

Cirurgia endoscópica endonasal transesfenoidal para Tumores da Hipófise, principais complicações e desafios: uma revisão de literatura para o médico generalista

Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for Pituitary Tumors, main complications and challenges: a literature review for the general practitioner

DOI: 10.46919/archv3n7-002

Recebimento dos originais: 10/10/2022

Aceitação para publicação: 08/11/2022

Lauro Roberto de Azevedo Setton

Graduando de Medicina pela Universidade Tiradentes

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Industrial, Aracaju - SE, CEP: 49065-510

E-mail: Laurosetton@hotmail.com

Nelson Almeida d'Ávila Melo

Doutor em Otorrinolaringologia pela Universidade de São Paulo (USP)

Instituição: Universidade de São Paulo (USP)

Endereço: Butanta, São Paulo - SP

E-mail: nelsondavila2000@gmail.com

Arthur Maynard Pereira Oliveira

Doutorado pelo departamento de Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Instituição: Universidade de São Paulo (FMUSP)

Endereço: Av. Dr. Arnaldo, 455, Cerqueira César, CEP: 01246-903, São Paulo - SP, Brasil

E-mail: gtc.sergipe@gmail.com

João Machado Barreto de Menezes Neto

Médico Otorrinolaringologista pelo Hospital das Forças Armadas

Instituição: Hospital das Forças Armadas

Endereço: St. Sudoeste, Cruzeiro, Sudoeste, Octogonal, Brasília - DF, CEP: 70675-731

E-mail: otomaisaju@gmail.com

Fabio Neves Santos

Doutor em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia - Universidade Federal de Sergipe (RENORBIO - UFS)

Instituição: Universidade Federal de Sergipe (UFS)

Endereço: Avenida Marechal Rondon Jardim, s/n, Rosa Elze, São Cristóvão - SE, CEP: 49100-000

E-mail: fabiomedicina@hotmail.com

Alberto Calson Alves Vieira

Graduando de Medicina pela Universidade Tiradentes

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Industrial, Aracaju - SE, CEP: 49065-510

E-mail: albertocalson@hotmail.com

Gabriel Pedro Gonçalves Lopes

Graduando de Medicina pela Universidade Tiradentes
Instituição: Universidade Tiradentes
Endereço: Industrial, Aracaju - SE, CEP: 49065-510
E-mail: gabriel.pglopes@gmail.com

Mathias Luca Melo Alves

Graduando de Medicina pela Universidade Tiradentes
Instituição: Universidade Tiradentes
Endereço: Industrial, Aracaju - SE, CEP: 49065-510
E-mail: mathias.melo2015@gmail.com

RESUMO

Introdução: Os tumores hipofisários são extremamente importantes devido ao seu complexo quadro clínico, impacto na vida do paciente e prevalência na população. Um dos grandes destaques no tratamento dos tumores hipofisários é a cirurgia endoscópica endonasal transesfenoidal, a qual apresenta um acesso menos agressivo e mais seguro para a ressecção tumoral com diversos avanços nas técnicas de reconstrução da base do crânio **Objetivos:** Revisar a literatura quanto à cirurgia endoscópica endonasal transesfenoidal no tratamento dos tumores hipofisários. **Materiais e métodos:** Foi realizada através de um levantamento bibliográfico de 2014 a 2021 no Pubmed, Google Scholar e Scielo utilizando os descritores Hipofisectomia, Cirurgia Endoscópica Transnasal, Neoplasia intracraniana, sendo selecionados 64 artigos dos quais foram utilizados 29 para o estudo, obedecendo os critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** Há um consenso entre os autores no que tange a segurança no emprego da técnica endoscópica e sua eficácia relacionada ao grau de ressecabilidade dos tumores, logo, mostra-se atualmente como uma das técnicas em destaque estando atrelada também a baixas taxas de complicações pós-operatórias. **Conclusão:** Trata-se de uma técnica segura com boas taxas de sucesso e baixa incidência de complicações. Além disso, avanços tecnológicos têm permitido melhora significativa das técnicas endoscópicas com uso de lentes com maior capacidade de aumento, fontes de luz e instrumentos específicos que possibilitem chegar mais facilmente ao nível da lesão. Diversas técnicas de fechamento do leito cirúrgico também têm se mostrado como ferramentas eficazes na redução de complicações pós ressecção de grandes lesões, a exemplo do flap nasoseptal vascularizado, que resulta numa redução massiva na ocorrência de fístulas líquóricas, que é uma das complicações mais temidas.

Palavras-chave: hipofisectomia, cirurgia endoscópica transnasal, Neoplasia intracraniana.

ABSTRACT

Introduction: Pituitary tumors are extremely important due to their complex clinical picture, impact on the patient's life and prevalence in the population. Thus, one of the great highlights in the treatment of pituitary tumors is the endoscopic transsphenoidal endonasal surgery, which presents a less aggressive and safe access for tumor resection with several advances in closure techniques **Objectives:** The objective of this study was to carry out a literature review regarding the current scenario in which endoscopic transsphenoidal endonasal surgery is found in the treatment of pituitary tumors and the surgical closure techniques. **Materials and methods:** It was carried out through a bibliographic survey from 2014 to 2021 on Pubmed, Google Scholar and Scielo using the descriptors Hypophysectomy, Endoscopic Transnasal Surgery, Intracranial Neoplasia, being selected 64 articles of which 29 were used for the study, obeying the criteria of inclusion and exclusion. **Results:** There is a consensus among the authors regarding the safety in the use of the endoscopic technique and its effectiveness related to the degree of resectability of the tumors, therefore, it is currently shown as one of the highlighted techniques, being also linked to low rates of post-operative complications. **Conclusion:** It is a safe technique with good success rates and low incidence of complications. In addition, technological advances have allowed a significant improvement in

endoscopic techniques with the use of lenses with greater magnification, light sources and specific instruments that make it possible to more easily reach the level of the lesion. Several surgical bed closure techniques have also been shown to be effective tools in reducing complications after resection of large lesions, such as the vascularized nasoseptal flap, which results in a massive reduction in the number of CSF leaks, which is one of the most feared complications.

Keywords: hypophysectomy, transnasal endoscopic surgery, intracranial Neoplasm.

1 INTRODUÇÃO

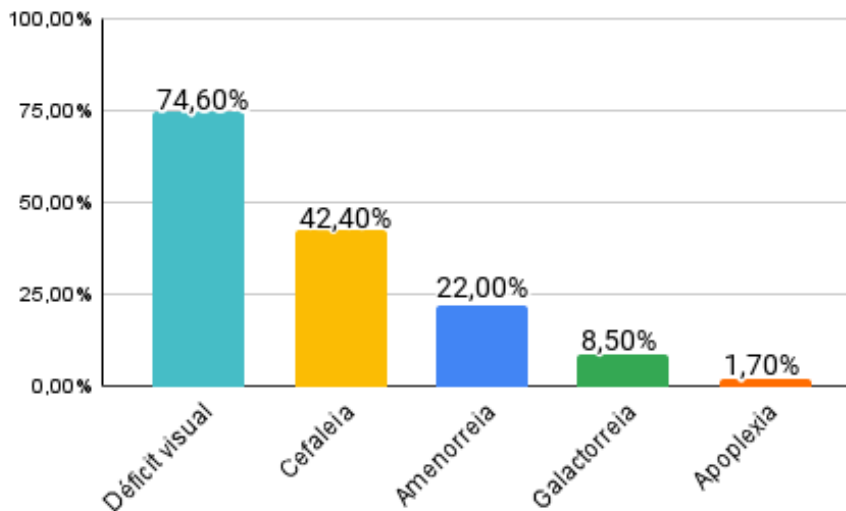
A glândula hipófise ou pituitária localiza-se na região da sela túrcica, concavidade em forma de sela localizada na base do osso esfenoide, no compartimento intracraniano ²⁵. A hipófise é de extrema importância para o funcionamento do corpo, pois tem a função de produzir e controlar diversos hormônios indispensáveis para a regulação de funções basais como ciclo menstrual e metabolismo tireoidiano ²⁰.

A hipófise pode ser subdividida anatômica e funcionalmente em lobo anterior, adeno-hipófise, e lobo posterior, neuro-hipófise ^{3,20}. A adeno-hipófise é a porção responsável por secretar hormônios tróficos, ou seja, hormônios com função controladora de outras glândulas: hormônio tireoestimulante (TSH) no controle da produção dos hormônios tireoidianos, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) no comando da função do córtex da supra renal, hormônio folículo estimulante (FSH) atuando nos folículos ovarianos, hormônio luteinizante (LH) atuando na estimulação ao processo de ovulação, prolactina atuando na produção do leite durante o período de amamentação e somatotrofina (GH) como hormônio de crescimento, através dos efeitos tróficos do IGF-1 produzido no fígado ^{20,25}. A neuro-hipófise, por sua vez, é considerada uma expansão do hipotálamo e é responsável pelo armazenamento e produção de dois hormônios: ocitocina, a qual atua na promoção do sentimento de felicidade, contração da musculatura lisa acinar para ejeção do leite na mama e contração da musculatura uterina durante o parto, e o hormônio antidiurético (vasopressina), extremamente relevante no controle da pressão arterial (PA) e no controle da absorção de fluidos no rim ^{20,25}.

A glândula hipófise é alvo de diversas doenças as quais promovem alterações metabólicas e dentre essas diversas patologias que podem acometê-la temos os tumores hipofisários. Os adenomas de hipófise são a 3ª causa mais comum de tumores do sistema nervoso central e atingem a população numa incidência de 3,29 a cada 100,000 habitantes ^{1,20,21}. São mais comuns entre a 3ª e 6ª décadas de vida, numa idade média de 45 anos, acometem ambos os sexos em igual proporção, porém os quadros clínicos se mostram mais acentuados em mulheres ^{7,8,20,23,25}. No entanto, estudos como ZAKIR, 2016, apontam que o tumor hipofisário apenas trará repercussões negativas em 1:1064 indivíduos ⁸. Os tumores hipofisários podem acometer tanto a adeno-hipófise, que se estabelece como o quadro mais frequente sendo responsável por cerca de 10 a 15% de todos os tumores cerebrais primários, como também, mais raramente, a neuro-

hipófise. Os tumores hipofisários representam 25% dos tumores cerebrais que sofrem intervenção cirúrgica e 90% dos tumores da região selar e parasselar^{3,7,19,20,21,23,24,25,27}. Os sintomas mais frequentes apresentados ao diagnóstico são: déficit visual (74,6%), cefaleia (42,4%), amenorreia (22%), galactorreia (8,5%) e apoplexia (1,7%) (Figura 1)³.

Figura 1 - Descrição: Gráfico ilustrando as taxas dos principais sintomas encontrados em pacientes acometidos por tumores hipofisários.



Fonte: WINTER et al. 2019.

2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico dos tumores hipofisários inicia-se com uma anamnese e exame físico detalhados. Os sintomas podem ser distúrbios visuais, sinais de hipo ou hiperpituitarismo, cefaleia e outros sintomas distintos^{22,24,25,26}. O diagnóstico dos tumores de hipófise pode ocorrer de forma direcionada ou de forma acidental como no caso dos tumores descobertos em exames de rotina. Os tumores sintomáticos estão relacionados na maioria das vezes a efeitos compressivos como, por exemplo, os defeitos de campo visual e da percepção de cores por compressão quiasmática e cefaleia devido ao aumento da pressão intracraniana. Vale ressaltar que os adenomas hipofisários e os meningiomas são as principais causas de neuropatia óptica compressiva¹⁹. Sendo assim, em grande parte dos casos cabe ao oftalmologista suspeitar de causas tumorais para explicar os sintomas apresentados pelo paciente¹⁹. O padrão de acometimento visual do olho quando afetado em geral se apresenta como uma hemianopsia temporal seguida de quadrantopsia temporal com defeito altitudinal e depressão generalizada¹⁹.

Um dos grandes fatores confundidores no diagnóstico dos tumores hipofisários é a baixa incidência e a sua semelhança com patologias como a neuropatia óptica glaucomatosa, devido à capacidade do déficit visual atravessar a região do meridiano. Além disso, outras alterações visuais como diplopia, paralisia dos nervos oculomotores e mais raramente nistagmo e proptose podem gerar confusão diagnóstica no médico

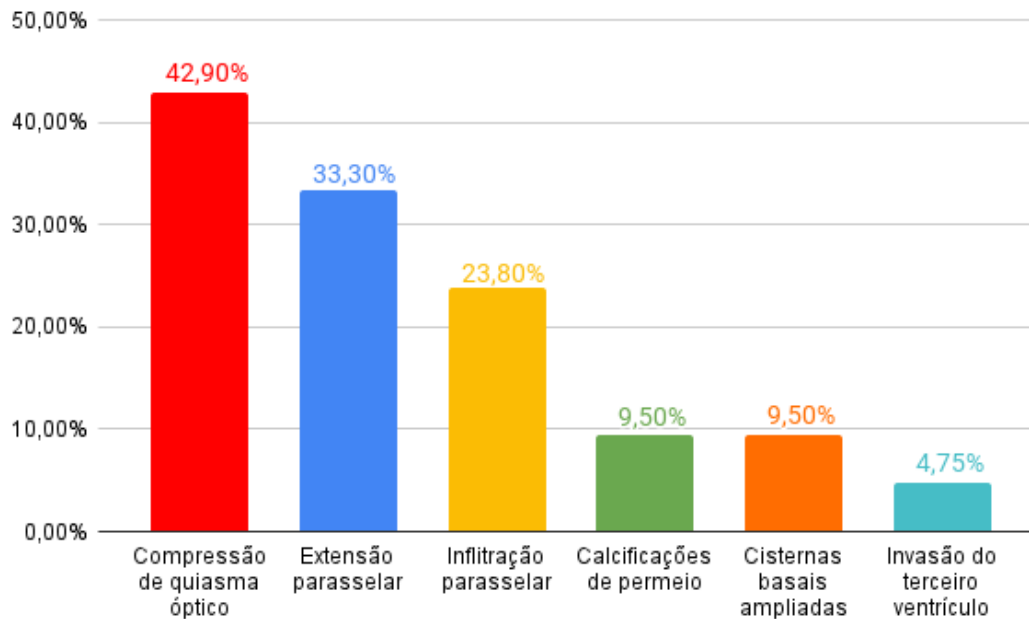
responsável¹⁹. Destaca-se que na terceira idade o diagnóstico final pode atrasar devido à ampla gama de diagnósticos diferenciais com condições comuns presentes nesta faixa etária e à desvalorização dos sintomas apresentados pelos idosos.

Felizmente o avanço tecnológico dos exames diagnósticos de imagem como tomografia computadorizada, OCT e ressonância magnética permite um grande auxílio no diagnóstico dos tumores hipofisários e alterações da sela túrcica (Figura 02). Estes exames promovem tanto um diagnóstico mais preciso quanto a detecção de tumores incidentais de forma mais frequente²². A ressonância magnética tem se mostrado como o melhor exame disponível para identificação de adenomas hipofisários assim como para a visualização de estruturas adjacentes à sela túrcica, devido ao seu alto contraste de resolução e capacidade de aquisição de sequências avançadas, que permitem uma melhor visualização das estruturas neurais e diferenciação do líquido cefalorraquidiano, assim como a utilização de sequências pós-contraste endovenoso. Salienta-se que os exames de ressonância magnética têm identificado anormalidades da sela túrcica em cerca de 20% da população geral²⁷. Já a TC se destaca na visualização de calcificações e sangramentos tumorais, assim como remodelamento e erosão óssea e osteoesclerose.

Outro tópico deveras importante no diagnóstico dos tumores hipofisários é o estudo hormonal para determinar quadros de produção aumentada ou diminuição de hormônios. O estudo imunohistoquímico permite definir qual o subtipo histológico do tumor a ser tratado e classificá-lo a partir da predominância hormonal, da presença de biomarcadores e fatores de transcrição expressos pelo tumor. Os adenomas hipofisários podem ser classificados de uma forma geral em prolactinomas, secretores de GH, secretores de ACTH e não funcionantes, sendo que o tipo não funcionante pode ser classificado em oito subtipos²⁰.

Um dos pontos positivos da realização do diagnóstico precoce nos casos de tumores hipofisários com sintomas de compressão de via óptica é a alteração precoce do regime de tratamento clínico-cirúrgico, que permite reduzir de forma expressiva o número de danos irreversíveis à visão. Deste modo, assim como o tamanho do macroadenoma está diretamente relacionado ao grau de compressão visual e repercussões irreversíveis, o intervalo de tempo entre diagnóstico correto e tratamento também está¹⁹.

Figura 02 - Descrição: Gráfico ilustrando os principais aspectos radiológicos selares no momento do diagnóstico dos tumores hipofisários.



Fonte: Peres et al., 2020.

3 CLASSIFICAÇÃO

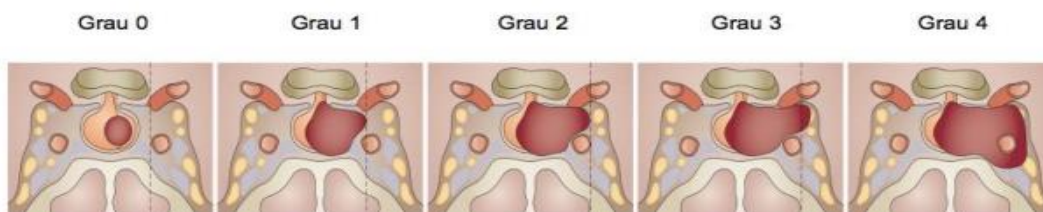
Os tumores hipofisários podem ser divididos quanto a sua natureza e comportamento. Os tumores de origem benigna representam a grande maioria dos casos e apresentam um comportamento em geral inocente, porém há relatos na literatura em que os tumores benignos invadem estruturas laterais, inferiores e superiores à sela numa porcentagem de 30-45% e alguns podem apresentar um comportamento de veras agressivo devido à alta taxa de replicação, mesmo sendo considerado benigno⁸. Felizmente, os tumores de origem maligna representam apenas 1% dos casos e estão associados a um comportamento extremamente agressivo, no qual cursam com metástase sistêmica e/ou cérebro-espinal⁸.

Os tumores hipofisários podem ser classificados com base em sua localização anatômica, produção hormonal (funcionante e não funcionantes), tamanho (micro = <1cm, macro = >1cm, grande = 3-4 cm e gigante = >4cm) e compressibilidade de estruturas adjacentes^{3,7,8,25}. A localização do tumor é extremamente importante, pois a partir dela podemos desenvolver o raciocínio clínico com base em quais alterações funcionais o mesmo pode ocasionar com base na porção hipofisária afetada, assim como o tamanho e compressibilidade também podem ser úteis no processo de estratificação de risco do procedimento cirúrgico. Embora de forma infrequente, alguns tumores podem comprimir ou invadir estruturas nobres como nervo óptico, artéria carótida, seio esfenóide e cavernoso (os dois últimos numa ordem de 25-55%⁸). Deste modo, algumas estruturas quando invadidas podem aumentar de forma expressiva a morbimortalidade do paciente nos períodos intra e pós-operatório, a exemplo do seio cavernoso⁸. A produção hormonal é um ponto considerável na abordagem dos tumores hipofisários, devido

ao intenso transtorno metabólico gerado por uma hiperprodução hormonal secundária a um mecanismo de feedback atenuado, como observado na Síndrome de Cushing. Felizmente cerca de 30% dos adenomas da adeno-hipófise são classificados como não funcionantes, o que significa que não produzem hormônios ou produzem subunidades as quais se encontram na forma inativa³. Nesses casos eles podem ser divididos em adenomas silentes, que são aqueles com positividade na avaliação por imuno-histoquímica para células produtoras de hormônios, mas em que os hormônios não são produzidos em excesso. Por outro lado, existem os adenomas não funcionantes chamados de null-cell (células nulas) em que não há positividade para nenhuma linhagem hormonal na avaliação pela imuno-histoquímica.

Além da classificação citada anteriormente, existe a classificação de Knosp (Figura 03) proposta em 1993 com base em achados intraoperatórios e de imagem a qual objetiva classificar o tumor quanto à invasão dos seios cavernosos em graus, sendo: Grau 0: tumor sem envolvimento de seios cavernosos; Grau 1: tumor não ultrapassa linha tangente que passa pelos centros dos dois segmentos da artéria carótida interna; Grau 2: tumor não ultrapassa linha tangente às margens laterais dos segmentos da artéria carótida interna; Grau 3: tumor ultrapassa linha tangente às margens laterais dos segmentos da artéria carótida interna; Grau 4: tumor engloba totalmente artéria carótida intracavernosa. Essa escala é de fundamental importância pois é a que tem maior poder em prever a capacidade do cirurgião em alcançar ressecção completa ou não, sendo o grau 0 o de melhor prognóstico cirúrgico e o grau 4 o de menor chance de ressecção completa.

Figura 03 - Descrição: Ilustração apresentando a classificação de tumores hipofisários de Knosp proposta em 1993.



Fonte: Di Ieva A. et al., 2014

4 TRATAMENTO

As opções terapêuticas para os tumores hipofisários variam de observação, tratamento farmacológico, radioterapia e cirurgia^{7,8,26}. A escolha de uma modalidade terapêutica ou uma combinação destas deve ser alvo de uma equipe multidisciplinar contendo endocrinologistas, neurocirurgiões, neurorradiologistas e otorrinolaringologistas para que a decisão seja mais assertiva no que compete ao benefício do paciente e que todos estejam cientes das possíveis complicações que tal tratamento acarreta^{4,11}. Os objetivos principais do tratamento são: reversão da endocrinopatia associada à restauração da função hipofisária; eliminação do efeito compressivo de massa e restabelecimento da função neurológica normal;

eliminação ou redução da possibilidade de recorrência e obtenção de um diagnóstico histológico definitivo³.

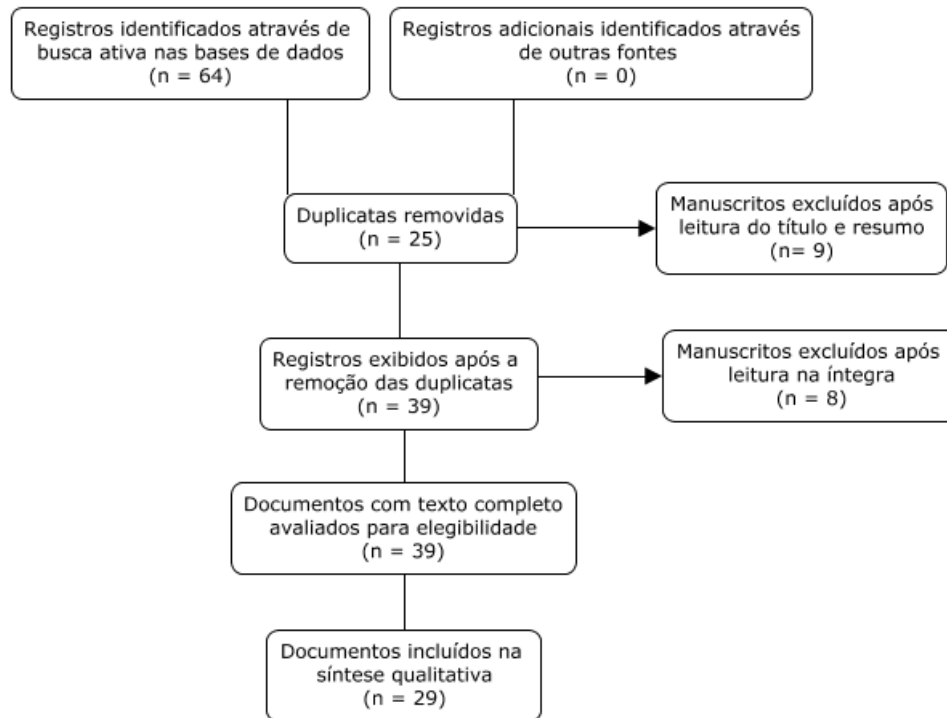
O tratamento cirúrgico é a principal escolha em diversos casos como doença de Cushing, acromegalia, hipertireoidismo secundário a um tumor produtor de TSH e em especial nos adenomas não funcionantes que apresentam compressão de vias ópticas e pode ser realizado através dos acessos transcraniano e transesfenoidal. Para o tratamento cirúrgico deve-se levar em conta alguns aspectos para a sua indicação como, por exemplo: déficit visual por compressão de vias ópticas (quiasma e nervo óptico), apoplexia e hiperfunção pituitária^{1,3,7}. Um ponto controverso está na indicação precoce da hipofisectomia em casos de ausência de sintomas de compressão, com objetivo de retomar a função hipofisária normal, ao invés de aguardar o surgimento dos sintomas de compressão e hipopituitarismo²⁶. A presença de sintomas mais graves demanda uma abordagem mais incisiva a exemplo dos quadros de apoplexia, os quais devem ser operados em até 24h após a admissão para que haja uma rápida redução do quadro de cefaleia e uma maior recuperação da função hipofisária e dos pares de nervos cranianos como um todo²⁶.

O acesso transcraniano implica na realização de uma craniotomia, remoção de uma porção da calota craniana com o objetivo de gerar uma janela de acesso ao cérebro, e muitas vezes sendo necessário afastar o cérebro para visualizar a hipófise e assim prosseguir com sua remoção. Sendo assim, mostra-se como uma alternativa que pode estar atrelada a maior morbidade devido a sua dificuldade de acesso e devido a tal fato vem perdendo espaço²⁸. Porém, apesar de suas desvantagens, sua indicação se torna necessária especialmente em casos selecionados de tumores com grande extensão axial^{2,7,17}. Deste modo, devido a tal dificuldade associada ao grande desenvolvimento das técnicas endoscópicas e microscópicas nas últimas duas décadas, surge o acesso transesfenoidal por via endoscópica, o qual pode utilizar as vias sublabial, transseptal e endonasal. Esta última sendo uma das técnicas mais utilizadas no cenário mundial atual no que tange ao tratamento dos tumores hipofisários, pois aproveita-se a cavidade nasal como forma de gerar um acesso menos traumático ao sítio cirúrgico^{3,7,9,11,13,17}.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão de literatura foi realizada através de um levantamento bibliográfico de 2014 a 2021 nas plataformas Pubmed, Google scholar e scielo utilizando os descritores Hipofisectomia, Cirurgia Endoscópica Transnasal, Neoplasia intracraniana, sendo selecionados 64 artigos dos quais foram utilizados 29 para o estudo, obedecendo os critérios de inclusão e exclusão (figura 04). Os critérios de inclusão foram: selecionar referências que retratam o tema proposto com foco principal na indicação, contraíndicação, técnica cirúrgica e aplicabilidade do tratamento, publicados em língua inglesa e portuguesa. Os critérios de exclusão foram: artigos os quais apresentassem fuga de tema e artigos que não fossem disponíveis de forma eletrônica.

Figura 04 - Descrição: Diagrama de fluxo PRISMA.



Fonte: Page et al. 2020.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A cirurgia nasal transesfenoidal pode ser feita através do uso de um microscópio ou endoscópio^{3,7}. O microscópio possibilita uma visão tridimensional do seio esfenóide, porém com maiores limitações no que tange à mobilidade das garras articuladas e ângulo de visualização. Apesar disso, difere muito pouco nas taxas de ressecabilidade e complicações quando comparado ao método endoscópico na maioria das pesquisas^{3,5,7,29}. O endoscópio é atualmente o método preferido pela maioria dos neurocirurgiões e otorrinolaringologistas, pois o mesmo apresenta um bom ângulo de visualização da lesão atrelado à possibilidade de se utilizar a técnica de 4 mãos “four hands” durante o procedimento, o que promove um maior potencial de exploração das regiões selar e parasselar^{3,9,15,29}. O método endoscópico também é associado a uma melhor ressecção dos microadenomas hipofisários de linha média e oferece mais segurança e melhor visualização na exérese de macroadenomas hipofisários próximos à região do seio cavernoso²⁶. Deste modo, os acessos transesfenoidais como um todo apresentam resultados satisfatórios com aproximadamente 80 a 88% de ressecabilidade tumoral completa e 80 a 85% de remissão hormonal associado à recuperação visual e baixas complicações⁷.

É sabido que, apesar da baixa diferença de eficácia entre o método endoscópico e microscópico, o método endoscópico está associado no geral a menores taxas de complicações como diabetes insipidus (DI), alterações nasossinusais, fístulas liquóricas com necessidade de dreno lombar e menor tempo em sala de cirurgia e desconforto pós-operatório. Porém, é válido ressaltar que o método endoscópico é associado a

uma maior taxa de lesões vasculares quando comparado ao método microscópico (endoscópico = 1,58% VS. microscópico = 0,50%. $p < 0.001$)^{7,11}.

Infelizmente, apesar das altas taxas de ressecabilidade e respostas positivas ao tratamento cirúrgico com melhora de alterações visuais, ainda contamos com uma recorrência pós-remissão de 5 a 35% e uma taxa de novo crescimento tumoral secundário a ressecção incompleta em 40 a 75% dos casos, com chance de 6 a 37,5% de apresentar algum novo sintoma em caso de recrescimento⁷. Os tumores que apresentam invasão do seio cavernoso classificados como Knosp 3B e 4 apresentam-se como um grande desafio, em geral resultando em ressecção incompleta da massa tumoral²⁶. Ademais, há um consenso quanto à ressecção total sempre que possível sem que haja comprometimento da função hipofisária, pois tal fato resulta numa melhora da qualidade de vida geral do paciente²⁶.

6.1 TÉCNICA CIRÚRGICA

A cirurgia endoscópica nasal transesfenoidal descrita inicialmente por Jho e Carrau em sua forma pura é por definição uma técnica minimamente invasiva para acesso das regiões selar e parasselar, na qual se utiliza apenas o endoscópio como meio de visualização da operação sob anestesia geral²⁶. Normalmente são usadas ópticas de endoscopia rígidas com cerca de 180/4 mm com lentes de 0°, 30° ou 45° de angulação total. Vale ressaltar que o endoscópio é conectado a uma fonte luminosa para gerar uma melhor visualização da cavidade e em um aparelho de vídeo para visualização e documentação da cirurgia^{3,9,15}.

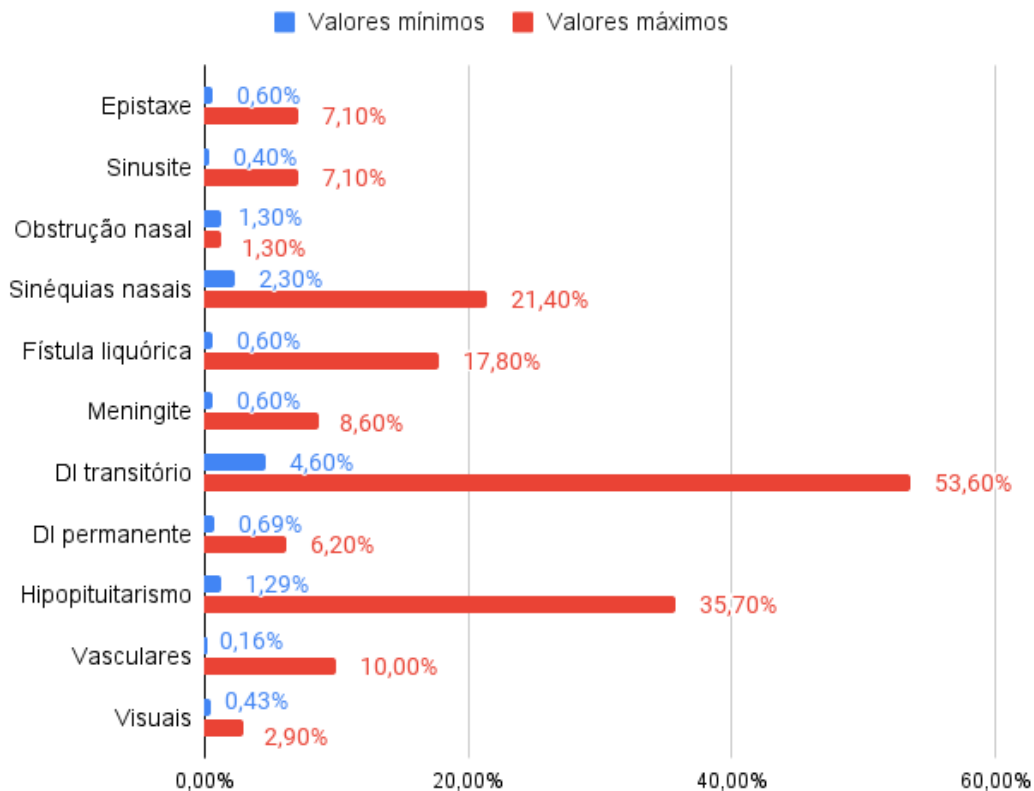
A cirurgia pode ser dividida em três etapas sendo: nasal, esfenoidal e selar. As etapas nasal e esfenoidal são, na maioria das vezes, conduzidas pelo otorrinolaringologista, o qual apresenta maior conhecimento sobre a anatomia da região, que o possibilita um acesso menos agressivo e uma maior preservação da função nasossinusal. Além disso, ele está apto a confeccionar retalhos (Ex: retalho nasosseptal) para posterior correção do leito cirúrgico. Já a fase selar é performada pelo neurocirurgião, que apresenta uma maior familiarização com a anatomia da região e maior habilidade em realizar a ressecção do tumor em questão³.

6.2 COMPLICAÇÕES DA CIRURGIA

Felizmente, as cirurgias transesfenoidais se encontram entre os procedimentos neurocirúrgicos mais seguros²⁶. As taxas de mortalidade relacionadas ao pós-operatório de hipofisectomia variam entre 0,44 e 1,4% na maioria dos estudos, porém tais dados podem variar em função do tamanho e complexidade dos tumores operados, como em séries que tomaram como base as cirurgias primárias de tumores grandes a gigantes reportando cerca de 7,1% de mortalidade⁷. As taxas de mortalidade em reoperação de hipofisectomias transesfenoidais endoscópicas variam de 0,49% a 1,02%⁷. A abordagem via endoscópica

endonasal apresenta taxas gerais de complicações entre 3,4 e 36,1%, e de forma detalhada a seguir (figura 05):

Figura 05 - Descrição: Gráfico apresentando as taxas máxima e mínima de complicações da cirurgia endoscópica nasal transesfenoidal encontradas na literatura.



Fonte: DO AMARAL, Leandro Custódio et al. 2018.

Sendo assim, a Diabetes insipidus, que pode ocorrer devido a uma lesão hipotalâmica, da neurohipófise ou da haste hipofisária, pode se expressar de forma transitória de 18 a 33% dos casos e de forma permanente variando de 1,5% a 20,6% dos casos, principalmente em tumores gigantes de alta complexidade^{3,7}.

As alterações visuais podem ocorrer devido a lesões nas regiões do quiasma e nervos ópticos por mecanismo de trauma direto durante a manipulação cirúrgica, hemorragia principalmente no pós-operatório e isquemia relacionada à manipulação ou coagulação da artéria hipofisária superior, acarretando alterações do campo visual. Além disso, durante a ressecção de tumores de grandes proporções que invadam o seio cavernoso há chances consideráveis de lesão da inervação da musculatura extrínseca do olho, uma vez que há íntima relação com o III, IV e VI nervos cranianos.

As complicações de origem vascular como hematomas intrasselares, hemorragia intracraniana e acidentes vasculares encefálicos (AVE), embora mais raras, apresentam maior gravidade. As lesões da

artéria carótida ocorrem em cerca de 0,16 a 3,8% dos casos, principalmente em sua porção intracavernosa. Já os hematomas intrasselares em 0,3% a 10% e hemorragias subaracnóideas (HSA) em 0,3% a 7,1% dos casos. Um estudo realizado por Kriegs et al., 2015. Obteve taxas próximas de complicações hemorrágicas, incluindo lesões carotídeas ou necessidade de transfusão sanguínea, em cirurgias primárias e nas reoperações^{7,10}.

As fístulas liquóricas são definidas como vazamento persistente de fluido claro das narinas, espontaneamente ou com inclinação da cabeça anteriormente por pelo menos 30 segundos, e são complicações temidas na cirurgia endoscópica transesfenoidal endonasal, pois comunicam o compartimento intracraniano com a cavidade, a qual é colonizada por microrganismos que não são encontrados no SNC, podendo gerar um quadro de meningite¹. As fístulas ocorrem por lesões na região do diafragma selar, que separa a região da hipófise e tumor do espaço liquórico sub aracnóide. Essas lesões do diafragma podem ocorrer devido ao manejo durante a remoção do tumor ou pela própria invasão tumoral, configurando em alguns estudos como a complicação mais frequente no pós-operatório, com taxas que variam de 1% a 5,9%. É válido ressaltar que ao avaliar cirurgias amplas para remoção de tumores gigantes (maiores que 4cm) essa taxa pode ultrapassar os 10% e alcançar 27%, sendo assim uma complicação de enorme relevância nesses casos³. Ademais, sabe-se atualmente que a reabordagem cirúrgica também é fator de risco para a ocorrência de fístulas liquórica intra-operatórias, ocorrendo em 19% a 41% casos, favorecendo a ocorrência de fístulas pós-operatórias. A meningite é uma complicação temida e está diretamente relacionada ao desenvolvimento de fístulas e, infelizmente, as taxas de ocorrência se elevam proporcionalmente apresentando uma porcentagem de 0,4% a 7,1%. Porém, uma quantidade vasta de estudos não apresenta nenhuma diferença significativa quando se compara as taxas de meningite em cirurgias primárias e reoperações⁷.

As complicações nasossinusais a exemplo das sinusites e/ou mucocelos, epistaxes, sinéquias e obstruções nasais são comuns no cenário de pós-operatório². As epistaxes advém principalmente do ramo nasal posterior da artéria esfenopalatina e ocorrem numa taxa entre 0,6% e 7,1% dos casos de forma geral. Salienta-se que pesquisas recentes não apresentam diferenças significativas entre as taxas de epistaxe em pacientes submetidos a cirurgia primária e reabordagem, sendo a incidência nos casos de reabordagem endoscópica representadas por 1,89%. As sinusites e/ou mucocelos ocorrem numa taxa de 0,4% a 7,1% e estão diretamente relacionadas com traumas térmicos e mecânicos à mucosa e ao processo de necrose de remanescentes ósseos e dos enxertos de gordura. Sendo assim, associado a isso temos a secreção nasal como uma das complicações mais frequentes pós-reconstrução da base do crânio, a qual está associada a casos de ressecção mais complexa^{7,17}. Deste modo, uma metanálise envolvendo pacientes acromegálicos não apresentou diferença significativa nas taxas de sinusite em cirurgia primária e reoperação sendo 1,25% e 1,24% respectivamente⁷. A obstrução nasal ocorre frequentemente pela formação de crostas, que duram

de 3 a 4 semanas, e sinéquias, as quais se apresentam numa taxa de 1,3% a 24%, 21,4% a 48% respectivamente^{7,17}. A hiposmia e a anosmia, que são a perda parcial e total da olfação respectivamente, se apresentam de uma forma um tanto inconstante apresentando incidência de 0,6% a 20% e apresentam idade avançada com média de 62,5 anos e técnica cirúrgica extensa como fatores de risco. Além disso, pode sofrer influência no pós-operatório devido a tabagismo, alergias nasais, poluição e o próprio envelhecimento^{2,7}.

6.3 TÉCNICAS DE RECONSTRUÇÃO DA BASE DO CRÂNIO

Nos últimos 15 anos houve diversos avanços nas técnicas de fechamento da base do crânio devido à evolução da técnica de cirurgia endoscópica endonasal expandida com o objetivo principal de reduzir a incidência de fístulas liquóricas¹⁷. A base do crânio é uma estrutura extremamente complexa e as técnicas de fechamento dessa região são assuntos de muitas discussões, pois existem inúmeras características e indicações para a utilização de cada uma destas e suas combinações¹⁷. As técnicas de fechamento são escolhidas levando-se em conta alguns fatores como tamanho e localização da falha no leito cirúrgico, doença e fatores de risco do paciente, risco de fístulas liquóricas de alto débito, história de irradiação prévia, cirurgia nasossinusal prévia e experiência da equipe cirúrgica¹⁷. Os tipos de fechamento mais frequentemente citados na literatura são o enxerto livre, enxerto avascular, retalho nasoseptal, retalho de corneto inferior ou médio, retalho de resgate e retalho de mucosa esfenoidal¹³.

6.4 ENXERTO LIVRE

O enxerto livre é a forma mais simples de fechamento da falha cirúrgica. Pode ser feito utilizando-se enxertos autógenos, alógenos, xenógenos e sintéticos. O fechamento utilizando enxertos livres tem sido empregado em falhas menores de 1 cm com uma taxa de sucesso considerável, chegando aos 90% após uma tentativa. Além disso, alguns estudos têm apresentado uma semelhança de resultados entre a utilização de enxertos livres e retalhos vascularizados na correção de fístulas liquóricas de baixo débito^{1,13,17}. Sendo assim, pesquisas como as de Gaynor et al. 2013. demonstram que o fechamento da ferida cirúrgica pode ser realizado com a utilização de enxerto livre de gordura com baixo risco de recidiva de fístula liquórica (aproximadamente 3.9%), e lesão mínima da área doadora. Vale ressaltar que alguns autores defendem o não fechamento da região selar nos casos em que não haja indícios de fístula liquórica no período intra-operatório¹². Quanto à natureza dos principais tipos de enxerto livre, temos autoenxertos que por definição são provenientes do próprio indivíduo e nada mais são, na maioria dos casos, que um tecido seccionado de uma região o qual é transportado para outra adjacente com objetivo de oclusão e reestruturação de uma área lesada^{13,17}. A exemplo da gordura como seu principal representante e fáschia temporal, fáschia lata e mucosa palatal como outras opções extra-nasais. Por outro lado, os aloenxertos são oriundos de indivíduos da mesma espécie e não do próprio paciente, e são representados principalmente por DuraGen (Integra

Lifescience Corporation, Plainsboro, New Jersey, United States), Alloderm (Lifecell Corporation, Branchburg, New Jersey, United States) e selantes durais como o DuraSeal (Confluent Surgical, Inc., Waltham, Massachusetts, United States) e cola de fibrina ¹⁷. Portanto, um dos cuidados a se tomar na utilização do enxerto livre é considerar um enxerto 25% maior que a lesão a ser coberta, pois há uma redução de cerca de 20% do enxerto durante o processo cicatricial. Vale destacar que, em cerca de 08 semanas os autoenxertos estarão completamente integrados aos tecidos adjacentes à lesão ¹⁷.

Infelizmente, apesar dos múltiplos benefícios apresentados pelo enxerto simples, eles têm sido atrelados a resultados insatisfatórios em determinados casos. Apresentam uma taxa inaceitável de 20% no número de recidivas de fístulas de alto débito fechadas utilizando a técnica de enxerto simples quando se compara ao fechamento com retalho vascularizado ^{12,13}.

6.5 ENXERTO AVASCULAR

Uma das técnicas mais conhecidas para o fechamento da falha da base do crânio é a utilização de enxertos avasculares. Deste modo, a utilização de enxertos avasculares está indicada na necessidade de fechamento de falhas pequenas da base do crânio ou até mesmo falhas de tamanho considerável principalmente na suspeita de fístula liquórica ¹³. Sendo assim, pesquisas atuais têm demonstrado uma superioridade significativa dos enxertos avasculares quando comparados os enxertos livres, a exemplo da gordura no fechamento de fístulas, 6.7% vs. 15.6% respectivamente ¹.

6.7 FLAP NASOSEPTAL

O retalho pediculado nasosseptal ou flap nasosseptal (nasosseptal flap - NSF) é uma das técnicas mais discutidas na atualidade para o fechamento de grandes falhas na base do crânio. O NSF é um enxerto vascularizado composto de mucoperiósteo e mucopericôndrio advindos da região do septo nasal o qual é irrigado pela artéria nasal septal posterior ^{12,17}. Em sua definição um flap pediculado é um tecido que é seccionado de uma região e transposto até outra adjacente, porém mantendo intacto o seu pedículo vascular ²⁴. O NSF é capaz de cobrir uma área considerável da base do crânio, sendo possível revestir no sentido ântero posterior da parede posterior do seio frontal até a região da sela túrcica e latero-lateralmente de órbita a órbita contra lateral. Porém, apesar de sua eficácia, o método deve ser utilizado junto a outras técnicas de fechamento para que seu rendimento seja máximo ¹⁷. Deste modo, o NSF é indicado para a reconstrução da base do crânio na presença de lesões durais ou aracnóideas maiores que 3cm, podendo ser supra e/ou parasselares. Além disso, indica-se na vigência de fístulas liquóricas de alto débito identificadas no tempo intraoperatório. Vale ressaltar que o NSF é o grande responsável pela redução massiva, de 20% para 5%, nas taxas de recidiva de fístulas liquóricas nos últimos anos ^{1,4,16,17}.

É inegável a importância do NSF para o atual cenário da cirurgia endoscópica da base do crânio, porém ele tem sido associado a algumas complicações no período pós-operatório. Deste modo, devido ao aumento do uso da técnica ao redor do mundo, foram relatados diversos episódios de complicações relacionados principalmente a sintomas nasossinusais com consequente redução da qualidade de vida no período pós-operatório¹¹. Sendo assim, algumas das complicações mais frequentes citadas pela literatura e avaliadas por metanálises são crostas nasais (50,8%), descarga nasal (40,4%), obstrução nasal (40,1%), alterações da olfação (26,7%), perfuração septal (14%), mucocele (8%) e outras alterações menos comuns como deformidades nasais externas e necrose do flap as quais são salientadas na (figura 4)^{5,6,11,12}.

A formação de crostas é o sintoma mais encontrado no período pós-operatório da reconstrução de base de crânio e se mantém por cerca de 3 a 4 semanas após o ato cirúrgico, estando associada a secreção nasal. No pós-operatório aproximadamente 98% a 100% dos pacientes cursam com crostas na topografia da área doadora e 46% relatam rinorreia^{4,17}. Uma grande parte dos pacientes queixa-se de obstrução nasal após a cirurgia de reconstrução da base do crânio. Essa obstrução é gerada principalmente por crostas e sinéquias numa taxa de 1,3% a 24%, 21,4% a 48% respectivamente^{7,14}. A disfunção olfatória é uma seqüela pós-operatória que infelizmente está sujeita a ocorrer na reconstrução da base do crânio, principalmente nas cirurgias mais extensas, chegando a cometer 35 a 40% dos pacientes submetidos a técnicas de NSF ampliadas^{2,14,17}. A perfuração de septo ocorre principalmente quando há a presença de quilha em região septal ou se o paciente apresentar história prévia de trauma e/ou uso de drogas por via nasal. Já o sangramento é algo extremamente raro na prática, porém pode ocorrer em casos que o pedículo seja lesado, coagulopatias, sangramentos advindos da artéria maxilar interna e etmoidal ou em casos mais graves com lesão de artéria carótida¹². Diversos são os fatores de risco para a formação de mucocele no período pós-operatório. Devido ao aumento da cavidade nasal, disrupção da mucosa e alteração do sentido do batimento dos cílios presentes na mucosa nasal ocorre um maior acúmulo de muco na cavidade, o que predispõe a formação da mucocele^{12,14}.

Apesar de todos os avanços trazidos pela técnica do NSF, ainda há algumas limitações e contradições na literatura. Uma de suas limitações é justamente a reconstrução de lesões muito anteriores que afetam a tábua interna do osso frontal e a porção anterior da placa cribiforme. Além disso, há uma limitação quanto ao tamanho do flap em pacientes menores de 10 anos com formação incompleta do septo nasal e pacientes que apresentem quilha na região doadora¹⁷. Ademais, há uma associação de maiores custos e até mesmo morbidade para o paciente submetido ao NSF, sendo assim, tal procedimento necessita de uma indicação precisa para que não acarrete prejuízos físicos e/ou financeiros para o paciente em questão^{5,14}. Sendo assim, devido a sua maior complexidade, a técnica necessita de um acompanhamento pós-operatório mais frequente e intenso com aumento do uso de antibióticos e realização de curativos intra nasais. Vale ressaltar que a epitelização da mucosa da área doadora ocorre por volta de 12 semanas¹. De

um modo geral, o flap nasoseptal promove uma forma segura e eficaz de reconstrução da base do crânio a qual, apesar de seus sintomas pós-operatórias e maior demanda de gastos, é muito bem tolerada pelos pacientes.¹⁴.

6.8 RETALHO POSTERIOR DE CORNETO INFERIOR OU MÉDIO

Os flaps de corneto inferior e médio são uma ótima opção para o fechamento de pequenas falhas na base do crânio. Os flaps de corneto médio e inferior são uma opção em casos que haja impossibilidade de utilização do flap nasoseptal, pois trata-se de um flap vascularizado com suprimento arterial advindo dos ramos posterolaterais da artéria nasoseptal. Ressalta-se que os flaps de corneto podem ser modificados para revestir defeitos nas regiões do plano esfenoidal, sela túrcica, clivus e até mesmo nasofaringe. Porém grandes ressecções de mucosa estão relacionadas ao desenvolvimento de rinite atrófica¹⁷.

6.9 FLAP DE RESGATE

O flap de resgate é uma das técnicas mais utilizadas no início do procedimento operatório para evitar complicações e demasiado prolongamento nessa etapa intra-operatória. Essa técnica tem como principal objetivo preservar os pedículos vasculares bilateralmente, evitando o desenvolvimento de epistaxe no pós-operatório e permitindo aplicação da técnica de flap nasoseptal para o fechamento da falha cirúrgica ao final da exérese da lesão, caso seja necessário¹. Sendo assim, o flap de resgate está relacionado a diversas vantagens como a possibilidade de utilização de ambas as narinas aumentando a janela cirúrgica, o que é de extrema importância em patologias extensas no plano látero-lateral. Ademais, alguns autores têm relacionado uso do flap de resgate utilizando a dissecação subperiosteal com menores períodos de recuperação pós-cirúrgico e o menor desenvolvimento de crostas no pós-operatório imediato¹.

7 CONCLUSÃO

Podemos concluir que a cirurgia endoscópica nasal transesfenoidal é uma técnica segura e eficaz no tratamento dos tumores hipofisários, a qual está atrelada a baixos índices de complicação pós-operatória. Além disso, associada ao desenvolvimento tecnológico esta técnica ainda apresenta um grande potencial de melhora constituindo-se como uma grande aposta para o futuro. Outro ponto de destaque são as técnicas de reconstrução da base do crânio, que vêm apresentado um enorme avanço com enfoque no retalho nasoseptal, que propiciou uma redução significativa no número de fístulas pós-operatórias em cirurgia endoscópicas ampliadas e acarretou em significativa redução da morbimortalidade destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ROTMAN, Lauren E. et al. Predictors of nasoseptal flap use after endoscopic transsphenoidal pituitary mass resection. *World neurosurgery*, v. 124, p. e356-e364, 2019.
2. GRIFFITHS, Chester F. et al. Analysis of olfaction after bilateral nasoseptal rescue flap transsphenoidal approach with olfactory mucosal preservation. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, v. 161, n. 5, p. 881-889, 2019.
3. WINTER, Rafael Contage et al. Acesso endoscópico endonasal nos Adenomas Não Funcionantes da Hipófise–Uma revisão de 59 casos submetidos a tratamento cirúrgico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 2007 e 2018. *DEMO FLANC*, v. 28, n. 3, p. 135-153, 2019.
4. GOMES, Erika Ferreira Orientadora; Lima, Debora Lilian Nascimento. Aspectos clínico-radiológicos do retalho nasosseptal após cirurgia endoscópica endonasal e de base de crânio. Tese (Trabalho de conclusão de residência em otorrinolaringologia) - Hospital Geral de Fortaleza. Ceará, p. 23. 2019.
5. CHASKES, Mark B. et al. A Simple Onlay Sellar Reconstruction Does Not Increase the Risk of Postoperative Cerebrospinal Fluid Leak in Well-Selected Patients. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*, v. 82, n. S 03, p. e231-e235, 2021.
6. LAVIGNE, Philippe et al. Complications of nasoseptal flap reconstruction: a systematic review. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*, v. 79, n. S 04, p. S291-S299, 2018.
7. DO AMARAL, Leandro Custódio et al. Estudo comparativo das complicações após hipofisectomia endoscópica transesfenoidal primária na reoperação. Tese (Mestrado - Medicina) - Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Minas Gerais, p. 84. 2018.
8. ZAKIR, Juliano Coelho de Oliveira. Estudo observacional e retrospectivo de macroadenomas hipofisários agressivos e sua relação com a imunoreatividade tissular para marcadores de proliferação celular. 2016.
9. CHONE, Carlos Takahiro et al. Ressecção endoscópica transesfenoidal de adenomas de hipófise: avaliação preliminar de pacientes consecutivos. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 80, p. 146-151, 2014.
10. 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.
11. ROWAN, Nicholas R.; MUKHERJEE, Debraj. Quality of life outcomes and approach-specific morbidities in endoscopic endonasal skull base surgery. **Current Otorhinolaryngology Reports**, v. 8, n. 2, p. 160-169, 2020.
12. EL-SAYED, Ivan H. Nasal septal flap repair of the skull base. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 170, p. 227-232, 2020.
13. GOLJO, Erden et al. Reconstruction of a skull base defect after endoscopic endonasal resection of a pituitary adenoma: sphenoid mucosal flaps. **American journal of otolaryngology**, v. 39, n. 2, p. 253-256, 2018.
14. HANSON, M. et al. Sinonasal outcomes following endoscopic anterior skull base surgery with nasoseptal flap reconstruction: a prospective study. **The Journal of Laryngology & Otology**, v. 129, n. S3, p. S41-S46, 2015.

15. SHAH, Janki et al. Prevalence and clinical significance of radiographic sinus disease on preoperative computed tomography imaging in the endoscopic skull base surgery population. **American Journal of Rhinology & Allergy**, v. 35, n. 2, p. 239-244, 2021.
16. WENGIER, Anat et al. Endoscopic skull base reconstruction with the nasoseptal flap: complications and risk factors. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 276, n. 9, p. 2491-2498, 2019.
17. REYES, Camilo; MASON, Eric; SOLARES, C. Arturo. Panorama of reconstruction of skull base defects: from traditional open to endonasal endoscopic approaches, from free grafts to microvascular flaps. **International archives of otorhinolaryngology**, v. 18, p. 179-186, 2014.
18. Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, Cusimano MD, Kovacs K. Aggressive pituitary adenomas--diagnosis and emerging treatments. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Jul;10(7):423-35. doi: 10.1038/nrendo.2014.64. Epub 2014 May 13. Review. PubMed PMID: 24821329
19. Garcia, N. P., Toni, A. G., Barboza, G. N. C., Barboza, M. N. C., & Nogueira, P. F. (2021). As consequências irreversíveis do diagnóstico tardio de macroadenoma de hipófise em paciente jovem. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 79, 409-412.
20. Banskota, S., & Adamson, D. C. (2021). Pituitary adenomas: from diagnosis to therapeutics. *Biomedicines*, 9(5), 494.
21. Liu, X., Dai, C., Feng, M., Li, M., Chen, G., & Wang, R. (2021). Diagnosis and treatment of refractory pituitary adenomas: a narrative review. *Gland Surgery*, 10(4), 1499.
22. Araujo-Castro, M., Pascual-Corrales, E., Ortiz-Flores, A. E., & Escobar-Morreale, H. F. (2020). Protocolo diagnóstico del incidentaloma hipofisario. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(15), 874-877.
23. dos Anjos Sandes, V., Dantas, R. L., Porto, R. L. S., Reis, F. F. P., de Sousa, D. S., Lima, S. O., ... & Reis, F. P. (2020). A ocorrência de tumores do sistema nervoso central no estado de Sergipe no período de 2008 a 2017. *Research, Society and Development*, 9(11), e3439119673-e3439119673.
24. Ruíz, J. L., Mejías, L. M. D., & Troncone, M. G. (2021). CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON TUMORES HIPOFISARIOS EN LA CONSULTA DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL VARGAS DE CARACAS, VENEZUELA. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 19(3), 138-148.
25. Peres, C. B. V., de Sousa Rosas, C. H., Braga, J. C. D., Teixeira, D. F. D., de Moura, J. C., & Guimarães, M. D. (2020). Avaliação de tumores da sela túrcica através da tomografia computadorizada e ressonância magnética em um Hospital Universitário. *Revista de Ensino, Ciência e Inovação em Saúde*, 1(1), 55-61.
26. Van Furth, W. R., De Vries, F., Lobatto, D. J., Kleijwegt, M. C., Schutte, P. J., Pereira, A. M., ... & Verstegen, M. J. (2020). Endoscopic surgery for pituitary tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 49(3), 487-503.
27. Marques, R. E., Silva, F. S., Fonseca, A. C., & Campos, F. (2020). Achados oftalmológicos de adenomas da hipófise: uma série de 100 casos. *Revista Sociedade Portuguesa De Oftalmologia*, 44(2). <https://doi.org/10.48560/rspo.18695>
28. Santos, C. D. S., Lima Filho, L. M., Santos, C. A. T., Neill, J. S., Vale, H. F., & Kurnutala, L. N. (2020). Assistência perioperatória de paciente com infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) submetido a

ressecção de tumor de hipófise urgente. Relato de caso e diretrizes para manejo de via aérea. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 70, 165-170.

29. Little, A. S., Kelly, D. F., White, W. L., Gardner, P. A., Fernandez-Miranda, J. C., Chicoine, M. R., ... & Mayberg, M. R. (2019). Results of a prospective multicenter controlled study comparing surgical outcomes of microscopic versus fully endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenomas: the Transsphenoidal Extent of Resection (TRANSSPHER) Study. *Journal of neurosurgery*, 132(4), 1043-1053.

30. Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* 10, 89 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>