

## **Complicações pós-operatórias no tratamento cirúrgico da Acromegalia: uma revisão de literatura da última década**

Postoperative complications in the surgical treatment of Acromegaly: a literature review of the last decade

Complicaciones postoperatorias en el tratamiento quirúrgico de la Acromegalia: revisión de la literatura de la última década

Recebido: 18/10/2021 | Revisado: 26/10/2021 | Aceito: 28/10/2021 | Publicado: 31/10/2021

### **Jhonatan Lucas Ferreira Borges**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-8283>  
Universidade do Estado do Pará, Brasil  
E-mail: [jhonantanborges27@gmail.com](mailto:jhonantanborges27@gmail.com)

### **André Luiz Cardoso Cardoso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3740-4004>  
Universidade do Estado do Pará, Brasil  
E-mail: [andre.luiz.academico@gmail.com](mailto:andre.luiz.academico@gmail.com)

### **Silas José Guimarães Pantoja Cardoso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-4429>  
Universidade do Estado do Pará, Brasil  
E-mail: [silascardoso1103@hotmail.com](mailto:silascardoso1103@hotmail.com)

### **Gabriel de Sá Sastre**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9628-640X>  
Universidade do Estado do Pará, Brasil  
E-mail: [sastregabriell@gmail.com](mailto:sastregabriell@gmail.com)

### **Jhonnathan Henrique Palheta de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0696-4842>  
Universidade Federal do Pará, Brasil  
E-mail: [jhonnathan.oliveira@ics.ufpa.br](mailto:jhonnathan.oliveira@ics.ufpa.br)

### **Alice Barroso Guimarães**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2033-7992>  
Universidade Federal do Pará, Brasil  
E-mail: [alice.guimaraes@ics.ufpa.br](mailto:alice.guimaraes@ics.ufpa.br)

### **Mariana Cristina Santos Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9266-7800>  
Universidade Federal do Pará, Brasil  
E-mail: [marianaandrade192019@gmail.com](mailto:marianaandrade192019@gmail.com)

### **Adrielly Carvalho Lopes Pires**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9546-7345>  
Universidade Federal do Pará, Brasil  
E-mail: [adriellyclpires@gmail.com](mailto:adriellyclpires@gmail.com)

### **Evelly Silva de Moraes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3550-5442>  
Universidade Federal do Pará, Brasil  
E-mail: [evelly.silva.moraes@ics.ufpa.br](mailto:evelly.silva.moraes@ics.ufpa.br)

### **Isadora Fernanda Rodrigues e Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-8487>  
Centro Universitário do Estado Pará, Brasil  
E-mail: [isadorarodriguesno@gmail.com](mailto:isadorarodriguesno@gmail.com)

### **Victória Carollyne Bonfim Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0162-6868>  
Universidade do Estado do Pará, Brasil  
E-mail: [victoriaecassy30@gmail.com](mailto:victoriaecassy30@gmail.com)

### **Santino Carvalho Franco**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9412-7632>  
Universidade do Estado do Pará, Brasil  
E-mail: [santinomed@yahoo.com.br](mailto:santinomed@yahoo.com.br)

## Resumo

*Introdução:* A acromegalia é uma síndrome manifestada pela hipersecreção de GH e do IGF-1, que possui consequências sobre o fechamento de cartilagens, alterações metabólicas, como a intolerância à glicose e alterações cardiovasculares a exemplo da hipertensão arterial. Na maioria dos casos, essa síndrome está ligada a somatotropinomas na *Glândula Mestra* e possui diagnóstico difícil, por ter início insidioso, geralmente notado após 5 anos do seu início. Tal condição afeta a qualidade e a duração média da vida de quem a possui. O diagnóstico laboratorial pode ser feito através da dosagem de GH e IGF-1 basais. Quanto à conduta, a terapia de primeira escolha é cirúrgica, porém, como todo procedimento, apresenta complicações. Assim, objetiva-se um melhor tratamento e conduta diferenciada, por meio do esclarecimento dessa conjuntura no que tange o período pós-operatório.

*Metodologia:* Foi realizada uma revisão de literatura na BVS, com a utilização dos descritores: “Acromegaly” AND “Postoperative Complications” de 2011 a 2021, sendo 16 artigos selecionados. *Resultados e discussão:* Dentre os achados, observa-se que a abordagem transesfenoidal endoscópica apresenta-se mais vantajosa em relação às demais. Além disso, as complicações pós operatórias foram classificadas em quatro categorias: Complicações ligadas ao procedimento cirúrgico, como infecções e hemorragias; complicações isquêmicas; complicações hormonais, como diabetes insipidus e complicações ligadas ao tumor de GH, como a Apneia obstrutiva do sono. *Conclusão:* É necessário um melhor manejo do paciente com acromegalia após a cirurgia, por esta possuir a particularidade relacionada aos distúrbios do sono, para que assim a conduta seja individualizada e aperfeiçoada.

**Palavras-chave:** Acromegalia; Endocrinologia; Revisão.

## Abstract

*Introduction:* Acromegaly is a syndrome manifested by hypersecretion of GH and IGF-1, which has consequences on cartilage closure, metabolic changes such as glucose intolerance and cardiovascular changes such as arterial hypertension. In most cases, this syndrome is linked to somatotropinomas in the Master Gland and is difficult to diagnose, as it has an insidious onset, usually noticed after 5 years of its onset. This condition affects the quality and average length of life of those who have it. Laboratory diagnosis can be done by measuring basal GH and IGF-1. As for the conduct, the first choice therapy is surgical, however, like any procedure, it presents complications. Thus, the objective is a better treatment and differentiated conduct, through the clarification of this situation regarding the postoperative period. *Methodology:* A literature review was carried out in the VHL, using the descriptors: “Acromegaly” AND “Postoperative Complications” from 2011 to 2021, with 16 selected articles. *Results and discussion:* Among the findings, it is observed that the endoscopic transsphenoidal approach is more advantageous in relation to the others. In addition, postoperative complications were classified into four categories: Complications related to the surgical procedure, such as infections and hemorrhages; ischemic complications; hormonal complications such as diabetes insipidus and GH tumor-related complications such as obstructive sleep apnea. *Conclusion:* Better management of patients with acromegaly after surgery is necessary, as this has the particularity related to sleep disorders, so that the conduct can be individualized and improved.

**Keywords:** Acromegaly; Endocrinology; Revision.

## Resumen

*Introducción:* la acromegalia es un síndrome que se manifiesta por hipersecreción de GH e IGF-1, que tiene consecuencias sobre el cierre del cartílago, cambios metabólicos como la intolerancia a la glucosa y cambios cardiovasculares como la hipertensión arterial. En la mayoría de los casos, este síndrome está relacionado con somatotropinomas en la glándula maestra y es difícil de diagnosticar, ya que tiene un inicio insidioso, generalmente se nota después de 5 años de su aparición. Esta condición afecta la calidad y la duración promedio de vida de quienes la padecen. El diagnóstico de laboratorio se puede realizar midiendo la GH basal y el IGF-1. En cuanto a la conducta, la terapia de primera elección es quirúrgica, sin embargo, como cualquier procedimiento, presenta complicaciones. Así, el objetivo es un mejor trato y conducta diferenciada, a través del esclarecimiento de esta situación con respecto al postoperatorio. *Metodología:* Se realizó una revisión de la literatura en la BVS, utilizando los descriptores: “Acromegalia” Y “Complicaciones postoperatorias” de 2011 a 2021, con 16 artículos seleccionados. *Resultados y discusión:* Entre los hallazgos se observa que el abordaje endoscópico transesfenoidal es más ventajoso en relación a los demás. Además, las complicaciones postoperatorias se clasificaron en cuatro categorías: complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico, como infecciones y hemorragias; complicaciones isquémicas; complicaciones hormonales como la diabetes insípida y complicaciones relacionadas con el tumor de GH como la apnea obstructiva del sueño. *Conclusión:* Es necesario un mejor manejo de los pacientes con acromegalia posquirúrgica, ya que esta tiene la particularidad relacionada con los trastornos del sueño, para que la conducta se pueda individualizar y mejorar.

**Palabras clave:** Acromegalia; Endocrinología; Revisión.

## 1. Introdução

A acromegalia é uma síndrome manifestada pela hipersecreção do Hormônio do Crescimento (GH) e consequentemente do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1, associado a alterações ósseas como o fechamento de cartilagens, alterações metabólicas como a intolerância a glicose e alterações cardiovasculares a exemplo da hipertensão arterial, além disso, diversas neoplasias também associam-se a esse distúrbio do crescimento devido ao aumento do GH (Endocrine Society, 2020).

Em mais de 95% dos casos a etiologia deve-se aos adenomas hipofisários secretores de GH (somatotropinomas) e menos de 5% dos casos são devido a tumores ectópicos de GH ou do hormônio liberador do GH (GHRH). Sua incidência estimada é de 0,2 a 1,1 casos por 100.000 habitantes ao ano, com prevalência entre 2,8 a 13,7 casos por 100.000 habitantes (Lavrentaki et al, 2017), ou seja, uma doença rara, além de subdiagnosticada, visto que os sintomas surgem de maneira insidiosa, provocando um atraso no diagnóstico de, em média, 5 anos após o surgimento do quadro clínico. Outrossim, possui morbimortalidade importante, com expectativa de vida inferior em 10 anos à da população geral (Bruno, 2018).

Dessa forma, frente ao quadro clínico de acromegalia o diagnóstico pode ser feito através da dosagem de GH e IGF-1 basais, e caso o GH seja inferior a 0,4 ng/ml e o IGF-1 normal para a idade é excluída a hipótese diagnóstica. Do contrário, deve-se solicitar o TOTG com dosagem contínua do GH por 2 horas como teste confirmatório, e caso não haja supressão do GH para < 1 ng/dl com o estímulo glicêmico, então confirma-se o diagnóstico. Por conseguinte, é essencial solicitar a Ressonância Magnética de crânio para avaliar a existência da massa hipofisária (Vilar et al, 2017).

Seguidamente, na conduta, a terapia de primeira escolha para resolução do caso é cirúrgica, a qual pode ser por via transesfenoidal ou, mais raramente, transcraniana. Na via transesfenoidal o modo de acesso à sela túrcica pode ser microscópico ou endoscópico. A cirurgia transesfenoidal endoscópica endonasal é a mais indicada na otorrinolaringologia e neurocirurgia e, assim como toda cirurgia, também pode ocasionar algumas potenciais complicações, a exemplo de fístulas liquóricas, lesões das artérias carótidas, hemorragias intracranianas, diabetes insipidus, hipopituitarismo, etc (Leopoldo, 2017).

Ademais, a ocorrência de fístulas está associada à ressecção de grandes macroadenomas, todavia em fístulas de baixo débito a reconstrução é suficiente para o controle. Quando há lesão em carótidas, estas normalmente são consequentes da dissecação agressiva de macroadenomas ou por reoperações na região, liberando hemorragias no espaço selar, as quais devem ser controladas imediatamente (Prete et al, 2017). Como explícito, estas complicações são mais comuns em doentes com macroadenomas pela complexidade cirúrgica superior, como também são mais encontradas na abordagem transcraniana do que na transesfenoidal, devido aos avanços com a técnica endoscópica, a qual oferece melhor visão e assim remoção mais completa (Guo, et al, 2021).

Adicionalmente, no tratamento de segunda linha inclui-se o farmacológico, indicado quando não pode-se realizar a cirurgia ou quando há cura após a mesma, dos medicamentos usam-se os análogos de somatostatina, agonistas dopaminérgicos e antagonistas do receptor de GH. Por fim, na terceira linha de tratamento dispõe-se da radioterapia, mas raramente é usada e possui muitos efeitos adversos (Adigun, 2021).

Como visto, a acromegalia é uma doença complexa, está associada com complicações cardiovasculares, metabólicas e distúrbios do sono, e essas complicações também podem emergir no pós-operatório e impactar em maior mortalidade desse grupo. Sabe-se que há poucos estudos reunindo complicações cirúrgicas da cirurgia transesfenoidal, e nenhum aborda especificamente as complicações somente de pacientes com acromegalia. Tendo em vista que o tratamento de escolha nesses casos é cirúrgico, há necessidade de esclarecer tal conjectura, objetivando um melhor tratamento e conduta diferenciada para a população acometida por esse distúrbio no que tange o cuidado pós-operatório.

## 2. Metodologia

Foi realizada uma revisão de literatura na base de dados on-line da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), tendo como data da pesquisa o dia 10 de abril de 2021, com a utilização dos descritores: “Acromegaly” AND “Postoperative Complications” de 2011 a 2021. Não houve restrição de linguagem. Apenas pesquisando na BVS os termos sem qualquer filtro, foram encontrados 373 artigos. Após a aplicação dos filtros “últimos 10 anos”, “revisão sistemática, estudo observacional, relatos de caso” e “acromegalia” como assunto principal, foram encontrados 19 artigos. Destes, 3 precisaram ser excluídos por não se adequarem ao objetivo do trabalho que é analisar ao longo do tempo a evolução na condução da acromegalia.

Por se tratar de uma revisão em que há confronto entre as diversas literaturas, seja elas de estudos observacionais, revisão sistemática e relatos de caso, o presente trabalho classifica-se como revisão integrativa (Botelho, 2011). Foram incluídos artigos dos últimos 10 anos, excluindo os de fora desse período. Outro critério de inclusão foi a relevância científica que cada artigo tem sobre o tema, excluindo os que tinham baixo valor de evidência e que não se encaixava no tema central.

## 3. Resultados

Após o recolhimento dos dados na BVS e a análise sobre quais se encaixavam no objetivo do trabalho, criou-se uma tabela a fim de elencar os pontos-chave, como está explícito no Quadro 1, de cada artigo selecionado para auxiliar na discussão da revisão e sistematizar a pesquisa.

**Quadro 1:** Características e pontos-chave dos artigos analisados.

| Título  | Tipo de estudo       | Ano  | Autor            | Tipo de cirurgia            | Ponto-chave  |
|---|----------------------|------|------------------|-----------------------------|--|
| Sleep disturbance and delirium in patients with acromegaly in the early postoperative period after transsphenoidal pituitary surgery.                     | Estudo observacional | 2020 | Hyun et al.      | Transesfenoidal             | Pacientes com acromegalia mostraram maior incidência de distúrbios do sono do que aqueles com tumores não funcionantes no período pós-operatório imediato após cirurgia de tumor transesfenoidal. Um estudo prospectivo avaliando a qualidade do sono em pacientes com tumores secretores de GH no período pós-operatório inicial pode ser realizado com base em nossos achados. |
| Carotid-Cavernous Fistula After Transsphenoidal Surgery: A Rare but Challenging Complication.   | Relato de caso       | 2019 | Cossu et al.     | Transesfenoidal endoscópica | Deve-se suspeitar de CCF com todo sangramento anormal após cirurgias transesfenoidal, mesmo quando os sintomas são leves. A arteriografia diagnóstica e o tratamento endovascular representam a base do manejo, e um diagnóstico precoce melhora fortemente o prognóstico.   |
| Immediate Use of Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea Following Transsphenoidal Pituitary Surgery: A Case Series. | Estudo observacional | 2020 | Rieley et al.    | Transesfenoidal             | Nossa série de casos de pacientes com AOS que receberam CPAP imediatamente após a ressecção transesfenoidal da hipófise resultou em taxas semelhantes de complicações cirúrgicas. Nossos resultados apóiam uma investigação mais aprofundada para estabelecer a segurança do CPAP nesta população.   |
| Value of early postoperative random growth hormone levels and   | Estudo observacional | 2018 | Rotermund et al. | Transesfenoidal             | N= 33 GH suppression to $<1\hat{a}^{-}\mu\text{g/l}$ as well as random GH levels below $1\hat{a}^{-}\mu\text{g/l}$ in the early  |

|  |                      |      |                    |  |   |
|--|----------------------|------|--------------------|--|---|
| nadir growth hormone levels after oral glucose tolerance testing in acromegaly.  |                      |      |                    |  | postoperative phase seem to be of good positive predictive value for long-term remission. However, several patients without suppression of GH to $<1\hat{a}^{-}\mu\text{g/l}$ in the early postoperative OGTT went into delayed remission. These results have to be taken into account prior to initiation of further therapy.  |
| Postoperative Diabetes Insipidus and Hyponatremia in Children after Transsphenoidal Surgery for Adrenocorticotropin Hormone and Growth Hormone Secreting Adenomas. | Estudo observacional | 2018 | Saldarriaga et al. | Transesfenoidal                              | Among 160 children who underwent TSS for pituitary adenomas, the incidence of DI and SIADH after TSS was 26% and 14%, respectively. Combined risk factors for DI and/or SIADH include female sex, manipulation of and/or tumor invasion into the PP, and CSF leak or lumbar drain. TRIAL REGISTRATION ClinicalTrials.gov NCT00001595 and NCT00060541.   |
| Impact of obstructive sleep apnea in transsphenoidal pituitary surgery: An analysis of inpatient data.   | Estudo observacional | 2018 | Chung et al.       | Transesfenoidal                              | Em pacientes que foram submetidos transesfenoidal pituitária à cirurgia , a OSA foi associada com maiores taxas de certos pulmonar e das vias aéreas complicações . A AOS não foi associada a complicações não pulmonares / das vias aéreas aumentadas ou mortalidade de pacientes internados , apesar da idade média mais elevada e das taxas de comorbidades mais altas. NÍVEL DE EVIDÊNCIA 2C.                                     |
| Endoscopic Endonasal versus Microsurgical Transsphenoidal Approach for Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas-Systematic Review and Meta-Analysis.            | Revisão Sistemática  | 2017 | Phan et al.        | Transesfenoidal microcirúrgica e endoscópica | Our study shows the clinical utility of the <b>endoscopic</b> approach and demonstrates potential benefits including increased remission rates with noninvasive macroadenomas and a lower rate of meningitis. Sinusitis and intraoperative CSF leak were found to be more common in patients treated endoscopically and unexpectedly meningitis and hypothyroidism is more common in patients treated with the microsurgical approach |
| Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis.  | Revisão Sistemática  | 2016 | Starnoni et al.    | Transesfenoidal microcirúrgica e endoscópica | Overall remission with transsphenoidal surgery is achieved in $\hat{a}^{1/55}$ % of patients. For the intermediate group of patients, future prospective studies with long-term follow-up are required to determine the long-term biochemical remission rates and clinical implications.  |
| Post-operative Streptococcus pneumoniae meningoencephalitis complicating surgery for acromegaly in an identical twin.  | Relato de Caso       | 2015 | Cote et al.        | Transesfenoidal endoscópica                  | A high index of suspicion for incipient meningitis should be maintained when patients present with severe headache and increased intracranial pressure, even if they initially lack the typical symptoms and signs. Immediate and aggressive treatment is necessary to avoid significant neurologic deficit.  |
| Characterization of transsphenoidal complications in patients with acromegaly: an analysis of inpatient data in the United States from 2002                        | Estudo observacional | 2015 | Milap et al.       | Transesfenoidal                              | Após a comparação de internações hospitalares para pacientes submetidos a TSS para adenomas de hormônio de crescimento e outras neoplasias hipofisárias benignas , os   |

|  |                      |      |                     |                                 |   |
|--|----------------------|------|---------------------|---------------------------------|---|
| to 2010.   |                      |      |                     |                                 | pacientes com acromegalia tiveram uma ocorrência significativamente menor de anormalidades hidroeletrólíticas no pós-operatório . Os pacientes com acromegalia tiveram hospitalizações mais curtas e, conseqüentemente, menos cobranças totais .  |
| Clinical characteristics of streptococcus pneumoniae meningoencephalitis after transsphenoidal surgery: three case reports.  | Estudo observacional | 2014 | Kobayashi et al.    | Transesfenoidal                 | O SPM pós-operatório grave pode ocorrer repentinamente sem vazamento de líquido cefalorraquidiano (LCR) dentro de 2 meses após a cirurgia e requer tratamento de emergência . Resistência reduzida à infecção pode desempenhar um papel na ocorrência de SPM em nossos três pacientes . Nosso estudo indica que o BCSM não é útil para prever meningite pós-operatória .  |
| Postoperative structural complications after microscopic transsphenoidal surgery of GH secreting pituitary adenomas / Complicações estruturais pós-operatórias após microcirurgia transesfenoidal de adenomas pituitários produtores de GH | Estudo observacional | 2013 | Cunha et al.        | Transesfenoidal microcirúrgica  | A taxa de complicações pós-operatórias observada no presente estudo é semelhante à da revisão literária. Há uma queda no índice de complicações conforme aumenta a experiência do neurocirurgião.   |
| Ischemic complications after pituitary surgery: a report of two cases.   | Relato de caso       | 2013 | Gupta et al.        | Transesfenoidal e Transcraniana | Descrevemos dois casos em que ocorreram infartos de vasos importantes após a remoção do tumor hipofisário. Um caso apresentou episódios repetidos de <b>tromboembolismo</b> provavelmente devido à dissecação da artéria carótida interna (ACI) desencadeada por lesão pequena da ACI intraoperatória durante a excisão transesfenoidal. O outro caso teve uma <b>isquemia cerebral</b> de início tardio devido a vasoespasmos da artéria cerebral média após a excisão transcraniana de um grande tumor hipofisário. Postoperative ischemia increases the morbidity and prolongs the postoperative stay significantly. |
| Factors influencing the outcome of microsurgical transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: a study on 184 patients.  | Estudo observacional | 2013 | Lampropoulos et al. | Transesfenoidal microcirúrgica  | Complicações pós-operatórias estiveram presentes em 3,3% dos casos. Um paciente evoluiu com epistaxe , dois com hemorragia no campo cirúrgico, um com rinorréia pós-operatória, um com diabetes insípido permanente pós-operatório e um com pan-hipopituitarismo pós-operatório. 54% de remissão para os tumores de GH.   |
| A rare vascular complication of transsphenoidal surgery.   | Relato de caso       | 2013 | Bhat et al.         | Transesfenoidal endoscópica     | A 20 year-old girl presented with acromegaly report a rare case of anterior cerebral artery (ACA) thrombosis following transsphenoidal surgery in a case of growth hormone secreting pituitary macroadenoma. During the surgery, there was arachnoid breach with cerebrospinal fluid (CSF) leak. Post operatively, she became blind in both eyes for which re-exploration was done. she died on the second post-operative day achieve meticulous haemostasis and be careful not to  |

|  |                      |      |                           |                 |   |
|--|----------------------|------|---------------------------|-----------------|---|
|  |                      |      |                           |                 | pack the sella overzealously in order to prevent CSF leak   |
| Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. | Estudo observacional | 2011 | <u>Krzentowska et al.</u> | Transesfenoidal | Em 85 pacientes com acromegalia, hypopituitarism after surgery is more frequent in patients with macroadenoma. Following surgery, pituitary insufficiency was found in 21% of patients with normal pituitary function prior to operation. In some 50% of patients with monoaxial insufficiency of pituitary prior to surgery, restoration of pituitary function was observed. |

Fonte: Autores.

Após a análise dos pontos-chave dos artigos, foi-se para a segunda organização que é a divisão dos trabalhos para delimitar qual tumor era secretor de GH, se o paciente havia feito tratamento prévio ou adjunto e o número de pessoas que possuíram algum tipo de complicação depois do tratamento ofertado. Essas informações estão dispostas no Quadro 2.

**Quadro 2:** Quantitativo acerca dos tumores secretores de GH, tratamentos adjuntos realizados e complicações.

| Autor               | Ano  | N    | Tumor secretor de GH | Tratamento prévio ou adjunto | Nº de pessoas com complicações (GH) |
|---------------------|------|------|----------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| Hyun et al.         | 2020 | 1286 | 317                  | -                            | 6                                   |
| Cossu et al.        | 2019 | 1    | 1                    | -                            | 1                                   |
| Rieley et al.       | 2020 | 427  | 64                   | -                            | 26                                  |
| Rotermund et al.    | 2018 | 54   | 33                   | 5                            | -                                   |
| Saldarriaga et al.  | 2018 | 160  | 10                   | -                            | 7                                   |
| Chung et al.        | 2018 | 889  | 253                  | -                            | 151                                 |
| Phan et al.         | 2017 | 3087 | 3087                 | -                            | -                                   |
| Starnoni et al.     | 2016 | 1105 | 1105                 | 319                          | 131                                 |
| Cote et al.         | 2015 | 1    | 1                    | -                            | 1                                   |
| Milap et al.        | 2015 | 892  | 892                  | -                            | 78                                  |
| Kobayashi et al.    | 2014 | 3    | 3                    | 0                            | 3                                   |
| Cunha et al.        | 2013 | 58   | 58                   | -                            | 10                                  |
| Gupta et al.        | 2013 | 2    | 1                    | -                            | 1                                   |
| Lampropoulos et al. | 2013 | 184  | 51                   | 2                            | -                                   |
| Bhat et al.         | 2013 | 1    | 1                    | -                            | 1                                   |
| Krzentowska et al.  | 2011 | 85   | 85                   | 53                           | 33                                  |

Fonte: Autores.

Com a divisão dos critérios, observou-se o número total de pacientes que possuíram algum tipo de complicação ao tratamento proposto e estas foram divididas em: ligadas ao procedimento, isquêmicas, hormonais e ligadas ao tumor de GH, como mostra o Quadro 3.

**Quadro 3:** Categorização das principais complicações relatadas nos estudos.

| Autor                     | Ano  | Complicações (GH)       |            |           |                        |
|---------------------------|------|-------------------------|------------|-----------|------------------------|
|                           |      | Ligadas ao procedimento | Isquêmicas | Hormonais | Ligadas ao tumor de GH |
| Hyun et al.               | 2020 | 0                       | 0          | 0         | 6                      |
| Cossu et al.              | 2019 | 1                       | 0          | 0         | 0                      |
| Rieley et al.             | 2020 | 0                       | 0          | 0         | 26                     |
| Saldarriaga et al.        | 2018 | 0                       | 0          | 7         | 0                      |
| Chung et al.              | 2018 | 0                       | 0          | 0         | 151                    |
| Starnoni et al.           | 2016 | 47                      | 9          | 75 (22)** | *                      |
| Cote et al.               | 2015 | 1                       | 0          | 0         | 0                      |
| Milap et al.              | 2015 | 23                      | 0          | 55        | *                      |
| Kobayashi et al.          | 2014 | 3                       | 1          | 1         | 0                      |
| Cunha et al.              | 2013 | 10                      | 0          | 0         | 0                      |
| Gupta et al.              | 2013 | 1                       | 1          | 0         | 0                      |
| Bhat et al.               | 2013 | 1                       | 1          | *         | *                      |
| <u>Krzentowska</u> et al. | 2011 | *                       | *          | 33        | *                      |

\*\* complicações permanentes. Fonte: Autores.

#### 4. Discussão

Dentre os 16 artigos encontrados, 2 deles tratavam acerca dos tipos de cirurgias mais realizadas em relação a tumores hipofisários. Quanto ao tipo de estudo, 3 tratavam-se de relatos de casos, 2 tratavam-se de revisões sistemáticas e os demais tratavam-se de estudos observacionais (11), além disso, 50% dos artigos estão atualizados, visto que foram publicados nos últimos 5 anos (Quadro 1).

A análise dos estudos demonstrou que em geral, a cirurgia transesfenoidal é preferencialmente realizada, pois é relatada em todos os 16 estudos da revisão (Quadro 1), isso deve-se a relação com menores taxa de complicações peri e pós-operatórias (Starnoni et al., 2016) quando comparada a abordagem transcraniana, a qual é raramente utilizada quantificada em somente 1 estudo, o qual relatou um caso com tal abordagem em um tumor supraselar, onde a paciente evoluiu com complicações isquêmicas, recuperação prolongada e faleceu no pós-operatório, assim, concordando com a análise de estudos que associam tal via cirúrgica com maior morbimortalidade (Li et al., 2017).

Quanto aos tumores solucionados pela abordagem transesfenoidal, 2 estudos analisaram os desfechos com a realização da via microscópica e a endoscópica (Quadro 1), sendo observado em todos que esta última possui vantagem pela tendência em alcançar a remissão para macroadenomas não invasivos, menor chance de meningite e hipotireoidismo (Phan et al., 2017), apesar do vazamento de líquido cerebrospinal e sinusite ser mais comum. Ademais, a via microcirúrgica possui mais chance de hipopituitarismo.

Em relação ao tamanho do tumor, ambas as abordagens parecem ser igualmente eficazes, porém Starnoni et al. (2016), evidencia taxas de remissão próximas a 80% em microadenomas em comparação aos 52,7% dos macroadenomas e 27% em tumorações invasivas. Dessa maneira, entende-se que a melhor escolha do método cirúrgico, associado à terapia primária e ao menor diâmetro tumoral está ligada a uma baixa taxa de complicações pós-cirúrgicas, isto é, uma ligação entre a quantidade/intensidade de complicações e a complexidade tumoral.

Foi constatado que o tratamento prévio ou adjunto impacta positivamente na recuperação dos pacientes, visto que, nos estudos em que tais dados são apresentados (Quadro 2), evidenciaram que o tratamento adjuntamente ou previamente potencializou a remissão em pacientes, cujas cirurgias não a obtiveram significativamente. Em acordo a Starnoni et al. tal desfecho foi obtido em longo prazo nos pacientes que não atingiram remissão cirúrgica. O estudo de Rotermund et al. (2018) corrobora com esta ideia, ao afirmar que os pacientes em pré-tratamento com análogos de somatostatina apresentam melhor resposta pós-operatória, demonstrado no estudo de Frédérique et al. (2018) que já evidenciava tal relação.

Quanto às complicações, todos os estudos citaram pelo menos uma complicação, mas apenas 13 destes quantificaram as complicações em pacientes com tumores de GH (Quadro 2). Considerando tal informação, os autores forneceram à literatura um total de 2791 casos de tumores secretores de GH, e desse total foram encontrados 390 casos complicados de pacientes com Acromegalia submetidos ao tratamento cirúrgico. No presente estudo, tais complicações foram organizadas em 4 grupos: 1. Complicações ligadas ao procedimento cirúrgico; 2. Complicações isquêmicas; 3. Complicações hormonais 4. Complicações ligadas ao tumor de GH, como observado no Quadro 3.

#### 4.1 Complicações relacionadas ao procedimento

São as complicações relacionadas à cirurgia propriamente dita, afetando pacientes com somatotropinomas, mas as quais poderiam acometer também pacientes com outros tumores de hipófise, assim não diferenciando-os significativamente. Logo, evidenciou-se em sete, dos dezesseis estudos, oitenta e sete indivíduos com complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico (Quadro 3), dentre elas: fístulas, vazamentos de líquido cerebrospinal, infecções nas meninges e hemorragias foram as mais encontradas; assim como sustentado em Raikundalia (2015) o qual alega **tais ocorrências como as principais** relacionadas diretamente ao procedimento.

Por outro lado, Kobayashi et al. sinaliza, em seus relatos de experiência, o risco de infecções teciduais e meningoencefalite, as quais, embora não ocorram com frequência, apresentam ligação com a letalidade, que pode ser diminuída com a administração de **antibióticos** (Beta-lactâmicos/Cefalosporinas) profiláticos. Ademais, é válido ressaltar que manifestações hemorrágicas podem intercorrer durante os procedimentos, aliado ao risco à vida do paciente. Neste caso, a **conduta** imediata é baseada no uso de material **hemostático**, como evidenciado no estudo de Gupta et al. (2013), em qual tais complicações se fizeram presentes.

#### 4.2 Complicações isquêmicas

São complicações relacionadas às comorbidades prévias e ao estado de coagulação dos pacientes, ou seja, fatores de riscos que facilitem um evento isquêmico no período perioperatório. Dentre os estudos, a trombose vasos foi relatada em doze casos (Quadro 3), sendo os vasos mais comuns a artéria carótida interna (ACI) e a artéria cerebral média (ACM), mas também

relatado em outros tipos de adenomas. É válido ressaltar que o **tratamento com anticoagulantes**, como sugerido em Gupta et al. (em que utilizou-se heparina de baixo peso molecular), deve ser imediato nesses casos e os **exames de imagem** podem auxiliar na descoberta do local de origem e na conduta.

#### 4.3 Complicações hormonais

São complicações que ocasionam alterações endocrinológicas e metabólicas devido a manipulação da massa hipofisária. Assim, foram encontrados cinco estudos, relatando 171 casos com surgimento de alterações hormonais na recuperação pós-operatória (Quadro 3). Este grupo majoritariamente trata-se de complicações temporárias, sendo as mais citadas o diabetes insipidus e o hipopituitarismo, porém um considerável número permaneceu com as complicações, como evidenciado nos estudos de Saldarriaga et al. (2018) e Lampropoulos et al. (2013)

O estudo de Startoni et al. apresentou melhora e remissão completa em 40,45% dos casos, e em 16,71% dos casos tiveram **diabetes insipidus permanentemente**, dados concordantes com os estudos de Sudhakar et al (2017). É válido destacar achados de ocorrências significativamente menores de anormalidades hidroeletrolíticas em pacientes que tinham hipersecreção de GH, do que outros tipos de adenomas (Raikundalia, 2015)

#### 4.4 Complicações ligadas ao tumor de GH

São complicações evidenciadas com valores significativamente maiores em pessoas com tumor de GH, com incidência inferior em adenomas não funcionantes ou não secretores de GH. Em específico, foi observado na literatura 3 diferentes estudos enfatizando um maior número de complicações por distúrbios do sono nesta população, mais especificamente Apneia Obstrutiva do sono, relatada em 183 casos em 3 estudos diferentes (Quadro 2).

Tal problema está, provavelmente, relacionado com a mudança abrupta na biodinâmica hormonal deste hormônio. Portanto, em acordo a Hyun et al., tais fatos fazem com que o tratamento cirúrgico da Acromegalia necessite de uma nova visão para os distúrbios do sono, antes não relatado por estudos de revisão de literatura, dessa forma, demonstrando ser uma complicação significativa e mais relacionada com tumores de GH do que com outros adenomas.

Ainda sim, na análise foi encontrado um estudo sobre uso de **CPAP** nestes pacientes devido tal complicação (Rieley et al, 2020).

Deste modo, uma conduta e avaliação diferenciada no pós-operatório deve ser realizada nessa população, com enfoque nos distúrbios do sono, visto que o presente estudo encontrou um acometimento diferenciado em pacientes durante a recuperação cirúrgica para retirada de tumores secretores de GH. Logo, um fato que pode implicar em maior risco para essa população quando comparada a população com outros tipos de tumor de hipófise.

### 5. Conclusão

O presente estudo utilizou uma literatura atualizada, a qual revela que a cirurgia transesfenoidal por via endoscópica pode ser a técnica preferencial no tratamento cirúrgico de tumores de hipófise secretores de GH, por estar associado a menores complicações e gravidade, embora deva-se também levar em consideração a complexidade do tumor e o uso adjunto benéfico de medicamentos análogos de somatostatina.

Dentre os diversos estudos analisados, foram encontradas complicações ligadas ao procedimento cirúrgico, como: fístulas, hemorragias e infecções; complicações isquêmicas: trombose de vasos cerebrais; complicações hormonais como: hipopituitarismo e diabetes insipidus temporária e permanente, e mais importante ainda as complicações ligadas ao tumor

intrínseco de GH, como distúrbios do sono, a exemplo da apneia obstrutiva do sono que apresenta maior repercussão especialmente em pacientes no pós-operatório de acromegalia.

Nesse sentido, é de suma importância um bom manejo do paciente com adenoma secretor de GH após o procedimento cirúrgico, pois estes indivíduos possuem particularidades na avaliação e recuperação no pós-operatório, mais especificamente no que tange os distúrbios do sono. À medida que uma maior atenção prévia para possíveis riscos da cirurgia também são essenciais, a exemplo, infecções, hemorragias e complexidade tumoral para, assim, estabelecer um plano de tratamento individualizado e aperfeiçoado.

Portanto, apesar de algumas limitações do estudo, a investigação sobre o seguimento da acromegalia e suas complicações precisam de ensaios clínicos a fim de estabelecer medidas profiláticas para a cirurgia, uma vez que isso evitaria a grande quantidade de pacientes afetados. O pré e o pós operatório precisam de atenção minuciosa para delimitar quais fatores de risco, se houver, na tentativa de diminuir esses quadros, impactando positivamente a qualidade de vida dos enfermos.

## Referências

- Adigun, O. O., Nguyen, M., Fox, T. J., & Anastasopoulou, C. (2021). Acromegaly. *StatPearls [Internet]*.
- Albarel, F., Castinetti, F., Morange, I., Conte-Devolx, B., Gaudart, J., Dufour, H., & Brue, T. (2013). Outcome of multimodal therapy in operated acromegalic patients, a study in 115 patients. *Clinical endocrinology*, 78(2), 263-270.
- Bhat, D. I., Jagatlal, G., & Devi, B. I. (2013). A rare vascular complication of transsphenoidal surgery. *Acta neurochirurgica*, 155(1), 131-134.
- Botelho, L. L. R., de Almeida Cunha, C. C., & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e sociedade*, 5(11), 121-136.
- Bruno, O. D. (2018). Acromegaly: a rare disease?. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 78(2), 83-85.
- Chung, S. Y., Sylvester, M. J., Patel, V. R., Zaki, M., Baredes, S., Liu, J. K., & Eloy, J. A. (2018). Impact of obstructive sleep apnea in transsphenoidal pituitary surgery: an analysis of inpatient data. *The Laryngoscope*, 128(5), 1027-1032.
- Cossu, G., Al-Taha, K., Hajdu, S. D., Daniel, R. T., & Messerer, M. (2020). Carotid-cavernous fistula after transsphenoidal surgery: a rare but challenging complication. *World neurosurgery*, 134, 221-227.
- Cote, D. J., Iuliano, S. L., Smith, T. R., & Laws Jr, E. R. (2015). Post-operative Streptococcus pneumoniae meningoencephalitis complicating surgery for acromegaly in an identical twin. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22(6), 1041-1044.
- da Cunha, M. L. V., Pletz, A. L. B., Borba, L. A. B., & Boguszewski, C. L. (2013). Postoperative structural complications after microscopic transsphenoidal surgery of GH secreting pituitary adenomas. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery*, 32(04), 221-224.
- Giustina, A., Barkan, A., Beckers, A., Biermasz, N., Biller, B. M., Boguszewski, C., ... & Melmed, S. (2020). A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(4), e937-e946.
- Guo, S., Wang, Z., Kang, X., Xin, W., & Li, X. (2021). A Meta-Analysis of Endoscopic vs. Microscopic Transsphenoidal Surgery for Non-functioning and Functioning Pituitary Adenomas: Comparisons of Efficacy and Safety. *Frontiers in Neurology*, 12, 352.
- Gupta, R., Sharma, A., Vaishya, R., & Tandon, M. (2013). Ischemic complications after pituitary surgery: a report of two cases. *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery*, 74(S 01), e119-e123.
- Kim, S. H., Kim, N., Min, K. T., Kim, E. H., Oh, H., & Choi, S. H. (2020). Sleep disturbance and delirium in patients with acromegaly in the early postoperative period after transsphenoidal pituitary surgery. *Medicine*, 99(45).
- Kobayashi, N., Fukuhara, N., Fukui, T., Yamaguchi-Okada, M., Nishioka, H., & Yamada, S. (2014). Clinical characteristics of streptococcus pneumoniae meningoencephalitis after transsphenoidal surgery: three case reports. *Neurologia medico-chirurgica*, 54(8), 629-633.
- Krzentowska-Korek, A., Gołkowski, F., Bałdys-Waligórska, A., & Hubalewska-Dydejczyk, A. (2011). Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. *Pituitary*, 14(2), 157-162.

- Lampropoulos, K. I., Samonis, G., & Nomikos, P. (2013). Factors influencing the outcome of microsurgical transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: a study on 184 patients. *Hormones*, 12(2), 254-264.
- Lavrentaki, A., Paluzzi, A., Wass, J. A., & Karavitaki, N. (2017). Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*, 20(1), 4-9.
- Leopoldo, C. M. D. S., Leopoldo, F. M. D. S., Santos, A. R. L. D., Veiga, J. C. E., Lima, J. V., Scalissi, N. M., ... & Dolci, R. L. L. (2017). Long term follow-up of growth hormone-secreting pituitary adenomas submitted to endoscopic endonasal surgery. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 75, 301-306.
- Li, H. Y., Feng, C. Y., Zhang, C., Su, J., Yuan, J., Xie, Y., ... & Liu, Q. (2017). Microscopic surgery for pituitary adenomas to preserve the pituitary gland and stalk. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(3), 1011-1016.
- Phan, K., Xu, J., Reddy, R., Kalakoti, P., Nanda, A., & Fairhall, J. (2017). Endoscopic endonasal versus microsurgical transsphenoidal approach for growth hormone-secreting pituitary adenomas—systematic review and meta-analysis. *World neurosurgery*, 97, 398-406.
- Prete, A., Corsello, S. M., & Salvatori, R. (2017). Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 8(3), 33-48.
- Raikundalia, M. D., Pines, M. J., Svider, P. F., Baredes, S., Folbe, A. J., Liu, J. K., & Eloy, J. A. (2015, May). Characterization of transsphenoidal complications in patients with acromegaly: an analysis of inpatient data in the United States from 2002 to 2010. In *International forum of allergy & rhinology* (Vol. 5, No. 5, pp. 417-422).
- Rieley, W., Askari, A., Akagami, R., Gooderham, P. A., Swart, P. A., & Flexman, A. M. (2020). Immediate use of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea following transsphenoidal pituitary surgery: a case series. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 32(1), 36-40.
- Rotermund, R., Burkhardt, T., Rohani, Z., Jung, R., Aberle, J., & Flitsch, J. (2018). Value of early postoperative random growth hormone levels and nadir growth hormone levels after oral glucose tolerance testing in acromegaly. *Growth Hormone & IGF Research*, 41, 64-70.
- Saldarriaga, C., Lyssikatos, C., Belyavskaya, E., Keil, M., Chittiboina, P., Sinai, N., ... & Lodish, M. (2018). Postoperative diabetes insipidus and hyponatremia in children after transsphenoidal surgery for adrenocorticotropin hormone and growth hormone secreting adenomas. *The Journal of pediatrics*, 195, 169-174.
- Starnoni, D., Daniel, R. T., Marino, L., Pitteloud, N., Levivier, M., & Messerer, M. (2016). Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta neurochirurgica*, 158(11), 2109-2121.
- Vilar, L., Vilar, C. F., Lyra, R., Lyra, R., & Naves, L. A. (2017). Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*, 20(1), 22-32.