

COMPLICAÇÕES DAS CIRURGIAS HIPOFISÁRIAS

ANÁLISE DE 120 CIRURGIAS NO HUCFF – UFRJ

*ALICE HELENA DUTRA VIOLANTE**, *MÁRIO VAISMAN***, *GIANNI TEMPONI****,
*MÔNICA R. GADELHA*****, *FLÁVIO FREINKEL RODRIGUES******

RESUMO - Estudamos uma série de 108 pacientes, submetidos a 120 intervenções cirúrgicas para tratamento de tumores hipofisários realizadas no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), no período de 1979 a julho de 1998, com o objetivo de analisar a morbidade e mortalidade pós-operatória imediata. A idade dos pacientes variou entre 15 e 70 anos. Os diagnósticos etiológicos foram: adenomas não secretores, 46 (38,34%); acromegalia, 30 (25%); prolactinoma, 29 (24,16%) e doença de Cushing, 15 (12,5 %). As principais complicações endocrinológicas foram: pan-hipopituitarismo, 16 (13,34%); diabetes insípido central (DIC), 15 (12,5%); hiposuprarrenalismo, 4 (3,34%). Complicações neurocirúrgicas: infecção, 13 (10,84%) e fístula líquórica, 6 (5 %). Ocorreram 2 óbitos (1,67%). Nossos resultados se enquadram dentro dos encontrados na literatura internacional. Quando analisamos ano a ano esta casuística identificamos queda progressiva da morbimortalidade, demonstrando a importância não só da habilidade do neurocirurgião, como da uniformidade da equipe que acompanha estes pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: tumor hipofisário, complicação, cirurgia.

Complications of pituitary surgery: analysis of 120 operations at HUCFF-UFRJ

ABSTRACT - We evaluated 120 pituitary operations performed at Hospital Universitario Clementino Fraga Filho of the Universidade Federal do Rio de Janeiro from 1979 to July 1998 with the aim of analysing the immediate post operative morbidity and mortality. The ages ranged from 15 to 70 years and the clinical diagnoses were: nonsecreting adenomas, 46 (38,34%); acromegaly, 30 (25%); prolactinomas, 29 (24,16%) and Cushing's disease 15 (12,5%). The main endocrine complications were : panhypopituitarism, 16 (13,34%); diabetes insipidus, 15 (12,5%) and adrenocortical insufficiency, 4 (3,34%). Neurological complications: infection, 13 (10,84%); and cerebrospinal fluid leakage, 6 (5%). Two patients died. Our results agree with those of the international literature. We identified a progressive decrease of morbidity and mortality due to surgeon's skill increase and to the uniformity of the clinical team which managed those patients.

KEY WORDS: pituitary adenoma, complications, surgery.

Os adenomas hipofisários são responsáveis por 6 a 18% dos tumores intracranianos. Podem se dividir em microadenomas, menores que 10 mm, no seu maior diâmetro e intra selares, e os

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ): *Professora Adjunta Doutora em Endocrinologia da Faculdade de Medicina (FM) da UFRJ, Médica do Centro de Neuroendocrinologia da Clínica Bambina Emergências - RJ; **Professor Adjunto Doutor em Endocrinologia da FM da UFRJ, Pesquisador Ib CNPq, Chefe do Serviço de Endocrinologia do HUCFF/UFRJ; ***Livre Docente em Neurocirurgia, Diretor do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ; ****Professora Assistente de Endocrinologia da FM/UFRJ, Mestre em Endocrinologia da FM/UFRJ; *****Professor Adjunto Doutor em Neurocirurgia da FM/UFRJ, Coordenador do Curso de Pós Graduação de Neurocirurgia da FM/UFRJ, Médico do Centro de Neuroendocrinologia da Clínica Bambina Emergência - RJ. Estudo financiado em parte por recursos da Fundação Universitária José Bonifácio - FUJB. Aceite: 9-junho-1999.

Dra. Alice Helena Dutra Violante - Rua Soares Cabral 21/407 - 22240-070 Rio de Janeiro RJ - Brasil.
FAX: 021 590 29 58. E-mail : hipofise@iname.com

macroadenomas, iguais ou maiores que 10 mm, que se expandem e invadem estruturas supra, infra e para selares¹. São considerados clinicamente funcionantes em 70 a 75% dos casos, ou seja, cursam com síndrome clínica característica - prolactinoma, acromegalia, doença de Cushing e hipertireoidismo. Os não funcionantes, 25 a 30 %, devido a ausência de quadro clínico relacionado à hipersecreção hormonal, atingem em geral grandes proporções e são diagnosticados mais tardiamente, em especial através de efeitos compressivos causados por expansão tumoral (manifestações neuro-oftalmológicas e insuficiência hipofisária-hipopituitarismo)². Mais raramente, o diagnóstico é incidental, os chamados "incidentalomas", presentes em cerca de 10 a 25% da população geral, encontrados casualmente em exames de imagem de crânio, tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM). Estes exames são realizados geralmente seja por razões não relacionadas aos sintomas comuns aos adenomas hipofisários ou seja por apoplexia hipofisária, quadro este provocado por insuficiência vascular do adenoma que causa cefaléia, manifestações oculares e de hipopituitarismo³. Tendo sido feito o diagnóstico, se impõe a cirurgia - ressecção tumoral, em especial por via transesfenoidal, que apresenta baixo índice de morbidade.

Neste artigo revemos os casos de adenomas hipofisários operados no HUCFF – UFRJ nestes 19 anos de funcionamento com o objetivo de comentar a respeito das complicações endocrinológicas: pan-hipopituitarismo, diabetes insipidus central, hipocorticosuprarenalismo, e das complicações neurocirúrgicas: infecção e fístula líquórica.

MÉTODO

Foram avaliados 120 cirurgias hipofisárias, em 108 pacientes, sendo 72 mulheres e 48 homens. A idade variou de 15 a 70 anos e a distribuição por etiologia, a cada ano se encontra na Tabela 1.

RESULTADOS

O Quadro 1 resume as indicações de cirurgia hipofisária. Na maioria dos casos, a opção é da via de acesso transesfenoidal^{4,5}.

O tipo de acesso cirúrgico e as complicações relacionadas ao tipo de adenoma hipofisário e ano estão nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

DISCUSSÃO

O manuseio e o tratamento das complicações da cirurgia dos tumores hipofisários devem ser realizados por especialistas em neuroendocrinologia e por neurocirurgiões habilitados a intervir nesta área. As indicações para realização das cirurgias hipofisárias podem se dividir em primárias, em que a cirurgia é a alternativa de escolha e com maior possibilidade de sucesso, e secundárias em

Tabela 1. Relação do número de hipofisectomia/ano/etiologia.

Ano	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88*	90	91	92	93	94	95	96	97	98	T
NS	2	2	1	-	1	2	1	1	1	-	1	1	7	1	4	5	10	5	1	46
P	3	3	1	-	5	-	-	1	2	1	1	1	2	2	1	2	2	1	1	29
A	1	5	1	-	-	-	-	-	1	1	-	2	-	2	-	5	6	1	5	30
DC	1	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	3	2	4	15
T	7	10	3	1	6	3	1	2	4	2	2	4	9	6	6	13	21	9	11	120

*No ano de 1989 não houve hipofisectomia.

N S, adenoma clinicamente "não secretor" – total 46 (38,33%); P, prolactinoma – total 29 (24,16%); A, acromegalia - Total 30 (25%); D C, doença de Cushing – total 15 (12,5%); T,- total – 120 cirurgias.

Tabela 2. Relação de número de cirurgias/ano/via de acesso cirúrgico.

Ano	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	90	91	92	93	94	95	96	97	98	T
TE	5	7	3	1	3	3	1	1	3	1	1	3	3	5	3	11	17	8	10	88
TC	2	3	-	-	3	-	-	1	1	2	1	1	6	1	3	2	4	1	1	32
T	7	10	3	1	6	3	1	2	4	3	2	4	9	6	6	13	21	9	11	120

TE, acesso cirúrgico por via transesfenoidal; TC, acesso cirúrgico por via transcraniana; T, total.

Número total de cirurgias = 120: 1979 - 1983 = 27, 1984 - 1989 = 13, 1990 - 1994 = 27, 1995 - 1998 = 53

Total: Cirurgias com via de acesso transesfenoidal = 88, Cirurgias com via de acesso transcraniana = 32

Quadro 1. Indicações para realização de cirurgias hipofisárias.

Primárias:

- Adenomas "não funcionantes"
- Adenomas produtores de hormônio de crescimento (GH)
- Adenomas produtores de ACTH – doença de Cushing
- Adenomas produtores de FSH/LH
- Adenomas produtores de TSH
- Massas hipofisárias não adenomatosas
- Apoplexia hipofisária

Secundárias:

- Recidiva tumoral
- Adenomas secretores de prolactina
- Síndrome de Nelson

que a cirurgia é um método alternativo ao tratamento clínico e/ou radioterápico (Quadro 1). Na alternativa cirúrgica existem complicações graves que devem ser rapidamente identificadas e tratadas de maneira adequada.

A incidência de efeitos colaterais vai depender do grau de invasão tumoral, das dificuldades técnicas do procedimento e da habilidade do neurocirurgião.

A taxa de mortalidade no acesso transesfenoidal em microadenomas é de 0,27%, em macroadenomas de 0,9% e em craniotomias entre 1,2 a 10%^{2,4,6}. Nos nossos casos isto se deveu principalmente a complicações infecciosas no pós operatório imediato, e tivemos 3 casos no total (2,5%); em 1 caso o acesso foi por craniotomia e nos outros 2 por via transesfenoidal.

Mostramos nas Tabelas 2 e 3 que nossas principais complicações ocorreram devido ao maior número de cirurgias por via transcraniana realizadas no início e também a pequena experiência dos cirurgiões com o acesso transesfenoidal. Com o decorrer do tempo as complicações diminuíram e a via de acesso mais utilizada foi a via transesfenoidal.

As complicações endócrinas podem ser - hipotalâmicas: diabetes insipidus central (DIC), hipernatremia essencial ou síndrome cerebral de retenção de sal, síndrome de secreção inapropriada de hormônio anti diurético (SIADH), distermia (hipertermia e hipotermia); ou por lesão de adeno hipófise, hipopituitarismo. As neurocirúrgicas correspondem a lesões traumáticas hipotalâmicas, lesões vasculares, processos infecciosos, fístula líquórica; perda visual e lesão de nervos cranianos⁷.

Tabela 3. Relação de complicações/ano.

	1979-1983		1984-1989		1990-1994		1995-1998	
	TC	TE	TC	TE	TC	TE	TC	TE
DIC	1 (NF)- 3,7%*	-	2 (NF)- 15,38%	-	1 (C)- 3,7%	-	3 (NF)- 5,66%	2 (A)- 3,77% 5 (NF) - 9,43%; 1 (C)-1,88%
Pan-hipopituitarismo	-	3 (A)-% 11,12	3 (NF)- 23,07% 1 (P)-7,7%	-	2 (NF)- 7,4%	-	1 (NF)- 1,88%	1 (NF)- 1,88%
Hiposuprarenalismo	-	1 (C)- 3,7%	-	1 (NF)- 7,7%	-	1 (C)- 3,7%	1 (NF)- 1,88%	-
Hipotireoidismo Secundário	-	-	-	-	-	1 (A)- 3,7%	-	-
Hipogonadismo	-	-	-	-	-	-	2 (NF)- 3,77%	-
Secreção Inapropriada de ADH	-	-	-	-	-	-	1 (NF)- 1,88%	-
Infecção	-	2 (A)- 7,4%	2 (NF)- 15,38% 1 (P)- 7,7%	-	-	-	2 (NF) 3,77%; 1 (NF)- 1,88%	1 (NF) 1,88%
Fístula Liquórica	-	1 (A) -3,7%	-	-	-	-	-	2 (NF) -3,77%
Ptose palpebral (lesão do 3º nervo)	-	1 (A) -3,7%	1 (NF)- 7,7%	-	-	-	1 (NF)- 1,88%	-
Hematoma supraselar	1 (NF)- 3,7%	-	-	-	-	-	-	1 (NF)- 1,88%
Pneumoencéfalo	-	-	-	-	-	-	-	2 (NF)- 3,77%
Óbito	-	-	-	1 (NF)- 7,7%; 1 (C)- 7,7%	-	-	-	1 (NF)- 1,88%

*As percentagens são em relação ao número total de cirurgias a cada período.

NF, adenomas hipofisários não funcionantes ou não secretores; A, acromegalia; C, doença de Cushing; P, prolactinoma.

Discutiremos as complicações que estiveram presentes na nossa casuística:

Diabetes insipidus central - Dentre as lesões hipotalâmicas, é a mais frequente. É situação clínica caracterizada por ausência parcial ou completa de secreção de ADH (hormônio antidiurético) ou AVP (arginina-vasopressina) ou vasopressina.

O modo de evolução do DIC pós hipofisectomia ou após traumatismo é trifásico, caracterizado por uma 1ª fase em que há diminuição ou parada da secreção de ADH; a 2ª fase em que ocorre antidiurese e a 3ª fase com retorno ao DIC.

Se a primeira fase não for reconhecida e tratada, pode haver desidratação hipernatrêmica, deteriorização do sensorio, letargia, estupor e coma.

O DIC pode ser transitório ou permanente, esta apresentação dependendo do local e grau da lesão. Em pacientes com hipopituitarismo a poliúria do DIC pode ser mascarada pela deficiência de glicocorticóide, o que reduz a excreção renal de água e se torna aparente só após a terapia com glicocorticóide.

O diagnóstico é clínico e neurorradiológico, com ausência do sinal hiperintenso em T1 na RNM da hipófise. O tratamento é feito com vasopressina, seja na forma aquosa (20 u/ml s.c. ou IM – doses de 5 a 10 unidades, tempo de ação = 1 a 6 horas) ou como acetato de desmopressina (DDAVP) em spray nasal nas doses de 0,1 ou 0,2 u/inalação ou como comprimidos de 0,1 e 0,2 mg, (tempo de ação = 8 a 20 horas). A apresentação mais utilizada é o acetato de desmopressina (DDAVP), que nos primeiros dias pós hipofisectomia transfenoidal deve ser administrado por via sublingual, já que a absorção via nasal está prejudicada⁸.

DIC transitório pode ocorrer em mais de 20% de todos os pacientes independentemente do tipo de acesso cirúrgico^{4,8,9} e DIC permanente, de 1 a 10%^{1,2,6}. Esta alta incidência do DIC transitório tem, segundo alguns autores, relação com a quantidade de tumor que é retirada. A ausência de DIC transitório pode sugerir que pouco material tenha sido extraído.

Nossos resultados (Tabela 3) variaram de 3,7% (1979-1983 e 1990-1994) a 20,75% (1995-1998) e se mantiveram dentro do padrão descrito em importantes séries como na de Swearing e col. que, analisando 1150 cirurgias, realizadas no período de 1978 a 1996 no MGH (Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston) encontraram 2,5 % de incidência de DIC transitório¹⁰. É interessante observar que houve aumento na incidência desta complicação à medida em que os neurocirurgiões adquiriam maior experiência, provavelmente refletindo a retirada de maior quantidade de massa adenomatosa. Cohen e col.¹¹ e Nakame e col.¹² relataram respectivamente 17% e 15% de DIC transitório no pós-operatório imediato em macroadenomas. Faria e Tindall¹³ mostraram DIC permanente em uma incidência de 3% e 60% de casos transitórios no pós operatório de hipofisectomias. Porém na avaliação de Ciric e col.⁴ de 122 cirurgias, após 3 meses de acompanhamento não observaram nenhum caso.

Síndrome de secreção inapropriada de ADH – SIADH - Representa uma falência de supressão de secreção de ADH à medida em que a osmolaridade plasmática é reduzida por secreção ectópica secundária a mecanismos traumáticos na hipofisectomia. O mecanismo da sede deve estar intacto.

O diagnóstico diferencial é feito com as demais causas de hiponatremia, como: perdas renais, insuficiência renal, hipotireoidismo ou insuficiência adrenal, pelos níveis de sódio urinário, que nesta situação são maiores que 20 mmol/dia. Renina e uréia plasmática são baixas, assim como os níveis de ácido úrico. O tratamento é feito com restrição hídrica, solução hipertônica de cloreto de sódio e em algumas situações pelo uso de diuréticos de “alça”. É uma situação muito grave e além disto a correção rápida pode levar a mielinólise pontina com quadriparesia, disfagia, disartria, convulsões, coma e morte. No pós operatório de hipofisectomia esta complicação ocorre em geral 5 a 7 dias após a cirurgia².

Tivemos apenas 1 caso desta complicação, em uma paciente com adenoma não funcionante com o aparecimento deste quadro no 5º dia de pós operatório e que teve seu quadro revertido apenas com restrição hídrica e solução hipertônica de cloreto de sódio.

Hipopituitarismo - Síndrome caracterizada pela falência da adeno-hipófise em produzir um, mais que um ou todos os hormônios hipofisários: ACTH (hormônio adrenocorticotrófico); TSH (hormônio tireoestimulante); LH (hormônio luteinizante); FSH (hormônio folículo estimulante); prolactina e GH (hormônio de crescimento). A etiologia mais comum no momento para o hipopituitarismo são os adenomas hipofisários e a hipofisectomia parcial ou total².

Os fatores que influenciam o aparecimento do hipopituitarismo são: extensão da cirurgia e/ou lesão adenomatosa; idade do paciente; tempo de duração da deficiência hormonal. Pode haver insuficiência adrenal (hipocortisuprarrenalismo) e/ou hipotireoidismo e/ou hipoglicemia e/ou hiponatremia. A avaliação laboratorial é feita por dosagens basais dos hormônios hipofisários e pelo taquiteste ou megateste que é a avaliação dinâmica integrada do eixo hipotálamo-hipófise. O

tratamento é pela reposição hormonal adequada, tanto no pré como per e pós operatório, em especial de glicocorticóides. Após a alta hospitalar deve ser reavaliada a necessidade ou não de sua continuação. A morbidade quanto a insuficiência hipofisária relatada foi de: insuficiência tireoidiana – 10%; insuficiência adrenal – 10% (10).

Na presente série tivemos variação de 3,77% (1995-1998) a 30,77% (1984-1989), sendo que quando consideramos apenas a deficiência de uma trofina hipofisária há hipogonadismo em 3,77% (1995-1998); hipocorticosuprarrenalismo variando de 1,89% (1995-1998) até 7,7% (1984-1989) e hipotireoidismo apenas no período de 1990-1994 (3,7%).

A variação global por período reflete de forma clara a diminuição da incidência desta complicação na medida em que houve ganho de experiência pela equipe: 11,12% (1979-1983); 30,77% (1984-1989); 7,4% (1990-1994), e 3,76% (1995-1998) (Tabela 3).

O predomínio dos casos de pan-hipopituitarismo, tanto no pré como no pós operatório de pacientes com microprolactinoma é muito baixo, se situando em 0,0008%. No entanto a incidência é maior nos macroadenomas, podendo variar de 1 a 18%¹⁴.

Muitas vezes, portanto, os pacientes já são portadores de pan-hipopituitarismo no pré operatório, pelo efeito de massa do tumor e/ou por destruição de tecido hipofisário, e é importante a correta avaliação pré cirúrgica da função hipotálamo-hipofisária, em especial quanto à reserva corticotrófica e tireotrófica evitando assim morbidade per e pós operatória.

Tivemos queda expressiva de hipocorticosuprarrenalismo com esta conduta, embora em muitos pacientes, em especial no período anterior a 1992 nem sempre era realizada avaliação de função hipofisária no pré operatório.

No entanto nenhum dos óbitos se deveu ao pan-hipopituitarismo ou insuficiência adrenal, o que é relatado apenas na casuística de Elkington e McKissock¹⁵ com incidência de 1,97% em seus 253 casos. Provavelmente isto é resultado do uso rotineiro de hidrocortisona no per e muitas vezes no pós operatório dos pacientes com adenomas hipofisários.

Fístula líquórica - Black e col.¹⁶ estudando uma série de 255 operações por via transesfenoidal para exereses de tumores hipofisários, encontraram a fístula líquórica como a complicação mais frequente (2,7%). O tratamento destas fístulas durante o ato cirúrgico, quando identificada, é tecnicamente simples, mas mais tardiamente o tratamento é difícil, principalmente nas fístulas de grande débito. A conduta nestes casos é de reexploração precoce com exteriorização do seio esfenoidal e seu tamponamento.

Na série estudada a fístula líquórica foi a complicação de menor incidência atingindo taxas de 3,7% (1979 – 1983 e 1995-1998) a 7,4 % (1990-1994); maior do que as séries de Molitch⁶, e Swearingen e col.¹⁰, que variaram de 0,9% a 3,3%.

Complicações locais - Ocorrem na abordagem transesfenoidal. Complicações nasais como perfuração do septo e lesão da mucosa são tão frequentes como a sinusite e epistaxe. São lesões que só poderão ser evitadas à medida em que o cirurgião adquira maior experiência com a técnica cirúrgica.

A infecção apresentou alta incidência nos primeiros anos - 7,4% (1979-1983) e 23,08% (1984-1989) e 7,53% no último grupo (1995-1998) (Tabela 3).

No nosso entender a abordagem endoscópica veio para diminuir estas complicações rinológicas e melhorar a intervenção cirúrgica sobre a hipófise.

Lesões vasculares - Falso aneurisma, ruptura de aneurisma da artéria comunicante anterior, fístula carótido-cavernosa traumática, infarto cerebral por oclusão da artéria carótida são complicações muito graves que podem ser evitadas pelo melhor conhecimento das variações da anatomia vascular da região. Também a realização da arteriografia cerebral nos tumores não secretantes e cilíndricos é uma conduta correta ante a possibilidade de haver aneurisma intraselar. Na nossa série não houve este tipo de complicação.

Lesões hipotalâmicas - São causadas pelas abordagens mais agressivas com grandes ressecções dos tumores que ocupam a região supraselar, quando a manipulação ultrapassa os limites da cápsula tumoral.

Nos pacientes estudados, houve alta taxa de complicações como: hipopituitarismo, diabetes insípido e infecção.

Escolha inadequada da via de acesso -A via transesfenoidal será inadequada, segundo Patterson⁵ quando é utilizada para tumores lobulados, fibrosos, de consistência firme, que podem ser diagnosticados pela sua imagem característica na RNM (lesão isointensa em T2). O cirurgião encontra dificuldade para ressecção do tumor e provoca complicações pela tração da lesão como: hemorragia, lesão quiasmática e lesão hipotalâmica.

Também os tumores em forma de “sino” que ultrapassam o diafragma selar ou aqueles que crescem lateralmente em relação à sela turca não devem ser abordados pela via transesfenoidal. Esta forma de apresentação tumoral, que compreende 30% dos adenomas hipofisários, segundo Paterson, deve ser abordada por via transcraniana para diminuir o risco de tais complicações⁵.

CONCLUSÕES

Concluimos pela importância da avaliação endócrina tanto no pré como no pós operatório dos adenomas hipofisários

Quanto aos resultados do tratamento ressalte-se não só a habilidade e experiência do neurocirurgião neste tipo de operação como a uniformidade da equipe que acompanha estes pacientes, a fim de obter queda progressiva da morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Shimon I, Melmed S. Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med* 1998;129: 472-483.
2. Gadelha MR. Adeno-hipófise. In Vaisman M. *Endocrinologia clínica*. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, 1998:7-54.
3. Rodrigues FF, Violante AHD, Andraus CF. Apoplexia hipofisária intradenomatosa. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55: 819-825.
4. Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R. Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenoma with long-term follow-up results. *J Neurosurg* 1983;59:395-401.
5. Patterson RH. The role of transcranial surgery in the management of pituitary adenoma – *Acta Neurochir* 1996;65(Suppl):16-17.
6. Molitch ME. Prolactinoma. In Melmed S. *The pituitary*, Boston: Blackwell Science, 1995:443-477.
7. Melmed S. General aspects of the management of pituitary tumors by surgery or radiation therapy. In De Grooth L. *Endocrinology* 3Ed, Philadelphia: W.B.Saunders, 1995:497-503.
8. Violante AHD. Diabetes insipidus central – In Vaisman M., *Endocrinologia clínica*, Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, 1998:55-60.
9. Hansen LK, Molitch ME. Postoperative radiotherapy for clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocrinologist* 1998;8:71-78.
10. Swearingen B, Zervas NT, Tatter SB. Long-term mortality and morbidity after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. MGH Pituitary Tumor Center Homepage, 1998.
11. Cohen AR, Cooper PR, Kupersmith MJ, Flamm ES, Ranshoff J. Visual recovery after transesfenoidal removal of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1985;17:446-452.
12. Nakame T, Kuwayama A, Watanabe M, Kageyama N. Transsphenoidal approach to pituitary adenomas with suprasellar extension. *Surg Neurol* 1981;16:225-229.
13. Faria MA, Tindall GT. Transsphenoidal microsurgery for prolactin-secreting pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1982;56:33-43.
14. McLanahan CS, Christy JH, Tindall GT. Anterior pituitary function before and after transsphenoidal microsurgical resection of pituitary tumors. *Neurosurgery* 1978;3:142-145.
15. Elkington SG, McKissock W. Pituitary adenoma: results of combined surgical and radiotherapeutic treatment of 260 patients. *Br Med J* 1967;1:263-266.
16. Black PI, Zervas NT, Candia G. Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1987;20:920-923.