

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
***CAMPUS* CHAPECÓ**
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - PPGCB
MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

GEILE FISTAROL

**AVALIAÇÃO DO PERFIL NUTRICIONAL E OXIDATIVO EM PACIENTES COM
ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS PÓS-RESSECÇÃO CIRÚRGICA**

CHAPECÓ
2025

GEILE FISTAROL

**AVALIAÇÃO DO PERFIL NUTRICIONAL E OXIDATIVO EM PACIENTES COM
ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS PÓS-RESSECÇÃO CIRÚRGICA**

Dissertação apresentada para o Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

ORIENTADORA: PROF.^a Dr.^a MARGARETE DULCE BAGATINI

COORIENTADORA: PROF.^a Dr.^a FILOMENA MARAFON

CHAPECÓ

2025

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

, Geile Fistarol
AVALIAÇÃO DO PERFIL NUTRICIONAL E OXIDATIVO EM
PACIENTES COM ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS PÓS-RESSECÇÃO
CIRÚRGICA / Geile Fistarol . -- 2025.
60 f.

Orientadora: Dra Margarete Dulce Bagatini
Co-orientadora: Dra Filomena Marafon
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da
Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências
Biomédicas, Chapecó, SC, 2025.

1. Espécies Reativas de Oxigênio. 2. Neoplasias
Hipofisárias. 3. Inflamação. 4. Estado Nutricional. I. ,
Margarete Dulce Bagatini, orient. II. Marafon, Filomena,
co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul.
IV. Título.

GEILE FISTAROL

**AVALIAÇÃO DO PERFIL NUTRICIONAL E OXIDATIVO EM PACIENTES COM
ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS PÓS-RESSECÇÃO CIRÚRGICA**

Dissertação apresentada para o Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 08/08/2025

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente



MARGARETE DULCE BAGATINI

Data: 11/08/2025 20:11:25-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Margarete Dulce Bagatini – UFFS

Presidente da banca/ Orientadora

Documento assinado digitalmente



FILOMENA MARAFON

Data: 11/08/2025 16:31:42-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Filomena Marafon– UFFS

Coorientadora

Documento assinado digitalmente



DANIELA ZANINI

Data: 11/08/2025 11:51:39-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Daniela Zanini– UFFS

Membro Avaliadora externa

Documento assinado digitalmente



ZULEIDE MARIA IGNACIO

Data: 13/08/2025 16:19:43-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Zuleide Maria Ignácio – UFFS

Membro Avaliadora interna

Prof.^a Dr.^a Dalila Moter Benvegnú – UFFS

Membro Avaliadora suplente

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS pela vida e pelas oportunidades!

Agradeço a minha família pelo apoio e por entender os momentos de ausência muitas vezes necessários para conseguir estudar!

Agradeço aos colegas do mestrado, aos doutorandos e aos alunos de iniciação científica do LabCell por todo o conhecimento compartilhado!

Agradeço à minha orientadora Dra. Margarete Dulce Bagatini e minha coorientadora Dra. Filomena Marafon pelos ensinamentos e apoio. Mulheres maravilhosas e de um coração enorme!

MUITO OBRIGADA!

RESUMO

Os tumores neuroendócrinos hipofisários (PitNETs) são neoplasias que atingem a hipófise, uma glândula mestre que regula a produção de hormônios para manter o organismo em equilíbrio. Dentre os fatores que podem contribuir para o desenvolvimento do PitNETs, destaca-se o estresse oxidativo, definido como desproporção entre a produção de espécies reativas e a ação dos antioxidantes, trazendo danos a diversas moléculas. Ainda neste sentido, o estado nutricional e o excesso de peso também podem ser fatores envolvidos neste amplo processo de desenvolvimento da carcinogênese. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi conhecer as características sociodemográficas, avaliar o estado nutricional, perfil oxidativo e inflamatório em pacientes com PitNETs após ressecção cirúrgica e comparar os resultados com grupo controle. Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), 15 pacientes foram selecionados no Hospital Regional do Oeste (HRO), hospital onde realizam o tratamento. Os pacientes foram informados sobre a pesquisa e após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foram submetidos às coletas de amostras de sangue e num segundo momento foram coletados os dados de prontuários. O material biológico foi encaminhado para os laboratórios da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), onde foram separados, devidamente armazenados e em seguida foram realizadas as análises. Já o grupo controle foi composto por 22 indivíduos. As amostras sanguíneas foram utilizadas para análise dos níveis de glicemia, triglicerídeos e albumina, foram quantificados os níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), espécies reativas de oxigênio (EROs), carbonilação proteica, níveis de tióis proteicos (PSH) e não proteicos (NPSH), mieloperoxidase (MPO), enzima superóxido dismutase (SOD), vitamina C e as interleucinas pró e anti-inflamatórias. Os resultados mostraram que os pacientes com PitNETs eram, em maior percentual, do sexo feminino e apresentaram sobrepeso, no grupo controle houve percentual maior de obesidade. Também apresentaram níveis elevados de EROs, carbonilação proteica, PSH, NPSH e vitamina C. Além de níveis aumentados de IL-6, IL-10 e TNF, enquanto IL-27 estava diminuída. O tipo de tumor mais prevalente foi o macroadenoma gonadotrófico derivado de células SF-1. Diversos estudos indicam o envolvimento do estresse oxidativo e inflamação no desenvolvimento dos PitNETs. Neste sentido, foi possível observar que mesmo após a ressecção cirúrgica, os pacientes mantêm um estado pró-oxidante. Tal condição pode ser associada a um risco maior de metástases e recidivas, o que indica a necessidade de seguimento médico especializado.

Palavras-chave: Estresse Oxidativo; Neoplasias Hipofisárias; Inflamação; Estado Nutricional.

ABSTRACT

Pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs) are neoplasms that affect the pituitary gland, a master gland that regulates hormone production to maintain the body's balance. Among the factors that can contribute to the development of PitNETs, oxidative stress stands out, defined as a disproportion between the production of reactive species and the action of antioxidants, causing damage to various molecules. Nutritional status and excess weight may also be factors involved in this broad process of carcinogenesis. Therefore, the objective of this study was to identify the sociodemographic characteristics, assess the nutritional status, and oxidative and inflammatory profiles of patients with PitNETs after surgical resection, and compare the results with a control group. After approval by the Research Ethics Committee (REC), 15 patients were selected from the Western Regional Hospital (HRO), the hospital where they receive treatment. The patients were informed about the study and, after signing the Informed Consent Form (ICF), underwent blood samples collection, followed by medical record data collection. The biological material was sent to the laboratories of the Federal University of the Southern Border (UFFS), where it was separated, properly stored, and subsequently analyzed. The control group consisted of 22 individuals. Blood samples were used to analyze blood glucose, triglyceride, and albumin levels. Thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS), reactive oxygen species (ROS), protein carbonylation, protein thiols (PSH) and non-protein thiols (NPSH), myeloperoxidase (MPO), superoxide dismutase (SOD), vitamin C, and pro- and anti-inflammatory interleukins were quantified. The results showed that patients with PitNETs were, in a higher percentage, female and overweight, while the control group had a higher percentage of obesity. They also presented elevated levels of ROS, protein carbonylation, PSH, NPSH, and vitamin C. In addition, they had increased levels of IL-6, IL-10, and TNF, while IL-27 was decreased. The most prevalent tumor type was gonadotropic macroadenoma derived from SF-1 cells. Several studies indicate the involvement of oxidative stress and inflammation in the development of PitNETs. In this regard, it was observed that even after surgical resection, patients maintain a pro-oxidant state. This condition may be associated with a higher risk of metastases and recurrence, which indicates the need for specialized medical follow-up.

Keywords: Oxidative Stress; Pituitary Neoplasms; Inflammation; Nutritional Status.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Representação da hipófise, incluindo as regiões de adenohipófise e neurohipófise, e o hipotálamo.....	19
Figura 2- Número estimado de novos casos de 2022 a 2045.....	22
Figura 3- Tipos de tumores de acordo com a linhagem celular e fator de transcrição	24
Figura 4- Marcadores de estresse oxidativo em indivíduos controle (control) e grupo PitNETs.....	42
Figura 5- Marcadores bioquímicos periféricos em grupo controle (control) e em grupo PitNETs.....	43
Figura 6- Níveis de interleucinas em grupo controle (control) e em grupo PitNETs.....	44
Figura 7- Representação esquemática dos fatores envolvidos no desenvolvimento dos PitNETs	45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Hormônios, células e funções	20
Quadro 2- Os efeitos dos hormônios hipofisiotrópicos sobre a adenohipófise.....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos indivíduos PitNETs e controle	40
Tabela 2-Classificação de acordo com o tamanho, tipo e linhagem dos PitNETs..	41

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

ACTH	Adrenocorticotropina
ADH	Hormônio Antidiurtico
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
APCs	Células apresentadoras de antígenos
CAT	Catalase
CDK p21	Inibidor de cinases dependentes de ciclina
CEP	Comitê de tica em Pesquisa com Seres Humanos
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
CRH	Hormônio Liberador da Corticotropina
DA	Dopamina
DCs	Células Dendríticas
DCF	Diclorofluorescena
DCFH-DA	2',7'-diclorodihidrofluoresceína diacetato
DNA	cido Desoxirribonucleico
D2	Dopamina Tipo 2
DNPH	2,4-dinitrofenilhidrazina
DTNB	2,2'-dinitro-5,5'-ditiodibenzoico
EDTA	cido etilenodiamino tetra-acético
ELISA	Ensaio Imunoabsorvente ligado  enzima
EMT	Transição Epitelial Mesenquimal
EROs	Espécies Reativas de Oxignio
ERNs	Espécies Reativas de Nitrogênio
ER	Receptor de Estrognio Alfa
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GABA	cido gama-aminobutírico
GATA 1	Fator de Transcrição eritroide
GCO	Observatório Global do Câncer
GH	Hormônio do Crescimento
GHRHR	Receptor do Hormônio liberador do hormônio do crescimento
GHRH	Hormônio liberador do hormônio do crescimento
GNAS	Gene Estimulador da Proteína G

GnRH	Hormônio liberador das gonadotropinas
GPx	Glutathione Peroxidase
HOCl	Ácido Hipocloroso
HNO ₂	Ácido Nitroso
H-ras	Proto oncogene
HRO	Hospital Regional do Oeste
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer
IDO	Indolamina-2,3-dioxigenase
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante a Insulina I
IMC	Índice de Massa Corporal
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-1 α	Interleucina-1 alfa
IL-2	Interleucina-2
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IL-12	Interleucina-12
IL-27	Interleucina-27
IFN- γ	Interferon gama
LH	Hormônio Luteinizante
LH- β	Hormônio Luteinizante β
LPO	Peroxidação Lipídica
MDA	Malondialdeído
MEN1	Neoplasia Endócrina Múltiplo Tipo 1
miRNAS	MicroRNAs circulantes
MPO	Mieloperoxidase
mg	Miligrama
mg/kg	Miligramas por Quilograma
min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetro
NF- κ B	Fator nuclear kappa B

NENs	Neoplasias Neuroendócrinas
NPSH	Tióis não-proteicos
NK	Natural Killer
NO	Óxido Nítrico
NO ₂	Dióxido de Nitrogênio
NR3C1	Receptor nuclear subfamília 3 grupo C membro 1
OH	Radical Hidroxila
OMS	Organização Mundial da Saúde
O ₂ ⁻	Superóxido
O ₃	Ozônio
PAI – 1	Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1
PBS	Solução salina tamponada em fosfato
PD-L1	Ligante de morte programada 1
PitNETs	Tumores Neuroendócrinos Hipofisários
PIT 1	Fator de transcrição positivo específico da hipófise 1
PRL	Prolactina
PROP1	Fator de Transcrição Hipofisário
PSH	Tióis proteicos
PTTG	Gene Transformador do Tumor Hipofisário
PTTG1	Gene Transformador do Tumor Hipofisário 1
RO ₂	Peroxil
SF1	Fator Esteroidrogênico
SF3B1	Subunidade B1 do Fator de Splicing 3
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido Dismutase
SC	Santa Catarina
SST	Somatostatina
TBA	Ácido tiobarbitúrico
TBARS	Espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico
TCA	Ácido tricloroacético
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFK	Tampão de fosfato de potássio
TEF	Fator Embrionário Tireotrófico

TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
T-PIT	Fator de transcrição da família T-Box
TRH	Hormônio Liberador de Tireotropina
TSH	Hormônio Estimulante da Tireóide
T3	Tri-iodotironina
T4	Tiroxina
UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul
USP8	Peptidase específica da ubiquitina 8
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
8-OHG	8-Hidroxi-guanosina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL.....	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICO	18
3 REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA HIPÓFISE	19
3.2 CÂNCER	21
3.2.1 Tumor Neuroendócrino Hipofisário (PitNET)	23
3.3 ESTRESSE OXIDATIVO.....	27
3.3.1 Estresse oxidativo, câncer e PitNETs	28
3.4 INFLAMAÇÃO	29
3.4.1 Citocinas Inflamatórias	30
3.5 RELAÇÃO ENTRE ESTRESSE OXIDATIVO, INFLAMAÇÃO, CÂNCER E PITNETS.....	31
3.6 EXCESSO DE PESO, OBESIDADE E CÂNCER.....	32
4 METODOLOGIA	34
4.1 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES	34
4.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	34
4.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA A COLETA SANGUÍNEA	35
4.3 DETERMINAÇÃO DE BIOMARCADORES DO STATUS OXIDATIVO.....	35
4.4.1 Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)	35
4.4.2 Enzima SOD	35
4.4.3 Vitamina C	36
4.4.4 Tiós proteicos e não proteicos	36
4.4.5 Mieloperoxidase	36
4.4.6 Determinação das EROs	37
4.4.7 Carbonilação de proteína sérica	37
4.4.8 Determinação das citocinas por citometria de fluxo	37
4.4.9 Quantificação da IL-27	38
4.4.10 Análise de marcadores Bioquímicos Periféricos	38
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	39

5 RESULTADOS	40
6 DISCUSSÃO	45
7 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	50
APÊNDICE	57

1 INTRODUÇÃO

Os Tumores Neuroendócrinos Hipofisários, do inglês *Pituitary Neuroendocrine Tumors* (PitNETs), fazem parte das neoplasias neuroendócrinas (NENs), que são definidas como um conjunto diversificado de proliferações neoplásicas epiteliais. As NENs podem aparecer em alguns órgãos do corpo, que possuam aspectos morfológicos semelhantes, porém com particularidades, como a glândula tireóide, rins, ovários, testículos e a hipófise (La Rosa; Uccella, 2021).

Considerada uma glândula principal, a hipófise é responsável pela modulação de funções endócrinas importantes, produzindo uma resposta delicada à sinalização celular dinâmica, que resulta em um ajuste fisiológico para manter a homeostase (Sabatino; Grondona; De Paul, 2022). A hipófise possui vários tipos de células, cada uma especializada na produção de hormônios e peptídeos bioativos específicos. Essa complexidade funcional está diretamente relacionada à variedade de tumores que podem surgir nessa região, trazendo diferentes perfis clínicos e morfológicos (La Rosa; Uccella, 2021).

Segundo dados de 2022, os cânceres do Sistema Nervoso Central (SNC) ocupam a 19ª posição em número de novos casos no mundo, com 322.276 casos, sendo 1,6% do total. Referindo-se à mortalidade, ocupam o 12º lugar com 248.305 ocorrências e 2,6% do total de casos (Bray *et al.*, 2024). Como não há dados específicos relacionados à hipófise nas estimativas da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), os dados apresentados a seguir correspondem a estudos epidemiológicos. Nos PitNETs é possível observar uma incidência entre 3,9 e 7,4 casos por 100.000 habitantes por ano e prevalência de 76 a 116 casos por 100.000 habitantes (Daly; Beckers, 2020).

O diagnóstico e o prognóstico dos PitNETs permanecem como desafios clínicos relevantes. Ainda que existam marcadores clínicos e histopatológicos validados que ajudam a prever o comportamento, alguns tumores evoluem para doença severa (Lenders *et al.*, 2023). Embora na maioria dos casos o crescimento seja benigno, os PitNETs representam uma importante causa de morbidade devido à desregulação hormonal sistêmica, sendo necessário tratamento cirúrgico, radiológico ou crônico para controlar a doença. Em sua maioria, os PitNETs aparecem como macrotumores que são sujeitos à cirurgia como tratamento de primeira linha, com exceção dos tumores lactotróficos tratados com agonistas da dopamina. Porém, qualquer ressecção cirúrgica pode ser desafiadora devido à localização da hipófise (Sabatino; Grondona; De Paul, 2022).

Nesse contexto, as lesões no SNC podem ter origem em diversas patologias e distúrbios relacionados ao estresse oxidativo, que é definido como uma diferença entre pró-oxidantes e antioxidantes, com acúmulo dentro da organela de radicais livres, espécies reativas de oxigênio (EROs), espécies reativas lipídicas e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) (Nguyen *et al.*, 2023). Muitos processos metabólicos celulares podem levar ao aumento da produção de EROs, condição que favorece danos oxidativos a biomoléculas essenciais, como proteínas e ácido desoxirribonucleico (DNA), os quais estão implicados na indução de mutações, instabilidade genômica e disfunção celular, contribuindo de forma significativa para a iniciação e a progressão da tumorigênese (Sabatino *et al.*, 2018).

Além do estresse oxidativo, outros fatores podem contribuir para o desenvolvimento do câncer. Neste sentido, o estado nutricional é um parâmetro importante de saúde e os pacientes com sobrepeso ou obesidade têm excesso de gordura corporal, que pode ter relação com o aumento do risco de câncer. O acúmulo central de gordura leva à mudanças dos níveis de adiponectina e subsequentes alterações nas vias da insulina e dos hormônios sexuais (Larsson; Spyrou; Mantzoros, 2022). A inflamação crônica está associada à produção exacerbada de EROs e de ERNs que amplificam a resposta inflamatória. Esse processo estabelece um ciclo de retroalimentação positiva, no qual a inflamação e o estresse oxidativo se reforçam mutuamente, contribuindo para a persistência do microambiente inflamatório e promovendo alterações celulares associadas à tumorigênese (Jovanović *et al.*, 2023).

Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo ampliar o conhecimento sobre a inter-relação entre o estado nutricional, a hipófise, o câncer, os PitNETs, o estresse oxidativo e a inflamação. Especificamente, busca-se avaliar o estado nutricional e os marcadores periféricos de estresse oxidativo e inflamatórios em pacientes com PitNETs, comparando-os a um grupo controle. A relevância deste estudo reside na possibilidade de elucidar os efeitos sistêmicos dessa neoplasia, contribuindo para o entendimento de seus impactos metabólicos e inflamatórios, bem como para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e de cuidado mais integradas. Ressalta-se, ainda, a escassez de investigações na literatura que abordem os marcadores de estresse oxidativo em pacientes com PitNETs, o que reforça a originalidade e a importância da presente pesquisa.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o estado nutricional e os marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios em pacientes com PitNETs que realizaram ressecção cirúrgica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICO

Conhecer o estado nutricional dos pacientes, através do Índice de Massa Corporal (IMC);

Avaliar presença de marcadores oxidativos e inflamatórios periféricos, por meio de técnicas que analisam as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), EROs, carbonilação proteica, níveis de tióis proteicos e não proteicos, MPO, enzima superóxido dismutase (SOD), vitamina C e das interleucinas pró e anti-inflamatórias em pacientes com PitNETs e em grupo controle;

Dosar níveis de albumina, glicose e triglicerídeos dos dois grupos do estudo;

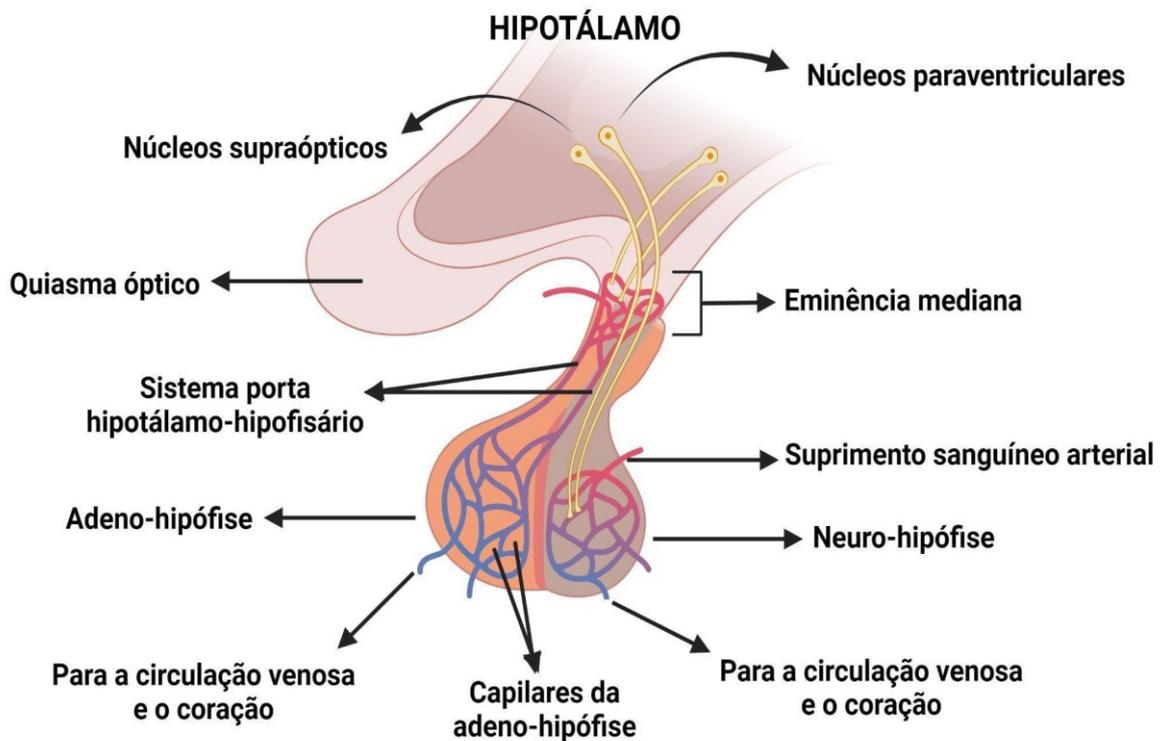
Relacionar os dados clínicos e bioquímicos de ambos os grupos.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA HIPÓFISE

A hipófise ou glândula pituitária está localizada na sela túrcica, na base do encéfalo abaixo do hipotálamo. Pesa entre 0,5 e 1 g e mede cerca de 1 cm, está ligada ao hipotálamo pelo infundíbulo e é dividida em hipófise anterior ou adenohipófise e hipófise posterior ou neurohipófise (figura 1). A primeira se origina da bolsa de *Rathke*, relacionada ao epitélio faríngeo, explicando o caráter epitelióide de suas células. A posterior não é necessariamente uma glândula, porém uma extensão dos componentes neurais do hipotálamo (Hall, 2017; Widmaier; Raff; Strang, 2017).

Figura 1- Representação da hipófise, incluindo as regiões de adenohipófise e neurohipófise, e o hipotálamo.



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Widmaier; Raff; Strang (2017).

A hipófise secreta hormônios que desempenham funções importantes no controle metabólico do organismo. Conforme o quadro 1, são descritos os hormônios, tipos de células que os produzem e suas funções (Hall, 2017; Widmaier; Raff; Strang, 2017). Cerca de 30% a 40% das células de adenohipófise são somatotróficas, secretando Hormônio do Crescimento

(GH) e 20% são corticotróficas secretando Adrenocorticotropina (ACTH). Os demais tipos celulares correspondem a cerca de 3% a 5% do total, porém apesar de um percentual pequeno, elas secretam hormônios que executam suas funções de forma adequada (Hall, 2017).

Quadro 1 - hormônios, células e funções

Adenohipófise		
Hormônio	Células	Função
GH	Somatotróficas	Promove o crescimento de todo o organismo, envolvido na formação de proteínas, na multiplicação e diferenciação celular
ACTH	Corticotróficas	Controla a secreção de alguns dos hormônios adrenocorticais que afetam o metabolismo da glicose, das proteínas e das gorduras
Hormônio estimulante da tireóide (TSH)	Tireotróficas	Controla a secreção Tri-iodotironina (T3) e de Tiroxina (T4) pela glândula tireoide, e esses hormônios controlam a velocidade da maioria das reações químicas intracelulares no organismo.
Prolactina (PRL)	Lactotróficas	Promove o desenvolvimento da glândula mamária e a produção do leite
Hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH)	Gonadotróficas	Controlam o crescimento dos ovários e dos testículos, bem como suas atividades hormonais e reprodutivas
Neurohipófise		
Hormônio antidiurético (ADH)		Controla a excreção da água na urina, ajudando, assim, a controlar a quantidade da água nos líquidos do organismo
Ocitocina		Auxilia na ejeção de leite pelas glândulas mamárias para o mamilo, durante a sucção e, possivelmente, desempenha papel de auxílio durante o parto e no final da gestação.

Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Hall (2017).

A secreção da adenohipófise é controlada por hormônios, chamados de hormônios hipofisiotrópicos, secretados pelo hipotálamo e que são então levados para a região anterior da hipófise por minúsculos vasos sanguíneos do sistema porta hipotalâmico-hipofisários. Os corpos das células que secretam os hormônios da neurohipófise estão localizadas em neurônios grandes, chamados magnocelulares, que ficam nos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo (figura 1) (Hall, 2017). Esses neurônios não formam uma

sinapse com outros neurônios, pois suas terminações acabam diretamente em capilares. As terminações liberam hormônios nesses capilares que, em seguida, drenam em veias e na circulação geral (Widmaier; Raff; Strang, 2017).

O hipotálamo recebe sinais vindos de diversas fontes do SNC. Assim, quando o indivíduo é exposto a dor, estímulos olfativos ou ocorrem alterações nas concentrações de nutrientes, eletrólitos, água e hormônios no sangue, eles excitam ou inibem diversas regiões do hipotálamo. Dessa forma, o hipotálamo é o centro coletor de informações relativas ao bem-estar interno do organismo, e grande parte dessa informação é utilizada para controlar as secreções dos hormônios hipofisários (Hall, 2017).

Os hormônios hipofisiotrópicos entram nos capilares da eminência mediana e são transportados até a adenohipófise. Por meio de sua ligação a receptores específicos ligados à membrana, eles atuam para estimular ou inibir a secreção dos diferentes hormônios, como observado no quadro 2 (Widmaier; Raff; Strang, 2017).

Quadro 2 - Os efeitos dos hormônios hipofisiotrópicos sobre a adenohipófise

Principais Hipofisiotrópicos	hormônios	Principal efeito sobre a Adenohipófise
Hormônio liberador da corticotropina - CRH	-	Estimula a secreção de ACTH
Hormônio liberador da tireotropina - TRH	-	Estimula a secreção de TSH
Hormônio liberador do hormônio do crescimento - GHRH		Estimula a secreção de GH
Somatostatina - SST		Inibe a secreção de GH
Hormônio liberador das gonadotropinas - GnRH	-	Estimula a secreção de LH e de FSH
Dopamina - DA		Inibe a secreção de prolactina

Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Widmaier; Raff; Strang (2017).

Devido às diversas funções que exerce no organismo, a hipófise tem grande relevância biológica. No entanto, essa mesma complexidade a torna suscetível a alterações, incluindo o desenvolvimento de tumores e câncer.

3.2 CÂNCER

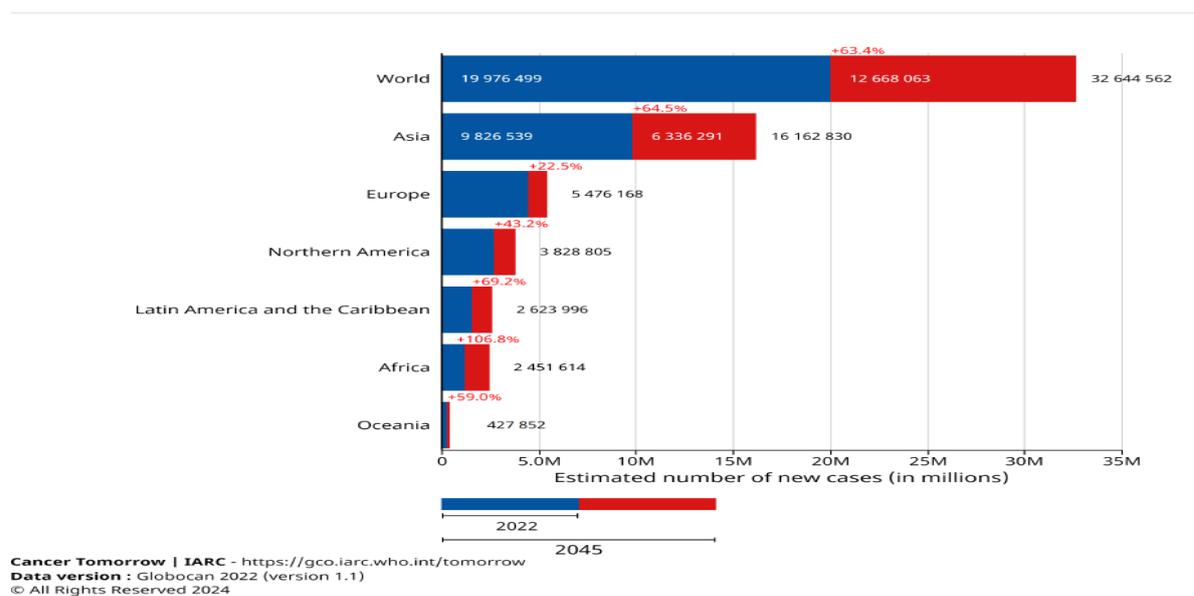
Lewandowska e colaboradores (2019), relatam que o desenvolvimento do câncer pode ser conceituado como o resultado de uma mudança na função celular, o qual acontece devido a alterações dentro da célula, trazendo instabilidade genética a partir de informações genéticas

e epigenéticas, com desordens cromossômicas ou moleculares. A pesquisadora Patel (2020) define neoplasia ou tumor como um grupo de células que se dividem de forma anormal ou que não se destrói quando necessário. São classificados em benigno ou maligno, sendo que os benignos mantêm sua localização inicial sem atingir outros órgãos, além de apresentarem bordas distintas e crescimento prolongado. Os malignos se alastram pela corrente sanguínea ou pelo sistema linfático para órgãos mais afastados do inicial, além de espalhar-se no local primário. A malignidade tumoral apresenta características de crescimento acelerado e necessidade de intervenções para evitar a disseminação, conhecida também por metástase.

A interação entre fatores individuais com fatores ambientais pode levar ao desenvolvimento do câncer. Podem-se citar fatores físicos, químicos e biológicos. Entre os físicos destacam-se as ondas eletromagnéticas, radiação ionizante e ultravioleta. Nos químicos cita-se o tabagismo, o consumo de álcool, pesticidas e as nitrosaminas. E os fatores biológicos abrangem alguns vírus capazes de alterar o DNA, a alimentação desequilibrada e o sedentarismo (Lewandowska *et al.*, 2019).

O câncer é uma das principais causas de morte em todos os países do mundo (Sung *et al.*, 2021). Pode-se observar na figura abaixo (figura 2) do Observatório Global do Câncer, da Organização Mundial de Saúde (OMS), que o crescimento estimado de novos casos de câncer deve aumentar 63,4% no mundo entre 2022 e 2045, atingindo 32.644.562 casos. No caso da América Latina e Caribe o aumento estimado é de 69,2%, maior que a média mundial (Who, 2024a).

Figura 2- Número estimado de novos casos de 2022 a 2045



Fonte: Who (2024a).

3.2.1 Tumor Neuroendócrino Hipofisário (PitNET)

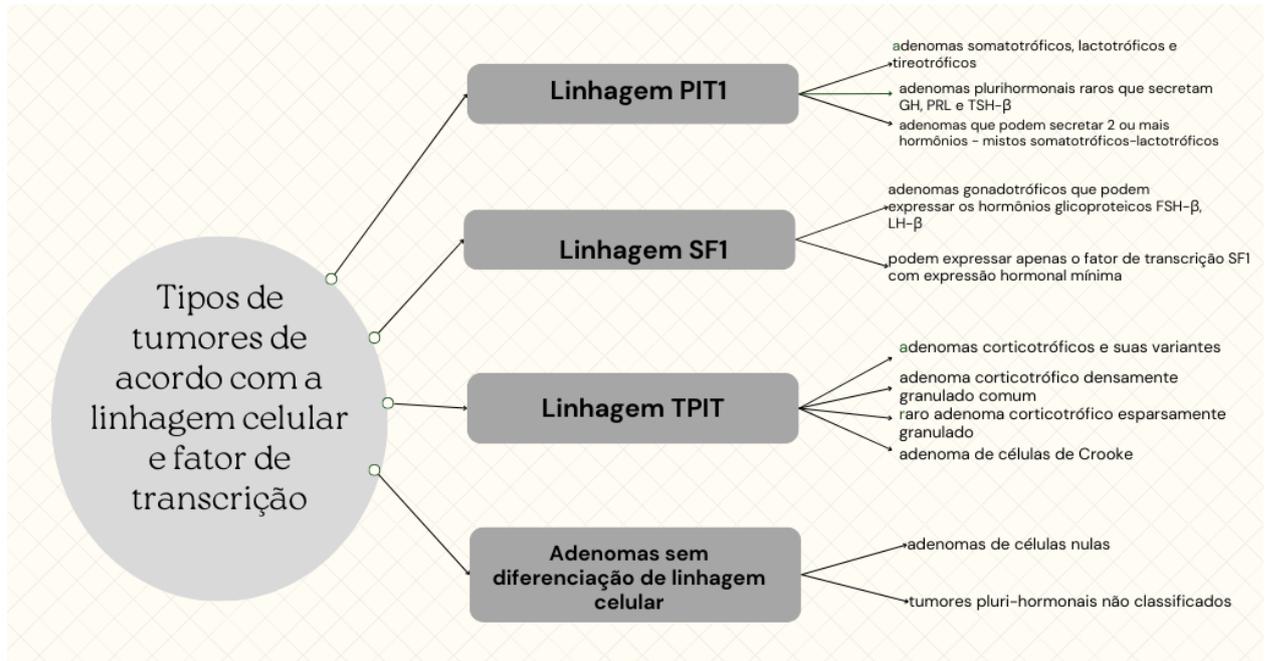
Os PitNETs, estão entre os tumores intracranianos mais frequentes nos adultos, geralmente benignos, mas podem se tornar malignos em uma pequena porcentagem de casos (cerca de 0,4%) (Melmed *et al.*, 2022). Podem ser classificados como clinicamente funcionais, causando síndromes de hipersecreção hormonal, ou não funcionais, que são predominantemente gonadotróficos, considerados nulos ou silenciosos, apresentando sintomas de compressão, como dores de cabeça e problemas visuais. Os PitNETs funcionais podem causar morbidade significativa e estão associados a uma expectativa de vida reduzida (Marrero-Rodríguez *et al.*, 2023).

A expressão de fatores específicos determina a diferenciação da linhagem, assim como a indução no gene que codifica o fator de transcrição hipofisário (PROP1), que permite a especificação e a proliferação celular através de uma sequência equilibrada de transcrição e fatores solúveis (Melmed *et al.*, 2022). O PROP1, por sua vez, atua na expressão de outro fator de transcrição, conhecido como fator de transcrição positivo específico da hipófise 1 (PIT1) que determina o desenvolvimento da linhagem de somatotróficos, lactotróficos e tireotróficos (Cheung; Camper, 2020).

Ainda neste sentido, o TSH é expresso a partir da ativação do fator embrionário tireotrófico (TEF) e do fator de transcrição GATA 1. Nas células que expressam PIT1 há receptores de estrogênio, assim favorecendo a PRL. Os corticotróficos, manifestam o precursor do ACTH-POMC, necessitando do fator de transcrição da família T-Box (T-PIT). O desenvolvimento de gonadotróficos é induzido pela expressão específica de células do fator esteroidogênico (SF1). Déficits hormonais podem ser os resultados de mutações inativadoras dos fatores citados (Mayran *et al.*, 2019).

Os fatores de transcrição são de fundamental importância para a prática clínica patológica em função de sua expressão fiel nos tecidos hipofisários além de serem vitais para a diferenciação celular (Melmed *et al.*, 2022). A figura 3 representa os tipos de tumores de acordo com a linhagem celular e os fatores de transcrição.

Figura 3- Tipos de tumores de acordo com a linhagem celular e fator de transcrição



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de MELMED *et al.*, 2022

Considerando que todos os tipos de células da hipófise são capazes de produzir tumores, pode ocorrer um número diversificado de condições, geralmente relacionadas a hormônios secretados em excesso (Sabatino; Grondona; De Paul, 2022). O estudo de Peculis (2021), descreve mutações em múltiplos genes, como no gene estimulador da proteína G (GNAS), peptidase específica da ubiquitina 8 (USP8), na subunidade B1 do fator de *splicing* 3 (SF3B1) e neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1) que contribuíram para o desenvolvimento de PitNETs, além de desregulação de vias de sinalização e regulação do ciclo celular. Também são relatadas mutações recorrentes em GNAS (para adenomas somatotróficos) e USP8 (para adenomas corticotróficos) e muito raramente em receptor nuclear subfamília 3 grupo C membro 1 (NR3C1). Portanto, os mecanismos moleculares incluem a ativação de mutações em vias que causam hipersecreção hormonal e mutações nos receptores que prejudicam os mecanismos de controle hormonal ou a ativação de vias intracelulares (Melmed *et al.*, 2022).

Um dos significativos contribuintes para a formação de tumores na glândula hipofisária é a ausência de regulação adequada nas vias de sinalização celular, que inclui fatores de crescimento e seus receptores, as vias de sinalização intracelular e o ciclo celular (Sousa *et al.*, 2023). Segundo Sato (2019), a elevada expressão tanto do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) quanto de seus receptores está associada à invasão e recorrência do tumor, sendo mais proeminente em adenomas hipofisários com invasão do seio cavernoso.

A ativação da via de sinalização VEGF impulsiona o crescimento tumoral ao afetar a proliferação celular, angiogênese, permeabilidade vascular e o microambiente imunológico do tumor. O VEGF se une aos receptores de tirosina quinase na membrana celular, desencadeando diversas cascatas de sinalização (Sousa *et al.*, 2023). Ressalta-se também, que o VEGF é induzido pelo gene transformador do tumor hipofisário 1 (PTTG1), responsável tanto pela modulação da transição epitelial-mesenquimal (EMT) quanto na angiogênese (Liu *et al.*, 2019).

O PTTG é um oncogene importante implicado em muitos processos celulares, desde a proliferação celular, reparo de DNA, angiogênese e instabilidades genéticas. Este oncogene influencia na progressão normal do ciclo celular por meio de mecanismos complexos através da inibição da separação das cromátides irmãs na anáfase, interação com via p53 e supressão da função do inibidor de cinases dependentes de ciclina (CDK p21). O PTTG apresenta superexpressão em cerca de 90% dos PitNETs, e possui uma correlação significativa com Ki-67, invasão e agressividade tumoral (Lamb; Sim; McCormack, 2020).

Para facilitar o entendimento, a seguir são descritas as principais características das células, dos hormônios, do tipo de tumor apresentado e das complicações clínicas:

-CÉLULAS LACTOTRÓFICAS: Os prolactinomas são o tipo mais frequente de adenoma hipofisário e as taxas de incidência são mais altas em mulheres. Os fatores de transcrição envolvidos são o PIT1 e o ER α (Melmed *et al.*, 2022). Estes tumores podem causar dor de cabeça, disfunção visual, hipopituitarismo e hiperprolactinemia. Os sintomas clínicos também incluem impotência em homens e amenorréia nas mulheres (Liu *et al.*, 2018).

A secreção PRL é regulada negativamente pelos neurônios dopaminérgicos tuberoinfundibulares (TIDA), por meio da ligação da dopamina aos receptores D2. A própria PRL exerce feedback negativo ao estimular a síntese de dopamina. Devido à expressão de receptores D2, os agonistas dopaminérgicos são eficazes no tratamento, inibindo a produção de PRL (Melmed *et al.*, 2022).

-CÉLULAS SOMATOTRÓFICAS: O GH é o principal produto das células somatotróficas acidófilas, cuja diferenciação é regulada pelo fator de transcrição PIT1. Sua secreção é estimulada pelo hormônio liberador de GH (GHRH) e pela grelina, e inibida pela somatostatina (SST). O GHRH atua via receptor do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRHR), promovendo a ativação da adenilil ciclase mediada por G α s, o que eleva os níveis intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), induz a expressão de GH e estimula a proliferação celular. Mutações ativadoras no gene GNAS, que codifica G α s,

estão presentes em até 40% dos adenomas somatotróficos, levando à ativação constitutiva dessa via (Melmed *et al.*, 2022). A secreção cronicamente aumentada de GH por esses tumores resulta em níveis elevados de fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-1), sendo a base fisiopatológica da acromegalia em adultos e do gigantismo em indivíduos ainda em crescimento (Widmaier; Raff; Strang, 2017).

-CÉLULAS CORTICOTRÓFICAS: O ACTH é produzido por células corticotróficas basofílicas da adeno-hipófise, sob regulação do fator de transcrição T-PIT. Essas células expressam o gene pró-opiomelanocortina (POMC), precursor do ACTH, cuja transcrição é estimulada pelo hormônio liberador de corticotropina (CRH) e inibida pelos glicocorticoides por meio de feedback negativo. A regulação da expressão de POMC difere entre tecidos hipofisários e extra-hipofisários (Melmed *et al.*, 2022). Tumores corticotróficos que secretam excessivamente ACTH resultam em hipercortisolismo endógeno, caracterizando a doença de Cushing, condição clínica de natureza agressiva e elevada mortalidade, associada a comorbidades significativas como síndrome metabólica, disfunção cardiovascular, imunossupressão, fadiga e transtornos psiquiátricos (Theodoropoulou; Reincke, 2019).

-CÉLULAS GONADOTRÓFICAS: As células gonadotróficas basofílicas expressam as subunidades β do FSH e/ou LH, associadas a uma subunidade α comum, sendo a subunidade β responsável pela especificidade hormonal. A diferenciação dessas células é regulada pelos fatores de transcrição SF1 e ER α . O FSH e o LH atuam na maturação das células germinativas e na síntese de esteroides sexuais, com secreção estimulada por kisspeptinas e activinas, e inibida por inibinas (Melmed *et al.*, 2022). A produção hormonal é controlada pelo GnRH, sintetizado por neurônios hipotalâmicos que integram sinais centrais e periféricos. A secreção de GnRH é modulada por neurotransmissores, com ação estimuladora do glutamato e da noradrenalina, e inibitória do GABA e dos peptídeos opióides (Melmed *et al.*, 2022).

-CÉLULAS TIREOTRÓFICAS: As células tireotróficas basofílicas secretam TSH, sob regulação do fator de transcrição PIT1 (Melmed *et al.*, 2022). A síntese e liberação de TSH são estimuladas pelo TRH, enquanto sua produção é regulada por feedback negativo mediado pelos hormônios tireoidianos T3 e T4, predominantemente sobre a hipófise e, em menor escala, sobre o hipotálamo (Widmaier; Raff; Strang, 2017). A transcrição das subunidades α e β do TSH é induzida pelo TRH e inibida pela DA. Os neurônios hipotalâmicos produtores de TRH modulam centralmente o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, ajustando a secreção hipofisária de TSH (Melmed *et al.*, 2022).

3.3 ESTRESSE OXIDATIVO

A partir do exposto, destaca-se o papel crucial do estresse oxidativo no desenvolvimento e manutenção da carcinogênese nos PitNETs. O estresse oxidativo pode ser conceituado como uma desproporção/desequilíbrio entre a produção de espécies reativas e a ação dos antioxidantes, trazendo acúmulo das espécies reativas e suas consequências para diversas moléculas biológicas (Jelic *et al.*, 2021; Bagatini *et al.*, 2018).

Radicais livres podem ser compreendidos como moléculas ou átomos altamente reativos que possuem um ou mais elétrons desemparelhados em sua camada mais externa. São formados, principalmente, na interação do oxigênio com determinadas moléculas (Chandrasekaran; Idelchik; Melendez, 2016). Em função de sua alta reatividade, vida curta e instabilidade, os radicais livres podem abstrair elétrons de outras moléculas buscando a estabilidade, começando uma cascata de reações em cadeia que pode trazer danos às células (Phaniendra; Jestadi; Periyasamy, 2015).

Cabe destacar que os radicais livres e demais espécies reativas podem ser endógenos, oriundos de processos biológicos naturais (Chandrasekaran; Idelchik; Melendez, 2016). As células inflamatórias, mitocôndrias e peroxissomos são consideradas fontes endógenas de EROs (Jelic *et al.*, 2021). Estas moléculas também podem ser formadas a partir do contato com estímulos externos/ambientais, sendo os principais a poluição do ar e da água, álcool, tabaco, metais pesados e de transição, pesticidas, solventes industriais, entre outros (Phaniendra; Jestadi; Periyasamy, 2015).

Dentre as EROS/RNS podem-se citar algumas moléculas como superóxido (O_2^-), radical hidropoxila (HO_2), radical hidroxila (OH), dióxido de nitrogênio (NO_2) e peróxido (RO_2). Elas são geradas como subprodutos do transporte mitocondrial durante a respiração aeróbica ou por enzimas oxidoredutases. Além dos radicais livres, existem as espécies reativas não radicais, que podem induzir reações em sistemas celulares, como ácido hipocloroso (HOCl), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido nitroso (HNO_2), ozônio (O_3) e oxigênio singlete (1O_2) (Chandrasekaran; Idelchik; Melendez, 2016).

O ânion superóxido, o radical hidroxila e o peróxido de hidrogênio são as principais EROs de importância fisiológica, e estão diretamente ligadas a outras ERNs, como o peroxinitrito (ONOO) e o óxido nítrico (NO). Essas substâncias têm a capacidade de formar compostos prejudiciais ao reagirem entre si, o que inclui a peroxidação lipídica (LPO) em membranas lipídicas e interações não intencionais com ácidos nucleicos e proteínas (Nguyen *et al.*, 2023).

Os lipídios, ao sofrerem dano oxidativo, apresentam LPO, situado principalmente na membrana celular, trazendo perda das propriedades da membrana. As EROs mais frequentes que podem atingi-los são os radicais hidroxila e hidroperoxila. Nível elevado de LPO provoca apoptose ou necrose, já os níveis menores levam a adaptação através de mecanismos de defesa celular. Um dos mais importantes é o malondialdeído (MDA), que é um aldeído formado como produto secundário da LPO (Jelic *et al.*, 2021).

A definição de antioxidante biológico diz respeito aos compostos presentes em menor concentração que sejam capazes de adiar ou evitar a oxidação do substrato. A redução do estresse oxidativo, das mutações no DNA, bem como outros parâmetros de dano celular são as principais atribuições dos antioxidantes (Bagatini *et al.*, 2018). Além disso, tais compostos podem ser divididos em endógenos e exógenos. Os antioxidantes endógenos compreendem os antioxidantes enzimáticos, que incluem as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx), com a função de quelar o superóxido e outros peróxidos, reduzindo a atividade e o acúmulo de EROs nas células (Jelic *et al.*, 2021).

Considerada a primeira linha de defesa, a SOD atua catalisando a dismutação do ânion superóxido em peróxido de hidrogênio. A CAT ou GPx transformam o oxidante formado em água e oxigênio. A GPx ao remover o H₂O₂, utiliza-o para oxidar a glutathione reduzida em glutathione oxidase, sendo também responsável por reduzir os hidroperóxidos lipídicos ou não lipídicos ao mesmo tempo que oxida a glutathione (Jelic *et al.*, 2021).

Dentre os antioxidantes não enzimáticos, destacam-se as vitaminas E e C, coenzima Q10 e caroteno que atuam como considerável defesa biológica contra as EROs (Jelic *et al.*, 2021). Tem a função de interagir com as EROs/ERNs e conter as reações em cadeia, sendo que no plasma estão presentes também a albumina e ácido úrico que representam 85% da capacidade antioxidante. A vitamina C atua sobre ânion radical hidroxila e superóxido, a vitamina E tem papel importante contra a LPO das membranas celulares (Liguori *et al.*, 2018).

3.3.1 Estresse oxidativo, câncer e PitNETs

É importante destacar a dupla função dos níveis de EROs nas células cancerígenas podendo contribuir ou impedir a progressão do tumor. Possuem um papel determinante na promoção e manutenção da tumorigenicidade, sendo que altos níveis de EROs podem ser tóxicos para as células e induzir a morte celular. Por outro lado, níveis mais baixos podem estimular mudanças epigenéticas e interrupção do crescimento semelhante à senescência. Dessa forma, sabe-se que níveis mais elevados de EROs nas células cancerígenas podem

contribuir para as alterações bioquímicas e moleculares necessárias para a iniciação, promoção, progressão e quimiorresistência do tumor (Jelic *et al.*, 2021).

Foi observado e descrito alterações na morfologia das mitocôndrias devido às EROs (Nguyen *et al.*, 2023). Em células cancerígenas de crescimento lento, foram encontradas mitocôndrias maiores, já nas células de crescimento rápido observou-se mitocôndrias menores e em menor quantidade. O aumento da produção de lactato e o uso da glicólise podem ser resultados das mudanças nessa estrutura, que várias células cancerígenas adaptativas apresentam, e são descritas pelo Efeito Warburg ou glicólise aeróbica (Sabatino *et al.*, 2018). Ainda, a proliferação da cinase-1 dependente de ciclina, que está implicada na fase de regulação do ponto de verificação 1, traz mais resistência à quimioterapia, permitindo uma proliferação descontrolada (Nguyen *et al.*, 2023). Os oncogenes da família Ras quando superexpressos trazem aumento de EROs e da massa mitocondrial, desencadeando danos ao DNA. Foi demonstrado que esta mutação tem relação com os tumores hipofisários e que a mutação pontual H-ras foi descoberta em câncer hipofisário metastático, interligando os eventos citados (Zhou *et al.*, 2023).

Na revisão realizada por Zhou (2023), é exposto que os PitNETs mostram níveis aumentados de EROs e sinais de dano oxidativo. A partir do aumento da secreção de EROs/ERNs ocorre o recrutamento das células imunológicas ampliando os processos desregulados e eventualmente levando a uma condição pré-neoplásica. O estudo de Li e Zhan (2019) descreveu que a disfunção mitocondrial, o estresse oxidativo e a desregulação do ciclo celular estão associados à patogênese dos PitNETs.

3.4 INFLAMAÇÃO

A inflamação pode ser descrita como um processo prático e atuante de resposta tecidual buscando proteger o indivíduo contra o ataque de patógenos e danos nos tecidos. Pode ser classificada como aguda ou crônica. Quando a inflamação é aguda, ocorre uma resposta organizada para banir o patógeno ou tratar a lesão tecidual (Headland; Norling, 2015). Uma das principais características é a duração, considerada curta e persistente, ativa por alguns dias ou semanas (Zhao *et al.*, 2021). Quando a reação inflamatória é resolvida, garante-se que não haverá progressão de uma inflamação aguda para crônica, evitando mais danos aos tecidos (Headland; Norling, 2015).

As principais características da inflamação crônica são a ocorrência ao mesmo tempo de destruição e cicatrização de tecidos, além da autoimunidade, fibrose tecidual e persistência

de fatores inflamatórios. Macrófagos e linfócitos são as principais células imunes infiltrantes envolvidas em locais de inflamação crônica (Zhao *et al.*, 2021). Dentre as causas, pode-se citar a inflamação aguda sem motivo aparente, infecções virais intracelulares, exposição prolongada a substâncias potencialmente tóxicas como silicone e radiações, autoimunidade, sedentarismo, obesidade, alimentação inadequada com consumo de alimentos ricos em gorduras e reduzidos em fibras (Rogovskii, 2020).

A inflamação crônica, direta ou indiretamente, tem sido relacionada a muitas doenças como aterosclerose, doença de Parkinson e Alzheimer, diabetes e câncer (Zhao *et al.*, 2021). Um risco aumentado de malignidades assim como à progressão maligna de diversos tipos de cânceres também tem sido associada a inflamação crônica (Crusz; Balkwill, 2015).

3.4.1 Citocinas Inflamatórias

A organização de uma resposta imune depende de mensageiros moleculares como as citocinas e quimiocinas. Uma resposta eficaz é o resultado do adequado funcionamento do sistema imunológico. Dentro do microambiente tumoral, as células tumorais e hospedeiras liberam citocinas e quimiocinas (Hanahan; Weinberg, 2011).

A inflamação desempenha papel central na carcinogênese, estando presente desde os estágios iniciais do desenvolvimento tumoral até a progressão e formação de metástases. As respostas inflamatórias associadas ao câncer favorecem a manutenção da proliferação celular desregulada, promovem a angiogênese, induzem imunossupressão e facilitam o extravasamento tumoral, contribuindo para a disseminação metastática. A EMT, fundamental para a invasividade celular, é mantida por citocinas e fatores de crescimento que também participam de sua ativação (Tomecka *et al.*, 2024).

Considerando a origem de um tumor, é preciso que dois processos tenham início, um é o acúmulo de mutações genéticas e o outro diz respeito às alterações nas vias de sinalização, trazendo ociosidade da supressão tumoral ou estímulo de vias oncogênicas. As mutações podem ser induzidas pelas EROs/ERNs, sendo estas produzidas principalmente por células do sistema imune com destaque para macrófagos e neutrófilos. Ainda, as células inflamatórias dão origem a citocinas, como interleucinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α , que apontam e podem induzir modificações epigenéticas das células epiteliais, abrangendo partes de DNA e alterações das histonas (Greten; Grivennikov, 2019).

O TNF- α se destaca por suas funções pleiotrópicas, atuando na modulação de processos como inflamação crônica, proliferação celular, angiogênese e supressão da

diferenciação e apoptose celular. Sua atuação precoce e contínua na tumorigênese levou à sua designação como um interruptor central na interface entre inflamação e câncer. Da mesma forma, a interleucina-6 (IL-6), participa da resposta inflamatória e da reparação de danos ao DNA, além de contribuir para a remodelação metabólica, resistência à apoptose e progressão tumoral (Tomecka *et al.*, 2024).

A IL-6, além de amplificar a inflamação crônica associada ao câncer, desempenha papel crucial na angiogênese tumoral ao induzir a expressão do VEGF. Essa citocina também ativa múltiplas vias de sinalização intracelular envolvidas na progressão neoplásica, incluindo NF- κ B e STAT3, promovendo sobrevivência, proliferação celular e evasão da apoptose (Briukhovetska *et al.*, 2021). Esses achados reforçam o papel das citocinas inflamatórias como elementos-chave na fisiopatologia do câncer (Tomecka *et al.*, 2024).

Adicionalmente, o interferon-gama (IFN- γ), secretado principalmente por células natural killer (NK), exerce funções imunomodulatórias importantes ao estimular células apresentadoras de antígenos (APCs), como dendríticas e macrófagos, a produzirem IL-12. Nesse cenário, as APCs atuam como elo fundamental entre as imunidades inata e adaptativa, sendo sua ativação e recrutamento dependentes da ação coordenada de citocinas (Briukhovetska *et al.*, 2021).

A função da IL-10 no desenvolvimento dos tumores é incerta. Alguns estudos a relacionam com a angiogênese e o desenvolvimento do tumor e outros com a inibição do crescimento e metástase. Pode contribuir para a progressão do tumor a partir da interrupção da inflamação levando a imunidade antitumoral. Por outro lado recruta e estimula as células T CD8 citotóxicas no microambiente tumoral promovendo a memória imunológica e suprimindo a liberação local de citocinas pró inflamatórias (Carlini *et al.*, 2023).

A IL-27 é considerada uma citocina pleiotrópica, pertencente às famílias das IL-6 e IL-12. Produzida principalmente por macrófagos, células dendríticas (DCs) e monócitos. Pode atuar suprimindo de forma direta o crescimento do tumor, inibição da COX-2, citotoxicidade de células T, indução de células NK e efeito antiangiogênese (Beizavi *et al.*, 2021). Porém também pode apresentar efeitos protumorais (Fabbi; Carbotti; Ferrini, 2017).

3.5 RELAÇÃO ENTRE ESTRESSE OXIDATIVO, INFLAMAÇÃO, CÂNCER E PITNETS

Dentre os eventos pré-neoplásicos, pode-se citar como crucial a inflamação contínua, sendo que a secreção de grandes quantidades de EROs e ERNs em células permanentemente inflamadas, atrai células imunológicas mais ativadas, aumentando os processos desregulados.

A inflamação crônica e o estresse oxidativo estão intimamente ligados e qualquer defeito no bloqueio destes processos podendo induzir a carcinogênese (Jelic *et al.*, 2021).

A mieloperoxidase (MPO) é uma enzima derivada de leucócitos liberada em condições inflamatórias, que catalisa a formação de diversas EROs (Liguori *et al.*, 2018). A angiogênese, a proliferação de células cancerígenas e a invasividade são eventos que podem ser influenciados por células inflamatórias imunitárias trazendo promoção ativa do tumor. A IL-1 α , é liberada pelas células necróticas e pode estimular de forma direta a proliferação de células próximas com o potencial de ajudar na progressão neoplásica (Hanahan; Weinberg, 2011).

A inflamação crônica, com quadro persistente, está relacionada a um maior risco de desenvolvimento do câncer. Ao mesmo tempo, o câncer também traz inflamação. Ocorre expressão de fatores de transcrição pró-inflamatórios nas células tumorais, como Fator nuclear kappa B (NF-kB) e STAT3, mediando a expressão de citocinas e quimiocinas, destacando a IL-6 e fator de necrose tumoral α (TNF α), originando várias respostas inflamatórias no interior do microambiente tumoral (Crusz; Balkwill, 2015).

O NF-kB ativa moléculas pró-inflamatórias, sendo essa uma das formas como ele afeta os PitNETs. Ainda, o TNF α e a IL-1 β são alvos específicos para o NF-kB durante o desenvolvimento de um PitNET (Zhou *et al.*, 2023). Sapochnik (2016) relata um papel duplo da IL-6 na adenohipófise: pela ação parácrina induzem a proliferação de células na fase inicial dos adenomas. Sendo que essa interleucina também é secretada pelas próprias células tumorais e a partir da ação autócrina têm-se sua dualidade, impedindo a proliferação e a progressão dos PitNETs, induzindo e mantendo a senescência.

A complexidade da interação entre inflamação, estresse oxidativo e câncer destaca a natureza multifacetada desse fenômeno. O desequilíbrio simultâneo entre ambientes gênicos pró-apoptóticos e apoptóticos contribui para a regeneração e a morte celular, podendo desencadear o câncer por meio de alterações genéticas, mutações, proliferação, angiogênese, entre outros processos (Dharshini *et al.*, 2023).

3.6 EXCESSO DE PESO, OBESIDADE E CÂNCER

O excesso de peso é uma condição onde há depósitos elevados de gordura. Já a obesidade é uma doença crônica, complexa, definida por armazenamento excessivo de gordura que pode prejudicar a saúde. Esta condição pode aumentar o risco de diabetes tipo 2 e doenças cardíacas, afetar a saúde óssea, a reprodução e aumentar o risco de certos tipos de

câncer (Who, 2024b). A obesidade é considerada multifatorial e poligênica, refletindo um problema de saúde pública em todo o mundo (Corrêa *et al.*, 2020).

Uma forma simples e não invasiva de fazer o diagnóstico de sobrepeso e obesidade é através das medidas de peso e altura das pessoas e do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC): peso (kg)/altura² (m²). Em adultos, o excesso de peso é quando o IMC fica acima de 25 e obesidade é quando atinge o valor acima de 30 Kg/m² (Who, 2024b). No Brasil, conforme dados do estudo Vigitel do ano de 2021, foi possível observar que no conjunto das 27 cidades pesquisadas (26 capitais e o Distrito Federal) que a frequência de excesso de peso foi de 57,2%, sendo maior entre os homens (59,9%) do que entre as mulheres (55,0%). Tratando-se da obesidade, a frequência foi de 22,4%, semelhante entre as mulheres (22,6%) e os homens (22,0%) (Brasil, 2022).

Existe uma relação significativa entre obesidade e a inflamação crônica de baixo grau. Várias vias metabólicas podem ser influenciadas pela inflamação crônica, como a regulação da glicose, sinalização da insulina e o metabolismo lipídico (Corrêa *et al.*, 2020). É observado infiltração de células como macrófagos e células T com a consequente produção de citocinas inflamatórias no tecido adiposo, destacando-se TNF- α , inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), interleucinas (IL-6, IL-1 β) e moduladores inflamatórios, como leptina, resistina e adiponectina. Também é descrito alterações nos microRNAs circulantes (miRNAs), que são pequenos RNAs não codificantes envolvidos na modulação da expressão gênica. Eles controlam vários processos celulares como crescimento, proliferação, diferenciação e apoptose (Corrêa; Rogero, 2019).

Além do exposto, são descritos ainda elevação dos níveis de insulina e IGF-I, assim como dos níveis e biodisponibilidade de hormônios sexuais. Modificações no microbioma intestinal e nos hormônios intestinais estão sendo estudados e podem indicar mais um mecanismo que poderia explicar a relação entre obesidade e câncer (Larsson; Spyrou; Mantzoros, 2022). A conturbada relação que a obesidade provoca no metabolismo e na inflamação influencia nas atividades energéticas das células cancerígenas, reafirmando a conexão entre obesidade e câncer (Romieu *et al.*, 2017).

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo quantitativo, analítico, observacional, comparativo e transversal, desenvolvido nos laboratórios da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). Esta pesquisa está vinculada ao projeto inicial denominado “Qualidade assistencial a pacientes portadores de patologias neuroendócrinas em Chapecó e região”, ao qual foi realizada uma emenda, sendo aprovado pelos Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP), sob o protocolo de aprovação número 6.602.966.

4.1 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

O estudo foi desenvolvido ao longo do mês de janeiro de 2024. Foram incluídos 37 indivíduos residentes no município de Chapecó, oeste do estado de Santa Catarina (SC). Desse total, 15 eram pacientes (homens e mulheres) selecionados pelo contato prévio dos pesquisadores com o serviço de neurologia do Hospital Regional do Oeste (HRO), em Chapecó-SC. Os pacientes voluntários eram de maioridade e diagnóstico prévio de PitNETs, segundo o departamento de neurologia/oncologia do hospital. Além disso, os pacientes selecionados haviam sido submetidos à ressecção cirúrgica do tumor entre 12 a 24 meses antes desta pesquisa. Também foram recrutados 22 indivíduos saudáveis, sem nenhuma doença de base, como problemas cardiovasculares, câncer, diabetes ou qualquer outra doença crônica transmissível ou não transmissível, para compor o grupo controle. Os indivíduos controle foram pareados com os pacientes quanto à idade e sexo. A coleta de informações e materiais biológicos foi realizada somente após a orientação sobre a pesquisa e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

4.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Para o registro dos dados antropométricos, os participantes foram pesados e medidos com roupas leves e sem calçados. Utilizou-se uma balança digital com capacidade de 150 kg e um estadiômetro portátil. A classificação do estado nutricional foi realizada com base no IMC, conforme a tabela de classificação para adultos da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1998), aplicável a ambos os sexos

4.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA A COLETA SANGUÍNEA

A coleta sanguínea foi realizada por profissionais habilitados, com técnica asséptica, através de punção venosa com coleta a vácuo. O volume coletado foi de 30 mL, utilizando tubos sem anticoagulantes e tubos contendo EDTA. O material coletado foi homogeneizado, armazenado em uma caixa de isopor com gelo para transporte até a universidade. Sendo que foi guardada uma amostra de sangue total e o restante foi processado em centrífuga a 3400 rpm por 15 minutos para obtenção de plasma e soro. As análises bioquímicas ocorreram nos laboratórios da UFFS - *Campus* Chapecó, e as amostras foram armazenadas em microtubos identificados e congelados a -80°C.

4.4 DETERMINAÇÃO DE BIOMARCADORES DO STATUS OXIDATIVO

4.4.1 Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)

A determinação de TBARS foi realizada conforme o método modificado de Jentzsch (Jentzsch *et al.*, 1996), expresso em nmol de MDA/mL de soro. A técnica de TBARS baseia-se na reação do MDA, produto da oxidação lipídica com o ácido tiobarbitúrico. Assim, 20 µL de amostras de soro foram misturados com 55 µL de água destilada, 100 µL de ácido ortofosfórico (0,2 M) e 25 µL de TBA (0,1 M) e incubados a 37 °C por 45 minutos. Finalmente, o produto rosa foi lido em um espectrofotômetro (Varioskan™ LUX, Thermo Scientific™) a 532 nm. Os resultados foram expressos em nmol/L de TBARS.

4.4.2 Enzima SOD

A atividade da SOD foi determinada em amostras de sangue total de pacientes e controles, de acordo com o estudo de Misra e Fridovich (1972). Inicialmente, amostras de sangue concentradas foram diluídas em PBS (pH 7,2). Posteriormente, as amostras foram misturadas com 180 µL de tampão glicina (50 mM, pH 10,5). A reação foi iniciada pela adição de 10 µL de uma solução de adrenalina (60 mM, pH 2,0) seguida de leituras cinéticas a cada 30 s, por um total de 10 min, em um comprimento de onda de 480 nm (Varioskan™ LUX, Thermo Scientific™). A auto-oxidação da adrenalina foi utilizada para corrigir os valores obtidos nas amostras. Os resultados foram expressos em unidades por miligrama de proteína-1 (Unidades.mg de proteína-1).

4.4.3 Vitamina C

Os níveis de vitamina C foram avaliados pelo método de Jacques-Silva com adaptações (Jacques-Silva *et al.*, 2001). Resumidamente, 200 μL de amostras de soro foram primeiramente desproteinizadas com a adição de um volume igual de ácido tricloroacético (TCA 10%). Depois, 100 μL do sobrenadante restante foram misturados com 25 μL de água destilada, 25 μL de TCA (13,3%) e 20 μL de 2,4-dinitrofenil-hidrazina (DNPH), seguido por 2 h de incubação a 37°C. Após o tempo decorrido, a reação foi interrompida pela adição de 135 μL de ácido sulfúrico (65%), e o produto laranja-avermelhado gerado foi lido espectrofotometricamente com absorbância a 520 nm (Varioskan™ LUX, Thermo Scientific™). Os resultados foram expressos em $\mu\text{g/dL}$.

4.4.4 Tiós proteicos e não proteicos

Para determinação dos tióis proteicos (PSH) e não proteicos (NPSH) foi utilizada a metodologia de Ellman (1959), com ajustes. Para o ensaio de tiol total, 30 μL de soro em uma placa de 96 poços foram adicionados a 200 μL de tampão de fosfato de potássio (TFK) (1M, pH 6,8) e 20 μL de 5,5'-ditiobis (ácido 2-nitrobenzóico) (DTNB) com leitura imediata. Para o tiol não proteico, as amostras de soro foram previamente desproteinizadas pela adição de um volume de amostra igual de TCA (10%), e o sobrenadante restante foi usado. Em seguida, 40 μL de amostras foram misturados com 260 μL de PPB e 15 μL de DTNB com leitura imediata. Todas as leituras foram medidas a 412 nm (Varioskan™ LUX, Thermo Scientific™). Os resultados foram expressos em μM , tendo como parâmetro uma curva padrão de cisteína.

4.4.5 Mieloperoxidase (MPO)

A enzima MPO foi medida segundo Suzuki *et al.* (1983). Ela é produzida por leucócitos inflamatórios, reflete a ativação de neutrófilos e linfócitos e desempenha papel crucial na produção de EROs e sinalização celular. A presença de nitrito orgânico, resultante do estresse oxidativo, foi analisada pelo teste de óxido nítrico, com leitura em 492 nm no espectrofotômetro. Utilizou-se 30 μL de plasma, após foi adicionado o peróxido e as amostras foram colocadas no banho-maria para a incubação de 30 minutos à 37° C. A coloração final foi a rosa.

4.4.6 Determinação das EROs

Os níveis de EROs foram estimados pelo protocolo fluorométrico estabelecido por Ali *et al.* (1992). Para isso, 10 μ L de soro foram incubados com 10 μ L de diacetato de 2',7'-diclorofluoresceína (DCFH-DA, 7 μ M) e 240 μ L de solução salina tamponada em fosfato (PBS). Após 30 min de incubação a 37° C, o produto final da oxidação de DCFH-DA, a diclorofluoresceína (DCF), foi medido. A intensidade de fluorescência foi lida com uma excitação de 488 nm e uma emissão de 525 nm (Thermo Scientific™ Varioskan™ LUX). Os resultados foram expressos como uma porcentagem (%) da intensidade de fluorescência em relação ao controle.

4.4.7 Carbonilação de proteína sérica

A carbonilação de proteínas séricas foi determinada pelo método modificado de Wehr e Levini (2013). Primeiramente, a partir de 1.000 μ L de soro, as proteínas foram precipitadas com 500 μ L de TCA a 10% e centrifugadas a 5.000 rpm por 5 min, descartando-se o sobrenadante. Em seguida, as proteínas foram incubadas por 30 min à temperatura ambiente com 150 μ L de DNPH (10 mM). Após, 500 μ L de TCA (10%) foram adicionados à proteína precipitada e centrifugados a 5.000 rpm por 5 min. Após o descarte do sobrenadante, o precipitado vermelho foi lavado duas vezes com 1.000 μ L de etanol/acetato de etila (1/1), seguido de centrifugação a 10.000 rpm. Posteriormente, o sobrenadante foi removido e o precipitado foi dissolvido em 1.500 μ L de solução de desnaturação de proteínas (SDS 2%, pH 8,0). As leituras foram realizadas em espectrofotômetro a um comprimento de onda de 380 nm. Os resultados foram expressos em nM de carbonila proteica por mg de proteína.

4.4.8 Determinação de citocinas por citometria de fluxo

Foram determinados os níveis de interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), interferon- γ (IFN- γ) e fator de necrose tumoral (TNF), utilizando o kit BD™ Cytometric Bead Array (CBA) Human Th1/Th2 Cytokine Kit II (catálogo nº 551809), seguindo as recomendações do fabricante. Para o procedimento experimental procedeu-se à preparação de um mix de citocinas utilizando as seis populações de *beads* com distintas intensidade de fluorescência, seguido da adição da amostra e da conjugação com anticorpo de captura específico. As amostras foram incubadas à temperatura

ambiente com proteção da incidência de luz pelo período de 3 horas, após esse período as amostras foram capturadas em citômetro de fluxo BD Accuri™ C6 Plus (San Diego, CA, EUA). Os resultados obtidos foram analisados pelo CBA Analysis Software (BD Biosciences™) pelo cálculo da equação da reta utilizando os valores obtidos na curva padrão e expressos em picogramas por mL (pg/mL).

4.4.9 Quantificação da IL-27

Os níveis de IL-27 foram avaliados por imunoenaios sanduíche usando um kit ELISA humano (Invitrogen®), seguindo as instruções do fabricante. Primeiramente, o soro foi diluído 2x com um tampão diluente. Depois, 100 µL de amostras foram adicionadas em uma microplaca de 96 poços, coberta e incubada por 2,5h a 37°C com agitação suave. Então, o remanescente foi descartado, e os poços foram lavados 4x com uma solução tampão de lavagem e secos por inversão da placa contra uma folha absorvente. Na sequência, 100 µL de conjugado de biotina foram adicionados em cada poço e incubados com agitação suave por 1h a 37°C. Após a placa ser lavada por 4x, 100 µL de solução de estreptavidina-HRP foram adicionados seguidos por incubação por 45 min à temperatura ambiente. Por fim, 100 µL de substrato 3,3',5,5'-Tetrametilbenzidina (TMB) foram adicionados aos poços e incubados por 30 minutos à temperatura ambiente no escuro. A reação foi interrompida com 100 µL de solução de parada. As leituras foram realizadas a 450 nm em um espectrofotômetro (Varioskan™ LUX, Thermo Scientific™). Os resultados foram calculados considerando a interpolação da equação da curva de absorbância pela concentração e expressos em picogramas por miligrama de proteína (pg/mg).

4.4.10 Análise de Marcadores Bioquímicos Periféricos

Os níveis de glicemia, triglicerídeos e albumina foram quantificados por meio de ensaios colorimétricos em um analisador clínico automatizado, em soro (Wiener lab., CM 200). Todas as análises seguiram os kits do fabricante (Wiener lab.). Os resultados de glicemia e triglicerídeos foram expressos em miligramas por decilitro (mg/dL). No caso da albumina, os resultados foram expressos em gramas por decilitro (g/dL). Os pacientes PitNETs estavam em jejum e os pacientes do grupo controle não realizaram tempo de jejum.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

A análise estatística foi realizada com o software GraphPad Prism 9.0.1 (GraphPad Software, San Diego, California, USA). A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os outliers foram analisados pelo próprio software e removidos apenas para a análise das variáveis que se diferenciavam dos demais dados pelo Teste de Grubbs. Sobre as variáveis do estudo, as diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste t de Student para dados paramétricos e pelo teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos. Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão, para variáveis paramétricas, e sob a forma de mediana para variáveis não paramétricas. Foram consideradas estatisticamente significantes as diferenças em que a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor que 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as características gerais da amostra, incluindo idade, gênero e IMC dos grupos de indivíduos com PitNETs e controle. No grupo de 15 indivíduos com PitNETs 33,33% eram do sexo masculino e 66,67% do sexo feminino, com uma média de idade de 55,8 anos ($\pm 13,21$). No grupo controle, composto por 22 indivíduos, a distribuição de gênero foi equilibrada (50% masculino e 50% feminino), com uma média de idade de 51,88 anos ($\pm 13,62$). Quanto ao IMC, no grupo com PitNETs, 53,33% dos participantes estavam com sobrepeso, 26,67% com obesidade e 20% com eutrofia. No grupo controle, observou-se uma maior proporção de obesidade 40,90%, seguida por sobrepeso 31,82% e eutrofia 27,28%. Em relação aos hábitos de vida, 13,33% dos pacientes eram tabagistas e 6,66% eram alcoolistas.

Tabela 1- Características gerais do grupo PitNETs e controle

Características	PitNETs	Controle
Número amostral	15	22
Idade	55,8 \pm 13,21	51,88 \pm 13,62
Gênero		
Masculino	5 (33,33%)	11 (50%)
Feminino	10 (66,67%)	11 (50%)
IMC		
Eutrofia	3 (20%)	6 (27,28%)
Sobrepeso	8 (53,33%)	7 (31,82%)
Obesidade	4 (26,67%)	9 (40,90%)
Hábitos de vida		
Tabagismo	2 (13,33)	-
Alcoolismo	1 (6,66)	-

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Na Tabela 2 é possível observar a classificação do tumor de acordo com o tipo, tamanho e linhagem celular. Em relação ao tamanho, 26,6% dos tumores se apresentam como microadenomas e 73,3% como macroadenoma. Os tumores gonadotróficos da Linhagem SF-1 mostraram o maior percentual, 26,66%. Em seguida observa-se, tumores com linhagem celular distinta, pluri-hormonal, com 20% dos casos e tumores com linhagem celular distinta, de células nulas, com 13,33% dos casos.

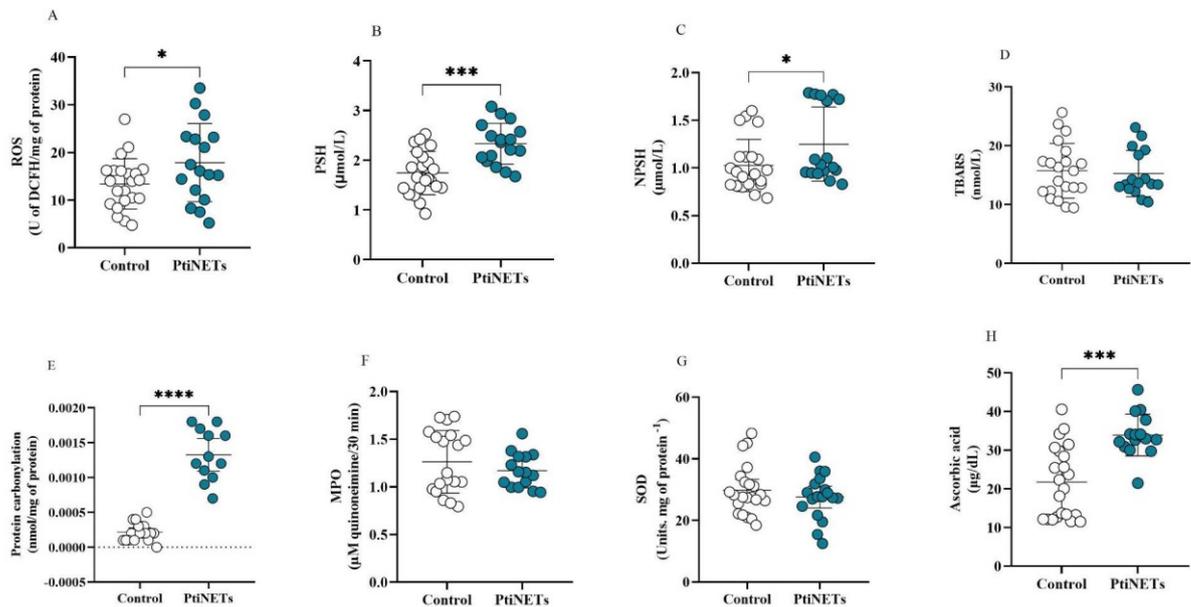
Tabela 2-Classificação de acordo com o tamanho, tipo e linhagem dos PitNETs

TAMANHO	
Microadenoma	4 (26,6%)
Macroadenoma	11 (73,3%)
TIPO DO TUMOR E LINHAGEM	
Tumor somatotrófico densamente granulados Linhagem PIT-1	1 (6,66%)
Tumor mamosomatotrófico Linhagem PIT-1	1 (6,66%)
Tumor lactotrófico esparsamente granulado Linhagem PIT-1	1 (6,66%)
Tumor lactotrófico densamente granulado Linhagem PIT-1	1 (6,66%)
Tumor corticotrófico densamente granulado Linhagem T-PIT	2 (13,33%)
Tumor gonadotrófico Linhagem SF-1	4 (26,66%)
Tumores com linhagem celular distinta Tumor pluri-hormonal	3 (20%)
Tumores com linhagem celular distinta Tumor de células nulas	2 (13,33%)

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Na Figura 4, os dados relacionados ao estresse oxidativo mostram níveis aumentados de EROs (4A) no grupo com PitNETs em comparação grupo controle ($p= 0,0466$), assim como níveis elevados de PSH (4B) ($p= 0,0001$), NPSH (4B) ($p = 0.0411$) e proteína carbonil (4E) ($p= 0,0001$). Os marcadores de TBARS (4D), MPO (4F) e SOD (4G) não apresentaram diferenças significativas. No caso da Vitamina C (4H) ($p=0,0001$) houve aumento no grupo PitNETs em comparação com o grupo controle.

Figura 4 – Marcadores de estresse oxidativo em grupo controle (control) e grupo com PitNETs.

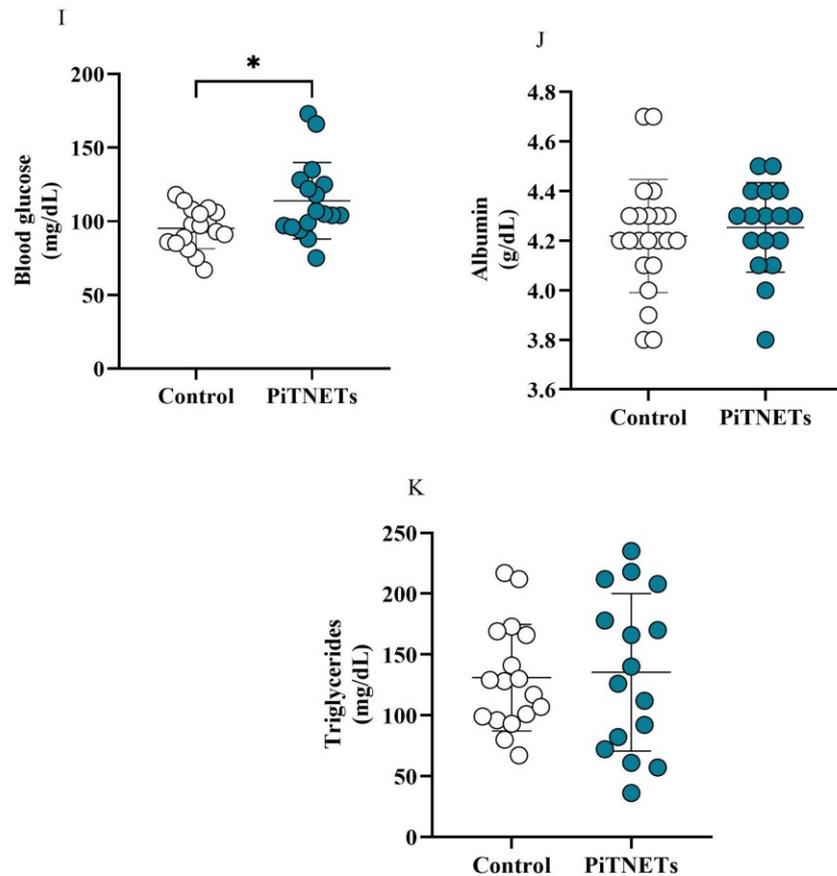


Fonte: Elaborado pela autora, (2025)

Legenda: A) Níveis de EROs. B) Níveis de PSH. C) Níveis de NPSH. D) Níveis de TBARS. E) Níveis de proteína carbonila. F) Níveis de MPO. G) Níveis de SOD. H) Níveis de Ácido Ascórbico. Valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os resultados em A foram expressos como média \pm desvio padrão, ($n=22$) para grupo controle, ($n=15$) para grupo PitNETs; $*p=0.0466$. Os resultados em B foram expressos como média \pm desvio padrão, ($n=22$) para grupo controle, ($n=15$) para indivíduos grupo PitNETs; $***p=0.0001$. Os resultados em C foram expressos como média \pm desvio padrão, ($n=22$) para grupo controle, ($n=15$) para grupo PitNETs; ($p=0.0411$). Os resultados em D foram expressos como média \pm desvio padrão, ($n=21$) para grupo controle, ($n=15$) para grupo PitNETs; $p=0.8027$. Os resultados em E foram expressos como média \pm desvio padrão, ($n=21$) para grupo controle, ($n=12$) para grupo PitNETs; $****p=0.0001$. Os resultados em F foram expressos como média \pm desvio padrão, ($n=21$) para grupo controle, ($n=15$) para grupo PitNETs; $p=0.2411$. Os resultados em G foram expressos como média \pm desvio padrão, ($n=22$) para grupo controle, ($n=15$) para grupo PitNETs; $p=0.7166$. Os resultados em H foram expressos como média \pm desvio padrão, ($n=22$) para grupo controle, ($n=15$) para grupo PitNETs; $***p=0.0001$.

A Figura 5 apresenta os marcadores bioquímicos periféricos. Os níveis de glicose (5I) ($p=0,0218$), mostraram-se elevados no grupo PitNETs. Já os marcadores de albumina e triglicerídeos (5J e 5K, respectivamente) não mostraram diferenças significativas.

Figura 5: Marcadores bioquímicos periféricos em grupo controle (control) e em grupo PitNETs

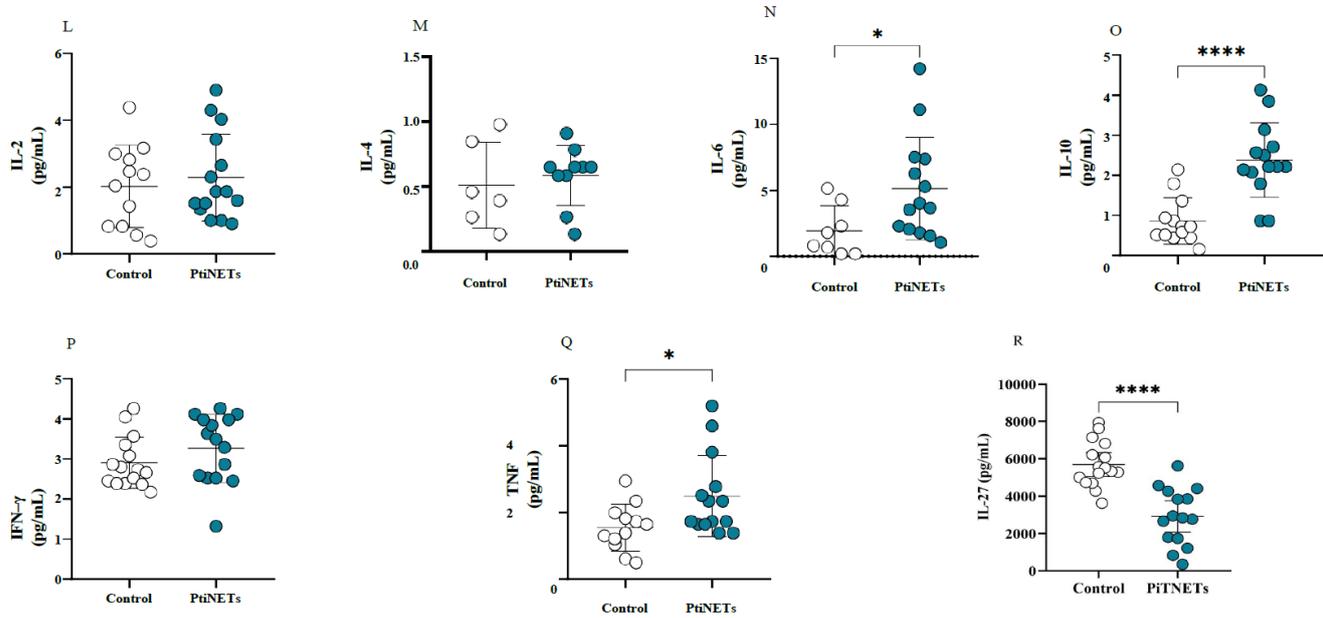


Fonte: Elaborado pela autora, (2025)

I) Níveis de glicose. J) Níveis de albumina. K) Níveis de triglicérides. Valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os resultados em I foram expressos como média \pm desvio padrão, (n= 17) para grupo controle (n= 15) para grupo PitNETs; * $p = 0.0218$. Os resultados em J foram expressos como média \pm desvio padrão, (n= 22) para grupo controle, (n= 15) para grupo PitNETs; $p = 0.6095$. Os resultados em K foram expressos como média \pm desvio padrão, (n= 17) para grupo controle, (n= 15) para grupo PitNETs; $p = 0.9645$.

Na Figura 6 é possível verificar elevação nos níveis de IL-6 (6N), IL-10 (6O), TNF (6Q) no grupo PitNETs comparado ao grupo controle. Os níveis de IL-2 (6L), IL-4 (6M) e IFN (6P) não mostraram diferenças significativas entre os grupos. No caso da IL-27 (6R), houve aumento no grupo controle comparado ao grupo PitNETs.

Figura 6: Níveis de Interleucinas em grupo controle (control) e em grupo PitNETs



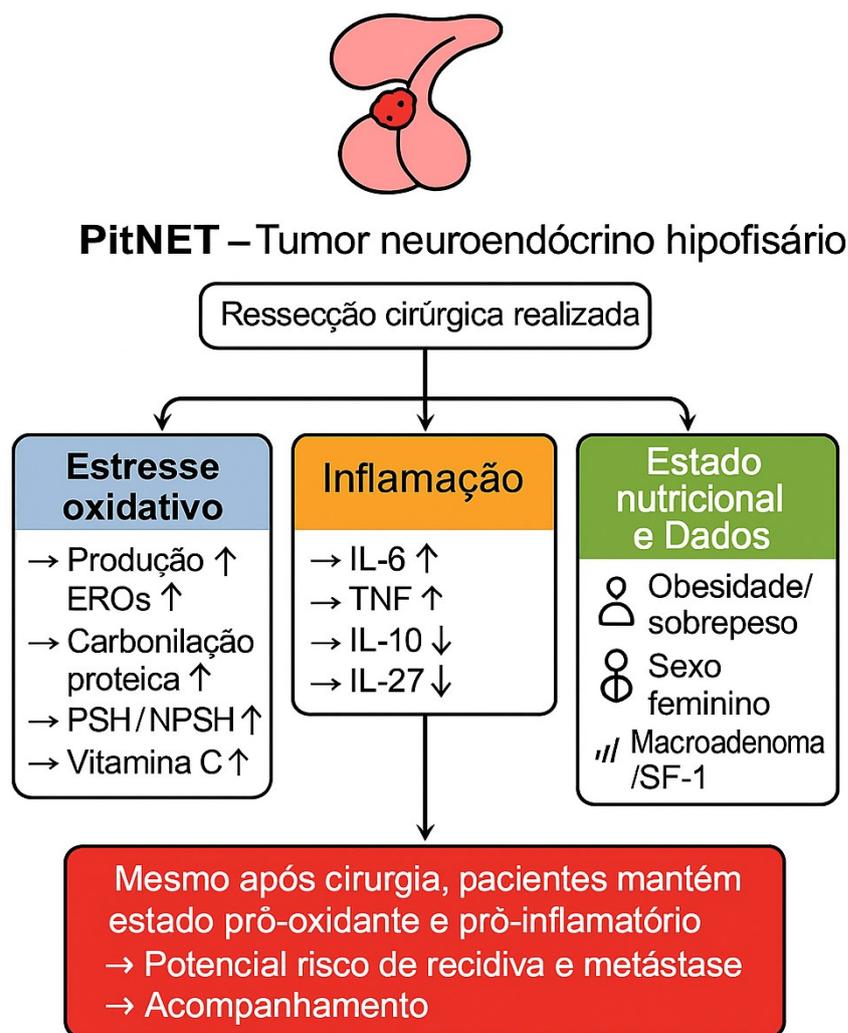
Fonte: Elaborado pela autora, (2025)

L) Níveis de IL-2. M) Níveis de IL-4. N) Níveis de IL-6. O) Níveis de IL-10. P) Níveis de IFN. Q) Níveis de TNF. R) Níveis de IL-27. Valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os resultados em L foram expressos como média \pm desvio padrão, (n= 12) para grupo controle, (n= 15) para grupo PitNETs; $p = 0.8917$. Os resultados em M foram expressos como média \pm desvio padrão, (n= 6) para grupo controle, (n= 10) para grupo PitNETs; $p = 0.3139$. Os resultados em N foram expressos como média \pm desvio padrão, (n= 8) para grupo controle, (n= 14) para grupo PitNETs; * $p = 0.0653$. Os resultados em O foram expressos como média \pm desvio padrão, (n= 13) para grupo controle, (n= 14) para grupo PitNETs; **** $p = 0.0001$. Os resultados em P foram expressos como média \pm desvio padrão, (n= 15) para grupo controle, (n= 15) para grupo PitNETs; $p = 0.2040$. Os resultados em Q foram expressos como média \pm desvio padrão, (n= 12) para grupo controle, (n= 14) para grupo PitNETs; * $p = 0.0259$. Os resultados em R foram expressos como média \pm desvio padrão, (n= 16) para grupo controle, (n= 15) para grupo PitNETs; **** $p = 0.0001$.

6 DISCUSSÃO

Os achados deste estudo reforçam o crescente corpo de evidências que apontam para o papel central do estresse oxidativo e da inflamação no desenvolvimento dos PitNETs. Nossos achados laboratoriais indicam a presença de um ambiente molecular alterado que pode favorecer a tumorigênese hipofisária, além de um perfil clínico-patológico relevante, alinhado a mecanismos celulares associados ao desequilíbrio redox e à modulação imunológica. Esses dados fortalecem a hipótese de que a interação entre estresse oxidativo e resposta inflamatória desempenha papel crucial na fisiopatologia dos PitNETs, oferecendo novas perspectivas para investigação diagnóstica e terapêutica.

Figura 7: Representação esquemática dos fatores envolvidos no desenvolvimento dos PitNETs



Em relação às características gerais dos pacientes, é possível observar que a média de idade dos pacientes do grupo PitNETs foi de 55,8 anos ($\pm 13,21$), sendo parecida às encontradas em trabalhos anteriores, como no estudo de Carbonara e colaboradores (2024). Em relação ao gênero, neste estudo foi verificado um percentual maior de mulher, não concordante com os resultados encontrados em outros estudos, onde foi observado uma predominância do sexo masculino (Carbonara *et al.*, 2024). A comparação entre os dados de IMC dos pacientes e do grupo controle mostrou um percentual maior de sobrepeso do grupo com PitNETs, isso pode ser explicado devido a classificação do estado nutricional que muda nos idosos. Quando um paciente idoso apresenta IMC maior que 27Kg/m^2 ele se classifica com sobrepeso. Estudos descrevem a relação entre excesso de peso e doenças. Esta condição pode aumentar o risco de diabetes tipo 2 e doenças cardíacas, afetar a saúde óssea, a reprodução e aumentar o risco de certos tipos de câncer (Who, 2024). O estudo de Cote *et al.* (2021) investigou o risco de desenvolver a doença a partir dos hábitos de vida e concluiu que o IMC adulto mais elevado foi associado a um maior risco de desenvolvimento de PitNETs.

Na atualização da OMS, realizada em 2022, os subtipos de tumores hipofisários foram organizados quanto à histologia e à linhagem celular da qual eram derivados (Asa *et al.*, 2022). Dentre os PitNETs, os gonadotróficos originários de células PIT-1 são um dos tipos de tumores mais comuns (Armeni; Grossman, 2023). Neste trabalho os dados foram divergentes, pois o tumor mais prevalente foi classificado como macroadenoma gonadotrófico derivado de células SF-1.

No presente estudo, a avaliação dos marcadores de perfil oxidativo indicou um aumento de dano oxidativo representado pelo aumento na concentração dos marcadores EROs e carbonilação proteica, indicando que mesmo após a ressecção cirúrgica estes tumores mantêm um estado pró-oxidante, fato este que pode representar um indicador de pior prognóstico para os pacientes, podendo apresentar associações com recidivas e metástases.

Em concordância com nossos resultados, a literatura aponta que a respiração aeróbica e o aumento de EROs são fundamentais para a proliferação do câncer. A hipóxia desencadeia respostas adaptativas por meio de várias vias celulares, mostrando uma relação inversa entre hipóxia e estresse oxidativo no câncer. No glioblastoma, células gliais e cancerígenas são particularmente sensíveis a baixos níveis de oxigênio. A produção de EROs regula a transição EMT, facilitando a progressão e metástase do tumor (Dharshini *et al.*, 2023).

Além disso, Zhou *et al.* (2023) mostram que PitNETs estão associados a níveis elevados de EROs e sinais de dano oxidativo, o que promove o recrutamento de células imunológicas e pode levar a uma condição pré-neoplásica. Sabatino *et al.* (2018) realizaram

um estudo experimental em ratos, utilizando estrogênio para induzir tumores hipofisários, e encontraram resultados semelhantes aos do presente estudo, com aumento significativo de EROs e carbonilação das proteínas. Nos estágios finais, os níveis basais foram normalizados. O estudo também revelou danos ao DNA com aumento relevante na expressão da proteína 8 - hidroxiguanosina (8-OHG) nos estágios iniciais do tumor.

Ademais outros estudos recentes têm investigado a relação entre estresse oxidativo e a fisiopatologia do câncer, analisando outros biomarcadores como produtos da peroxidação lipídica (LPO), danos ao DNA e enzimas antioxidantes. Esses biomarcadores têm mostrado potencial diagnóstico significativo (Piccolo *et al.*, 2024). Os tumores surgem do acúmulo de mutações genéticas e alterações nas vias de sinalização, que podem inibir a supressão tumoral ou estimular vias oncogênicas (Greten; Grivennikov, 2019). Oncogenes mutados ou superexpressos favorecem o crescimento e a sobrevivência celular, impulsionando a carcinogênese, um processo exacerbado pela influência prejudicial das EROs nas vias de sinalização e elementos celulares (Iqbal *et al.*, 2024).

Ainda que os pacientes apresentavam níveis aumentados de moléculas pró-oxidantes, foi possível observar também que eles apresentaram níveis aumentados de vitamina C e PSH/NPSH. A vitamina C é conhecida como uma potente substância antioxidante (Doseděl *et al.*, 2021), assim como PSH/NPSH (Tossounian *et al.*, 2024; Salbitani *et al.*, 2023). Adicionalmente, um achado interessante observado em estudo prévio indicou que a metformina, fármaco amplamente utilizado no tratamento do diabetes tipo 2, promoveu aumento nos níveis de vitamina C e de tióis em pacientes (Manica *et al.*, 2023). Considerando que a maioria dos indivíduos do grupo PitNET fazia uso contínuo desse medicamento para controle glicêmico (dados não apresentados), uma possível interpretação para os resultados obtidos é que a metformina tenha contribuído para a elevação dos níveis desses antioxidantes. No entanto, esse efeito não parece ter sido suficiente para conter o estresse oxidativo, uma vez que foram detectados níveis elevados de EROs e aumento da carbonilação proteica. No caso do grupo controle, uma hipótese relacionada ao aumento de glicemia observada nos resultados pode ser explicada devido a coleta não ter sido realizada em jejum.

Enzimas como a MPO e a interleucina 1-alfa (IL-1 α) desempenham papéis cruciais na resposta imune e na inflamação. A MPO, derivada de leucócitos, catalisa a formação de diversas EROs (Liguori *et al.*, 2018). A IL-1 α , liberada por células necróticas, pode estimular a proliferação de células próximas e acelerar a progressão neoplásica. Além disso, a

angiogênese, a proliferação de células cancerígenas e a invasividade podem ser influenciadas por células inflamatórias, promovendo ativamente o tumor (Hanahan; Weinberg, 2011).

No presente estudo observou-se que os níveis de IL-6, IL-10 e TNF estavam significativamente aumentados, e os de IL-27 diminuídos. Estes resultados podem indicar que os pacientes estavam em processo inflamatório crônico mesmo após um longo período de ressecção cirúrgica, uma condição que pode favorecer a carcinogênese e significar mau prognóstico a longo prazo.

Os resultados do estudo mostraram níveis elevados da IL-6 em pacientes PiTNETs, sugerindo que estes processos citados podem contribuir para o desenvolvimento do tumor. Além disso, há evidências que a IL-6 está envolvida em diversos acontecimentos necessários à formação de metástase (Rašková *et al.*, 2022). Um dos estudos que mencionam esta informação é o de Manore (2022), sendo que no câncer de mama a IL-6 facilitou a metástase e ainda suprimiu a resposta imune antitumoral.

A IL-10 mostrou-se elevada nos pacientes com PiTNETs. No contexto do câncer, essa interleucina pode contribuir para a progressão tumoral, interrompendo a inflamação, levando à imunidade antitumoral. Por outro lado, ela recruta e estimula células CD8+ citotóxicas no microambiente tumoral, promovendo a memória imunológica e suprimindo a liberação local de citocinas pró-inflamatórias (Carlini *et al.*, 2023). Num estudo com carcinoma de células renais avançado foi verificado que os níveis aumentados de IL-10 estão associados a um potencial desenvolvimento de metástase (Kim *et al.*, 2023). No caso do câncer colorretal, o aumento de IL-10 também foi relacionado a um prognóstico negativo (Czajka-Francuz *et al.*, 2020).

Ademais a IL-27 se apresentou reduzida neste estudo quando comparada ao grupo controle. Em leucemia mielóide aguda, ela favoreceu a sobrevivência, diminuindo a apoptose induzida por TNF- α , além de reduzir os efeitos dos agentes antineoplásicos (Jia *et al.*, 2016). Nas células cancerígenas de ovário humano a IL-27 induziu a expressão de moléculas imunorreguladoras como ligante de morte programada 1 (PD-L1) e indolamina-2,3-dioxigenase (IDO) (Carbotti *et al.*, 2015). Em macrófagos de linfoma humano foi verificada a expressão de PD-L1/2 induzida por IL-27 por meio de um mecanismo dependente de STAT3 (Horlad *et al.*, 2016). Desta forma, a diminuição dos níveis de IL-27 pode ser um indicador de ausência de supressão direta do tumor, ocasionando um pior prognóstico ao paciente.

Deste modo, os dados obtidos no estudo indicam que os pacientes com PiTNETs apresentam um estado pró-oxidante associado a níveis elevados de interleucinas. Tal situação pode ser associada a um pior prognóstico e risco aumentado de recidivas e metástases.

7 CONCLUSÃO

Com base no estudo realizado, é possível evidenciar que mesmo após os pacientes realizarem o procedimento cirúrgico, principal forma de tratamento dos PitNETs, ainda apresentaram níveis elevados de marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios, evidenciado pelos aumento das EROs e níveis das interleucinas. Tais resultados reforçam a hipótese de que os pacientes podem apresentar recidivas tumorais ao longo da vida. Ainda neste sentido, os biomarcadores destacados no estudo podem ser boas ferramentas para auxiliar as abordagens médicas.

Destaca-se que poucos estudos avaliaram tais biomarcadores na literatura neste tipo de tumor. Sugere-se o desenvolvimento de estudos prospectivos longitudinais, realizando o acompanhamento pós-cirúrgico destes pacientes com o intuito de verificar o índice de recidivas e ampliar as taxas de sucesso dos tratamentos atuais.

REFERÊNCIAS

- ALI, S. F.; LeBEL, C. P.; BONDY, S. C. Reactive oxygen species formation as a biomarker of methylmercury and trimethyltin neurotoxicity. **Neurotoxicology**, v. 13, p. 637–648, 1992.
- ARMENI, Eleni; GROSSMAN, Ashley. The Spectrum of Familial Pituitary Neuroendocrine Tumors. **Endocrine Pathology**, v. 34, n. 1, p. 57–78, 1 mar. 2023. DOI: 10.1007/s12022-022-022-. Acesso em: 20 jun. 2025.
- ASA, Sylvia L. *et al.* Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. **Endocrine Pathology**, v. 33, n. 1, p. 6–26, 1 mar. 2022. DOI: 10.1007/s12022-022-09703-7. Acesso em: 21 jun. 2025.
- BAGATINI, M. D. *et al.* Oxidative Stress: Noxious but Also Vital. Em: Novel Prospects in Oxidative and Nitrosative Stress. [s.l.] **Open Science Open Minds**, 2018. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/58985>. Acesso em: 21 mar. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição...** Brasília: DF: MS, 2022.128p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas>. Acesso em: 06 abr. 2024.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: **A Cancer Journal for Clinicians**, v. n/a, n. n/a, 4 abr. 2024. Disponível em: <https://acsjournals-onlinelibrary-wiley.ez372.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.3322/caac.21834>. Acesso em: 18 abr. 2024.
- BEIZAVI, Z. *et al.* IL-27, a pleiotropic cytokine for fine-tuning the immune response in cancer. **International Reviews of Immunology**, v. 40, n. 5, p. 319–329, 3 set. 2021. Disponível em: 10.1080/08830185.2020.1840565. Acesso em: 16 ago. 2024.
- BRIUKHOVETSKA, Daria *et al.* Interleukins in cancer: from biology to therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 21, n. 8, p. 481–499, 2021. DOI: 10.1038/s41568-021-00363-z. Acesso em: 21 jun. 2025.
- CARBONARA, Francesca *et al.* Clinical and Molecular Characteristics of Gonadotroph Pituitary Tumors According to the WHO Classification. **Endocrine Pathology**, v. 35, n. 1, p. 1–13, 2024. DOI:10.1007/s12022-023-09794-w. Acesso em: 22 jun. 2025.
- CARBOTTI, G. *et al.* IL-27 induces the expression of IDO and PD-L1 in human cancer cells. **Oncotarget**, v. 6, n. 41, p. 43267–43280, 9 dez. 2015. Disponível em: DOI: 10.18632/oncotarget.6530 Acesso em: 16 ago. 2024.
- CARLINI, Valentina *et al.* The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1161067, 8 jun. 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1161067. Acesso em: 19 jun. 2025.

CHANDRASEKARAN, A.; IDELCHIK, M. DEL P. S.; MELENDEZ, J. A. Redox control of senescence and age-related disease. **Redox Biology**, v. 11, p. 91–102, 16 nov. 2016. DOI: 10.1016/j.redox.2016.11.005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5126126/>. Acesso em: 04 mar. 2024.

CHEUNG, L. Y. M.; CAMPER, S. A. PROP1-Dependent Retinoic Acid Signaling Regulates Developmental Pituitary Morphogenesis and Hormone Expression. **Endocrinology**, v. 161, n. 2, p. bqaa002, 8 jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7029777/>. Acesso em: 24 mar. 2024.

CORRÊA, T. A. F. *et al.* Nutritional genomics, inflammation and obesity. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 64, n. 3, p. 205–222, 5 jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10522224/>. Acesso em 07 abr. 2024.

CORRÊA, T. A.; ROGERO, M. M. Polyphenols regulating microRNAs and inflammation biomarkers in obesity. **Nutrition**, v. 59, p. 150–157, 1 mar. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900718309146>. Acesso em 07 abr. 2024.

COTE, D. J. *et al.* Body Habitus Across the Lifespan and Risk of Pituitary Adenoma. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 106, n. 4, p. 1591–1602, 8 jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7993593/>. Acesso em: 06 fev. 2024.

CRUSZ, S. M.; BALKWILL, F. R. Inflammation and cancer: advances and new agents. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 12, n. 10, p. 584–596, out. 2015. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.105. Disponível em: <https://www-nature.ez372.periodicos.capes.gov.br/articles/nrclinonc.2015.105>. Acesso em: 16 mar. 2024.

CZAJKA-FRANCUZ, Paulina *et al.* Serum cytokine profile as a potential prognostic tool in colorectal cancer patients – one center study. **Reports of Practical Oncology and Radiotherapy**, v. 25, n. 6, p. 867–875, 2020. DOI:10.1016/j.rpor.2020.08.004. Acesso em: 18 jun. 2025.

DHARSHINI, L. C. P. *et al.* Regulatory Components of Oxidative Stress and Inflammation and Their Complex Interplay in Carcinogenesis. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 195, n. 5, p. 2893–2916, 1 maio 2023. DOI: 10.1007/s12010-022-04266-z. Acesso em: 23 dez. 2023.

DALY, A. F.; BECKERS, A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Pituitary Disorders. v. 49, n. 3, p. 347–355, 1 set. 2020. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.04.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889852920300256>. Acesso em: 21 mar. 2024.

DOSEDĚL, Martin *et al.* Vitamin C—Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 615, 13 fev. 2021. DOI: 10.3390/nu13020615. Acesso em: 21 jun. 2025.

- ELLMAN, G.L., 1959. Tissue sulfhydryl groups. **Archives of Biochemistry and Biophysics** 82, 70–77. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6). Acesso em: 19 set. 2023.
- FABBI, M.; CARBOTTI, G.; FERRINI, S. Dual Roles of IL-27 in Cancer Biology and Immunotherapy. **Mediators of Inflammation**, v. 2017, p. 3958069, 2017. Disponível em: 10.1155/2017/3958069. Acesso em: 16 ago. 2024.
- GRETEN, F. R.; GRIVENNIKOV, S. I. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. **Immunity**, v. 51, n. 1, p. 27–41, 16 jul. 2019. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.06.025. Disponível em: [https://www.cell.com/immunity/abstract/S1074-7613\(19\)30295-X](https://www.cell.com/immunity/abstract/S1074-7613(19)30295-X). Acesso em: 23 mar. 2024.
- HALL, John E. **Tratado de fisiologia médica** / John E. Hall. - 13. ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 1176 p. : il. ; 27 cm.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 4 mar. 2011. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(11\)00127-9](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(11)00127-9). Acesso em: 14 mar. 2024.
- HEADLAND, S. E.; NORLING, L. V. The resolution of inflammation: Principles and challenges. **Resolution of inflammation**, v. 27, n. 3, p. 149–160, 1 maio 2015. DOI: 10.1016/j.smim.2015.03.014. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez372.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S104453231500022>. Acesso em: 23 mar. 2024.
- HORLAD, H. et al. An IL-27/Stat3 axis induces expression of programmed cell death 1 ligands (PD-L1/2) on infiltrating macrophages in lymphoma. **Cancer Science**, v. 107, n. 11, p. 1696–1704, nov. 2016. Disponível em: doi.org/10.1111/cas.13065. Acesso em: 16 ago. 2024.
- IQBAL, M. J. *et al.* Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. **Cell Communication and Signaling**, v. 22, n. 1, p. 7, 2 jan. 2024. DOI: 10.1186/s12964-023-01398-5. Acesso em: 22 mar. 2024.
- JACQUES-SILVA, M. C. *et al.* Diphenyl diselenide and ascorbic acid changes deposition of selenium and ascorbic acid in liver and brain of mice. **Pharmacology & Toxicology**, v. 88, n. 3, p. 119–125, mar. 2001. DOI:10.1034/j.1600-0773.2001.d01-92.x
- JELIC, M. D. *et al.* Oxidative stress and its role in cancer. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 17, n. 1, p. 22, mar. 2021. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_862_16. Disponível em: https://journals.lww.com/cancerjournal/fulltext/2021/17010/oxidative_stress_and_its_role_in_cancer.4.aspx. Acesso em: 30 dez. 2023.
- JENTZSCH, A.M., *et al.*, 1996. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. **Free Radical Biology and Medicine** 20, 251–256. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)02043-8](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)02043-8). Acesso em: 19 set. 2023.
- JIA, H. *et al.* IL-27 Promotes Proliferation of Human Leukemic Cell Lines Through the MAPK/ERK Signaling Pathway and Suppresses Sensitivity to Chemotherapeutic Drugs.

Journal of Interferon & Cytokine Research, v. 36, n. 5, p. 302–316, 1 maio 2016.
Disponível em: doi.org/10.1089/jir.2015.0091. Acesso em: 16 ago. 2024.

JOVANOVIĆ, Mirna *et al.* Oxidative Stress Linking Obesity and Cancer: Is Obesity a ‘Radical Trigger’ to Cancer? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p. 8452, 8 maio 2023. DOI:10.3390/ijms24098452. Acesso em: 21 jun. 2025

KIM, Youngun *et al.* High levels of baseline serum IL-10 are associated with reduced clinical benefit from first-line immune checkpoint inhibitor therapy in advanced renal cell carcinoma. **Journal of Cancer**, v. 14, n. 6, p. 935–942, 2 abr. 2023. DOI:10.7150/jca.81384. Acesso em: 19 jun. 2025.

LAMB, Lydia S.; SIM, Hao-Wen; MCCORMACK, Ann I. Exploring the role of novel medical therapies for aggressive pituitary tumors: a review of the literature—“are we there yet?”. **Cancers**, v. 12, n. 2, p. 308, 2020. DOI: 10.3390/cancers12020308. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072681/>. Acesso em: 21 mar. 2024.

LA ROSA, S.; UCCELLA, S. Classification of neuroendocrine neoplasms: lights and shadows. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 22, n. 3, p. 527–538, 1 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09612-2>. Acesso em: 06 abr. 2024.

LARSSON, S. C.; SPYROU, N.; MANTZOROS, C. S. Body fatness associations with cancer: evidence from recent epidemiological studies and future directions. **Metabolism - Clinical and Experimental**, v. 137, 1 dez. 2022. Disponível em: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(22\)00204-9/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(22)00204-9/fulltext). Acesso em: 30 mar. 2024.

LENDERS, N. F. *et al.* The evolution in pituitary tumour classification: a clinical perspective. **Endocrine Oncology**, v. 3, n. 1, p. e220079, 21 abr. 2023. DOI: 10.1530/EO-22-0079. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10305559/>. Acesso em: 27 dez. 2023.

LEWANDOWSKA, A. M. *et al.* Environmental risk factors for cancer – review paper. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 26, n. 1, p. 1–7, 22 mar. 2019. DOI: <https://doi.org/10.26444/aaem/94299>. Disponível em: <https://www.aaem.pl/Environmental-risk-factors-for-cancer-review-paper,94299,0,2.html>. Acesso em: 10 mar. 2024.

LI, Na; ZHAN, Xianquan. Mitochondrial Dysfunction Pathway Networks and Mitochondrial Dynamics in the Pathogenesis of Pituitary Adenomas. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, p. 690, 9 out. 2019. DOI:10.3389/fendo.2019.00690. Acesso em: 22 jun. 2025.

LIGUORI, I. *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, p. 757–772, 26 abr. 2018. doi: 10.2147/CIA.S158513. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5927356/>. Acesso em: 10 mar. 2024.

LIU, X. *et al.* The Mechanism and Pathways of Dopamine and Dopamine Agonists in Prolactinomas. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, 2018. DOI: 10.3389/fendo.2018.00768. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357924/>. Acesso em: 25 mar. 2024.

LIU, Xiaohai *et al.* Expression of EGFR in pituitary corticotroph adenomas and its relationship with tumor behavior. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, p. 785, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6867968/>. Acesso em: 05 mar. 2024.

MANICA, Daiane *et al.* Evaluation of the effects of metformin on antioxidant biomarkers and mineral levels in patients with type II diabetes mellitus: A cross-sectional study. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 37, n. 7, p. 108497, 1 jul. 2023. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108497. Acesso em: 22 jun. 2025.

MANORE, Sara G. *et al.* IL-6/JAK/STAT3 Signaling in Breast Cancer Metastasis: Biology and Treatment. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 866014, 15 mar. 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.866014. Acesso em: 20 jun. 2025.

MARRERO-RODRÍGUEZ, D. *et al.* The hallmarks of cancer... in pituitary tumors? **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 24, n. 2, p. 177–190, 1 abr. 2023. DOI: 10.1007/s11154-022-09777-y. Disponível em: Acesso em: 03 jan. 2024.

MAYRAN, A. *et al.* Pioneer and nonpioneer factor cooperation drives lineage specific chromatin opening. **Nature Communications**, v. 10, 2019. DOI: 10.1038/s41467-019-11791-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6707328/>. Acesso em: 25 mar. 2024.

MELMED, S. *et al.* Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. **Endocrine Reviews**, v. 43, n. 6, p. 1003, dez. 2022. DOI: 10.1210/endrev/bnac010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9695123/>. Acesso em: 22 mar. 2024.

MISRA HP, FRIDOVICH I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. **J Biol Chem** 247: 3170-3175, 1972.

NGUYEN, A. *et al.* Mechanisms of Mitochondrial Oxidative Stress in Brain Injury: From Pathophysiology to Therapeutics. **Oxygen (Basel, Switzerland)**, v. 3, n. 2, p. 163–178, jun. 2023. DOI: 10.3390/oxygen3020012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10111246/>. Acesso em: 26 dez. 2023.

PATEL, A. Benign vs Malignant Tumors. **JAMA Oncology**, v. 6, n. 9, p. 1488, 1 set. 2020. Disponível em: DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2592. Acesso em: 20 mar. 2024.

PECULIS, R.; NIEDRA, H.; ROVITE, V. Large Scale Molecular Studies of Pituitary Neuroendocrine Tumors: Novel Markers, Mechanisms and Translational Perspectives. **Cancers**, v. 13, n. 6, p. 1395, 19 mar. 2021. DOI: 10.3390/cancers13061395. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8003417/>. Acesso em: 25 mar. 2024.

PICCOLO, Marialuisa *et al.* Insight into Iron, Oxidative Stress and Ferroptosis: Therapy Targets for Approaching Anticancer Strategies. **Cancers**, v. 16, n. 6, p. 1220, 20 mar. 2024. 10.3390/cancers16061220

PHANIENDRA, A.; JESTADI, D. B.; PERIYASAMY, L. Free Radicals: Properties, Sources,

Targets, and Their Implication in Various Diseases. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 30, n. 1, p. 11–26, jan. 2015. DOI: 10.1007/s12291-014-0446-0. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310837/>. Acesso em: 11 mar. 2024.

RAŠKOVÁ, Magdalena *et al.* The Role of IL-6 in Cancer Cell Invasiveness and Metastasis—Overview and Therapeutic Opportunities. **Cells**, v. 11, n. 22, p. 3698, 21 nov. 2022. DOI: 10.3390/cells11223698. Acesso em: 19 jun. 2025.

ROGOVSKII, V. Modulation of Inflammation-Induced Tolerance in Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1180, 26 jun. 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01180. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7333343/>. Acesso em: 23 mar. 2024.

ROMIEU, I. *et al.* Energy balance and obesity: what are the main drivers? **Cancer Causes & Control**, v. 28, n. 3, p. 247–258, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5325830/>. Acesso em: 06 abr. 2024

SABATINO, M. E. *et al.* Oxidative stress and mitochondrial adaptive shift during pituitary tumoral growth. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 120, p. 41–55, 20 maio 2018. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584918301229>. Acesso em: 26 dez. 2023.

SABATINO, M. E.; GRONDONA, E.; DE PAUL, A. L. Architects of Pituitary Tumour Growth. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 924942, 28 jun. 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.924942. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9273718/>. Acesso em: 26 dez. 2023.

SALBITANI, Giovanna *et al.* Non-Protein Thiol Compounds and Antioxidant Responses Involved in Bryophyte Heavy-Metal Tolerance. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5302, 10 mar. 2023. DOI:10.3390/ijms24065302. Acesso em: 21 jun. 2025.

SAPOCHNIK, M. *et al.* Autocrine IL-6 mediates pituitary tumor senescence. **Oncotarget**, v. 8, n. 3, p. 4690–4702, 24 nov. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354864/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

SATO, Mizuto *et al.* Analysis of tumor angiogenesis and immune microenvironment in non-functional pituitary endocrine tumors. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 5, p. 695, 2019. DOI: 10.3390/jcm8050695. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6572068/>. Acesso em: 07 jan. 2024.

SOUSA, S. M. C. D. *et al.* Pituitary tumours: molecular and genetic aspects. **Journal of Endocrinology**, v. 257, n. 3, 1 jun. 2023. DOI: 10.1530/JOE-22-0291. Disponível em: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/257/3/JOE-22-0291.xml>. Acesso em: 28 dez. 2023.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for**

Clinicians, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21660>. Acesso em: 04 mar. 2024.

SUZUKI, K., et al., 1983. Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. **Analytical Biochemistry** 132, 345–352. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(83\)90019-2](https://doi.org/10.1016/0003-2697(83)90019-2). Acesso em: 19 set. 2023.

THEODOROPOULOU, M.; REINCKE, M. Tumor-Directed Therapeutic Targets in Cushing Disease. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 3, p. 925–933, 1 mar. 2019. DOI: 10.1210/jc.2018-02080. Acesso em: 25 abr. 2024.

TOMECKA, Paulina *et al.* Factors Determining Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer Progression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 16, p. 8972, 17 ago. 2024. DOI:10.3390/ijms25168972. Acesso em: 18 jun. 2025.

TOSSOUNIAN, Maria-Armineh *et al.* Low-molecular-weight thiol transferases in redox regulation and antioxidant defence. **Redox Biology**, v. 71, p. 103094, 24 fev. 2024. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103094. Acesso em: 18 jun. 2025.

WEHR, N. B.; LEVINE, R. L. Quantification of protein carbonylation. In: GALLUZZI, L.; VITALE, I.; KEPP, O.; KROEMER, G. (ed.). **Cell senescence**. Totowa, NJ: Humana Press, 2013. p. 265–281. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-239-1_18.

WHO (World Health Organization). International Agency for Research on Cancer (IARC) **Cancer Tomorrow**. 2024a. Disponível em: https://gco.iarc.who.int/tomorrow/en/dataviz/bars?populations=903_904_905_908_909_935_900. Acesso em: 10 abr. 2024.

WHO (World Health Organization). **Obesity and overweight**. 2024b. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 7 abr. 2024.

WIDMAIER, Eric P; RAFF, Hershel; STRANG, Kevin T. ; **Vander: fisiologia humana: os mecanismos das funções corporais**. - 14. ed. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2017.

ZHAO, H. *et al.* Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, p. 1–46, 12 jul. 2021. DOI: 10.1038/s41392-021-00658-5. Disponível em: <https://www-nature.ez372.periodicos.capes.gov.br/articles/s41392-021-00658-5>. Acesso em: 16 mar. 2024

ZHOU, Y. *et al.* Oxidative stress in pituitary neuroendocrine tumors: Affecting the tumor microenvironment and becoming a new target for pituitary neuroendocrine tumor therapy. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 29, n. 10, p. 2744–2759, 21 jun. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10493678/>. Acesso em: 26 dez. 2023.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNOCHAPECÓ COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS CURSO DE MEDICINA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) para participar como voluntário em uma pesquisa. Após a leitura e esclarecimento sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, rubriche todas as páginas e assine no final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e outra é do pesquisador.

Título da pesquisa: Qualidade Assistencial a pacientes portadores de patologias neuroendocrinológicas em Chapecó e região.

Pesquisador responsável: Esp. Marielle Lang Makiyama

Endereço: Rua Fernando Machado, 615, Centro. Chapecó SC- CEP: 89803003 Telefone para contato: (49) 99811-2825

E-mail: lelilang@yahoo.com.br

O Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos, é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. O CEP/Unochapecó está localizado dentro da própria Instituição Bloco P. Horário de funcionamento definido de segunda-feira a sexta-feira das 8h às 12h e das 13h30min às 17h30min para contato dos pesquisadores e participantes das pesquisas. Telefone e e-mail para contato, (49) 3321-8142, cep@unochapeco.edu.br.

O Objetivo desta pesquisa é analisar a qualidade assistencial prestada aos pacientes submetidos a cirurgias neuroendocrinológicas no HRO. Descrever a origem e a existência de seguimento clínico pós-operatório dos pacientes operados, verificar o tempo entre o diagnóstico e abordagem cirúrgica hipofisária e identificar a incidência e prevalência de patologias neuroendocrinológicas em Chapecó e região. Além disso verificar e correlacionar os dados clínicos, histológicos e bioquímicos dos pacientes.

A sua participação na pesquisa consiste em responder um breve questionário sobre acompanhamento pós-neurocirúrgico com o neurocirurgião e/ou com um endocrinologista, coleta de sangue e peça tumoral durante a cirurgia. Para essa pergunta poderão ser obtidas três

possíveis respostas: sim (ainda acompanha), não (não acompanha) e sem seguimento atual (acompanhou por um tempo, mas perdeu seguimento). Em caso de resposta negativa será verificado o motivo da perda do seguimento terapêutico. Além disso, por meio dos contatos com os pacientes, será explicado os motivos do trabalho em questão. A sua participação poderá envolver os seguintes riscos ou desconfortos: invasão de privacidade na investigação da patologia, tratamento e seguimentos terapêuticos; responder a questões sensíveis, tais como atos ilegais, violência, sexualidade; revitimizar e perder o autocontrole e a integridade ao revelar pensamentos e sentimentos nunca revelados; discriminação e estigmatização a partir do conteúdo revelado; divulgação de dados confidenciais (registrados no TCLE); tomar o tempo do sujeito ao responder ao questionário/entrevista; Entretanto, lhe será garantida assistência imediata, sem ônus de qualquer espécie a sua pessoa com todos os cuidados necessários a sua participação de acordo com seus direitos individuais e respeito ao seu bem-estar físico e psicológico. Os dados obtidos através desse contato serão respeitados e analisados com cautela e responsabilidade. Todos os contatos e uso das informações obtidas serão realizados após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – CEP/UNOCHAPECÓ. Os participantes poderão sentir algum constrangimento, timidez ou perturbação durante a coleta de medidas antropométricas ou coleta sanguínea. Embora sejam raros, os eventos adversos graves relacionados com punção sanguínea podem incluir perda dos sentidos com crises convulsivas crônicas tônicas. Os eventos menos graves incluem dor no sítio da venipuntura, ansiedade e desmaio. Os eventos adversos mais documentados ocorrem em serviços de transfusão de sangue, onde deficiências na prática de venopuntura ou a anormalidade anatômica resultam na produção de contusões, hematomas e lesão de estruturas anatômicas nas proximidades da entrada da agulha (WHO, 2010). A identidade de todos os pacientes do estudo será preservada. Além disso, serão observadas todas as normas e recomendações sanitárias quanto aos riscos de infecção por SarsCov-2, a fim de proteger contra a COVID-19 os participantes e pesquisadores envolvidos neste estudo. Os benefícios esperados pela sua participação na pesquisa são a geração de dados importantes, desconhecidos até o momento, que poderão adequar a qualidade assistencial e gerar protocolos de cuidados desses pacientes. Ademais, evidenciar a qualidade assistencial prestada aos pacientes com patologias neuro hipofisárias submetidos à tratamento cirúrgico, sua origem, intervalo entre diagnóstico e tratamento e seu seguimento ambulatorial pós-operatório. Esse é de importância científica e social, uma vez que os dados acima não foram levantados no município de Chapecó e por não existir um fluxograma de seguimento desses pacientes após a realização da neurocirurgia. Assim sendo, o trabalho aqui descrito surtirá

material teórico-científico para os profissionais da área de saúde, podendo contribuir para que a medicina baseada em evidência seja cada vez mais frequente e referencie procedimentos e protocolos assistenciais, auxiliando profissionais da saúde a aperfeiçoar sua qualidade assistencial. Além disso, o conhecimento de novos marcadores relacionados ao surgimento e progressão das doenças é de suma importância para um melhor prognóstico.

As informações obtidas através da coleta de dados e amostras biológicas serão utilizadas para alcançar os objetivos acima proposto, e para a composição do relatório de pesquisa, resguardando sempre sua identidade durante todas as fases da pesquisa. Ao término da pesquisa, os resultados obtidos serão retornados a sua pessoa pela apresentação do trabalho em banca e possível publicação em revista científica. Você

poderá recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma. Caso não queira mais fazer parte da pesquisa, favor entrar em contato com o pesquisador responsável.

É garantido indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa a sua pessoa. Após a leitura e esclarecimento de todas as dúvidas pelo pesquisador, o TCLE deverá ser rubricado por ambos (pesquisador e pesquisado), nas duas vias em todas as folhas e assinado em seu término.

CONSENTIMENTO DA PESSOA COMO PARTICIPANTE DE PESQUISA

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador sobre a pesquisa e, os procedimentos nela envolvidos, bem como os riscos e benefícios decorrentes da minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento e ter acesso ao registro do consentimento sempre que solicitado.

Local: _____ Data ____/____/____.

Assinatura do participante da pesquisa:

Assinatura do pesquisador responsável: