols., 1999; DBSM, 2005).

No tratamento da dislipidemia, o objetivo da abordagem medicamentosa é a normalização do perfil lipídico, evitando o surgimento de eventos cardiovasculares, em especial a doença coronariana e o acidente vascular cerebral (DBSM, 2005). As classes de medicamentos que visam reduzir o colesterol total e o LDL colesterol são os inibidores da HMG-CoA redutase

(estatinas), os sequestradores de ácidos biliares (resinas de troca iônica), os fibratos, os derivados do ácido nicotínico (niacina) e os inibidores da absorção do colesterol (ezetimiba).

As metas lipídicas a serem atingidas com o tratamento da dislipidemia são triglicerídeos <150mg/dL, LDL colesterol <130mg/dL e HDL colesterol >40mg/ dL (DBSM, 2005).

1.4 Avaliação Nutricional

14.1 Avaliação antropométrica

Na avaliação antropométrica são aferidas as medidas antropométricas dos indivíduos, sendo as mesmas comparadas a padrões que refletem o crescimento, o desenvolvimento e a composição corporal (Fontanive e cols., 2007). É um método muito utilizado para avaliação do estado nutricional, sendo prático, simples, não-invasivo, seguro, fidedigno e reprodutível, desde que aplicado por profissionais treinados (Andrade e cols., 2005). As medidas antropométricas incluem o peso corporal, a altura, as dobras cutâneas, além das circunferências da cintura, do quadril e do braço. Elas são realizadas com o auxílio de balança, estadiômetro, fita métrica e adipômetro (Vitolo, 2008).

A altura é aferida em metros, sendo um indicador do tamanho corporal geral e do comprimento dos ossos. É utilizada em conjunto com outras medidas antropométricas para o cálculo do índice de massa corporal, do peso ideal e da determinação das necessidades energéticas. A altura deve ser aferida com estadiômetro de haste móvel ou fixa, em uma parede sem rodapé, ou em balança que dispõem de estadiômetro. O indivíduo deve estar descalço, com o peso igualmente distribuído entre os pés, os braços estendidos ao longo do corpo e os calcanhares juntos, tocando a haste vertical do estadiômetro (Fontanive e cols., 2007) (Figura 1).



Figura 1- Posição da aferição da altura (Adaptado de Apostila de Avaliação Nutricional. PUC Goiás, 2013).

O peso corporal é medido em quilogramas e representa a soma de todos os compartimentos corporais. Ele é muito utilizado na prática clínica. O peso corporal é constituído pela massa óssea, pelo tecido adiposo e muscular, além dos fluidos. Portanto, uma alteração do peso não especifica qual o compartimento corporal modificado. O peso corporal deve ser aferido com o indivíduo em pé no centro da base da balança, ereto, com os pés juntos e os braços estendidos ao longo do corpo, descalço, com roupa leve e após urinar. É necessário mantê-lo parado na posição até realizar a leitura do valor do peso corporal fixado no visor (Fontanive e cols., 2007) (Figura 2).

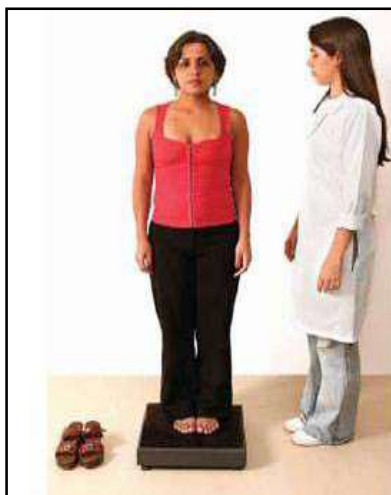


Figura 2- Posição da aferição do peso corporal (Adaptado da Apostila de Avaliação Nutricional, PUC Goiás, 2013).

O índice de massa corporal (IMC) é um indicador simples, que avalia a gordura corporal em relação à altura. O cálculo do IMC é realizado através da divisão do peso (kg) pela altura (m) elevada ao quadrado, resultando em um valor expresso em kg/m^2 . O valor obtido é comparado com valores de referência estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (1995 e 2000), que estipulou a classificação para adultos, sendo considerado baixo quando IMC é $<18,5\text{kg/m}^2$; eutrófico, $18,5\text{-}24,9\text{kg/m}^2$; sobrepeso, $25\text{-}29,9\text{kg/m}^2$; obesidade grau I, $30\text{-}34,9\text{kg/m}^2$; obesidade grau II, $35\text{-}39,9\text{kg/m}^2$ e obesidade grau III, $\geq 40\text{kg/m}^2$ (OMS, 1995; OMS, 2000; Fontanive e cols., 2007).

A medida da circunferência da cintura (CC) visa avaliar a adiposidade abdominal, a qual é fator de risco para DCV e *d i a b e t e s*. ~~A medida da~~ *u s* CC é aferida no ponto médio entre o rebordo da última costela e a crista ilíaca, no momento da expiração, com o indivíduo em pé, utilizando uma fita métrica não-extensível (Lohman e cols., 1988; Fontanive e cols., 2007). Utiliza-se os

pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (2000) para homens (sendo elevado quando $\geq 94\text{cm}$ e muito elevado quando $\geq 102\text{cm}$) e para mulheres (elevado quando $\geq 80\text{cm}$ e muito elevado quando $\geq 88\text{cm}$) (OMS, 2000) (Figura 3).



Figura 3- Medida da circunferência da cintura (Adaptado de Vitolo, 2008).

A circunferência do quadril é mensurada na maior proeminência da região glútea. A medida da circunferência do quadril (CQ) deve ser realizada por cima de roupas íntimas ou aderidas ao corpo. A CQ e a medida da circunferência da cintura (CC) são utilizadas na relação cintura e quadril (RCQ), que reflete a proporção de gordura intra-abdominal, sendo ela fator de risco para DM, HAS e DCV (Lohman e cols., 1988; Fontanive, 2007) (Figura 4).

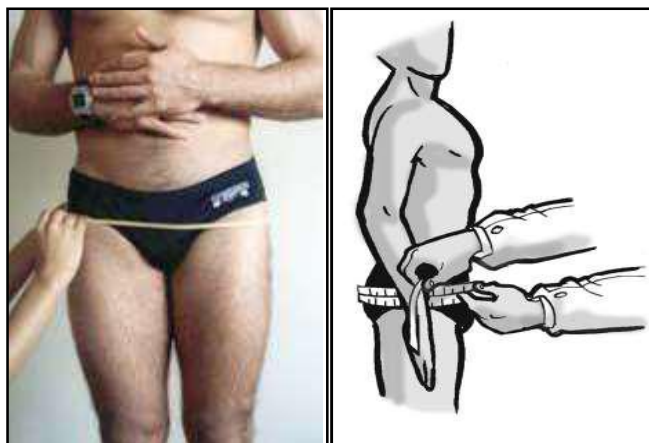


Figura 4- Medida da circunferência do quadril (Adaptado da Apostila de Avaliação Nutricional, PUC Goiás, 2013).

A medida da circunferência do braço, medida em centímetros, é utilizada como indicador de reserva calórica e proteica. Para realizar a medida é necessário que o indivíduo esteja de pé, com o braço relaxado na lateral do corpo e a palma da mão voltada para o corpo. O ponto médio do braço é localizado entre o acrômio e o olécrano, com o braço fletido em 90°. O valor da circunferência do braço é obtido com o braço relaxado, sendo a fita métrica colocada em torno do ponto médio do braço. O valor da circunferência é comparado com aqueles de referência para o sexo e a idade (Frisancho, 1981; Lohman e cols., 1988; Fontanive e cols., 2007) (Figura 5).



Figura 5- Localização e aferição da circunferência do braço (Adaptado do Manual de Antropometria, PNS-IBGE, 2013).

As dobras cutâneas são utilizadas para estimar a gordura corporal total. A espessura da dobra cutânea reflete a espessura da pele e do tecido adiposo subcutâneo em locais específicos do corpo. As dobras cutâneas são aferidas com o uso do adipômetro, sendo elas tricipital, bicipital, subescapular e suprailíaca. Após a mensuração, os valores das dobras são utilizados nas equações de predição de gordura corporal. Calcula-se a densidade corporal e esta é utilizada em equações para o cálculo do percentual de gordura corporal (Fontanive e cols., 2007).

A dobra cutânea tricipital é muito utilizada na prática clínica para monitoramento do estado nutricional. Primeiramente, é necessário localizar o ponto médio do braço, entre o acrômio e o olécrano, com o braço flexionado junto ao corpo, formando ângulo de 90°. A prega deve ser mensurada na parte posterior do braço. Os resultados são expressos em milímetros e comparados com os valores referentes ao sexo e à idade (Frisancho, 1981; Lohman e cols., 1988; Fontanive e cols., 2007) (Figura 6).



Figura 6- Medida da dobra cutânea tricipital (Adaptado de Vitolo, 2008).

A dobra cutânea bicipital é utilizada em fórmulas de predição de gordura corporal total. Para realizar a dobra, é necessário localizar o ponto médio do braço, entre o acrômio e o olécrano, com o braço flexionado junto ao corpo, formando ângulo de 90°. A prega cutânea é mensurada na parte anterior do braço (Lohman e cols., 1988; Fontanive e cols., 2007).

A dobra cutânea subescapular é a medida realizada no lado posterior do dorso, sendo importante para avaliar o estado nutricional e, quando utilizada em combinação com outras dobras, é preditora da gordura corporal total. Para realizar a aferição, deve-se palpar a escápula até a localização do seu ângulo inferior. Neste ponto, a dobra deve ser destacada e aferida (Lohman e cols., 1988; Fontanive e cols., 2007) (Figura 7).

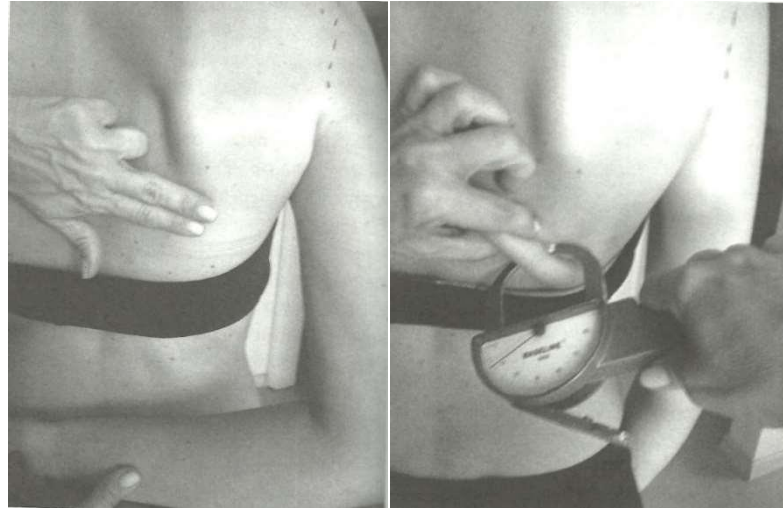


Figura 7- Medida da dobra cutânea subescapular (Adaptado de Vitolo, 2008).

A dobra cutânea suprailíaca é usada como indicador do percentual de gordura corporal quando associada a outras dobras cutâneas. Para sua mensuração, o indivíduo deve afastar lentamente o braço direito para trás, procurando não influenciar o avaliador na obtenção da medida. Depois disto, destaca-se a prega sobre a linha média axilar, 2cm acima da crista ilíaca (Lohman e cols., 1988; Fontanive e cols., 2007) (Figura 8).

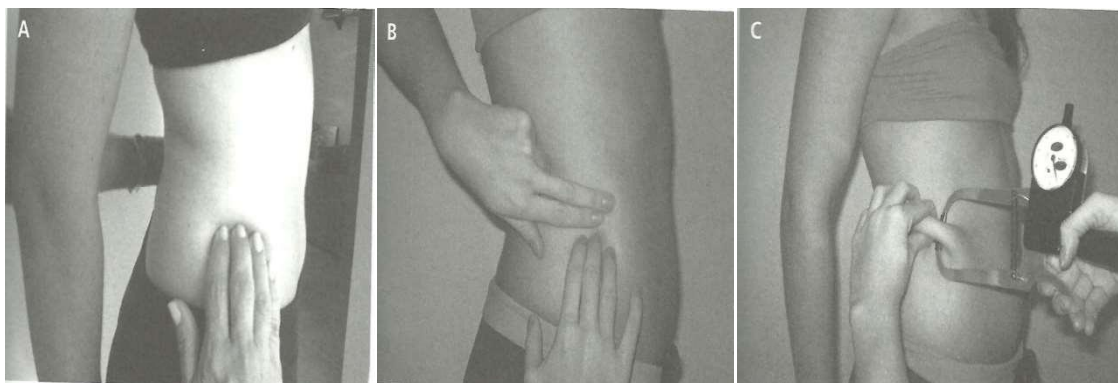


Figura 8- Localização e mensuração da dobra cutânea suprailíaca (Adaptado de Vitolo, 2008).

14.2 Avaliação bioquímica

A avaliação bioquímica é composta por exames laboratoriais, cujos resultados são utilizados na avaliação do estado nutricional, na identificação do diagnóstico e na monitoração e análise dos desfechos (Litchford, 2010).

As medidas bioquímicas habitualmente aplicadas à nutrição clínica no adulto são a glicemia de jejum, e mensuração de triglicerídeos, de colesterol total e de suas frações (Franceschini e cols., 2012).

A glicose é o principal carboidrato utilizado como fonte de energia pelo organismo, sendo que o nível sanguíneo normal em jejum varia de 60 a 99mg/dL (ADA, 2010). Valores aumentados da glicose caracterizam a hiperglicemia e podem gerar complicações renais, cardiovasculares, oculares, dentre outras. A hipoglicemia ocorre quando os valores atingem níveis menores que 60mg/dL. Além da fonte exógena, a partir da dieta, o organismo controla a glicemia em períodos de jejum através da glicogenólise, da quebra do glicogênio em glicose e da gliconeogênese, que é a transformação de glicose a

partir de fontes não glicídicas, como aminoácidos, glicerol e lactato. Este controle é feito pela atuação dos hormônios glucagon, cortisol e epinefrina (Oliveira e cols., 2012). A glicose é dosada no sangue, em jejum mínimo de 8 horas e no máximo de 14 horas. A glicemia de jejum, por ser um método simples e de menor custo, é o primeiro exame para detecção do DM. O diagnóstico de DM fica estabelecido quando duas glicemias de jejum encontram-se acima de 126mg/dL, ou quando uma glicemia de jejum encontra-se acima do valor normal com outro critério positivo (TTOG alterado ou glicemia ≥ 200 mg/dL associada a sintomas de hiperglicemia) (ADA, 2010; Calixto-Lima e cols., 2012a).

O perfil lipídico é determinado pelo colesterol total, pelo HDL colesterol, pelo LDL colesterol e pelos triglicerídeos, sendo necessário jejum de 12 horas. Segundo o *National Cholesterol Education Program*, a avaliação do perfil lipídico deve ser realizada em todos os indivíduos com idade superior a 20 anos, com acompanhamento a cada cinco anos para aqueles dentro dos valores de normalidade (Calixto-Lima e cols., 2012c).

O colesterol total é precursor dos hormônios esteroides, ácidos biliares e da vitamina D. Ele também atua na fluidez das membranas celulares e na ativação de enzimas situadas nas membranas. O cálculo do colesterol total é a soma do colesterol contido nas frações LDL colesterol (60 a 70%) e HDL colesterol (10 a 15%) mais o das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (10 a 15%). Valores de colesterol total abaixo de 200mg/dL são os desejáveis, enquanto valores acima são associados à DCV, ao acidente vascular cerebral (AVC) e ao aumento da mortalidade (Calixto-Lima e cols., 2012c; Oliveira e cols., 2012) (Quadro 7).

Quadro 7- Valores de referência para lipoproteínas plasmáticas em adulto.

L i p í d e o s	V a l o r e s (m g / d L)	C a t e g o r i a
Colesterol total	< 200	ótimo/desejável
	200 a 239	limítrofe
	≥ 240	alto
LDL colesterol	<100	ótimo
	100 a 129	desejável
	130 a 159	limítrofe
	160 a 189	alto
	≥ 190	muito alto
HDL colesterol	<40	baixo
	> 60	alto
Triglicerídeos	<150	ótimo
	159 a 199	limítrofe
	200 a 499	alto
	≥ 500	muito alto

LDL: lipoproteínas de baixa densidade; HDL: lipoproteínas de alta densidade

(Adaptado da DBDPA, 2007)

O LDL colesterol consiste no transportador primário de colesterol no sangue e está relacionado ao desenvolvimento de aterosclerose, de DCV, de AVC e de infarto do miocárdio (Krummel, 2010). O LDL colesterol pode ser diretamente mensurado no plasma ou calculado pela equação de Friedewald: $LDL = \text{Colesterol total} - (\text{HDL} + \text{Triglicerídeos}/5)$, não havendo hipertrigliceridemia maior que 400mg/dL, hepatopatia colestática crônica, insuficiência renal crônica, *d i a b e t e s* ou síndrome nefrótica. A hipercolesterolemia é caracterizada por níveis de LDL colesterol acima de 160mg/dL e está relacionada à ativação de citocinas e de agentes quimiotáticos que levam ao desenvolvimento de aterosclerose (Calixto-Lima e cols., 2012c) (Quadro 7).

O HDL colesterol apresenta relação inversa ao risco cardiovascular devido à sua importante função no organismo, como transporte reverso de

colesterol dos tecidos extra-hepáticos para o fígado, inibição da expressão das moléculas de adesão e de atividade anti-inflamatória e antioxidante. Recomenda-se valores de HDL colesterol maiores que 40mg/dL para homens e 50mg/dl para mulheres (Calixto-Lima e cols., 2012c). Embora o HDL colesterol baixo, isoladamente, seja fator de risco, ele geralmente está associado a outros distúrbios, como LDL colesterol e triglicerídeos elevados (Quadro 7).

Os triglicerídeos são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e constituem uma das formas de armazenamento energético mais importante no organismo, sendo depositados nos tecidos adiposo e muscular. Os triglicerídeos encontram-se ligados aos quilomícrons sintetizados no intestino (80%), às VLDL sintetizadas no fígado (15%) e, uma menor parte (5%), encontra-se ligada às demais lipoproteínas circulantes (Lima e Couto, 2006) (Quadro 7).

A avaliação bioquímica das proteínas séricas é utilizada principalmente na avaliação do estado nutricional. A albumina é a proteína mais abundante no plasma. Sua principal função é manter a pressão coloidosmótica, sendo que funciona como proteína transportadora de zinco, de magnésio, de cálcio, de ácidos graxos, de enzimas e de hormônios. A síntese da albumina depende de uma função hepática íntegra (Calixto-Lima e cols., 2012b; Oliveira e cols., 2012). Outros fatores, além do baixo consumo calórico e proteico, podem contribuir para a hipoalbuminemia, como, por exemplo, doenças hepáticas, insuficiência cardíaca, infecção, inflamação, grandes traumas, entre outros. Nestas situações, a albumina não pode ser utilizada como parâmetro de avaliação nutricional (Jeejeebhoy, 2000; Baron e cols., 2010; Calixto-Lima e cols., 2012b).

1 . 4 . 3 A v a l i a ç ã o d o r c o n s u m o a l i m e n t a

A avaliação do consumo alimentar é realizada através da coleta de dados da ingestão de alimentos dos indivíduos. Existem métodos específicos para obtenção de informação sobre o consumo alimentar (Fisberg e cols., 2005; Hammond, 2010). Diversos fatores podem interferir na precisão, na validade e na reprodutibilidade desses métodos. A escolha dependerá de alguns fatores, como o tipo de população (criança, adolescente, adulto ou idoso), o grau de escolaridade, o aspecto da dieta a ser analisado (nutrientes, alimentos, porção de alimentos ou hábitos alimentares) e o período de consumo alimentar que se deseja avaliar (habitual ou atual) (Fisberg e cols., 2005; Fisberg e cols., 2009).

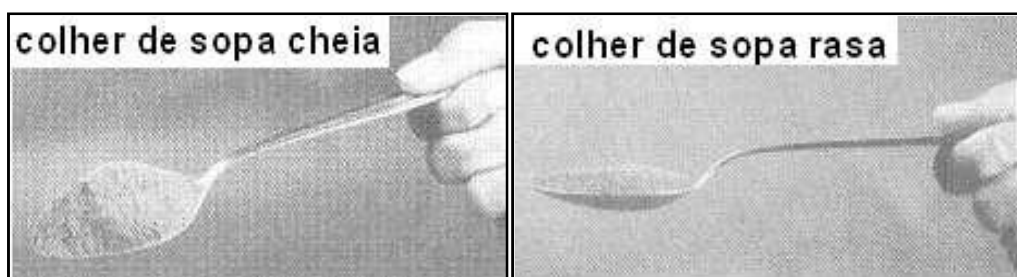
Os métodos utilizados para investigar o consumo alimentar são o prospectivo (utilizado para avaliar a ingestão atual) e o retrospectivo (utilizado para avaliar o consumo alimentar habitual) (Fisberg e cols., 2009).

Os métodos prospectivos são utilizados para a coleta de informações da dieta atual, do registro alimentar e do registro alimentar pesado. O registro alimentar consiste em anotar, em formulário padronizado, as quantidades de todos os alimentos e bebidas consumidos no período de três dias não consecutivos, sendo um dia do fim de semana. Para aumentar a precisão das informações, o indivíduo deve relatar de forma detalhada quais ingredientes compõem as preparações (ex.: farinha, ovos, leite), a marca dos produtos, a forma de preparo (ex.: frito, assado, grelhado) e o tamanho das unidades (ex.: pequena, média, ½ unidade). Para melhor estimar as porções, utilizam-se as medidas caseiras (ex.: colher de sopa, copo americano, prato fundo), podendo-

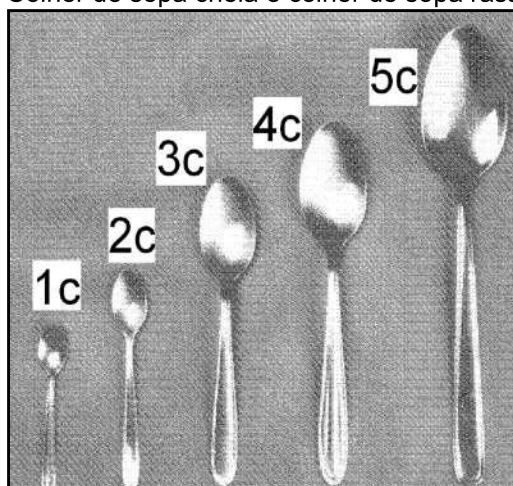
se também contar com o auxílio de álbum fotográfico e de modelos tridimensionais dos alimentos para melhor estimar a quantidade consumida (Thompson e Byers, 1994; Fisberg e cols., 2009; Egashira e cols., 2011) (Figuras 9 e 10).



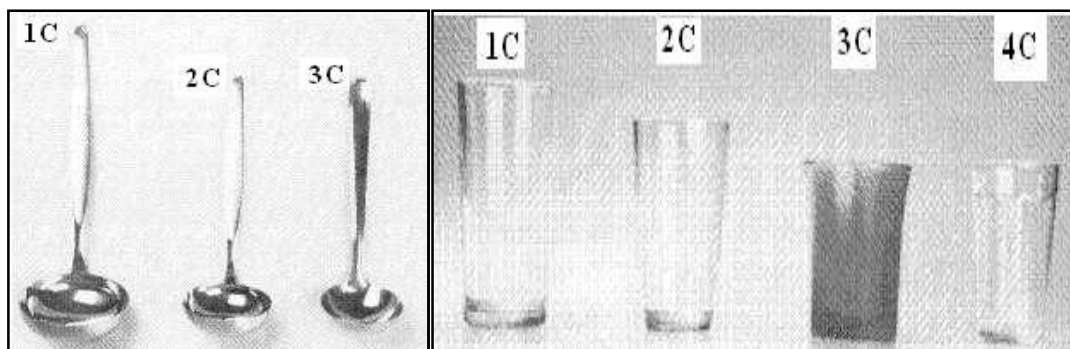
Ponta de faca rasa e ponta de faca cheia



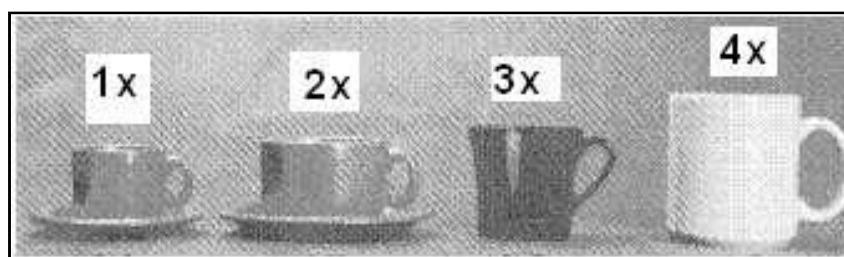
Colher de sopa cheia e colher de sopa rasa



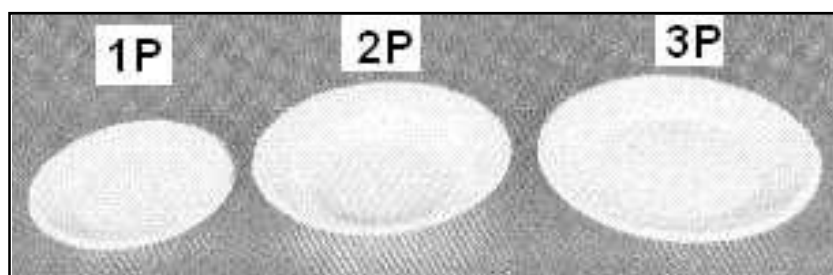
Colheres: 1c: colher de cafezinho; 2c: colher de chá; 3c: colher de sobremesa; 4c: colher de sopa; 5c: colher de servir



Conchas: 1C concha grande; 2C média; 3C concha pequena. Copos: 1C: 270mL; 2C: 240mL; 3C: 200mL; 4C: 140mL

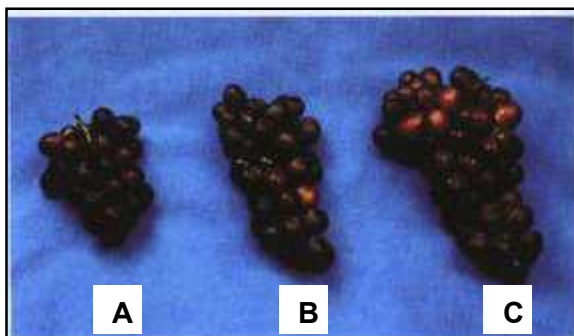


Xícaras: 1x: 60mL; 2x: 150mL; 3x: 150mL; 4x: 250mL

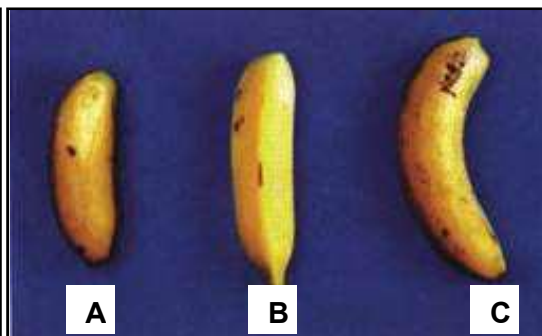


Pratos: 1P: prato de sobremesa; 2P: prato fundo; 3P: prato raso

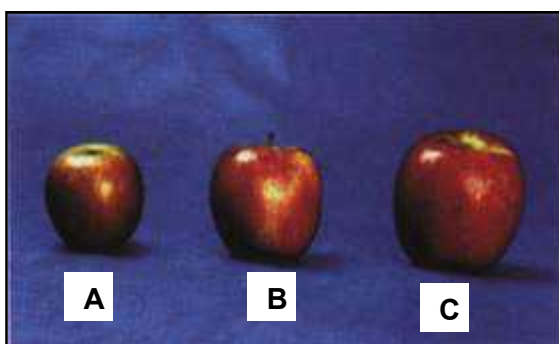
Figura 9- Utensílios e medidas caseiras (Adaptado de Vitolo, 2008).



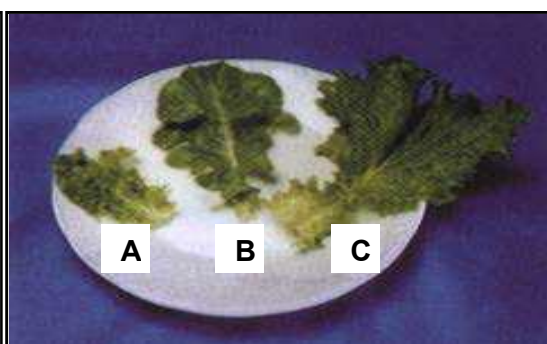
Cacho uva: (A)pequeno, (B)médio, (C)grande



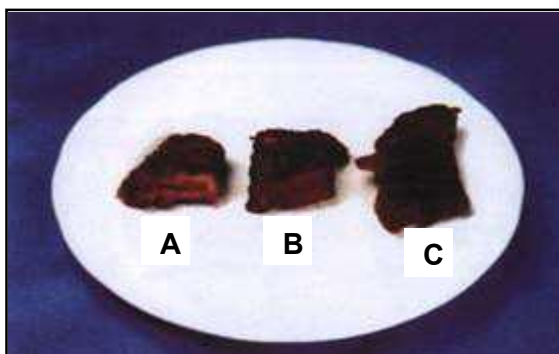
Banana: (A)pequena, (B)média, (C)grande



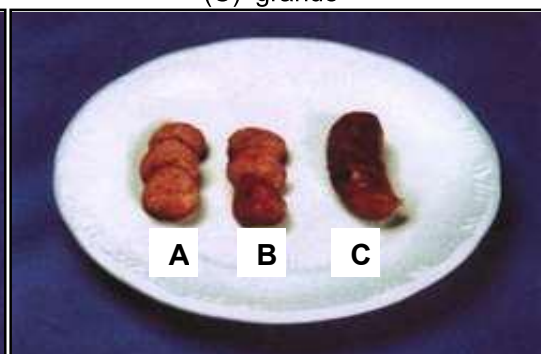
Maçã: (A) pequena, (B) média, (C) grande



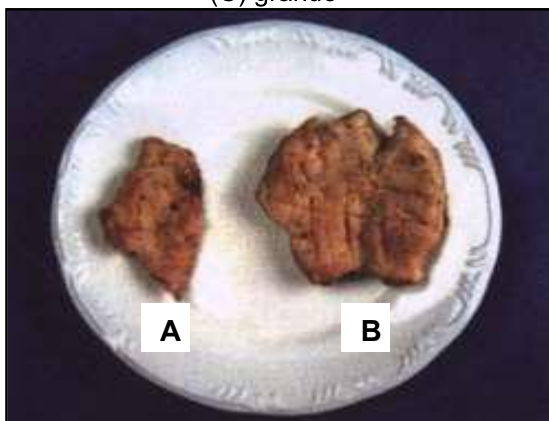
Alface (folha): (A) pequeno, (B) médio, (C) grande



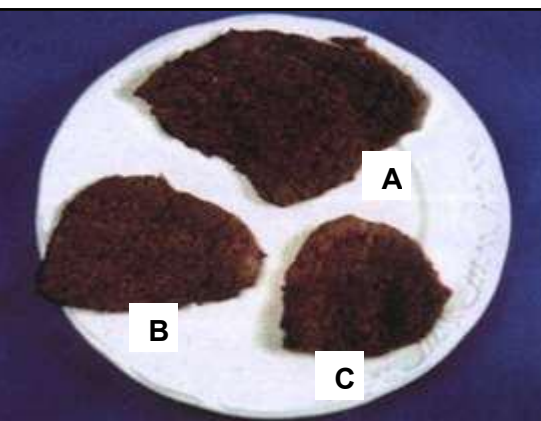
Carne (pedaço): (A)pequeno, (B) médio, (C) grande



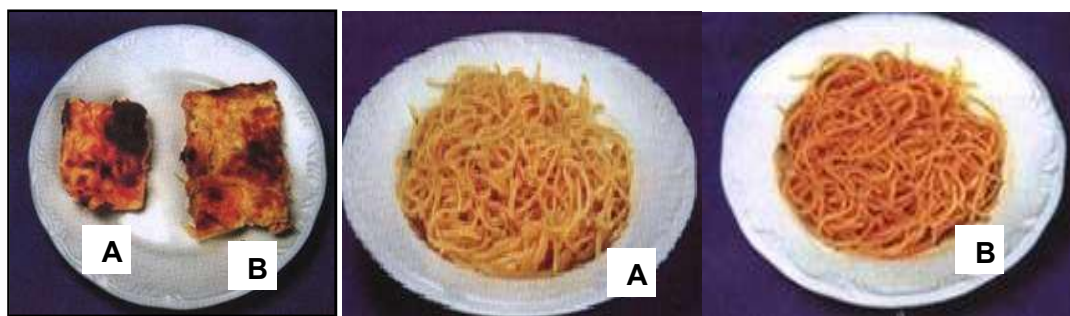
Salsichão: (A) pequeno, (B) médio, (C) grande



Frango (peito): (A) pequeno e (B) grande



Carne (bife): (A) pequeno, (B) médio, (C) grande



Lasanha (pedaço):(A)pequeno, (B)grande. Espaguete (prato fundo): (A) cheio e (B) médio

Figura 10- Medidas caseiras e tamanho dos alimentos (Adaptado de Vitolo, 2008).

O registro alimentar pesado é feito de forma semelhante ao do registro alimentar, porém o indivíduo deve pesar os alimentos e bebidas consumidas, bem como as sobras não ingeridas. Ele é uma medida bastante precisa. Porém, exige muita cooperação do participante no sentido de pesar e anotar todos os alimentos e bebidas (Fisberg e cols., 2009).

No método prospectivo, as informações dietéticas são coletadas no momento do consumo, tornando-as mais confiáveis e precisas, visto que é eliminado o viés de memória. Com este método, pode haver modificação da ingestão alimentar, pois o ato de registrar ou saber que está sendo avaliado, pode induzir à modificação da ingestão durante o período de registro. Independentemente da memória, podem não ser relatados com exatidão os alimentos e quantidades consumidas, sendo omitidas as informações (Fisberg e cols., 2009).

No método retrospectivo, a qualidade das informações dependerá da memória, da habilidade do indivíduo em recordar de forma precisa o que foi consumido no passado próximo (dia, semana) ou distante (mês, ano) e da

cooperação do entrevistado. Vários fatores influenciam a memória do entrevistado, como a idade, o sexo, o grau de escolaridade, as medicações em uso e o estado de saúde. Fazem parte do método retrospectivo, a história alimentar, o recordatório de 24 horas (R24h) e o questionário de frequência alimentar (QFA) (Fisberg e cols., 2009).

A história alimentar avalia os hábitos alimentares dos indivíduos de uma maneira abrangente. Consiste em uma longa entrevista, com duração média de duas horas, que visa obter informações sobre hábitos alimentares atuais e passados. Questiona-se o número e os locais das refeições, da preparação dos alimentos, das preferências e as aversões alimentares; as alergias e as intolerâncias; o uso de suplementos alimentares e a prática de atividade física. Utiliza-se um formulário semelhante ao R24h, para que o entrevistado relate os alimentos consumidos habitualmente, o tipo de alimento; a frequência e as quantidades consumidas, bem como as variações sazonais. Pergunta-se ao entrevistado o que ele costuma consumir desde que acorda até dormir. Por último, realiza-se o R24h, em que é relatado o consumo alimentar do dia anterior. A história alimentar permite avaliar a ingestão habitual de nutrientes, eliminando as variações do dia a dia e a sazonalidade (Lee e Nieman, 1995; Fisberg e cols., 2009). O recordatório de 24 horas visa definir e quantificar todos os alimentos e bebidas ingeridos nas últimas 24 horas. O entrevistado deve relatar todos os itens alimentares e os horários em que foram consumidos, assim como informações detalhadas sobre os alimentos (tipo, forma, procedência, marca e modo de preparo). O R24h é conduzido por entrevistador treinado, com uso de formulário padrão, podendo-se lançar mão de referências visuais para auxiliar a estimar as porções com maior precisão,

como modelos de alimentos, medidas caseiras e fotografias. Há uma tendência dos indivíduos com consumo alimentar pequeno de superestimar as porções, enquanto que aqueles com grande ingestão tendem a subestimar as quantidades consumidas (Fisberg e cols., 2005; Fisberg e cols., 2009) (Figura 11).

Hora	Refeição	Alimentos/ Preparações	Medidas caseiras (g/mL/ unidade)	Marca comercial

Figura 11- Modelo de recordatório de 24 horas (Adaptado de Fisberg, 2005).

O questionário de frequência alimentar (QFA) baseia-se na frequência usual da ingestão dos alimentos e bebidas contidos em uma lista pré-definida e na frequência de consumo (dia, semana, mês ou ano). No QFA, os alimentos são organizados em grupos que possuem nutrientes em comum. Os alimentos que compõem a lista derivam da análise do consumo de uma determinada população. O foco do QFA é a frequência do consumo dos grupos alimentares e não de nutrientes específicos. A quantidade consumida não é descrita, ele retrata apenas se são consumidos ou não os alimentos listados (Fisberg e cols., 2009; Hammond, 2010; Egashira e cols., 2011) (Figura 12).

QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR (QFA)									
Produtos	Porção consumida (nº/ descrição)	Frequência						R/ N	Qtd. gr/ ml
		1 vez por dia	2 ou mais vezes por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês		
LEITE E DERIVADOS									
Leite desnatado ou semi-desnatado									
Leite integral									
Iogurte									
Queijo branco (minas/ fresco)									
Queijo amarelo (prato/ mussarela)									
Requeijão									
CARNES E OVOS									
Ovo frito									
Ovo cozido									
Carne de boi									
Carne de porco									
Frango									
Peixe fresco									
Peixe enlatado (sardinha/ atum)									
Embutidos (salsicha, lingüiça, fiambre, salame, presunto, mortadela)									
Carne conservada no sal (bacalhau, carne seca/sol, pertences de feijoadas)									
Visceras (fígado, rim, coração)									
OLEOS									
Azeite									
Molho para salada									
Bacon e toucinho									
Manteiga									
Margarina									
Maionese									
PESTISCOS E ENLATADOS									
Snacks (batata-frita, sanduíches, pizza, esfiha, salgadinhos, cheetos, amendoim)									
Enlatados (milho, ervilha, palmito, azeitona)									
CEREAIS/ LEGUMINOSAS									
Arroz integral									
Arroz polido									
Pão integral									
Pão francês/forma									
Biscoito salgado									
Biscoito doce									
Bolões									

QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR (QFA)									
Produtos	Porção consumida (nº/ descrição)	Frequência						R/ N	Qtd. gr/ ml
		1 vez por dia	2 ou mais vezes por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês		
CEREAIS/ LEGUMINOSAS									
Macarrão									
Farofa									
HORTALIÇAS E FRUTAS									
Folha crua:									
-									
Folha refogada/ cozida:									
-									
Hortaliça crua:									
-									
Hortaliça cozida:									
-									
Tubérculos (cará, mandioca, batata, inhame)									
Frutas:									
-									
SOBREMENSAS E DOÇES									
Sorvete									
Tortas									
Doce									
Doce/bolos									
Chocolates/achocolatados/ bombom									
BEBIDAS									
Café com açúcar									
Café sem açúcar									
Suco natural com açúcar									
Suco natural sem açúcar									
Suco artificial com açúcar									
Suco artificial sem açúcar									
Refrigerante normal									
PRODUTOS DIET E LIGHT									
Adoçante									
Marzipã									
Requeijão/iogurte									
Refrigerante									

Figura 12- Modelo de questionário de frequência alimentar (QFA) (Adaptado de Ribeiro e cols., 2006).

1 . 5 T e r a p i a n u t r i c i o n a l

A terapia nutricional para indivíduos com SM visa reduzir o peso corporal, com metas iniciais de perda de 5 a 10% do peso inicial. A perda de peso é fundamental para reverter o quadro de resistência à insulina e a todos os agravos que a acompanham, havendo melhora nos níveis glicêmicos, pressóricos, além do perfil lipídico (DBSM, 2005; Duarte, 2005).

Os pacientes são orientados a consumir uma dieta hipocalórica, com finalidade de promover o emagrecimento de 0,5 a 1kg/semana. Para promover o emagrecimento, podem ser reduzidas da dieta habitual de 500 a 1000kcal/dia ou pode-se multiplicar o peso atual por 20 a 25kcal/kg para definir as calorias a serem ingeridas (DBSM, 2005).

A alimentação deve suprir as necessidades energéticas. Os carboidratos devem perfazer entre 50 a 60% das calorias totais. Deve estimular-se o consumo de carboidratos complexos, como hortaliças, leguminosas, tubérculos, grãos integrais e frutas, assim como o controle da ingestão de carboidratos simples. As fibras alimentares devem estar presentes na alimentação diária, mediante ingestão de frutas, verduras, legumes, entre outros. As fibras colaboram para a saciedade e diminuem a quantidade de alimentos consumidos em cada refeição, de modo a reduzir de forma direta e indireta a glicemia, a colesterolemia e a trigliceridemia. A recomendação do consumo de fibras alimentares é de 20 a 30g/dia, priorizando-se a ingestão de alimentos integrais, minimamente processados e com baixo índice glicêmico (DBSM, 2005; Viggiano e Silva, 2009).

As gorduras da dieta devem perfazer de 25 a 35% das calorias totais. O consumo de ácidos graxos saturados (AGS) deve ser menor que 10% do valor energético total (VET). Em casos de níveis de LDL colesterol $>100\text{mg/dL}$, deve-se utilizar somente 7% de AGS. Os ácidos graxos insaturados são classificados em mono e poli-insaturados. Os monoinsaturados (AGMI) devem perfazer até 20% do VET e os poli-insaturados (AGPI), até 10% do VET. O consumo de colesterol deve ser menor que 300mg/dia. Contudo, se os níveis de LDL colesterol forem $>100\text{mg/dL}$, deve-se consumir até 200mg/dia. Os alimentos gordurosos devem ser controlados, pois a ingestão de lipídeos através da dieta está inversamente associada à sensibilidade insulínica, havendo relação positiva com o ganho ponderal. O consumo de ácidos graxos trans reduz os níveis de HDL colesterol e aumenta os níveis de LDL colesterol e de triglicerídeos. A recomendação da *NCEP - A Testipula* o consumo máximo de 1% do VET. Orienta-se a substituição do consumo de gorduras saturadas pelas gorduras insaturadas, além da redução do consumo de gorduras trans (Hornstra e cols, 1998; NCEP-ATP III, 2001; DBSM, 2005).

A ingestão de proteínas da dieta deve ser em torno de 0,8 a 1g/kg do peso atual ao dia, ou até 15% do valor energético total (DBSM, 2005). As fontes de proteínas podem ser de origem animal e vegetal, sendo as de origem animal o leite, o queijo, o iogurte, as carnes (gado, aves e peixe) e os ovos. As principais fontes de proteínas vegetais são as leguminosas, que contêm baixo teor de gordura e são também fontes de fibras (Viggiano e Silva, 2009).

A dieta para pacientes com SM deve ser fracionada em cinco refeições ao dia, sendo três principais (café da manhã, almoço e jantar) e dois lanches intermediários (lanche da manhã e lanche da tarde ou ceia). Quanto à forma de

preparo dos alimentos, deve-se preferir os grelhados, assados, cozidos no vapor ou crus, devendo-se respeitar as preferências individuais e o poder aquisitivo do paciente (DBSM, 2005).

A adoção de uma dieta equilibrada e saudável, juntamente com a melhora da qualidade, quantidade e frequência do consumo alimentar, são importantes para os indivíduos. O estudo *DASH Dietary Approaches to Hypertension* demonstrou redução significativa da pressão arterial em indivíduos que consumiram uma dieta com frutas; hortaliças; leite; queijo; iogurte desnatados e quantidade reduzida de gorduras saturadas, colesterol, carboidratos refinados e sal. A dieta com essas características é denominada dieta *DASH*. A mesma se caracteriza pela riqueza de nutrientes como potássio, magnésio, cálcio, proteínas e fibras. A adesão à dieta *DASH*, associada a mudanças do estilo de vida, favorecem o controle da pressão arterial e o aumento da sensibilidade à insulina (Sacks e cols., 2001; DBSM, 2005; Viggiano e Silva, 2009).

Seguindo um padrão semelhante, a dieta Mediterrânea é caracterizada pelo elevado consumo de frutas, legumes, vegetais frescos, cereais integrais, castanhas, azeite de oliva e peixes, consumo moderado de vinho tinto. A dieta Mediterrânea, associada a mudanças do estilo de vida, pode ser benéfica para indivíduos com SM, pois se mostra eficaz na redução de eventos cardiovasculares (De Lorgeril e cols., 1994; De Lorgeril e cols., 1999; Serra-Majem e cols., 2006).

O consumo de sal de cozinha (cloreto de sódio) não deve ultrapassar 6 g/dia (DBHA, 2006). O consumo elevado de sal deve-se, principalmente, ao aumento do consumo de alimentos industrializados, que utilizam elevada

quantidade de sal, devido às características de conservação dos alimentos. Os alimentos ricos em sódio devem ser evitados, como embutidos, conservas, enlatados, defumados, condimentos industrializados, pães e biscoitos. A utilização de ervas aromáticas, temperos naturais, especiarias e suco de fruta (como o limão), valorizam o sabor natural dos alimentos e melhoram sua palatabilidade (DBSM, 2005; DBHA, 2006; Viggiano e Silva, 2009).

1.6 Referências Bibliográficas

Abboud CF. Anterior pituitary failure. In: Melmed S, ed. The pituitary. New York: Blackwell; 1995. p. 241-410.

Abucham J, Casagrande A, Chacra W. Hipopituitarismo. In: Salgado LR; Boguszewski CL; Czepielewski MA. Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia. 1º. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2013. p. 333-48.

ADA- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2010;33:11-61.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiologic and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120:1640-5.

Alberti KG, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998;15:539-53.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. Lancet. 2005;366:1059-62.

Andrade PVB, Lameu E, Gerude MF. Antropometria. In: Lameu E. Clínica Nutricional. 1º. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 215-30.

Apostila de Avaliação Nutricional. PUC Goiás. Goiânia 2013. (acesso em 26 de fevereiro de 2015). Disponível em <http://professor.ucg.br/SiteDocente/admin/arquivosUpload/14052/material/Apostila%20Avalia%C3%A7%C3%A3o%20Nutricional.pdf>

Asa SL. Tumours of the Pituitary Gland. Atlas of Tumor Pathology, Fascicle 22, Third series. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1998;47-147.

Asa SL. Practical Pituitary Pathology: What Does the Pathologist Need to Know? Arch Pathol Lab Med. 2008;132:1231-40.

Asa SL, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. Endocr Rev. 1998;19:798-827.

Asa SL, Ezzat S. Molecular determinants of pituitary cytodifferentiation. Pituitary. 1999;1:159-68.

Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors. Annu Rev Pathol. 2009;4:97-126.

Asa SL, Kovacs K, Laszlo FA, Dokomos I, Ezrin C. Human fetal adenohypophysis. Histologic and immunocytochemical analysis. *Neuroendocrinology*. 1986;43:308-16.

Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary*. 2006;9:335-42.

Athyros VG, Ganatakis ES, Elisaf M, Mikhculidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1157-9.

Azevedo FM, Naves LA, Czepielewski MA, Casulari LA. Manuseio dos adenomas hipofisários clinicamente não-funcionantes. In: Vilar L; Kater C. *Endocrinologia Clínica*. 5ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 109-18.

Babichev VN, Marova EI, Kuznetsova TA, Adamskaya EI, Shishkina IV, Yu Kasumova S. Role of sex hormones in development of pituitary adenomas. *Bull Exp Biol Med*. 2001;131:309-11.

Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442-3.

Baron M, Hudson M, Steele R. Is serum albumin a marker of malnutrition in chronic disease? The scleroderma paradigm. *J Am Coll Nutr*. 2010;29:144- 51.

Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1169-73.

Bopp M, Barbiero S. Prevalência de síndrome metabólica em pacientes de um ambulatório do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:473-7

Borges PK, Gimeno SG, Tomita NE, Ferreira SR. Prevalence and characteristics associated with metabolic syndrome in Japanese-Brazilians with and without periodontal disease. *Cad Saúde Public*. 2007;23:657-68.

Bouchard C, Perusse L. Genetics of causes and manifestations of the metabolic syndrome. In: Crepaldi G, Tiengo A, Mamzato E. ed. *Diabetes, obesity and hyperlipidemia. The plurimetabolic syndrome*. Amsterdam: Elsevier Science Pub; 1993. p. 67-74.

Bouchard C. Genetics and the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19:52-59.

Bronstein MD. Hiperprolactinemia. In: Wajchenberg BL. *Tratado de Endocrinologia Clínica*. 2ª. ed. São Paulo: Roca; 1992. p. 135-64.

Burrow GN, Woytzmänn G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenoma of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med*. 1981;304:156-8.

Calixto-Lima L, Campos LF, Alfenas RCG, Reis NT. Diabetes Mellito. In: Calixto-Lima L, Reis NT. *Interpretação de exames laboratoriais aplicados à nutrição clínica*. 1º.ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2012a. p. 155-69.

Calixto-Lima L, Dock-Nascimento DB, Reis NT. Desnutrição Energético-Proteica. In: Calixto-Lima L, Reis NT. *Interpretação de exames laboratoriais aplicados à nutrição clínica*. 1º.ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2012b. p. 93-109.

Calixto-Lima L, Guedes EP, Reis NT. Dislipidemia. In: Calixto-Lima L, Reis NT. *Interpretação de exames laboratoriais aplicados à nutrição clínica*. 1º. ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2012c. p. 215-23.

Conceição FL. Deficiência de hormônio de crescimento em adultos. In: Salgado LR, Boguszewski CL, Czepielewski MA. *Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia*. 1º. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2013. p. 303-28.

Cunha Neto MBC, Musolino NR, Bronstein MD. Manuseio dos adenomas hipofisários clinicamente não-funcionantes. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, Leal E. ed. *Endocrinologia Clínica*. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p. 36-48.

Daly AF, Burlacu MC, Livadariu E, Beckers A. The epidemiology and management of pituitary incidentalomas. *Horm Res*. 2007;68:195-98.

Dattani MT. Novel insights into the aetiology and pathogenesis of hypopituitarism. *Horm Res*. 2004;62:1-13.

DBSM- Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:3-28.

DBHA- Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (IV). *Arq Bras Cardiol*. 2004; 82:1-40

DBHA- Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (V). Sociedade Brasileira de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2006;5-34.

DBDPA- Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (IV). Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88:2-19.

De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994;343:1454-59.

De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85.

DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-94.

DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization Classification of tumors, pathology and genetics of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004.

Descovich GC, Benassi B, Cancelli V, D'Addato S, De Simone, Dormi A. An epidemic view of the plurimetabolic syndrome. In: Brisighella Study. Crepaldi G, Tiengo A, Manzato E. International Congress Series; Diabetes, obesity and hyperlipidemias: 5^o. ed. Amsterdam: Elsevier Science; 1993. p. 31-41.

Donangelo I, Melmed S. Pathophysiology of pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:100-5.

Duarte AC. Síndrome metabólica: semiologia, bioquímica e prescrição nutricional. Rio de Janeiro: Axcel Books do Brasil; 2005. p. 15-20.

Duncan BB, Schmidt MI, Duncan MS. Síndrome metabólica, diabetes e doenças cardiovasculares. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseada em evidências. 3^o. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 589-95.

Egashira EM, Aquino RC, Philippi ST. Técnicas e métodos para avaliação do consumo alimentar. In: Tirapegui J, Ribeiro SML. Avaliação Nutricional: teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p. 13-23.

Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9:237-52.

Fisberg RM, Marchioni DML, Teixeira JA, Junior EV. Avaliação do consumo alimentar. In: Gottschall CBA, Busnello FM. Nutrição e Síndrome Metabólica. 1^o.ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009. p. 35-52.

Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. Métodos de inquéritos alimentares. In: Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML. Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos. 1^o. ed. Barueri: Editora Manole; 2005. p. 1-29.

Fontanive R, De Paula TP, Peres WAF. Avaliação da composição corporal em adultos. In: Duarte ACG. Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais. 1^o. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2007. p. 41-63.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.

Franceschini SC, Faria ER, Oliveira FC, Nascimento CM, Priore SE. Exames de rotina em atendimento ambulatorial nos diferentes grupos populacionais. In: Calixto-Lima L, Reis NT. *Interpretação de exames laboratoriais aplicados à nutrição clínica*. 1º.ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2012. p. 363-78.

Freda PU, Wardlaw SL. Clinical review 110: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3859-66.

Frisancho AR. New norms of upper limb fat muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:2540-5.

Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen TR et al. For the 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/ TexCAPS). *Am J Cardiol*. 2004;93:136-41.

Glezer A, Paraiba DB, Bronstein MD. Rare sellar lesions. *Endocrinol Metab ClinNorth Am*. 2008;37:195-11

Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckert RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52; erratum in 2005;112:285-90.

Guilbert JJ. The world health report 2002 – reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)*. 2003;16:230.

Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Danchin N, Bénétos A. Metabolic syndrome: prevalence, risk factors and mortality in French population of 62000 subjects. *Bull Acad Med*. 2006;190:685-97.

Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med*. 1994;120:817-20.

Hammond K. Avaliação: dados clínicos e dietéticos. In: Mahan L.K, Escott-Stump S. Krause, alimentos, nutrição e dietoterapia. 12º. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 383-06.

Hanefeld M, Leonhardt W: Das Metabolische Syndrom. *Dt Gesundh- Wesen*. 1981;36:545-51.

Hornstra G, Barth CA, Galli C, Mensink RP, Mutanen M, Riemersma RA et al. Functional foods science and the cardiovascular system. *Br J Nutr*. 1998;80:113-46.

Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J, Hämäläinen H, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. *Diabetes Care*. 2004;27:2135-40.

Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Nutrition*. 2000;16:585-90.

Kacsoh B. The hypothalamo hypophyseal system. In: Kacsoh B. *Endocrine physiology*. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 251-06.

Kaplan NM. The deadly quartet: upperbody obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149:1514-20.

Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*. 2011;9-48.

Kelberman D, Dattani MT. Hypopituitarism oddities: congenital causes. *Horm Res*. 2007;68:138-44.

Kovacs K, Horvath E. Tumors of the pituitary gland. In: Hartmann WH. *Atlas of Tumor Pathology, fascicle 21, 2nd series*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology; 1986;1-264.

Kovacs K, Horvath E, Vidal S. Classification of pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2001;54:121-7.

Kreutzer J, Fahlbush R. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:693-03.

Krummel DA. Terapia clínica e nutricional na doença cardiovascular. In: Mahan L.K, Escott-Stump S. *Krause, alimentos, nutrição e dietoterapia*. 12º. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 884-95.

Kylin E. Studien ueber das Hypertonie- Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin*. 1923;44:105-27.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.

Laws ER Jr, Thapar K. Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:119-31

Leães CGS, Oliveira MC, Barbosa-Coutinho LM. Patologias dos adenomas hipofisários. In: Salgado, L.R.; Boguszewski, C.L.; Czepielewski, M.A. *Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia*. 1º. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2013. p. 43-52.

Lee RD, Nieman DC. Nutritional assessment. London: WCB McGraw Hill; 1995.

Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev.* 1998;20:157-72.

Lima ES, Couto RD. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. *J Bras Patol Med Lab.* 2006;42:169-78.

Litchford MD. Avaliação: dados laboratoriais. In: L. Kathleen Mahan, Sylvia Escott-Stump. Krause, alimentos, nutrição e dietoterapia. 12º. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 411-25.

Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics; 1988. p. 55-70.

Manual de Antropometria. Pesquisa Nacional de Saúde. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. Rio de Janeiro, 2013. (acesso 26 de fevereiro de 2015). Disponível em: <http://www.pns.icict.fiocruz.br/arquivos/Novos/Manual%20de%20Antropometria%20PDF.pdf>.

Marquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Horner D, Fernandez-Ballart JD, Salas Salvado J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2011;14:1702-13.

Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med.* 1990;322:966-77.

Melmed S, Ho K, Klibansky A, Reichlin S, Thorner M. Clinical review 75: Recent advances in pathogenesis, diagnosis and management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3395-02.

Melmed S, Kleinberg D. Hipófise Anterior. In: Williams tratado de endocrinologia. Henry M. Kronenberg. 11º. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.p. 134-224.

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

Moebus S, Hanisch JU, Neuhäuser M, Aidelburger P, Wasem J, Jöckel K. Assessing the prevalence of the metabolic syndrome according to NCEP ATP III in Germany: feasibility and quality aspects of a two step approach in 1550 randomly selected primary health care practices. *Ger Med Sci.* 2006;4:1-16.

Musolino NRC, Vilar L, Kodaiara S, Bronstein MD. Diagnóstico diferencial das massas selares. In: Vilar L; Kater CE. Endocrinologia Clínica. 5º.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 3-23.

Nakazone MA, Pinheiro A, Braile MC, Pinhel MA, de Sousa GF, Pinheiro S Jr, et al. Prevalence of metabolic syndrome using NCEP-ATPIII and IDF definitions in Brazilian individuals. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(5):407-13. NCEP-ATP III-Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.

Nunes VS, Naves LA, Ribeiro-Oliveira Junior A, Vilar L. Hipopituitarismo diagnóstico e tratamento. In: Vilar L; Kater CE. *Endocrinologia Clínica*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 24-38.

Nunes VS. Massas selares-diagnóstico diferenciais. In: Salgado LR, Boguszewski CL, Czepielewski MA. *Hipófise: glândula fundamental em endocrinologia*. 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2013. p. 81-91.

Oliveira AR. Síndrome metabólica e exercício. In: Gottschall CBA, Busnello FM. *Nutrição e Síndrome Metabólica*. 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009. p. 291- 99.

Oliveira RO, Fontes GG, Lima LM, Gomes AP, Vieira PAF, Siqueira-Batista R. Avaliação bioquímica do sangue. In: Calixto-Lima L, Reis NT. *Interpretação de exames laboratoriais aplicados à nutrição clínica*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2012. p. 19-36.

OMS- Organização Mundial da Saúde. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.

OMS- Organização Mundial da Saúde. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000; 8941-253.

Patterson CM, Udoff LC. Primary and secondary hypogonadism in women. In: Meikle AW. *Hormone replacement therapy*. 1ª ed. New Jersey: Humana Press; 1999.

Portes ES, Maccagnan P, Vieira TCA, Ribeiro SR. Projeto Diretrizes. Hipopituitarismo: Diagnóstico. Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2006. (acesso em 05 de fevereiro de 2015). Disponível em: http://www.projetoDiretrizes.org.br/6_volume/25-HipopituitarismoDiagn.pdf.

Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol*. 2006;35:93-9.

Reaven GM. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-07.

Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*. 1993;44:121-31.

Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:735-40.

Rennert J, Doerfler A. Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109:111-24.

Ribeiro AC, Sávio KEO, Rodrigues MLCF, Costa THM, Schmitz BAS. Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta. *Rev Nutr Campinas*. 2006;19:553-62.

Ribeiro FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:230-8.

Rigo JC, Vieira JL, Dalacorte RR, Reichert CL. Prevalência de síndrome metabólica em idosos de uma comunidade: comparação entre três métodos diagnósticos. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:85-91.

Rodacki M, Zajdenverg L, Tortora RP, Reis FA, Albernaz MS, Goncalves MR, et al. Characteristics of childhood and adult-onset type 1 diabetes in a multiethnic population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69:22-8.

Romero CJ, Nesi-França S, Radovick S. The Molecular Basis of Hypopituitarism. *Trends Endocrinol Metab*. 2009;20:506-16.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10.

Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MCB. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES-Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:1143-52.

Santos AC, Lopes C, Barros H. Prevalência de síndrome metabólica na cidade do Porto. *Rev Port Cardiol*. 2004;23:45-52.

Scarsella C, Almeras N, Mauriege P, Blanchet C, Sauvé L, Dewailly E, et al. Prevalence of metabolic alterations predictive of cardiovascular disease risk in the Québec population. *Can J Cardiol*. 2003;19:51-7.

Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of intervention using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*. 2006;64:27-47.

Shimon I, Melmed S. Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med*. 1998;129:472-83.

Stewart PM. O córtex suprarrenal. In: Henry M. Kronenberg. Williams tratado de endocrinologia. 11º. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 375-26.

Terada T, Kovacs K, Stefaneanu L, Horvath E. Incidence, pathology, and recurrence of pituitary adenomas: study of 647 unselected surgical cases. *Endocr Pathol*. 1995;6:301-10.

Thompson FE, Byers T. Dietary assessment resource manual. *J Nutr*. 1994;124:2245-317.

Thorner MO, Vance ML, Laws JR, ER, Horvath E, Kovacs K. The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams textbook of endocrinology. 9º.ed. Philadelphia: W.B Saunders Company; 1998. p. 249- 40.

Toogood AA, Stewart SM. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37:235-61.

Topaloglu AK, Kotan LD. Molecular causes of hypogonadotropic hypogonadism. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22:264-70.

Vague J. La differenciation sexuelle facteur determinant des formes de l'obesite. *Presse Med*. 1947;30:339-40.

Van Aken MO, Lamberts SW. Diagnosis and treatment of hypopituitarism: an update. *Pituitary*. 2005;8:183-91.

Viggiano CE, Silva ALV. Síndrome Metabólica. In: Aquino RC e Philippi ST. *Nutrição Clínica: estudos de caso comentados*. 1º.ed. Barueri: Editora Manole; 2009. p. 117-42.

Vilar L, Castellar E. Hiperprolactinemia - Investigação diagnóstica e tratamento. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, Leal E. *Endocrinologia Clínica*. 1º.ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p. 3-20.

Vilar L, Naves L, Freitas MC, Jr SO, Leite V, Canadas V. Tratamento medicamentoso dos tumores hipofisários. Parte I: Prolactinomas e adenomas secretores de GH. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000;44:367-81.

Vilar L, Naves L, Freitas MC, Jr SO, Leite V, Canadas V. Tratamento medicamentoso dos tumores hipofisários. Parte II: Adenomas secretores de ACTH, TSH e adenomas clinicamente não-funcionantes. Revisão. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000;44:455-69

Vitolo MR. Avaliação Nutricional no Adulto. In: Vitolo MR. *Nutrição: da gestação ao envelhecimento*. 2º. ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2008. p. 377-97.

Wilson CB, Dempsey LC. Transphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 1978;48:13-22.

Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen L, Rajala S, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1992;327:1426-33.

Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:389-96.

2 . O b j e t i v o s

Geral

Avaliar pacientes que apresentam concomitantemente hipopituitarismo, adenoma hipofisário e síndrome metabólica sob o ponto de vista clínico, laboratorial e nutricional.

Específicos

- 1- Avaliar pacientes que apresentam simultaneamente hipopituitarismo, adenoma hipofisário e síndrome metabólica sob o ponto de vista clínico, laboratorial e nutricional previamente à intervenção nutricional.
- 2- Avaliar pacientes que apresentam simultaneamente hipopituitarismo, adenomas hipofisários e síndrome metabólica sob o ponto de vista clínico, laboratorial e nutricional após seis meses de intervenção nutricional.
- 3- Comparar os resultados, sob o ponto de vista clínico, laboratorial e nutricional, antes e após seis meses de intervenção nutricional.
- 4- Comparar os achados de acordo com o tipo de adenoma, conforme a classificação de Kovacs e Horvath (1986).

O artigo científico "*Nutritional assessment of metabolic patients with hypopituitarism*" foi submetido à Revista *Metabolic Syndrome and Related Disorders* em 29 de março de 2015.

A confirmação da submissão encontra-se nos anexos

3. Artigo científico redigido em inglês

Nutritional assessment of metabolic syndrome hypopituitarism secondary to pituitary adenoma

Renata Elisabeth Rothen¹, Débora Zeni MD², Carolina Garcia Soares Leães MD, PhD², Miriam da Costa Oliveira MD, PhD^{1,2}, Fernanda Michielin Busnello PhD³, Júlia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima MD, PhD^{1,2}

¹ Graduate Program in Pathology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA).

² Neuroendocrinology Center of Santa Casa of Porto Alegre, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil.

³ Undergraduate Program in Nutrition, Department of Nutrition, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil.

Running title: Nutrition, Metabolic Syndrome and hypopituitarism

Corresponding author:

Renata Elisabeth Rothen

Rua 15 de Novembro, 54, Centro

CEP 93800-000, Sapiranga, RS, Brazil

Phone: + 55 51 3599.1359/9899.1164

E-mail: renataer@hotmail.com

Abstract

Background: Hypopituitarism, a condition in which the pituitary gland does not produce one or more of its hormones, may cause increased visceral fat deposition, dyslipidemia and decreased muscle mass. Metabolic syndrome is a complex disorder, highly prevalent in hypopituitarism. We performed clinical, laboratory and nutrition assessment in patients presenting hypopituitarism, pituitary adenomas and metabolic syndrome.

Methods: This was a cross-sectional study of 36 outpatients, aged 20-75 years, with metabolic syndrome and hypopituitarism, in the presence or after pituitary adenoma treatment.

Results: Nineteen women and 17 men were studied, aged 29-73 years (56.9 ± 9.6). Twenty one of them presented clinically non-functioning pituitary adenoma, 9 prolactinoma, 4 somatotropinoma, and 2 adrenocorticotropinoma. As for hypopituitarism, 28 patients presented panhypopituitarism and 8 isolated hormone deficiency. Mean body mass index was $32.9 \pm 5.9 \text{ kg/m}^2$ and 67% of subjects were obese and 33% overweight. Waist circumference was increased in 17.6% and high in 82.3% of men, and increased in 10.5% and high in 84.4% of women. Food intake was characterized by low intake of energy and fiber, adequate intake levels of carbohydrate and fat, and high intake of proteins. The patients presented increased levels of plasma high cholesterol, triglyceride and glucose.

Conclusion: In this study, nutritional assessment showed that most of patients with hypopituitarism and metabolic syndrome presented class I obesity, and high waist circumference. Food intake was also characterized by energy

and fiber intake below the recommended values, adequate in carbohydrate and fat content, and high in protein.

Key-words: hypopituitarism; pituitary adenomas; metabolic syndrome; nutritional assessment

I n t r o d u c t i o n

Hypopituitarism is the partial or complete insufficiency of anterior pituitary hormone secretion.¹⁻³ The condition may be congenital or acquired, and is caused by a primary pituitary disease or is secondary to deficiency of stimulatory and inhibitory hypothalamic factors.³⁻⁵ Hypopituitarism is associated with increased premature mortality due to cardiovascular disease.⁶

Pituitary adenomas, are benign, slow growing, neoplastic lesions, and their treatments are the main causes of hypopituitarism in adults.⁷ These tumors may either secrete hormones autonomously, leading to clinical syndromes such as acromegaly, hyperprolactinaemia, and Cushing's disease, or they may be functionally silent, clinically non-functioning.^{8,9}

Metabolic syndrome (MS) is highly prevalent in adults with hypopituitarism¹⁰, being a complex disorder consisting of metabolic abnormalities, such as central obesity, dyslipidemia, hyperglycemia and hypertension.¹¹ The treatment for MS involves lifestyle changes, including diet and physical activity, and medications if required.¹¹ The first line treatment of MS is reduction of body weight by means of a nutritionally balanced diet and regular physical activity. Weight loss is essential to reverse insulin resistance and related conditions, by improving blood glucose, blood pressure and lipid levels.^{11,12}

The present study aims to evaluate patients with hypopituitarism MS and secondary to pituitary adenoma in terms of clinical, laboratory and nutritional aspects.

M e t h o d s

S u b j e c t s

The study was conducted at the Neuroendocrinology Center outpatient care of Santa Casa of Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil. Thirty-six patients, aged 20-75 years, with diagnosis of MS and hypopituitarism secondary to pituitary adenoma participated in the study. Patients were selected by convenience and all signed the informed consent. Patients with mental illness were not included.

The diagnosis of MS was established based on the International Diabetes Federation (IDF) criteria: central obesity (waist circumference ≥ 80 cm for women and ≥ 94 cm for men) associated with two or more of the following risk factors: triglyceride levels ≥ 150 mg/dL or under treatment; HDL cholesterol ≤ 50 mg/dL in women and ≤ 40 mg/dL in men or under treatment; systolic blood pressure ≥ 130 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg or under treatment; fasting plasma glucose ≥ 100 mg/dL or previously diagnosed type 2 diabetes mellitus.¹³ The diagnosis of hypopituitarism was defined as deficient secretion of one or more pituitary hormones in the presence or after pituitary adenoma treatment, on stable hormone replacement for at least 6 months. The pituitary adenomas were classified according to Kovacs and Horvath.¹⁴ The study was approved by the local Ethics Committee.

A n t h r o p o m e t r i c A s s e s s m e n t

Individuals were weighed and measured in feet, erect, barefoot and with lightweight clothing using a calibrated scale (Welmy®). Body mass index (BMI) was calculated using the formula: BMI (kg/m²) = Weight (kg)/ Height (m²) and

classified according to the World Health Organization (WHO) criteria.¹⁵ Waist circumference was measured at point located halfway between the iliac crest and the lower rib margin using a non-stretchable tape measure, and classified according to WHO criteria.¹⁶

L a b o r a t o r y t e s t s

Measurements of serum lipid levels (triglyceride, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and fasting glucose used in this study were part of the routine laboratory tests performed at the Neuroendocrinology Center of Santa Casa of Porto Alegre.

N u t r i t i o n a l a s s e s s m e n t

Nutritional assessment included sociodemographic information (sex, age, race (Euro-descendant and Non-Euro-descendant) educational attainment (elementary school, high school)), history of diseases and use of medications, smoking (quantity, frequency) and drinking habits (quantity, frequency), and physical activity level (least 150 minutes per week). Food intake was assessed by a 24-h food recall, for greater accuracy in the estimation of portions, we used photographic record of measures and food portions.^{17,18} Adequacy of food intake was evaluated according to the Brazilian guidelines for metabolic syndrome (2005).¹¹

S t a t i s t i c a l a n a l y s e s

Continuous variables were described as mean and standard deviation and qualitative variables as absolute and relative frequencies. All analyses were performed using SPSS, version 21.0.

R e s u l t s

Thirty-six patients (19 women, 53%) with age range from 29 to 73 years, mean 56.9 ± 9.6 years were studied. Most patients were Euro-descendant (86.1%), 50% referred elementary school incomplete, and 31% reported high school as their highest level of educational attainment.

As for functional classification of pituitary adenomas, 21 patients presented clinically non-functioning pituitary adenoma, 9 patients presented prolactinoma, 4 somatotropinoma and 2 adrenocorticotropinoma. Patients underwent the following treatments for adenoma: surgery (47%), surgery and radiotherapy (33%), surgery and drugs (11%), surgery, radiotherapy and drugs (3%) and drugs exclusively (6%). Thirty patients presented gonadotropin deficiency, 22 thyroid hormone deficiency, 20 adrenocorticotrophic hormone deficiency, and 15 growth hormone deficiency. Twenty eight presented panhypopituitarism and 8 isolated hormone deficiency (Table 1).

All patients had central obesity associated with at least two risk factors: hypertension (56%), diabetes mellitus or glucose intolerance (47%), serum triglycerides $\geq 150\text{mg/dL}$ (61%), HDL cholesterol $\leq 40\text{mg/dL}$ for men (14%) and $\leq 50\text{mg/dL}$ for women (36%).

A n t h r o p o m e t r i c A s s e s s m e n t

Mean BMI of patients was 32.9 ± 5.9 kg/m². Half the patients were classified as class I obese, 6% as class II obese, 11% class III obese and 33% overweight. Waist circumference was classified as increased in 18% and high in 82% of men, and as increased in 11% and high in 84% of women. Total cholesterol, triglycerides and glucose were elevated in patients. Laboratory data are presented in Table 2.

N u t r i t i o n a l a s s e s s m e n t

According to the recommended values for MS patients, patients presented low energy and fiber intake, high protein intake and adequate intake of carbohydrates and fat (Table 3).

Twenty-two percent of patients participated in physical activities regularly, for at least 30 minutes, 3-5 times a week. Regarding smoking habits, 6% were current smokers, 33% ex-smokers, and 61% never-smokers. Alcoholic beverage intake (one dose of fermented beverage a week) was reported by 17% of patients.

D i s c u s s i o n

This is the first study to assess the nutritional status of patients with MS and hypopituitarism secondary to pituitary adenoma. Although relatively small, the sample size was appropriate and consistent.

The prevalence of MS in the adult population worldwide is 20-25%, according to the criteria of the IDF.¹³ Previous studies have reported a prevalence of 39% in the United States,¹⁹ 31.5% among European population,²⁰ being 29.6% in Norway,²¹ and 21.9% in Sweden.²² The prevalence of MS

among GHD is 49.1% according to the IDF criteria, being 15-20% higher in individuals with hypopituitarism than in general population.¹⁰

Joustra et al.²³ reported higher risk for metabolic syndrome, including increased waist circumference (53%), arterial hypertension (76%), altered glucose metabolism (32%), reduced HDL cholesterol (29%) and high triglycerides (47%) in 145 patients with nonfunctioning pituitary macroadenoma and hypopituitarism as compared with healthy controls. The prevalence of MS was 44% in these patients, and 16.5% in controls. Similarly, Attansio et al.²⁴ found a prevalence of 42% of MS in 2531 American and European GHD patients. A higher prevalence was detected among American (57%) than European patients (31%), and in children (21%) than in adults (47%). As for the components of the SM, 55% of the sample showed increased waist circumference, 56% hypertension, 44% of Americans had altered blood glucose and 13% of Europeans.

Murakami and Kato²⁵ studied 1272 patients with hypopituitarism in Japan, reporting a prevalence of 31% of hypercholesterolemia in men and 41% in women. Also, in the study by Deepak et al,²⁶ hypertension was observed in 37%, dyslipidemia in 28% and type 2 diabetes mellitus in 9% of a group of 152 patients with hypopituitarism. Dyslipidemia, characterized by increased levels of triglyceride, total cholesterol and LDL cholesterol and/or reduced HDL cholesterol levels, are frequently found in patients with hypopituitarism, and increases their risk of developing cardiovascular diseases.^{23,26-30} In our study, all patients had MS, increased levels of triglyceride was present in 61%, systemic arterial hypertension in 56%, altered glucose metabolism in 47%, and increased HDL cholesterol in 14% and 36% of men and women respectively.