

**Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas
Gerais**

**Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à
Cirurgia e à Oftalmologia**

Leandro Custódio do Amaral

**Estudo comparativo das
complicações após hipofisectomia
endoscópica transesfenoidal primária
e na reoperação**

**Belo Horizonte
2018**

Leandro Custódio do Amaral

**Estudo comparativo das
complicações após hipofisectomia
endoscópica transesfenoidal primária
e na reoperação**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Ciências Aplicadas à
Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal de Minas
Gerais como requisito parcial à obtenção do
grau de mestre**

Orientador: Alexandre Varella Giannetti

Área de concentração: Cicatrização

**Linha de pesquisa: Repercussões Morfofuncionais a Técnicas
Minimamente Invasivas**

Belo Horizonte – 2018

A485e Amaral, Leandro Custódio do.
Estudo comparativo das complicações após
hipofisectomia endoscópica transesfenoidal primária e na
reoperação [manuscrito]. / Leandro Custódio do Amaral. - -
Belo Horizonte: 2018.
84f.: il.
Orientador: Alexandre Varella Giannetti.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e à
Oftalmologia. Dissertação (mestrado): Universidade Federal de
Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Neoplasias Hipofisárias. 2. Complicações Pós-Operatórias. 3.
Hipofisectomia. 4. Hipófise. 5. Reoperação. 6. Endoscopia. 7.
Dissertações Acadêmicas. I. Giannetti, Alexandre Varella. II.
Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III.
Título.

NLM: WK 585

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E OFTALMOLOGIA

Reitor: **Prof. Jaime Arturo Ramírez**

Vice-Reitora: **Profa. Sandra Regina Goulart Almeida**

Pró-Reitora de Pós-Graduação: **Profa. Denise Maria T. de Oliveira**

Pró-Reitor de Pesquisa: **Prof. Ado Jório de Vasconcelos**

Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Tarcizo Afonso Nunes**

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Humberto José Alves**

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Luiz Armando Cunha
de Marco**

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Selmo Geber**

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia:
Prof. Tulio Pinho Navarro

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e
Oftalmologia: **Profa. Vivian Resende**

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia:

Marco Antônio Percope (Titular)

Renato Santiago (Suplente)

Marco Aurélio Lana Peixoto (Titular)

Sebastião Cronemberger Sobrinho (Suplente)

Marcio Bittar Nehemy (Titular)

Daniel Vítor de Vasconcelos (suplente)

Túlio Pinho Navarro (Titular)

Cristiano Xavier (Suplente)

Vivian Resende (Titular)

Marcelo Magaldi Ribeiro de Oliveira (Suplente)

Taise Mirian Cruz Mosso Ramos (Disc. Titular)

Arthur Adolfo Nicolato (Disc. Suplente)

AGRADECIMENTOS

Apesar da solidão que permeia o trabalho de todo pesquisador, numerosas contribuições são necessárias para a construção de uma dissertação de mestrado.

Durante a realização desse trabalho, tive o privilégio de contar com a confiança e o apoio de inúmeras pessoas e instituições, cujas contribuições foram indispensáveis na concretização desse projeto.

Ao professor Alexandre Varella Giannetti, orientador da dissertação, agradeço o apoio, os ensinamentos e as valiosas contribuições para o trabalho. Mas, acima de tudo, obrigado por instigar o meu interesse pelo conhecimento e pela Neurocirurgia.

Agradecimento especial à estudante de medicina, Thamires Marx da Silva Santos, cujo trabalho e dedicação foram indispensáveis durante a coleta de dados e construção do banco de dados.

À Universidade Federal de Minas Gerais, que através do Hospital das Clínicas e do Centro de Pós-graduação da Faculdade de Medicina, propiciou as condições estruturais para o andamento da pesquisa.

Agradeço ainda aos pacientes que aceitaram participar desse projeto, sem os quais nada seria possível e nenhum conhecimento seria gerado.

Um agradecimento especial aos meus pais, José Manoel e Rita, e aos meus irmãos, Leonardo, Laércio e Luciano, pelo incentivo ao longo de todos esses anos e pelo apoio incontestado mesmo que isso representasse um sacrifício do nosso tempo juntos.

Manifesto ainda minha gratidão a minha esposa Liz, pela cumplicidade e amor ao longo desses 14 anos juntos e por ser uma apoiadora incondicional da realização do meu projeto de mestrado.

Ao meu filho Luiz, que nesses poucos meses desde o seu nascimento, fez nascer em mim um amor verdadeiro, pelo qual todo esforço é válido.

Por fim, o maior agradecimento de todos, a Deus, pelos dons da vida e da ciência.

RESUMO

Introdução: O tratamento de escolha nos casos de resquícios ou recidivas dos adenomas hipofisários permanece indefinido. Maiores taxas de complicações e menores taxas de sucesso nas reoperações, devido à perda dos parâmetros anatômicos, à fibrose entre os planos de dissecação e aos efeitos de tratamentos prévios, são temas ainda em debate na literatura médica. **Objetivos:** O presente trabalho teve como objetivo primário comparar as taxas de complicações das hipofisectomias endoscópicas transesfenoidais primárias e das reoperações. O objetivo secundário foi identificar fatores de risco associados a maiores taxas de complicações. **Métodos:** Foram analisados os dados de 171 pacientes submetidos a 183 hipofisectomias endoscópicas transesfenoidais realizadas entre 2005 e 2015, sendo 144 primárias e 39 reoperações. Dados clínicos, campimetrias visuais, exames de imagens e laboratoriais (perfil hormonal, líquido, análises anatomopatológica e imunohistoquímica) foram obtidos retrospectivamente após assinatura do consentimento informado. As complicações cirúrgicas avaliadas foram: fístulas liquóricas intraoperatória e pós-operatória; meningite; diabetes insípido (DI) permanente, deficiências novas da hipófise anterior; deteriorações da acuidade visual; oftalmoplegias; defeitos campimétricos; complicações otorrinolaringológicas e sistêmicas; lesões vasculares e óbito. Sexo, idade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, cardiopatia, uso de dreno lombar e tempo de uso do mesmo, invasão dos seios esfenoidal e cavernoso, presença e grau de expansão supraselar, identificação hipofisária pré-operatória, fístula liquórica e identificação hipofisária intraoperatórias foram as variáveis possivelmente associadas às complicações cirúrgicas. **Resultados:** A presença de fístulas liquóricas intraoperatórias ($p=0,001$), bem como de perdas campimétricas ($p=0,02$) e piora da acuidade visual ($p=0,006$) foram mais comuns no grupo submetido às reoperações. Por outro lado, não houve diferença significativa entre os dois grupos na ocorrência de fístulas liquóricas pós-

operatórias ($p=0,654$), complicações sistêmicas ($p=0,249$), lesões vasculares ($p=0,384$), meningite ($p=0,275$), complicações otorrinolaringológicas ($p=0,894$), DI ($p=1,0$), disfunção hipofisária anterior ($p=0,847$), alterações da motilidade ocular ($p=0,629$) e mortalidade ($p=1,0$). A identificação da hipófise intraoperatória esteve associada à menor ocorrência de disfunções hipofisárias anterior, complicações sistêmicas, fístulas liquóricas intraoperatórias, DI permanente, déficits campimétricos novos e deterioração da acuidade visual. A identificação hipofisária pré-operatória não teve a mesma relevância e foi associada a menor risco apenas de fístulas liquóricas pós-operatórias. A invasão do seio cavernoso foi fator de risco para oftalmoplegias. A expansão suprasselar aumentou os riscos de fístulas liquóricas intraoperatórias, porém sem relação estatisticamente significativa com déficits hormonais novos ou piora visual. As fístulas liquóricas intraoperatórias foram associadas não apenas àquelas pós-operatória, mas também a maiores taxas de hipopituitarismo anterior, DI permanente e piora visual, sejam elas mudanças da acuidade, motilidade ocular ou campimétricas.

Conclusões: Fístulas liquóricas intraoperatórias, piora da acuidade visual e déficits campimétricos novos foram mais frequentes nos pacientes reoperados. Invasão do seio cavernoso, expansão suprasselar, identificação hipofisária e fístula liquórica intraoperatórias foram aspectos importantes para a ocorrência de complicações.

Palavras-chave: Neoplasias hipofisárias, complicações pós-operatórias, endoscopia, hipofisectomia, hipófise, reoperação.

ABSTRACT

Background: The treatment of choice in cases of residual or recurrent pituitary adenomas remains undefined. Higher rates of complications and lower rates of success in reoperations due to loss of anatomical landmarks, fibrosis between dissection planes and the effects of previous treatments are still under discussion in the medical literature.

Objectives: The primary objective was to compare the complication rates of primary transsphenoidal endoscopic hypophysectomies with those of reoperations. The secondary objective was to identify risk factors associated with higher rates of complications.

Methods: The data of 171 patients submitted to endoscopic endonasal transsphenoidal hypophysectomies between 2005 and 2015 were retrospectively reviewed. Out of 183 surgeries, 144 were primary surgeries and 39 were reoperations. Clinical data, visual field tests, imaging and laboratory tests (hormonal profile, anatomopathological and immunohistochemical analyzes) were obtained retrospectively after signing the written informed consent. The surgical complications evaluated were: intraoperative and postoperative cerebrospinal fluid fistulas; meningitis; permanent diabetes insipidus (DI), new deficiencies of the anterior pituitary; deterioration of visual acuity; ophthalmoplegias; campimetric defects; otorhinolaryngological and systemic complications; vascular lesions and death. Sex, age, systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking, cardiopathy, use of lumbar drainage and its time of use, invasion of the sphenoid and cavernous sinuses, presence and degree of suprasellar expansion, preoperative pituitary identification, CSF leaks and intraoperative pituitary identification were the variables possibly associated with surgical complications.

Results: Intraoperative CSF leaks ($p = 0.001$), visual fields changes ($p = 0.02$) and worsening of visual acuity ($p = 0.006$) were more common in the group submitted to reoperations. On the other hand, there were no statistically significant differences between the 2 groups in the occurrence of postoperative CSF leaks ($p = 0.654$), systemic

complications ($p= 0.249$), vascular lesions ($p = 0,384$), meningitis ($p =0.275$), rhinologic complications ($p= 0.894$), DI ($p=1,0$), anterior pituitary dysfunction ($p=0,847$), changes in ocular motility ($p = 0.629$) and mortality ($p = 1.0$). Intraoperative CSF leak was associated with several complications, such as postoperative fistulas, campimetric losses, deterioration of visual acuity, changes in ocular motility and pituitary dysfunction. The intraoperative pituitary identification was associated with lower incidence of anterior pituitary dysfunction, systemic complications, intraoperative CSF fistulas, permanent DI, new visual field deficits and deteriorating visual acuity. Preoperative pituitary identification did not have the same relevance but was related to reduced risk of postoperative CSF fistulas. Invasion of the cavernous sinus was a risk factor for ophthalmoplegia. The suprasellar expansion was associated to increased the risk of intraoperative CSF fistulas, but showed no statistically significant relationships with new hormonal deficits and visual deterioration. The intraoperative CSF fistulas were associated not only with the postoperative ones, but also with higher rates of hypopituitarism, permanent DI and visual deterioration, involving acuity, ocular motility or campimetric changes. **Conclusions:** Intraoperative CSF leaks, worsening of visual acuity and new campimetric deficits were more frequent in reoperated patients. Invasion of the cavernous sinus, suprasellar expansion, intraoperative pituitary identification and CSF leaks were important aspects for the occurrence of complications.

Keywords: Pituitary neoplasms, postoperative complications, endoscopy, hypophysectomy, pituitary gland, reoperation

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Taxas de complicações.....	16
2.2 Fatores de risco para complicações.....	26
3. OBJETIVOS.....	30
3.1 Objetivo primário.....	30
3.2 Objetivo secundário.....	30
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
4.1 Casuística.....	31
4.2 Técnica Cirúrgica.....	32
4.3 Seguintos dos pacientes.....	34
4.4 Coleta de dados.....	34
4.5 Critérios de inclusão.....	38
4.6 Critérios de exclusão.....	38
4.7 Análise de dados.....	38
4.8 Limitações.....	39
5. RESULTADOS.....	40
5.1 Homogeneidade entre os grupos.....	40
5.2 Complicações.....	42
5.3 Fatores relacionados a complicações.....	45
6. DISCUSSÃO.....	60
7. CONCLUSÕES.....	69
8. PERSPECTIVAS.....	70
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
ANEXOS.....	78

1. INTRODUÇÃO

Os tumores hipofisários representam aproximadamente 10% a 15% das neoplasias intracranianas(1-4), são mais comuns entre a 3ª e 6ª décadas de vida e afetam os dois sexos igualmente, apesar dos sintomáticos predominarem nas mulheres(5).

A maioria dos tumores hipofisários são adenomas que se originam da adenohipófise e tem um padrão de crescimento indolente(1). Os adenomas podem ser classificados de acordo com sua atividade hormonal(3). Assim sendo, podem ser subdivididos em tumores clinicamente funcionantes, isto é, endocrinologicamente ativos em decorrência de sua secreção hormonal autônoma ou do mecanismo de feed back atenuado, ou, menos comumente, em lesões não-funcionantes cujos sintomas estão relacionados ao efeito de massa(1). Os primeiros podem ser divididos de acordo com o hormônio secretado entre tumores secretores de prolactina, gonadotrofinas, ACTH, GH e TSH(5).

Segundo seu tamanho, os adenomas podem ser classificados em microadenomas, menores que 1 cm, e macroadenomas, maiores que 1 cm(5). Além disso, podem ser classificados como grandes, quando possuem diâmetro máximo entre 3 e 4 cm, e gigantes, caso esse diâmetro seja superior a 4 cm(6). Contudo, essa classificação é falha ao não contemplar a grande variabilidade dos padrões de crescimento tumoral(5). Para tanto, tem-se as classificações de Hardy modificada por Wilson e de Knosp(5, 7-10). A primeira busca descrever melhor os padrões de crescimento craniocaudal e lateral, já a segunda trata especificamente da extensão tumoral para o interior dos seios cavernosos(5, 7). A classificação anatomopatológica atual, estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2017, baseia-se principalmente em critérios imunohistoquímicos utilizando tanto o padrão hormonal quanto fatores transcricionais para classificar os tumores conforme sua linhagem celular de origem(11-13).

As opções terapêuticas para os adenomas hipofisários incluem ressecção cirúrgica, farmacoterapia e radioterapia (convencional ou estereotáxica)(5). Os objetivos desses tratamentos incluem: reversão da endocrinopatia com restauração da função hipofisária; eliminação do efeito de massa e restauração da função neurológica normal; eliminação ou redução da possibilidade de recorrência e obtenção de um diagnóstico histológico definitivo(5).

A cirurgia é o tratamento de escolha dos adenomas não-funcionantes, doença de Cushing, acromegalia e hipertireoidismo secundário (5).

Os acessos cirúrgicos à região selar podem ser divididos em transesfenoidais e transcranianos (craniotomias) (5). Entre os benefícios da via transesfenoidal estão a segurança e as baixas taxas de complicações, com taxas de morbimortalidade mais baixas do que aquelas dos acessos transcranianos convencionais(5). O acesso transesfenoidal à região selar pode ser feito utilizando-se as técnicas microscópica e endoscópica, bem como as vias sublabial, transseptal e endonasal(14).

Múltiplas grandes séries reportaram ressecção tumoral completa em aproximadamente 80% a 88% dos casos, remissão hormonal em 80% a 85% e melhora visual combinada a baixas taxas de complicações(1, 15). Contudo, as taxas de recorrência após remissão inicial permanecem altas, oscilando de 5% a 35%(1, 3, 15-21). Além disso, novo crescimento tumoral após ressecção incompleta ocorre em 40% a 75% dos casos, dos quais 6% a 37,5% são sintomáticos(17, 21).

O manejo dos tumores residuais e/ou recorrentes não está bem estabelecido na literatura(1). As reoperações apresentam desafios técnicos relacionados à fibrose entre os planos naturais de dissecação, às distorções anatômicas de uma dissecação prévia e à maior dificuldade de visualização, bem como aos efeitos dos tratamentos farmacológicos ou radioterápicos pré-operatórios, os quais podem tornar os tumores mais fibrosos e aderidos(1, 3, 21, 22). Portanto, elas são geralmente mais

difíceis e podem apresentar riscos adicionais secundários a alterações prévias como cicatrizes septais ou intrasselares e mucocelos, por exemplo (1). As taxas de ressecção tumoral completa e cura das reoperações tumorais por via transesfenoidal são consideradas, por alguns, significativamente mais baixas do que em cirurgias primárias com aumentos leves a importantes da morbidade (1, 18, 21). As reoperações seriam mais radicais e menos seletivas na preservação do tecido hipofisário normal, resultando em hipopituitarismo, parcial ou completo, em 41% a 50% dos casos(7, 23). Reoperações também foram associadas a maiores incidências de diabetes insípido, fístula líquórica, meningite e internações mais prolongadas(24). Por causa do baixo índice de sucesso e da alta morbidade, alguns autores contraindicam as reabordagens cirúrgicas nesses pacientes e recomendam tratamento radioterápico(1).

Entretanto, algumas séries têm apresentado resultados discordantes e mostrado taxas comparáveis de ressecção tumoral completa, controle bioquímico e complicações entre as hipofisectomias endoscópicas transesfenoidais primárias e as reoperações(17, 25). Por fim, há aqueles que afirmam não haver maiores índices de complicações nos pacientes reoperados quando comparados àqueles submetidos a cirurgias primárias quando são operados por cirurgiões experientes(18, 23). Assim, a similaridade entre as taxas de complicações das hipofisectomias transesfenoidais endoscópicas primárias e das reoperações permanece ainda em debate. Portanto, as reabordagens endoscópicas transesfenoidais dos tumores hipofisários ainda representam uma opção valiosa de tratamento, particularmente nos pacientes sintomáticos(17).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Taxas de complicações

Em 1909, Kanavel sugeriu a realização de hipofisectomias através de uma abordagem transnasal com incisão subnasal(26). Neste mesmo ano, Hirsch introduziu a técnica endonasal, que foi utilizada por mais de cinco décadas com excelentes resultados(27). Em 1910, Halstead sugeriu a realização das hipofisectomias por via transnasal e sublabial, uma modificação da técnica de Hirsch(28). Tal técnica foi adotada por Cushing, mas ela foi totalmente abandonada após ser atingida uma taxa de mortalidade de 5,2% entre os primeiros 200 pacientes operados por ele(29). A iluminação precária e o risco de meningite limitava o uso da via transesfenoidal. A disponibilidade dos corticosteróides e antibióticos pavimentaram o caminho para a reintrodução da via transesfenoidal por Dott e Bailey, bem como por Guiot e Thibant(30, 31). Entretanto, somente após Jules Hardy começar a utilizar a técnica microscópica na década de 1960, com melhora na qualidade da iluminação e da magnificação, a via transesfenoidal passou a ser amplamente aceita(14, 32, 33). Durante três décadas, a via transesfenoidal foi considerada efetiva e segura, com taxas de mortalidade de até 1%(32).

Em 1997, Ciric e colaboradores conduziram uma grande pesquisa nacional nos Estados Unidos para estudar as taxas de complicações nos pacientes operados por via sublabial. A abordagem transesfenoidal se mostrou segura com mortalidade de 0,9%, lesões do sistema nervoso central em 1,3%, lesões carotídeas em 1,1%, perda visual em 1,8%, fístula líquórica em 3,9%, meningite em 1,5% e perfuração do septo nasal em 6,7% dos casos. Ciric e colaboradores mostraram também a importância da curva de aprendizagem na redução das complicações, havendo reduções importantes da morbimortalidade com o aumento do número de casos já operados por determinado cirurgião(32).

Mas, o final dos anos 1990 também foi marcado pela introdução do endoscópio como novo equipamento de iluminação e magnificação do campo operatório(14). Teoricamente, a endoscopia por propiciar melhor iluminação, magnificação e ângulos de visão, poderia levar a um aumento na extensão da ressecção tumoral e, em consequência, nas taxas de cura e remissão hormonal(34). Contudo, na prática não houve essa comprovação(14, 34, 35). Assim, o grau de ressecção tumoral e os níveis hormonais não diferem significativamente quando são utilizadas a endoscopia ou a microscopia(35-37). Em 2002, Cappabianca e colaboradores já haviam demonstrado a segurança da abordagem endoscópica endonasal em uma série inicial com 146 pacientes operados pelo grupo a partir de 1997(38). Apesar de envolver os primeiros casos operados pelo grupo, portanto, o início da curva de aprendizagem, a comparação com estudo publicado em 1997 por Ciric e colaboradores evidenciou a equivalência entre as técnicas microscópica e endoscópica no que se referem às taxas de complicações(38). Entretanto, estudos posteriores mostraram taxas de complicações, tais como DI, alterações rinológicas, fístula liquórica com necessidade de uso de drenos lombares, bem como tempos de permanência em salas cirúrgicas e hospitais e desconforto pós-operatório, significativamente menores com a abordagem endoscópica(34, 35, 37). Por outro lado, metanálise realizada em 2012 por Ciric e colaboradores mostrou maior incidência de lesões vasculares com o uso da técnica endoscópica (1,58%) do que da microscópica (0,50%), $p < 0.001$ (36).

O acesso transseptal produz maior manipulação das estruturas nasais e, portanto, maior índice de complicações nasosinusais como perfuração septal, formação de crostas, aderências e sinusites pós-operatórias(14). Portanto, a abordagem ao seio esfenóide passando diretamente pela cavidade nasal parece mais lógica e reduz o tempo cirúrgico(14).

As cirurgias transesfenoidais estão entre os procedimentos neurocirúrgicos mais seguros com taxas de mortalidade e morbidade de

0,5% a 1% e 2,2%, respectivamente(3, 5, 39). As taxas de complicações apresentam grande variedade em decorrência da grande diversidade dos critérios adotados nos diferentes estudos(3). Muitas séries abrangem pacientes operados tanto por técnica microscópica quanto endoscópica, bem como por vias endonasal e transseptal. Nas séries envolvendo apenas pacientes abordados por via endoscópica endonasal a taxa geral de complicações oscila de 3,4% a 36,1%(3, 34, 40-42). Essas complicações incluem: nasofaciais, tais como epistaxe (0,6% a 7,1%), sinusite (0,4% a 7,1%), obstrução nasal (1,3%), e sinéquias nasais (2,3% a 21,4%); fístula liquórica (0,6% a 17,8%); meningite (0,6% a 8,6%); diabetes insípido (DI) transitório (4,6% a 53,6%) ou permanente (0,69% a 6,2%); hipopituitarismo (1,29% a 35,7%); vasculares (0,16% a 10%) como lesão carotídea (0,3% a 3,8%), hematoma intrasselar (0,3% a 10%) e hemorragias subaracnóideas (0,09% a 7,1%); e visuais (0,43% a 2,9%), dentre elas, redução da acuidade visual (0,43% a 0,72%), alterações campimétricas e oftalmoplegias (0,28% a 2,8%)(6, 35-37, 40-44).

As taxas de mortalidade cirúrgica após hipofisectomias primárias oscilam em diversas séries entre 0,44% e 1,4%(3, 4, 36, 40, 43, 45). Taxa de mortalidade de 0,24% foi reportada por metanálise envolvendo 821 pacientes abordados por técnica endoscópica. Contudo, taxa de mortalidade de 7,1% já foi descrita em cirurgias primárias envolvendo apenas tumores grandes e gigantes(6). Já a mortalidade nos casos de reabordagens cirúrgicas por via endoscópica transesfenoidal oscila entre 0,49% e 1,02% (4, 46).

As taxas de complicações após revisões cirúrgicas endoscópicas transesfenoidais oscilam entre 9,4% e 31,3%(1, 4, 17, 41). Uma metanálise envolvendo 586 pacientes evidenciou taxa geral de complicações de 20,6%(46). Estes índices são, habitualmente, mais altos do que aquelas das hipofisectomias primárias, porém sem diferença estatística significativa. Tal fato foi confirmado em estudo envolvendo 5277 cirurgias primárias e 192 reoperações que encontrou complicações,

respectivamente, em 443(8,39%) e 22(11,46%) dos casos, sem diferença estatística significativa entre os grupos (OR 1.41; IC 95% 0.85 a 2.32)(4, 46). Mas, comparar séries com pacientes submetidos às hipofisectomias primárias e revisões endoscópicas transesfenoidais é difícil devido à heterogeneidade entre os estudos, incluindo diferenças nas definições dos resultados, nos critérios de seleção dos pacientes e tratamento e, por fim, no número de pacientes analisados(22).

O DI, por exemplo, decorre de lesão hipotalâmica, da neurohipófise ou da haste hipofisária. Embora DI transitório possa ocorrer em mais um terço dos casos, disfunções permanentes da neurohipófise tem taxas de incidência bastante variáveis(5, 6). As taxas de ocorrência do DI permanente após hipofisectomias primárias podem oscilar de 1,5% a 20,6%(5, 6, 43, 47-51) e ocorrem, especialmente, nos casos de tumores gigantes com grande extensão superior(43, 48). Krings e colaboradores encontraram taxas de ocorrência de DI transitório de 9,1% e de DI permanente em 2,31% dos pacientes reoperados(4). Do e colaboradores alcançaram taxa de DI de 9,8%, sendo permanentes em 4,9% dos pacientes e transitórios em outros 4,9% dos 61 pacientes submetidos às reoperações(21). Já Przybylowski e colaboradores mostraram ausência de diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de DI transitório ou permanente em pacientes submetidos às hipofisectomias primárias e secundárias. O artigo descreveu taxas de DI transitório e permanente em pacientes submetidos às hipofisectomias primárias e revisões de 15% versus 12% ($p=0.77$) e 2% versus 2%, respectivamente(22).

As complicações visuais podem ocorrer tanto por lesões do quiasma ou nervos ópticos, por trauma direto ou isquemias e hemorragias, com consequentes alterações campimétricas e da acuidade. Lesões de nervos envolvidos na movimentação ocular ocorrem mais comumente durante ressecções de fragmentos tumorais intracavernosos (5). As taxas de ocorrência de oftalmoplegias secundárias a lesões desses nervos cranianos, com diplopias transitórias ou não, são de 1,4%

a 4%(6, 32, 43, 44). Já aquelas referentes à piora visual, oscilam entre 0,2% e 4,4%(3, 6, 32, 43, 47, 48, 50, 52). Estudo envolvendo 5277 cirurgias primárias e 192 revisões reportou taxas similares de complicações oftalmológicas entre os dois grupos, incluindo entre elas diplopia, estrabismo, lesões ópticas e déficits visuais ou amaurose(4). Przybylowski e colaboradores não reportaram diferença estatística nas taxas de melhora visual entre esses dois grupos(22). Entre 21 pacientes submetidos à cirurgia primária e os 28 submetidos a revisões, 18 (86%) apresentaram melhora e um (5%) piorou no primeiro grupo e 20 (71%) melhoraram e um (4%) piorou no segundo grupo ($p=0.40$)(22). Almeida e colaboradores encontraram taxas de paralisias de nervos cranianos semelhantes entre os grupos submetidos à cirurgia primária (0,32%) e reoperações (1,24%). Cavallo e colaboradores não reportaram nenhum caso de piora dos déficits visuais e apenas dois casos de paralisia transitória do nervo abducente em série envolvendo 59 revisões endoscópicas. Já Do e colaboradores relataram piora visual em dois pacientes (3,3%) entre 61 submetidos às reoperações endoscópicas (21). Porém todos esses casos ocorreram entre os 49 pacientes com déficits visuais prévios, atingindo 5% desse grupo(21). Estudo envolvendo 81 pacientes com tumores não-funcionantes submetidos às reoperações mostrou manutenção ou melhora da função visual em 95% dos pacientes, sendo que todos os quatro (5%) pacientes que apresentaram piora já tinham déficits prévios(20).

Embora raras, as complicações vasculares podem provocar hemorragias intracranianas, hematomas intrasselares e acidentes vasculares encefálicos (AVE) tromboembólicos e são relevantes porque representam parcela importante da mortalidade(5). A carótida intracavernosa representa o ponto de maior fragilidade para essas lesões, seguida por outros componentes do polígono de Willis(5). Lesões carotídeas ocorrem em 0,16% a 3,8% dos casos(32, 40, 43, 44). Já hematomas intrasselares e hemorragias subaracnóideas (HSA) ocorrem em 0,3% a 10% e 0,3% a 7,1% dos casos, respectivamente(3, 6, 42, 43,

47, 52). Krings e colaboradores obtiveram taxas similares de complicações hemorrágicas, incluindo lesões carotídeas ou necessidade de transfusão sanguínea, em cirurgias primárias e nas reoperações(4). Fato corroborado por coorte pareada que também não encontrou diferença estatisticamente significativa nas taxas de lesões vasculares entre os pacientes submetidos a abordagens primárias (2%) ou revisões (0%)(22).

Fístulas liquóricas e meningite são complicações potencialmente graves e comuns após hipofisectomias transesfenoidais(5). As primeiras são resultantes de lesões do diafragma selar durante as ressecções tumorais por trauma direto ou por tração do mesmo. Além disso, podem ser resultantes de invasão e destruição pelo tumor propriamente dito(5). Em algumas séries, as fístulas liquóricas pós-operatórias são as complicações mais frequentes, variando de 1% a 5,9%(3, 24, 32, 40, 43, 44, 47-49, 51, 53). Contudo, taxas superiores a 10% são reportadas, especialmente nos casos de acessos estendidos e tumores grandes ou gigantes, nos quais podem atingir 27%(1, 6, 44, 51). Fístulas liquóricas intraoperatórias são consideradas fatores de risco para ocorrência de fístulas pós-operatórias e são bem mais frequentes com taxas 19% a 41%(1, 43, 47). Reabordagem cirúrgica é considerada um fator de risco para ocorrência de fístulas liquóricas(3, 24, 43). Halvorsen e colaboradores, em série mista envolvendo hipofisectomias transesfenoidais, sendo 238 endoscópicas e 268 microscópicas, mostraram que fístulas liquóricas ocorreram mais frequentemente após revisões cirúrgicas do que após cirurgias primárias ($p=0.04$) e quando cirurgias foram realizadas por cirurgiões com baixo volume cirúrgico ($p=0.02$)(3). Já em série envolvendo 300 hipofisectomias endoscópicas endonasais, das quais 14% eram reoperações, cirurgia prévia não foi apontada como fator de risco tanto para fístulas liquóricas intraoperatórias ($p=0.39$) quanto para aquelas pós-operatórias ($p=0.49$)(43). Nos casos submetidos a revisões cirúrgicas, foram reportadas na literatura fístulas liquóricas intraoperatórias e pós-operatórias em 30% a 44,2% e 2,5% a

7,6%, respectivamente(2, 16, 21, 22, 54). Achados esses corroborados por metanálise envolvendo 586 revisões cirúrgicas, que apontou fístula liquórica pós-operatória em 3% dos casos(46). Contudo, Krings e colaboradores encontraram taxa bastante superior, alcançando 17,1% dos 192 pacientes incluídos no estudo(4). Análises estatísticas não revelaram diferenças significativas nas taxas de fístulas liquóricas intraoperatórias e pós-operatórias entre os pacientes submetidos à cirurgia primária e reoperações(17, 22). Przybylowski e colaboradores encontraram fístula liquórica intraoperatória e pós-operatória em 35% versus 40% ($p=0.68$) e 6% versus 2% ($p=0,35$) dos pacientes nos dois grupos, respectivamente(22). Entretanto, estudo com 492 hipofisectomias endoscópicas apontou reoperação como um fator associado à maior ocorrência de fístulas intraoperatórias em análise univariada (revisões 30% versus primárias 16,4%, $p=0.033$)(54).

A ocorrência de meningite está fortemente associada à presença de fístulas liquóricas tanto intraoperatórias ($p=0.001$) quanto pós-operatórias ($p<0.0001$) e ao tempo cirúrgico superior a 60 minutos ($p=0.023$)(43). Portanto, suas taxas de incidência também são próximas, acometendo 0,4% a 7,1% dos pacientes(3, 6, 32, 40-43, 47-50). Por outro lado, cirurgia prévia não foi fator de risco para ocorrência meningite ($p=0.39$)(43). Diversos estudos com pacientes submetidos a revisões cirúrgicas endoscópicas apontaram taxas de incidência de meningite semelhantes àquelas das cirurgias primárias, entre 1,02% a 8,6%(2, 4, 21, 46). Halvorsen e colaboradores encontraram uma diferença, estatisticamente não significativa na ocorrência de meningite ($p=0.08$), entre os pacientes submetidos a cirurgias primárias e revisões(3). A metanálise realizada por Almeida e colaboradores também obteve taxas similares de meningite entre os pacientes submetidos às cirurgias primárias (1,03%) e revisões (3,16%)(55). Fato corroborado por Przybylowski e colaboradores que relataram meningite em 2% dos pacientes em ambos os grupos(22).

O hipopituitarismo iatrogênico ocorre em aproximadamente 3% dos microadenomas operados(5). Já entre os macroadenomas, função hipofisária é preservada em mais de 95% dos pacientes com função normal no pré-operatório(5). Contudo, em séries envolvendo apenas hipofisectomias endoscópicas, primárias ou revisões, as taxas de hipopituitarismos pós-operatórios novos são bastante variáveis, oscilando entre 1,29% e 35,7%(6, 16, 17, 32, 34, 37, 40-43, 45, 47-49, 51). Gondim e colaboradores relataram deficiência nova em um eixo em 8,6% dos casos, em mais de um eixo em 1,7% e ausência de melhora dos déficits hormonais prévios em todos os pacientes(42). Contudo, outros trabalhos mostram recuperações parciais ou completas da função hipofisária ocorrem em 16% a 35% dos casos (5, 43). Há relatos de recuperação de déficits endocrinológicos prévios em 35% dos casos submetidos às reoperações com técnica microscópica e 33% daqueles submetidos às reabordagens endoscópicas(2, 20). Como regra geral, déficits hormonais pós-operatórios tendem a serem mais comuns e importantes em pacientes submetidos à reoperações ou acessos transcranianos(5), mas o tamanho tumoral é o preditor mais forte de insuficiências hormonais novas (43). Fato corroborado pelas maiores taxas de hipopituitarismo, habitualmente superiores a 11,8%, terem sido relatadas em estudos envolvendo tumores grandes e gigantes(6, 48). Entretanto, estudos contendo apenas pacientes submetidos a revisões endoscópicas mostraram taxas similares de hipopituitarismo pós-operatório, oscilando entre 1,9% e 37%(2, 16, 17, 21, 23, 56). Em série com 61 pacientes submetidos às reabordagens cirúrgicas endoscópicas, Do e colaboradores relataram taxas de insuficiência adrenal, hipotireoidismo e hipogonadismo em 6,5%, 8,1% e 6,5%, respectivamente(21). Já Valderrábano e colaboradores obtiveram taxas maiores, havendo deficiência de GH, hipotireoidismo e hipogonadismo em 21%, 21% e 16% dos 26 pacientes reoperados devido a Doença de Cushing, respectivamente(16). Almeida e colaboradores encontraram taxas bastante similares de hipopituitarismo nos pacientes submetidos a

abordagens endoscópicas primárias (7,28%) e reoperações (7,47%)(55). Coorte pareada envolvendo 46 pacientes submetidos às hipofisectomias endoscópicas primárias e 50 reoperações encontrou uma menor incidência de novos déficits endocrinológicos nos pacientes submetidos às reoperações (22). Deficiências hormonais novas foram encontradas em 16 (35%) dos pacientes submetidos a cirurgias primárias e em 10 (20%) dos pacientes submetidos às reoperações ($p=0.11$). Hipocortisolismo e hipotireoidismo permanentes ocorreram em nove (20%) e nove (20%) dos pacientes do primeiro grupo e em cinco (10%) e seis (12%) dos pacientes do segundo grupo(22).

As complicações rinológicas, como sinusites, epistaxes, sinéquias e obstruções nasais, dentre outras, podem resultar em deformidades nasais com comprometimento cosméticos e funcionais(5). Complicações vasculares nasais, com epistaxes advindas de sangramentos do ramo nasal posterior da artéria esfenopalatina, são descritas em 0,6% a 7,1% dos casos tratados(6, 32, 37, 40-43, 51). Além delas, complicações infecciosas como sinusites e/ou mucocelos, frequentemente associadas à necrose do enxerto de gordura e dos fragmentos ósseos remanescentes bem como a traumas mecânicos e térmicos da mucosa nasal, tem taxas de incidência de 0,4% a 7,1%(6, 37, 40, 42, 43, 50, 57). Taxas maiores oscilando entre 8,5% e 12% foram reportadas em séries utilizando microscópio(32, 37, 58). Crostas, sinéquias e, conseqüentes, obstruções nasais ocorrem com frequência de 1,3% a 24%, 21,4% a 48% e 24%, respectivamente(6, 43, 58). Por fim, hiposmia/anosmia tem taxas de incidência extremamente variáveis, 0,6% a 20%(40, 41, 43, 58). Nas séries envolvendo pacientes submetidos às reoperações endoscópicas essas taxas são similares, Neste contexto, metanálise com 586 pacientes apontou sinusite em 10 (1,7%) deles(46). A incidência de epistaxes em pacientes reabordados por técnica endoscópica é de aproximadamente 1,89%(23). Estudo envolvendo apenas pacientes com doença de Cushing apontou diferença não estatisticamente significativa na ocorrência de epistaxes, acometendo um

(3,4%) dos 29 pacientes submetidos às reoperações. De maneira semelhante, Przybylowski e colaboradores mostraram que as incidências de epistaxes e sinusites não diferem significativamente nos grupos submetidos às hipofisectomias endoscópicas primárias e revisões. As epistaxes ocorreram em 7% dos pacientes abordados primariamente, mas não houve relato dessa ocorrência nos reoperados ($p=0.11$)(22). Já as sinusites acometeram 4% dos pacientes do primeiro grupo e 6% dos pacientes do segundo ($p=1.0$)(22). Uma metanálise envolvendo apenas pacientes acromegálicos também mostrou taxas similares de complicações rinológicas entre os dois grupos, sendo 1,25% naqueles abordados primariamente e 1,24% nos reoperados(55).

Finalmente, como qualquer outro procedimento cirúrgico, a hipofisectomias endonasais endoscópicas também estão associadas a uma série de complicações sistêmicas. A taxa geral de complicações sistêmicas em estudos apenas com pacientes submetidos a abordagens endoscópicas varia de 3,0% a 3,2% nas séries mistas e atinge 4,9% naquelas exclusivamente com reoperações(21, 51, 53). Pneumonia e outras doenças respiratórias e complicações cardíacas ocorrem respectivamente em 1,4% e 0,9% dos casos(53). Já o risco de complicações tromboembólicas é considerado baixo, com taxas de incidência de 0,4% a 2,5%(3, 50, 53) apesar de taxas maiores entre 5,5% e 5,9% ocorrerem em pacientes portadores de doença de Cushing(50). Krings e colaboradores não mostraram diferença estatisticamente significativa nas taxas de ocorrência de complicações tromboembólicas e uso de ventilação mecânica entre pacientes submetidos a cirurgias primárias e revisões(4). Similarmente, coorte pareada com 46 pacientes submetidos às hipofisectomias primárias e 50 pacientes reoperados mostrou diferença não estatisticamente significante entre os dois grupos no que se refere às complicações sistêmicas(22). Essa taxa é de 2% no primeiro grupo e 8% no último ($p=0.36$)(2, 22).

A tabela 1 apresenta um resumo das taxas de complicações cirúrgicas após hipofisectomias endoscópicas primárias e reoperações já publicadas na literatura.

Tabela 1 - Análise comparativa das taxas de complicações cirúrgicas entre os dois grupos

Variáveis	1ª Cirurgia	Reoperação
Fístula líquórica intraoperatória	19% - 41%	30% - 44,2%
Fístula líquórica pós-operatória	1% - 27%	2,5% - 7,6%
Meningite	1,02% - 8,6%	2% - 3,16%
Sistêmicas	2%	4,9% - 8%
Deterioração visual	0,2% - 5%	3,3% - 5%
Motilidade ocular	0,32% - 4%	1,24%
Complicações otorrinolaringológicas	Gerais	1,25%
	Sinusites	0,4% - 7,1%
	Epistaxes	0,6% - 7,1%
Lesão Arterial	2% - 2,08%	0% - 5,21%
Diabetes insipidus	1,5% - 20,6%	2% - 4,9%
Hipopituitarismo	7,28% - 35%	1,9% - 37%
Óbito	0,24% - 7,1%	0,49% - 1,02%

2.2 Fatores de risco para complicações

Diversos estudos apontaram a idade como um fator de risco para a ocorrência de complicações após hipofisectomias endoscópicas (4). Krings e colaboradores relataram taxa de complicações maior nos pacientes maiores de 65 anos (11,86%; OR 1.85: IC 95% 1,39-2,46) do que em adultos jovens (6,79%)(4). Halvorsen e colaboradores apontaram

idade avançada como único preditor negativo de sobrevida (OR 1.11 IC 95% 1.07-1.15), diferentemente do que acontece com o fato da cirurgia ter sido primária ou reoperação ($p=0.709$)(3). Análise multivariada mostrou risco maior de complicações com aumento da idade e cirurgias devido à recorrência tumoral ou realizadas por cirurgiões com baixo volume cirúrgico(3). Fatemi e colaboradores avaliaram 433 pacientes operados por via transesfenoidal e endonasal com uso da técnica microscópica assistida por endoscopia(59). Análise univariada apontou idade avançada, maior tamanho tumoral e tumores não-funcionantes como preditores de hipopituitarismo, mas análise multivariada apontou o tamanho tumoral como o único preditor independente de hipopituitarismo novo ($p=0.002$)(59). Portanto, sexo, comorbidades (hipertensão, diabetes mellitus e tabagismo), invasão do seio cavernoso e múltiplas operações não foram fatores preditivos de hipopituitarismo novo(59). Entretanto, um estudo envolvendo 160 pacientes, sendo 99 homens e 61 mulheres, havia apontado ocorrências significativamente mais frequentes de insuficiências adrenocorticais e tireoidianas em homens do que em mulheres ($p<0.01$ e $p<0,05$, respectivamente). Porém, a mortalidade foi significativamente maior em mulheres do que em homens ($p=0.009$)(60).

Entretanto, estudo envolvendo 158 pacientes idosos e 155 jovens (40-55 anos) abordados por via transesfenoidal endonasal endoscópica não apontaram a idade como um fator preditivo de complicações cirúrgicas como diabetes insípido ($p=0.23$), fístula líquórica ($p=0.973$), hipopituitarismo novo ($p=0.732$), meningite ($p=1.0$) e hematoma intracraniano ($p=1.0$)(47). Em contrapartida, a taxa de recorrência entre jovens (15,5%) foi significativamente superior que aquela entre idosos (6,9%) ($p=0.017$)(47).

Estudos prévios mostraram que volumes tumorais maiores, superiores a 10cm^3 , aumentaram 6,3 vezes a probabilidade de complicações tais como diabetes insípido, panhipopituitarismo, lesões de artéria oftálmica e fístulas líquóricas(45, 53). Negm e colaboradores reportaram volumes tumorais maiores nos pacientes com fístulas

intraoperatórias do que naqueles que não tiveram essas complicações (10cm^3 versus $2,27\text{cm}^3$, $p=0.008$)(17). Zhou e colaboradores também apontaram a consistência e o tamanho tumoral como fatores de risco para ocorrência de fístulas liquóricas intraoperatórias(54). Análise univariada evidenciou maior ocorrência em tumores fibrosos (27,3% versus 13,5% em tumores amolecidos, $p=0.001$) e em tumores maiores ($22\pm 9,7\text{mm}$ versus $25,4\pm 11,5\text{mm}$, $p=0.007$). Em análise multivariada, a consistência ($p=0.001$) e o tamanho tumoral ($p=0.026$) foram confirmados como fatores de risco independentes para ocorrência de fístulas liquóricas intraoperatórias(54). A extensão supresselar é outro fator de risco importante para a ocorrência de fístulas liquóricas(24, 42, 53). Em série com 301 pacientes submetidos às hipofisectomias endoscópicas primárias ou não, a presença de extensão supresselar/parasselar representou um fator estatisticamente significativo para a ocorrência de fístulas liquóricas ($p=0.021$)(42). A extensão da ressecção não impactou a ocorrência de fístulas pós-operatórias ($p=0.38$), as quais tiveram como fator de risco apenas as fístulas intraoperatórias ($p=0.007$) e o fechamento não hermético do assoalho selar ($p=0,048$)(43). Em relação ao uso dos drenos lombares, não houve diferença estatística na taxa de fístulas liquóricas ($p=0.30$). Na verdade, as fístulas liquóricas foram até mais comuns entre os pacientes que usaram drenos, mas isso provavelmente representa um viés de seleção visto que os drenos lombares são usados nos casos com riscos mais elevados de complicações(61). Já o uso de anticoagulação com monopolar impactou na ocorrência epistaxes pós-operatórias ($p=0.013$) (43).

Boling e colaboradores, em série com 982 pacientes dos quais 128(13%) já haviam sido submetidos à cirurgia na base do crânio, apontaram a extensão intraventricular como um preditor importante de complicações sistêmicas, incluindo trombose venosa profunda, pneumonia e complicações cardíacas ($p=0.001$, OR 8,92 IC95% 2,58-30,85). Além disso, extensão intraventricular também foi associada a complicações intracranianas como infecções, pneumoencéfalo e lesões

das artérias carótidas internas ($p < 0.001$, OR 7,85 IC 2,88-21,43). Radiação prévia também foi associada ao maior risco de pneumoencéfalo ($p = 0.007$) e lesões carotídeas ($p = 0.003$). Por fim, foram apontados diversos fatores para a ocorrência de fístulas pós-operatórias, tais como idade inferior a 40 anos ($p = 0.03$), idade entre 40 e 64 anos ($p = 0.005$), sexo feminino ($p = 0.01$), índice de massa corpórea superior a 30 ($p = 0.017$) e extensão intraventricular ($p < 0.001$).

Existe uma correlação altamente significativa entre a identificação hipofisária intraoperatória e a função hipofisária normal no pós-operatório ($p < 0.005$). Nesse estudo, entre os 57 pacientes nos quais a identificação hipofisária foi possível no intraoperatório, 96,5% mantiveram a função da glândula intacta. Já entre os 13 pacientes nos quais a identificação não foi possível, apenas 53,8% mantiveram intacto o perfil hormonal. Na análise multivariada, não houve correlação significativa entre a função hipofisária pós-operatória e a classificação histopatológica tumoral, a localização glandular na RM pré-operatória e o tamanho tumoral. Entretanto, pacientes com déficits endocrinológicos prévios e com tumores provavelmente maiores foram excluídos da análise(15).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

A presente dissertação teve como objetivo primário comparar as taxas de complicações das hipofisectomias endoscópicas transesfenoidais primárias e das reoperações.

3.2 Objetivo secundário

O objetivo secundário deste trabalho foi identificar fatores de risco associados às complicações das hipofisectomias endoscópicas transesfenoidais tanto nos pacientes de maneira geral quanto nos grupos cirurgia primária e reoperações separadamente.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Casuística

A casuística foi composta por 171 pacientes portadores de adenomas hipofisários que foram submetidos à hipofisectomia transesfenoidal endoscópica no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC – UFMG) entre 2005 e 2015. Destes, oito pacientes foram operados duas vezes, sendo um submetido a duas reoperações, e dois pacientes foram submetidos a três intervenções cirúrgicas, totalizando 183 hipofisectomias transesfenoidais endoscópicas. Considerando os tumores com informações radiológicas disponíveis, 55 (31,1%) eram intrasselares e 122 (68,9%) apresentavam projeção além dos limites selares, sendo que 46 (26,7%) invadiam o seio cavernoso e 111 (63,4%) possuíam extensão suprasselar. Destes, 17(15,3%) projetavam-se para cisterna suprasselar, porém sem tocar o quiasma óptico; 65 (58,6%) comprimiam o quiasma e 29 (26,1%) deslocavam o assoalho do terceiro ventrículo. Já em relação à atividade hormonal, predominavam os tumores funcionantes, perfazendo 94 (51,6%) dos casos, dos quais 42(47,2%) eram produtores de GH e 32(36%) de ACTH. Em relação ao sexo, 78 pacientes (42,6%) eram do sexo masculino e 105 (57,4%) do sexo feminino. A idade média dos pacientes foi 47,3 anos, sendo que 4 pacientes (2,19%) tinham idade igual ou inferior a 18 anos, 159(86,88%) tinham entre 19 e 64 anos, e 20(10,93%) possuíam idade igual ou superior a 65 anos.

No primeiro grupo foram alocados os pacientes submetidos à hipofisectomia transesfenoidal primária para remoção do adenoma hipofisário. O segundo grupo foi constituído por pacientes submetidos previamente a alguma intervenção cirúrgica para remoções de tumores hipofisários nos quais se realizou nova abordagem transesfenoidal endoscópica devido à presença de resquícios ou recidivas tumorais. O primeiro grupo compreendeu 144 pacientes. O segundo grupo, foi composto por 36 pacientes que foram submetidos a 39 reoperações.

Entre os pacientes alocados no grupo das reoperações, nove (23,1%) haviam sido submetidos à craniotomia como abordagem cirúrgica inicial, 28 (71,8%) foram submetidos à hipofisectomia transesfenoidal e dois (5,1%) a ambas.

Todos os pacientes foram operados pelo mesmo neurocirurgião o que reduz possíveis interferências da técnica e treinamento individuais. Além disso, eles foram operados concomitantemente de modo a não haver interferência da curva de aprendizagem do cirurgião favorecendo um ou outro grupo. Entretanto, os acessos foram realizados por diferentes otorrinolaringologistas e, por se tratar de um hospital escola, envolveu, em muitos casos, médicos residentes ainda em treinamento.

4.2 Técnica cirúrgica

As cirurgias foram realizadas de maneira conjunta pelas equipes de Neurocirurgia e Otorrinolaringologia. Em linhas gerais, as cirurgias foram realizadas sob anestesia geral, após antisepsia, colocação campos estéreis e administração de hidrocortisona 100mg intravenosa, independentemente de haver ou não insuficiência suprarrenal e doença de Cushing. Antibiótico profilático, inicialmente sulfametoxazol e trimetoprim e, nos últimos seis anos, ceftriaxona e clindamicina, foi iniciado na indução anestésica e mantido por 24 horas. O primeiro passo da abordagem endonasal consistia na introdução de um endoscópio rígido de 0º, 4 mm de diâmetro e 18 cm de comprimento seguida pelas luxações laterais dos cornetos inferior e médio bilateralmente. Nos casos com maior chance de fístula liquórica intraoperatória, em tumores com grande expansão supraselar, especialmente quando sua altura era superior a 2,5 cm, um retalho nasoseptal pediculado foi confeccionado e rodado em direção à nasofaringe para uso na reconstrução da base do crânio ao final do procedimento. O septo nasal posterior era parcialmente removido e, em seguida, era realizada abertura da parede anterior do seio esfenoidal com

pinça Kerrison e cinzel e remoção das septações do mesmo. A seguir, o assoalho da sela turca era aberto utilizando osteótomo pequeno e pinça Kerrison ou com motor e broca diamantada. Após abertura da dura-máter em U, o tumor era explorado e ressecado utilizando curetas em anel, pinça Takahashi e aspirador. A neoplasia normalmente tinha uma consistência amolecida e friável, ao contrário do tecido glandular normal que, por ser mais firme, não era facilmente removido pela cureta. A ressecção tumoral era iniciada por descompressão interna através de sua porção mais inferior. Em seguida, a remoção era continuada nos sentidos posterior e, subsequentemente, laterais, de inferior para superior. Porções mais centrais e anteriores eram deixadas para o final a fim de evitar a descida prematura do diafragma e o consequente isolamento segmentos tumorais. A dissecação extracapsular da lesão foi possível apenas nos poucos casos em que havia plano de clivagem entre o tumor e a glândula normal. Ao término da ressecção, um endoscópio de 30º era utilizado para detectar e remover porções residuais dos tumores. Abordagens dos seios cavernosos foram realizadas após serem diagnosticadas invasões dos mesmos. Nos casos sem fístula liquórica ou com lesões puntiformes da aracnoide, a cavidade cirúrgica foi preenchida com Surgicel®. Se uma fístula intraoperatória de maior magnitude era observada, o interior selar era preenchido com gordura retirada da coxa e cola biológica a base de trombina (Tissucol®) antes da reconstituição do assoalho selar. Essa era feita com fragmento ósseo ou cartilagem do septo nasal, os quais também eram recobertos com cola biológica. O retalho nasoseptal previamente preparado ou um enxerto de fásia lata eram posicionados sobre o assoalho selar reconstituído. Por fim, as cavidades nasais eram ocluídas com tampões nasais, os quais eram mantidos por dois ou três dias. Nos casos de fístula liquórica significativa, ao final do procedimento, era instalada drenagem lombar externa, a qual era habitualmente mantida por 4-5 dias, mas podia ser mantida por até 10 dias se houvesse persistência da rinoliquorréia. Abordagens cirúrgicas das fístulas foram realizadas apenas nos casos não solucionados com uso de dreno lombar.

4.3 Seguintos dos pacientes

Os pacientes foram seguidos no setor de Neurocirurgia do Ambulatório Bias Fortes que pertence ao complexo hospitalar do HC – UFMG. O acompanhamento pós-operatório habitual consistia em consultas 15 e 45 dias após as cirurgias seguidas por reavaliações a cada seis meses. O perfil hormonal foi verificado 45 dias após a cirurgia e, posteriormente, colhido com intervalos regulares de seis meses. No que se refere à propedêutica imaginológica, uma RM de sela turca era solicitada cerca de três a seis meses após a intervenção cirúrgica e a seguir 1, 2, 4, 7 e 10 anos após a cirurgia.

Pacientes com alterações de acuidade visual e/ou campimétricas foram encaminhados para acompanhamento oftalmológico e realização de campimetrias manuais ou computadorizadas. A maioria dos pacientes foi seguida nos períodos pré e pós-operatórios pela equipe de Neuroendocrinologia do Hospital Borges da Costa também vinculado ao HC-UFMG. Pacientes com residência no interior de Minas Gerais ou outros estados, realizaram acompanhamento endocrinológico nos municípios de origem. Os pacientes também foram acompanhados pelos membros da equipe de otorrinolaringologia que participaram no acesso cirúrgico.

4.4 Coletas de dados

Foi realizado estudo retrospectivo. Os pacientes foram convocados para avaliações finais e convidados a participar da pesquisa durante consultas de acompanhamentos pós-operatórios no ambulatório Bias Fortes do HC-UFMG. Após aceitarem participar do estudo, os pacientes assinaram os termos de consentimentos livres e esclarecidos (em anexo) e foram coletados exames mais recentes. Posteriormente, os dados clínicos dos pacientes foram coletados dos prontuários, bem como os exames de imagem e laboratoriais (perfil hormonal, líquido, análise anatomopatológica e imunohistoquímica) e outros exames importantes, tais como campimetrias visuais, por exemplo.

As complicações cirúrgicas foram coletadas por meio da análise retrospectiva dos prontuários e investigadas nas entrevistas para coleta de exames e assinatura do TCLE. Foram pesquisadas: a presença de fístula líquórica intraoperatória e pós-operatória; a necessidade do uso e o tempo de permanência de dreno lombar externo; ocorrência de meningite; DI permanente, hipopituitarismo anterior; alterações visuais como deteriorações da acuidade visual, oftalmoplegias e defeitos campimétricos; complicações otorrinolaringológicas como perfuração de septo, obstrução nasal, sinéquia, epistaxe e sinusite; lesões vasculares tais como aquelas das artérias carótidas internas e cerebrais anteriores; complicações sistêmicas como trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar (TVP/TEP), infecção urinária, pneumonia, sepse, dentre outras; óbitos relacionados ao procedimento. As taxas dessas complicações foram calculadas para os casos de hipofisectomias transesfenoidais endoscópicas primárias (grupo 1) e para os casos de reoperações (grupo 2).

O tempo total de permanência dos drenos lombares externos foi contabilizado em número de dias considerando tanto aqueles casos em que foi diagnosticada fístula líquórica intraoperatória, com consequente implante de dreno lombar ao final do procedimento cirúrgico, quanto àqueles casos nos quais o diagnóstico de fístula foi feito no pós-operatório, sendo a derivação implantada em um segundo momento.

A ocorrência de meningite foi baseada no quadro clínico apresentado pelo paciente e confirmada por alterações líquóricas compatíveis com esse diagnóstico ou, na ausência de exames confirmatórios, por registro simples em prontuário por parte do médico assistente.

Os diagnósticos de DI e outras deficiências hormonais foram feitos a partir dos registros de reposição hormonal como desmopressina, prednisona, levotiroxina e testosterona; exames laboratoriais indicando baixos níveis hormonais e, eventualmente, baseados em quadros clínicos compatíveis. Optou-se por considerar apenas o hipogonadismo em

homens tendo em vista que o uso frequente de anticoncepcionais orais ou terapia de reposição de hormonal pelas mulheres compromete a avaliação do eixo hipofisário-gonadal feminino. Os pacientes que apresentaram melhora em um dos eixos hormonais e piora em outro foram considerados como inalterados. Aqueles que apresentaram melhora e/ou piora em mais de um eixo hormonal, foram classificados de acordo com evolução preponderante. Ou seja, piora em um eixo e melhora em dois, foi interpretada como melhora da função hipofisária.

Alterações visuais campimétricas foram registradas considerando os resultados de campimetrias manuais ou computadorizadas. Na eventual falta destes considerou-se o exame campimétrico de confrontação. Campos visuais foram classificados em quatro níveis: normal, quadrantopsia, hemianopsia e amaurose. A determinação da acuidade visual foi feita utilizando o teste de Snellen. Paresia ou paralisia do terceiro e sexto nervos cranianos foram avaliadas em exames físicos seriados. Assim como os dados campimétricos, as alterações de acuidade e motricidade ocular foram registradas separadamente para cada um dos olhos. Pacientes que apresentaram piora unilateral ou, até mesmo, aqueles casos em que houve melhora visual unilateral, mas piora contralateral, foram considerados como tendo evolução desfavorável e classificados como portadores de piora visual independentemente da percepção da mesma pelo paciente.

Complicações otorrinolaringológicas como perfuração de septo nasal, obstrução nasal, sinéquia, epistaxe e sinusite foram consideradas relevantes quando motivaram algum tipo de intervenção médica, sejam elas de ordem cirúrgica para reconstituição de septo nasal, tamponamento nasal ou cauterização de vaso sangrante, ou clínica com prescrição de antibioticoterapia para tratamento de sinusites.

Eventuais lesões vasculares relevantes foram extraídas das descrições dos atos cirúrgicos em prontuário feitas pelo cirurgião bem como de dados complementares como boletim anestésico indicando

sangramentos volumosos com repercussões hemodinâmicas e necessidade de transfusões sanguíneas.

Complicações clínicas com repercussões sobre a morbimortalidade dos pacientes, como TVP/TEP, infecção urinária, pneumonia e sepse, dentre outras, foram anotadas baseando-se em exames comprobatórios ou no simples registro em prontuário pelo médico assistente. Os óbitos relacionados aos procedimentos cirúrgicos também foram anotados.

As características intrínsecas dos pacientes possivelmente relacionadas a complicações cirúrgicas foram: idade; sexo; comorbidades como hipertensão arterial, diabetes mellitus, cardiopatia e tabagismo; e intercorrências prévias como fístulas liquóricas intraoperatórias e pós-operatórias, bem como uso de dreno lombar e tempo de uso do mesmo.

As influências de diversas características tumorais também foram avaliadas. Dentre elas, o tipo tumoral segundo o perfil imunohistoquímico, o tamanho tumoral na RM de sela turca pré-operatória, mais especificamente, a presença de tumores apenas intrasselares ou suas extensões tanto craniocaudais quanto laterolaterais. Baseando-se na classificação de Hardy modificada por Wilson, a extensão craniocaudal foi estratificada em diversos níveis, seja pela extensão inferior com destruição do assoalho da sela e invasão do seio esfenoidal, ou pela projeção superior. Nestes casos, foram definidos três graus de crescimento: extensão superior, porém sem tocar o quiasma óptico; compressão quiasmática e deslocamento do assoalho do terceiro ventrículo; correspondendo aos estágios A,B e C da classificação de Hardy, respectivamente(5, 8-10). Já a extensão laterolateral foi avaliada através da presença de invasões dos seios cavernosos na RM de sela turca pré-operatórias segundo os critérios estabelecidos por Knosp. Considerou-se haver invasões dos seios cavernosos quando os tumores foram classificados como grau III ou grau IV pela classificação de Knosp, ou seja, quando os tumores ultrapassavam linha lateral tangenciando carótidas supra e intracavernosa ou envolviam essas esta artéria,

respectivamente(7, 55, 62, 63). As possibilidades de identificações da hipófise normal tanto na RM pré-operatória quanto durante o ato operatório também foram avaliadas.

4.5 Critérios de inclusão

Foram incluídos no trabalho os pacientes portadores de adenomas hipofisários (funcionantes ou não funcionantes, independentemente do tamanho) que foram submetidos à ressecção primária ou reoperação endoscópica transesfenoidal, pelo mesmo neurocirurgião, no HC - UFMG no período de 2005 a 2015. No caso das reoperações, a primeira cirurgia pode ter sido feita pelo cirurgião principal deste trabalho ou outro neurocirurgião independentemente da instituição hospitalar.

4.6 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes: 1) que foram submetidos à cirurgia transesfenoidal, mas o diagnóstico anatomopatológico não foi adenoma hipofisário; 2) cujos dados dos prontuários, exames de imagem e/ou laboratoriais necessários não puderam ser recuperados; 3) que não aceitaram participar do trabalho.

4.7 Análises de dados

Variáveis de caracterização e para complicações cirúrgicas foram medidas nos dois grupos de estudo: indivíduos submetidos às cirurgias primárias e indivíduos submetidos às reoperações.

Para descrever as variáveis de caracterização qualitativas foram utilizadas as frequências absolutas e relativas, enquanto que para descrever as variáveis de caracterização quantitativas foram utilizadas medidas de tendência central, dispersão e posição.

Para avaliar a homogeneidade das variáveis em relação aos grupos de estudo foi utilizado o teste de Mann-Whitney para as variáveis

quantitativas e os testes Qui-Quadrado e Exato de Fisher para as variáveis qualitativas(64, 65).

A fim de avaliar os fatores que influenciaram as complicações cirúrgicas, foram ajustados modelos de regressão logística(65). Para a seleção de variáveis foi utilizado o método Stepwise(66). O método Stepwise é definido como uma mescla dos métodos Backward e Forward. Dessa forma, primeiramente, usando o método Forward, foi feita uma análise univariada que consistiu no ajuste de regressão logística para cada uma das variáveis(66). As variáveis que apresentaram um valor-p inferior a 0,25 foram selecionadas para a análise multivariada, sendo então aplicado o método Backward(66). O método Backward é o procedimento de retirar, por vez, a variável de maior valor-p, repetindo o procedimento até que restem no modelo somente variáveis significativas. Para o método Backward foi adotado um nível de 5% de significância.

O software utilizado nas análises foi o R (versão 3.3.2).

4.8 Limitações

Este estudo apresenta dados relevantes e, por vezes, inéditos, porém com alguns pontos de fragilidade. Primeiramente, trata-se de um estudo retrospectivo com limitações na disponibilidade e precisão de algumas informações. O pequeno número de casos, especialmente no grupo das reoperações, dificulta análises de subgrupos com características diferentes em relação ao tamanho tumoral, idade e atividade hormonal, por exemplo. Além disso, a definição mais clara do real papel das reoperações no tratamento dos adenomas hipofisários depende de uma avaliação pormenorizada do sucesso cirúrgico, a qual não foi contemplada neste estudo. Uma avaliação que deve contemplar só as taxas de ressecção tumoral e controle bioquímico, mas também de melhora clínica, com recuperações dos déficits visuais e endocrinológicos prévios.

5. RESULTADOS

5.1 Homogeneidade entre os grupos

Os dados desse trabalho se referem a 183 hipofisectomias endonasais endoscópicas, sendo 144 cirurgias primárias e 39 reoperações. A idade média dos pacientes submetidos tanto a cirurgias primárias quanto a reoperações foi 47,3 anos. Considerando todos os pacientes envolvidos no trabalho, o tempo de seguimento médio foi 45,7 meses, mas em 16 deles o tempo de seguimento foi inferior a seis meses. O tempo de seguimento clínico dos pacientes reoperados (47,8 meses) foi semelhante ao daqueles submetidos a cirurgias primárias (45,1 meses), $p=0,403$. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos no que refere ao sexo ($p=0,386$); à presença de comorbidades, tais como hipertensão arterial sistêmica ($p=0,561$), diabetes mellitus ($p=0,246$), cardiopatia ($p=0,203$) e tabagismo ($p=0,763$); à identificação da hipófise na RM pré-operatória ($p=0,861$) e no intraoperatório ($p=0,233$); à presença ou não de tumores funcionantes ($p=0,063$) e aos hormônios secretados por eles ($p=0,860$). Também não houve diferenças significativas em relação ao padrão de crescimento tumoral, tais como lesões apenas intrasselares ($p=0,072$), invasões dos seios cavernoso ($p=0,091$) e esfenoidal ($p=0,124$) ou grau de extensão suprasselar ($p=0,239$). Porém, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à proporção de tumores com extensão suprasselar, perfazendo 80,6% dos casos reoperados e 59% daqueles abordados primariamente, $p=0,02$. A análise geral do grau de homogeneidade revela que os dois grupos são comparáveis havendo diferença entre eles apenas nesta última variável (Tabela 2). A indisponibilidade dos dados de alguns pacientes para certas variáveis determina um número (N) inferior àquele inicialmente previsto para os dois grupos.

Tabela 2 - Análise da homogeneidade das variáveis de caracterização dos pacientes

Variáveis		Geral		1ª Cirurgia		Reoperação		Valor-p
		N	%	N	%	N	%	
Sexo (n=183)	Masculino	78	42,6%	59	41,0%	19	48,7%	0,386 ¹
	Feminino	105	57,4%	85	59,0%	20	51,3%	
Idade (n=183)	(Média) - (D.P.)	47,3	14,5	47,3	15,1	47,3	12	0,923 ³
Tempo de seguimento (n=183)	(Média) - (D.P.)	45,7	35,1	45,1	36	47,8	31,7	0,403 ³
Hipertensão arterial sistêmica (n=181)	Sim	91	50,3%	73	51,4%	18	46,2%	0,561 ¹
	Não	90	49,7%	69	48,6%	21	53,8%	
Diabetes mellitus (n=180)	Sim	40	22,2%	34	24,1%	6	15,4%	0,246 ¹
	Não	140	77,8%	107	75,9%	33	84,6%	
Cardiopatia (n=179)	Sim	8	4,5%	8	5,7%	0	0,0%	0,203 ²
	Não	171	95,5%	132	94,3%	39	100,0%	
Tabagismo (n=175)	Sim	18	10,3%	14	10,1%	4	11,1%	0,763 ²
	Não	157	89,7%	125	89,9%	32	88,9%	
Identificação da hipófise pré-operatória (n=169)	Sim	136	80,5%	109	80,7%	27	79,4%	0,861 ¹
	Não	33	19,5%	26	19,3%	7	20,6%	
Identificação da hipófise intraoperatória (n=130)	Sim	117	90,0%	99	91,7%	18	81,8%	0,233 ²
	Não	13	10,0%	9	8,30%	4	18,2%	
Tumor apenas intrasselar (n=177)	Sim	55	31,1%	48	34,3%	7	18,9%	0,072 ¹
	Não	122	68,9%	92	65,7%	30	81,1%	
Invasão do seio cavernoso pré-operatória (n=172)	Sim	46	26,7%	33	23,9%	13	38,2%	0,091 ¹
	Não	126	73,3%	105	76,1%	21	61,8%	
Invasão do seio esfenoidal pré-operatória (n=161)	Sim	31	19,3%	22	16,9%	9	29,0%	0,124 ¹
	Não	130	80,7%	108	83,1%	22	71,0%	
Expansão supraselar pré-operatória (n=175)	Sim	111	63,4%	82	59,0%	29	80,6%	0,020¹
	Não	64	36,6%	57	41,0%	7	19,4%	
Grau de expansão supraselar pré-operatória (n=111)	Não toca quiasma	17	15,3%	14	17,1%	3	10,3%	0,239 ²
	Comprime quiasma	65	58,6%	44	53,7%	21	72,4%	
	Desloca assoalho III VT	29	26,1%	24	29,3%	5	17,2%	
Tumor funcionante (n=182)	Sim	94	51,6%	79	55,2%	15	38,5%	0,063 ¹
	Não	88	48,4%	64	44,8%	24	61,5%	
Hormônio secretado (n=89)	Prolactina	15	16,9%	12	16,0%	3	21,4%	0,860 ²
	GH	42	47,2%	36	48,0%	6	42,9%	
	ACTH	32	36,0%	27	36,0%	5	35,7%	

DP Desvio padrão; III VT Terceiro ventrículo; GH Hormônio do crescimento; ACTH Hormônio adrenocorticotrófico

¹ Teste Qui-Quadrado; ² Teste Exato de Fisher; ³ Teste de Mann-Whitney

5.2 Complicações cirúrgicas

Fístulas liquóricas intraoperatórias ocorreram em 21(56,8%) pacientes no grupo das reoperações e em 38(27%) dos pacientes submetidos a cirurgias primárias, $p=0,001$ (Tabela 3). Contudo, não houve diferença estatística entre os grupos com relação à presença de fístulas liquóricas pós-operatórias (8,3% versus 6,2%; $p=0,654$) e à ocorrência de meningite (5,4% versus 2,1%; $p=0,275$).

Tabela 3 - Análise comparativa das taxas de complicações cirúrgicas entre os dois grupos

Variáveis	Geral		1ª Cirurgia		Reoperação		Valor-p	
	N	%	N	%	N	%		
Fístula liquórica intraoperatória (n=178)	Sim	59	33,1%	38	27,0%	21	56,8%	0,001¹
	Não	119	66,9%	103	73,0%	16	43,2%	
Fístula liquórica pós-operatória (n=180)	Sim	12	6,7%	9	6,2%	3	8,3%	0,654 ²
	Não	168	93,3%	135	93,8%	33	91,7%	
Meningite (n=180)	Sim	5	2,8%	3	2,1%	2	5,4%	0,275 ²
	Não	175	97,2%	140	97,9%	35	94,6%	
Sistêmicas (n=180)	Sim	13	7,2%	12	8,3%	1	2,8%	0,249 ²
	Não	167	92,8%	132	91,7%	35	97,2%	
Campo visual (n=143)	Melhora/Sem alterações	137	95,8%	110	98,2%	27	87,1%	0,020²
	Piora	6	4,2%	2	1,8%	4	12,9%	
Acuidade visual (n=131)	Melhora/Sem alterações	115	87,8%	100	91,7%	15	68,2%	0,006¹
	Piora	16	12,2%	9	8,3%	7	31,8%	
Motilidade ocular (n=154)	Melhora/Sem alterações	147	95,5%	118	95,9%	29	93,5%	0,629 ²
	Piora	7	4,5%	5	4,1%	2	6,5%	
Otorrinolaringológicas (n=174)	Sim	45	25,9%	36	26,1%	9	25,0%	0,894 ¹
	Não	129	74,1%	102	73,9%	27	75,0%	
Tipo de complicação otorrinolaringológica (n=45)	Sinusite	24	53,3%	17	47,2%	7	77,8%	0,239 ²
	Sinéquias	10	22,2%	10	27,8%	0	0,0%	
	Obstrução nasal	5	11,1%	4	11,1%	1	11,1%	
Lesão Arterial (n=182)	Outras	6	13,3%	5	13,9%	1	11,1%	0,384 ²
	Sim	2	0,6%	1	0,7%	1	2,6%	
Diabetes Insipidus (n=174)	Não	180	99,4%	142	99,3%	38	97,4%	1,000 ²
	Sim	17	9,8%	14	10,1%	3	8,3%	
Hipopituitarismo (n=174)	Sim	64	36,8%	50	36,2%	14	38,9%	0,847 ¹
	Não	110	63,2%	88	63,8%	22	61,1%	
Óbito (n=183)	Sim	4	2,2%	3	2,1%	1	2,6%	1,000 ²
	Não	179	97,8%	141	97,9%	38	97,4%	

¹ Teste Qui-Quadrado; ² Teste Exato de Fisher

Complicações otorrinolaringológicas estiveram presentes em frequência bastante semelhantes nos dois grupos, não havendo diferença estatística entre eles ($p=0,894$). As taxas foram elevadas em ambos os grupos, acometendo 36 (26,1%) dos pacientes submetidos à cirurgia primária e 9 (25%) dos reoperados em decorrência do grande número de casos de sinusites, 17 (47,2%) e sete (77,8%) das complicações, respectivamente.

Houve complicação vascular em um paciente de cada grupo, ou seja, 0,7% daqueles abordados primariamente e 2,6% dos reoperados ($p=0,384$). Já as complicações sistêmicas ocorreram em maior proporção entre os pacientes submetidos à cirurgia primária, 12 (8,3%) dos pacientes versus 1 (2,8%) naqueles reoperados, porém sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,249$). As taxas de mortalidade foram de 2,1% no primeiro grupo e 2,6% no segundo grupo ($p=1,0$). Dos quatro óbitos, dois deles se referem aos pacientes em que houve lesões vasculares. Os dois casos restantes ocorreram em pacientes idosos operados primariamente que evoluíram com choque séptico.

Quanto à alteração da movimentação ocular extrínseca, as taxas foram de 4,1% e 6,5% nos grupos cirurgia primária e reoperação respectivamente ($p=0,629$). Em quatro dos cinco pacientes operados primariamente que apresentaram paresia/paralisia de nervos cranianos havia invasão do seio cavernoso na RM pré-operatória. Desses, dois apresentavam motilidade ocular alterada bilateralmente e dois não tinham déficits pré-operatórios. Somente um paciente não tinha déficits pré-operatórios, nem invasão do seio cavernoso na RM pré-operatória, mas ele cursou com paresia unilateral do nervo oculomotor. Nos pacientes do segundo grupo, havia uma paresia unilateral do oculomotor e outra do abducente. O último caso se refere a um paciente sem invasão do seio cavernoso na RM pré-operatória. A RM pré-operatória do outro paciente não estava disponível.

Houve déficits campimétricos novos em seis pacientes, 4,2% dos envolvidos no estudo, sendo dois pertencentes ao grupo das cirurgias

primárias e quatro ao grupo das reoperações, taxas de 1,8% e 12,9%, respectivamente ($p=0,02$). Entre os pacientes do primeiro grupo que apresentaram piora, um não possuía déficit e nem exames pré-operatórios disponíveis e outro apresentava hemianopsia unilateral como consequência de um grande tumor com extensão intraventricular. Fato semelhante ao encontrado no segundo grupo, em que dois não tinham déficits pré-operatórios, um apresentava hemianopsia unilateral e outro bilateral. Considerando ainda esses quatro pacientes, dois tiveram pioras unilaterais, um teve piora de um lado e melhora do outro e apenas um teve piora bilateral. Todos os pacientes do segundo grupo que apresentaram déficits campimétricos novos apresentavam tumores com extensão suprasselar, sendo que em três deles havia compressão quiasmática.

A acuidade visual também evoluiu de maneira estatisticamente mais favorável nos pacientes submetidos às cirurgias primárias ($p=0,006$). Nos pacientes deste grupo, nove pacientes (8,3%) apresentaram piora, mas sete pacientes reoperados (31,8%) apresentaram essa mesma evolução. Dos sete pacientes reoperados que apresentaram piora da acuidade visual, quatro tinham acuidade visual normal no pré-operatório e outros três já apresentavam déficits prévios. Todos os sete pacientes possuíam tumores com extensão suprasselar, sendo que em cinco casos havia compressão sobre o quiasma óptico, em um o tumor estendia até o terceiro ventrículo e o último possuía uma macroadenoma com extensão apenas para cisterna suprasselar. Por outro lado, entre os nove submetidos à cirurgia primária que evoluíram com deterioração da acuidade visual, sete possuíam redução da acuidade visual no pré-operatório, sendo que em seis destes os déficits eram bilaterais, e dois eram normais. Desses nove pacientes, dois possuíam tumor sem extensão suprasselar, quatro tinham compressão tumoral sobre quiasma óptico, dois possuíam extensão tumoral intraventricular e um não dispunha de RM pré-operatória.

As taxas de DI e disfunção hipofisária anterior nova foram semelhantes nos grupos cirurgias primárias e reoperações, 10,1% versus 8,3% ($p=1,0$) e 36,2% versus 38,9% ($p=0,847$), respectivamente.

5.3 Fatores relacionados a complicações

Numa análise global, envolvendo os dois grupos, as reoperações e a extensão tumoral suprassellar foram consideradas fatores de risco para fístula liquórica intraoperatória tanto na análise univariada (IC 1,68-7,53; $p=0,001$ e IC 1,48-6,44; $p=0,003$) quanto multivariada (IC 2,12-4,86; $p=0,005$ e IC 2,21-4,94; $p=0,003$) (Tabelas 4 e 5). A identificação da hipófise no intraoperatório (IC 0,06-0,70; $p=0,011$) bem como a presença de tumores secretores de GH (IC 0,07-0,54; $p=0,002$), foram associados ao menor risco desse tipo de fístula durante análise univariada. Na análise multivariada, sexo feminino foi associado ao maior risco de fístulas intraoperatórias (IC 1,66-3,50; $p=0,019$). A identificação da hipófise nas imagens pré-operatórias, não mostrou significância estatística para a ocorrência de fístulas liquóricas intraoperatórias nas análises univariada ($p=0,074$) e multivariada ($p=0,43$).

Quando avaliados somente os pacientes submetidos às cirurgias primárias, o sexo feminino e extensão suprassellar foram considerados fatores de risco nas análises univariada (IC 1,61-3,71; $p=0,033$ e IC 2,30-5,62; $p=0,004$) e multivariada (IC 1,60-4,60; $p=0,014$ e IC 2,69-6,77; $p=0,002$). Assim, como aconteceu na avaliação geral, a identificação da hipófise no intraoperatório e os tumores secretores de GH foram fatores de proteção para ocorrência de fístulas intraoperatórias no subgrupo de pacientes submetidos à cirurgia primária, IC 0,11-0,48 ($p=0,042$) e IC 0,14-0,47 ($p=0,023$), respectivamente). Já a identificação da hipófise nas imagens pré-operatórias não mostrou relevância estatística em nenhuma das análises ($p=0,07$ e $p=0,584$). Nos pacientes reoperados, não foi encontrada nenhuma relação estatisticamente significativa entre os diversos fatores de risco e a presença de fístula liquórica intraoperatória.

Tabela 4 - Análise univariada dos fatores que influenciaram a ocorrência de fístula liquórica intraoperatória

Variáveis/Fístula liquórica intraoperatória		Não		Sim		O.R	I.C. 95%	Valor-p
		N	%	N	%			
Grupo (n=178)	1ª cirurgia	103	73,0%	38	27,0%	1	-	-
	Reoperação	16	43,2%	21	56,8%	3,56	[1,68; 7,53]	0,001
Sexo (n=178)	Masculino	56	73,7%	20	26,3%	1	-	-
	Feminino	63	61,8%	39	38,2%	1,73	[0,91; 3,31]	0,096
Identificação da hipófise pré-operatória (n=165)	Não	17	53,1%	15	46,9%	1	-	-
	Sim	93	69,9%	40	30,1%	0,49	[0,22; 1,07]	0,074
Identificação da hipófise intraoperatória (n=128)	Não	5	38,5%	8	61,5%	1	-	-
	Sim	86	74,8%	29	25,2%	0,21	[0,06; 0,70]	0,011
Invasão do seio cavernoso pré-operatória (n=167)	Não	84	68,3%	39	31,7%	1	-	-
	Sim	28	63,6%	16	36,4%	1,23	[0,60; 2,53]	0,573
Invasão do seio esfenoidal pré-operatória (n=157)	Não	85	66,9%	42	33,1%	1	-	-
	Sim	23	76,7%	7	23,3%	0,62	[0,24; 1,55]	0,304
Expansão supraselar pré-operatória (n=170)	Não	51	81,0%	12	19,0%	1	-	-
	Sim	62	57,9%	45	42,1%	3,08	[1,48; 6,44]	0,003
Grau de expansão supraselar pré-operatória (n=107)	Não toca quiasma	11	68,8%	5	31,3%	1	-	-
	Comprime quiasma	35	55,6%	28	44,4%	1,76	[0,55; 5,66]	0,343
	Desloca assoalho III VT	16	57,1%	12	42,9%	1,65	[0,45; 6,03]	0,449
	Não-funcionante	50	58,1%	36	41,9%	1	-	-
Tipo tumoral (n=172)	ACTH	19	61,3%	12	38,7%	0,88	[0,38; 2,03]	0,76
	GH	36	87,8%	5	12,2%	0,19	[0,07; 0,54]	0,002
	Prolactina	9	64,3%	5	35,7%	0,77	[0,24; 2,50]	0,665

III VT Terceiro ventrículo; ACTH Hormônio adrenocorticotrófico; GH Hormônio do crescimento

OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança

Quanto às fístulas liquóricas pós-operatórias, a chance de sua ocorrência foi maior na presença de fístula liquórica intraoperatória (IC 1,31-15,84; $p=0,017$) e quando não houve a identificação da hipófise na RM pré-operatória (IC 0,09-1,0; $p=0,05$) (Tabelas 6 e 7).

Tabela 5 - Análise multivariada dos fatores que influenciaram a ocorrência de fístula liquórica intraoperatória

Variáveis	Modelo Inicial			Modelo Final		
	O.R.	I.C. 95%	Valor -P	O.R.	I.C. 95%	Valor -P
Grupo 1ª cirurgia	1	-	-	1	-	-
Grupo Reoperação	3,69	[2,32; 5,88]	0,005	3,21	[2,12; 4,86]	0,005
Sexo Masculino	1	-	-	1	-	-
Sexo Feminino	2,15	[1,41; 3,27]	0,07	2,41	[1,66; 3,50]	0,019
Identificação da hipófise pré-operatória Não	1	-	-			
Identificação da hipófise pré-operatória Sim	0,68	[0,42; 1,11]	0,43			
Expansão suprasselar pré-operatória Não	1	-	-	1	-	-
Expansão suprasselar pré-operatória Sim	3,97	[2,21; 7,13]	0,019	3,31	[2,21; 4,94]	0,003
Tumor Não-funcionante	1	-	-			
Tumor secretor ACTH	2,53	[1,26; 5,09]	0,182			
Tumor secretor GH	0,36	[0,19; 0,68]	0,104			
Tumor secretor prolactina	0,87	[0,42; 1,82]	0,852			
Pseudo R ² (Nagelkerke)		24,95%			17,05%	
Teste de Hosmer e Lemeshow		0,935			0,97	

ACTH Hormônio adrenocorticotrófico; GH Hormônio do crescimento

OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança

Os dois únicos fatores com relevância estatística para o diagnóstico de meningite na análise univariada foi o tempo de uso do dreno (IC 1,00-1,71; $p=0,048$) e a presença de fístulas liquóricas pós-operatórias (IC 1,81-82,60; $p=0,01$) (Tabela 8). Os pacientes que evoluíram com meningite utilizaram dreno lombar por 12,5 dias enquanto aqueles que não tiveram tal complicação usaram por apenas 5,9 dias. O fato de usar ou não dreno e as fístulas liquóricas intraoperatórias não aumentaram a ocorrência de meningite, $p=0,138$ e $p=0,056$, respectivamente. Contudo, as fístulas liquóricas pós-operatórias ($p=0,043$) e diabetes mellitus ($p=0,029$) mostraram relevância estatística na análise multivariada (Tabela 9).

Tabela 6 - Análise univariada dos fatores que influenciaram a ocorrência de fístula liquórica pós-operatória

Variáveis/ Fístula liquórica pós-operatória		Não		Sim		O.R.	I.C. 95%	Valor-p
		N	%	N	%			
Grupo (n=180)	1ª cirurgia	135	93,8%	9	6,3%	1	-	-
	Reoperação	33	91,7%	3	8,3%	1,36	[0,35; 5,32]	0,655
Sexo (n=180)	Masculino	71	93,4%	5	6,6%	1	-	-
	Feminino	97	93,3%	7	6,7%	1,02	[0,31; 3,36]	0,968
Identificação da hipófise pré-operatória (n=167)	Não	27	84,4%	5	15,6%	1	-	-
	Sim	128	94,8%	7	5,2%	0,3	[0,09; 1,00]	0,05
Identificação da hipófise intraoperatória (n=130)	Não	10	83,3%	2	16,7%	1	-	-
	Sim	108	93,1%	8	6,9%	0,37	[0,07; 1,99]	0,246
Invasão do seio cavernoso pré-operatória (n=170)	Não	115	91,3%	11	8,7%	1	-	-
	Sim	43	97,7%	1	2,3%	0,24	[0,03; 1,94]	0,182
Invasão do seio esfenoidal pré-operatória (n=159)	Não	120	93,0%	9	7,0%	1	-	-
	Sim	28	93,3%	2	6,7%	0,95	[0,19; 4,65]	0,952
Expansão supraselar pré-operatória (n=173)	Não	60	93,8%	4	6,3%	1	-	-
	Sim	101	92,7%	8	7,3%	1,19	[0,34; 4,11]	0,786
Grau de expansão supraselar pré-operatória (n=109)	Não toca quiasma	16	94,1%	1	5,9%	1	-	-
	Comprime quiasma	60	93,8%	4	6,3%	1,07	[0,34; 3,38]	0,955
	Desloca assoalho III VT	25	89,3%	3	10,7%	1,92	[0,58; 6,36]	0,586
Fístula liquórica intraoperatória (n=176)	Não	114	96,6%	4	3,4%	1	-	-
	Sim	50	86,2%	8	13,8%	4,56	[1,31; 15,84]	0,017
	Não funcionante	80	92,0%	7	8,0%	1	-	-
Tipo tumoral (n=174)	ACTH	27	87,1%	4	12,0%	1,69	[0,87; 3,29]	0,429
	GH	42	100,0%	0	0,0%	0	-	0,992
	Prolactina	13	92,9%	1	7,1%	0,88	[0,29; 2,67]	0,908

III VT Terceiro ventrículo; ACTH Hormônio adrenocorticotrófico; GH Hormônio do crescimento

OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança

Tabela 7 - Análise multivariada dos fatores que influenciaram a ocorrência de fístula liquórica pós-operatória

Variáveis	Modelo Inicial			Modelo Final		
	O.R.	I.C. 95%	Valor-p	O.R.	I.C. 95%	Valor-p
Identificação da hipófise pré-operatória Não	1	-	-			
Identificação da hipófise pré-operatória Sim	0,37	[0,10; 1,32]	0,126			
Invasão do seio cavernoso pré-operatória Não	1	-	-			
Invasão do seio cavernoso pré-operatória Sim	0,22	[0,03; 1,81]	0,159			
Fístula liquórica intraoperatória Não	1	-	-	1	-	-
Fístula liquórica intraoperatória Sim	4,14	[1,15; 14,90]	0,03	4,56	[1,31; 15,84]	0,017
Pseudo R ² (Nagelkerke)		16,06%			8,74%	
Teste de Hosmer e Lemeshow		0,896			1	

OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança

A identificação da hipófise no intraoperatório foi associada a menores riscos de complicações sistêmicas na análise univariada (IC 0,04-0,84; $p=0,029$). Para a ocorrência de complicações otorrinolaringológicas, o único fator estatisticamente significativo foi sexo feminino (IC 1,00-4,31; $p=0,049$).

Tabela 8 - Análise univariada dos fatores que influenciaram a ocorrência de meningite

Variáveis/ Meningite		Não		Sim		O.R.	I.C. 95%	Valor-p
		N	%	N	%			
Grupo (n=180)	1ª cirurgia	140	97,9%	3	2,1%	1	-	-
	Reoperação	35	94,6%	2	5,4%	2,67	[0,43; 16,58]	0,293
Sexo (n=180)	Masculino	75	98,7%	1	1,3%	1	-	-
	Feminino	100	96,2%	4	3,8%	3	[0,33; 27,39]	0,33
Hipertensão arterial sistêmica (n=178)	Não	87	98,9%	1	1,1%	1	-	-
	Sim	86	95,6%	4	4,4%	4,05	[0,44; 36,94]	0,215
Diabetes mellitus (n=177)	Não	135	98,5%	2	1,5%	1	-	-
	Sim	37	92,5%	3	7,5%	5,47	[0,88; 33,98]	0,068
Cardiopatia (n=176)	Não	163	97,0%	5	3,0%			
	Sim	8	100,0%	0	0,0%			
Tabagismo (n=172)	Não	150	96,8%	5	3,2%			
	Sim	17	100,0%	0	0,0%			
Identificação da hipófise pré-operatória (n=167)	Não	30	96,8%	1	3,2%	1	-	-
	Sim	132	97,1%	4	2,9%	0,91	[0,10; 8,43]	0,933
Identificação da hipófise intraoperatória (n=128)	Não	12	100,0%	0	0,0%			
	Sim	113	97,4%	3	2,6%			
Invasão dos seios cavernosos pré-operatória (n=170)	Não	122	97,6%	3	2,4%	1	-	-
	Sim	44	97,8%	1	2,2%	0,92	[0,09; 9,12]	0,946
Invasão do seio esfenoidal pré-operatória (n=159)	Não	126	96,9%	4	3,1%			
	Sim	29	100,0%	0	0,0%			
Expansão supraselar pré-operatória (n=173)	Não	63	98,4%	1	1,6%	1	-	-
	Sim	105	96,3%	4	3,7%	2,4	[0,26; 21,94]	0,438
Grau de expansão supraselar pré-operatório (n=109)	Não toca quiasma	17	100,0%	0	0,0%			
	Comprime quiasma	62	95,4%	3	4,6%			
	Desloca assoalho III VT	26	96,3%	1	3,7%			
Fístula líquórica intraoperatória (n=176)	Não	117	99,2%	1	0,8%	1	-	-
	Sim	54	93,1%	4	6,9%	8,67	[0,95; 79,39]	0,056
Fístula líquórica pós-operatória (n=179)	Não	165	98,2%	3	1,8%	1	-	-
	Sim	9	81,8%	2	18,2%	12,22	[1,81; 82,60]	0,01
Disfunção hipofisária pré-operatória (n=130)	Não	44	97,8%	1	2,2%	1	-	-
	Sim	82	96,5%	3	3,5%	1,61	[0,16; 15,94]	0,684
Uso de Dreno (n=180)	Não	127	98,4%	2	1,6%	1	-	-
	Sim	48	94,1%	3	5,9%	3,97	[0,64; 24,49]	0,138
Tempo de uso do dreno (n=45)	(Média / D.P.)	5,9	2,6	12,5	12	1,31	[1,00; 1,71]	0,048
Idade (n=183)	(Média / D.P.)	47,1	14,57	53	12,2	1,03	[0,97; 1,10]	0,375

III VT Terceiro ventrículo; OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança; DP Desvio padrão

Tabela 9 - Análise multivariada dos fatores que influenciaram a ocorrência de meningite

Variáveis	Modelo Inicial			Modelo Final		
	O.R.	I.C. 95%	Valor-p	O.R.	I.C. 95%	Valor-p
DM Não	1	-	-	1	-	-
DM Sim	12,68	[1,28; 125,86]	0,03	11,28	[1,28; 99,54]	0,029
Fístula líquórica intraoperatória Não	1	-	-	1	-	-
Fístula líquórica intraoperatória Sim	23,17	[1,39; 386,67]	0,029	9,23	[0,85; 100,02]	0,068
Fístula líquórica pós-operatória Não	1	-	-	1	-	-
Fístula líquórica pós-operatória Sim	22,07	[1,19; 408,48]	0,038	10,25	[1,08; 97,42]	0,043
Uso de Dreno Não	1	-	-	-	-	-
Uso de Dreno Sim	0,19	[0,01; 3,55]	0,267	-	-	-
Pseudo R ² (Nagelkerke)	-	23,16%	-	-	22,85%	-
Teste de Hosmer e Lemeshow	-	0,859	-	-	0,997	-

OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança

A reoperação foi o único fator de risco com relevância estatística para a ocorrência de perdas campimétricas visuais tanto na análise univariada quanto multivariada ($p=0,019$). A presença de fístulas líquóricas intraoperatórias teve relevância estatística para perdas campimétricas visuais, porém somente na análise univariada (IC 1,16-90,21; $p=0,036$). A identificação da hipófise no intraoperatório também cursou com menores chances de alterações campimétricas na análise univariada (IC 0,00-0,55; $p=0,015$) (Tabelas 10 e 11). Porém, diversos fatores se relacionaram com a deterioração da acuidade visual de maneira estatisticamente significativa. Reoperações, sexo feminino e fístulas líquóricas intraoperatórias apresentaram relevância estatística tanto na análise univariada quanto multivariada (Tabelas 12 e 13). A idade e a identificação hipofisária intraoperatória mostraram relevância na análise univariada, $p=0,038$ e $p=0,013$, respectivamente. Por fim, para as alterações da motilidade ocular, houve uma influência significativa da invasão do seio cavernoso durante a análise univariada ($p=0,044$), porém com influência apenas marginalmente significativa na análise multivariada ($p=0,057$). Em contrapartida, a presença de fístulas líquóricas intraoperatórias apresentou relevância estatisticamente significativa tanto

na análise univariada quanto na multivariada, $p=0,02$ e $p=0,04$, respectivamente (Tabelas 14 e 15).

Tabela 10 - Análise univariada dos fatores que influenciaram a ocorrência de alterações dos campos visuais

Variáveis/ Campos visuais		Melhora/Sem alterações		Piora		O.R.	I.C. 95%	Valor-p
		N	%	N	%			
Grupo (n=143)	1ª cirurgia	110	98,2%	2	1,8%	1	-	-
	Reoperação	27	87,1%	4	12,9%	8,15	[1,42; 46,83]	0,019
Sexo (n=143)	Masculino	58	93,5%	4	6,5%	1	-	-
	Feminino	79	97,5%	2	2,5%	0,37	[0,07; 2,07]	0,256
HAS (n=141)	Não	69	97,2%	2	2,8%	1	-	-
	Sim	66	94,3%	4	5,7%	2,09	[0,37; 11,80]	0,404
DM (n=140)	Não	107	96,4%	4	3,6%	1	-	-
	Sim	27	93,1%	2	6,9%	1,98	[0,34; 11,39]	0,444
Identificação da hipófise pré-operatória (n=133)	Não	26	96,3%	1	3,7%	1	-	-
	Sim	103	97,2%	3	2,8%	0,76	[0,08; 7,58]	0,813
Identificação da hipófise intraoperatória (n=100)	Não	8	80,0%	2	20,0%	1	-	-
	Sim	89	98,9%	1	1,1%	0,04	[0,00; 0,55]	0,015
Invasão do seio cavernoso pré-operatória (n=138)	Não	97	97,0%	3	3,0%	1	-	-
	Sim	37	97,4%	1	2,6%	0,87	[0,09; 8,67]	0,908
Invasão do seio esfenoidal pré-operatória (n=128)	Não	99	97,1%	3	2,9%			
	Sim	26	100,0%	0	0,0%			
Expansão supraselar pré-operatória (n=140)	Não	45	100,0%	0	0,0%			
	Sim	90	94,7%	5	5,3%			
Grau de expansão supraselar pré-operatória (n=95)	Não toca quiasma	14	93,3%	1	6,7%	1	-	-
	Comprime quiasma	55	94,8%	3	5,2%	0,76	[0,23; 2,52]	0,821
	Desloca assoalho III VT	21	95,5%	1	4,5%	0,67	[0,16; 2,86]	0,781
Fístula líquórica intraoperatória (n=130)	Não	90	98,9%	1	1,1%	1	-	-
	Sim	44	89,8%	5	10,2%	10,2	[1,16; 90,21]	0,036
Idade (n=143)	(Média / D.P.)	46,56	13,9	50,33	14,5	1,02	[0,96; 1,08]	0,514

III VT Terceiro ventrículo; OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança; DP Desvio padrão

Tabela 11 - Análise multivariada dos fatores que influenciaram a ocorrência de alterações nos campos visuais

Variáveis	Modelo Inicial			Modelo Final		
	O.R.	I.C. 95%	Valor-p	O.R.	I.C.95%	Valor-p
Grupo 1ª cirurgia	1	-	-	1	-	-
Grupo Reoperação	5,45	[0,9; 33,19]	0,066	8,15	[1,42; 46,83]	0,019
Fístula líquórica intraoperatória Não	1	-	-			
Fístula líquórica intraoperatória Sim	7,01	[0,75; 65,23]	0,087			
Pseudo R ² (Nagelkerke)		22,80%			13,72%	
Teste de Hosmer e Lemeshow		0,997			1	

OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança

Tabela 12 - Análise univariada dos fatores que influenciaram a piora da acuidade visual

Variáveis/ Acuidade visual	Melhora/Sem Alterações		Piora		O.R.	I.C. 95%	Valor-p	
	N	%	N	%				
Grupo (n=131)	1ª cirurgia	100	91,7%	9	8,3%	1	-	-
	Reoperação	15	68,2%	7	31,8%	5,19	[1,68; 16,00]	0,004
Sexo (n=131)	Masculino	43	78,2%	12	21,8%	1	-	-
	Feminino	72	94,7%	4	5,3%	0,2	[0,06; 0,66]	0,008
HAS (n=129)	Não	56	86,2%	9	13,8%	1	-	-
	Sim	57	89,1%	7	10,9%	0,76	[0,27; 2,19]	0,617
DM (n=128)	Não	83	84,7%	15	15,3%	1	-	-
	Sim	29	96,7%	1	3,3%	0,19	[0,02; 1,51]	0,116
Identificação da hipófise pré-operatória (n=123)	Não	21	91,3%	2	8,7%	1	-	-
	Sim	88	88,0%	12	12,0%	1,43	[0,30; 6,89]	0,654
Identificação da hipófise intraoperatória (n=92)	Não	5	55,6%	4	44,4%	1	-	-
	Sim	74	89,2%	9	10,8%	0,15	[0,03; 0,67]	0,013
Invasão do seio cavernoso pré-operatória (n=125)	Não	80	88,9%	10	11,1%	1	-	-
	Sim	31	88,6%	4	11,4%	1,03	[0,30; 3,54]	0,96
Invasão do seio esfenoidal pré-operatória (n=116)	Não	82	89,1%	10	10,9%	1	-	-
	Sim	22	91,7%	2	8,3%	0,75	[0,15; 3,65]	0,717
Expansão supresselar pré-operatória (n=128)	Não	43	95,6%	2	4,4%	1	-	-
	Sim	70	84,3%	13	15,7%	3,99	[0,86; 18,56]	0,077
Grau de expansão supresselar pré-operatória (n=83)	Não toca quiasma	14	93,3%	1	6,7%	1	-	-
	Comprime quiasma	38	80,9%	9	19,1%	3,32	[1,10; 9,96]	0,276
	Desloca assoalho III VT	18	85,7%	3	14,3%	2,33	[0,70; 7,81]	0,483
Fístula líquórica intraoperatória (n=128)	Não	80	94,1%	5	5,9%	1	-	-
	Sim	33	76,7%	10	23,3%	4,85	[1,54; 15,28]	0,007
Idade (n=131)	(Média / D.P.)	46,2	14,37	54,4	14,74	1,04	[1,00; 1,08]	0,038

OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança; III VT Terceiro ventrículo; DP Desvio padrão

Tabela 13 - Análise multivariada dos fatores que influenciaram a piora da acuidade visual

Variáveis	Modelo Inicial			Modelo Final		
	O.R.	I.C. 95%	Valor-P	O.R.	I.C. 95%	Valor-P
Grupo 1ª cirurgia	1	-	-	1	-	-
Grupo Reoperação	5,66	[1,36; 23,48]	0,017	3,99	[1,08; 14,71]	0,038
Sexo Masculino	1	-	-	1	-	-
Sexo Feminino	0,29	[0,07; 1,21]	0,088	0,2	[0,05; 0,76]	0,018
DM Não	1	-	-			
DM Sim	0,17	[0,02; 1,86]	0,148			
Expansão suprasselar pré-operatória Não	1	-	-			
Expansão suprasselar pré-operatória Sim	1,13	[0,18; 7,04]	0,892			
Fístula líquórica intraoperatória Não	1	-	-	1	-	-
Fístula líquórica intraoperatória Sim	6,66	[1,6; 27,66]	0,009	5,41	[1,52; 19,26]	0,009
Idade	1,04	[0,99; 1,09]	0,118			
Pseudo R ² (Nagelkerke)		39,72%			29,77%	
Teste de Hosmer e Lemeshow		0,241			0,671	

OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança

Tabela 14 - Análise univariada dos fatores que influenciaram a ocorrência de alterações da motilidade ocular

Variáveis/ Efeito da cirurgia no MOE		Melhora/Sem alterações		Piora		O.R.	I.C. 95%	Valor -p
		N	%	N	%			
Grupo (n=154)	1ª cirurgia	118	95,9%	5	4,1%	1	-	-
	Reoperação	29	93,5%	2	6,5%	1,63	[0,30; 8,82]	0,572
Sexo (n=154)	Masculino	61	95,3%	3	4,7%	1	-	-
	Feminino	86	95,6%	4	4,4%	0,95	[0,20; 4,38]	0,943
HAS (n=149)	Não	71	94,7%	4	5,3%	1	-	-
	Sim	74	96,1%	3	3,9%	0,72	[0,16; 3,33]	0,674
DM (n=151)	Não	109	94,8%	6	5,2%	1	-	-
	Sim	35	97,2%	1	2,8%	0,52	[0,06; 4,46]	0,55
Identificação da hipófise pré-operatória (n=144)	Não	23	88,5%	3	11,5%	1	-	-
	Sim	115	97,5%	3	2,5%	0,2	[0,04; 1,05]	0,058
Identificação da hipófise intraoperatória (n=113)	Não	8	72,7%	3	27,3%			
	Sim	99	97,1%	3	2,9%	0,37	[0,07; 1,99]	0,246
Invasão do seio cavernoso pré-operatória (n=146)	Não	105	98,1%	2	1,9%	1	-	-
	Sim	35	89,7%	4	10,3%	6	[1,05; 34,18]	0,044
Invasão do seio esfenoidal pré-operatória (n=136)	Não	109	95,6%	5	4,4%			
	Sim	22	100,0%	0	0,0%			
Expansão supraselar pré-operatória (n=149)	Não	55	96,5%	2	3,5%	1	-	-
	Sim	87	94,6%	5	5,4%	1,58	[0,30; 8,43]	0,592
Grau de expansão supraselar pré-operatória (n=92)	Não toca quiasma	14	93,3%	1	6,7%	1	-	-
	Comprime quiasma	56	98,2%	1	1,8%	0,25	[0,06; 1,06]	0,337
	Desloca assoalho III VT	17	85,0%	3	15,0%	2,47	[0,74; 8,28]	0,455
Fístula líquórica intraoperatória (n=150)	Não	97	99,0%	1	1,0%	1	-	-
	Sim	46	88,5%	6	11,5%	12,65	[1,48; 108,17]	0,02
Tipo tumoral (n=149)	Não funcionante	71	93,4%	5	6,6%			
	ACTH	23	92,0%	2	8,0%			
	GH	37	100,0%	0	0,0%			
	Prolactina	11	100,0%	0	0,0%			
Idade (n=154)	(Média / D.P.)	46,8	14,2	47	15,8	1	[0,95; 1,06]	0,964

OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança; III VT Terceiro ventrículo; ACTH Hormônio adrenocorticotrófico; GH Hormônio de crescimento; DP Desvio padrão

Tabela 15 - Análise multivariada dos fatores que influenciaram alterações da motilidade ocular

Variáveis	Modelo Inicial			Modelo Final		
	O.R.	I.C. 95%	Valor-p	O.R.	I.C. 95%	Valor-p
Identificação da hipófise pré-operatória Não	1	-	-			
Identificação da hipófise pré-operatória Sim	0,29	[0,05; 1,80]	0,185			
Invasão do seio cavernoso pré-operatória Não	1	-	-	1	-	-
Invasão do seio cavernoso pré-operatória Sim	6,92	[1,10; 43,72]	0,04	5,67	[0,95; 33,82]	0,057
Fístula líquórica intraoperatória Não	1	-	-	1	-	-
Fístula líquórica intraoperatória Sim	9,05	[0,96; 85,62]	0,055	9,98	[1,11; 90,11]	0,04
Pseudo R ² (Nagelkerke)		28,18%			23,58%	
Teste de Hosmer e Lemeshow		0,958			1	

OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança

Numa avaliação geral, envolvendo os dois grupos, a presença de fístulas líquóricas intraoperatórias e idade mostraram relevância estatística para DI tanto na análise univariada (IC 1,98-17,87; $p=0,001$ e 0,92-0,99; $p=0,019$) quanto na multivariada (IC 2,16-21,5; $p=0,001$ e 0,91-0,99; $p=0,015$) (Tabelas 16 e 17). A não identificação hipofisária intraoperatória foi associada a maiores riscos de DI na análise univariada. Considerando apenas o grupo submetido à cirurgia primária, a identificação da hipófise no intraoperatório foi significativa na análise univariada (IC 0,03-0,79; $p=0,024$) e a existência de fístulas líquóricas intraoperatórias (IC 1,94-20,97; $p=0,002$) associou-se significativamente ao DI nas análises univariada e multivariada. Não foram identificados fatores com relevância estatística para a ocorrência de DI nos pacientes reoperados. No que se refere à disfunção hipofisária anterior, identificação hipofisária intraoperatória (IC 0,07-0,90; $p=0,33$), idade (IC 0,96-1,0; $p=0,039$) e a presença de fístula líquórica intraoperatória (IC 1,36-5,11; $p=0,004$) apresentaram relevância estatística durante a avaliação geral englobando pacientes dos dois grupos, porém apenas esta última variável foi significativa também na análise multivariada (Tabelas 18 e 19). No grupo das cirurgias primárias, a idade foi um fator significativo, havendo menor chance de disfunção hipofisária anterior nos pacientes mais velhos (IC 0,95-0,99; $p=0,016$). Na análise univariada, a

identificação hipofisária intraoperatória também esteve associada ao risco menor de hipopituitarismo anterior (IC 0,03-0,98; $p=0,047$). Por fim, no grupo submetido às reoperações, as fístulas liquóricas intraoperatórias mostraram relação estatisticamente significativa nas análises univariada e multivariada (IC 2,29-192,83; $p=0,007$).

Tabela 16 - Análise univariada dos fatores que influenciaram a ocorrência de DI

Variáveis/ Diabetes Insípido		Não		Sim		O.R.	I.C. 95%	Valor-p
		N	%	N	%			
Grupo (n=174)	1ª cirurgia	124	89,9%	14	10,1%	1	-	-
	Reoperação	33	91,7%	3	8,3%	0,81	[0,22; 2,97]	0,745
Identificação da hipófise pré-operatória (n=161)	Não	23	82,1%	5	17,9%	1	-	-
	Sim	121	91,0%	12	9,0%	0,46	[0,15; 1,42]	0,175
Identificação da hipófise intraoperatória (n=124)	Não	7	63,6%	4	36,4%	1	-	-
	Sim	102	90,3%	11	9,7%	0,19	[0,05; 0,75]	0,018
Invasão do seio cavernoso pré-operatória (n=165)	Não	110	90,2%	12	9,8%	1	-	-
	Sim	39	90,7%	4	9,3%	0,94	[0,29; 3,09]	0,919
Invasão do seio esfenoidal pré-operatória (n=155)	Não	113	89,7%	13	10,3%	1	-	-
	Sim	27	93,1%	2	6,9%	0,64	[0,14; 3,02]	0,577
Expansão supraselar pré-operatória (n=168)	Não	59	93,7%	4	6,3%	1	-	-
	Sim	93	88,6%	12	11,4%	1,9	[0,59; 6,18]	0,284
Grau de expansão supraselar pré-operatória (n=105)	Não toca quiasma	13	81,3%	3	18,8%	1	-	-
	Comprime quiasma	60	92,3%	5	7,7%	0,36	[0,16; 0,80]	0,198
	Desloca assoalho III VT	20	83,3%	4	16,7%	0,87	[0,37; 2,01]	0,865
Fístula liquórica intraoperatória (n=170)	Não	109	95,6%	5	4,4%	1	-	-
	Sim	44	78,6%	12	21,4%	5,95	[1,98; 17,87]	0,001
Idade (n=174)	(Média / D.P.)	48,1	14,5	39,6	12	0,96	[0,92; 0,99]	0,019

OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança; III VT Terceiro ventrículo; DP Desvio padrão

Tabela 17 - Análise multivariada dos fatores que influenciaram a ocorrência de DI

Variáveis	Modelo Inicial			Modelo Final		
	O.R.	I.C. 95%	Valor-P	O.R.	I.C. 95%	Valor-P
Identificação da hipófise pré-operatória Não	1	-	-			
Identificação da hipófise pré-operatória Sim	0,42	[0,11; 1,54]	0,191			
Fístula líquórica intraoperatória Não	1	-	-	1	-	-
Fístula líquórica intraoperatória Sim	5,92	[1,85; 18,9]	0,003	6,82	[2,16; 21,5]	0,001
Idade	0,94	[0,9; 0,99]	0,013	0,95	[0,91; 0,99]	0,015
Pseudo R ² (Nagelkerke)		22,88%			21,01%	
Teste de Hosmer e Lemeshow		0,211			0,203	

OR Odds Ratio; IC Intervalo de confiança

Tabela 18 - Análise univariada dos fatores que influenciaram a ocorrência de hipopituitarismo anterior

Variáveis/ Disfunção da Hipófise	Não		Sim		O.R.	I.C. 95%	Valor-p	
	N	%	N	%				
Grupo (n=174)	1ª cirurgia	88	63,8%	50	36,2%	1	-	-
	Reoperação	22	61,1%	14	38,9%	1,12	[0,53; 2,38]	0,768
Sexo (n=174)	Masculino	48	64,0%	27	36,0%	1	-	-
	Feminino	62	62,6%	37	37,4%	1,06	[0,57; 1,98]	0,852
Identificação da hipófise pré-operatória (n=161)	Não	17	60,7%	11	39,3%	1	-	-
	Sim	85	63,9%	48	36,1%	0,87	[0,38; 2,02]	0,75
Identificação da hipófise intraoperatória (n=124)	Não	4	36,4%	7	63,6%	1	-	-
	Sim	79	69,9%	34	30,1%	0,25	[0,07; 0,90]	0,033
Invasão do seio cavernoso pré-operatória (n=165)	Não	79	64,8%	43	35,2%	1	-	-
	Sim	26	60,5%	17	39,5%	1,2	[0,59; 2,46]	0,615
Invasão do seio esfenoidal pré-operatória (n=155)	Não	80	63,5%	46	36,5%	1	-	-
	Sim	19	65,5%	10	34,5%	0,92	[0,39; 2,14]	0,838
Expansão supraselar pré-operatória (n=168)	Não	43	68,3%	20	31,7%	1	-	-
	Sim	63	60,0%	42	40,0%	1,43	[0,74; 2,77]	0,284
Grau de expansão supraselar pré-operatória (n=105)	Não toca quiasma	11	68,8%	5	31,3%	1	-	-
	Comprime quiasma	39	60,0%	26	40,0%	1,47	[0,81; 2,66]	0,52
	Desloca assoalho III VT	13	54,2%	11	45,8%	1,86	[0,95; 3,66]	0,359
Fístula líquórica intraoperatória (n=170)	Não	81	71,1%	33	28,9%	1	-	-
	Sim	27	48,2%	29	51,8%	2,64	[1,36; 5,11]	0,004
Idade (n=174)	(Média / D.P.)	48,99	13,85	44,3	15,06	0,98	[0,96; 1,00]	0,039

OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança; III VT Terceiro ventrículo; DP Desvio padrão

Tabela 19 - Análise multivariada dos fatores que influenciaram a ocorrência de hipopituitarismo anterior

Variáveis	Modelo Inicial			Modelo Final		
	O.R.	I.C. 95%	Valor-P	O.R.	I.C. 95%	Valor-P
Fístula líquórica intraoperatória Não	1	-	-	1	-	-
Fístula líquórica intraoperatória Sim	2,68	[1,37; 5,24]	0,004	2,64	[1,36; 5,11]	0,004
Idade	0,98	[0,96; 1,00]	0,058			
Pseudo R ² (Nagelkerke)		9,33%			6,54%	
Teste de Hosmer e Lemeshow		0,997			1	

OR Odds ratio; IC Intervalo de confiança

Em relação à localização do tecido glandular, houve grande concordância dos achados pré-operatórios e intraoperatórios nos dois grupos. Dos 27 pacientes reoperados em que a hipófise foi identificada no pré-operatório, há dados disponíveis do intraoperatório em 17 e a hipófise foi localizada em 15 deles, determinado uma taxa de concordância de 88,2%. Considerando os 109 pacientes abordados primariamente em que houve identificação hipofisária no pré-operatório, obtiveram-se dados referentes ao intraoperatório em 87 deles e a hipófise foi identificada em 83 desses pacientes. Assim, houve concordância dos achados em 95,4% dos casos. Mas, apesar das elevadas taxas de concordância, as identificações hipofisárias na RM pré-operatória e intraoperatória, tiveram influências bastante diferentes nas taxas de complicações. Enquanto a identificação pré-operatória foi relevante apenas para a ocorrência de fístula líquórica pós-operatória (IC 0,09-1,00; p=0,05), a identificação intraoperatória esteve associada à ocorrência de diversas complicações. Essas incluem fístulas líquóricas intraoperatórias (IC 0,06-0,70; p=0,011), complicações sistêmicas (IC 0,04-0,84; p=0,029), DI (IC 0,05-0,75; p=0,018), hipopituitarismo anterior (IC 0,07-0,90; p=0,033), déficits campimétricos novos (IC 0,00-0,55; p=0,015) e deterioração da acuidade visual (IC 0,03-0,67; p=0,013).

6. DISCUSSÃO

A existência de diferenças nos resultados das hipofisectomias endoscópicas endonasais primárias e reoperações ainda é alvo de debate na literatura médica atual. A presença de maiores taxas de complicações após as reoperações graças aos desafios técnicos impostos pelas reabordagens cirúrgicas representa um ponto importante a ser esclarecido para que se possa estabelecer a terapêutica mais adequada nos casos de adenomas hipofisários residuais ou recidivantes. Alguns trabalhos evidenciaram taxas de complicações superiores nas reoperações(24, 67). Outros mostraram taxas semelhantes de complicações entre elas e as hipofisectomias endoscópicas endonasais primárias(4, 17, 18, 23, 25). Os objetivos deste estudo não foram avaliar o sucesso das hipofisectomias endoscópicas expressas pelas taxas de ressecção tumoral e controle bioquímico, mas sim definir a presença ou não de diferenças nas taxas de complicações entre as cirurgias primárias e reoperações e avaliar possíveis fatores de risco associados a elas.

A homogeneidade entre os grupos é ponto bastante importante para a obtenção de informações adequadas. O alto grau de homogeneidade dos grupos cirurgia primária e reoperações garante a comparabilidade dos mesmos e a boa confiabilidade das conclusões. A única variável com diferença significativa entre os grupos foi a presença de expansão supresselar.

Fístulas pós-operatórias foram observadas em 6,7% do grupo como um todo, em 6,2% dos pacientes operados primariamente e em 8,3% daqueles reoperados, sem diferença estatística entre os grupos ($p=0,654$). Esses números são discretamente superiores àqueles frequentemente encontrados na literatura 1% a 4,9% (2, 3, 21, 22, 24, 32, 40, 43, 44, 49, 53, 54), mas que chegam a 5,9% e 7,6% nos pacientes submetidos a cirurgias primárias e reoperações, respectivamente(16, 48). Entretanto, taxas mais elevadas de 17,1% e 17,8% a 27% ocorreram em grupos específicos de reoperações e tumores gigantes,

respectivamente(1, 4, 6). Há na literatura divergências em relação à relevância das reoperações na elevação dos números de tais complicações. A ausência de diferença entre os dois grupos quanto à presença de fístulas liquóricas pós-operatórias está em acordo com a maioria dos estudos, que não mostraram diferenças estatísticas entre os grupos tanto para fístulas pós-operatórias quanto intraoperatórias(17, 22, 43). Mas, em 2017, Zhou e colaboradores encontraram uma associação estatisticamente significativa entre as reoperações e a ocorrência de fístula liquórica intraoperatória, porém apenas na análise univariada(54). No presente estudo, as reoperações também estiveram associadas a maior número de fístulas intraoperatórias, 56,8% versus 27%, tanto na análise univariada ($p=0,001$) quanto multivariada ($p=0,005$). A incidência desse tipo de fístula nos pacientes reoperados foi superior às taxas publicadas previamente, as quais oscilam entre 30% e 44,2%(2, 16, 21, 22, 54). Contudo, isso não provocou maiores prejuízos aos pacientes, visto que as taxas de fístulas liquóricas pós-operatórias e meningite foram semelhantes nos dois grupos. Houve meningite em 5,4% e 2,1% nos grupos reoperações e cirurgias primárias, respectivamente($p=0,275$). Esses dados também são amplamente corroborados pela literatura, que descreve meningite em até 7,1% dos pacientes operados primariamente e 8,6% daqueles reoperados(4, 6).

As fístulas liquóricas intraoperatórias apresentaram relações estatisticamente significativas com alterações campimétricas ($p=0,036$), deteriorações da acuidade visual ($p=0,007$) e mudanças na motilidade ocular ($p=0,02$). No caso destas duas últimas, tal fato foi verdadeiro também na análise multivariada, $p=0,009$ e $p=0,04$, respectivamente. A associação das fístulas liquóricas intraoperatórias com alterações visuais representa uma novidade deste trabalho. Por outro lado, a associação das fístulas liquóricas intraoperatórias com aquelas pós-operatórias é fato consolidado na literatura e corroborado pelos dados aqui apresentados, nos quais as primeiras foram estatisticamente associadas às últimas nas análises univariada e multivariada.

Tendo em vista que déficits hormonais transitórios trazem poucas repercussões para os pacientes, optou-se por considerar, para fins desse estudo, apenas deficiências permanentes e/ou presentes de maneira incontestável na última avaliação disponível dos pacientes.

Taxas elevadas de DI, que podem atingir 20,6%, já foram reportadas em estudos prévios, especialmente naqueles envolvendo alto número de tumores grandes e gigantes (48). Portanto, as taxas de DI aqui apresentadas, apesar de discretamente mais altas do que o habitual (1,5% a 6,2%) estão dentro do esperado tendo em vista o grande número de casos com extensão suprasselar(4-6, 21, 43, 47-51). A ausência de diferença estatística nas taxas de DI permanente entre os grupos cirurgia primária e reoperação também encontra respaldo na literatura(22).

A ausência de diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos nas taxas de hipopituitarismo anterior é uma observação recorrente em estudos anteriores. Nesse sentido, a presente série apresenta dados que estão em acordo com a literatura atual(22, 55). Entretanto, houve déficit hormonal novo em 36,8% dos pacientes no presente trabalho, sendo 38,9% nos pacientes reoperados e 36,2% no grupo cirurgia primária. Números esses superiores àqueles previamente publicados, 1,29% a 35,7% nos operados primariamente e 1,9% a 37% nos reoperados (2, 6, 16, 17, 21, 23, 32, 34, 37, 40-43, 45, 47-49, 51, 56). Embora teoricamente o tamanho tumoral e a identificação do tecido hipofisário normal na RM pré-operatória pudessem ter papel relevante na ocorrência de hipopituitarismo anterior e DI, o presente trabalho não constatou tais associações. A identificação hipofisária pré-operatória apresentou associação significativa apenas com a ocorrência de fístulas liquóricas pós-operatórias ($p=0,05$). Por outro lado, a não identificação da hipófise durante a cirurgia e a ocorrência de fístula liquórica intraoperatória foram fatores relevantes para a ocorrência de deficiências hormonais novas a longo prazo. Fístula intraoperatória e não identificação da hipófise durante a intervenção podem estar associadas à maior "agressividade" do cirurgião no intuito de se obter a ressecção tumoral

completa. Deste modo, ao se abordar um paciente com adenoma hipofisário, deve-se buscar o equilíbrio entre a radicalidade para redução das recidivas, as quais são mais importantes nos tumores funcionantes e nas pessoas jovens, e as consequências dessa cura com necessidade de reposição hormonal a longo termo.

A função visual é outro aspecto bastante importante no acompanhamento pós-operatório dos pacientes com tumores hipofisários. No presente estudo, os pacientes foram avaliados considerando os três aspectos da função visual separadamente: motilidade ocular, campimetria e acuidade visual. Diferentemente dos dados aqui apresentados, que evidenciam diferenças significativas entre os grupos em relação aos déficits de campo visual e alterações da acuidade visual, estudos prévios não mostraram diferenças significativas entre os grupos cirurgias primárias e reoperações tanto para paralisias de nervos cranianos quanto para déficits visuais(4, 55). Contudo, nenhum dos demais artigos fez uma análise pormenorizada desses déficits dividindo-os entre defeitos de campo e redução da acuidade, já tendo sido reportadas piora visual em 0,2-4,4%(3, 4, 6, 32, 43, 47, 48, 50, 52, 55).

Entre os pacientes que apresentaram piora da acuidade visual há grande predominância de tumores com extensão suprassellar. Em 13 dos 16 pacientes que evoluíram com piora da acuidade visual havia tumores com extensão suprassellar e em apenas um deles o tumor não atingia o quiasma óptico. Apesar disso, a extensão suprassellar não mostrou relevância estatística na deterioração da acuidade visual ($p=0,077$). Adicionalmente, exceto por um paciente cuja RM pré-operatória não estava disponível, todos os demais que evoluíram com alterações campimétricas também possuíam macroadenomas com extensão suprassellar. É relevante ainda, o fato de que em três dos quatro pacientes reoperados com tais alterações visuais havia compressão quiasmática pelos tumores.

Dificuldades técnicas durante as cirurgias podem explicar resíduos tumorais em oito dos quinze pacientes com piora da acuidade

visual com dados radiológicos pós-operatórios disponíveis e em três dos seis pacientes com déficits campimétricos novos. Contudo, o grande volume tumoral e sua extensão intraventricular são fatores de riscos conhecidos para hipopituitarismo e fístulas liquóricas, especialmente intraoperatórias, mas dados da literatura referentes aos fatores de risco para complicações visuais são escassos e, apesar de anatomicamente plausível, não há evidências de que a extensão supresselar seja um fator de risco relevante para a ocorrência de déficits visuais pós-operatórios. No presente estudo, a presença de projeção superior e o grau de extensão supresselar também não foram fatores significativos para déficits campimétricos ou reduções da acuidade visual pós-operatórias.

A presença de déficits pré-operatórios foi fator preponderante entre os 16 pacientes que tiveram redução da acuidade visual no pós-operatório, já que apenas seis deles não apresentavam déficits antes da cirurgia. Ademais, apesar da coleta de dados ter sido retrospectiva, os autores foram rigorosos e consideraram qualquer alteração na acuidade visual ou da campimetria, mesmo que discreta e possivelmente sem repercussão funcional, como piora destes parâmetros. Finalmente, aqueles pacientes que tiveram a melhora em um dos olhos, mas apresentou piora contralateral, foi computado como tendo cursado com piora a visão. Estes detalhes metodológicos podem explicar a maior ocorrência de complicações visuais na presente série em comparação com a literatura.

A perda do plano de clivagem por formação de aderências da aracnóide na superfície superior do tumor pode explicar a maior incidência de fístula intraoperatória no grupo de reoperações. Paralelamente, pode-se especular que a maior consistência tumoral e a necessidade de maior radicalidade por parte do cirurgião para alcançar a ressecção total durante as reoperações, também possa ter contribuído para violações mais frequentes da aracnóide. Tais fatores poderiam explicar também a maior incidência de danos diretos aos nervos e quiasma ópticos, bem como de lesões vasculares com consequentes

neuropatias isquêmicas, resultando em maior número de complicações visuais no grupo das reoperações.

A análise das complicações cirúrgicas na motilidade ocular não revelou diferença significativa entre os grupos ($p=0,629$). Mas, o fato de quatro dos cinco pacientes do grupo cirurgia primária que apresentaram lesões de nervos cranianos possuírem invasão tumoral do seio cavernoso na RM pré-operatória revelou a importância e tal achado durante a avaliação pré-operatória. Fato reafirmado durante o estudo dos fatores de risco para complicações, no qual a invasão do seio cavernoso mostrou relevância estatística para as alterações da motilidade ocular durante a análise univariada ($p=0,044$).

No presente estudo, não houve diferença entre os grupos na ocorrência tanto de complicações sistêmicas ($p=0,249$) quanto vasculares ($p=0,384$) e otorrinolaringológicas ($p=0,894$). Tal fato é corroborado pela inexistência de artigos que apontem diferenças significativas entre os dois grupos nesses quesitos(4, 22). Houve lesão arterial em um paciente pertencente a cada grupo, com taxas de 0,7% e 2,6% nos grupos submetidos a cirurgias primárias e reoperações, respectivamente. As taxas de complicações otorrinolaringológicas foram elevadas, mas estão dentro dos padrões já definidos pela literatura, já tendo sido relatadas crostas em 1,3% a 24%, sinéquias em 21,4% a 48% e obstruções em 24% dos casos(6, 22, 43, 58). Entretanto, o fato do acesso ter sido realizado por diferentes otorrinolaringologistas incluindo, em grande número de casos, médicos residentes em treinamento, também pode ter contribuído para taxas de complicações otorrinolaringológicas mais elevadas do que aquelas habitualmente encontradas na literatura. Contudo, chama a atenção a elevada taxa de sinusite pós-operatória, onde 12,3% dos pacientes operados primariamente e 19,44% dos reoperados apresentaram essa complicação. Estes valores são superiores aos 0,4% a 7,1% já descritos em estudos envolvendo hipofisectomias endoscópicas(6, 37, 40, 42, 43, 50, 57). Essas taxas elevadas de infecções nasosinusais podem estar superestimadas. Por se

tratar de estudo retrospectivo, não foi possível avaliar com precisão se os doentes apresentaram critérios específicos de sinusite. Na coleta de dados a simples presença de prescrição de antibióticos foi considerada como dado de ocorrência de infecção. Sabe-se, contudo, que alguns otorrinolaringologistas prescrevem antibióticos no pós-operatório acreditando em seu efeito anti-inflamatório e de melhora na obstrução e desconforto nasais.

As taxas de mortalidade foram semelhantes entre os dois grupos, 2,6% no grupo das reoperações e 2,1% do grupo submetido às cirurgias primárias ($p=1,0$). As taxas de mortalidade obtidas neste estudo são superiores àquelas encontradas na maioria dos estudos, de até 1,4%(3, 4, 36, 40, 43, 45, 46), porém são muitos inferiores aos 7,1% encontrados em estudos apenas com tumores grandes e gigantes(6). A grande proporção de tumores com extensão suprasselar nos dois grupos, especialmente nos reoperados, pode ter contribuído para as maiores taxas de mortalidade encontradas neste estudo. Isso porque tumores grandes e gigantes estão associados a taxas mais elevadas de lesões vasculares, as quais podem atingir 10,8% dos casos e foram responsáveis por dois dos quatro óbitos no presente estudo(41). Além disso, a extensão intraventricular já foi associada a maiores taxas de complicações sistêmicas, responsáveis pelos outros dois óbitos neste estudo(53).

Os conhecimentos de fatores de riscos para complicações auxiliam na adequada seleção do tratamento e no planejamento cirúrgico quando o mesmo está indicado. A idade avançada é apontada na literatura como um fator de risco para complicações e preditor negativo de sobrevida dos pacientes(3, 4). A importância dela para o surgimento de hipopituitarismo pós-operatório é alvo de debate. No presente estudo, idade avançada foi um preditor independente para a ocorrência de disfunção hipofisária no grupo cirurgia primária (IC 0,95-1,0; $p=0,042$) e de DI no grupo geral (IC 0,91-0,99; $p=0,015$). Além disso, ela também esteve associada a menores chances de hipopituitarismo anterior (IC

0,96-1,00; $p=0,039$) e maiores riscos de deterioração da acuidade visual (IC 1,0-1,08; $p=0,03$) na análise univariada envolvendo o grupo geral. Esta última associação representa um achado novo.

A importância da identificação hipofisária intraoperatória para a redução de complicações cirúrgicas, especialmente para a preservação da função hipofisária, já foi demonstrada previamente(15). Neste estudo, a identificação hipofisária intraoperatória esteve associada a menores taxas de hipopituitarismo anterior e DI, mas também de fístulas liquóricas intraoperatórias, complicações sistêmicas, déficits campimétricos novos e deterioração da acuidade visual. Contudo, a eventual influência da identificação hipofisária na RM pré-operatória na redução das complicações poderia ser mais útil para o planejamento cirúrgico e adequada seleção dos casos. Mas, apesar da grande concordância dos achados pré e intraoperatórios apresentados neste estudo, a identificação hipofisária na RM pré-operatória mostrou menor relevância para redução das complicações, tendo interferido apenas no risco de fístulas liquóricas pós-operatórias. Esses achados são frustrantes, mas estão em consonância com estudo anterior, que também não mostrou associação da localização glandular na RM pré-operatória e a preservação da função hipofisária(15).

Características tumorais como o volume e extensão supresselar são associadas a diversas complicações. A extensão supresselar foi previamente associada à ocorrência de fístulas liquóricas(24, 42, 53). Mas, volumes tumorais maiores aumentaram a probabilidade não só de fístulas liquóricas, mas também de DI, panhipopituitarismo e lesões das artérias oftálmicas(53) A extensão intraventricular, mais especificamente, já foi associada não só a presença de fístulas liquóricas, mas também a complicações sistêmicas e intracranianas (infecção e pneumoencéfalo)(53). Confirmando esses dados, a extensão supresselar foi associada a maior número de fístulas liquóricas intraoperatórias no grupo geral e no subgrupo operado primariamente nas análises univariada e multivariada. Porém, o grau de

extensão suprasselar não foi significativamente associado a nenhum tipo de complicação. Além disso, a impossibilidade de calcular os volumes tumorais e, portanto, de avaliá-los como possíveis fatores de risco para complicações, representa uma limitação importante deste estudo, especialmente dentro de um contexto em que há grande número de tumores com extensões suprasselares.

O uso de drenos lombares já foi associado a um maior número de complicações(61). Porém, o presente trabalho traz novos esclarecimentos. O uso do dreno per si não foi associado a maior chance de meningite, mas, conforme esperado, o tempo total de permanência do dreno foi fator relevante para o aumento do número dessas complicações na análise univariada (12,5 versus 5,9 dias, $p=0,048$). A presença de fístulas liquóricas pós-operatórias (IC 1,28-99,54; IC=0,029) e diabetes mellitus (IC 1,08-97,42; $p=0,043$) foram preditores independentes de meningite no grupo geral.

7. CONCLUSÕES

As reabordagens endonasais endoscópicas foram associadas a maior número de fístulas liquóricas intraoperatórias, déficits em campos visuais e piora da acuidade visual em relação às abordagens primárias. Entretanto, não houve diferença entre os dois grupos para todas as demais complicações, incluindo rinológicas, sistêmicas, hipopituitarismo anterior, DI permanente, alterações da motilidade ocular, lesões vasculares, fístulas pós-operatórias, meningite e óbito. Assim, apesar da piora visual, tanto da acuidade quanto da campimetria, ter sido maior nas reabordagens cirúrgicas, estas permanecem opções razoáveis nos casos de recidivas ou novos crescimentos tumorais. As complicações das hipofisectomias endonasais endoscópicas estão associadas a diversos fatores com destaque para as fístulas liquóricas intraoperatórias e a não identificação hipofisária durante o ato cirúrgico. Mas, a definição da modalidade terapêutica mais adequada exige amplo conhecimento não só das complicações associadas às reoperações, mas também de seus resultados positivos.

8. PERSPECTIVAS

Uma análise detalhada do sucesso cirúrgico e das causas de insucesso nos pacientes submetidos às reoperações pode ajudar a entender melhor os riscos e benefícios dessa opção terapêutica. Uma avaliação detalhada do sucesso cirúrgico deve abordar não só as taxas de ressecção tumoral, recidiva e novo crescimento tumoral, controle bioquímico de curto e longo prazos, mas também de outros resultados favoráveis como a melhora das funções hipofisária e visual, os quais não foram adequadamente investigados até o momento. Portanto, novos estudos são necessários para compreender os benefícios das reoperações e compará-los com aqueles de outras modalidades terapêuticas. A adequada compreensão de todos esses aspectos pode ajudar na seleção da melhor opção terapêutica para cada paciente em um contexto no qual a custo-efetividade dos tratamentos médicos é uma preocupação crescente.

A incorporação de novas tecnologias tais como neuronavegação e ressonância intraoperatória podem fornecer aos cirurgiões melhor orientação e maior segurança durante a ressecção tumoral e, conseqüentemente, reduzirem as complicações cirúrgicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tajudeen BA, Mundi J, Suh JD, Bergsneider M, Wang MB. Endoscopic Endonasal Surgery for Recurrent Pituitary Tumors: Technical Challenges to The Surgical Approach. *Journal of Neurological Surgery*. 2015;76(B1):50-6.
2. Cavallo LM, Solari D, Tasiou A, Esposito F, Angelis Md, D'Enza AI, et al. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Removal of Recurrent and Regrowing Pituitary Adenomas: Experience on a 59-Patient Series. *World Neurosurgery*. 2013:342-50.
3. Halvorsen H, Pettersen JR, Josefsen R, Ronning P, Reinlie S, Meling T, et al. Surgical complications after transsphenoidal microscopic and endoscopic surgery for pituitary adenoma: a consecutive series of 506 procedures. *Acta Neurochirurgie*. 2014:441-9.
4. Krings JG, Kallogjeri D, Wineland A, Nepple KG, Piccirillo JF, Getz AE. Complications following primary and revision transsphenoidal surgeries for pituitary tumors. *Laryngoscope*. 2015;125(2):311-7.
5. Jr JAJ, Thapar K, jr ERL. Pituitary Tumors: Functioning and Nonfunctioning. In: Winn HR, editor. *Youmans Neurological Surgery*. 2. Sixth ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1476-510.
6. Constantino ER, Leal R, Ferreira CC, Acioly MA, Landeiro JA. Surgical outcomes of the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for large and giant pituitary adenomas: institutional experience with special attention to approach-related complications. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(5):388-95.
7. 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*. 1993;33(4):610-7; discussion 7-8.
8. Wilson CB. A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture. *J Neurosurg*. 1984;61(5):814-33.

9. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg.* 1969;16:185-217.
10. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. *Adv Neurol.* 1976;15:261-73.
11. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol.* 2017.
12. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2017.
13. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs. Fourth Edition ed. Lyon: IARC Press; 2017.
14. Giannetti AV, Guimarães RES, Crosara PFTB. Transsphenoidal Approach to Pituitary Adenomas; from the Microscope to the Endoscope. *Arq Bras Neurocir.* 2016;35(03):185-92.
15. Linsler S, Hero-Gross R, Friesenhahn-Ochs B, Sharif S, Lammert F, Oertel J. Preservation of hormonal function by identifying pituitary gland at endoscopic surgery. *J Clin Neurosci.* 2017;43:240-6.
16. Valderrábano P, Aller J, García-Valdecasas L, García-Uría J, Martín L, Palacios N, et al. Results of repeated transsphenoidal surgery in Cushing's disease. Long-term follow-up. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(4):176-83.
17. Negm HM, Al-Mahfoudh R, Pai M, Singh H, Cohen S, Dhandapani S, et al. Reoperative endoscopic endonasal surgery for residual or recurrent pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2017;127(2):397-408.
18. Patil CG, Veeravagu A, Prevedello DM, Katznelson L, Vance ML, Laws ER. Outcomes after repeat transsphenoidal surgery for recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery.* 2008;63(2):266-70; discussion 70-1.
19. Dickerman RD, Oldfield EH. Basis of persistent and recurrent Cushing disease: an analysis of findings at repeated pituitary surgery. *J Neurosurg.* 2002;97(6):1343-9.
20. Chang EF, Sughrue ME, Zada G, Wilson CB, Blevins LS, Kunwar S. Long term outcome following repeat transsphenoidal surgery for

recurrent endocrine-inactive pituitary adenomas. *Pituitary*. 2010;13(3):223-9.

21. Do H, Kshetry VR, Siu A, Belinsky I, Farrell CJ, Nyquist G, et al. Extent of Resection, Visual, and Endocrinologic Outcomes for Endoscopic Endonasal Surgery for Recurrent Pituitary Adenomas. *World Neurosurg*. 2017;102:35-41.

22. Przybylowski CJ, Dallapiazza RF, Williams BJ, Pomeraniec IJ, Xu Z, Payne SC, et al. Primary versus revision transsphenoidal resection for nonfunctioning pituitary macroadenomas: matched cohort study. *J Neurosurg*. 2017;126(3):889-96.

23. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A, Takeuchi Y. Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. *Neurosurgery*. 2010;67(4):949-56.

24. Jahangiri A, Wagner J, Han SW, Zygourakis CC, Han SJ, Tran MT, et al. Morbidity of repeat transsphenoidal surgery assessed in more than 1000 operations. *J Neurosurg*. 2014;121(1):67-74.

25. Wilson TJ, McKean EL, Barkan AL, Chandler WF, Sullivan SE. Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission and complications. *Pituitary*. 2013;16(4):459-64.

26. AB K. The removal of tumor of pituitary body by na intranasal route. *JAMA*. 1909;53:1701-4.

27. HIRSCH O. Life-long cures and improvements after transsphenoidal operation of pituitary tumors. (Thirty-three patients, followed-up for 20-37 years). *Acta Ophthalmol Suppl*. 1959;Suppl 56:1-60.

28. AE H. Remarks oh the operative treatment of the tumors of the hypophysis. *Surg Gynecol Obstet*. 1910:494-502.

29. H C. Transsphenoidal method of access. In: H C, editor. *The Pituitary Body and its Disorders*. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.; 1912. p. 296-303.

30. NM D, P B. A consideration of the hypophysial adenomata. *Br J Surg*. 1925-1926;13:314-66.

31. G G, B T. L'extirpation des adenomes hypophysaires par voie trans-sphenoidale. *Neurochirurgia*. 1959;1:133-49.
32. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery*. 1997;40(2):225-36; discussion 36-7.
33. J H. Transsphenoidal removal of pituitary adenomas. *Union Med Can*. 1962;91:933-45.
34. Graham SM, Iseli TA, Karnell LH, Clinger JD, Hitchon PW, Greenlee JD. Endoscopic approach for pituitary surgery improves rhinologic outcomes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118(9):630-5.
35. Rotenberg B, Tam S, Ryu WH, Duggal N. Microscopic versus endoscopic pituitary surgery: a systematic review. *Laryngoscope*. 2010;120(7):1292-7.
36. Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):843-9.
37. Kumar S, Darr A, Hobbs CG, Carlin WV. Endoscopic, endonasal, trans-sphenoidal hypophysectomy: retrospective analysis of 171 procedures. *J Laryngol Otol*. 2012;126(10):1033-40.
38. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2002;97(2):293-8.
39. Bur AM, Brant JA, Newman JG, Hatten KM, Cannady SB, Fischer JP, et al. Incidence and Risk Factors for Prolonged Hospitalization and Readmission after Transsphenoidal Pituitary Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155(4):688-94.
40. Berker M, Hazer DB, Yücel T, Gürlek A, Cila A, Aldur M, et al. Complications of endoscopic surgery of the pituitary adenomas: analysis of 570 patients and review of the literature. *Pituitary*. 2012;15(3):288-300.

41. Wang F, Zhou T, Wei S, Meng X, Zhang J, Hou Y, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery of 1,166 pituitary adenomas. *Surg Endosc*. 2015;29(6):1270-80.
42. Gondim JA, Almeida JP, Albuquerque LA, Schops M, Gomes E, Ferraz T, et al. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenoma: surgical complications in 301 patients. *Pituitary*. 2011;14(2):174-83.
43. Magro E, Graillon T, Lassave J, Castinetti F, Boissonneau S, Tabouret E, et al. Complications Related to the Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach for Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas in 300 Consecutive Patients. *World Neurosurg*. 2016;89:442-53.
44. Zhao B, Wei YK, Li GL, Li YN, Yao Y, Kang J, et al. Extended transsphenoidal approach for pituitary adenomas invading the anterior cranial base, cavernous sinus, and clivus: a single-center experience with 126 consecutive cases. *J Neurosurg*. 2010;112(1):108-17.
45. Hofstetter CP, Nanaszko MJ, Mubita LL, Tsiouris J, Anand VK, Schwartz TH. Volumetric classification of pituitary macroadenomas predicts outcome and morbidity following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Pituitary*. 2012;15(3):450-63.
46. Heringer LC, de Oliveira MF, Rotta JM, Botelho RV. Effect of repeated transsphenoidal surgery in recurrent or residual pituitary adenomas: A systematic review and meta-analysis. *Surg Neurol Int*. 2016;7:14.
47. Zhan R, Ma Z, Wang D, Li X. Pure Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach for Nonfunctioning Pituitary Adenomas in the Elderly: Surgical Outcomes and Complications in 158 Patients. *World Neurosurg*. 2015;84(6):1572-8.
48. Yano S, Hide T, Shinojima N. Efficacy and Complications of Endoscopic Skull Base Surgery for Giant Pituitary Adenomas. *World Neurosurg*. 2017;99:533-42.
49. Zhan R, Xu G, Wiebe TM, Li X. Surgical outcomes of the endoscopic transsphenoidal route to pituitary tumours in paediatric

patients >10 years of age: 5 years of experience at a single institute. *Arch Dis Child*. 2015;100(8):774-8.

50. Smith TR, Hulou MM, Huang KT, Nery B, de Moura SM, Cote DJ, et al. Complications after transsphenoidal surgery for patients with Cushing's disease and silent corticotroph adenomas. *Neurosurg Focus*. 2015;38(2):E12.

51. Tabaei A, Anand VK, Barrón Y, Hiltzik DH, Brown SM, Kacker A, et al. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2009;111(3):545-54.

52. Chowdhury T, Prabhakar H, Bithal PK, Schaller B, Dash HH. Immediate postoperative complications in transsphenoidal pituitary surgery: A prospective study. *Saudi J Anaesth*. 2014;8(3):335-41.

53. Boling CC, Karnezis TT, Baker AB, Lawrence LA, Soler ZM, Vandergrift WA, et al. Multi-institutional study of risk factors for perioperative morbidity following transnasal endoscopic pituitary adenoma surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(1):101-7.

54. Zhou Q, Yang Z, Wang X, Wang Z, Zhao C, Zhang S, et al. Risk Factors and Management of Intraoperative Cerebrospinal Fluid Leaks in Endoscopic Treatment of Pituitary Adenoma: Analysis of 492 Patients. *World Neurosurg*. 2017;101:390-5.

55. Almeida JP, Ruiz-Treviño AS, Liang B, Omay SB, Shetty SR, Chen YN, et al. Reoperation for growth hormone-secreting pituitary adenomas: report on an endonasal endoscopic series with a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurosurg*. 2017:1-13.

56. Rudnik A, Zawadzki T, Gałuszka-Ignasiak B, Bazowski P, Duda I, Wojtacha M, et al. Endoscopic transsphenoidal treatment in recurrent and residual pituitary adenomas--first experience. *Minim Invasive Neurosurg*. 2006;49(1):10-4.

57. Benveniste RJ, King WA, Walsh J, Lee JS, Delman BN, Post KD. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. *J Neurosurg*. 2005;102(6):1004-12.

58. Petry C, Leães CG, Pereira-Lima JF, Gerhardt KD, Sant GD, Oliveira MaC. Oronasal complications in patients after transsphenoidal hypophyseal surgery. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(3):345-9.
59. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, McArthur DL, Cohan P, Boscardin J, et al. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery*. 2008;63(4):709-18; discussion 18-9.
60. Lindholm J, Nielsen EH, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, et al. Hypopituitarism and mortality in pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(1):51-8.
61. D'Anza B, Tien D, Stokken JK, Recinos PF, Woodard TR, Sindwani R. Role of lumbar drains in contemporary endonasal skull base surgery: Meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(6):430-5.
62. Dhandapani S, Singh H, Negm HM, Cohen S, Anand VK, Schwartz TH. Cavernous Sinus Invasion in Pituitary Adenomas: Systematic Review and Pooled Data Meta-Analysis of Radiologic Criteria and Comparison of Endoscopic and Microscopic Surgery. *World Neurosurg*. 2016;96:36-46.
63. Zoli M, Milanese L, Bonfatti R, Sturiale C, Pasquini E, Frank G, et al. Cavernous sinus invasion by pituitary adenomas: role of endoscopic endonasal surgery. *J Neurosurg Sci*. 2016;60(4):485-94.
64. Hollander M, Wolfe DA. *Nonparametric statistical methods*. 2nd ed. ed. New York ; Chichester: John Wiley & Sons; 1999. p106-125.
65. Agresti A. *Categorical data analysis*. 2nd ed. ed. New York ; Chichester: Wiley-Interscience; 2002. p78-123.
66. Efrogmson M. Multiple regression analysis. In: Ralston A, Wilf HS, editors. *Mathematical methods for digital computers*. 1. New York: John Wiley & Sons; 1960. p191-203.
67. Liu JK, Fleseriu M, Delashaw JB, Ciric IS, Couldwell WT. Treatment options for Cushing disease after unsuccessful transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus*. 2007;23(3):E8.

ANEXOS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Projeto de Pesquisa: **Estudo comparativo das complicações após hipofisectomia endoscópica transesfenoidal primária e na reoperação**

Investigador responsável: Prof. Alexandre Varella Giannetti

OBJETIVO DA PESQUISA: Você está sendo convidado (a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com diagnóstico de tumores hipofisários que foram submetidos à cirurgia. O objetivo geral da pesquisa é avaliar fatores relacionados ao insucesso e às taxas de complicações da cirurgia a que você já foi submetido(a). Este estudo poderá trazer maiores conhecimentos sobre esse tipo de tratamento, bem como sobre os seus benefícios e possíveis complicações.

PROCEDIMENTO: Durante uma consulta médica serão feitas perguntas sobre os seus dados clínicos além de um exame físico/neurológico de rotina. Se necessário, exames de controle tais como de ressonância magnética, tomografia e campimetria visual poderão ser solicitados e deverão ser realizados nos centros conveniados pela prefeitura e/ou no convênio de saúde que você eventualmente possua. Você terá que vir uma vez para a entrevista, podendo ser necessárias novas consultas para reavaliação do caso ou análise dos exames solicitados. Depois das avaliações, novas orientações médicas poderão ser fornecidas caso necessário.

RISCO E DESCONFORTO: O risco relacionado a esta pesquisa restringe-se ao desconforto em responder à entrevista e ser submetido ao exame físico/neurológico e à necessidade de dispor de um tempo para

participar. E não haverá pagamento pela participação nem compensação de gastos.

SIGILO: As informações serão usadas apenas para essa pesquisa, e quando o estudo estiver concluído os resultados serão apresentados em congressos e revistas médicas, omitindo-se o nome dos participantes. Resguarda-se, assim, o sigilo das informações.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO: A sua participação é voluntária e você pode se recusar a participar do estudo a qualquer momento, sem comprometer os cuidados médicos que recebe atualmente ou receberá no futuro no HC-UFMG.

Eu confirmo que o Prof. Alexandre Giannetti ou um membro de sua equipe me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e as possíveis vantagens que terei ao participar desse projeto de pesquisa. Em caso de dúvidas os médicos colocam-se a disposição para esclarecê-las a qualquer momento, restando ao COEP-UFMG a função de esclarecer dúvidas referentes às questões éticas da pesquisa. Eu li ou me foi explicado esse formulário de consentimento, que compreendi, e estou de pleno acordo em participar desse estudo. Recebo uma cópia uma via de igual teor deste documento.

Data: ____/____/____

Nome do paciente (em letra de forma)

Assinatura do paciente

Alexandre Varella Giannetti

Assinatura do pesquisador

Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG
Av. Alfredo Balena, 190, segundo andar
Telefone: 3409-9760 / 34099759
Campus Saúde – Belo Horizonte, MG – Brasil
CEP30130130

COEP – COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG
Avenida Antônio Carlos, 6627
Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005
Telefone: 34094592
Campus Pampulha – Belo Horizonte, MG – Brasil
CEP 31270-901

Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) – UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ETICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE — 54787216.7.0000.5149

Interessado(a): Prof. Alexandre Varella Giannetti

Departamento de Cirurgia

Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG — COEP aprovou, no dia 06 de julho de 2016, o projeto de pesquisa intitulado

"Estudo comparativo das complicações após hipofisectomias endoscópica transesfenoidal primária e na reoperação" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

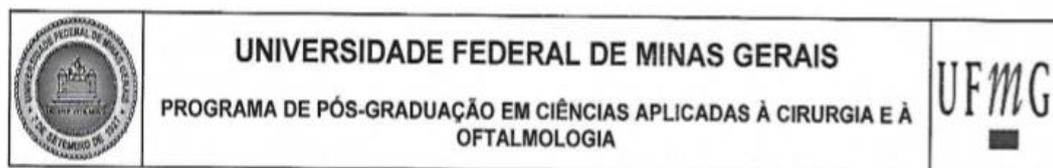


Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz

Coordenadora do COEP-UFMG

Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 — Unidade Administrativa II – 2º andar — Sala 2005 — Cep: 31270-901 — BH-MG
Telefax: (031) 3409-4592 - e-mail: coep@prpq.ufmg.br

Declaração de aprovação



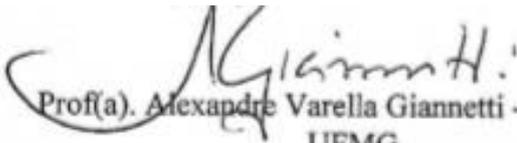
FOLHA DE APROVAÇÃO

Estudo comparativo das complicações após hipofisectomia endoscópica transesfenoidal primária e na reoperação

LEANDRO CUSTÓDIO DO AMARAL

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS A CIRURGIA E A OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração ANATOMOFISIOPATOGENIA CIRÚRGICA, linha de pesquisa Motilidade Digestiva.

Aprovada em 26 de março de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Alexandre Varella Giannetti - Orientador
UFMG


Prof(a). Antonio Ribeiro de Oliveira Junior
UFMG


Prof(a). Samuel Tau Zymberg
UNIFESP

Belo Horizonte, 26 de março de 2018.

