



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOÃO GOMES CARVALHO**

***DIABETES INSIPIDUS NO PÓS CIRURGIA DE  
ADENOMAS DA HIPÓFISE - CASUÍSTICA DOS  
CHUC***

**ARTIGO CIENTÍFICO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROCIRURGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR MARCOS BARBOSA**

**FEVEREIRO/2016**

## Resumo

A *diabetes insipidus* (DI) é uma das complicações mais frequentes após manipulação cirúrgica da sela turca, nomeadamente devido a adenomas da hipófise. Este estudo retrospectivo a 5 anos avaliou a incidência desta complicação após cirurgia de adenomas da hipófise, no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), e procurou a sua associação com sexo, idade, tamanho do adenoma, recidiva, apresentação clínica e complicações cirúrgicas. O trabalho foi feito com base na consulta de processos clínicos, tendo sido selecionados apenas doentes sem DI prévia e abordados por via transesfenoidal. A incidência de DI de curta duração foi de 13,3%, e a de DI definitiva de 3,1%. Idade mais jovem e apresentação com síndrome de Cushing foram associados a maior incidência desta patologia. Apesar de sem significância estatística, verificou-se ainda uma tendência para maior incidência quando houve fistula intraoperatória de líquido cefalorraquidiano (LCR), e menor incidência nos doentes com acromegalia/ gigantismo. A quantidade de doentes que recebeu terapêutica com desmopressina (DDAVP) foi superior à incidência de DI, o que aponta para uma necessidade de critérios mais estreitos para aplicação desta terapêutica de substituição.

Palavras-chave: diabetes insipidus, neurogénica; neoplasias da hipófise; adenomas da hipófise; desmopressina, poliúria, sede, neuro-hipófise.

## **Abstract**

DI is one of the most common complications after surgical manipulation on the *sella turcica*, including pituitary adenomas. This 5-year retrospective study evaluates the incidence of this complication after transsphenoidal surgical removal of pituitary adenomas, as well as its' association with gender, age, size, re-operation, clinical presentation and surgical complications. The study was based on the consult of clinical processes from the CHUC. Patients with previous DI or transcranial approach have been excluded. The incidence of transient DI was 13,3%, whereas definitive DI was established at 3,1%. Both younger and patients presenting with Cushing syndrome showed to have a higher incidence of this pathology. Although below the level of statistical significance, patients with an intraoperative LCR fistula showed a tendency to higher rates of DI. On the other hand, patients with acromegaly/ gigantism seem to have lower rates of this complication. The amount of patients receiving DDAVP therapy was higher than the incidence of DI, which probably reveals the need for stricter criteria for the application of this replacement therapy.

Key words: diabetes insipidus, neurogenic; pituitary neoplasms; pituitary adenomas; desmopressin; polyuria; thirst; neurohypophysis.

## Índice

<b>Introdução .....</b>	<b>6</b>
<b>Materiais e métodos .....</b>	<b>9</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>11</b>
<b>Discussão .....</b>	<b>18</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>22</b>
<b>Agradecimentos .....</b>	<b>23</b>
<b>Referências bibliográficas.....</b>	<b>24</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>26</b>

## **Lista de abreviaturas**

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra	CHUC
Densidade urinária	DU
Desmopressina	DDAVP
Diabetes insipidus	DI
Hormona antidiurética	ADH
Líquido cefalorraquidiano	LCR
Ressonância Magnética	RM
Serviço de Neurocirurgia	SNC
Tomografia axial computadorizada	TAC

## **Introdução**

A *diabetes insipidus* (DI) é uma situação patológica resultante de insuficiência de hormona antidiurética (ADH). Quando a origem do problema é o défice de produção a nível hipotalâmico ou uma libertação ineficiente por parte da neuro-hipófise esta é denominada central. Se, por outro lado, o problema for a insensibilidade renal à ação hormonal, esta é denominada periférica.

Os primeiros trabalhos que tentam explicar o mecanismo fisiopatológico desta doença datam da década de 30, quando experiências em gatos permitiram a indução de DI através da lesão da hipófise e do hipotálamo. À data, as dificuldades técnicas impossibilitavam uma remoção da lesão hipofisária sem danificar o hipotálamo, e vice-versa. Foi graças à introdução do instrumento estereotáxico de Horsley-Clarke (*figura 1*) que se tornou possível ultrapassar esta dificuldade. Verificou-se então que a lesão bilateral do trato supraóptico-hipofisário causava DI, com subsequente atrofia da *pars nervosa* da hipófise. Foi ainda possível identificar a evolução da patologia num padrão trifásico: imediata, transitória e definitiva (1).

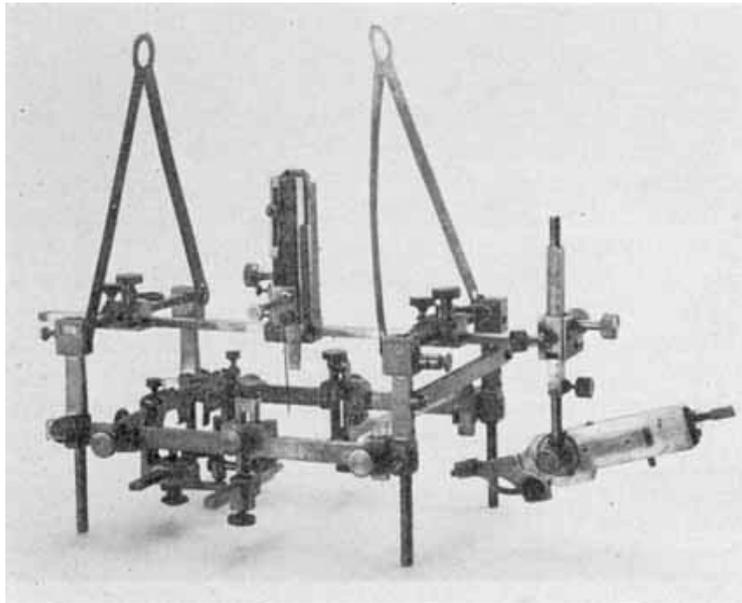
No ser humano, as primeiras cirurgias da hipófise datam do início do século XX. Em 1906 Schloffer sugere uma abordagem transesfenoidal, posteriormente melhorada por Halstead e Cushing. Entre 1910 e 1925 estes dois cirurgiões operaram 231 tumores da hipófise com uma taxa de mortalidade de 5,6%. No entanto, esta abordagem foi abandonada e substituída pela transcraniana, que permitia taxas de mortalidade na ordem dos 4,5% e uma melhor recuperação cirúrgica. Apesar da introdução dos antibióticos e corticosteroides ter permitido diminuir as taxas de mortalidade associadas a esta cirurgia, foi apenas na década de 60 que se verificou o rejuvenescimento da abordagem transesfenoidal, com a introdução da fluoroscopia e do

microscópio operatório (*figura 2*) (2,3). As evoluções tecnológicas e refinamento das técnicas cirúrgicas tornam esta abordagem a preferida nos dias que correm.

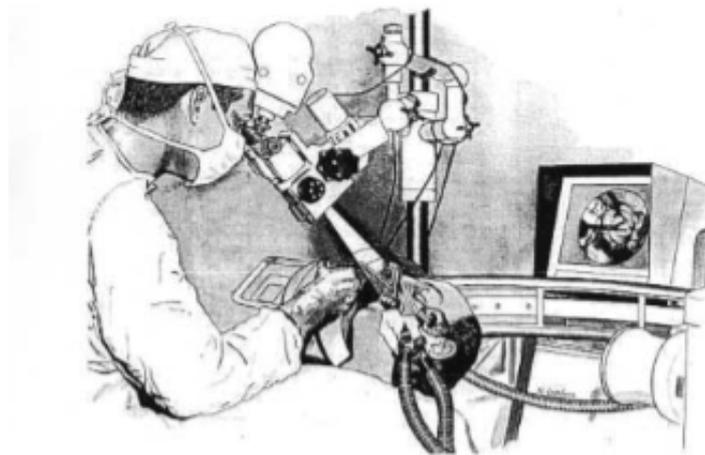
É também no final da década de 50 que começam a aparecer os primeiros estudos a relacionar o aparecimento de DI com a cirurgia da hipófise em humanos. De destacar o trabalho realizado por Raymond V. Randall (4), com 43 doentes que vieram a desenvolver poliúria após cirurgia de tumores da hipófise e hipotálamo. É então sugerido que o mecanismo fisiopatológico poderá ser semelhante ao descrito para animais décadas antes.

Os adenomas da hipófise são tumores frequentes, representando cerca de 10% dos tumores intracranianos primários. Apesar da evolução da terapêutica médica no que toca a estas patologias a intervenção cirúrgica tem ainda um papel fundamental, quer como primeira linha quer como nos casos refratários à terapêutica médica. A DI aparece assim como uma das complicações mais frequentes no pós-cirurgia destes adenomas (2,5-7).

O objetivo deste trabalho é, através da consulta de processos clínicos, estudar a incidência e prevalência da DI, tanto no período pós-cirúrgico imediato como a longo prazo, na população de doentes com adenomas hipofisários submetidos a cirurgia no Serviço de Neurocirurgia (SNC) do Centro Hospital e Universitário de Coimbra (CHUC) nos últimos 5 anos. Pretende-se ainda correlacionar estes dados com as características do tumor e a sua apresentação clínica.



*Figura 1 - instrumento estereotáxico de Horsley-Clarke (8)*



*Figura 2 - Representação da abordagem transesfenoidal, com utilização do microscópio operatório e fluoroscopia (3)*

## **Materiais e métodos**

A amostra consiste em 146 casos de cirurgias a adenomas da hipófise, entre os anos 2010 e 2014 no SNC do CHUC. Para sua identificação foi utilizada a base de dados do Serviço de Neuropatologia deste mesmo centro hospitalar. Um estudo retrospectivo foi realizado com a consulta dos processos clínicos dos respetivos doentes. Foram excluídos todos os adenomas abordados por via transcraniana, os casos de DI definitiva anterior à data da cirurgia, e os processos clínicos sem informação suficiente para realização do estudo. São então considerados 97 adenomas operados por via transesfenoidal.

As variáveis avaliadas foram: sexo, idade, tamanho (micro vs macro) de adenoma, ser recidiva, apresentação clínica, existência de complicações cirúrgicas, o desenvolvimento de DI, e a necessidade de tratamento com desmopressina (DDAVP).

Para caracterização do tamanho do tumor foram utilizados dados dos estudos de TAC ou RM, sendo distinguidos entre micro ou macroadenomas consoante um maior diâmetro inferior ou superior a 1cm, respetivamente.

Para a apresentação clínica foram avaliados a presença de estigmas hormonais, alterações da acuidade visual, e sinais e sintomas compatíveis com apoplexia pituitária – posteriormente confirmados pelo exame histológico.

As complicações cirúrgicas foram divididas em hemorragias intraoperatórias e fistula de líquido cefalorraquidiano (LCR).

O desenvolvimento de DI foi definido como densidades urinárias (DU) inferiores a 1,005 e débitos urinários superiores a 3L/24h (poliúria), na presença de polidipsia. Os casos de DI foram posteriormente divididos em transitória de curta duração – até uma semana pós-cirurgia, transitória de longa duração – até 6 meses pós-cirurgia, e definitiva. Para isso foram consultados os registos do internamento programado no Serviço de Endocrinologia, cerca de um mês após a cirurgia, bem como os das posteriores consultas de seguimento.

A indicação para administração de DDAVP foi densidade urinária inferior a 1,005. A dose administrada é de 0,004mg/1 mL de solução injetável.

A análise estatística foi realizada com o software IBM SPSS Statistics Standard Edition, edição 22. Para avaliar a existência de associação entre duas variáveis foi utilizado o *teste do qui-quadrado* ou o *teste exato de Fisher*. Na comparação de médias foi utilizado o *teste t*, e para igualdade de variâncias o *teste de Levene*. O *valor p* foi definido em 0,05.

## Resultados

A idade, compreendida entre os 15 e 85 anos, teve uma média de 53,07 com um desvio padrão de 16,70. 60 doentes (61,9%) eram de sexo feminino, e 37 (38,1%) do masculino. Em 81 (83,5%) adenomas foi feita a primeira cirurgia, enquanto que 16 (16,5%) foram recidivas.

Relativamente ao tamanho, 77 (79,4%) eram macroadenomas e 20 (20,6%) microadenomas. As apresentações clínicas, divididas em estigmas hormonais, alterações visuais e apoplexia estão explicitadas na *tabela 1*. Em 49 (50,5%) houve alterações visuais, 36 (37,1%) apresentaram-se com estigmas hormonais, e 10 (10,3%) com apoplexia pituitária. As manifestações hormonais foram posteriormente divididas nas diversas síndromes encontradas, e estão especificados na *tabela 2*. A manifestação hormonal mais frequentemente encontrada foi acromegalia/ gigantismo (52,8%), seguida da síndrome de Cushing (33,3%). Em 13 (13,4%) dos doentes houve complicações cirúrgicas significativas, que estão exibidas na *tabela 3*. A grande maioria dos doentes (86,6%) não teve complicações cirúrgicas mencionáveis.

*Tabela 1 - Manifestações clínicas*

	Sim	Não
Estigmas hormonais	36 (37,1%)	61 (62,9%)
Alterações visuais	49 (50,5%)	48 (49,5%)
Apoplexia	10 (10,3%)	87 (89,7%)

*Tabela 2 - Manifestações hormonais*

	Frequência	% Total
Acromegalia/ Gigantismo	19 (52,8%)	19,6%
Insuficiência hipofisária	3 (8,3%)	3,1%
Prolactinoma	2 (5,6%)	2,1%
Síndrome de Cushing	12 (33,3%)	12,4%
Total c/ manifestações hormonais	36 (100%)	37,1%

*Tabela 3 - Complicações cirúrgicas*

	Frequência	% Total
Fístula de LCR	6 (46,2%)	6,2%
Hemorragia intraoperatória	7 (53,8%)	7,2%
Total c/ complicações	13 (100%)	13,4%

A *tabela 4* mostra a presença de poliúria e de DU baixa. Em 57 (58,7%) dos casos houve poliúria durante a primeira semana de internamento no SNC, não tendo sido detetada nos restantes 40 (41,3%) dos casos. Quando considerada a incidência de  $DU < 1,005$  este valor baixou para 36 (37,2%) dos doentes, não estando presente em 61 (62,8%). A duração destas duas variáveis foi ainda dividida em “primeiras 48h”, “depois das 48h”, ou ao longo de toda a semana. A terceira variável para classificação de DI, a polidipsia, encontra-se na *tabela 5*. Foram 23 (23,7%) os doentes desenvolveram este sintoma.

*Tabela 4 – Poliúria e densidade urinária*

	Poliúria	Densidade urinária < 1,005
Primeiras 48h	33 (34%)	18 (18,6%)
Primeira semana, depois das 48h	3 (3,1%)	5 (5,2%)
Primeira semana	21 (21,6%)	13 (13,4%)
Valor cumulativo	57 (58,7%)	36 (37,2%)
Total	97 (100%)	97 (100%)

*Tabela 5 - Polidipsia*

	Frequência
Não	74 (76,3%)
Sim	23 (23,7%)
Total	97 (100%)

Considerando apenas os valores positivos de poliúria, DU baixa e polidipsia obteve-se a incidência de DI. Foram 16 (16,5%) os doentes que desenvolveram DI durante o seu internamento pós-operatório. Adicionou-se a informação das consultas de seguimento e estes casos foram separados, tendo-se obtido 10 (10,3%) de DI de curta duração, 3 (3,1%) de DI de longa duração e 3 (3,1%) de DI definitiva (*tabela 6*).

DDAVP foi prescrita em 31 (32%) doentes, e 5 (5,2%) necessitaram de mais de 4 doses (*tabela 7*).

Foi ainda avaliada a coexistência de poliúria e  $DU < 1,005$ , sem polidipsia. Foram 35 (36,1%) os doentes que obtiveram resultado positivo para esta combinação de parâmetros.

*Tabela 6 – Incidência de DI*

	Frequência
Curta duração	10 (10,3%)
Longa duração	3 (3,1%)
Definitiva	3 (3,1%)
Total	97 (100%)

Tabela 7 - N° doses DDAVP

	Frequência
0	66 (68%)
1	13 (13,4%)
2	9 (9,3%)
3	2 (2,1%)
4	2 (2,1%)
>4	5 (5,2%)
Total	97 (100%)

Na análise estatística dos resultados procurou-se obter associações entre a incidência de DI e os seguintes: sexo, idade, tamanho do adenoma, recidiva de adenoma, presença de estigmas hormonais, apoplexia pituitária e complicações cirúrgicas. O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher, quando aplicável, apenas mostraram associação entre a presença de estigmas hormonais e de DI:  $p=0,04$ . Nos restantes casos o valor  $p$  obtido foi sempre superior a 0,05, o que nos leva a aceitar a hipótese nula de que as variáveis são independentes (tabela 8). Para comparar a incidência de DI em função da idade utilizou-se um teste  $t$  para comparação de duas médias, e o teste de Levene para comparar as variâncias. A idade média do grupo com DI foi de 45,0 anos, enquanto que no grupo sem DI foi de 54,7 anos. Assumindo-se que as variâncias são diferentes, obtém-se um valor  $p$  de 0,028 no teste  $t$ . Verificou-se que a média das idades é estatisticamente diferente nos dois grupos, sendo mais baixa no grupo com DI (tabelas 9 e 10).

Tabela 8 - Associação entre DI e outras variáveis analisadas

	Qui-quadrado	Teste exato de Fisher
Sexo	0,534	0,587
Tamanho	0,635	0,736
Apoplexia pituitária	0,752	0,668
Recidiva de adenoma	0,79	0,724
Estigmas hormonais	0,04	-
Complicações cirúrgicas	0,516	-

Tabela 9 - Idade vs DI

DI	N	Média	Desvio padrão
Idade Sim	16	45.063	14.5852
Não	81	54.654	16.7176

Tabela 10 - teste t para diferença de médias

	Teste de Levene para igualdade de variâncias	Teste t para igualdade de médias	
		Valor p	Diferença das médias
Idade Variâncias iguais assumidas	.448	.035	-9.5918
Variâncias iguais não assumidas		.028	-9.5918

As contagens relativas às variáveis estigmas hormonais e complicações cirúrgicas estão apresentadas nas tabelas 10 e 11 para uma melhor visualização dos resultados obtidos.

Foi também avaliada a associação entre DI e a manifestação clínica de síndrome de Cushing, acromegalia/gigantismo e fistula de LCR isoladamente, utilizando o teste exato de Fisher.

Obteve-se um *valor p* estatisticamente significativo de 0,021 para a síndrome de Cushing. Para a acromegalia/gigantismo e fistula de LCR os valores foram de 0,291 e 0,257, respectivamente, não tendo por isso atingido o nível de significância.

Tabela 11 - DI vs manifestações hormonais

			DI		Total
			Não	Sim	
Manifestação hormonal	Acromegalia/ Gigantismo	Frequência	18	1	19
		% Manifestação hormonal	94.7%	5.3%	100.0%
		% Total	18.6%	1.0%	19.6%
	Insuficiência hipofisária	Frequência	2	1	3
		% Manifestação hormonal	66.7%	33.3%	100.0%
		% Total	2.1%	1.0%	3.1%
	Sem manifestações	Frequência	53	8	61
		% Manifestação hormonal	86.9%	13.1%	100.0%
		% Total	54.6%	8.2%	62.9%
	Prolactinoma	Frequência	1	1	2
		% Manifestação hormonal	50.0%	50.0%	100.0%
		% Total	1.0%	1.0%	2.1%
	Síndrome de Cushing	Frequência	7	5	12
		% Manifestação hormonal	58.3%	41.7%	100.0%
		% Total	7.2%	5.2%	12.4%
Total	Frequência	81	16	97	
	% Total	(83,5%)	(16,5%)	(100%)	

Tabela 12 - DI vs complicações cirúrgicas

			DI		Total
			Não	Sim	
Complicações cirúrgicas	Fístula LCR	Frequência	4	2	6
		% Complicações cirúrgicas	66.7%	33.3%	100.0%
		% Total	4.1%	2.1%	6.2%
	Hemorragia intraoperatória	Frequência	6	1	7
		% Complicações cirúrgicas	85.7%	14.3%	100.0%
		% Total	6.2%	1.0%	7.2%
	Sem complicações	Frequência	71	13	84
		% Complicações cirúrgicas	84.5%	15.5%	100.0%
		% Total	73.2%	13.4%	86.6%
Total	Frequência	81	16	97	
	% Complicações cirúrgicas	83.5%	16.5%	100.0%	
	% Total	83.5%	16.5%	100.0%	

## Discussão

O desenvolvimento de DI após abordagem transesfenoidal pode ser devido a compressão ou destruição da hipófise posterior, interrupção do fluxo sanguíneo para a glândula, ou lesão da haste pituitária (5). A incidência obtida neste estudo é comparável à encontrada na restante literatura disponível – entre 14,8% e 38,5% (5–7,9–11). Na verdade, 16,5% é um valor próximo do limite inferior de 14,8%, que foi obtido num estudo com critérios de diagnóstico bastante restritos (5). É possível que este valor corresponda a uma subestimativa do número real de casos. A presença de polidipsia foi avaliada pela consulta de processos clínicos e, sendo esta um sintoma subjetivo, pode por vezes ser difícil de objetivar. É por isso interessante analisar os resultados relativos à presença de poliúria e DU baixa isoladamente, bem como da necessidade de tratamento com DDAVP. No que toca ao primeiro aspeto, a incidência situou-se nos 36,5%, que é um valor ainda abrangido pelo intervalo acima mencionado. Relativamente ao segundo ponto foi obtido um valor de 32%. Este pode ser comparado aos 26% obtidos por *J. M. Sheehan et al.* num estudo relativo à utilização de DDAVP nos pós-cirúrgico de adenomas da hipófise (12).

Há ainda que considerar a variabilidade de critérios utilizada para definir DI, bem como os eventuais erros de medição nas diferentes séries. Naturalmente, a utilização de diferentes linhas de corte para definir poliúria e DU baixa vai alterar o número total de casos diagnosticados como DI. O valor de  $DU < 1,005$  tem especial interesse, uma vez que é a indicação formal para administração de DDAVP no serviço de NC do CHUC. Alguns estudos contemplam também hipernatremia e/ou hiperosmolaridade plasmática nos critérios de diagnóstico. Todos os doentes deste estudo estavam internados e tinham liberalização do consumo de água. Assim sendo, não seria expectável verificar estes sinais de desidratação nesta amostra.

A inexistência de associação entre sexo e DI, bem como uma maior incidência em idades mais jovens eram resultados esperados. De fato, as alterações de base na regulação da secreção de ADH verificadas nos idosos parecem justificar uma menor incidência nesta população (13).

Alguns estudos referem uma associação entre o tamanho do adenoma e o risco de desenvolver DI. No entanto esta relação não é unânime, existindo estudos que apontam para uma maior incidência em macroadenomas e outros em microadenomas (14,15). No presente trabalho não foi encontrada qualquer relação entre o tamanho e a incidência de DI. A DI nos microadenomas deve-se a uma maior manipulação da haste pituitária, enquanto que a causa nos macroadenomas está mais ligada a uma distorção e compressão dos tecidos adjacentes, com uma maior dificuldade de os distinguir durante a cirurgia (2,12). Provavelmente, mais importante do que o tamanho é a posição do adenoma e invasão dos tecidos adjacentes. Estes dois fatores podem afetar a técnica cirúrgica e as porções da hipófise manipuladas, com um consequente risco aumentado de causar distúrbios na produção e/ou libertação de ADH.

Foi inicialmente pensado que adenomas recidivantes tivessem uma incidência mais elevada de DI, mas tal não se verificou. Uma re-operação cuidadosamente efetuada não tem maior probabilidade de precipitar DI do que uma resseção cuidadosa de um tumor previamente intratado (15). Por outro lado, uma parte significativa das recidivas foi excluída à *priori* deste estudo, o que também pode explicar este resultado. Frequentemente estávamos perante recidivas múltiplas, tendo os doentes já DI definitiva, ou sido abordados por via transcraniana – ambos fatores de exclusão do estudo.

Igualmente já estabelecida é a associação entre síndrome de Cushing e DI (9,14,15). Neste estudo, 41,7% dos doentes com síndrome de Cushing desenvolveram DI, comparativamente a

12,9% na restante amostra. O valor  $p$  de 0,021 no teste do *qui-quadrado* torna esta associação estatisticamente válida. Existem duas possíveis explicações para este fato. Em primeiro lugar, o excesso de glucocorticoides existente no síndrome de Cushing aumenta a diurese de água e a taxa de filtração glomerular, o que explica a poliúria hipotônica encontrada (16). Em segundo lugar, estes doentes sofrem frequentemente de alterações no metabolismo da glucose ou *diabetes mellitus*. Apesar de ser ter realizado controle glicêmico pós-operatório, especialmente na população com *diabetes mellitus*, a possibilidade de estarmos perante uma poliúria osmótica causada por hiperglicemia não pode ser definitivamente excluída (15).

Apesar de não ser estatisticamente significativa, a incidência de DI nos doentes com acromegalia/ gigantismo é bastante mais baixa do que na população geral: 5,3% vs 16,5%. O mesmo se aplica nas complicações cirúrgicas, em que a ocorrência de uma fistula de LCR intra operatoriamente está associada a uma maior incidência de DI do que na população com hemorragia intraoperatória e sem complicações: 33,3% vs 14,3% vs 15,5%, respectivamente. Provavelmente a falta de significância estatística advém do tamanho pequeno da amostra nas contagens destas duas variáveis. Apesar disso, considera-se que há uma tendência clara nesta direção. O fato de esta associação estar descrita na literatura reforça esta possibilidade (14,15).

Uma das limitações deste estudo é a grande maioria das variáveis ser do tipo nominal. Isto limita a análise estatística e conseqüentemente torna difícil a obtenção de associações entre as variáveis analisadas. Teria sido interessante a possibilidade de acompanhar a evolução diária do débito urinário e da DU, num período de tempo pré-definido e igual para todos os doentes. No entanto, essa informação não se encontrava disponível de uma forma uniforme nos processos clínicos.

Por ser um estudo retrospectivo torna-se também difícil afirmar com certeza absoluta que a poliúria é devida a um déficit de ADH. A administração de fluídos em excesso relativamente às perdas corporais durante a cirurgia pode causar uma poliúria hipotônica transitória no pós-operatório que é fisiológica, pois corresponde à excreção do volume em excesso (9). Uma maneira de possibilitar a distinção entre estas duas situações seria através da realização de um teste de privação de água, permitindo aferir a capacidade de concentração da urina do doente (17). Apesar disto, verificou-se que a grande maioria das DI foram transitórias e não definitivas (13,4% vs 3,1%). A incidência de DI definitiva encontrada encontra-se enquadrada com a descrita na literatura disponível – 0,5% a 15% (2,14,15). Este fato é importante porque, se na DI transitória há a possibilidade do erro diagnóstico acima mencionado, quando definitiva esta situação torna-se praticamente inconfundível.

Curiosamente, 32,1% dos doentes foram tratados com pelo menos uma dose de DDAVP. Uma vez que a grande maioria das DI resolve espontaneamente, e que a maioria dos doentes está consciente e com livre acesso a fluídos, provavelmente não se justifica a administração de DDAVP a uma quantidade tão elevada de doentes.

## **Conclusão**

A incidência de DI nesta série é semelhante à encontrada noutras séries. O risco de desenvolver esta patologia é estatisticamente mais elevado em doentes com síndrome de Cushing e doentes mais novos. Uma vez que na grande maioria dos casos esta é uma complicação transitória, provavelmente não seria necessário aplicar terapia com DDAVP a uma quantidade tão grande de doentes, fazendo antes o reforço da ingestão hídrica. Apesar disso, os efeitos secundários da DDAVP são mínimos e raros, sendo habitualmente o medicamento bem tolerado. Tendo isto em conta, a sua utilização parece-nos razoável se permitir diminuir o desconforto do doente e facilitar o seu controlo hemodinâmico.

É ainda de salientar a baixa incidência de DI definitiva. Uma vez que esta representa uma verdadeira co-morbilidade na vida futura do doente, é bastante positivo que seja uma complicação rara da cirurgia destes adenomas.

## **Agradecimentos**

Reconhecidamente, expresso aqui o mais profundo agradecimento a todos aqueles que tornaram possível a realização deste trabalho.

Em especial, agradeço ao Professor Doutor Marcos Barbosa, meu orientador, por todo o apoio e atenção dados ao longo da realização deste trabalho.

De igual modo, aos amigos, e em especial à Márcia, aos meus pais e irmãos, estou grato pelo apoio, incentivo, sugestões e comentários que acompanharam todo o trabalho.

## Referências bibliográficas

1. SW R. Some functions of the hypothalamus. *Bulletn of Nwe York Acad Med.* 1937;13:241–71.
2. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of Thransssphenoidal Surgery: Results of a National Survey, Review of the Literature, and Personal Experience. *Neurosurgery.* 1997;40(February):225–37.
3. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER, Couldwell WT. The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2001;95:1083–96.
4. Randall R V, Clark EC, Dodge HW, Love JG. Polyuria after operation for tumors in the region of the hypophysis and hypothalamus. 2015;(October):1614–21.
5. Chowdhury T, Prabhakar H, Bithal P, Schaller B, Dash H. Immediate postoperative complications in transsphenoidal pituitary surgery: A prospective study. *Saudi J Anaesth.* 2014;8(3):335.
6. Kristof RA, Rother M, Neuloh G, Klingmüller D. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study. *J Neurosurg.* 2009;111(3):555–62.
7. Naunheim MR, Sedaghat AR, Lin DT, Holbrook EH, Curry WT, Gray ÑST, et al. Immediate and Delayed Complications Following Endoscopic Skull Base Surgery. *J Neurol Surg.* 2015;390–6.
8. Schurr PH, Merrington WR. The Horsley–Clarke stereotaxic apparatus. *Br J Surg.* 1978;65(1):33–6.
9. Hensen J, Henig a, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelder M. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate

- course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(4):431–9.
10. Olson BR, Gumowski J, Rubino D, Oldfield EH. Pathophysiology of hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg*. 1997;87:499–507.
  11. Woodmansee WW, Carmichael J, Kelly D, Katznelson L. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Management Following Pituitary Surgery. *Endocr Pract*. 2015;21(7):832–8.
  12. Sheehan JM, Sheehan JP, Douds GL, Page RB. DDAVP use in patients undergoing transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(3):287–91.
  13. Ionescu O, Sonnet E, Roudaut N, Bercovici JP, Kerlan V. SIADH and diabetes insipidus: an endocrine complication of pituitary adenoma surgery. *Ann Endocrinol*. 2003;64(5):370–5.
  14. Taylor P, Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA. Complications after trans-sphenoidal surgery : our experience and a review of the literature. *Br J Neurosurg*. 2013;(September 2015):1–7.
  15. Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA, Laws ER. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg*. 2005;103:448–54.
  16. McKay LI, Cidlowski JA. *Physiologic and Pharmacologic Effects of Corticosteroids*. BC Decker; 2003.
  17. Saifan C, Nasr R, Mehta S, Sharma Acharya P, Perrera I, Faddoul G, et al. Diabetes insipidus: a challenging diagnosis with new drug therapies. *ISRN Nephrol*. 2013;2013(Table 1):797620.

## Anexos

Anexo 1 - Variáveis analisadas em função da presença de DI

			DI		Total
			Não	Sim	
Sexo	Feminino	Frequência	49	11	60
		% Sexo	81.7%	18.3%	100.0%
		% Total	50.5%	11.3%	61.9%
	Masculino	Frequência	32	5	37
		% Sexo	86.5%	13.5%	100.0%
		% Total	33.0%	5.2%	38.1%
Tamanho	Macroadenoma	Frequência	65	12	77
		% Tamanho	84.4%	15.6%	100.0%
		% Total	67.0%	12.4%	79.4%
	Microadenoma	Frequência	16	4	20
		% Tamanho	80.0%	20.0%	100.0%
		% Total	16.5%	4.1%	20.6%
Recidiva	Não	Frequência	68	13	81
		% Recidiva	84.0%	16.0%	100.0%
		% Total	70.1%	13.4%	83.5%
	Sim	Frequência	13	3	16
		% Recidiva	81.3%	18.8%	100.0%
		% Total	13.4%	3.1%	16.5%
Apoplexia	Não	Frequência	73	14	87
		% Apoplexia	83.9%	16.1%	100.0%
		% Total	75.3%	14.4%	89.7%
	Sim	Frequência	8	2	10
		% Apoplexia	80.0%	20.0%	100.0%
		% Total	8.2%	2.1%	10.3%
Complicações cirúrgicas	Fístula LCR	Frequência	4	2	6
		% Complicações cirúrgicas	66.7%	33.3%	100.0%
		% Total	4.1%	2.1%	6.2%
	Hemorragia intraoperatória	Frequência	6	1	7
		% Complicações cirúrgicas	85.7%	14.3%	100.0%
		% Total	6.2%	1.0%	7.2%
	Sem complicações	Frequência	71	13	84
		% Complicações cirúrgicas	84.5%	15.5%	100.0%
		% Total	73.2%	13.4%	86.6%

Manifestação hormonal	Acromegalia	Frequência	18	1	19
		% Manifestação hormonal	94.7%	5.3%	100.0%
		% Total	18.6%	1.0%	19.6%
	Insuficiência hipofisária	Frequência	2	1	3
		% Manifestação hormonal	66.7%	33.3%	100.0%
		% Total	2.1%	1.0%	3.1%
	Nenhuma	Frequência	53	8	61
		% Manifestação hormonal	86.9%	13.1%	100.0%
		% Total	54.6%	8.2%	62.9%
	Prolactinoma	Frequência	1	1	2
		% Manifestação hormonal	50.0%	50.0%	100.0%
		% Total	1.0%	1.0%	2.1%
	Síndrome de Cushing	Frequência	7	5	12
		% Manifestação hormonal	58.3%	41.7%	100.0%
		% Total	7.2%	5.2%	12.4%