

JOSÉ NAZARENO PEARCE DE OLIVEIRA BRITO

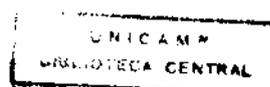
ABORDAGEM TRANSESFENOIDAL PARA O
TRATAMENTO DOS MACROADENOMAS DA
HIPÓFISE

Tese de Mestrado apresentada à
Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas
Pós-Graduação em Neurociências.

Orientador: Prof. Titular Nubor Orlando Facure

Campinas

1994



FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP

<p>Brito, J. Nazareno Pearce de O. (José Nazareno Pearce de Oliveira)</p> <p>B777a Abordagem transesfenoidal para o tratamento dos macroadenomas da hipófise / J.Nazareno Pearce de O. Brito - Campinas, SP: [s.n.], 1994</p> <p>Orientador: Nubor Orlando Facure. Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>1. Glândula pituitária - Tumores. 2. Hipofisectomia. I. Facure, Nubor Orlando. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.</p> <p>20. CDD - 616.47 617.44</p>

Índices para catálogo sistemático:

1. Glândula pituitária: Tumores 616.47
2. Hipofisectomia 617.44

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Brito e Neuza, por acreditarem em mim, e a "Si" pela compreensão, incentivo e reforço desta crença.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. titular Nubor Orlando Facure pelos primeiros passos na minha formação neurocirúrgica e também pelo incentivo e orientação na conclusão deste trabalho.
- Ao Prof. titular Mário Mantovani, pelo incentivo e confiança dedicados à realização deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Schümann, pela solidificação na minha carreira como neurocirurgião.
- Ao Dr. Otto Hey, pela oportunidade nos ensinamentos para minha introdução nesta maravilhosa rota transesfenoidal.
- Ao Prof. Dr. Marcos Tambascia, pela orientação na avaliação endócrina dos pacientes.
- Ao Prof. Dr. Valentin Baccarin, pelo estímulo e sugestões inestimáveis.
- Ao pessoal da ASTEC, pelo carinho com que me acolheu na consecução deste trabalho.
- À Nilvana, pela correção, embelezamento e organização das referências bibliográficas e, também, pela paciência.

SIGLAS E ABREVIATURAS

ASTEC - Assessoria Técnica e Científica
ACTH - Hormônio adrenocórtico-trópico
CAISM - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
FCM - Faculdade de Ciências Médicas
FSH - Hormônio folículo-estimulante
HGH - Hormônio de crescimento humano
GnRH - Hormônio liberador das gonadotrofinas
Gy - Gray
HC - Hospital das Clínicas (Registro de pacientes)
ITT - Teste de tolerância à insulina
LCR - Líquido céfalo-raquidiano
LH - Hormônio luteinizante
LHRH - Hormônio liberador de luteotrofina
Ng/ml - Nanograma por mililitros
PRL - Prolactina
PVP-I - Polivinilpirrolidona - Iodo
RNM - Ressonância Nuclear Magnética
TC - Tomografia computadorizada
TRH - Hormônio liberador de tireotrofina
TSH - Hormônio tireoestimulante
TV - Televisão
UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	01
2. ANÁLISE DA LITERATURA	05
2.1. Aspectos clínicos tumorais	05
2.1.1. Conceitos sobre adenomas hipofisários	05
2.1.1.1. Etiologia	05
2.1.1.2. Classificação arquitetural dos adenomas	07
2.1.1.3. Classificação funcional	08
2.1.1.4. Classificação por tamanho, características de crescimento e invasão	09
2.2. Abordagem cirúrgica	11
2.2.1. Histórico	11
2.2.2. Via transesfenoidal contemporânea	15
2.2.2.1. Na literatura estrangeira	15
2.2.2.2. Na literatura nacional	18
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	20
3.1. Avaliação pré e pós-operatória	21
3.1.1. Clínica e laboratorial	21
3.1.1.1. Avaliação endocrinológica	21
3.1.1.2. Avaliação neurológica	24
3.1.1.3. Avaliação oftalmológica	24
3.1.1.4. Avaliação otorrinolaringológica	24
3.2. Neurorradiologia	25
3.2.1. Exames complementares	25
3.2.1.1. Radiografias simples e da sela túrcica	25
3.2.1.2. Angiografia cerebral	25
3.2.1.3. Tomografia computadorizada (TC)	25

3.3. Descrição de casos	27
3.4. Tratamento cirúrgico	42
3.4.1. Procedimentos da técnica cirúrgica	42
3.5. Exame anatomopatológico	44
3.6. Radioterapia	44
4. RESULTADOS	46
5. COMENTÁRIOS	62
5.1. Técnica cirúrgica	63
5.1.1. Vantagens da via transesfenoidal	63
5.1.2. Ressecção tumoral	65
5.1.3. Fechamento selar	68
5.1.4. Desvantagens da via transesfenoidal	69
5.2. Resultados gerais	70
5.2.1. Clínico, endócrino funcional e laboratorial, estágio tumoral, radioterapia, recidiva	70
5.2.2. Neurológico	73
5.2.3. Visão	75
5.3. Complicações	76
5.3.1. Diabetes insípido	77
5.3.2. Sangramento intra e pós-operatório	78
5.3.3. Visuais	79
5.3.4. Fístula do líquido céfalo-raquidiano, infecção	80
5.4. Seguimento ambulatorial	82
6. CONCLUSÕES	83
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84

RESUMO

RESUMO

O presente estudo trata de uma revisão da técnica cirúrgica extracraniana - *via transesfenoidal* - desde sua introdução no início deste século até as modificações do seu manuseio no transcorrer dos anos. Abordando, principalmente, a evolução explosiva das últimas três décadas com a introdução de meios mais sofisticados de auxílio como a *fluoroscopia* e a *magnificação* intra-operatórias. Desta forma, vindo facilitar um desenvolvimento mais aprimorado de variações operatórias, dentro da técnica, possibilitando um tratamento cirúrgico fácil por esta via, inclusive dos macroadenomas da hipófise.

O propósito deste estudo é apresentar cinco casos de macroadenomas hipofisários, secretantes e não-secretantes, não-invasivos e invasivos, tratados cirurgicamente pela via transesfenoidal entre maio de 1988 e abril de 1989, no Hospital das Clínicas da UNICAMP, no proposto, são analisadas as vantagens e desvantagens da técnica cirúrgica, sinais e sintomas clínicos (endocrinológicos, neurológicos, oftalmológicos), assim como achados neurorradiológicos pré e pós-operatórios de estágio tumoral. Comparando os resultados da literatura aos apresentados pela nossa pequena casuística, comprova-se que a via transesfenoidal uma forma de tratamento que apresenta muita segurança, facilidade, além de aproximar-se muito dos critérios de "cura". Óbitos não são registrados na casuística.

O seguimento destes pacientes é feito rotineiramente por ocasião dos retornos periódicos a cada seis meses nos Ambulatórios de Neuroendocrinologia e Endocrinologia, das respectivas disciplinas de Neurocirurgia e Endocrinologia dos Departamentos de Neurologia e Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Até o presente não foram demonstrados, contudo, casos desta casuística com indicação para reoperação. Salientamos, outrossim, um caso que apresenta pequeno resíduo tumoral intracavernoso, mesmo após radioterapia, mostra contrôle tomográfico de difícil definição (livre de recidiva) quatro anos após a cirurgia, preenchendo critérios clínicos de "cura".

Em análise final dos cinco pacientes, pode-se comprovar remissão total clínica em quatro deles, e um caso de insucesso, por apresentar consistência tumoral inadequada para realização de uma abordagem transesfenoidal.

ABSTRACT

ABSTRACT

The present study deals with review of the extracranial surgical technique - by transphenoidal via - since its introduction in the beginning of this century and the modifications in its use along the years. We focus mainly upon its explosive evolution in the last three decades with the introduction of more sophisticated auxiliary means like intra-surgical fluoroscopy and magnification, making easier the development of surgical variations within the technique, and allowing for easy surgical-postsurgical neuro-radiological findings at tumoural stage. Comparing the available literature with those presented in our casuistry, it was shown that the transphenoidal via is a sure and easy treatment form, really approaching cure criteria. No deaths were reported in this casuistry.

The intention of this study is to present five cases of secreting and non secreting, circumscriptive and diffuse hypophysis macroadenomas, that were surgically treated, by transphenoidal via, between Mars, 1988 and April, 1989, at UNICAMP Hospital das Clinicas, we analysed advantages and disadvantages of surgical technique, clinical signals and symptoms (endocrinological, neurological and ophtalmological), as long as pre and postsurgical neuro radiological findings at tumoural stage. Comparing available litterature results to those presented in our casuistry, it was proven that transphenoidal via a safe and easy treatment form, really approaching cure criteria. No demises were reported in this casuistry.

Follow-up of patients was carried out during periodic returns, every six months, in the neuro-endocrinology and endocrinology outpatient departments of respective neuro-surgery and endocrinology disciplines of neurology and medical clinic departments of UNICAMP Medical Sciences Faculty. Until this moment, no indication for reoperation was demonstrated in this casuistry. We would like to note a case presenting a light intracavern tumoral residue, even after radiotherapy, showing a tomographic control of difficult definition (free from recidivism) four years after surgery.

In the final analysis of 5 patients, we can show a complete remission for 4, and one unsuccessful case presenting a tumoral consistency that is not adequate for a transphenoidal approach.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Entre as várias patologias neurocirúrgicas da região hipotálamo-hipofisária, a maior incidência é representada pelos tumores da hipófise, destacando-se em primeira linha os derivados do lobo anterior, denominados *adenomas*. Os adenomas hipofisários apresentam variada estimativa com relação a sua frequência, havendo divergência inclusive entre estatísticas neurocirúrgicas e anatomopatológicas, assim como demonstram as casuísticas de CUSHING¹, (1932) (17%); OLIVERCRONA², (1950) (8.5%); SCHEITHAUER, (1984) (25%); ZÜLCH, (1986) (8 - 10%); KOVACS & HORVATHS³, (1986) (2,7 - 27%).

A classificação tintorial dos adenomas hipofisários, de acordo com o predomínio de suas células - cromófilas (eosinófilas ou basófilas) e cromófobas - tornou-se obsoleta, com o desenvolvimento, recente da utilização da microscopia eletrônica demonstrando grânulos secretores nas células, e aquisição da técnica imuno-histoquímica, para a comprovação de um ou mais hormônios secretados por um dado tumor. Baseando-se nestas técnicas, hoje há como identificar com maior segurança nos tumores as células em atividade para um determinado hormônio (PAIZ & HENNIGER, 1970; MACCORMICCK & HALMI, 1971;

¹ CUSHING apud RUSSEL, P.S. & RUBINSTEIN, L. J. - Pathology of Tumors of the nervous system, 5a. ed., Williams/ Wilkins. Baltimore, 809-817, 1989.

² OLIVERCRONA apud BAKAY, L. D. - The results of 300 pituitary adenomas operations (Prof. Herbert Oliverrona's series). *J. Neurosurg.*, 7:240-55, 1950.

³ KOVACS & HORVATHS apud RUSSELL, P.S. & RUBINSTEIN, L. J. - Pathology of Tumors of the nervous system, 5a. ed., Williams/ Wilkins. Baltimore, 809-817, 1989.

LANDOLT, 1975; KOVACS, HORVATHS, EZRIN, 1977; SCHEITHAUER e cols., 1986; KOVACS & HORVATH, 1987; RUSSEL & RUBSTEIN, 1989).

Com a introdução da classificação funcional em *adenomas funcionantes* ou *não-funcionantes*, baseada na correlação entre os sinais e sintomas clínicos apresentados e a comprovação de aumento da secreção hormonal sérica através dos testes de radioimunoensaio, pode-se mais facilmente descobrir tumores na forma de hormônio ativo, mesmo na sua apresentação como microadenomas em relação àqueles não produtores de hormônio, mesmo que na sua forma de macroadenomas. Enquanto esses tumores endocrinologicamente ativos são clinicamente mais visíveis ao diagnóstico, os tumores endocrinologicamente inativos necessitam também, quase sempre, com o seu crescimento lento, alcançarem dimensões consideráveis, comprimindo estruturas nobres cerebrais, produzindo sinais e sintomas lesivos dessas estruturas, até o diagnóstico (KOVACS & HORVATH, 1987; RUSSEL & RUBSTEIN, 1989).

Em quase sua totalidade, os adenomas crescem lentamente, expandem-se como neoplasmas histologicamente benignos e permanecem intraselares. Entretanto, outros podem mostrar taxas de crescimento rápido (SCHEITHAUER e cols., 1986). O diagnóstico dessas lesões compreende, todavia, uma combinação perfeita entre os estudos clínicos e os achados da propedêutica neurorradiológica através de exames radiográficos e tomográficos, atualmente já estabelecidos.

Após a comprovação diagnóstica desses adenomas e das lesões estabelecidas pelos mesmos, todas preocupações devem ser dirigidas aos danos em potencial, possíveis de desenvolvimento, para tentar evitá-los. Sabe-se que o tratamento dos adenomas hipofisários depende de uma interação multidisciplinar entre neurocirurgião, endocrinologista, ginecologista, patologista, radioterapeuta e também da morfologia e da apresentação tumoral, em suas formas não

invasivas ou invasivas, assim como da combinação entre idade e condições clínicas gerais dos pacientes. Entre as várias modalidades de tratamentos atuais, destaca-se a *intervenção cirúrgica*, sendo a que mais se aproxima na busca da cura.

HORSLEY⁴ em 1886, trabalhou em laboratório com cães, realizou hipofisectomias. A primeira abordagem intracraniana para tratamento cirúrgico dos tumores hipofisários deve-se também a HORSLEY⁵ (1889). Não existe documentação deste procedimento na época, somente em 1906 em pequena publicação. Há exatamente um século, CATON & PAUL (1893), realizaram (aconselhados por HORSLEY), pela primeira vez, abordagem subtemporal, despertando com isso a atenção de cirurgiões de várias partes do mundo, em busca de melhores vias de acesso para tais patologias.

Baseados nos trabalhos de GIORDANO⁶ (1897); KOENIG⁷ (1900), autores como SCHLÖFFER (1907); MOSZKOWICZ (1907); EISELBERG (1908); HIRSCH (1909); KANAVEL (1909); KOCHER (1909); HALSTEAD (1910); CUSHING, (1912); NOWIKOFF (1913); DOTT & BAILEY (1925) descreveram, ao longo do século, o *início* e as *modificações* para o acesso extracraniano - ***pela via transesfenoidal*** - no tratamento cirúrgico dos adenomas hipofisários.

Nas últimas quatro décadas autores como GUIOT & THIBAUT (1958); HARDY (1962); LANDOLT & NOVOSELAC (1975); WILSON & DEMPSEY (1978); TINDALL, COLLINS, KIRCHNER (1978); KERN e cols. (1979); FUKUSHIMA &

⁴ HORSLEY apud LAWS JR., E. R. - The neurosurgeon and neuroendocrinology. In: Clinical Neurosurgery proceedings of the Congress of Neurological Surgery, 1979. Baltimore, London. Williams & Wilkings, 1980. p. 3-18.

⁵ Idem

⁶ GIORDANO apud HEUER, G. J. - The surgical approach and the treatment of tumors an other lesions about the optic chiasm. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 53:489-518, 1931.

⁷ KOENIG apud HEUER, G. J. - The surgical approach and the treatment of tumors an other lesions about the optic chiasm. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 53:489-518, 1931.

SANO (1980); LANDOLT & WILSON (1982), FAHLBUSCH & MARGUTH (1984), PETERS & ZITSCH (1988); STEVENS & APFELBAUM (1990); VAN VELTHOVEN & CLARICI (1991) e outros vêm trabalhando arduamente no aprimoramento desta via de abordagem para lesões hipofisárias. Entre as propostas cirúrgicas existentes, tomou-se como primeira opção a abordagem extracraniana transesfenoidal, por ser um método simples, com mínimo risco cirúrgico e menor número de complicações; o paciente permanece menor tempo no Hospital, conseqüentemente com menor desgaste econômico.

Isto posto, o presente trabalho tem por objetivo apresentar a utilização da técnica transesfenoidal como via segura e eficaz para a cirurgia dos macroadenomas hipofisários, quanto à facilidade do método, à segurança na sua feitura, ao grau de ressecção e aos resultados clínicos.

ANÁLISE DA LITERATURA

2. ANÁLISE DA LITERATURA

2.1. Aspectos clínicos tumorais

2.1.1. Conceitos sobre adenomas hipofisários

Ainda que em relação à incidência e à distribuição por sexo os adenomas hipofisários apresentem controvérsias, considerando-se o desenvolvimento de técnicas mais avançadas, houve, nas duas últimas décadas, uma transformação radical no seu quadro clínico e patológico. O reconhecimento de novos conceitos endocrinológicos, patológicos e radiológicos sobre estas lesões hipofisárias é muito importante à apreciação e à avaliação neurocirúrgica, na tentativa de estabelecer aspectos sobre modalidade de tratamento, tipo de abordagem cirúrgica e prognóstico dos tumores.

2.1.1.1. Etiologia

Desde 1886, com o reconhecimento da acromegalia como primeira entidade clínica de condição hipofisária (MARIE, 1886), muitas confusões foram estabelecidas, sem, no entanto, conseguirem elucidar se o aumento hipofisário ocorria pela manifestação da síndrome ou se era o seu causador.

LEWIS⁸ (1905) relatou inúmeras teorias (nervosa, de crescimento anômalo, genital, tireoidiana, hipofisária e outras) levantadas para elucidarem a patogênese da acromegalia.

SEVERI (1938) questionou pela primeira vez o papel do hipotálamo na patogênese da hiperfunção hipofisária, na acromegalia.

Neste sentido, muitos outros trabalhos foram também publicados (REICHLIN, 1960; REICHLIN, 1966; LAWRENCE, GOLDFINE, KIRSTEINS, 1970) com os novos conhecimentos das importantes relações hipotálamo-hipofisária e com novos conceitos de substâncias neurosecretoras, ditas *hormônios liberadores, hormônios inibidores, fator liberador, fator inibidor*, questionando a desregulação hipotalâmica.

Tem sido bem documentado em tumores extra-hipotalâmicos produção de substâncias, isto é, hormônios liberadores hipotalâmicos, produzindo hiperplasia e adenomas de células adenoipofisárias (CAREY, VARMA, DRAKE JR., 1984; BARKAN, SHENKER, GREKIN, 1986).

KOVACS & HORVATH (1987) relataram mudanças significativas no equilíbrio hormonal como bastante sugestivas no fator da patogênese do desenvolvimento de tumores em várias glândulas endócrinas, inclusive na hipófise.

Em estudos de tumores hipofisários tem sido observado que células adenoipofisárias, localizadas em áreas não-tumorais, raramente mostram hiperplasia, favorecendo assim mais a teoria de que adenoma hipofisário é doença primária da hipófise.

⁸ LEWIS apud MOLITCH, M.E. - Pathogenesis of pituitary tumors. In: _____. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Saunders Company. Philadelphia, London. 1987. p. 503-527.

Há algumas evidências favoráveis ou não à teoria da desregulação hipotalâmica, na formação de tumores secretantes hormonais, bem como documentadas comprovações na gênese destes neoplasmas diretamente da hipófise. Apesar dos grandes avanços e conhecimentos adquiridos até o momento, a patogênese dos adenomas hipofisários permanece não-esclarecida. Naturalmente, devem existir várias causas.

2.1.1.2. Classificação arquitetural dos adenomas

A diferenciação arquitetural dos adenomas baseia-se na distribuição do tecido conjuntivo e nos vasos sangüíneos observados nos cortes histológicos de peças tumorais (NURNBERGER & KOREY⁹, 1955). Como principal arranjo encontrado, mostra-se o **tipo difuso** com pouco estroma e vasos sangüíneos dispersos em um amontoado de células uniformes, que mostra uma organização específica.

Como segundo arranjo encontra-se o **tipo sinusoidal**, com células em maior número e similares às da glândula hipófise. A septação entre estes lóbulos irregulares é, geralmente, incompleta.

Por último, encontra-se o **tipo papilar** em menor número, com apresentação de capilares dispersos, centralmente com algum tecido conjuntivo, apresentando, ocasionalmente, malhas profundas, em número aproximadamente de quatro ou cinco.

⁹ NURNBERGER & KOREY apud LANDOLT, A. M. & WILSON, C. B. - Tumors of the sella and parasellar area in adults. In: YOMANS, J. R., Neurological Surgery, 2ed. Vol.5. Philadelphia, London, W. B. Saunders Company, 1982. p. 3107-62.

Muitos adenomas não apresentam estruturas uniformes, embora a maioria apresente a distribuição arquitetural mencionada.

2.1.1.3. Classificação funcional

A classificação pioneira eosinofílica-basofílica-cromófoba perdeu sua importância com o desenvolvimento tecnológico. ROMEIS¹⁰ (1940) descobriu mais de três tipos de células na hipófise normal.

Do ponto de vista do patologista, a classificação moderna é baseada em sofisticada análise ultra-estrutural com microscopia eletrônica e morfométrica, demonstrando uma classificação funcional dos adenomas de acordo com o aspecto estrutural das células adenomatosas e a evidência de atividade endócrina, com capacidade de secretar ou armazenar hormônios nesta fina estrutura. Já há algum tempo têm sido divulgadas observações de grânulos secretórios em todas as formas de adenomas hipofisários, independentemente dos seus efeitos hormonais. O mais importante desenvolvimento foi a descoberta do método imuno-histoquímico com utilização de anticorpos (anti-hormonais hipofisários) no estudo destes neoplasmas (LANDOLT, 1975; HORVATH & KOVACS, 1976; KOVACS & HORVATH, 1987).

Do ponto de vista endocrinológico, dentre as manifestações clínicas das doenças, comprovadas ou não com o aumento sanguíneo dos níveis hormonais documentados laboratorialmente por radioimunoensaio, distinguem-se tumores hormônios ativos, secretores, de PRL, GH, ACTH, TSH, FSH, LH e outras substâncias, ou hormônios inativos, não-secretores (*oncocitomas*).

¹⁰ ROMEIS apud LANDOLT, A. M. & WILSON, C. B. - Tumors of the sella and parasellar area in adults. In: YOMANS, J. R., Neurological Surgery, 2ed. Vol.5. Philadelphia, London, W. B. Saunders Company, 1982. p. 3107-62.

2.1.1.4. Classificação por tamanho, características de crescimento e invasão

Através do tamanho, os adenomas podem ser divididos em microadenomas (até 10mm) e macroadenomas (acima de 10mm).

Características de crescimento local são determinadas por fatores altamente variáveis na apresentação desses tumores. Podemos considerar como a melhor determinação classificatória, entre os vários adenomas da hipófise, aquela que se utiliza de critérios *radiológicos* e *operatórios*, favorecendo uma correlação através de dados clínicos e do tipo de tumor, propiciando uma avaliação fidedigna das diferentes formas de tratamento.

Norteando-se pelos conceitos de GUIOT (1958), em que os adenomas poderiam ser encapsulados ou invasivos, HARDY & VEZINA (1976), definiram graus determinados pelo quadro radiológico caracterizando os mesmos em adenomas não invasivos (0 a II) e invasivos (III a IV): *grau 0 (zero)* - correspondendo a microadenoma mais ausência de alterações selares; *grau I* - adenoma mais sela normal (*microadenoma*) com possibilidade de expansão selar, podendo entretanto, em estudos politomográficos demonstrar discretas alterações do assoalho da sela, como bolhas localizadas adelgaçamento ou abalonamento central ou lateral; *grau II* - correspondem a tumores com mais de 1cm causando alargamento selar sem perfuração do piso; *grau III* - o adenoma com perfuração da dura-máter e piso selar localizado, estendendo-se ao seio esfenoide; *grau IV* - infiltração difusa com sela fantasma; WILSON¹¹ (1979) aumentou esta classificação para *grau V* - invasão difusa por via cérebro-espinhal ou por rota hematogênica.

¹¹ WILSON apud MARINO JR., R. - Adenomas da hipófise. In: SIQUEIRA, M. G. & NOVAES, V. Tumores Intracranianos. Ed. Missau Ltda. Porto Alegre/RS. p. 219-244, 1982.

Ainda na classificação de HARDY & VEZINA (1976) foram descritos quatro tipos de *estágios* tomográficos de expansão cisternal supra-selar do tumor em **estágios 0, A, B e C**.

WILSON (1984) descreveu a classificação modificada de HARDY para Tomografia Computadorizada, destacando o ponto de vista cirúrgico: **estágio 0** - quando o adenoma não apresenta expansão supra-selar; **estágio A** - quando o adenoma ocupa cisterna supra-selar; **estágio B** - quando o adenoma ocupa cisterna supra-selar e somente recesso anterior do III ventrículo; **estágio C** - quando o adenoma oblitera o recesso anterior do III ventrículo, deformando e levantando o seu piso; **estágio D** - quando o adenoma acompanha-se de invasão intradural e apresenta extensão para as fossas anterior, média e posterior; **estágio E** - quando o adenoma invade lateralmente o seio ou seios cavernosos.

FAHLBUSCH & BUSCHFELDER (1988) introduziram classificação prática dos tumores paraselares com deslocamentos circunscritos da parede medial do seio cavernoso e subcavernoso, ou deslocamento do próprio seio cavernoso, assim como invasão localizada ou generalizada do seio ou seios cavernosos, passíveis de abordagem cirúrgica transesfenoidal.

MOHR e cols. (1990) aumentaram em um estágio a classificação de HARDY, para tumores com extensão paraselares, como **estágio E**.

KNOSP e cols. (1993) propuseram classificação para adenomas com extensão paraselares baseada em imagens obtidas pela *RNM* (Ressonância Nuclear Magnética) comparadas com achados cirúrgicos.

2.2. Abordagem cirúrgica

2.2.1. Histórico

Após os trabalhos de HORSLEY¹² (1889) e CATON & PAUL (1893); GIORDANO¹³ (1897) foi o primeiro a apresentar sugestões de uma rota nasal superior para abordagem das lesões hipofisárias. KOENIG¹⁴ (1900) após investigação de dois anos, apresentou trabalho pioneiro na rota bucal como acesso a lesões selares. Fica estabelecido, então, na última década do século XIX e início do século XX, duas principais vias de escolha para operações na hipófise: a primeira é a **intracraniana**, e a segunda é a **extracraniana** ou **transesfenoidal**.

Até a metade da primeira década do século XX a rota **extracraniana** permaneceu dividida em: 1ª - **nasal** e; 2ª - **bucal**, sendo a via **nasal** subdividida em: **nasal superior** e **nasal inferior**.

Todos os trabalhos até então foram realizados com dissecções em cadáveres.

SCHLÖFFER (1907) acreditando na técnica superior nasal, realizou com sucesso a primeira ressecção parcial de um tumor hipofisário. A técnica consistiu em látero-flexão do nariz para a direita com ressecção dos cornetos, e septo nasal, ressecção da parede medial da órbita esquerda até a proximidade do foramen óptico; assim, com ressecção da parede interna do seio maxilar es-

¹² HORSLEY apud LAWS JR., E. R. - The neurosurgeon and neuroendocrinology. In: Clinical Neurosurgery proceedings of the Congress of Neurological Surgery, 1979. Baltimore, London. Williams & Wilkings, 1980. p. 3-18.

¹³ GIORDANO apud HEUER, G. J. - The surgical approach and the treatment of tumors an other lesions about the optic chiasm. **Surg. Gynecol. Obstet.**, **53**:489-518, 1931.

¹⁴ KOENIG apud HEUER, G. J. - The surgical approach and the treatment of tumors an other lesions about the optic chiasm. **Surg. Gynecol. Obstet.**, **53**:489-518, 1931.

querdo e do processo nasal esquerdo do maxilar superior e das células etmoidais, finalmente, com abertura do piso selar.

MOSZKOWICZ (1907) publicou (após um ano de estudo em cadáveres) modificações da técnica de SCHLÖFFER (1907), preconizando que essa cirurgia deveria ser feita em dois tempos.

No primeiro tempo, em látero-flexão do nariz, com retirada do septo e das células etmoidais, preservação da parede interna da órbita e seio maxilar. Para suficiente exposição, retirada anterior e inferior da fossa cranial anterior e da parte do processo frontal do maxilar superior. Após abertura do seio etmoidal, um retalho frontal pediculado era introduzido na ferida cirúrgica dentro do seio esfenoidal.

No segundo tempo, abertura do piso da sela túrcica e remoção do tumor, com rotação da parte superior do retalho como tampão da sela túrcica.

LOEWE (1908) reportou-se a trabalho de abordagem nasal superior discretamente modificado da abordagem de SCHLÖFFER (1907).

EISELBERG (1908) demonstrou três casos de abordagem nasal superior nos quais utilizou incisão ligeiramente modificada da realizada por SCHLÖFFER (1907), apresentando linha frontal bilateral ciliar, passando pela raiz do nariz, ligada a incisão vertical ao longo da linha mediana ao lado do nariz. Em seguida, o nariz e a parede anterior do seio frontal eram refletidos para o lado e para baixo, com divisão do septo e dos cornetos superiores, além da ressecção dos mesmos. Passo a passo, remoção do osso vômer, abertura do seio esfenoidal e retirada do tumor após abertura da sela.

HOCHENEGG (1909) realizou operação em *acromegálico* seguindo técnica de EISELBERG (1908), com discreta modificação. Após rotação lateral do nariz e elevação da parede do seio frontal, construiu um canal estreito (cerca de

2cm) abaixo do teto do etmóide na parede das células etmoidais até o seio esfenoidal com localização na projeção da sela túrcica. Abertura da sela com incisão longitudinal da dura-máter para remoção tumoral.

KOCHER (1909), combinando incisões nasal superior e raiz do nariz, simplificou a parte intranasal da operação de ressecção submucosa do septo, após a divisão do osso nasal da linha média, com deflexão da parte óssea membranosa para cada lado correspondente. Além da introdução do espéculo com deslocamento lateral da membrana mucosa do septo.

KANAVEL (1909) demonstrou pela primeira vez a possibilidade de uma nova via de acesso, a infranasal, praticando uma incisão curvilínea através da junção nasolabial, e em seguida o nariz era elevado. Ressecção dos cornetos médios com o septonasal desviado lateralmente. Aqui era necessária a colocação do espéculo nasal.

HIRSCH (1909), visando evitar grandes defeitos estéticos, em virtude das amplas abordagens faciais, assim como simplificar o procedimento cirúrgico, sugeriu uma rota endonasal, realizada em duas ou mais etapas com *anestesia local*, com ressecção da parte média do septo e subsequente abertura do seio esfenoidal, através de uma narina.

CUSHING¹⁵ (1909) opera pela primeira vez acromegálico usando abordagem nasal superior pela via de SCHLÖFFER (1907) e EISELBERG (1908).

MIXTER & QUACKENBASS (1910) praticaram a ressecção submucosa do septo nasal, com diminuição considerável das infecções.

¹⁵ CUSHING apud LAWS JR., E. R. - The neurosurgeon and neuroendocrinology. In: Clinical Neurosurgery proceedings of the Congress of Neurological Surgery, 1979. Baltimore, London. Williams & Wilkings, 1980. p. 3-18.

HALSTEAD (1910) introduziu, baseado nas vantagens do método intranasal de KANAVAL (1909), a abordagem sublabial e intranasal, acima e paralela ao processo alveolar, e logo abaixo do frênus labial. O septo era levantado e deslocado lateralmente.

CUSHING (1912) modificou os métodos de HIRSCH (1909); KANAVAL (1909); HALSTEAD (1910) e os combinou com a ressecção do septo submucoso de MIXTER & QUACKENBASS (1910), após dissecação submucosa com introdução de espéculo bivalvular. Este procedimento descreve preservação das mucosas para posterior fechamento cirúrgico sem riscos de infecções ou fístulas.

NOWIKOFF (1913), acreditando que para poder operar a hipófise era necessário primeiramente proceder extensa abordagem à base do crânio, propôs então a mais radical operação nasal superior, com ressecção temporária do maxilar superior; somente realizada em cadáveres.

No decorrer do emprego da via transesfenoidal problemas começaram a aparecer, em virtude das condições não satisfatórias de visualização das estruturas anatómicas profundas (devida à precária iluminação do campo cirúrgico), com o aparecimento freqüente de fístulas liquóricas mais infecções, e ainda, conforme salientava HENDERSON (1939). "Em razão de considerações relacionadas com as indicações", já que, achados esporádicos de outros tipos de lesões expansivas no nível da região selar (meningeomas, aneurismas, etc.) passaram a ser encontrados e tão temidos, então, a partir daí, mesmo os tumores apresentando características que preenchiam exigências para abordagem transesfenoidal passaram a ser operados pela via intracraniana, diminuindo acentuadamente o uso da via transesfenoidal.

DOTT & BAILEY (1925) continuaram trabalhando nesta via acreditando que o risco de infecção não divergia consideravelmente da via

intracraniana. No final da década de 1950, demonstraram a eficácia dessa abordagem com o acréscimo de novas técnicas.

HIRSCH (1956) descreveu cinco períodos ou eras do tratamento cirúrgico hipofisário, dando ênfase a duas fases: *1ª) pré-antibiótica* (1919/1937); *2ª) antibiótica* a partir de 1945.

A rota **bucal** transesfenoidal foi realizada somente em cadáveres por KOENIG¹⁶ (1900) e teve apenas um interesse histórico.

2.2.2. Via transesfenoidal contemporânea

2.2.2.1. Na literatura estrangeira

Devido aos esforços e à prudência de autores como DOTT & BAILEY (1925); CAIRNS (1936), esta técnica mantém-se ativa na Europa, e atrai atenção de neurocirurgiões interessados neste procedimento cirúrgico.

GUIOT (1958), que assimilou os conhecimentos de DOTT, introduziu o controle **radiofluoroscópico** intra-operatório, demonstrando em publicações subseqüentes (GUIOT & THIBAUT, 1958; GUIOT & THIBAUT, 1959).

HARDY (1962) modificou a conceituação da indicação cirúrgica, com novos padrões radiodiagnósticos; introduz a magnificação com microscópio cirúrgico e inicia a era moderna da cirurgia transesfenoidal, utilizando princípios microcirúrgicos; descreve a técnica original de ressecção tumoral com abordagem sublabial similar à de CUSHING (1912).

¹⁶ KOENIG apud HEUER, G. J. - The surgical approach and the treatment of tumors an other lesions about the optic chiasm. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 53:489-518, 1931.

TINDALL e cols. (1978) descreveram um total de 215 casos (sendo 125 tumores), outro procedimento unilateral, consistindo na remoção da borda óssea do nariz, de um só lado, e do septo ósseo nasal. Esta técnica unilateral, acredita ser mais fácil e, usualmente, mais rápida do que a técnica convencional, descrita por HARDY (1962), sem criar problemas eventuais.

KERN e cols. (1979) publicaram a forma da cirurgia transseptal, com uma incisão inicial por hemitransfixação nasal, adicionando posteriormente uma incisão sublabial para colocação do espécuro, trabalho este iniciado em 1973, com modificações da via clássica transesfenoidal dos trabalhos de GUIOT & THIBAUT (1958) e HARDY (1962).

LAWS JR. e cols. (1979), com a mesma técnica empregada por KERN e cols. (1979), afirmaram que 96% dos pacientes portadores de tumores hipofisários podem ser submetidos, com sucesso, ao tratamento cirúrgico por esta abordagem.

FREIBERG, HYBELS, OLIVER (1979) demonstraram a possibilidade da via endonasal paraseptal, com modificação da técnica de HIRSCH (1909), realizando duas incisões: uma unilateral na borda caudal interna do septo, e uma segunda incisão na base da columela nasal, em forma de "V", com possibilidade de preservação da cartilagem septal ou remoção da mesma.

FUKUSHIMA & SANO (1980), devido as suas experiências e dificuldades na colocação unilateral endonasal do espécuro, em virtude dos pacientes japoneses apresentarem pequenos ósteos narinários, desenvolveram técnica **rinoseptoplástica sublabial**, com método septo dobradiça, em que o paciente é convencionalmente posicionado na mesa cirúrgica, com rotação e inclinação da cabeça, e o cirurgião é situado lateralmente ao mesmo. Os autores demonstraram 45 operações para tumores hipofisários sem problemas.

LANDOLT & GAMMERT (1986) publicaram uma técnica, endonasal transseptal, com transfixação e descolamento unilateral contralateral da mucosa e cristas maxilares da espinha nasal, preservando o septo cartilaginoso aderido à mucosa do mesmo lado, com colocação do espéculo *CUSHING & LANDOLT* (LANDOLT & NOVOSELAC, 1975) e deslocamento do septo para o lado da abordagem, evitando com isso uma incisão sublabial secundária.

HASHIMOTO, HANDA, YAMAGAMI (1986), publicaram dois anos de experiências com tumores hipofisários, abordados extracapsular, utilizando o método de abordagem descrito por FUKUSHIMA & SANO (1980).

FAHLBUSCH & BUSCHFELDER (1988) descreveram a técnica de posicionamento do cirurgião por trás da cabeça do paciente (similar à de CUSHING, 1910), com incisão sublabial convencional (similar à de HARDY, 1962), proporcionando adequada exposição selar, pela abertura suficiente do seio esfenoidal, para um trabalho cirúrgico suave, inclusive no seio cavernoso.

PETERS & ZITSCH (1988) mostraram uma técnica utilizada nos últimos três anos e meio, intitulada **retalho columelar transseptal**, com a primeira incisão transfixante, feita através do septo membranoso nasal, caudal a cartilagem quadrilátera, estendendo-se da cúpula superior até a área inferior da espinha nasal, com segunda incisão lábio-columelar.

STEVENS & APFELBAUM (1990) relataram a mesma abordagem em 25 pacientes.

VAN VELTHOVEN & CLARICI (1991) publicaram modificação da técnica do fechamento selar, melhorando o desempenho cirúrgico.

RAM e cols. (1994) publicaram que é possível, em uma seleção de pacientes apropriados (**doença de CUSHING**), o uso repetido da abordagem

transesfenoidal, a despeito de qualquer outra modalidade de tratamento, quando deseja-se uma rápida remissão do hipercortisolismo.

2.2.2.2. Na literatura nacional

HARDY & MARINO JR. (1968) publicaram a técnica da via transesfenoidal sob controle radiofluoroscópico com utilização da microdissecção para cirurgia hipofisária no tratamento dos tumores hipofisários e outras patologias.

MARINO JR. (1982), em seu trabalho sobre *Adenomas da Hipófise*, chamou atenção para os cuidados pré e pós-operatórios, e destaca como ideal a via transesfenoidal para adenomas com expansão para baixo e que causam dilatação do assoalho da sela. Introduz a técnica de HARDY (1962), demonstrando em esquema próprio detalhes da via transesfenoidal para abordagem dos tumores hipofisários.

GIOVANELLI e cols. (1983) reforçaram em publicação o uso da via transesfenoidal para cirurgia dos adenomas da hipófise.

PIMENTA, OKAMURA, MNITENTAG (1983) publicaram o uso do laser transnasal utilizando a via transesfenoidal como tentativa de tratamento para os adenomas hipofisários.

BARROS & BARROS (1984) reforçaram as vantagens do tratamento cirúrgico pela via transesfenoidal, com auxílio do microscópio, utilizando técnicas microcirúrgicas com resultados bastante satisfatórios e mortalidade de 1%.

SAMPAIO (1985) publicou a utilização da via transesfenoidal em 506 pacientes portadores de adenomas hipofisários, considerando um tratamento simples com taxa de mortalidade, na sua casuística, de somente 0,2%.

Na literatura nacional encontramos muito mais apresentações de temas livres em Congressos, sobre a importância da cirurgia transesfenoidal, do que propriamente publicações.

CASUÍSTICA E MÉTODO

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram operados cinco pacientes adultos portadores de macroadenomas hipofisários entre maio de 1988 e abril de 1989, no Hospital das Clínicas da UNICAMP, sendo três do sexo feminino e dois do sexo masculino, com média de idade de cinquenta anos, variando entre 42 e 57 anos e mediana de 48 anos. Todos os pacientes foram selecionados em regime multidisciplinar e foi estabelecido diagnóstico diferencial com outras patologias da região selar e tratados cirurgicamente pela via transesfenoidal convencional (CUSHING, 1912; HARDY, 1962; FAHLBUSCH & MARGUTH, 1984; FAHLBUSCH & BUSCHFELDER, 1988).

Esses pacientes foram acompanhados nos Ambulatórios de Neuroendocrinologia e Endocrinologia das respectivas Disciplinas de Neurocirurgia e Endocrinologia, dos Departamentos de Neurologia e Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

3.1. Avaliação pré e pós-operatória

Para avaliações pré e pós-operatória, utilizou-se nas avaliações endocrinológica clínica e laboratorial, neurológica, oftalmológica e otorrinolaringológica metodologia descrita a seguir. Essas avaliações foram associadas à propedêutica neurorradiológica (HARDY & VEZINA, 1976; WILSON, 1984; FAHLBUSCH & BUCHFELDER, 1988; MOHR e cols., 1990) para elucidação, preparo e planejamento cirúrgico, até o emprego da técnica convencional transesfenoidal.

3.1.1. Clínica e laboratorial

3.1.1.1. Avaliação endocrinológica

A avaliação clínica endocrinológica teve como base a observação e a documentação de sinais e sintomas clínicos mais frequentemente apresentados, como também a comprovação laboratorial de aumento, ou não, da produção hormonal.

Quanto à insuficiência hipofisária secundária foi dispensada atenção aos sintomas mais comuns apresentados:

- diminuição do libido;
- sensibilidade ao frio;
- hipotonia e adinamia.

Na avaliação funcional são dosados os níveis séricos de hormônios pelos métodos laboratoriais de radioimunensaio (BERSON & YALLOW, 1959).

Conforme a indicação, foram obtidos os valores em condições basais, bem como através de testes dinâmicos endócrinos com a utilização de fatores tróficos hipotalâmicos e a avaliação das respostas da glândula-alvo.

Todos os pacientes tiveram suas hipófises estudadas no pré e no pós-operatório, através do *megasteste* ou teste de avaliação hipofisária total. Os resultados permitem uma estimativa da reserva funcional da hipófise anterior (HARSOULIS, 1973).

O *megasteste* consiste em administrar intravenoso após a coleta para as dosagens basais de duzentos microgramas de TRH (hormônio liberador de tireotrofina), cem microgramas de GnRH (hormônio liberador das gonadotrofinas) e 0,05 à 0,1 U de insulina regular. O TRH avalia os setores tireotrófico e lactotrófico, o GnRH, o gonadotrófico e a insulina: corticotrófico e somatotrófico, após a indução de hipoglicemia e a ativação de mecanismos contra-reguladores.

Os hormônios TSH (hormônio tireoestimulante) LH (hormônio luteinizante), FSH (hormônio folículo-estimulante), cortisol, prolactina e GH (hormônio de crescimento) são dosados nos tempos de 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos, após a infusão dos fatores liberadores.

Os valores basais normais foram considerados para os diferentes hormônios como:

- prolactina até 20ng/ml;
- GH até 10ng/ml;
- LH 1,1 a 8,2mUI/mL;
- FSH 1,5 a 11,5mUI/mL;
- TSH 0,6 a 4,5mUI/mL;
- cortisol 7 - 25mg/dL.

A avaliação funcional da hipófise anterior é considerada normal quando os hormônios hipofisários sofrem aumento de no mínimo 200% em relação ao basal, após a infusão dos fatores estimulantes.

Para tumores funcionantes, leva-se em consideração os valores basais já aumentados.

Para a avaliação no pós-operatório foi considerado o mesmo padrão.

Na impossibilidade da realização de outros métodos diagnósticos comprobatórios (imunoradiometria, imuno-histoquímica, cultura de células), para evitar falsas interpretações, tomou-se como base simplesmente as medidas dos níveis sanguíneos hormonais no pós-operatório e a análise dos sinais e sintomas também no pós-operatório comparando-os aos do pré-operatório, sendo criados com isso dois critérios de avaliação menores: **remissão total ou parcial**.

Remissão Total - ocorre quando da regressão completa dos sintomas pré-operatórios, com estabilização no nível fisiológico da secreção hormonal nos *adenomas secretantes*.

Nos *não-secretantes* há o desaparecimento dos sintomas pré-operatórios.

Remissão Parcial - ocorre quando da regressão não completa dos sintomas pré-operatórios, com permanência dos valores hormonais acima dos fisiológicos nos *adenomas secretantes*.

Nos *adenomas não-secretantes* ocorre quando do não-desaparecimento ou desaparecimento incompleto dos sinais e sintomas pré-operatórios.

3.1.1.2. Avaliação neurológica

A avaliação neurológica compreendeu-se em documentar as queixas iniciais, o tempo de evolução e os sinais e sintomas.

3.1.1.3. Avaliação oftalmológica

Os exames rotineiros pré-operatórios para estabelecimento do status oftalmológico consistiu em:

- a) avaliação da acuidade visual: medida através da tabela de **Snellen**;
- b) exame campimétrico: utilizado campímetro manual de GOLDMAN com correção óptica do paciente para perto, testada a sensibilidade periférica com mira IV-e, pesquisado isópteras concêntricas inclusive no campo central de 30 graus;
- c) avaliação fundoscópica: realizada oftalmoscopia indireta com oftalmoscópio de SCHEPENS, pupila dilatada com tropicamida de 1% e fenilefrina de 10% (colírios);

3.1.1.4. Avaliação otorrinolaringológica

Como rotina pré-operatória todos os pacientes foram examinados no ambulatório otorrinolaringológico, com rinoscopia anterior na busca de achados patológicos que pudessem influenciar negativamente na abordagem ou no ato cirúrgico como:

- a) desvios septais;
- b) pólipos nasais;
- c) outros.

3.2. Neurorradiologia

3.2.1. Exames complementares

- a) raios-x simples do crânio e da sela túrcica;
- b) angiografia carotidiana cerebral;
- c) tomografia computadorizada;

3.2.1.1. Radiografias simples e da sela túrcica

A avaliação radiográfica simples do crânio e da sela túrcica centrada foi realizada nas incidências inclinadas pósterio-anterior e lateral, enquadrando os pacientes na classificação radiológica clínica de HARDY & VEZINA (1976), para tumores não invasivos e tumores invasivos, obedecendo o escalonamento: **grau 0, I, II, III e IV.**

3.2.1.2. Angiografia cerebral

Angiografia carotidiana cerebral foi realizada por cateterismo fêmural com utilização de meio de contraste por composto iodado não iônico (**lopamiron**).

3.2.1.3. Tomografia computadorizada (TC)

A TC em projeções axial e coronária com contraste ou sem contraste, foi utilizada em todos os pacientes em cortes de 3 a 5mm em aparelho GE 9.800 e Somatom Siemens.

Alguns pacientes já tinham tomografias computadorizadas feitas em outro serviço.

Entre os pacientes estudados, foram realizadas tomografias computadorizadas nas projeções já superiormente citadas, obedecendo a classificação de WILSON (*estágio 0, estágio A, estágio B, estágio C, estágio D e estágio E*) e FAHLBUSCH & BUSCHFELDER (1988) para adenomas paraselares.

3.3. Descrição dos casos

CASO 1

V. D. D., 42 anos, sexo masculino, branco, metalúrgico, HC 219293/8 (Hospital das Clínicas/UNICAMP). Paciente atendido pela primeira vez neste Hospital no Ambulatório de Endocrinologia, em abril de 1988, com história de, há mais ou menos oito anos, ter percebido aumento progressivo corporal, da face, da língua, cefaléia constante e inchaço nos joelhos, dificultando a deambulação.

Exame clínico - mostrou mudanças do aspecto da face, com macroglossia e aumento típico das extremidades, caracterizando assim uma florida acromegalia.

Exame neurológico - com exceção da cefaléia supra-orbitária, não foram percebidos sintomas, nem sinais deficitários, nem alteração dos nervos cranianos.

Exame da acuidade visual, campimétrico e fundoscópico - foram normais.

Paciente internado na Enfermaria de Endocrinologia em abril de 1988.

Exame laboratorial - realizadas dosagens hormonais, com teste de reserva hipofisária e teste de tolerância oral de glicose, mais rotina pré-operatória.

Propedêutica neurorradiológica - Radiografias simples do crânio e da sela mostraram erosão do piso selar localizado (**sela tipo III**), com *planigrafia selar*, confirmando o mesmo achado. *Tomografia computadorizada* realizada nos cortes axial e coronário, com e sem contraste, mostrou lesão hiperdensa com expansão supra-selar e infiltração dos seios cavernosos de caráter invasivo.

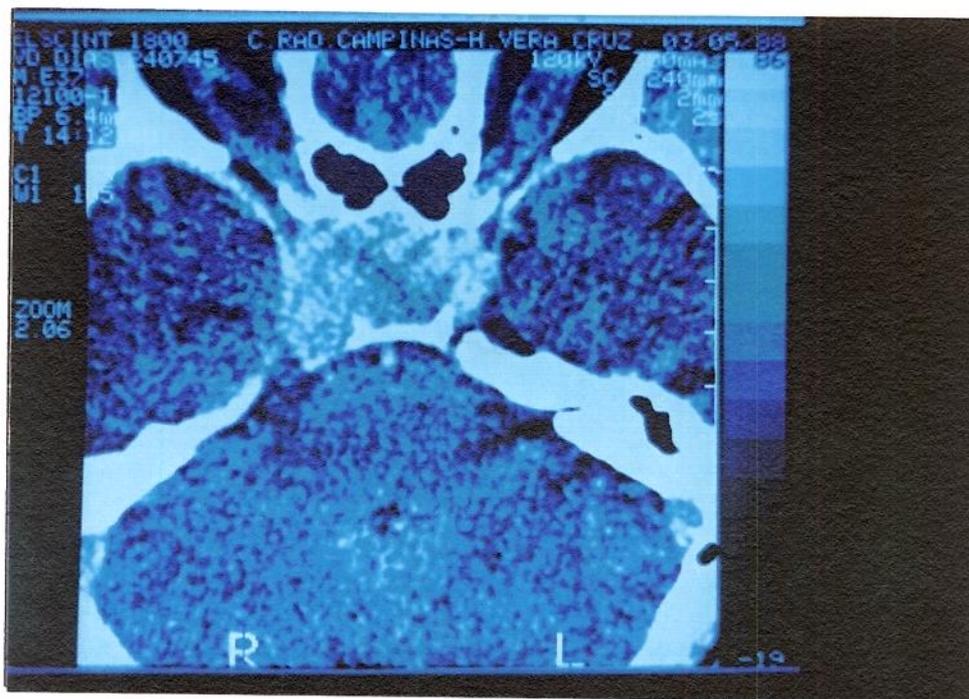
Em maio de 1988 foi realizada ressecção da lesão intra e supraparaselar, pela via transesfenoidal.

MEGATESTE PRÉ-OPERATÓRIO

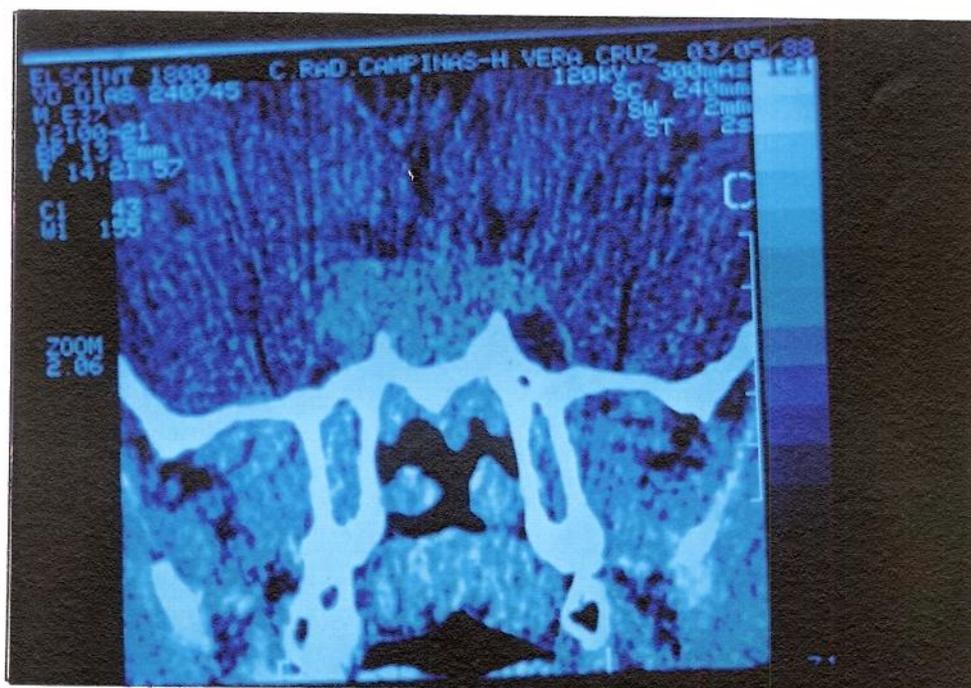
Teste de tolerância à insulina (ITT)

Teste de estímulo com LHRH e TRH

Tempo	Glicose	HGH	LH	FSH	TSH	PRL	Cortisol
0'	111	> 30	< 12	< 4,0	< 2,0	30,5	7,8
15'	82	> 30	24	5,0	2,4	30,5	-
30'	94	> 30	30	6,0	5,0	30,5	5,8
45'	102	> 30	33	6,4	-	-	-
60'	98	> 30	26	6,0	-	-	1,0
90'	102	> 30	-	-	-	-	-
VN							
VN							
VN							



Tomografia computadorizada pré-operatória



Tomografia computadorizada pré-operatória

CASO 2

L. C. P., 56 anos, sexo feminino, branca, doméstica, HC 216481/06 (Hospital das Clínicas/UNICAMP). Paciente atendida pela primeira vez no Ambulatório de Endocrinologia, em abril de 1988, com queixas de aumento da face, das mãos, dos pés, há mais ou menos dez anos, com dores nas extremidades.

Exame clínico - artralguas, mudanças do aspecto da face, macroglossia e aumento das extremidades (dedos da mão e dos pés), caracterizando quadro típico de acromegalia.

Exame neurológico - ausência de sintomas e sinais focais deficitários neurológicos.

Exame da acuidade visual, campimétrico e fundoscópico - foram normais.

A paciente foi internada na Enfermaria de Endocrinologia em maio de 1988.

Exame laboratorial - foram realizados dosagem dos hormônios basais, megatestes e teste de tolerância oral da glicose. Glicemia demonstrou **diabetes melito** secundária, na rotina pré-operatória.

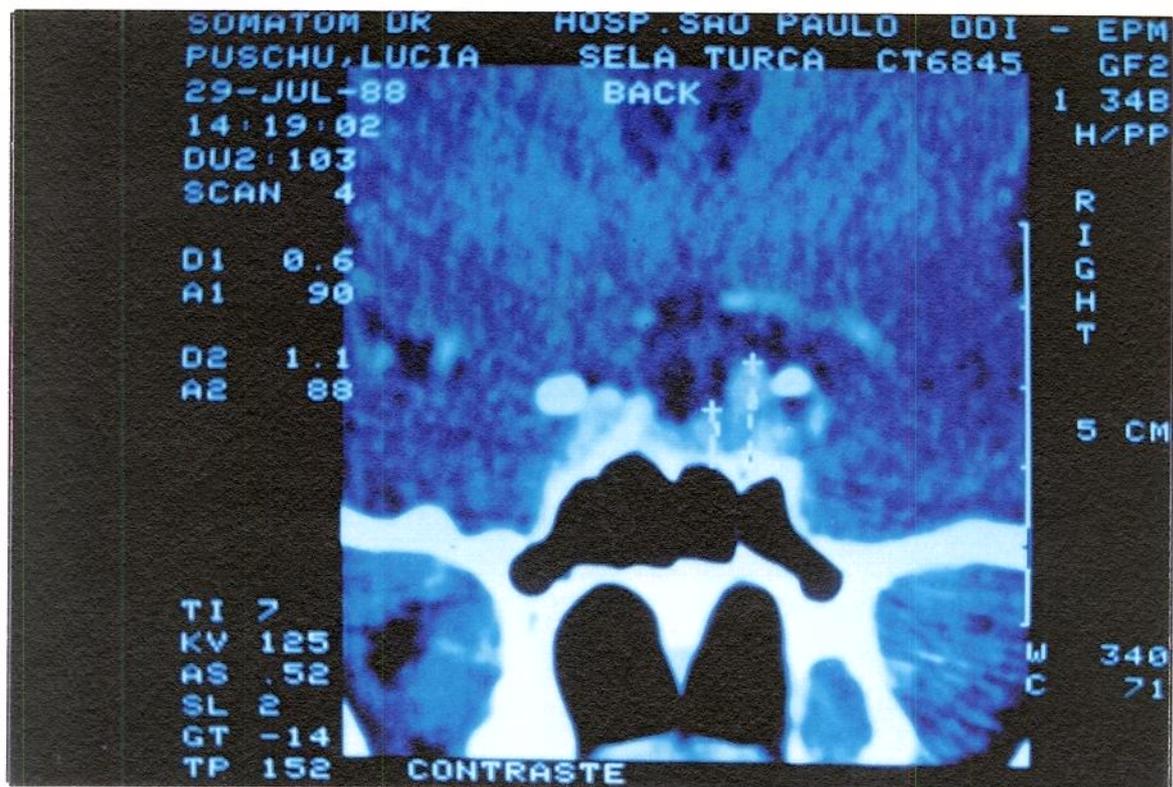
Propedêutica neurorradiológica - Radiografias simples do crânio e da sela mostraram alargamento selar, (**sela tipo II**). Achado, este foi confirmado na planigrafia de sela túrcica. Tomografia computadorizada, nos cortes axial e coronário, mostrou lesão hiperdensa, lateralizada à direita, para o seio cavernoso, com discreta expansão supra-selar de caráter não-invasivo.

Foi realizada em setembro de 1988 a adenomectomia seletiva transesfenoidal, com retirada completa tumoral.

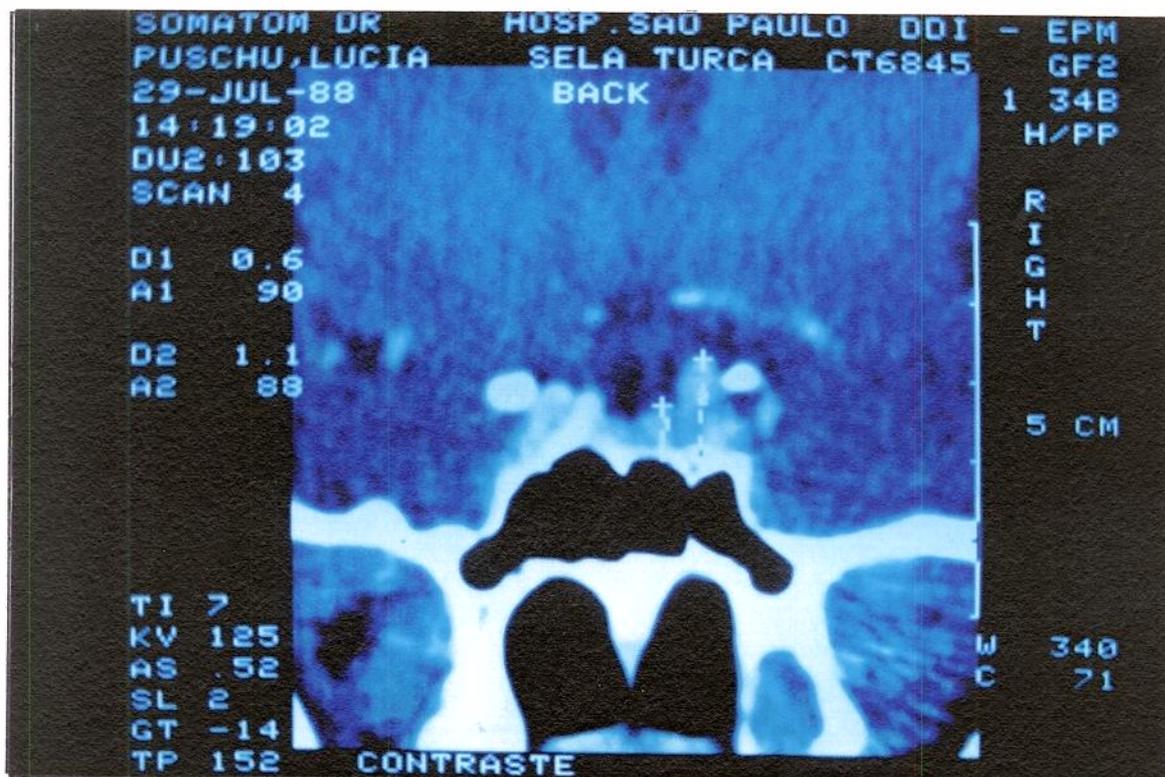
MEGATESTE PRÉ-OPERATÓRIO

Teste de tolerância à insulina (ITT)
Teste de estímulo com LHRH e TRH

Tempo	Glicose	HGH	LH	FSH	TSH	PRL	Cortisol
0'	180	24	32	24	2,0	12,7	11
15'	150	> 30	77	24	2,1	110	-
30'	92	> 30	90	50	3,4	85	9
45'	111	> 30	80	47	-	-	-
60'	104	> 30	73	47	-	-	9,8
90'	123	> 30	-	-	-	-	-
VN							
VN							
VN							



Tomografia computadorizada pré-operatória



Tomografia computadorizada pré-operatória

CASO 3

C. A. L., 57 anos, sexo feminino, branca, doméstica, HC 240638/06 (Hospital das Clínicas/UNICAMP). A paciente foi vista pela primeira vez em janeiro de 1989, no Pronto-Socorro (HC/UNICAMP), com história de dor de cabeça, com início há três anos, não cedendo ao uso de analgésicos comuns.

Exame clínico - mostrou a paciente de pele lívida amarelada, discolorada, quebradiça, adinamia, sensibilidade ao frio, com baixa do libido, sinais clássicos de insuficiência hipofisária. Nota-se ainda discreto aumento das extremidades, caracterizando-se assim um quadro acromegálico moderado.

Exame neurológico - com exceção de cefaléia supra orbitária, não foram documentados sinais deficitários motores ou sensitivos, nem alterações dos nervos cranianos (com exceção do II par).

Exames da acuidade visual, campimétrico e fundoscópico - mostrou visão OD 20/40 e OE 20/40. E a campimetria hemianopsia bitemporal em instalação. Ao exame fundoscópico comprovou-se palidez de papila com ausência de pulso venoso bilateral.

Internada na Enfermaria de Neurocirurgia em fevereiro de 1989.

Exame laboratorial - foram colhidos hormônios basais com realização de megatestes e teste de tolerância oral da glicose, mais rotina pré-operatória.

Propedêutica neurorradiológica - Radiografias simples do crânio e da sela mostraram alargamento da sela e erosão do piso selar (**sela tipo III**). A tomografia computadorizada nos cortes axial e coronário mostrou lesão isodensa de localização intra e supra-selar cisternal.

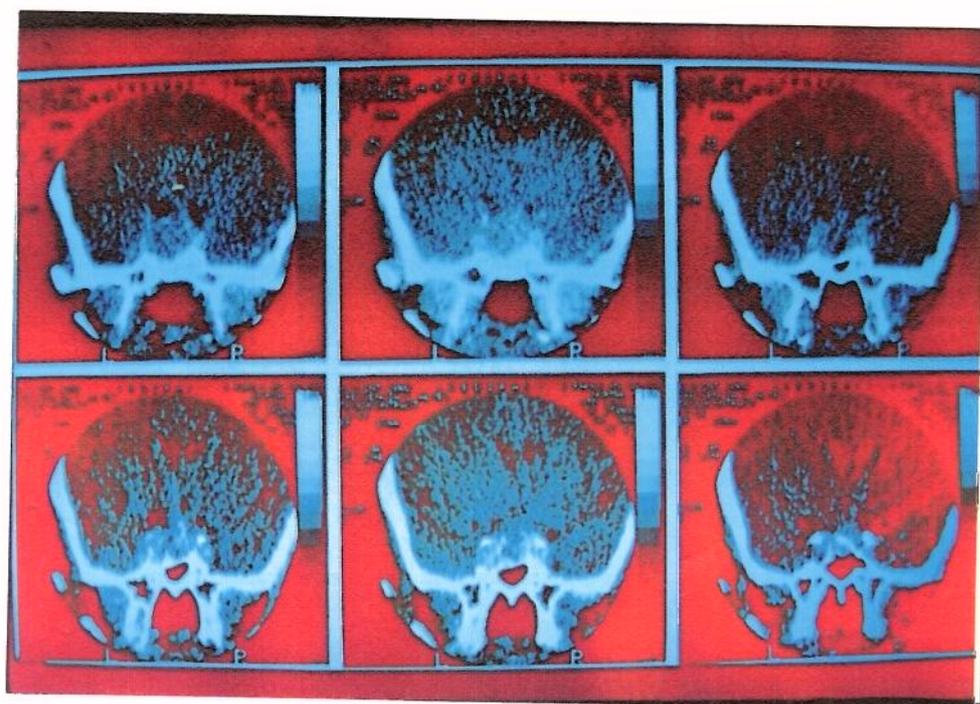
A cirurgia foi realizada em fevereiro de 1989, com ressecção de lesão tumoral pela via transesfenoidal.

MEGATESTE PRÉ-OPERATÓRIO

Teste de tolerância à insulina (ITT)

Teste de estímulo com LHRH e TRH

Tempo	Glicose	HGH	LH	FSH	TSH	PRL	Cortisol
0'	86	17,5	56	48	1,5	6,8	14
15'	65	23,0	140	72	6,4	29,0	-
30'	50	17,5	120	72	10,0	36,0	10
45'	55	17,5	110	52	-	-	-
60'	75	30,0	105	68	-	-	8,3
90'	81	10,0	-	-	-	-	-
VN							
VN							
VN							



Tomografia computadorizada pré-operatória

CASO 4

A. R. O., 49 anos, sexo masculino, branco, comerciário, HC 244080/08 (Hospital das Clínicas/UNICAMP). Paciente atendido pela primeira vez no serviço de Pronto Socorro deste Hospital, com queixa, há mais ou menos um ano e meio, de cefaléia, que cedia ao uso de analgésicos comuns, com perda da visão e impotência sexual.

Exame clínico - mostrou paciente com pele fina, lívida amarelada, adinamia, baixa da libido.

Exame neurológico - com exceção de cefaléia, não foram observadas alterações sensitivas ou motoras; sem alterações dos pares cranianos (com exceção do II par).

Exame da acuidade visual, campimétrico e fundoscópico - acentuada queda da visão com OD 20/200 e OE com percepção de vultos à distância de dois metros. Ficou também comprovado total comprometimento do campo visual esquerdo e hemianopsia temporal no direito. O exame fundoscópico apresentou marcada palidez de papila e ausência de pulso venoso bilateral.

O paciente foi internado na Enfermaria de Neurocirurgia em fevereiro de 1989.

Exame laboratorial - solicitados dosagem hormonal e megateste, mais rotina pré-operatória.

Propedêutica neurorradiológica - *Radiografias* simples do crânio e da sela mostraram alargamento selar (**sela tipo II**). A *tomografia computadorizada realizada* nos cortes axial e coronário, com e sem contraste, mostrou extensa lesão com regiões hipodensas e calcificações com extensão supra-selar até alcançar a cúpula inversa do recesso anterior ao terceiro

ventrículo. *Angiografia cerebral* foi realizada para preparo pré-operatório e mostrou sinais convencionais dos tumores hipofisários.

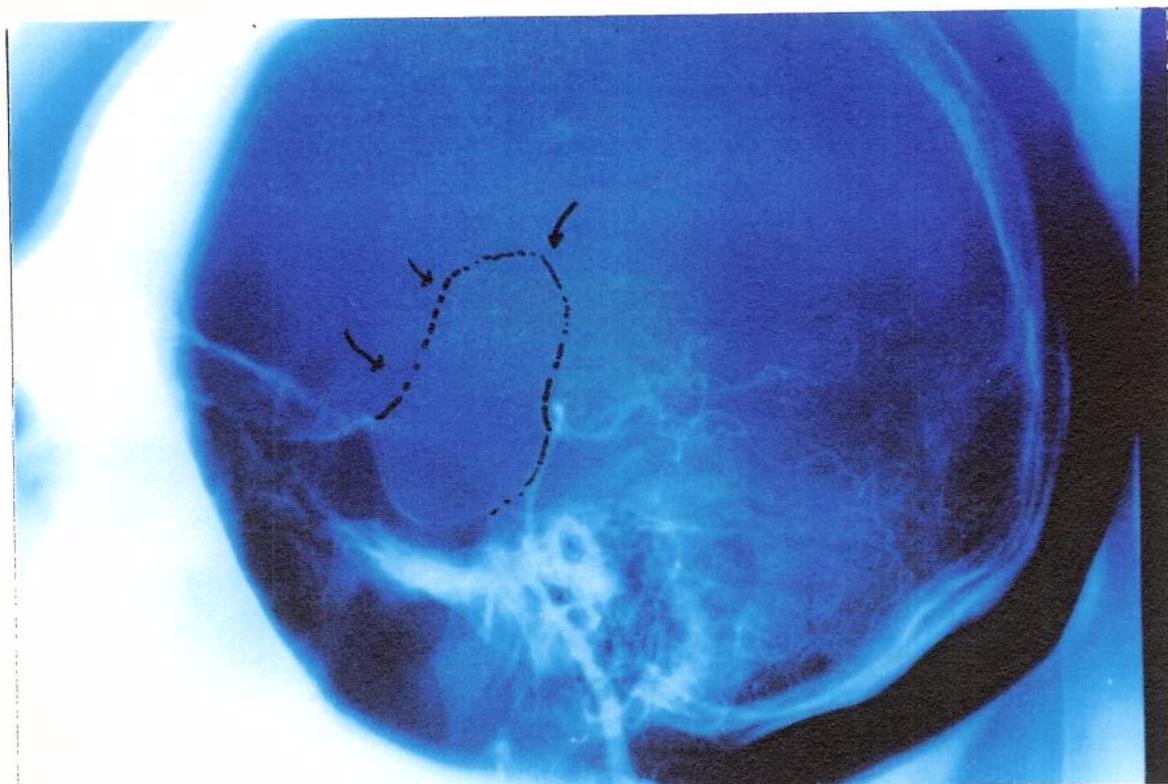
Em março de 1989 houve a realização de abordagem transesfenoidal, com somente ressecção parcial da lesão.

MEGATESTE PRÉ-OPERATÓRIO

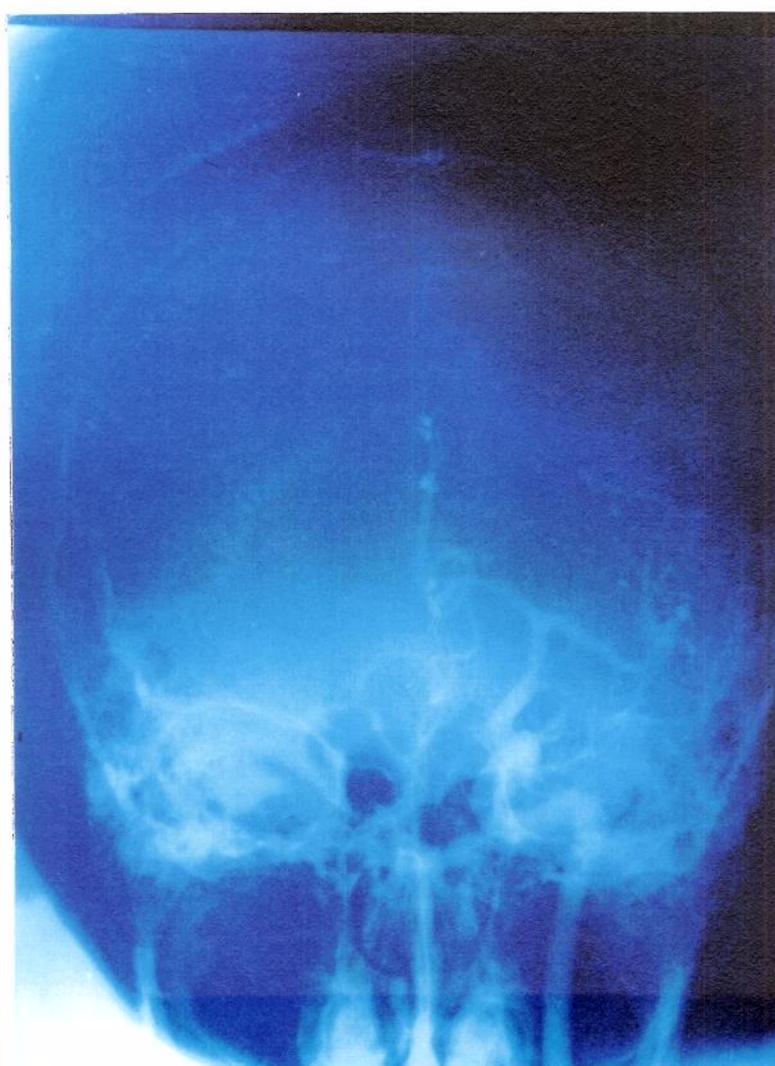
Teste de tolerância à insulina (ITT)

Teste de estímulo com LHRH e TRH

Tempo	Glicose	HGH	LH	FSH	TSH	PRL	Cortisol
0'	92	1,3	< 15	54	9,4	8,8	15
15'	58	1,7	< 15	> 80	8,6	14,0	-
30'	51	1,9	19	63	9,0	12,0	17
45'	53	1,0	18	54	-	-	-
60'	73	< 1,0	21	52	-	-	12
90'	80	< 1,0	-	-	-	-	-
VN							
VN							
VN							



Angiografia pré-operatória



CASO 5

I. A. A., 43 anos, sexo feminino, branca, doméstica, HC217641/05 (Hospital das Clínicas/Unicamp). A paciente foi atendida, pela primeira vez, em março de 1988, no Ambulatório de Endocrinologia, com história de dor de cabeça, diminuição da visão do olho esquerdo e amenorréia, há mais ou menos dez anos. A paciente relata internações anteriores em outros Hospitais (inclusive psiquiátricos), pelos quadros agudos, ocasionais, de cefaléias, com vômitos, lacrimejamento e dificuldade de contactuação. A paciente foi internada na Enfermaria de Neurocirurgia, em março de 1989.

Exame clínico - mostrou a paciente com pele quebradiça, fina, adinamia, com sinais de insuficiência hipofisária. Correlato a estes achados ficou clinicamente diagnosticado *hipertensão arterial*.

Exame neurológico - com exceção de cefaléia, não foram detectados sinais deficitários motores ou sensitivos, nem alterações dos nervos cranianos (com exceção do II par). Não foram realizados testes de função cortical superior.

Exame da acuidade visual, campimétrico e fundoscópico - documentado baixa da acuidade do olho esquerdo, com preservação do olho direito. Os exames campimétrico e fundoscópico não foram realizados por falta de colaboração da paciente.

Exame laboratorial - solicitadas dosagem de hormônios basais e realização de megatestes, mais rotina pré-operatória, demonstrando *diabetes melito*.

Propedêutica neuroradiológica - *Radiografias* simples do crânio e sela mostraram destruição do piso selar difuso (**sela tipo IV ou sela fantasma**). A *tomografia computadorizada* realizada nos cortes axial e coronário, com e sem

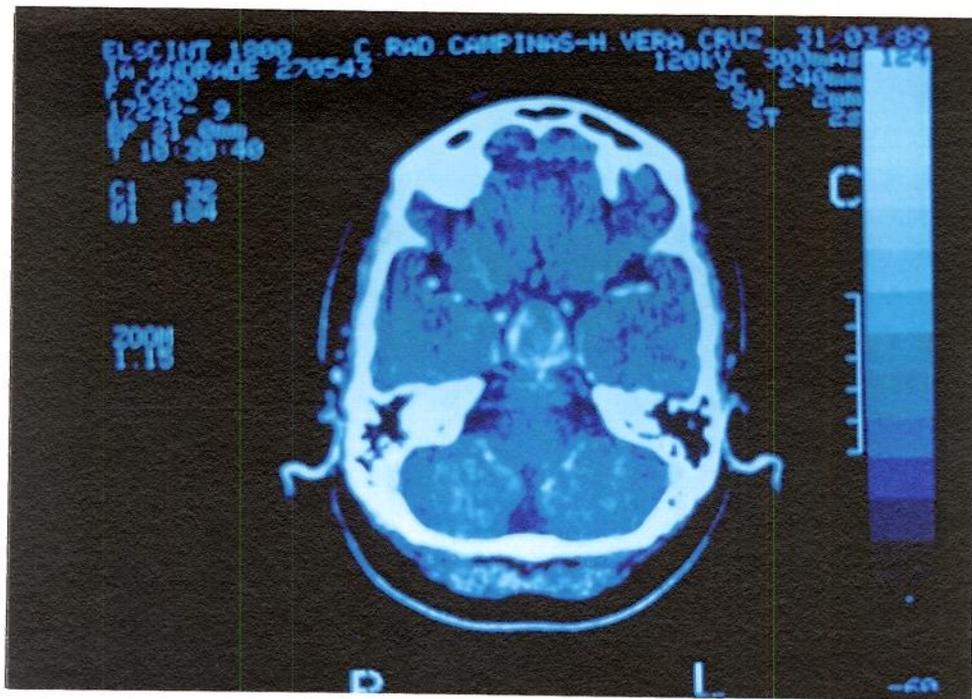
contraste, mostrou lesão com expansão supra-selar, e extensa destruição do piso selar com infiltração dos seios cavernosos e fossas nasais até o palato. A *angiografia cerebral* mostrou sinais convencionais dos tumores hipofisários e doença arterial.

Em abril de 1989 houve a realização de ressecção total da lesão pela via transesfenoidal.

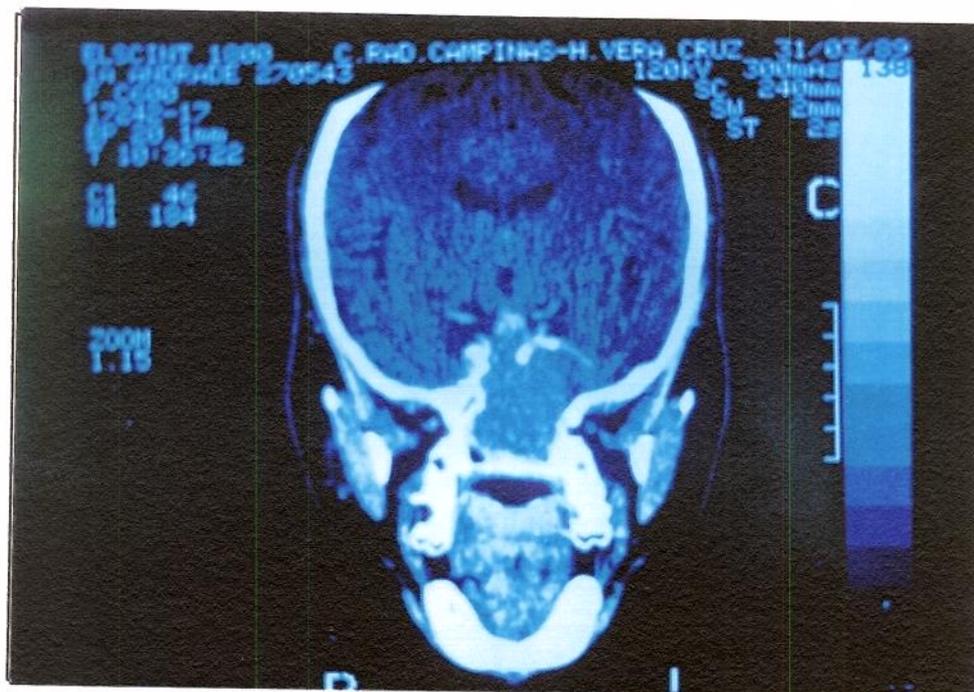
MEGATESTES PRÉ-OPERATÓRIO

Teste de tolerância à insulina (ITT)
Teste de estímulo com LHRH e TRH

Tempo	Glicose	HGH	LH	FSH	TSH	PRL	Cortisol
0'	225	< 1,0	15	18	< 2,0	< 5,0	26,0
15'	145	< 1,0	17	35	< 2,0	56,0	-
30'	125	< 1,0	28	31	< 2,5	80,0	13,0
45'	130	< 1,0	32	32	-	-	-
60'	148	< 1,0	27	31	-	-	14,0
90'	164	< 1,0	-	-	-	-	-
VN							
VN							
VN							



Tomografia computadorizada pré-operatória



Tomografia computadorizada pré-operatória

3.4. Tratamento cirúrgico

3.4.1. Procedimentos da técnica cirúrgica

Todos pacientes foram tratados cirurgicamente como primeira opção pela via transesfenoidal.

No procedimento transesfenoidal utilizou-se de técnica microcirúrgica com o paciente em anestesia geral, tubagem oro-traqueal, em decúbito dorsal, cabeça retrofletida localizada no meio do arcoscópio do intensificador de imagens, em que documentamos uma visão lateral da sela e do crânio.

O cirurgião posiciona-se por trás da cabeça do paciente. A assepsia é feita com povidine tópico (anti-séptico à base de PVP-I - 1% iodo ativo - em solução aquosa, com instilação nas cavidades nasais de *aturgyl* (cloridrato de fenoxazolina) e injeção na mucosa de *xylocaína 1%* com 1:100.000 epinefrine.

Foi utilizada em todos os pacientes para alcançar a cavidade nasal técnica demonstrada a seguir:

Incisão sublabial bucogengival de um canino ao outro, exposição subpericondral da porção anterior-inferior do septo sob a espinhal nasal e as cristas piriformes com comunicação do túnel ântero-lateral direito com os dois túneis inferiores. Dissecção do túnel superior direito subpericondral e comunicação dos túneis posteriores depois do deslocamento lateral unilateral subpericondral do septo nasal (para esquerda ou direita) e exposição do osso vômer após a separação da porção cartilaginosa do septo nasal da lâmina perpendicular do etmóide. Retiradas das porções ósseas e cartilaginosas alteradas, colocação do espéculo CUSHING - LANDOLT e com isso a apresentação do osso vômer. Abertura do seio esfenoidal com brocas de diamante à ar comprimido.

Após a abertura do seio esfenoidal com preservação máxima das mucosas, ressecção do septo interesfenoidal e identificação da sela túrcica e dos "relevos" das carótidas. A sela túrcica também foi aberta com brocas de diamantes a ar comprimido, não mais do que 10 -12mm de largura e 8 -10mm de comprimento preservando o tubérculo da mesma.

Em seguida identificação da dura-máter do piso selar e cauterização da mucosa, que quando já não erodada ou infiltrada por tumor, ocorreu a abertura cruciforme da mesma e a inspeção microcirúrgica do conteúdo selar.

Na porção intracraniana trabalha-se com auxílio do monitor de TV do intensificador de imagens, para um controle melhor do instrumental microcirúrgico (curetas, fórceps) no compartimento intracraniano. Sangramento dos seios cavernosos por laceração medial são facilmente controlados através de compressão com material hemostático, *Gelfoam* ou *Surgicell*.



Controle radiofluoroscópico intra-operatório

Nos adenomas com extensão supra-selar, para que o tecido tumoral junto com sua pseudo-cápsula apresente-se em campo cirúrgico, solicitamos ajuda do anestesista com manobras de *Valsáva*.

O tamponamento selar foi feito com músculo estriado e fáschia lata da coxa direita, colocados no interior da sela e reforçado por tabique ósseo extradural (*fechamento selar convencional*).

O fechamento da mucosa nasal foi feito com fio *catgut* 000 simples, de dois a três pontos isolados; e em seguida houve a colocação de tampões como curativos, feitos de dedeiras plásticas e untados com pomada *Nebacetin*, deixados cerca de 48 a 72 horas após a cirurgia.

A conduta antibiótica é feita rotineiramente com ceftriaxona (*Rocefin*) 2g intra-venoso, na introdução do ato cirúrgico e, posteriormente, 2g intra-venoso de 12/12 horas durante sete dias.

3.5. Exame anatomopatológico

Os tumores foram examinados no pós-operatório em cortes rotineiros, de parafina corados pela hematoxilina e pela eosina, no departamento de Anatomia Patológica da FCM - Unicamp. Em seguida foram classificados conforme aspecto tintorial dos achados em: cromóforos, acidófilos, ou basófilos.

3.6. Radioterapia

Utilizando-se técnica de três campos com isocentro da região hipofisária, os pacientes irradiados foram submetidos a aplicações em acelerador linear com dosagem de 50 a 55 Gy, por um período de seis semanas com um

total de dose/dia de 1,8 Gy., no serviço de Radioterapia do CAISM, da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Os resultados do grupo de cinco pacientes que eram portadores de macroadenomas e que foram tratados através de intervenção cirúrgica, pela via transesfenoidal, seguido em dois deles, de Radioterapia no pós-operatório como coadjuvante no método de tratamento, são descritos a seguir.

CASO 1

V. D. D. apresentou um quadro pós-operatório sem complicações. O paciente foi reinternado três meses após de cirurgia para avaliação e testes hormonais.

Exame clínico - nota-se clara redução do volume corporal, com perda de peso. Regressão do inchaço dos joelhos com melhora acentuada da deambulação.

Exame neurológico - remissão completa das crises de dores de cabeça.

Exame laboratorial - realizado megateste.

MEGATESTE PÓS-OPERATÓRIO

Teste de tolerância à insulina (ITT)
Teste de estímulo com LHRH e TRH

Tempo	Glicose	HGH	LH	FSH	TSH	PRL	Cortisol
0'	113	> 30	12	4,0	6,4	32	12
15'	84	> 30	12	5,6	8,0	42	-
30'	93	> 30	20	8,5	14,0	47	9
45'	103	> 30	17,5	8,5	14,0	35	-
60'	98	> 30	10	4,0	-	-	10
90'	101	> 30	-	-	-	-	-
VN							
VN							
VN							

Propedêutica neurorradiológica - tomografia computadorizada (cinco meses pós-operatório) mostrou pequeno resíduo tumoral lateral, dentro do seio cavernoso direito, tecido mole no interior sela túrcica ao primeiro exame de controle.

Evolução - o teste de reserva hipofisária demonstrou persistência dos níveis elevados de GH, assim como a tomografia computadorizada revelou um pequeno resíduo tumoral na porção mais posterior do seio cavernoso, optou-se, então pela indicação de radioterapia.

Radioterapia - paciente encaminhado de 21/12/1988 a 15/02/1989.

Últimos testes endocrinológicos após a radioterapia mostraram:

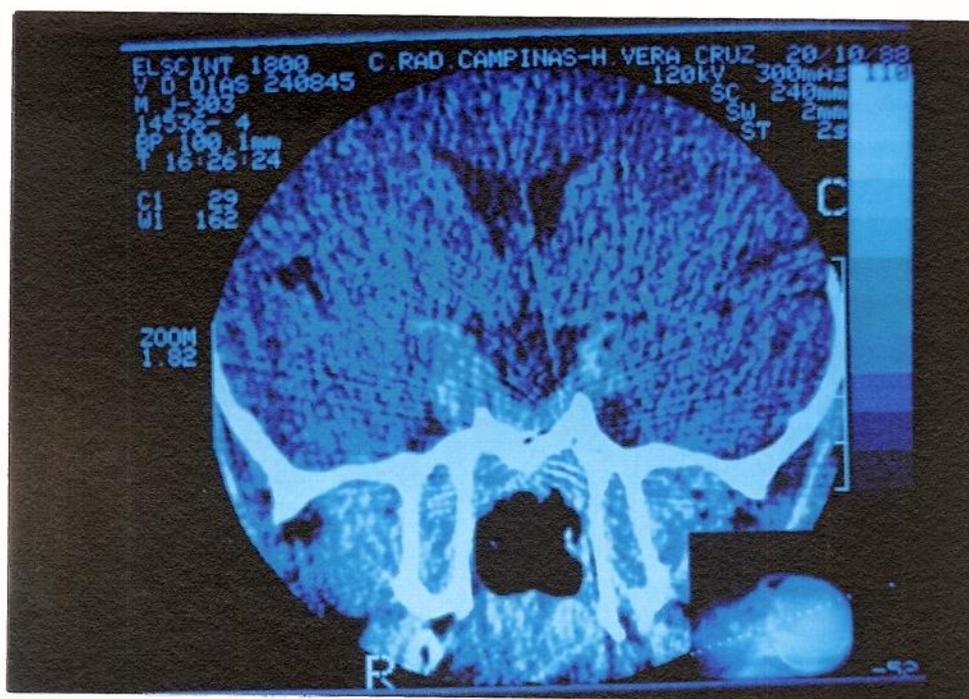
MEGATESTE PÓS-OPERATÓRIO

Teste de tolerância à insulina (ITT)
 Teste de estímulo com LHRH e TRH

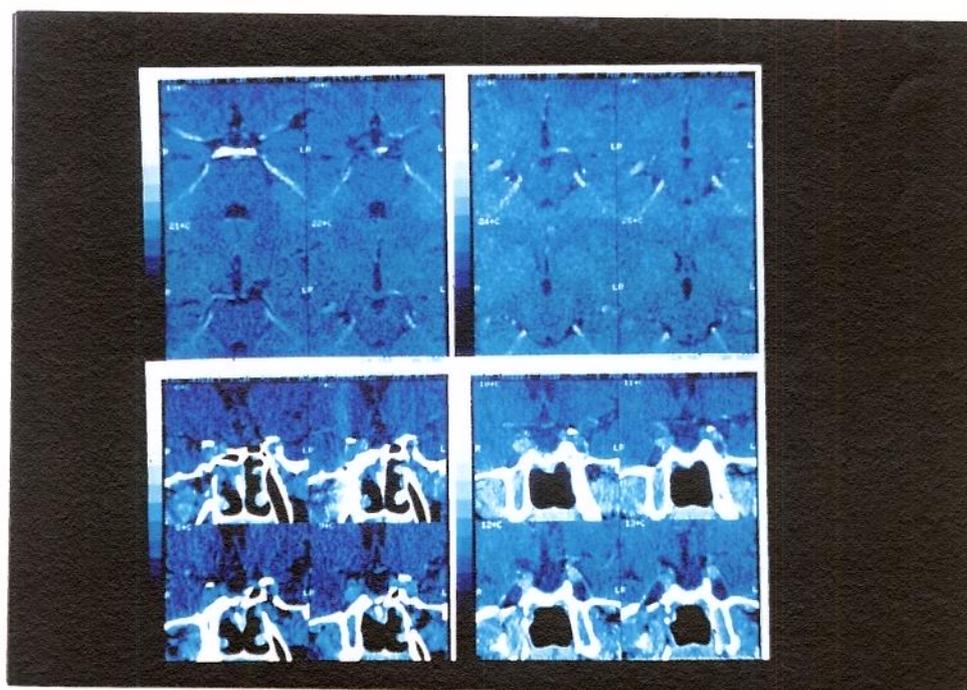
Tempo	Glicose	HGH	LH	FSH	TSH	PRL	Cortisol
0'	112	3,2	-	-	0,96	10,5	-
15'	83	22	-	-	1,4	12,5	-
30'	92	> 30	-	-	1,8	15,0	-
45'	102	> 30	-	-	2,7	14,0	-
60'	97	-	-	-	-	-	-
90'	100	-	-	-	-	-	-
VN							
VN							
VN							

A tomografia computadorizada de controle, feita quatro anos depois, mostra como laudo a solução de continuidade da sela túrcica com imagem de tecido mole no interior da sela e seio esfenoidal (resíduo tumoral?).

O paciente permanece até o presente sem queixas, sendo acompanhado ambulatorialmente.



**Tomografia computadorizada pós-operatória
(5 meses)**



**Tomografia computadorizada pós-operatória
(4 anos)**

CASO 2

L. C. P. apresentou um quadro pós-operatório sem complicações. A paciente foi reinternada cerca de três meses após a cirurgia para reavaliação.

Exame clínico - comprovou-se redução do volume corporal com conseqüente perda de peso e desaparecimento das artralguas.

Exame neurológico - manteve-se normal.

Exame laboratorial - foi realizado megatestes que mostrou-se normal. Houve remissão da *diabetes melito* no pós-operatório.

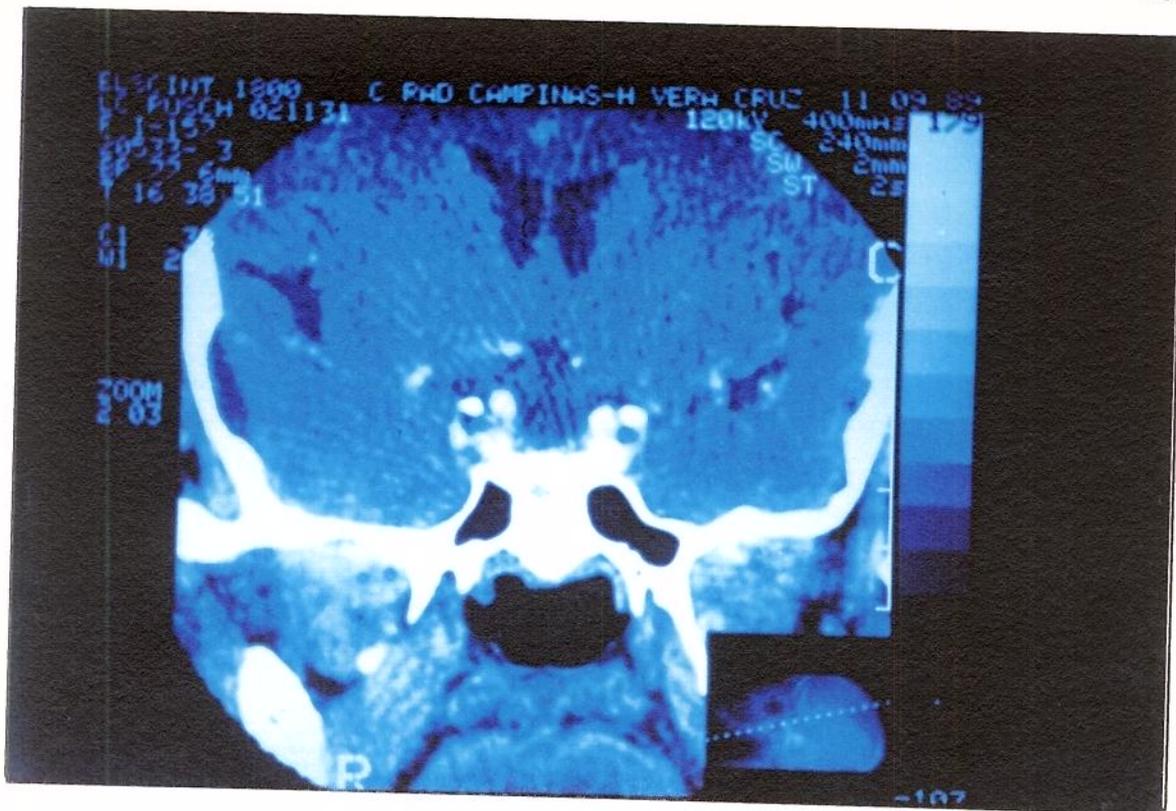
MEGATESTE PÓS-OPERATÓRIO

Teste de tolerância à insulina (ITT)
 Teste de estímulo com LHRH e TRH

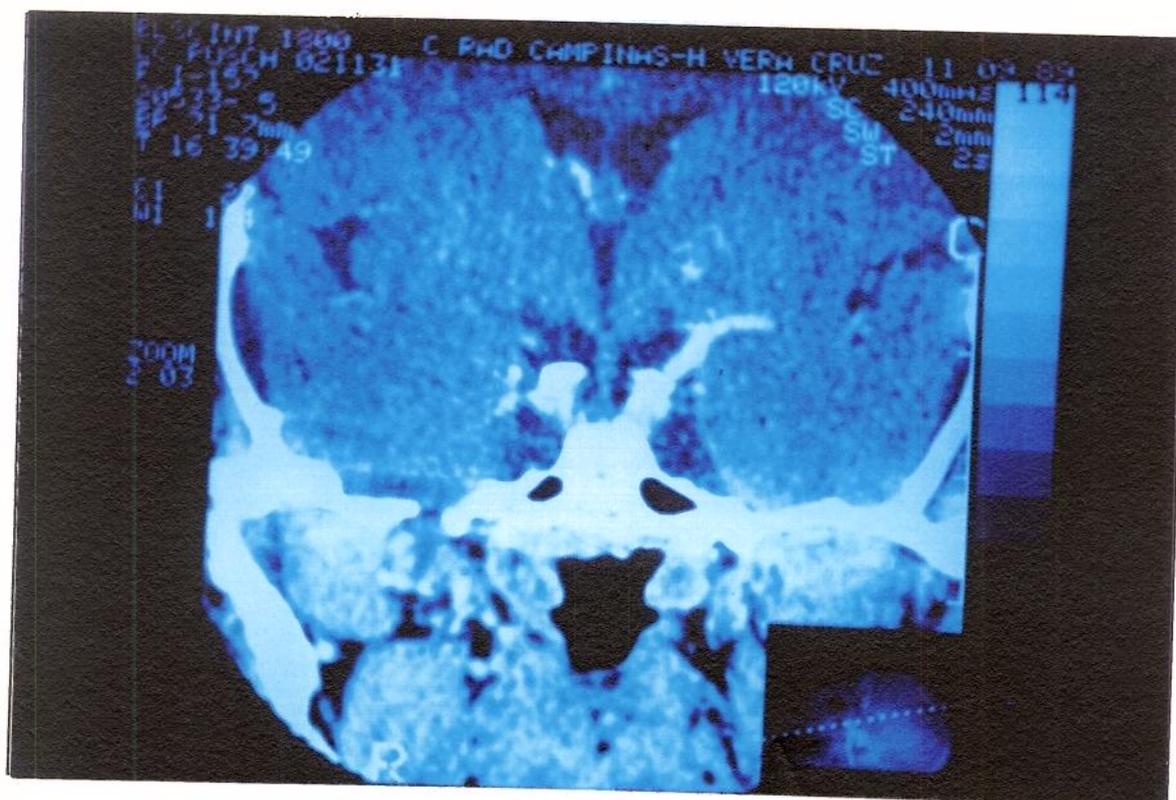
Tempo	Glicose	HGH	LH	FSH	TSH	PRL	Cortisol
0'	84	1,8	3,5	9,0	0,5	3,5	8,5
15'	58	2,3	4,4	9,8	0,9	19,0	-
30'	38	1,0	6,2	8,9	2,4	16,0	8,2
45'	45	1,0	6,7	13,0	2,1	23,0	-
60'	58	1,0	6,8	19,0	-	-	13,0
90'	71	1,0	-	-	-	-	-
VN							
VN							
VN							

Propedêutica neurorradiológica - A tomografia computadorizada no pós-operatório mostrou-se normal.

A paciente encontra-se bem até o presente, mas sob acompanhamento ambulatorial.



Tomografia computadorizada pós-operatória
(1 ano)



Tomografia computadorizada pós-operatória
(1 ano)

CASO 3

C. A. L. o quadro pós-operatório mostrou-se sem complicações. A paciente compareceu quatro meses depois da cirurgia para controle.

Exame clínico - A paciente apresentou melhora das queixas pré-operatórias com respeito à insuficiência hipofisária, persistindo, entretanto, discreta adinamia. Houve também sinais de melhora no aumento das extremidades, que mostraram redução de volume.

Exame neurológico - houve remissão da cefaléia, permanecendo a ausência de sinais neurológicos focais.

Exame da acuidade visual, campimétrico e fundoscópico - teve a acuidade visual preservada, campimetria foi normal, melhora da palidez de papila bilateral.

Exame laboratorial - foi realizado megateste que mostrou níveis sanguíneos de GH algo elevado.

MEGATESTE PÓS-OPERATÓRIO

Teste de tolerância à insulina (ITT)
 Teste de estímulo com LHRH e TRH

Tempo	Glicose	HGH	LH	FSH	TSH	PRL	Cortisol
0'	113	10,0	59	67	2,2	14,0	13,0
15'	71	6,2	92	60	10,0	71,0	-
30'	30	7,0	77	54,5	14,0	63,0	8,8
45'	37	7,0	105	58	-	-	-
60'	61	10,0	113	62,5	-	-	16,0
90'	86	5,4	-	-	-	-	-
VN							
VN							
VN							

Propedêutica neurorradiológica - A tomografia computadorizada pós-operatória não mostrou sinais seguros de resíduo tumoral.

Evolução - em virtude da persistência clínica de alguns sintomas, assim como os níveis séricos de GH discretamente aumentados e com sinais de insuficiência hipofisária, foi instituída a terapia substitutiva da hipófise e encaminhada à radioterapia.

Radioterapia - foi realizada no pós-operatório (18/12/89 - 20/03/90).

Foi realizado megateste pós-radioterapia que mostrou níveis normais com bloqueio de GH.

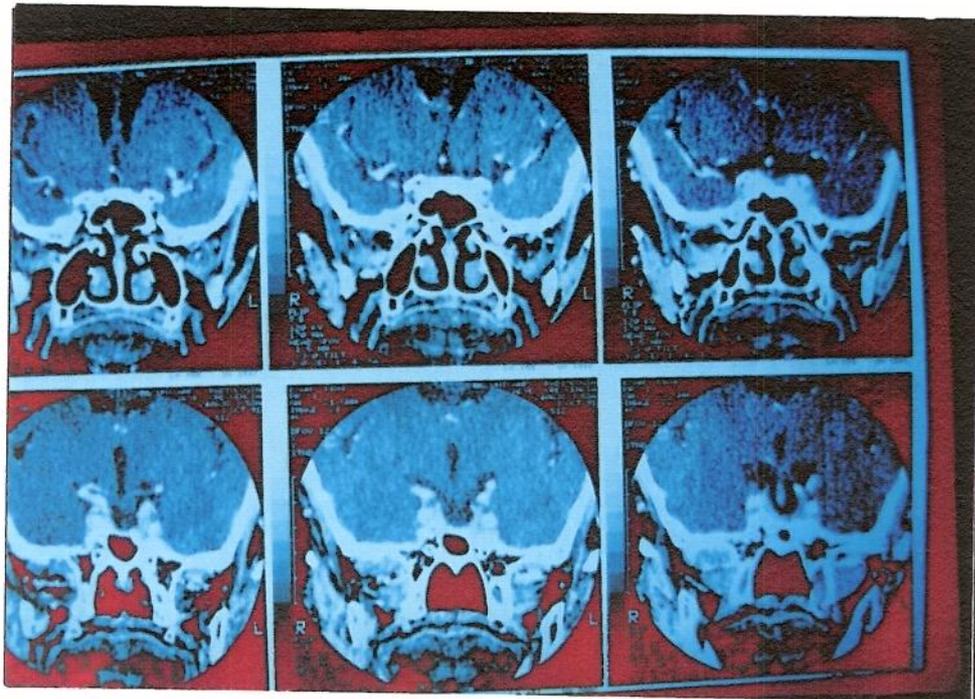
MEGATESTE PÓS-OPERATÓRIO

Teste de tolerância à insulina (ITT)
 Teste de estímulo com LHRH e TRH

Tempo	Glicose	HGH	LH	FSH	TSH	PRL	Cortisol
0'	89	> 1,0	6,0	49	> 0,01	12	-
15'	59	> 1,0	7,4	48	> 0,01	42	-
30'	28	> 1,0	10,0	46	> 0,01	34	-
45'	34	> 1,0	14,5	51	> 0,01	39	-
60'	58	> 1,0	11,0	53	> 0,01	27	-
90'	84	> 1,0	-	-	> 0,01	14,5	-
VN							
VN							
VN							

A tomografia computadorizada, feita dois anos após a cirurgia, mostra-se normal.

A paciente encontra-se bem, em controle ambulatorial, fazendo uso de terapia substitutiva hipofisária.



Tomografia computadorizada pós-operatória

(2 anos e 8 meses)

CASO 4

Para A. R. O. houve somente ressecção parcial devido à consistência fibrótica tumoral. O pós-operatório transcorreu sem complicações.

Exame clínico, neurológico, oftalmológico - permanecem sem apresentar mudanças.

Após três meses da abordagem transesfenoidal, houve a realização de craniotomia com ressecção incompleta tumoral.

O paciente após craniotomia apresentou cegueira, desde o pós-operatório imediato, recusando-se ao controle hospitalar ambulatorial.

CASO 5

Com exceção de uma *diabetes insípido* transitória, a paciente apresentou um pós-operatório sem complicações. Retornou três meses após a cirurgia para controle.

Exame clínico - melhora subjetiva dos sintomas da insuficiência hipofisária, com controle clínico melhor da hipertensão arterial.

Exame neurológico - remissão completa da cefaléia.

Exame laboratorial - o megateste para controle hormonal mostrou os resultados demonstrados na tabela a seguir.

MEGATESTES PÓS-OPERATÓRIO

Teste de tolerância à insulina (ITT)

Teste de estímulo com LHRH e TRH

Tempo	Glicose	HGH	LH	FSH	TSH	PRL	Cortisol
0'	308	> 1,0	2,2	29	1,0	2,9	15
15'	239	> 1,0	6,3	28	11,0	28,0	-
30'	166	> 1,0	12,0	33	11,0	28,0	13
45'	145	> 1,0	9,1	31	-	-	-
60'	143	> 1,0	12,0	34	-	-	13
90'	164	> 1,0	-	-	-	-	-
VN							
VN							
VN							

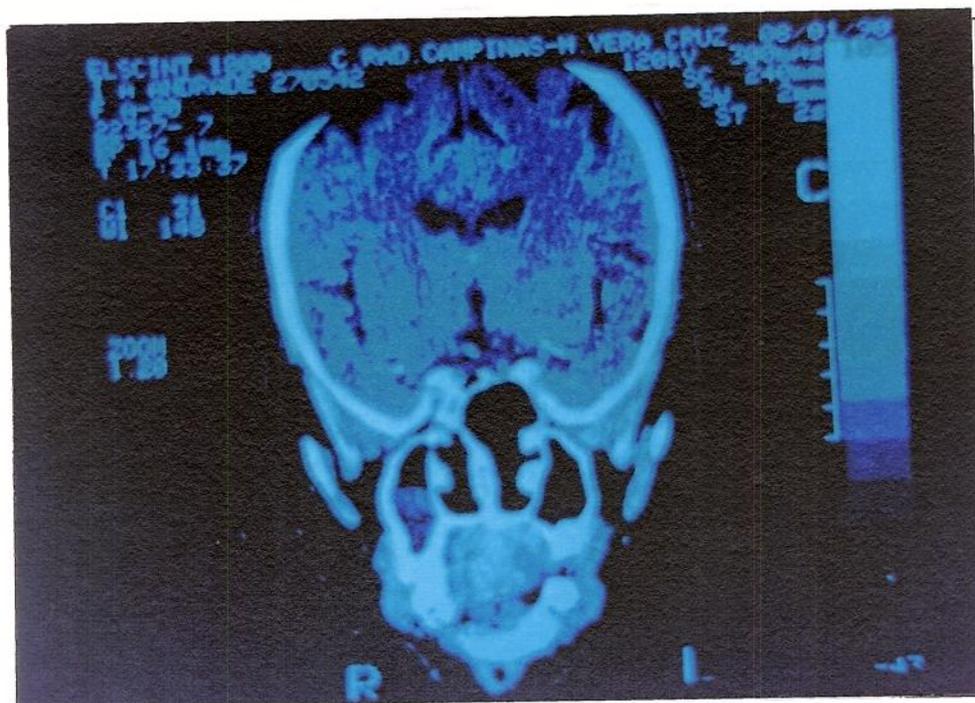
Exames da acuidade visual, campimétrico e fundoscópico -

estabilização da acuidade visual com melhora da visão do olho esquerdo, (conta dedos a mais ou menos três metros de distância).

Propedêutica neurorradiológica - a tomografia computadorizada

realizada nove meses após cirurgia mostrou-se normal.

A paciente encontra-se bem, sob regime de acompanhamento ambulatorial.



Tomografia computadorizada pós-operatória
(9 meses)

COMENTÁRIOS

5. COMENTÁRIOS

Em virtude dos tumores da hipófise apresentarem, dentro da sua fisiopatologia, variada gênese na linhagem hormonal e ainda falta de conhecimento biológico molecular completo, deixam tais lesões margem para variadas condutas terapêuticas, desde o tratamento com drogas ativas em certas lesões até medidas clínicas conservadoras, radioterapêuticas e proposições cirúrgicas. Em consenso geral, são dois os objetivos principais que devem ser considerados na decisão de um tratamento cirúrgico a ser empregado aos adenomas hipofisários: a) decompressão das estruturas neurais nobres (*vias ópticas, hipotálamo e vasos sanguíneos*); b) restauração da hipersecreção hormonal, nos níveis fisiológicos, com preservação funcional, se possível, do tecido hipofisário residual caso existente (HIRSCH, 1910; CUSHING, 1912; DOTT & BAILEY, 1925; GUIOT & THIBAUT, 1958; HARDY, 1962; LANDOLT, 1975; WILSON & DEMPSEY, 1978; TINDALL e cols., 1978; FUKUSHIMA & SANO, 1980; FAHLBUSCH & MARGUTH, 1984; FAHLBUSCH & BUSCHFELFER, 1988; STEVENS & APFELBAUM, 1990).

Avaliamos o presente estudo apresentando cinco casos de macroadenomas da hipófise operados pela via transesfenoidal.

5.1. Técnica cirúrgica

5.1.1. Vantagens da via transesfenoidal

SCHLÖFFER (1907) acreditava que a via transesfenoidal tratava-se de uma abordagem menos invasiva, menos complicada, embora não mais fácil que a rota intracraniana.

DOTT & BAILEY (1925) - com conceito firmado de que os adenomas hipofisários se posicionavam intimamente na região selar, comprimindo e aderindo às estruturas não só selares como supra-selares, envolvendo e circundando as mesmas, devido sua tendência de crescimento para cima, em virtude de se encontrarem circunscritos por baixo à estruturas resistentes -, preconizavam que uma extirpação completa era impossível e injustificável. Acreditavam porém que, com a remoção inferior dessas estruturas resistentes (piso selar) conseguiriam não somente aliviar a tensão como também a compressão das estruturas superiores, deixando assim espaço para um futuro crescimento tumoral nesta direção. LAWS JR. (1987) defendia que a decompressão transesfenoidal realizada pela ressecção das partes ósseas da sela favorece (caso recidiva tumoral) expansão do mesmo em direção ao seio esfenoidal, e não para a cavidade intracraniana.

A decompressão, através do manuseio fácil oferecido pela técnica transesfenoidal das estruturas vasos neurais, do efeito de massa tumoral, é fato imprescindível na cirurgia hipofisária, e foi comprovada nos casos 3 e 5 como ponto alto no emprego desta técnica, com resultados decompressivos positivos. Com exceção do caso 4, em que não foi obtido este objetivo por falta de condições de ressecabilidade do tumor, devido à sua consistência fibrótica e endurecida. Quanto à facilidade de recidiva em direção ao defeito ósseo cirúrgico, não foi comprovada tal condição, pois até o momento não documentou-se recidiva tumoral na presente casuística.

HARDY (1969) e outros autores como TINDALL e cols. (1978); KERN e cols. (1979); FUKUSHIMA & SANO (1980); LANDOLT & WILSON (1982); FAHLBUSCH & MARGUTH (1984); WILSON (1984); LANDOLT & GAMMERT (1986); LAWS JR. (1987); FAHLBUSCH & BUSCHFELDER (1988) demonstraram com respeito a esta abordagem opinião homogênea em se tratar de uma operação delicada, relativamente atraumática, sem manuseio das estruturas intracranianas, evitando complicações sérias, com rápido acesso para a sela túrcica, através da via extracraniana, com boa exposição da fossa hipofisária e visualização direta da glândula hipófise, permitindo assim remoção seletiva tumoral, assim como possibilidade de dissecação e enucleação tumoral intracavitária nos macroadenomas. Procedimento relativamente benigno, indolor e bem tolerado, sem cicatriz cirúrgica visível.

Na presente casuística optou-se trabalhar visando menor risco e perigo aos pacientes; utilizou-se magnificação cirúrgica desde a primeira incisão, certos de maior facilidade e agilidade na ressecção tumoral; comprovou-se no intra-operatório que a microscopia favorece distinção fidedigna do tecido hipofisário em relação ao tecido tumoral, propiciando também manuseio delicado desta e de outras estruturas, preservando na maioria das vezes, a função hipofisária satisfatória ou normal, não agravando a insuficiência adeno-hipofisária já pre-existente, causando o menor número de danos possíveis no intra-operatório. Nos casos 1, 2, 3, e 5 comprovou-se no intra-operatório a existência de resíduo tecidual hipofisário normal.

TINDALL e cols. (1978); KERN e cols. (1979); FREIBERG e cols. (1979); LANDOLT & WILSON (1982); LAWS JR. (1987); aconselharam o reconhecimento e a realização de túneis submucosos no intra-operatório, como o ponto alto da parte rinológica na cirurgia, diminuindo assim as perfurações septais no pós-operatório. Obedecendo essas observações cirúrgicas, nos casos

operados desta casuística não foi registrado caso de perfuração septal ou sinéquia nasal.

5.1.2. Ressecção tumoral

LANDOLT & WILSON (1982) correlacionaram o tipo arquitetural do tumor à possibilidade de ressecção do mesmo, podendo arquivar experiências na exeresse dessas lesões. Maior facilidade no *tipo difuso*, podendo mesmo aspirá-lo. Mais difícil, entretanto, mostra-se o *tipo sinusoidal*, por apresentar a mesma consistência da glândula hipófise, requerendo uma remoção seletiva, e só podendo ser diferenciado da glândula normal pela coloração. Nos pacientes operados da presente casuística, encontrou-se facilidade em aspirar o tumor e trabalhar facilmente com curetas, nos casos 2, 3, 5. Nos casos 1, 4, mostrou-se certa resistência, sendo necessário o uso de micropinças. Nos estudos anatomopatológico das lesões nos casos 2 e 3, comprovou-se com certeza tratar-se de adenomas difusos. O caso 5, devido à extensa necrose tumoral, mostrou certa dificuldade em apresentar maior identificação. Nos outros casos em que foi apresentada certa resistência; trata-se do caso 1 de possível adenoma sinusóide, o qual no intra-operatório pôde-se diferenciar pela cor, o tecido tumoral de resíduo hipofisário normal remanescente, e do caso 4 que foi impossível a ressecção devido sua consistência fibrótica. Comprovou-se com isso, todavia, a idéia de melhor condição de ressecção nos adenomas que apresentam formação arquitetural *difusa*.

HARDY (1969) elucidou um sério problema com relação à "cápsula tumoral", investigando, em mais de mil casos de material autopsiado, modelos de crescimento do adenoma hipofisário, demonstrando que nos dois tipos de *macroadenomas*: a) *intra-selares* no qual "cápsula" é representada somente por dura-máter selar; b) *com expansão supra-selar*, em que a "cápsula" é

representada pela dura-máter, pelo diafragma selar, pelo periósteo. Nessas condições demonstra-se claramente a não existência de uma verdadeira cápsula fibrótica de produção própria tumoral, e sim a existência de uma *pseudocápsula*, formada pela relação entre os moldes de crescimento tumoral e as bainhas aponeuróticas, assim como dura-máter da fossa hipofisária com expansão nas várias direções. Este estudo pôde elucidar uma controvérsia cirúrgica referente à remoção completa tumoral, inclusive da "cápsula"; este procedimento trouxe vários sangramentos intracranianos, aumentando, conseqüentemente, a taxa de morbidade e mortalidade cirúrgica. HARDY (1969), publicou a partir daí bons resultados de remoção completa tumoral, sem ressecção da chamada "cápsula". Técnica posteriormente aceita e utilizada por outros cirurgiões, com bons resultados em suas casuísticas (TINDALL e cols., 1978; KERN e cols., 1979; FUKUSHIMA & SANO, 1980; LANDOLT & WILSON, 1982; LAWS JR., 1987; FAHLBUSCH & MARGUTH, 1984; WILSON, 1984; LANDOLT & GAMMERT, 1986; FAHLBUSCH & BUSCHFELDER, 1988; VAN VELTHOVEN & CLARICI, 1991).

Nos casos desta casuística, utilizou-se todos os preceitos de enucleação tumoral intracavitária de HARDY (1969), por tratar-se de manobra segura e eficaz, sem apresentar dificuldades no seu manuseio. Nos casos 1, 2, 3, e 5 foi comprovada a facilidade à ressecção. O caso 4, de consistência fibrótica, mostrou impossibilidade à ressecção intracavitária. LAWS JR., TRAUTMANN, HOLLENHORST (1977) consideraram tumores fibróticos impróprios, isto é, não-ressecáveis pela via transesfenoidal, e relataram dois casos que a descompressão por esta via foi inadequada.

HASHIMOTO e cols. (1986) recomendaram a técnica de ressecção extracapsular para adenomas hipofisários, nos quais a cirurgia transesfenoidal é indicada e realizada mas não promove descompressão nem ressecção adequada devido à consistência da massa tumoral apresentada. Esta técnica é

preconizada pelos mesmos; após a exposição do espaço subaracnoideo, pela abordagem transesfenoidal, executa-se a abertura da "cápsula" tumoral, em que o tumor pode ser facilmente separado das estruturas vasoneurais que o rodeiam.

A idéia de utilização da ressecção extracapsular de HASHIMOTO e cols. (1986) parece arriscada, com alta possibilidade de aumento no número de morbidade e de mortalidade, visto que a restrição do campo cirúrgico dificulta o manuseio operatório das estruturas aderidas à chamada "cápsula", e após a ressecção da mesma, resulta grande defeito nos envoltórios das estruturas selares e supra-selares, e dura-máter na base do crânio, necessitando portanto de quantidade volumosa de músculo estriado e fáschia lata autóloga para reparo. Nesta casuística não foi utilizada esta técnica, nem mesmo para o caso 4 que preenchia os critérios de indicação.

FAHLBUSCH & BUSCHFELDER (1988) preconizaram adequada exposição selar pela abertura suficiente do seio esfenoide, para um trabalho cirúrgico fácil. FAHLBUSCH & BUSCHFELDER (1988) comentaram que os sangramentos por laceração da parede medial do seio cavernoso são comuns, mas geralmente não representam nenhum problema. Na maioria dos casos são controlados facilmente por tamponamento com "gelfoam ou surgicel". Nos casos de tumores invasivos do seio cavernoso, sangramento volumoso não é comum. A utilização de aspiração a ar comprimido, ou qualquer outro modelo de sucção operatória, remove o tecido tumoral do sistema trabecular intracavernoso, que na maioria das vezes é visualizado. Deve-se ter, todavia, cuidado com a artéria carótida para não lesá-la, já que esta se encontra, às vezes, em contato com a dura-máter selar.

Na presente casuística utilizou-se a técnica convencional transesfenoidal de CUSHING (1912), com modernização de HARDY & WIGSER (1965); os pacientes foram operados com posicionamento do cirurgião por trás da

cabeça dos mesmos (FAHLBUSCH & MARGUTH, 1984), possibilitando comodidade e facilidade de movimentação no campo operatório ao cirurgião. Os casos 1, 3, 5, nos quais apresentou-se invasão do seio cavernoso, foram utilizadas (FAHLBUSCH & MARGUTH, 1984) para a ressecção manuseio suave, curetas e aspiradores a ar comprimido, sem sangramentos significativos; todavia, nos casos 1 e 5 foram observadas trabeculações do seio cavernoso.

FUKUSHIMA & SANO (1980) descreveram com detalhes a modificação e o uso de instrumental próprio para o manuseio cirúrgico. Fato este de maior relevância, pois foi documentado limitação na total ressecção (especialmente no caso 1), assim como no rendimento do trabalho, pela falta de instrumental cirúrgico mais específico.

SPAZIANTE & DIVITIIS (1989) preconizaram como coadjuvante na ressecção de macroadenomas a injeção de ar no espaço subaracnóide, *pumping technique*, forçando com isso a entrada de tumor na cavidade selar. Na presente casuística não se utilizou esta técnica em nenhum dos pacientes, visto que trata-se de uma manobra perigosa, podendo com isto luxar, ou mesmo herniar *nervos ópticos e quiasma óptico*, assim como outras estruturas supra-selares na cavidade deixada após a ressecção de um macroadenoma.

5.1.3. Fechamento selar

GUIOT, DEROME, HERTZOG (1968) foram os primeiros a preocuparem-se com o reaparecimento de complicações visuais e com as fistulas líquóricas advindas da exereses de volumosos tumores. Tentando prevenir estas complicações, recomendaram o preenchimento da cavidade selar e do seio esfenooidal com músculo estriado, fásia lata e cartilagem. Manobra

cirúrgica aceita até hoje pela quase totalidade dos cirurgiões que utilizam esta via de acesso.

Salientamos, entretanto, que autores como FAHLBUSCH & MARGUTH (1981); VAN VELTHOVEN & CLARICI (1991) não consideraram tal medida como imprescindível dentro do ato cirúrgico.

Em todos os pacientes desta casuística foram utilizados músculo estriado e fáschia lata da coxa direita no fechamento selar. Este procedimento requer uma intervenção cirúrgica extra, e por vezes apresenta dificuldades para a interpretação dos exames tomográficos de controle, pós-operatórios, na diferenciação entre músculo ou resíduo tumoral (DOLINSKAS & SIMEONE, 1985; OECKLER & FINK, 1987). Dos pacientes operados, o caso 1 apresentou, à interpretação da tomografia de controle, dúvidas quanto à definição.

Em virtude das possíveis complicações advindas do não-preenchimento da cavidade selar com músculo estriado, ou fáschia-lata, apresentarem pequenas taxas de ocorrência (FAHLBUSCH & MARGUTH, 1981; ADAMS, 1988; BARROW & TINDALL, 1990; VAN VELTHOVEN & CLARICI, 1991), e com intenção de procurar minimizar o desconforto cirúrgico dos pacientes e também dar maior segurança nos controles pós-operatórios pelas imagens tomográficas, deixa com certeza para esta técnica margens para uma revisão minuciosa, considerando a possibilidade de um estudo, na simplificação da técnica de fechamento selar, com análise nas vantagens, resultados gerais e complicações.

5.1.4. Desvantagens da via transesfenoidal

Parece estar bem claro para HARDY & WIGSER (1965); HARDY (1971); TINDALL e cols. (1978); KERN e cols. (1979); LANDOLT & WILSON

(1982); FAHLBUSCH & MARGUTH (1984); WILSON (1984); LAWS JR. (1987); TINDALL & BARROW (1990); e muito outros autores que utilizam esta abordagem que as desvantagens se apresentam mais em relação às contra-indicações, como limitações de utilização da via, devido ao campo restrito, tornando praticamente impossíveis as ressecções de partes tumorais intracranianas pré e látero-selares. A não visualização direta das estruturas vasoneurais e o não oferecimento de rigorosa assepsia constituem também o ponto desfavorável deste procedimento cirúrgico. Levando em consideração todos estes pontos negativos da cirurgia transesfenoidal, documentou-se na presente casuística pontos desfavoráveis similares como desvantajosos desta via. Foram comprovadas, nestas desvantagens, dificuldades para ressecção de tumores na porção mais pósterolateral do seio cavernoso, caso 1, e na impraticável ressecção, do caso 4.

5.2. Resultados gerais

5.2.1. Clínico, endócrino funcional e laboratorial, estágio tumoral, radioterapia, recidiva

A excessiva secreção hormonal causada pelos adenomas hipofisários representa as endocrinopatias hipofisárias, assim como a infiltração ou destruição por compressão da hipófise provocam sua insuficiência parcial ou total no controle dos eixos gonadal, tireoidiano, adrenal (GUIOT e cols., 1969; HARDY, 1969; LANDOLT & WILSON, 1982; FAHLBUSCH & MARGUTH, 1984; WILSON, 1984; TINDALL & BARROW, 1990).

Entre as três mais comuns síndromes clínicas resultantes da hipersecreção hormonal, a segunda mais freqüente é representada em grandes

casuísticas pelos adenomas produtores de HGH (TINDALL & McLANAHAN, 1980; WILSON, 1984; GUIDETTI, FRAIOLI, CANTORE, 1987).

Os casos 1, 2, 3, desta casuística representando adenomas secretores, exclusivamente produtores de HGH com acromegalia.

A resolução da hipersecreção hormonal em um adenoma funcionante esta claramente relacionada com o estágio de evolução em que se encontra a lesão, descrito por HARDY (1971). A grande maioria nos *estágios de I a III* mostra-se favorável ao apresentar níveis de HGH menores do que 8 ng/ml no pós-operatório. No *estágio IV*, somente uma minoria tende a mostrar redução nas taxas hormonais (SOMAN¹⁷, 1979; WEISS, 1980; TINDALL & McLANAHAN, 1980), assim como a maioria dos investigadores consideram na acromegalia "cura" o preenchimento de critérios como: 1. remissão da doença clínica, incluindo alterações metabólicas do tipo *diabetes melito*. 2. normalização na dinâmica do HGH, comprovada por - a) níveis basais de HGH menores do que 5ng/ml.; b) supressão do HGH ao teste de tolerância oral da glicose; c) reversão de alguma resposta paradoxal da HGH a agentes como TRH e L dopa. LAWS JR. e cols. (1979) relataram também a importância do estágio tumoral como a validade na busca dos melhores resultados pós-operatórios nos níveis de HGH. LAWS JR. e cols. (1979) comprovaram que a percentagem de casos não-curados de acromegálicos, em algumas séries, acontecem em tumores que envolvem a duramáter selar ou as estruturas paraselares, não podendo assim serem ressecados completamente.

¹⁷ SOMAN, V. J. apud TINDALL, G.T. & McLANAHAN, C. S. - Hyperfunctional pituitary tumors: pre-and postoperative management considerations. In: Clinical Neurosurgery proceedings of the Congress of Neurological Surgery, 1979. Baltimore, London. Williams & Wilkins, 1980. p.48-82.

O caso 2, estágio II, mostrou no controle pós-operatório a remissão dos sintomas da doença clínica, inclusive com o desaparecimento da *diabetes melito*, e a normatização dos níveis de HGH com respostas satisfatórias aos testes, sendo considerada curada desde o primeiro controle. Os casos 1 e 3, estágio III, respectivamente, apresentaram regressão do quadro clínico da doença, embora mostrassem persistência no discreto aumento dos níveis séricos de HGH. Os macroadenomas invasivos mostram grandes possibilidades em apresentarem resíduos tumorais não-perceptíveis, deixando-se mostrar somente nos testes hormonais basais e dinâmicos. TINDALL & McLANAHAN (1980) comentaram que, quando há persistência aumentada dos níveis séricos de HGH no pós-operatório ($>5\text{ng/ml}$), com a não-supressão ao teste de tolerância oral da glicose, deve ser iniciada a radioterapia convencional. LAWS JR. e cols. (1979) recomendaram que a radioterapia deve ser empregada baseando-se nas características de invasão ou extensão do tumor e dos valores de HGH no pós-operatório. ADAMS (1988) fez comentários em seu trabalho sobre a particular suscetibilidade das células produtoras de HGH à radioterapia, acreditando ser este o tratamento efetivo para as acromegálicos. Todos estes argumentos reforçam o uso deste meio de tratamento como coadjuvante da cirurgia transesfenoidal. O emprego da radioterapia nos casos 1 e 3 mostrou-se altamente eficaz, com regressão completa dos níveis séricos de HGH e com resposta normal aos testes dinâmicos.

Obedecendo a um dos principais conceitos de indicação da cirurgia transesfenoidal, na melhora da função hipofisária, FARIA & TINDALL (1982) descreveram a preservação pós-operatória da função hipofisária em 77% dos pacientes; daqueles que apresentavam até mais de um eixo comprometido registrou-se até 37% de melhora. LAWS JR. e cols. (1979) relataram, na sua série de 82 pacientes, uma piora da função hipofisária em somente 15 dos mesmos.

Nos casos 1, 2, 3, e 5 comprovou-se melhora da função hipofisária nos testes pós-operatórios de reserva funcional da glândula. Nota-se melhora na hipofunção gonadal, na adrenal. E nos pacientes menopausados houve persistência dos níveis elevados de gonadotrofinas, o que reforça a comprovação na permanência de tecido hipofisário normal em todos os quatro pacientes.

Do ponto de vista hormonal, avaliamos nos casos 1, 2, 3 remissão total.

LAWS JR. e cols. (1979) relataram em sua série pacientes acromegálicos tratados pela cirurgia transesfenoidal, acompanhados durante cinco anos, com taxa de 3,6% na recidiva tumoral e aumento sérico dos valores de HGH. ROSS & WILSON (1988) confirmaram a taxa de recidiva tumoral em aproximadamente 4%, com dois pacientes que tinham sido inclusive submetidos à radioterapia. Nos pacientes desta casuística não se documentou até o presente recidiva tumoral.

5.2.2. Neurológico

A maioria das lesões causadas pelos adenomas gigantes é permanente. Em virtude da grande capacidade infiltrativa, esses tumores, segundo GUIOT (1958); GUIOT & THIBAUT (1959), podem invadir o seio esfenoidal, penetrando na cavidade nasal, como também invadir o seio cavernoso ou podem expandir-se às regiões retroquiasmática-hipofisária, pré-quiasmática, frontal e temporal, provocando assim distúrbios que podem ir desde a simples epistaxe e rinorréia até cegueira, sonolência, distúrbios mentais com psicose confusório-nírica, síndrome de KORSKOFF, hidrocefalias, com manifestações lesivas da hipertensão intracraniana, epilepsias e paralisias dos nervos cranianos óculo-

motores III, IV, VI (MOGUILEVSKI & SCHIAFAHI, 1972; HARDY, 1982; LANDOLT & WILSON, 1982; WILSON, 1984; FAHLBUSCH & MARGUTH, 1984).

Com localização frontal, temporal, occipal ou generalizada, a cefaléia pode em 20% dos pacientes aparecer em qualquer estágio dos adenomas hipofisários (MARTINS, 1974). MARINO JR. (1982) relatou incidência de cefaléia frontal, bitemporal ou localizada sobre a órbita, mais comum em pacientes acromegálicos. Nos casos, da presente casuística, com exceção do caso 2, observou-se em todos outros cefaléia de localização variada, os casos 1 e 3, com localização supra-orbital, nos quais comprovou-se remissão completa em todos no pós-operatório. Cefaléias típicas de hipertensão intracraniana (FAHLBUSCH & MARGUTH, 1984) não foram documentadas nesta casuística.

SAMPAIO (1985), com base em sintomas apresentados, principiando por cefaléia, desordens visuais e desendocrinias, delineou a "síndrome intra-selar". Nos pacientes operados, desta casuística, identificou-se esta síndrome facilmente nos casos 1, 3, 4, 5.

Alterações neurológicas mais graves como hidrocefalias com aumento da pressão intracraniana, paralisias de nervos óculo-motores III, IV, VI (HARDY, 1982; LANDOLT & WILSON, 1982; MARINO JR., 1982; FAHLBUSCH & MARGUTH, 1984; FAHLBUSCH & BUSCHFELDER, 1988) não foram registradas nesta casuística, nem no pré, nem no pós-operatório.

Distúrbios mentais com psicoses são por vezes documentados (MOGUILEVSKI & SCHIAFAHI, 1972; MARINO JR., 1982). BLEULER (1979) relatou uma síndrome psíquica em casos de hiposecreção endócrina. Alterações psicopatológicas em pacientes acromegálicos foram também analisadas e confirmadas por RICHERT e cols. (1983). Nos pacientes acromegálicos desta casuística, como nos casos 1, 2, 3, não foram documentadas alterações psíquicas. No caso 5, foi registrada, em anamnese, internação psiquiátrica, sem

comprovação, contudo, por exames especializados, de alterações psíquicas. Paciente no controle pós-operatório (cinco anos) mostra-se bem, sem intercorrências nesta esfera.

Do ponto de vista neurológico, avaliou-se os casos 1, 3, 5 como remissão total.

5.2.3. Visão

A descompressão das vias ópticas é um dos principais benefícios promovidos pela cirurgia transesfenoidal, principalmente nos macroadenomas com expansão supraselar e na invasão intracraniana. Os resultados desta descompressão suave, inclusive sem visualização dos nervos ópticos, tem mostrado nas estatísticas taxas altamente favoráveis (CUSHING, 1912; DOTT & BAILEY, 1925; GUIOT & THIBAUT, 1959; HARDY & WIGSER, 1965, HARDY, 1971; LAWS JR. e cols., 1977; LANDOLT & WILSON, 1982; MARINO JR., 1982; FAHLBUSCH & MARGUTH, 1984; ADAMS, 1988; TINDALL & BARROW, 1990).

FAHLBUSCH & MARGUTH (1984) comentaram em sua casuística que os pacientes que apresentaram síndrome quiasmática pré-operatória, 50% deles melhoraram, e somente 18% permaneceram inalterados após a descompressão transesfenoidal. FAHLBUSCH & MARGUTH (1984) relataram ainda piora da visão em um paciente portador de macroadenoma, submetido à cirurgia paliativa.

Nos pacientes apresentados desta casuística foram destacados os casos 3, 4, 5. O caso 3 mostrou melhora da visão no pós-operatório, com campimetria normal. O caso 4, mostrou-se inalterado após cirurgia. No caso 5 houve remissão completa dos sinais subjetivos, com estabilização da acuidade visual. Com exceção do caso 4 (tumor não-resssecável), pode-se certificar nos outros casos que a cirurgia transesfenoidal comprovou seus

benefícios da descompressão. MARINO JR. (1982) relatou que a hemianopsia bitemporal ocorre em cerca de 65% dos casos de adenomas, citados por CUSHING (1912). O caso 3, que apresentou hemianopsia bitemporal em instalação, mostrou total regressão no pós-operatório.

LAWS JR. e cols. (1977) relataram que a descompressão das estruturas ópticas pela via transesfenoidal, na maioria dos pacientes, em que o objetivo é a preservação da visão, é o método mais rápido e efetivo de tratamento. Na presente casuística não foi utilizada a via transesfenoidal, como medida de urgência.

HARRIS e cols. (1989) chamaram atenção para os melhores resultados na visão, após cirurgia transesfenoidal, que são encontrados nos pacientes mais jovens e com menor tempo de compressão. Estamos de acordo de que os nervos ópticos mais novos e consistentes, com menor tempo de compressão, apresentam menor tendência a danos vasculares isquêmicos, ou necróticos. O caso 3, paciente acima da meia idade, com três anos de queixas oftalmológicas, mostrou plena remissão do quadro visual pré-operatório após a descompressão transesfenoidal.

5.3. Complicações

Os riscos da cirurgia transesfenoidal nesta era de avanço na modernização e no incremento de sofisticadas técnicas tornaram-se pequenos. Entretanto, deve-se tomar todos os cuidados possíveis no sentido de evitar-se complicações conhecidas como: sangramentos intra e pós-operatórios, diabetes insípido, deteriorizações visuais, fistulas do LCR, infecções HARDY (1971); LAWS JR. & KERN (1976); SCHÜRMAN, REULEN, BEYER (1978);

LANDOLT & WILSON (1982); MARINO JR. (1982); FAHLBUSCH & MARGUTH (1984); TINDALL & BARROW (1990).

WILSON (1984), em sua série de mais de mil adenomas hipofisários, operados por via transesfenoidal, chamou atenção para os que apresentam um mínimo de morbidade como diabetes insípido, distúrbios visuais, fistula do LCR após a radioterapia, e pseudo-aneurisma bacteriano da carótida após meningite, vistas como complicações no pós-operatório. Na literatura outros autores relatam suas morbidades e taxas de complicações.

5.3.1. Diabetes insípido

TINDALL & McLANAHAN (1980) relataram que a diabetes insípido transitória incompleta está presente em uma pequena série de pacientes que tenham sido submetidos à cirurgia transesfenoidal; o neurocirurgião deve estar sempre preparado para o reconhecimento e à condução. GIOVANELLI e cols. (1976) relataram a diabetes insípido transitória em cerca de 17,2% dos pacientes submetidos à abordagem transesfenoidal. ADAMS (1988) mostrou taxa de 2% de diabetes insípido, pós-operatória. RICHE e cols. (1992) publicaram cifras de complicações pós-operatórias, nas quais diabetes insípido transitória aparece com 24%, e 9% como diabetes insípido permanente e chamaram a atenção para dois episódios de intoxicação hídrica em um paciente, pelo abuso de vasopressina.

A variação das taxas do diabetes insípido transitório que se mostram no pós-operatório, deve-se à manipulação da própria glândula hipófise ou do tecido residual hipofisário remanescente selar nos macroadenomas, assim como tração do talo da hipófise. Acredita-se, outrossim, que o diabetes insípido permanente deve-se à prévia infiltração tumoral do talo hipofisário, ou à ressecção do

mesmo, (WILSON, 1984). Na presente casuística somente o caso 5 mostrou diabetes insípido transitória, quando no intra-operatório houve comprovadamente manipulação do talo e tecido hipofisário remanescente. Também nesta casuística não se documentou caso de intoxicação hídrica.

Diabetes insípido é uma complicação felizmente benigna e, segundo TINDALL & McLANAHAN (1980), dura mais ou menos de dois a quatro dias, o que foi observado na presente casuística.

5.3.2. Sangramento intra e pós-operatório

O posicionamento intra-cavernoso das artérias carótidas, e a proximidade destas estruturas com o campo cirúrgico (RENN & RHOTON, 1975) tornam-se vulneráveis, por vezes, a sérias injúrias no intra-operatório, quando cirurgiões perdem a noção de orientação da linha média do campo operatório. Autores como GUIOT (1958); HARDY (1969); LANDOLT & WILSON (1982); TINDALL e cols. (1978); FAHLBUSCH & MARGUTH (1984) e muitos outros aperfeiçoadores da técnica preferiram a rota mediana transseptal. HARDY (1969) relatou que os fundamentos anatômicos cirúrgicos, nos quais o cirurgião deve encontrar a sela túrcica no plano medial, devem ser preservados. WALDER & MEIJER (1978) reforçaram a preocupação do cirurgião não perder a orientação da linha média no ato cirúrgico, evitando com isso sérios danos. Lacerações sérias das artérias carótidas representam problema complexo, apresentado por autores como: GUIOT (1973); LAWS JR. e cols. (1977); WILSON & DEMPSEY (1978).

Nos casos da presente casuística, seguindo os conceitos da anatomia cirúrgica de HARDY (1969), e orientados pela fluoroscopia do intensificador de imagens (GUIOT, 1958) (lembramos que este procedimento nos proporciona

apenas uma noção de profundidade e não de lateralidade, pois a verdadeira orientação deve ser previamente conhecida através dos exames radiográficos), não foram documentados sangramentos deletérios, nem no intra, nem no pós-operatório.

WHEITE & BALLANTINE (1961); SCHÜRMAN e cols. (1978) chamaram a atenção para sangramentos intra-operatórios de difícil controle, em abordagens transesfenoidal, pela presença de aneurismas não conhecidos previamente. HARDY (1969) chamou atenção para o cuidado de se realizar uma punção com agulha de fino calibre (25x7mm) na presença de incerteza na natureza da massa.

Nos casos desta casuística não se encontrou dificuldade neste sentido, de ser surpreendido por copioso sangramento aneurismático, visto que casos de grandes massas tumorais sem atividade endócrina como os casos 4 e 5 foram previamente estudados com angiografia carotidiana.

Uma outra causa de sangramento intra-operatório é representada pela abertura das conexões dos seios intercavernosos durais, que se localizam no piso da sela túrcica. LAWS JR. & KERN (1976) relataram abandono de cirurgia, devido a volumoso sangramento intercavernoso dural.

Na presente casuística não foram documentados sangramentos volumosos durais.

5.3.3. Visuais

ADAMS (1988) comentou sobre GUIOT e cols. (1968), com intenção de chamar atenção a uma secundária síndrome da sela vazia, com piora da visão após a retirada de volumosos tumores selares. GUIOT e cols. (1968)

descreveram, nos casos de exeresse de volumosos tumores, o reaparecimento de distúrbios visuais que, nas suas opiniões, deveriam tratar-se de uma "atração cicatricial das vias ópticas para o fundo da sela túrcica."

Não há dúvidas que a colocação de FAHLBUSCH & MARGUTH (1981), que com piora da visão, até o terceiro dia pós-operatório, deve ser investigado sangramento no leito cirúrgico, o que é da maior importância, e devemos estar sempre atentos para tal ocorrência. Os autores relataram piora da visão em somente 2%.

Deve-se aceitar que para um procedimento simples (transesfenoidal), com conhecida taxa de complicação extremamente baixa e com excelentes resultados, a piora da visão no pós-operatório é uma complicação muito grave, e precisa ser dada atenção no sentido de que sejam conhecidos todos os possíveis mecanismos implicados em tal deterioração. BARROW & TINDALL (1990), na busca em elucidar os mecanismos envolvidos nesta complicação, chamaram a atenção para que sejam vistos, em ordem de prioridades, as injúrias diretas ou desvascularizações dos nervos ou quiasma óptico, fraturas da órbita, os hematomas pós-operatórios, espasmo vascular cerebral, e por último prolapso do quiasma e nervos ópticos dentro da sela vazia.

Nos pacientes desta casuística não se documentou estas complicações acima descritas, portanto não se registrou deterioração visual pós-operatória nos casos apresentados deste trabalho.

5.3.4. Fístula do líquido céfalo-raquidiano, infecção

As fistulas do líquido céfalo-raquidiano são complicações extremamente perigosas, podendo transformar toda simplicidade do

procedimento em catastrófica sequência de acontecimentos deletérios, que implicam sem dúvidas em aumento na taxa de morbidade e mortalidade.

Os dados estatísticos na literatura variam em cifras de 1,5 a 9,6%, (GUIOT e cols., 1968; RAY & PATTERSON, 1971; NICOLA, 1975; LAWS JR. & KERN, 1976; WILSON & DEMPSEY, 1978; KERN e cols., 1979; CIRIC e cols., 1983; PASZTOR, KEMEY, PIFFKO, 1983; KENNEDY e cols., 1984; ADAMS, 1988; KRAM e cols., 1988; RICHE e cols., 1992).

Fundamental atenção deve ser dada aos princípios da técnica cirúrgica transesfenoidal. SCHLÖFFER (1907) já preconizava a não-abertura do espaço subaracnóide para evitar riscos de meningite. HARDY (1971) preconizou este cuidado como fundamental para o não-aparecimento de fístula liquórica com conseqüente meningite no pós-operatório. BYNKE & HILLMAN (1989) chamaram atenção para o perigo representado pelos tumores que invadem o seio esfenoidal através de destruição, com infiltração na parede da sela túrcica, a qual deve ser cirurgicamente removida. Fístulas liquóricas, devido a esta destruição ou remoção óssea, podem ser evitadas através da reconstrução da parede da sela túrcica. WILSON (1984), obedecendo a técnica convencional transesfenoidal apresenta somente dois casos de fístula liquórica com meningite, em sua casuística de mil pacientes operados. Os casos da presente casuística mesmo com características invasivas, nos quais foram obedecidos os preceitos da técnica cirúrgica convencional, não se registrou indício de fístula liquórica.

HIRSCH (1956) comentou a baixa mortalidade da cirurgia transesfenoidal, mesmo sem ajuda de antibióticos deve ao fato de se tratar de um procedimento extra-craniano. Todavia, neste mesmo trabalho HIRSCH (1956) demonstrou uma queda vertiginosa nas taxas de mortalidade após a era antibiótica.

Complicações infecciosas, assim como abscessos, meningites, sinusites apresentam cifras muito baixas na literatura. Embora se tratando de complicações não muito frequentes, por tratar-se de um procedimento potencialmente contaminado, nesta casuística foi obedecido o esquema antibiótico sistêmico (LANDOLT & GAMMERT, 1986) com ceftriaxona (rocefin) 2g intra-venoso na introdução do ato cirúrgico, e posteriormente 2g intra-venoso de 12/12h durante sete dias. Com esta conduta, não ficou documentado nesta casuística qualquer caso de infecção pós-operatória.

5.4. Seguimento ambulatorial

No seguimento de tais pacientes foram utilizados exames rotineiros clínicos, radiológicos e laboratoriais. Por ocasião da apresentação para controle nos ambulatórios de Neuro-endocrinologia e Endocrinologia, em que o primeiro exame clínico se deu três ou quatro meses após a cirurgia, e o segundo consecutivamente entre seis a dez meses. Salientamos, outrossim, que todos os referidos pacientes encontram-se, até a presente data, sob a vigilância endócrina e neuro-endócrina nos respectivos ambulatórios.

Desta forma, pela observação dos resultados nos casos 1, 2, 3 e 5 foram considerados com remissão total. Controles tomográficos dos casos 1 e 3 que foram realizados no pós-operatório, três e quatro anos consecutivamente, mostram-se livres de recidiva tumoral. O caso 4 representa, em virtude da consistência tumoral fibrótica constituída pelo macroadenoma, um caso caracterizado como impróprio para a abordagem transesfenoidal, em que não se consegue uma ressecção adequada.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Na presente casuística, o emprego da técnica cirúrgica transesfenoidal convencional, seguido de Radioterapia como opção terapêutica complementar quando indicada, no tratamento de macroadenomas da hipófise, destacando as vantagens da ressecção tumoral, o fechamento selar, além de analisar os resultados gerais e as complicações, permite concluir:

1. A ressecção intracavitária com enucleação tumoral, preservando as bainhas aponeuróticas da região selar, apresenta bons resultados clínicos, no pós-operatório.
2. A preservação do talo e do tecido hipofisário é importante e constitui passo fundamental para a qualidade funcional no pós-operatório.
3. A abordagem transesfenoidal além de ser fácil e ágil, proporciona muita segurança e eficiência na retirada total ou parcial de macroadenomas, quer sejam não-invasivos quer invasivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, C. B. T. - The management of pituitary tumours and post-operative visual deterioration. **Acta Neurochir. (Wien)**, **94**:103-16, 1988.
- BARKAN, A. L.; SHENKER, Y.; GREKIN, R. J. - Acromegaly due to ectopic growth hormone (GH) - releasing hormone (GHRH) production: dynamic studies of GH and ectopic GHRH secretion. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **63**:1057, 1986.
- BARROS, A. C. & BARROS, M. C. - Tratamento cirúrgico dos adenomas prolactínicos da hipófise. **J. Bras. Ginec.**, **94(4)**:109-10, 1984.
- BARROW, D. L. & TINDALL, G. T. - Loss of vision after transsphenoidal surgery. **Neurosurgery**, **27(1)**:60-8, 1990.
- BERSON, S. A. & YALLOW, R. S. - Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. **Nature**, **184**:1948, 1959.
- BLEULER, M. - Endokrinologische psychiatrie. In: **Kisker K. P. (ed)**. *Psychiatrie der Gegenwart*. Springer, Berlin. Heidelberg New York, 1979. p.261-75.
- BYNKE, O. & HILLMAN, J. - Role of transsphenoidal operation in the management of pituitary adenomas with suprasellar extension. **Acta Neurochir. (Wien)**, **100**:50-5, 1989.
- CAIRNS, H. - The ultimate results of operations for intracranial tumours: a study of a series of cases after a nine-year interval. **Yale J. Biol. Med.**, **8**:421-92, 1936.
- CAREY, R. M.; VARMA, S. K.; DRAKE JR., C. R. - Ectopic secretion of corticotropin-releasing factor as cause of Cushing's syndrome: a clinical, morphologic and biochemical study. **N. Engl. J. Med.**, **311**:13, 1984.
- CATON, R. & PAUL, F. T. - Notes of a case of acromegaly treated by operation. **Br. Med. J.**, **2**:1421, 1893.
- CIRIC, I.; MIKHAEL, M.; STAFFORD, T.; LAWSON, L.; GRACES, R. - Transphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long term follow-up results. **J. Neurosurg.**, **59**:395-401, 1983.

- CUSHING, H. - The pituitary body and its disorders. Clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri. Philadelphia, **J. B. Lippincott**, London, 1912. p 140-3.
- DOLINSKAS, C. A. & SIMEONE, F. A. - Transsphenoidal hypophysectomy: postsurgical c t findings. **A. J. R.**, **144**:487-91, 1985
- DOTT, N. M. & BAILEY, P. - A consideration of the hypophysial adenomata. **Brit J. Surgery**, **13**:314-66, 1925.
- EISELBERG, A. - German Serg Cong. **Wien. Klin. Wochenschr**, **21**:1115, 1908.
- FAHLBUSCH, R. & MARGUTH, F. - Optic nerve compression by pituitary adenomas. In: The cranial nerves. edited by SAMO ii, M. & JANNETA, P. J., Springer, Verlag Berlim Heidelberg, New York, 1981.
- FAHLBUSCH, R. & MARGUTH, F. - Tumoren der hypophyse. In: Dietz, H. & Umbach, W. Klinische neurochirurgie. George Thieme Verlag, 1984.
- FAHLBUSCH, R. & BUCHFELDER, M. - Transsphenoidal surgery of parasellar pituitary adenomas. **Acta Neurochir. (Wien)** **92**:93-9, 1988.
- FARIA, M. A. & TINDALL, G. T. - Transsphenoidal microsurgery for prolactin-secreting pituitary adenomas. Results in 100 women with the amenorrhea-galactorrhea syndrome. **J. Neurosurg.**, **56**:33-43, 1982.
- FREIDBERG, S. R.; HYBELS, R. L.; OLIVER, P. - Intranasal approach to the sella turcica. **Surg. Neurol.**, **12**:145-6, 1979.
- FUKUSHIMA, T. & SANO, K. J. - Sublabial rhinoseptoplastic technique for transsphenoidal pituitary surgery by a hinged septum method. **J. Neurosurg.**, **52**:867-70, 1980.
- GIOVANELLI, M. A.; MOTTI, E. D. F.; PARACCHI, A.; BECK-PECCOZ, P.; AMBROSI, B.; FAGLIA, G. - Treatment of acromegaly by transsphenoidal microsurgery - **J. Neurosurg.**, **44**:677-86, 1976.
- GIOVANELLI, M.; GAINI, S. M.; TOMEI, G.; VILLANI, R. - Trans-sphenoidal surgery for pituitary adenomas. **Seara Méd. Neurochir.**, **12**:55-66, 1983.
- GUIDETTI, B.; FRAIOLI, B.; CANTORE, G. P. - Results of surgical management of 319 pituitary adenomas. **Acta Neurochir. (Wien)**, **85**:117-24, 1987.
- GUIOT, G. - Adénomes hypophysaires. Paris, Masson, 276 pp (see pp. 165-178), 1958.
- GUIOT, G. & THIBAUT, B. - Traitement chirurgical. In: Adénomes hypophysaires, Masson, Paris, 1958.

- GUIOT, G. & THIBAUT, B. - L'extirpation des adenomes hypophysaires par voie trans-esphenoidale. **Neurochir.**, **1**:133-50, 1959.
- GUIOT, G.; DEROME, P.; HERTZOG, E. - Complication inattendue de l'exerèse complète de volumineux adénomes hypophysaires. **Rev. Neurol.**, **118**(2):164-7, 1968.
- GUIOT, G.; OPROIU, A.; HERTZOG, E.; FREDY, D. - Adénomes hypophysaires. **Systeme Nerveux**, **5**:1-14, 1969.
- GUIOT, G. - Transsphenoidal approach in surgical treatment of pituitary adenomas: general principles and indications in non-functioning adenomas. In: KOHLER, P. O. & ROSS, G. T., eds. : *Diagnosis and treatment of pituitary tumors*. Amsterdam, New York, Excerpta Medica - American Elsevier, 1973. p 159-78.
- HALSTEAD, A. E. - Remarks on the operative treatment of tumors of the hypophysis with the report of two cases operated on by an o ro-nasal method. **Surg. Gynecol. Obstet.**, **10**:494-502, 1910.
- HARDY, J. - Transphenoidal removal of pituitary adenomas. **Un. Med. Can.**, **91**:933-45, 1962.
- HARDY, J. & WIGSER, S. - Transsphenoidal surgery of pituitary fossa tumors with televised radiofluoroscopic control. **J. Neurosurg.**, **23**:612-9, 1965.
- HARDY, J. & MARINO JR., R. - Cirurgia da hipófise por via transesfenoidal sob controle radiofluoroscópico e microdissecção. Novo tratamento da retinopatia diabética, tumores selares e neoplasias endocrinodependentes. **Arq. Neuropsiquiatr. (São Paulo)**, **20**(1): 9-20, 1968.
- HARDY, J. - Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. **Clin. Neurosurg.**, **16**:185-215, 1969.
- HARDY, J. L. - Transsphenoidal hypophysectomy. **J. Neurosurg.**, **34**:582-94, 1971.
- HARDY, J. & VEZINA, J. L. - Transphenoidal neurosurgery on intra-cranial neoplasm. **Adv. Neurol.**, **15**: 261, 1976.
- HARDY, J. - Transsphenoidal operations on the pituitary. In: Hardy, J. Codman, 1982.
- HARRIS, P. E.; AFSHAR, F.; COATES, P.; DONIACH, I.; WASS, J. A. H.; BESSER, G. M.; GROSSMAN, A. - The effects of transsphenoidal surgery on endocrine function and visual fields in patients with functionless pituitary tumours. **Q. J. Med., New Series** **71**, **265**:417-27, 1989.
- HARSOULIS, P. - Combined test for assessment of anterior pituitary function. **Br. Med. J.**, **4**:326-9, 1973.

- HASHIMOTO, N.; HANDA, H.; YAMAGAMI, T. - Transsphenoidal extracapsular approach to pituitary tumors. **J. Neurosurg.**, **64**:16-20, 1986.
- HENDERSON, W. R. - The pituitary adenomata. A Follow-up study of the surgical results in 338 cases (Dr. Harvey C. Series). **Brit. J. Surg.**, **26**:811-921, 1939.
- HIRSCH, O. - Kongressberichte. **Wien. Klin. Wochenschr.**, **22**:473, 1909.
- HIRSCH, O. - Endonasal method of removal of hypophyseal tumors. With report of two successful cases. **J. A. M. A.**, **55**:772-4, 1910.
- HIRSCH, O. - Pituitary tumors. **New Engl. J. Med.**, **254(20)**:937-939, 1956.
- HOCCHENEGG, J. - Zur therapie von hypophysentumoren. **Deutsche Ztschr. F. Chir.**, **100**:317-26, 1909.
- HORSLEY, V. - On the technique of operations on the central nervous system. **Br. Medi. J.**, **2**:411-23, 1906.
- HORVATH, E. & KOVACS, K. - Ultrastructural classification on of pituitary adenomas. **Can. J. Neurol. Sci.**, **3**:9, 1976.
- KANAVEL, A. B. - The removed of tumors of the pituitary body by an intranasal route. **J. Am. Med. Assoc.**, **53**:1704-7, 1909.
- KENNEDY, D. W.; COHN, E. S.; PAPEL, I. D.; HOLLIDAY, M. J. - Transsphenoidal approach to the sella: the HOPKINS, J. experience. **Laryngoscope**, **94(8)**:1066-73, 1984.
- KERN, E. B.; PEARSON, B. W.; McDONALD, T. J.; LAWS JR., E. - The transeptal approach to lesions of the pituitary and parasellar regions. **Laryngoscope** **89 (Suppl.15)**:1-34, 1979.
- KNOSP, E.; STEINER, E.; KITZ, K.; MATULA, C. - Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. **Neurosurgery**, **33(4)**:610-8, 1993.
- KOCHER, T. - Ein fall von hypophysis tumor mit operativer heiluns. **Deutsche Ztschr F. Chir.**, **100**:13-37, 1909.
- KOVACS, K.; HORVATH, E; EZRIN, C. - Pituitary adenomas. **Pathol. Annu.**, **12 (Parte 2)**:341-73, 1977.
- KOVACS, K. & HORVATH, E. - Pathology of pituitary tumors. In pituitary tumors: diagnosis and management endocrinology and metabolism clinics of North America, **16(3)**:529-51, 1987.

- KRAM, H. B.; NATHAN, R. C.; MAC KABEE JR.; KLEIN, S. R.; SHOEMAKER, W. C. - Clinical use of nonautologous fibrin glue. **Am. Surg.**, **54(9)**: 570-3, 1988.
- LANDOLT, A. M. - Ultrastructure of human sella tumors correlation of clinical findings and morphology. **Acta Neurochir. (Wien) (Supp. 22)**:1-167, 1975.
- LANDOLT, A. M. & NOVOSELAC, M. - Modification of the Cushing speculum used for transsphenoidal pituitary surgery. **J. Neurosurg.**, **42**:108-10, 1975.
- LANDOLT, A. M. & WILSON, C. B. - Tumors of the sella and parasellar area in adults. In: YOUMANS, J. R. (ed.). *Neurological Surgery*, 2 ed., Philadelphia: W B Saunders, **5**:3107-62, 1982.
- LANDOLT, A. M. & GAMMERT, C. - Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. In: _____ . A Esculap, p. 4-15, 1986.
- LAWRENCE, A. M.; GOLDFINE, I. D.; KIRSTEINS, L. - Growth hormone dynamics in acromegaly. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **31**:239, 1970.
- LAWS JR., E. R. & KERN, E. B. - Complications of transsphenoidal surgery. **Clin. Neurosurg.**, **23**:401-16, 1976.
- LAWS JR., E. R.; TRAUTMANN, J. C.; HOLLENHORST JR., R. W. - Transsphenoidal decompression of the optic nerve and chiasm visual results in 62 patients. **J. Neurosurg.**, **46**:717-22, 1977.
- LAWS JR., E. R.; PIEPGRAS, D. G.; RANDALL, R. V.; ABOUD, C. F. - Neurosurgical management of acromegaly. Results in 82 patients treated between 1972 and 1977. **J. Neurosurg.**, **50**:454-61, 1979.
- LAWS JR., E. R. - Pituitary surgery. In: MOLITCH, M. E. - *Endocrinology and metabolism clinics of North America - Pituitary tumors: diagnosis and management*. W B Saunders Company, Philadelphia. Vol.16(3), 1987. p 647-64.
- LOEWE. **Ztschr. f. Augenh.**, **19**:456, 1908.
- MARIE, P. - Surdeux cas acromégalie. **Rev. Méd.**, **6**:297-333, 1886.
- MARINO JR., R. - Adenomas da hipófise. In: SIQUEIRA, M. G. & NOVAES, V., *Tumores Intracranianos - Atualização em Neurocirurgia*, Vol. I. ed. Missau Ltda. Porto Alegre/RS, 1982. p 218-44.
- MARTINS, A. N. - Pituitary tumors and intrasellar cysts. In: VINKEN, P. J. & BRUYN, G. W., eds: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol.17, *Tumours of the Brain and Skull*, part II. Amsterdam, New York, Elsevier - North Holland Publishing Co., 1974. p 375-439.
- MCCORMICK, W. F. & HALMI, N. S. - Absence of chromophobe adenomas from a large series of pituitary tumors. **Arch. Path.**, **92**:231-8, 1971.

- MIXTER, S. J. & QUACKENBASS, A. - Tumor of the hypophysis (with infantilism). **Ann. Surg.**, **52**:15-22, 1910.
- MOGUILEVSKI, J. A. & SCHIAFAHI, O. - Hipofises, control de su secrecion. Lopes Liberos eds., Buenos Aires, 1972. p 205.
- MOHR, G.; HARDY, J.; COMTROIIS, R.; BEAUREGARD, H. - Surgical management of giant pituitary adenomas. **Can. J. Neurol.**, **17**:62-6, 1990.
- MOSZKOWICZ, L. - Zur technik der operation and der hypophyse. **Wien. Klin. Wochensch.**, **20**:792-5, 1907.
- NICOLA, G. - Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas with extrasellar extension. **Prog. Neurol. Surg.**, **6**:142-199, 1975.
- NOWIKOFF, W.N. - Ein neuer weg für eingriffe and der hypophyse. **Centralbl. F. Chirurgie**, **40**:1001, 1913.
- OECKLER, R. & FINK, U. - Postoperative controls in surgically treated hormonactive pituitary adenomas by use of magnetic resonance imaging. **Acta. Neurochir. (Wien)**, **88**:20-5, 1987.
- PAIZ, C. & HENNIGER, G. R. - Electron microscopy and histochemical correlation of human anterior pituitary cells. **Am J. Pathol.**, **59**:43-74, 1970.
- PASZTOR, E; KEMEY, A. A.; PIFFKO, P. - Transsphenoidal surgery for suprasellar pituitary adenomas. **Acta Neurochir.(Wien)** **67**:11-7, 1983.
- PETERS, G. E. & ZITSCH, R. P. - Columellar flap for transseptal transsphenoidal hypophysectomy. **Laryngoscope**, **98**:897-9, 1988.
- PIMENTA, A.M.; OKAMURA, M.; MNITENTAG, J. - Laser transnasal como tentativa terapêutica dos adenomas hipofisários. **Seara Mad. Neurocir.**, **12(3)**:217-21, 1983.
- RAM, Z.; NIEMAN, L. K. ; CUTHER, G. B.; CHROUSOS, C. P.; DOPPMAN, J. L.; OLDFIELD, E. H. - Early repeat surgery for persistent cushing's diasease. **J. Neurosurg.**, **80**:37-45, 1994.
- RAY, B. S. & PATTERSON, R. H. - Surgical experience with chromophobe adenomas of the pituitary gland. **J. Neurosurg.**, **36**:726-9, 1971.
- REICHLIN, S. - Growth and the hypophalamus. **Endocrinology**, **67**:760, 1960.
- REICHLIN, S. - Regulation of somatotrophic hormonescretion. In: HARRIS, G. H. & DONOVAN, B. T. (eds): The pituitary gland. London, Butterworths, 1966. p 270.

- RENN, W. H. & RHOTON, A. L. - Microsurgical anatomy of the sellar region. *J. Neurosurg.*, **43**:288-97, 1975.
- RICHE, H.; JABOULAY, J. M.; CHIARA, Y.; PELOUX, A. - Complications post-opératoires de la voie trans-sphénoïdale. *Minerva Anesthesiol.*, **58 (Suppl. 1 aL N.4)**:71-72, 1992.
- RICHERT, S.; EVERSMAAN, T.; FAHLBUSCH, R.; LIERHEIMER, A.; STRARSS, A. - Psychopathology, mental functions and personality in patients with acromegaly. *Acta Endocrinol. (copenh) Suppl* **253**:33, 1983.
- ROSS, D. A. & WILSON, C. B. - Results of transphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J. Neurosurg.*, **68**:854-67, 1988.
- RUSSEL, P. S. & RUBSTEIN, L. J. - Pathology of tumors of the nervous system, 5a. ed., Williams-Wilkins. Baltimore, 809-17, 1989.
- SAMPAIO, P. - Síndrome intra-selar: análise de 506 cirurgias transesfenoidais. *Arq. Neuro-Psiquiatria (SP)*, **45(4)**:355-9, 1985.
- SCHEITHAUER, B. W. - Surgical pathology of the pituitary: the adenomas. *Pathol. Annu.*, **19 (Part I)**: p.317-374 and **(part II)**: p. 269-329, 1984.
- SCHEITHAUER, B. W.; KOVACS, K. T.; LAWS JR., E. R.; RANDALL, R. V. - Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J. Neurosurg.*, **65**:733-44, 1986.
- SCHLÖFFER, H. - Erfolgreiche operation eines hypophysentumors auf nasalem wege. *Wien. Klin. Wschr.*, **20**:621-24, 1907.
- SCHÜRMAN, K.; REULEN, H. J.; BEYER, T. - A dramatic bleeding during transsphenoidal operation on an apparent pituitary adenoma, caused by an intrasellar aneurysm. In: Treatment of pituitary adenomas: first European Workshop at Rottach-Egern, edited by FAHLBUSCH, R. & WERDER, K., George Thieme Verlag, Stuttgart, 1978. p 316-23.
- SEVERI, L. - L'ipofalamo nella patogenesi dell' acromegalia. *Arch. De Vecchi Anat. Patol. Med. Clin.*, **1**:74, 1938.
- SPAZIANTE, R. & DIVITIIS, E. - Forced subarachnoid air in transsphenoidal excision of pituitary tumors (pumping technique). *J. Neurosurg.*, **71**:864-7, 1989.
- STEVENS, M. H. & APFELBAUM, R. I. - Transnasal pituitary tumor surgery. *Laryngoscope*, **100**:427-9, 1990.

- TINDALL, G. T.; COLLINS JR., W. F.; KIRCHNER, J. A. - Unilateral septal technique for transphenoidal microsurgical approach to the sella turcica. **J. Neurosurg.**, **49**:138-42, 1978.
- TINDALL, G. T. & McHANAHAN, C. S. - Hyperfunctional pituitary tumors: pre-and postoperative management considerations. In: Clinical neurosurgery proceedings of the Congress of Neurological Surgery, 1979. Williams/Wilkins. Baltimore, London, 1980. p 48-82.
- TINDALL, G. T. & BARROW, D. L. - Tumors of the sellar and parasellar area in adults. In: **YOUMANS J.R.** (ed.). Neurological Surgery 2 ed Philadelphia: WB Saunders, vol 5, Chapter 119, 1990.
- VAN VELTHOVEN, G. & CLARICI, L. M. - Fibrin tissue adhesive sealant for the prevention of CSF leakage following transsphenoidal microsurgery. **Acta Neurochir. (Wien)**, **109**:26-9, 1991.
- WALDER, H. A. D. & MEIJER, E. - Some considerations on the differential therapy for pituitary adenoma. In: Treatment of pituitary adenomas: first European Workshop at Rottach - Egern, edited by FAHLBUSCH, R. & WERDER, K. George Thieme Verlag, Stuttgart, 1978. p 323-6.
- WEISS, M. H. - Acromegaly: selection parameters and operative results. **Clin. Neurosurg.**, **27**:31-7, 1980.
- WHEITE, J. C. & BALLANTINE JR., H. T. - Intrasellar aneurysms simulating hypophyseal tumours. **J. Neurosurg.**, **18**:34-50, 1961.
- WILSON, C. B. & DEMPSEY, L. C. - Transphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. **J. Neurosurg.**, **48**:13-32, 1978.
- WILSON, C. B. - A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona Lecture. **J. Neurosurg.**, **61**:814-33, 1984.
- ZÜLCH, K. J. - Brain tumors. Their biology and pathology, 3rd. ed. Springer-Verlag, Berlin, 1986.