



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÉRICA CORREIA GARCIA

**EFEITO DA CABERGOLINA NO ADENOMA HIPOFISÁRIO CLINICAMENTE NÃO
FUNCIONANTE E CORRELAÇÃO DOS
POLIMORFISMOS DO GENE DO RECEPTOR DO GLICOCORTICOIDE E DA
PROTEÍNA AIP NOS CORTICOTROPINOMAS**

Brasília, DF

2017



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÉRICA CORREIA GARCIA

**EFEITO DA CABERGOLINA NO ADENOMA HIPOFISÁRIO CLINICAMENTE NÃO
FUNCIONANTE E CORRELAÇÃO DOS
POLIMORFISMOS DO GENE DO RECEPTOR DO GLICOCORTICOIDE E DA
PROTEÍNA AIP NOS CORTICOTROPINOMAS**

Tese de Doutorado em Ciências da Saúde pelo
Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde da Universidade de Brasília

Orientador: Profa. Dra. Monalisa Ferreira Azevedo
Co-Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis da Rocha Neves

Brasília, DF

2017

*Ao Fábio, Manu e Caio pela paciência,
apoio e amor incondicional.*

AGRADECIMENTOS

À professora Monalisa que exerceu seu papel como orientadora com excelência. Sempre esteve presente para aplaudir os melhores resultados e demonstrar o caminho correto quando ocorreram erros. Obrigada por me acolher em todos os momentos.

Ao professor Francisco que nunca permitiu que eu desistisse do meu sonho acadêmico tanto por suas palavras como por seu inestimável exemplo como pessoa e pesquisador.

À professora Angélica que com sua docilidade, paciência e sabedoria sempre me presenteou com ensinamentos acadêmicos e lições ainda maiores sobre a vida.

À Erica Caldas que dividiu angústias, felicidades e trabalho. Obrigada por sempre me estimular nos momentos mais difíceis. Obrigada pela amizade.

À Jussane que em todos os momentos me estendeu a mão. Sem você, não teria sido possível concluir mais essa etapa da minha vida. Obrigada, Amiga.

Aos meus filhos Caio e Manuela. Obrigada por trazerem toda a alegria e disposição para concretizar meus sonhos.

Ao meu marido Fábio que me completa em tudo. Definitivamente eu me torno uma pessoa melhor ao seu lado. Obrigada por todo incentivo, ajuda e por ter tornado possível eu chegar até aqui.

Aos meus grandes mestres, Dra. Luciana, Dr. Augusto, Dr. Luiz Augusto, Dra. Mônica, Dra. Fátima, Dra. Angélica, Dra. Adriana e Dra. Tsulia por terem tornado a ciência e a endocrinologia ainda mais fascinantes para mim.

Às minhas famílias Correia Garcia, dos Santos Fonseca e Santiago Pedreira. Vocês são a base fértil sobre a qual eu posso crescer. Obrigada.

Ao meu falecido pai que só deixou lições de amorosidade, integridade e honestidade. Aprendi que o melhor caminho é sempre o mais correto.

Às minhas grandes amigas Mariani, Michele, Ana Rachel, Jussane, Alessandra, Renata Faria, Renata Lavareda, Ariane, Maria Beatriz, Rose, Sônia, Yuna, Mísia, Teresa Cristina que sempre foram responsáveis pelo meu equilíbrio emocional. Obrigada pela compreensão da minha ausência e pelo inabalável companheirismo.

*Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!*

Mário Quintana

RESUMO

A abordagem das doenças hipotálamo-hipofisárias representa um desafio na endocrinologia. Em geral, as doenças que envolvem a hipófise possuem elevada morbidade, taxas de mortalidade acima do observado na população geral e propedêutica diagnóstica e terapêutica complexas. Uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na patogênese dessas condições certamente é um caminho para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas nesse contexto. No presente estudo, investigamos a eficácia de uma modalidade de tratamento medicamentoso para o adenoma clinicamente não funcionante (ACNF), e analisamos aspectos genéticos em correlação com a tumorigênese e fenótipo, em pacientes portadores de corticotropinomas - doença de Cushing (DC).

Na investigação do ACNF, avaliamos a eficácia da cabergolina (2mg/semana) no tratamento desses tumores em um acompanhamento de curto prazo (6 meses). Dezenove pacientes (10 homens e 9 mulheres) foram submetidos ao tratamento no Hospital Universitário de Brasília (HUB). Onze desses tinham realizado cirurgia transesfenoidal previamente e 8 deles não tinham sido submetidos a nenhum procedimento. Mais da metade (57,89%) dos pacientes tiveram progressão tumoral no último ano antes do início da cabergolina. Após o uso dessa medicação por 6 meses, apenas 21% apresentaram aumento do volume tumoral. Houve redução do volume inicial do tumor em 78,5% dos pacientes (redução significativa, acima de 25%, em 31,5% e redução de pelo menos 10% em 47% dos pacientes).

O estudo da doença de Cushing incluiu 53 pacientes acompanhados no HUB, que foram investigados para 2 genes (do receptor de glicocorticoide - *GR* e da proteína de ligação ao receptor do hidrocarboneto de arila - *AIP*). Há evidências de que polimorfismos no gene *GR* levam à alteração do funcionamento normal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e à vulnerabilidade para distúrbios psiquiátricos na população geral. Como a doença de Cushing é amplamente associada aos diversos transtornos psiquiátricos, e cursa essencialmente com hipersecreção crônica de glicocorticoides, uma melhor compreensão dos mecanismos genéticos envolvidos na expressão fenotípica dessa doença pode contribuir, no futuro, para uma melhor condução desses pacientes. Foram investigados os polimorfismos *rs6190* (R23K) e *rs41423247* (*BclI*). O polimorfismo R53K do gene *GR* não foi

encontrado entre os 53 pacientes, entretanto o polimorfismo *BclI* foi encontrado em alta frequência nessa amostra. O grupo com distúrbio psiquiátrico apresentou *BclI* em homozigose significativamente maior que o grupo controle (45% e 8%, respectivamente).

Mutações no gene *AIP*, por sua vez, foram demonstradas como causadoras do adenoma hipofisário familiar isolado (FIPA), e têm sido descritas em pacientes com tumores hipofisários esporádicos, principalmente nos tumores secretores de hormônio do crescimento ou de prolactina. Na doença de Cushing, a prevalência de mutações nesse gene é baixa. Avaliamos o genótipo do *AIP* em pacientes portadores de corticotropinomas. Em consonância com os dados da literatura, nenhuma mutação foi encontrada na nossa amostra. Entretanto, o que despertou interesse foi a alta prevalência do polimorfismo localizado no exon 1 desse gene (*rs139459091*, variante proteica R9Q) e a presença da variante K201*. Futuras investigações incluindo um número maior de pacientes, bem como a realização de estudos funcionais, são necessárias para a compreensão da real importância desses achados.

A investigação do uso cabergolina nos ACNF foi animadora (redução tumoral com essa medicação), bem como o estudo da correlação dos aspectos genéticos na expressão fenotípica dos adenomas hipofisários (o polimorfismo do gene *GR*, *BclI* em homozigose, foi estatisticamente mais significativo na DC). Já em relação à pesquisa sobre a tumorigênese na DC, mais estudos são necessários para estabelecer sua relação com o gene da proteína *AIP*.

Palavras-chaves: ACNF, doença de Cushing, ACTH; cortisol, mutações no gene *AIP*, polimorfismos no receptor de glicocorticoides

ABSTRACT

The approach of hypothalamic-pituitary diseases represents a challenge in endocrinology. In general, pathologies involving the pituitary have high morbidity, mortality rates above what is observed in the general population, and complex diagnostic and therapeutic. A better understanding of the mechanisms involved in the pathogenesis of these conditions is certainly a pathway for the development of therapeutic alternatives in this context. In the present study, we investigated the efficacy of a drug treatment modality for nonfunctioning pituitary adenoma (NFPA), and analyzed genetic aspects in correlation with tumorigenesis and phenotype in patients with corticotropinomas - Cushing's disease (CD).

In the investigation of the NFPA, we evaluated the efficacy of cabergoline (2mg / week) in the treatment of these tumors in a short-term follow-up (6 months). Nineteen patients (10 men and 9 women) underwent treatment at the Hospital Universitário de Brasília (HUB). Eleven of these had undergone transsphenoidal surgery (TSS) previously and 8 of them had undergone no procedure. 57.89% of the patients had tumor progression in the last year before the onset of cabergoline. After the use of this medication for 6 months, only 21% presented increased tumor volume. There was a reduction of the initial tumor volume in 78.5% of patients (significant reduction, above 25%, in 31.5% and reduction of at least 10% in 47% of patients).

The Cushing's disease study included 53 patients matched in HUB and 2 genes were investigated (the glucocorticoid receptor gene - *GR* and the aryl hydrocarbon receptor binding protein gene - *AIP*). There is evidence that polymorphisms in the *GR* gene lead to vulnerability to psychiatric disorders in the general population. As Cushing's disease is extensively associated with various psychiatric disorders, and its signs and symptoms are a consequence of the chronic hypersecretion of glucocorticoids, a better understanding of the genetic mechanisms involved in the phenotypic expression of this disease may contribute, in the future, to a better conduction of these patients. The polymorphisms *rs6190* (R23K) and *rs41423247* (*BclI*) were investigated. The R23K polymorphism of the *GR* gene was not found among the 53 patients, however the *BclI* polymorphism was found at high frequency in this sample. The group with psychiatric disorder presented *BclI* in homozygosis significantly higher than the control group (45% and 8%, respectively).

Mutations in the AIP gene have been shown to cause familial isolated pituitary adenoma (FIPA), and have been described in patients with sporadic pituitary tumors, especially in growth hormone or prolactin secreting tumors. In Cushing's disease, the prevalence of mutations in this gene is low. We evaluated the AIP genotype in patients with corticotropinomas. In agreement with the literature data, no mutation was found in our sample. However, what aroused interest was the high prevalence of the polymorphism located in exon 1 of this gene (*rs139459091*, variant protein R9Q) and the presence of the variant K201 *. Future investigations including a larger number of patients, as well as conducting functional studies, are necessary to understand the real importance of these findings.

The investigation of cabergoline use in ACNF was encouraging (tumor reduction with this medication), as well as the study of genetic aspects in the phenotypic expression of pituitary adenomas (*BclI* homozygous polymorphism of the *GR* gene was statistically more significant in DC). Regarding the research on tumorigenesis in DC, more studies are needed to establish its relationship with the AIP protein gene.

Keywords: NFPA, Cushing's disease; ACTH; Cortisol; mutations in the *AIP*; polymorphisms in the *AIP*; polymorphisms in the glucocorticoid receptor

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis bioquímicas (ACNF)	32
Tabela 2 - Características dos 19 pacientes envolvidos no estudo (ACNF).....	33
Tabela 3 - Efeitos do tratamento com a cabergolina (ACNF).....	35
Tabela 4 - Índice da gravidade da síndrome de Cushing	53
Tabela 5 - Variáveis bioquímicas (corticotropinoma).....	74
Tabela 6 - Iniciadores (primers) dos 6 éxons do gene <i>AIP</i>	76
Tabela 7 - Polimorfismos investigados no gene <i>GR</i> (<i>NR3C1</i>).....	77
Tabela 8 - Iniciadores (primers) dos polimorfismos do gene <i>GR</i> (<i>NR3C1</i>)	77
Tabela 9 - Proporção de materiais para realização da PCR convencional	77
Tabela 10 - Proporção de materiais para realização da qPCR	78
Tabela 11 - Características dos pacientes envolvidos no estudo (corticotropinoma)	81
Tabela 12 - Tratamento e evolução do tumor hipofisário secretor de ACTH.....	82
Tabela 13 - Características clínicas, incluindo CSI	84
Tabela 14 - Índice da gravidade da Síndrome de Cushing (CSI) e genótipo	87
Tabela 15 - Polimorfismos do gene <i>GR</i> em pacientes com DC comparados com a população brasileira saudável.....	89
Tabela 16 - Comparação das características clínicas dos pacientes com doença de Cushing com os diferentes genótipos na localização genômica 143,399,010 (do polimorfismo <i>BclI</i>).....	90
Tabela 17 - Comparação das características clínicas dos pacientes com doença de Cushing com os genótipos CC e GG na localização genômica 143,399,010 (do polimorfismo <i>BclI</i>).....	91
Tabela 18 - Comparação das características clínicas dos pacientes com doença de Cushing portadores do polimorfismo <i>BclI</i> em homocigose e heterocigose	91
Tabela 19 - Saúde Mental / Condição Psiquiátrica e Genótipo	92
Tabela 20 - Polimorfismos do gene <i>GR</i> em pacientes com DC portadores de distúrbio psiquiátrico comparados com a população brasileira saudável	94
Tabela 21 - Polimorfismos do gene <i>GR</i> em pacientes com DC portadores de depressão comparados com a população brasileira saudável	95
Tabela 22 - Características clínicas e genótipos do gene <i>AIP</i> dos 53 pacientes	96

Tabela 23 - Frequência dos polimorfismos do gene <i>AIP</i> nos pacientes com doença de Cushing e nos indivíduos controles.....	98
Tabela 24 - Genótipos do polimorfismo R9Q, gene <i>AIP</i> , em 53 pacientes com doença de Cushing e nos indivíduos controles	100
Tabela 25 - Porcentagem do alelo secundário do polimorfismo do gene <i>AIP</i> (R9Q) nos pacientes com DC e nos controles	100

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução do volume tumoral antes do uso da cabergolina.....	34
Figura 2 - Evolução do volume tumoral após o uso da cabergolina.....	35
Figura 3 - Ressonância magnética da hipófise do paciente número 8.....	36
Figura 4 - Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e seu funcionamento simplificado.....	43
Figura 5 - Estrutura genética e processamento do gene da POMC.....	44
Figura 6 - Localização do gene NR3C1 no cromossomo 5.....	45
Figura 7 - Estrutura primária do receptor nuclear.....	46
Figura 8 - Estrutura cristalográfica do GR.....	46
Figura 9 - Isoformas do GR geradas por emenda (splicing) alternativa.....	47
Figura 10 - Transativação e transrepressão do receptor de glicocorticoide (GR).....	48
Figura 11 - Características clínicas na Síndrome de Cushing.....	52
Figura 12 - Cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores.....	57
Figura 13 - RM da hipófise: microadenoma hipofisário.....	58
Figura 14 - Estrutura esquemática do gene <i>AIP</i>	63
Figura 15 - Estrutura hipotética do <i>AIP</i>	64
Figura 16 - Mutações missense no <i>AIP</i>	65
Figura 17 - Distribuição da idade dos pacientes (corticotropinoma).....	80
Figura 18 - Índice de gravidade da Síndrome de Cushing (CSI).....	86
Figura 19 - Frequência dos polimorfismos do gene <i>GR</i>	89
Figura 20 – Frequência dos MAFs dos polimorfismos do gene <i>GR</i>	90
Figura 21 - Frequência do <i>BclI</i> em homozigose na população brasileira saudável, na população estuda com DC portadora de distúrbio psiquiátrico e na população estudada com DC portadora de depressão.....	95
Figura 22 - Frequência dos polimorfismos do gene <i>AIP</i> nos pacientes com doença de Cushing e nos indivíduos controles.....	99

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ACNF	Adenoma Clinicamente não Funcionante (<i>Non-functioning Pituitary Adenoma - NFPA</i>)
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico (<i>Adrenocorticotrophic Hormone</i>), corticotrofina
AD	Agonista Dopaminérgico
AF-1	Função de Ativação 1 (<i>Activation Function 1</i>)
Ahr	Receptor de Hidrocarboneto de Arila (<i>Aryl Hydrocarbon Receptor</i>)
AIP	Proteína de interação do hidrocarboneto de arila (<i>Aryl-hydrocarbon Interacting Protein</i>)
AP-1	Proteína ativadora-1 (<i>Activator Protein-1</i>)
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVP	Vasopressina (<i>Arginine Vasopressina</i>)
BIPSS	Cateterismo Bilateral dos Seios Petrosos Inferiores (<i>Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling</i>)
CA	Circunferência Abdominal
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CRH	Hormônio Corticotrófico (<i>Corticotropin-Releasing Hormona</i>)
CSI	Índice da Severidade da Síndrome de Cushing (<i>Cushing's Syndrome Severity Index</i>)
Ct	Número Mínimo de Ciclos de Amplificação na Reação de Polimerização em Cadeia para ser detectado (do inglês <i>Cycle Threshold</i>).
DBD	Domínio de Ligação ao DNA (<i>DNA Binding Domain</i>)
DC	Doença de Cushing
DDAVP	Teste da Desmopressina
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
dNTPs	Desoxirribonucleotídeos Trifosfatados (<i>Deoxynucleoside Trifosfatos</i>)
DPP-4	Dipeptidil-Peptidase 4
DR2	Receptor da Dopamina subtipo 2 (<i>Dopamine Receptor subtype 2</i>)
F	Senso (do inglês <i>Forward</i>)

FIPA	Adenoma Hipofisário Familiar Isolado (<i>Familial Isolated Pituitary Adenoma</i>)
FS	Faculdade de Ciências da Saúde.
FSH	Hormônio Folículo Estimulante (<i>Follicle Stimulating Hormone</i>)
GC	Glicocorticoide
GH	Hormônio do Crescimento (<i>Growth Hormone</i>)
GIP	Peptídeos Insulíntrópicos Dependentes de Glicose (<i>Glucose Dependent Insulinotropic Peptide</i>)
GLP -1	Peptídeo semelhante ao glucagon (<i>Glucagon-like Peptide</i>)
GNAS	Proteína de ligação ao nucleotídeo de guanina (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating)
GPP:	Glicemia Pós Prandial
GR	Receptor de Glicocorticoide (<i>Glucocorticoid Receptor</i>)
GRE	Elemento de resposta ao glicocorticoide (<i>Glucocorticoid Response Element</i>)
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
hGR	Receptor humano de Glicocorticoide (<i>Human Glucocorticoid Receptor</i>)
HHA	Hipotálamo Hipófise Adrenal
HRE	Elementos Responsivos ao Hormônio (<i>Hormone Responsive Elements</i>)
HSPs	Proteínas de Choque Térmico (<i>Heat Shock Proteins</i>)
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IGF-1	Fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (<i>insulin-like growth factor type 1</i>)
IMC	Índice de Massa Corporal
ITT	Teste de Tolerância a Insulina (<i>Insulin Tolerance Test</i>)
LBD	Domínio de Ligação ao Ligante (<i>Ligand Binding Domain</i>)
LH	Hormônio Luteinizante (<i>Luteinizing Hormone</i>)
MA	Alelo secundário (<i>Minor Allele</i>)
MAF	Frequência do alelo secundário (<i>Minor Allele Frequency</i>)
MDD	Depressão Maior (<i>Major Depressive Disorder</i>)
MEN1	Neoplasia endócrina múltipla tipo1(<i>Multiple Endocrine Neoplasia type1</i>)
MR	Receptores de Mineralocorticoides (<i>Mineralocorticoids Receptors</i>)
NF-κB	Fator nuclear-κB (<i>nuclear factor-κB</i>)

nGRE	Elemento de Resposta negativa ao Glicocorticóide (do inglês <i>Negative glucocorticoid response element</i>)
PA	Pressão Arterial
PC1/2	Prohormônios Covertases 1 e 2 (<i>Prohormone Convertases</i>)
PCR	Reação de Polimerização em Cadeia (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PFC	Córtex Pré Frontal (<i>Pré-Frontal Córtes</i>)
POMC	Proopiomelanocortina (<i>Proopiomelanocortin</i>).
PPAR	Receptor ativado pelo peroxissomoproliferador (peroxisomeproliferator-activated receptor)
PRL	Prolactina
PVN	Núcleo Paraventricular do Hipotálamo (<i>Paraventricular Nucleus</i>)
R	Anti-Senso (<i>Reverse</i>)
RM	Ressonância Magnética
RONS	Espécies Reativas de Oxigênio e de Nitrogênio (<i>Reactive Oxygen and Nitrogen Species</i>)
RT	Radioterapia.
SEGM	Modulador Seletivo do Receptor de Glicocorticoide (<i>Selective Glucocorticoid Receptor Modulator</i>)
SNPs	Polimorfismos de Nucleotídeos Únicos (<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>)
STAR	Alinhamento Estereotático para Radiocirurgia (<i>Stereotactic Alignment for Radiosurgery</i>)
STAT	Sinal de transdução e ativação da transcrição (<i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i>)
T4 livre	Tiroxina livre
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Tm	Temperatura de Fusão (<i>Melting Temperature</i>)
TPR	Repetição de Tetratricopeptídeos (<i>Tetratricopeptide Repeat</i>)
TSH	Hormônio Tireotrófico (<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>)
TSS	Cirurgia Transesfenoidal (<i>Transsphenoidal Surgery</i>)
TVP	Trombose Venosa Profunda
TCLE	Termo de Consentimento livre e esclarecido
UFC	Cortisol Livre Urinário (<i>Urinary Free Cortisol</i>)
UnB	Universidade de Brasília

USP8 Ubiquitina Peptidase Específica (*Ubiquitin Specific Peptidase 8*)
WT Genótipo tipo selvagem, genótipo “normal”, sem mutação ou polimorfismos (do inglês *Wild Type*)

SUMÁRIO

1	Introdução	20
2	Adenoma Clinicamente Não Funcionante (ACNF): Existe Tratamento Clínico Para esse Tumor?	22
2.1	Importância da pesquisa sobre novos tratamentos no ACNF	22
2.2	Revisão de Literatura (ACNF)	23
2.1.1	Adenoma Clinicamente Não Funcionante	23
2.1.1.1	Sinais e Sintomas Clínicos	25
2.1.1.2	Diagnóstico	25
2.1.1.3	Tratamento	26
2.3	Objetivo	28
2.4	Pacientes e Método	28
2.4.1	Aspectos Éticos	28
2.4.2	Sujeitos de Pesquisa	29
2.4.2.1	Critérios de Inclusão	30
2.4.2.2	Critérios de Exclusão	30
2.5	Procedimentos	30
2.5.1	Obtenção de Informações Relativas às Variáveis do Estudo	30
2.6	Variáveis do Estudo	31
2.6.1	Variáveis Clínicas do Estudo	31
2.6.2	Variáveis Bioquímicas do estudo	32
2.7	Análise Estatística	32
2.8	Resultados	32
2.9	Discussão	37
3	Tumor Hipofisário Secretor de ACTH	41
3.1	A Importância da Pesquisa sobre Tumor Hipofisário Secretor de ACTH	41
3.2	Revisão de Literatura (Corticotropinoma)	42
3.2.1	O Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal	42
3.2.1.1	O Receptor de Glicocorticoide (GR)	45
3.2.2	Doença de Cushing	50
3.2.2.1	Sinais e Sintomas Clínicos	51

3.2.2.1.1	Índice da Gravidade da Síndrome de Cushing.....	52
3.2.2.1.2	Manifestações psiquiátricas	54
3.2.3	Diagnóstico.....	55
3.2.4	Tratamento	58
3.2.5	Monitorização da Atividade da Doença e Critérios de Remissão	59
3.2.6	Morbidade e mortalidade.....	60
3.2.7	Patogênese	61
3.2.8	O Gene <i>AIP</i>	63
3.3	Objetivos	66
3.4	Pacientes e Métodos.....	66
3.4.1	Aspectos Éticos.....	66
3.4.2	Sujeitos de Pesquisa.....	67
3.4.2.1	Critérios de Inclusão.....	68
3.4.2.2	Critérios de Exclusão	68
3.4.3	Procedimentos	68
3.4.3.1	Coleta de amostra de sangue venoso periférico	68
3.4.3.2	Obtenção de informações relativas às variáveis do estudo	69
3.4.4	Variáveis do Estudo	70
3.4.4.1	Variáveis Clínicas e Antropométricas do Estudo.....	70
3.4.4.2	Variáveis Bioquímicas do Estudo	73
3.4.5	Extração de DNA genômico	74
3.4.6	Reação em cadeia de polimerase (PCR).....	75
3.4.6.1	Reação em Cadeia de Polimerase Convencional (PCR).....	77
3.4.6.2	Reação em cadeia de polimerase em tempo real (qPCR).....	78
3.5	Análise Estatística	79
3.6	Resultados	80
3.6.1	Corticotropinomas	80
3.6.2	Corticotropinomas e Polimorfismos do <i>GR</i>	84
3.6.3	Corticotropinomas e o Gene <i>AIP</i>	96
3.7	Discussão.....	102
3.7.1	Corticotropinomas	102
3.7.2	Corticotropinomas e Polimorfismos do <i>GR</i>	104
3.7.3	Corticotropinomas e o Gene <i>AIP</i>	108
4.	Conclusão	112

5.	Referências	114
	Anexo A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade De Ciências Da Saúde (FS) da Universidade de Brasília (UnB)	137
	Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	138
	Anexo C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	140
	Anexo D – TCLE para Maiores de 18 Anos.....	143
	Anexo E – TCLE para Menores de 18 Anos	146
	Anexo F – Dados dos Pacientes com Doença de Cushing	149
	Anexo G – M.I.N.I. Episódio Depressivo Maior	150
	Anexo H – M.I.N.I. Transtorno de Ansiedade Generalizada.....	151
	Anexo I – Escala de Depressão de Beck (BDI).....	152
	Anexo J – Escala de Ansiedade de Beck (BAI ou Beck-A)	154
	Anexo K – Tratamento em Curto Prazo com a Cabergolina pode levar a diminuição do Volume Tumoral nos Pacientes Portadores de ACNF.....	155

1 INTRODUÇÃO

Os adenomas hipofisários são chamados de tumores benignos, mas podem ser localmente invasivos ou clinicamente prejudiciais pelas consequências metabólicas da secreção hormonal em excesso. Eles são neoplasias intracranianas frequentes, estima-se que representem aproximadamente 15% de todos os tumores intracranianos clinicamente manifestos (1).

A maioria dos adenomas hipofisários (65 a 70%) secreta uma quantidade excessiva de hormônio. Os prolactinomas representam 32% a 66% dos adenomas, enquanto os tumores secretores do hormônio do crescimento (GH) englobam 8% a 16% desses tumores, os secretores do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) são responsáveis por 2% a 6%, enquanto os secretores de hormônio tireoestimulante por 1% dos adenomas. Aproximadamente 30% (15% a 54%) desses tumores são clinicamente não funcionantes, ou seja, mesmo quando produzem hormônios, essa produção é em concentração mínima. De qualquer forma, esses não funcionantes podem ter repercussão clínica pelo seu efeito de massa (2). O efeito de massa habitualmente leva a defeitos no campo visual, hipopituitarismo e cefaleia.

Dados recentes evidenciam que os adenomas hipofisários clinicamente relevantes são relativamente comuns, atingem 0,1% da população em geral (3). Quanto mais precoce o diagnóstico e o tratamento, mais qualidade de vida para os pacientes afetados, menor a morbidade e a mortalidade (4).

A prevalência de adenomas hipofisários varia de 1 em 865 adultos a 1 em 2688 adultos. Aproximadamente 50% são microadenomas (<10 mm), os demais são macroadenomas (≥10 mm). Os tratamentos incluem cirurgia transesfenoidal, radioterapia, medicações e observação (tratamento expectante) (2). A maioria das massas selares e paraselares é tratada cirurgicamente via abordagem transesfenoidal. Este tipo de cirurgia revolucionou a abordagem de várias doenças hipotalâmico-hipofisárias e é geralmente eficaz e bem tolerada pelo paciente, mas ainda assim tem um risco substancial de complicações, tais como a insuficiência adrenal e o hipopituitarismo (5).

Nos últimos anos, além do sucesso da cirurgia na retirada do tumor, do controle dos hormônios secretados em excesso, a qualidade de vida tornou-se

também uma medida do resultado do tratamento das doenças hipofisárias. É importante observar que a qualidade de vida está prejudicada em todas as doenças hipofisárias, mas especialmente na doença de Cushing, nos adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes e na acromegalia (6). O tratamento deve ser global, multidisciplinar, incluindo a recuperação física, mental e em última análise, deve aprimorar a qualidade de vida do paciente nessa nova condição.

Para o desenvolvimento do tratamento ideal desses adenomas seria necessário entender como ocorre seu surgimento. Entretanto, o mecanismo da patogênese dos adenomas hipofisários ainda não está totalmente esclarecido, mas alterações epigenéticas levando a consequências moleculares são os fatores que mais explicam o surgimento desses tumores. As mutações somáticas, tais como nos genes *GNAS* (da proteína de ligação ao nucleotídeo de guanina) e *USP8* (da ubiquitina peptidase específica 8) e especialmente germinativas (levando a síndromes clássicas como MEN1 e Complexo de Carney, por exemplo) ocorrem mais raramente. Muitas novas pesquisas têm sido desenvolvidas na busca de novas alterações genéticas que predisõem os indivíduos a adenomas hipofisários (3).

Nesse cenário desafiador e fascinante da neuroendocrinologia, desenvolvemos duas frentes de pesquisa. Uma investigando o papel da cabergolina nos adenomas clinicamente não funcionantes e outra avaliando a contribuição dos polimorfismos do gene *GR* nas manifestações clínicas, em especial as manifestações psiquiátricas, na doença de Cushing; além da busca da existência ou não da relação entre o gene *AIP* e o desenvolvimento do corticotropinoma.

2 ADENOMA CLINICAMENTE NÃO FUNCIONANTE (ACNF): EXISTE TRATAMENTO CLÍNICO PARA ESSE TUMOR?

2.1 IMPORTÂNCIA DA PESQUISA SOBRE NOVOS TRATAMENTOS NO ACNF

Os adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes (ACNF) são a forma mais comum de macroadenomas hipofisários. O diagnóstico desta doença é muitas vezes tardio pela falta de sintomas clínicos por longos períodos. Quando há o diagnóstico geralmente já há sintomas compressivos como dor de cabeça, defeitos de campo visual e hipopituitarismo (7, 8)

O tratamento de escolha nos adenomas com sintomas pelo efeito de massa é o cirúrgico. Entretanto, muitas vezes esse tratamento não é curativo (9, 10). E dentre todos os tumores hipofisários, a taxa de remissão do ACNF com a cirurgia foi a mais baixa ($p < 0,001$) (11). Quando há remanescente tumoral ou recidiva do tumor o tratamento adjuvante mais utilizado é a radioterapia, mesmo sem haver consenso em relação ao seu uso (9, 10, 12).

A radioterapia não é um procedimento inócuo. Ela está associada a efeitos adversos, dos quais o mais frequente é o surgimento de hipopituitarismo anterior. Cerca de 50% dos pacientes submetidos a radioterapia hipofisária desenvolvem deficiência hormonal, num período de até 5 anos. Após 10 anos, próximo a 100% dos pacientes desenvolvem hipopituitarismo. Além disso, pode ocorrer comprometimento do quiasma óptico em consequência da radioterapia, com alterações visuais em 1 a 2% dos casos. Existe, ainda, o risco de aparecimento de tumor secundário, e a possibilidade de acidente vascular encefálico. Atualmente tem sido empregada a radioterapia estereotáxica, procedimento que tem a vantagem de administrar uma dose menor de irradiação focal, com efeito biológico mais potente sobre o tumor, além da menor possibilidade de desenvolvimento de tumor secundário (12, 13).

Outra alternativa de tratamento é a expectante. Dekkers e col. fizeram uma análise retrospectiva de 28 pacientes portadores de ACNF assintomáticos que não receberam tratamento após o diagnóstico. O crescimento tumoral foi observado em

14 de 28 pacientes (8). Em outro estudo que observou 42 pacientes com esse tumor, ao longo de 4 anos, houve aumento do volume tumoral em 50% dos pacientes e em 20% deles, o adenoma tornou-se sintomático (14).

As restrições na eficácia da cirurgia, os riscos relacionados à radioterapia e alta taxa de crescimento tumoral na conduta observacional demonstram a importância da pesquisa sobre novos tratamentos no ACNF. O agonista dopaminérgico (AD) bromocriptina foi objeto de pesquisa para o tratamento desses tumores em alguns estudos, com resultados variáveis (15-20). A diminuição do volume tumoral ocorreu com o uso de doses elevadas (e normalmente não toleradas) de bromocriptina. Em seguida a cabergolina também foi testada em pacientes com esses tumores e até 2010 os poucos estudos descritos indicavam um possível benefício do tratamento com cabergolina, mas não eram conclusivos pelo pequeno número de participantes envolvidos (17, 21-25). Nesse mesmo período inúmeras pesquisas demonstraram que o receptor de dopamina D2 é expresso nos ACNFs, proporcionando uma base para a eficácia do tratamento com AD (22, 23, 26-28).

Nesse contexto, no período de 2008 a 2010, levando em consideração que o papel (e a dose ótima) da cabergolina no tratamento dos ACNFs não estava estabelecido, decidimos investigar a eficácia deste tratamento usando uma dose relativamente baixa, presumivelmente segura e de baixo custo, de 2 mg/semana. Além disso, os pacientes envolvidos nos estudos que testaram a cabergolina nos ACNFs, até aquela data, foram previamente submetidos à cirurgia hipofisária. Na pesquisa que desenvolvemos, incluímos um subgrupo de pacientes que não se submeteram a procedimento cirúrgico (devido a contraindicação ou a não aceitação da cirurgia).

2.2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1.1 Adenoma Clinicamente não Funcionante

Os ACNFs ou adenomas “silenciosos” são tumores hipofisários comuns que correspondem a aproximadamente 30% de todos os adenomas hipofisários

(29). Eles envolvem um grupo de tumores heterogêneos tais como os secretores de hormônios peptídicos, de glicoproteínas (hormônio folículo-estimulante: FSH, hormônio luteinizante: LH, subunidade- α , hormônio tireoestimulante: TSH), de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), de hormônio do crescimento (GH), além dos *null cells* (massas formadas por células nulas, assim chamadas por não apresentarem marcadores de superfície ou hormônios à imuno-histoquímica) e oncocitomas (aglomerado de células epiteliais eosinofílicas com grande número de mitocôndrias - oncócitos) (30, 31).

Ainda não está claro porque esses adenomas não secretam hormônios em concentrações que seriam clinicamente detectáveis, entretanto é provável que esses tumores estejam em alguns momentos funcionantes e em outros totalmente silenciosos (32).

O ACNF está associado a aumento da mortalidade (33, 34) e seu diagnóstico tem predominância no sexo masculino e ocorre geralmente na 5ª e 6ª década (33-37).

As estimativas da prevalência de adenomas hipofisários baseiam-se na autópsia ou na ressonância magnética (RM) e, no caso dos ACNFs, em especial, são imprecisas e subestimadas já que eles são identificados em estudos de imagem feito por razões não relacionadas ou não são diagnosticados até que sejam muito grandes. Fernandez e col encontraram em uma única comunidade de mais de 80.000 habitantes na Inglaterra, a prevalência de adenomas hipofisários não funcionantes de 22 por 100.000 habitantes (38). Estima-se que a prevalência dos adenomas da hipófise é de 80 a 100 por 100.000 habitantes e que a prevalência dos não funcionantes é de 15 a 30% desse total (39-42). A incidência anual estimada está entre 10 a 20 casos por milhão de habitantes (34, 41).

Inúmeros destes tumores são encontrados incidentalmente e sem importância clínica. Os tumores que necessitam de tratamento são geralmente macroadenomas e apresentam relevância devido ao efeito de massa e/ou ao hipopituitarismo. Os defeitos do campo visual estão presentes em aproximadamente 70% dos pacientes com macroadenoma no momento do diagnóstico e a maioria destes pacientes tem pelo menos deficiência de dois eixos hormonais (do crescimento e hipogonadismo) (43).

É importante observar que os ACNFs são os macroadenomas hipofisários mais comuns (29, 44). Como esses tumores não cursam com hipersecreção hormonal, o

diagnóstico da maioria geralmente é tardio e, no momento da sua apresentação clínica, a lesão muitas vezes já possui expansão extra-selar (8, 45).

2.1.1.1 Sinais e Sintomas Clínicos

Em geral, os sintomas surgem em consequência dos efeitos de massa. A apresentação inicial geralmente decorre do hipopituitarismo, seguido de defeitos visuais, cefaleia crônica e apoplexia (7, 8, 45, 46).

O hipopituitarismo geralmente ocorre sequencialmente desde o GH, gonadotrofinas, TSH até o ACTH. Ele pode ser causado por compressão da hipófise anterior, interrupção da haste hipofisária ou envolvimento hipotalâmico (47, 48).

Em aproximadamente 20% dos casos são assintomáticos e o diagnóstico é estabelecido incidentalmente (50) pela RM (incidentalomas hipofisários). Entretanto, a maioria desses adenomas não é descoberta até que se tornem muito grandes e tragam sintomas pelo efeito compressivo.

2.1.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico de um adenoma hipofisário silencioso começa com a detecção de uma massa selar por ressonância magnética (RM). Os testes bioquímicos são necessários para descartar hipersecreção hormonal ou evidenciar possíveis insuficiências hipofisárias (49). O rastreamento hormonal deve incluir a prolactina, o GH, o fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1, do inglês *insulin-like growth factor type 1*), ACTH, cortisol, LH, FSH, TSH, tiroxina livre (T4 livre), testosterona e/ou estradiol. Na dúvida sobre deficiência do GH ou cortisol, deve-se prosseguir a investigação com o teste de tolerância a insulina (ITT, do inglês *Insulin Tolerance Test*).

O principal diagnóstico diferencial do ACNF é o macroprolactinoma. Se a prolactina estiver relativamente baixa a despeito de um grande tumor o ideal é dosar

a prolactina após a diluição do soro a 1:100. Caso a prolactina esteja alta, o ideal é dosar a macroprolactina para o correto diagnóstico.

2.1.1.3 Tratamento

O tratamento geralmente preconizado para os ACNFs encontrados como incidentalomas hipofisários é clínico, observacional. Esses incidentalomas geralmente são microadenomas ou macroadenomas sem efeitos de massa que devem ser acompanhados em longo prazo (51).

O manejo de escolha destes adenomas quando sintomáticos permanece a cirurgia para exérese do tumor pela via transesfenoidal (15, 29, 45, 52). Entretanto, a cura cirúrgica não pode ser alcançada na maioria dos pacientes com macroadenoma invasivo (51) e o crescimento tumoral pós-operatório tem sido relatado em 30 a 50% dos casos (9, 53). Há pesquisas que evidenciam que a recorrência após o tratamento cirúrgico não depende da presença de um remanescente tumoral (53). Entretanto outras encontraram que as lesões residuais pós-cirúrgicas acarretam taxas de recidiva maiores (9). Muito provavelmente a discordância na literatura ocorre pelos diferentes critérios escolhidos para indicação cirúrgica. Na cirurgia indicada pela agressividade do tumor, maior será a recidiva.

Não há unanimidade na conduta desses tumores. Losa e colaboradores, por exemplo, mostraram que os pacientes tratados cirurgicamente com ACNF assintomáticos têm um resultado melhor em curto e longo prazo que é independente de todas as outras características demográficas, clínicas e morfológicas dos pacientes (50). Vale ressaltar que a cirurgia é uma excelente conduta, mas não é isenta de complicações. Levando em consideração a complexa anatomia e alta densidade de estruturas neurológicas e vasculares em um espaço confinado, a neurocirurgia possui riscos. O hipopituitarismo é uma das sequelas mais frequentes, sendo a insuficiência adrenal central a mais impactante. Esse déficit requer diagnóstico e tratamento urgentes (5).

A radioterapia tem sido o tratamento complementar classicamente utilizado no pós-operatório dos pacientes com ACNF, embora as indicações precisas desse tratamento nunca tenham sido bem estabelecidas. Alguns centros advogam

irradiação pós-operatória para todos os pacientes, outros a recomendam somente nos casos de tumor residual ou nos casos de tumores particularmente agressivos ou invasivos (9, 10, 12, 29).

O manejo observacional ainda é uma opção. Karamouzis e col relataram a história natural limitada em séries de pacientes portadores de ACNFs acompanhados durante longo período que não receberam nenhum tipo de tratamento ou que tinham sido submetidos apenas à neurocirurgia. Entretanto, nesse mesmo estudo, há relato de crescimento tumoral pelo menos em parte desses pacientes (15%) (52). Inúmeras outras pesquisas evidenciaram uma taxa de crescimento ainda maior quando não há intervenção (8, 14, 52, 54).

Como não há conduta única para o tratamento do ACNF pelas limitações do acompanhamento observacional, da neurocirurgia e da radioterapia, a busca por outras opções terapêuticas complementares vem sendo realizada. Com o objetivo de investigar novos alvos terapêuticos para esses tumores, Renner et al em 1998, avaliaram, através da técnica de hibridização *in situ*, a expressão de receptores dopaminérgicos em 18 ACNFs. Eles observaram uma expressão heterogênea das duas isoformas do receptor D2 em 16 tumores, sugerindo um potencial papel terapêutico para os ADs nos ACNFs (28). Em seguida, Pivonello et col investigaram esses adenomas para expressão das isoformas do receptor D2 por reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e demonstraram uma correlação positiva entre a expressão de receptores dopaminérgicos e a resposta terapêutica clínica com cabergolina (23). Outros estudos posteriores confirmaram a presença desses receptores e a eficácia dos agonistas dopaminérgicos (independente da concentração dos receptores) (17)

Os ADs são drogas sintéticas que possuem afinidade pelos receptores dopaminérgicos. Ao se ligarem ao receptor D2, essas drogas são capazes de inibir a síntese e secreção de prolactina nos lactotrofos, bem como de diminuir a síntese de DNA celular e o crescimento do tumor (55). O primeiro composto a surgir foi a bromocriptina, no início dos anos 1970. Essa droga é capaz de reduzir o volume tumoral, nos macroprolactinomas, em cerca de 80% dos casos. A principal limitação da bromocriptina compreende seus efeitos adversos. Até 80% dos pacientes apresentam náuseas, vômitos, hipotensão postural, cefaleia, tonturas ou fadiga, durante o uso da medicação. Em seguida foi desenvolvida a cabergolina, um AD com maior afinidade pelo receptor D2, com maior eficácia terapêutica e melhor

tolerabilidade, quando comparada à bromocriptina. Atualmente essa é a droga mais investigada para o tratamento dos ACNFs.

No início da década de 80 pesquisas com número reduzido de pacientes sugeriram que a terapia com bromocriptina poderia beneficiar alguns pacientes com tumores hipofisários não secretores (56-60). Entretanto Bevan e col, assim como van Schaardenburg, Zarate, Verde, Pullan e col, não encontraram benefício no uso dessa mesma medicação nos ACNFs (18-20, 61-63). Em seguida a cabergolina foi avaliada em outros estudos também com número restrito de pacientes, com resultados mais promissores, contudo ainda não conclusivos (17, 23-25). Nesse mesmo período, a associação do AD com análogo da somatostatina (SSA) foi testada com diminuição do volume tumoral na minoria dos casos (21, 64, 65).

2.3 OBJETIVO

- 1) Avaliar o efeito no volume tumoral pelo tratamento com cabergolina em pacientes com ACNF acompanhados no Hospital Universitário de Brasília, com remanescente tumoral após cirurgia hipofisária transesfenoidal.
- 2) Pesquisar o papel do tratamento primário com cabergolina em pacientes portadores de ACNF acompanhados no Hospital Universitário de Brasília que não foram submetidos a intervenção cirúrgica ou a qualquer outra intervenção.

2.4 PACIENTES E MÉTODO

2.4.1 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (projeto 054/09), conforme

apresentado no anexo A. O protocolo do estudo seguiu os princípios éticos da Declaração de Helsinque e os pacientes só foram incluídos após explicação sobre o estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

2.4.2 Sujeitos de Pesquisa

Foram selecionados os pacientes portadores de ACNFs que estavam em acompanhamento médico regular no Hospital Universitário de Brasília (HUB) nos serviços de Neurocirurgia e/ou Endocrinologia no período de 2008 a 2010 que consentiram em participar do estudo com a assinatura do TCLE, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências da Saúde (FS) da Universidade de Brasília (UnB) (anexo B).

Dezenove pacientes (10 homens e 9 mulheres) foram incluídos no estudo. Onze pacientes já tinham sido submetidos a cirurgia transesfenoidal e oito deles não tinham realizado nenhum tratamento para o adenoma.

O diagnóstico do ACNF incluiu a RM da sela túrcica, dosagem da prolactina, GH, IGF-1, ACTH, cortisol, LH, FSH, TSH, T4 livre, testosterona e estradiol. Quando necessário foi realizado o teste de tolerância a insulina (ITT), prolactina diluída 1:100 e macroprolactina. Esse diagnóstico foi confirmado após a cirurgia hipofisária (naqueles que a tinham realizado) por análise imuno-histoquímica.

Após confirmar a presença de um tumor hipofisário sem evidência clínica ou laboratorial de hipersecreção hormonal (RM e exames laboratoriais no início do estudo), o tratamento medicamentoso foi iniciado.

A cabergolina foi administrada numa dose de 2 mg/semana (Dostinex®, laboratório Pfizer, 0,5 mg, 4 comprimidos por semana, às segundas, terças, quartas e quintas). Os participantes do estudo fizeram uso deste medicamento durante 6 meses e, em seguida, realizaram novamente a RM e a exames hormonais.

Os pacientes foram submetidos ao exame clínico de 2 em 2 meses durante o período do estudo.

A análise do campo visual foi basal em todos os pacientes e durante o seguimento apenas em pacientes com queixa de comprometimento visual. Após 6

meses, os pacientes que apresentaram crescimento tumoral repetiram o exame da campimetria.

2.4.2.1 Critérios de Inclusão

Pacientes com idade entre 15 e 90 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de ACNF. A idade mínima e máxima foram definidas pelos relatos da literatura.

Pacientes previamente submetidos à cirurgia transesfenoidal (pelo menos 2 anos antes do início do estudo) e confirmação do diagnóstico por análise imuno-histoquímica com tumor remanescente ou recidiva observada na RM hipofisária no pós-operatório (grupo 1) ou pacientes não operados por contraindicações (aumento impeditivo do risco cardiovascular ou comorbidades não controladas com risco cirúrgico muito aumentado ou idade avançada) ou recusa ao procedimento cirúrgico (grupo 2).

2.4.2.2 Critérios de Exclusão

Pacientes com tumores remanescentes ou recidivantes menores que 1,0 cm e/ou que foram submetidos a radioterapia hipofisária em qualquer momento da vida e/ou que recusaram o convite de participar do estudo e/ou com sintomas compressivos (que foram encaminhados prontamente à neurocirurgia).

2.5 PROCEDIMENTOS

2.5.1 Obtenção de Informações Relativas às Variáveis do Estudo

A avaliação clínica e complementar foi realizada com a análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes incluídos no estudo (o paciente tinha o diagnóstico

confirmado de ACNF e pelo menos uma RM da sela túrcica entre 6 meses a 1 ano antes do início do estudo). Nova RM foi realizada no início e 6 meses após o tratamento; já o exame clínico foi realizado a cada 2 meses durante a pesquisa.

Após uma noite de jejum, uma amostra sanguínea venosa foi colhida em todos os participantes do estudo para a dosagem dos seguintes exames: TSH, T4 livre, cortisol, ACTH, FSH, LH, IGF-1, prolactina no início e após 6 meses de tratamento.

A revisão do laudo imuno-histoquímico dos tumores que foram extraídos durante a cirurgia foi realizada através de consulta de resultados no serviço de patologia do HUB.

2.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

2.6.1 Variáveis Clínicas do Estudo

As variáveis clínicas investigadas no estudo foram as seguintes:

- Tamanho do tumor: verificado em ressonância magnética da sela túrcica, sem e com contraste;
 - microadenoma (< 1,0 cm)
 - macroadenoma (\geq 1,0 cm)
- Volume do tumor
 - O volume tumoral foi calculado utilizando a seguinte fórmula:
[(diâmetro longitudinal x diâmetro transversal x diâmetro anteroposterior) x $\frac{1}{2}$],
e expressa em cm^3 , de acordo com Lundin e Peterson (23)
 - A redução do volume tumoral igual ou superior a 25% foi considerada significativa. Qualquer aumento no volume tumoral durante o seguimento foi considerado relevante.
- Idade;
- Sexo.

2.6.2 Variáveis bioquímicas do estudo

A função hormonal do eixo hipofisário foi avaliada pelos níveis séricos de GH, IGF-I, TSH, T4 livre, cortisol, ACTH e prolactina. Hipopituitarismo foi diagnosticado quando os níveis basais de IGF-I, T4 livre ou cortisol foram abaixo das faixas de referência normais. O ITT foi utilizado para identificar ou descartar o hipocortisolismo em pacientes com níveis basais de cortisol entre 5 e 15 µg / dL.

Tabela 1 - Métodos para determinação das variáveis bioquímicas e respectivos valores de referência

Variável	Método	Valor de referência
Cortisol basal	quimioluminescência	5 a 25 µg/mL
TSH	quimioluminescência	0,35-5,50 UI / mL
T4 livre	quimioluminescência	0,70-1,80 ng / dL
Prolactina	quimioluminescência	Homem: 1,58-23,12 ng / mL Mulher: 0.33–27.33 ng/mL.
IGF-1	quimioluminescência	De acordo com o sexo e a idade.
Teste de tolerância a insulina	quimioluminescência	O teste só é interpretável caso seja atingida hipoglicemia < 40 mg/dL. Resposta normal de cortisol: > 20 µg/mL ou o incremento de 5,0 a 10,0 µg/mL do cortisol basal.

Fonte: Laboratório Sabin.

2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos resultados foi realizada pela estatística descritiva: mediana, média e desvio padrão (medida de dispersão dos dados em torno da média amostral).

2.8 RESULTADOS

Todos os participantes tinham macroadenoma hipofisário no início do estudo.

Dentre os 19 pacientes estudados, 52,63% (dez) eram do sexo masculino e 47,37% (nove) do sexo feminino.

A mediana da idade foi de 55 anos e a média de $54,84 \pm 19,57$ anos (20 a 90 anos). Em relação à idade dos pacientes, 57,9% estão concentrados entre as idades 45 e 74 anos.

A Tabela 2 mostra as características de cada paciente no início do estudo, quais deles foram submetidos a neurocirurgia previamente e qual o comportamento do tumor no último ano. O volume descrito do tumor nessa tabela foi o de 6 a 12 meses antes do uso da cabergolina e o de imediatamente antes do início do uso dessa medicação.

Tabela 2 - Características dos 19 pacientes envolvidos no estudo

Paciente	Sexo	Idade	Cirurgia Prévia?	Volume do tumor 6 a 12 meses antes da CBG (cm ³)	Volume do tumor antes da CBG (cm ³)	Condição do tumor nos últimos 6 a 12 meses de acompanhamento	Compressão do quiasma óptico / Defeito Visual
1	M	75	Não	0,84	1,04	Progressão (23,52%)	Não / Não
2	M	90	Não	14,30	17,40	Progressão (21,68%)	Sim / Sim
3	M	73	Não	14,89	16,65	Progressão (11,79%)	Sim / Sim
4	F	67	Não	10,11	12,29	Progressão (21,51%)	Sim / Sim
5	M	80	Não	15,24	15,25	Estável	Sim / Sim
6	F	83	Não	6,43	8,68	Progressão (34,99%)	Sim / Sim
7	M	59	Não	2,70	4,80	Progressão (77,78%)	Não / Não
8	M	46	Não	11,25	11,25	Estável	Não / Não
9	M	34	Sim (TSS)	4,22	6,58	Progressão (55,88%)	Não / Não
10	M	45	Sim (TSS)	0,60	0,60	Estável	Não / Não
11	M	25	Sim (TSS)	7,42	9,14	Progressão (23,11%)	Não / Não
12	M	53	Sim (TSS)	4,752	4,752	Estável	Não / Sim
13	F	56	Sim (TSS)	0,70	0,91	Progressão (29,09%)	Não / Sim
14	F	48	Sim (TSS)	3,42	4,45	Progressão (30,00%)	Não / Não
15	F	54	Sim (TSS)	3,21	3,21	Estável	Não / Sim
16	F	55	Sim (TSS)	1,32	1,32	Estável	Não / Não
17	F	20	Sim (TSS)	7,18	7,18	Estável	Sim / Sim
18	F	24	Sim (TSS)	0,68	0,68	Estável	Não / Sim
19	F	55	Sim (TSS)	0,60	0,60	Estável	Não / Não

Cirurgia transesfenoidal: TSS, do inglês *transsphenoidal surgery*

A Figura abaixo (Figura 1) mostra mais claramente a evolução do volume tumoral nos 6 a 12 meses antes do uso da cabergolina.

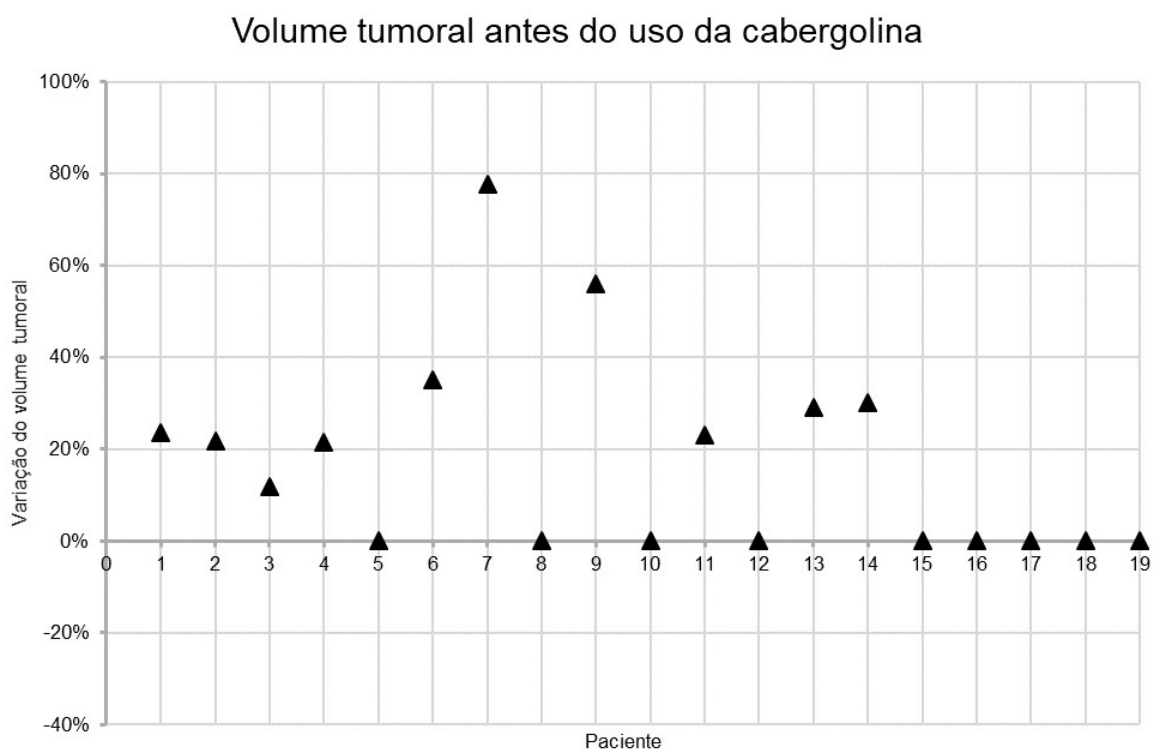


Figura 1 - Evolução do volume tumoral nos 6 a 12 meses antes do uso da cabergolina

Todos os pacientes incluídos no estudo realizaram uma ressonância magnética da sela túrcica 6 a 12 meses antes do início do estudo. Quatro pacientes (36,4%) do grupo 1 e 6 pacientes (75%) no grupo 2 tiveram progressão tumoral antes de iniciar a cabergolina. O volume médio do tumor para todos os pacientes um ano a seis meses antes do início da pesquisa foi de 5,97 cm³ e imediatamente antes do início foi de 6,92 cm³.

No grupo 1, cinco pacientes apresentaram defeitos do campo visual (dentre esses, um apresentava tumor residual comprimindo o quiasma óptico). Dos oito pacientes que não foram submetidos a cirurgia pela recusa ou contra-indicação (grupo 2), 5 apresentavam compressão tumoral do quiasma óptico e alteração no campo visual.

A seguir a tabela 3 mostra os efeitos de 2mg da cabergolina por semana durante 6 meses.

Tabela 3 - Efeitos do tratamento com a cabergolina (2mg/semana durante 6 meses) nos pacientes portadores do ACNF

Paciente	Volume do tumor antes da CBG (cm ³)	Volume do tumor após a CBG (cm ³)	Aumento médio do volume do tumor (%)	Redução média do volume do tumor (%)	Houve redução significativa?
1	1,04	1,17	12,5	---	Não
2	17,4	17,4	---	---	Não
3	16,646	12,375	---	25,65	Sim
4	12,285	12,285	---	---	Não
5	15,246	4,368	---	42,70	Sim
6	8,68	7,371	---	15,08	Não
7	4,8	2,0	---	16,66	Não
8	11,25	5,525	---	50,89	Sim
9	6,578	7,7	17,05	---	Não
10	0,6	0,6	---	---	Não
11	9,135	5,104	---	44,12	Sim
12	4,752	4,752	---	---	Não
13	0,9075	0,675	---	25,62	Sim
14	4,446	2,9325	---	34,04	Sim
15	3,211	3,211	---	---	Não
16	1,32	3,06	131,82	---	Não
17	7,182	7,182	---	---	Não
18	0,68	0,765	12,5	---	Não
19	0,6	0,5	---	16,66	Não
Todos	---	---	---	---	6 pacientes (31,57%)

A evolução do volume tumoral após o uso da cabergolina é melhor visualizada a seguir (Figura 2).

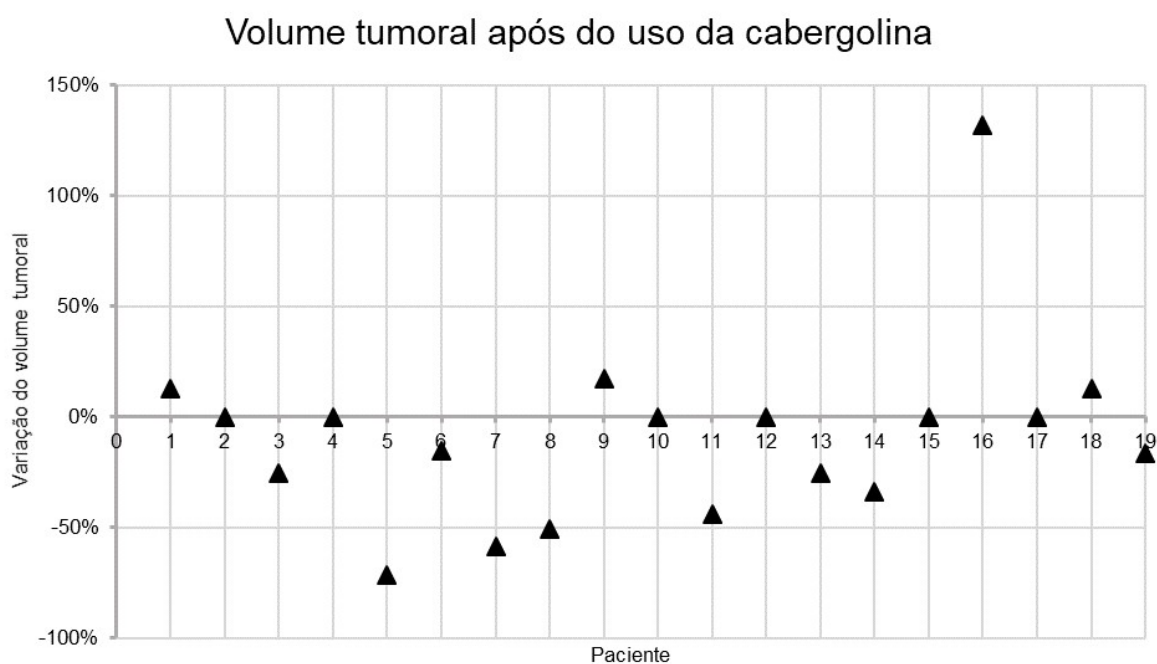


Figura 2 - Evolução do volume tumoral após o uso da cabergolina

A redução do volume inicial do tumor acima de 25% foi observada em seis pacientes (31,5%) após 6 meses da terapia com 2 mg de cabergolina por semana. Esses indivíduos apresentaram resposta ao tratamento. Quatro deles eram do sexo masculino e dois eram do sexo feminino, como mostrado na Tabela 2. Três pacientes que responderam ao tratamento eram do grupo 1 (pacientes previamente submetidos à cirurgia transesfenoidal) e os outros três eram do grupo 2 (pacientes não operados). A figura 3 mostra a ressonância magnética do paciente número 8 (grupo 2), que apresentou diminuição significativa do tumor após tratamento com cabergolina.

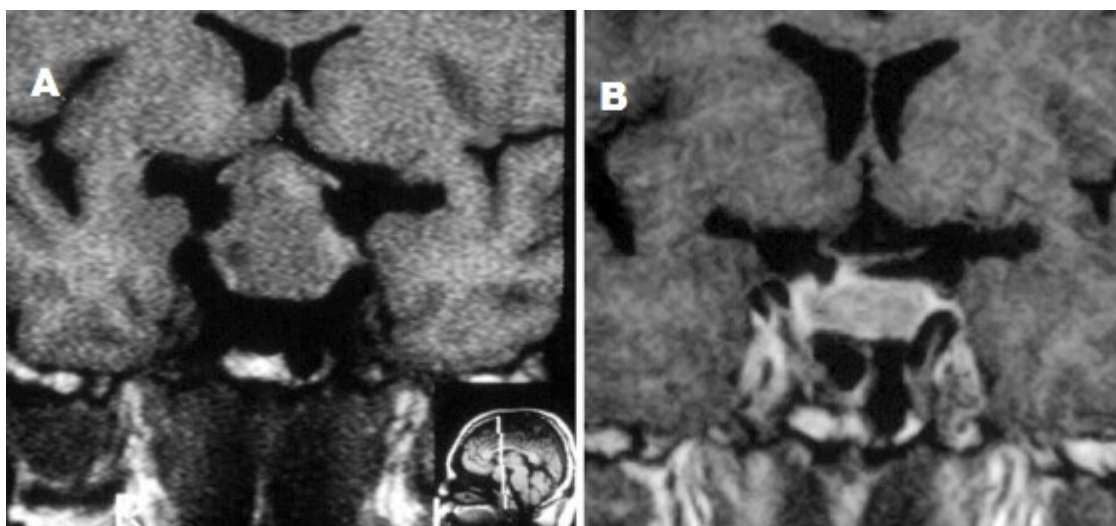


Figura 3 - Ressonância magnética da hipófise do paciente número 8 Antes do início do tratamento (A) e 6 meses após o início da cabergolina 2 mg / semana (B). Diminuição significativa do tumor cujo volume inicial era de 11,25 cm³ (3,0 x 3,0 x 2,5 cm) e que após tratamento ficou de 5,525 cm³ (2,6 x 2,5 x 1,7 cm).

Foi observada insuficiência hormonal hipofisária única ou múltipla em 12 pacientes (63%) no início do estudo: 2 apresentavam deficiência somatotrófica, 4 hipocortisolismo, 5 hipogonadismo e 6 hipotireoidismo. Os valores hormonais basais permaneceram estáveis durante o uso de cabergolina, com exceção da prolactina. Hiperprolactinemia estava presente em 4 pacientes no início do estudo e, no final da pesquisa, os níveis séricos de prolactina estavam suprimidos em todos os pacientes. A redução do volume tumoral de pelo menos 10% foi observada em 9 pacientes (47%) após 6 meses, independentemente dos níveis iniciais da prolactina.

Dentre os 19 pacientes tratados com cabergolina, quatro apresentaram aumento do volume tumoral. Um paciente (número 16) apresentava adenoma com volume de 1,32 cm³ e após 6 meses de seguimento houve aumento para 3,06 cm³

(aumento de 131,8%). Embora não houvesse sintomas de compressão, paciente foi encaminhado para cirurgia pelo significativo crescimento tumoral. Nos outros três pacientes (números 1, 9 e 18), o aumento médio no volume tumoral foi de 12,5, 17 e 12,5%, respectivamente, sem compressão do quiasma óptico ou alteração do campo visual (Figura 4).

Não foram detectados piora das alterações visuais ou novos defeitos no campo visual durante a terapia com a cabergolina. A terapia com essa medicação foi bem tolerada e não foram observados efeitos adversos relacionados com o tratamento durante o acompanhamento.

2.9 DISCUSSÃO

A condução dos ACNFs ainda é um desafio. Mesmo quando a intervenção cirúrgica é o tratamento inicial nesses tumores, ela não é curativa em inúmeros casos, particularmente nos macroadenomas. No tratamento conservador, o aumento do volume tumoral já é esperado (49). Já os efeitos indesejáveis da radioterapia reduzem consideravelmente a sua utilização. As limitações dos tratamentos consagrados despertaram o interesse científico desde a década de 80 e vários estudos foram conduzidos para testar a eficácia de medicações nesses adenomas. Inicialmente foram avaliados os ADs, a bromocriptina seguida da cabergolina. Os resultados do uso da bromocriptina foram muito variáveis (15, 17-21, 56-63). Em seguida a eficácia de outro agonista da dopamina, mais potente e seguro, a cabergolina, foi investigado em alguns estudos que incluíram pequeno número de pacientes (23-25). Os análogos da somatostatina e a combinação deles com agonistas da dopamina também foram avaliados nesse período, sem conclusões do benefício do seu uso (64-66).

Foi nesse contexto que investigamos a eficácia da cabergolina na dose de 2 mg por semana, para o tratamento do ACNF. Houve uma redução significativa do volume do tumor em 31,5% dos 19 pacientes tratados, após apenas 6 meses de seguimento (54). Pivonello e col, em 2004, demonstraram que o tratamento com 1 ano da cabergolina na dose de 3 mg/semana induziu mais de 25% de redução tumoral em 56% dos pacientes portadores desses adenomas (23). Há também evidências de que o tratamento pós-operatório desses adenomas com agonistas da

dopamina diminui o crescimento do remanescente em pelo menos 61,5% dos casos com o uso de alta dose da cabergolina por mais de um ano (17). Por outro lado, a eficácia encontrada foi maior do que a evidência cumulativa da literatura: 27,8% de redução do volume tumoral com o uso de agonistas dopaminérgicos (21).

A peculiaridade relevante do nosso estudo foi a dose de cabergolina administrada. Uma das limitações do uso da cabergolina poderia ser o seu custo. Como a dose eficaz da cabergolina ainda não foi estabelecida nesse contexto, em nosso estudo testamos a eficácia de 2 mg por semana deste fármaco, 1 mg abaixo das doses utilizadas em estudos prévios. Nossos resultados mostram que essa abordagem, que representa redução de 33-43% nos custos do tratamento, é eficaz na redução tumoral (31,5%) e na prevenção do crescimento tumoral (47%), pelo menos em curto prazo.

Além disso, em nossa série, oito pacientes receberam a cabergolina como a primeira intervenção terapêutica e, após 6 meses de tratamento, mais de 85% deles apresentou estabilidade tumoral. Três desses pacientes apresentaram redução do volume tumoral acima de 25% e outros quatro mantiveram o volume tumoral estável ou ligeiramente reduzido. Apenas um paciente neste subgrupo apresentou um ligeiro aumento (12%) do volume do tumor, que não é significativo, durante o tratamento. Esses resultados com o uso da cabergolina em um custo mais baixo e com uma dose mais segura pode ser útil para estudos posteriores, com maior número de pacientes. Se esse achado for reproduzido em outros estudos, esse tratamento pode ser determinado como de primeira linha em pacientes com ACNF que não são candidatos ao procedimento cirúrgico.

Como todos os pacientes incluídos neste estudo foram tratados com cabergolina, e nenhum grupo de controle foi estabelecido, não pode ser descartado que o curso natural desses pacientes poderia ser a estabilização tumoral ou mesmo a diminuição tumoral dentro desses 6 meses. Mas é importante destacar que todos os pacientes incluídos no estudo tinham tumores hipofisários que anteriormente estavam aumentando de tamanho ou tinham seu volume estável, conforme definido pela RM prévia, realizada 6 a 12 meses antes do início do tratamento.

Outra limitação do nosso estudo é o curto período de seguimento. Ao reavaliar nossos pacientes após 6 meses, fomos capazes de selecionar os indivíduos responsivos que poderiam se beneficiar do tratamento. Entretanto não é possível afirmar que o efeito positivo da cabergolina pode ser mantido ao longo do

tempo. Os não responsivos possivelmente economizaram um custo alto e não eficaz do tratamento; entretanto essa afirmação só poderia ser confirmada se o seguimento tivesse sido maior.

Após a publicação do nosso estudo (anexo K), outras pesquisas foram realizadas, entretanto, até o momento, não há consenso na conduta terapêutica.

Quando a abordagem terapêutica nos ACNFs está em pauta, não há discordâncias no tratamento cirúrgico quando há efeitos compressivos (29, 67). São os tratamentos complementares ao cirúrgico ou o tratamento inicial naqueles pacientes assintomáticos ou que têm contraindicação cirúrgica que são controversos.

A pesquisa sobre o manejo dos ACNFs justifica-se, até hoje, pela falta de dados sistemáticos sobre a probabilidade de progressão tumoral e a eficácia dos tratamentos disponíveis. Roelfsema e col em uma revisão estruturada e metanálise sobre fatores clínicos envolvidos na recorrência de adenomas hipofisários após remissão cirúrgica não encontraram nenhum fator que predisponha a recorrência do ACNF (11). Tampourlou e col avaliaram 237 pacientes portadores desse tumor e demonstraram que, em 5 anos de acompanhamento, houve crescimento do tumor em 35,3% dos casos (90 pacientes). Dentre esses, 36,2% após a cirurgia, 12,5% após a radioterapia, 12,7% após a cirurgia combinada com a radioterapia e em 63,4% dos casos que estavam sendo apenas monitorados. Nessa amostra foram diagnosticados 2 tumores malignos (67). Esse último estudo foi conduzido em 2 centros de referência do Reino Unido e apesar de não ter avaliado o uso de medicação, ele demonstra claramente que não há uma conduta que seja universalmente aceita, alguns dos pacientes selecionados tinham sido submetidos a neurocirurgia, outros a radioterapia, outros a neurocirurgia associada a radioterapia e ainda alguns só estavam sendo observados.

Outro grupo de pesquisadores brasileiros demonstrou uma redução do volume do remanescente tumoral com o uso da cabergolina (3mg/semana por 6 meses) em aproximadamente 67% dos casos (6 dos 9 casos) (68). Esse estudo corrobora com os nossos resultados em relação a eficácia da cabergolina utilizada em um curto período, entretanto a dose da medicação foi maior e o número de pacientes investigados foi menor.

Esse estudo brasileiro investigou ainda a expressão do receptor da dopamina subtipo 2 (DR2) nesses tumores e foi encontrada expressão significativa desses

receptores em praticamente todos os tumores. Essa descoberta foi relacionada ao sucesso do tratamento (68). Entretanto, esse achado não é unânime. Su e col também avaliaram a expressão do DR2 nesses tumores e encontraram expressão significativa apenas em 21,6% deles e sugeriram que o tratamento com AD beneficiará apenas pequeno grupo de pacientes (69). Greenman e col, por sua vez, avaliaram 79 pacientes e concluíram que a terapia com AD em pacientes com ACNF está associada à diminuição da prevalência de aumento tumoral residual após ressecção cirúrgica transesfenoidal, entretanto, esses resultados não têm relação com a abundância de DR2 no tumor (70).

Esse último grupo citado demonstrou que cerca de 42% dos pacientes do grupo controle (n=60, grupo que não usou AD) necessitaram de cirurgia adicional ou radioterapia, comparados com 38% no grupo em que o AD só foi iniciado quando foi detectado o crescimento tumoral durante o seguimento (n=24) e 13% no grupo que o AD foi iniciado logo após a detecção de tumor residual na ressonância magnética pós-operatória (n=55). Essa pesquisa tem grande importância pela presença do grupo controle, pelo número de pacientes avaliados e pelo tempo de acompanhamento (de 2 a 15 anos) (70). O resultado dessa pesquisa nos faz acreditar que o curto período da nossa avaliação não trouxe um viés para aqueles pacientes que foram bem-sucedidos com o uso da cabergolina. Provavelmente eles manteriam esse resultado em uma longa observação.

Além dessas considerações sobre eficácia, o risco potencial de doença valvar cardíaca associada ao uso de altas doses de cabergolina não pode ser negligenciado (71-73). Embora a maioria dos estudos não apresente evidência de doença valvar clinicamente significativa, é recomendada a triagem ecocardiográfica regular em pacientes que iniciam tratamento com cabergolina em doses acima de 2 mg/semana (74). Esse risco potencial corrobora com o delineamento do nosso estudo que utilizou dose relativamente baixa da cabergolina (2mg/semana), dose mais segura, e que mais uma vez diminuiu o custo do tratamento (menor dose da medicação e triagem ecocardiográfica desnecessária)

Mais estudos, com maior número de pacientes, com uso de menores doses de cabergolina (2mg/semana), controlados por grupo placebo em longo prazo são necessários para validar o uso dessa droga não apenas nos remanescentes cirúrgicos, como também no tratamento de escolha para os pacientes portadores de ACNF com contra-indicação cirúrgica.

5. REFERÊNCIAS

1. Larkin S, Ansorge O. Pathology and Pathogenesis of Pituitary Adenomas and Other Sellar Lesions. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000; last updated on February 15, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28402620>.
2. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *Jama*. 2017;317(5):516-24.
3. Caimari F, Korbonits M. Novel Genetic Causes of Pituitary Adenomas. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(20):5030-42.
4. Mehta GU, Lonser RR. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro-oncology*. 2016.
5. Prete A, Corsello SM, Salvatori R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2017;8(3):33-48.
6. Webb SM, Crespo I, Santos A, Resmini E, Aulinas A, Valassi E. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Quality of Life Tools for the management of pituitary disease. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2017.
7. Cury ML, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro M. Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2009;53(1):31-9.
8. Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ, Roelfsema F, Schutte PJ, Smit JW, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2007;156(2):217-24.
9. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Ribotto P, Terreni MR, Marzoli SB, et al. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg*. 2008;108(3):525-32.
10. Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I, Reider G, II, Segev Y, Stern N. Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(6):763-9.
11. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary*. 2012;15(1):71-83.
12. Starke RM, Williams BJ, Jane JA, Jr., Sheehan JP. Gamma Knife surgery for patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas: predictors of tumor control, neurological deficits, and hypopituitarism. *J Neurosurg*. 2012;117(1):129-35.

13. Chanson P, Brochier S. Non-functioning pituitary adenomas. *Journal of endocrinological investigation*. 2005;28(11 Suppl International):93-9.
14. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K, Eguchi K, Iida K, Sumida M, et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *J Neurosurg*. 2006;104(6):884-91.
15. Agrawal A, Cincu R, Goel A. Current concepts and controversies in the management of non-functioning giant pituitary macroadenomas. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2007;109(8):645-50.
16. Gruszka A, Kunert-Radek J, Radek A, Pisarek H, Taylor J, Dong JZ, et al. The effect of selective sst1, sst2, sst5 somatostatin receptors agonists, a somatostatin/dopamine (SST/DA) chimera and bromocriptine on the "clinically non-functioning" pituitary adenomas in vitro. *Life sciences*. 2006;78(7):689-93.
17. Greenman Y, Tordjman K, Osher E, Veshchev I, Shenkerman G, Reider G, II, et al. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(1):39-44.
18. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocrine reviews*. 1992;13(2):220-40.
19. van Schaardenburg D, Roelfsema F, van Seters AP, Vielvoye GJ. Bromocriptine therapy for non-functioning pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;30(5):475-84.
20. Bevan JS, Adams CB, Burke CW, Morton KE, Molyneux AJ, Moore RA, et al. Factors in the outcome of transsphenoidal surgery for prolactinoma and non-functioning pituitary tumour, including pre-operative bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;26(5):541-56.
21. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):905-15.
22. de Herder WW, Reijs AE, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP, Tanghe HL, et al. Dopamine agonist therapy of clinically non-functioning pituitary macroadenomas. Is there a role for 123I-epidepride dopamine D2 receptor imaging? *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2006;155(5):717-23.
23. Pivonello R, Matrone C, Filippella M, Cavallo LM, Di Somma C, Cappabianca P, et al. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1674-83.
24. Lohmann T, Trantakis C, Biesold M, Prothmann S, Guenzel S, Schober R, et al. Minor tumour shrinkage in nonfunctioning pituitary adenomas by long-term treatment with the dopamine agonist cabergoline. *Pituitary*. 2001;4(3):173-8.
25. Giusti M, Bocca L, Florio T, Foppiani L, Corsaro A, Auriati L, et al. Cabergoline modulation of alpha-subunits and FSH secretion in a gonadotroph adenoma. *Journal of endocrinological investigation*. 2000;23(7):463-6.
26. de Herder WW, Reijs AE, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP, van der Lely AJ, et al. Diagnostic imaging of dopamine receptors in pituitary adenomas.

European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2007;156 Suppl 1:S53-6.

27. Colao A, Ferone D, Lastoria S, Cerbone G, Di Sarno A, Di Somma C, et al. Hormone levels and tumour size response to quinagolide and cabergoline in patients with prolactin-secreting and clinically non-functioning pituitary adenomas: predictive value of pituitary scintigraphy with ¹²³I-methoxybenzamide. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(4):437-45.

28. Renner U, Arzberger T, Pagotto U, Leimgruber S, Uhl E, Muller A, et al. Heterogeneous dopamine D2 receptor subtype messenger ribonucleic acid expression in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1368-75.

29. Lucas JW, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Primary Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79(4):E533-5.

30. Chaidarun SS, Klibanski A. Gonadotropinomas. *Seminars in reproductive medicine*. 2002;20(4):339-48.

31. Ceccato F, Occhi G, Regazzo D, Randi ML, Cecchin D, Gardiman MP, et al. Gonadotropin secreting pituitary adenoma associated with erythrocytosis: case report and literature review. *Hormones*. 2014;13(1):131-9.

32. Korbonits M, Carlsen E. Recent clinical and pathophysiological advances in non-functioning pituitary adenomas. *Horm Res*. 2009;71 Suppl 2:123-30.

33. Ntali G, Capatina C, Fazal-Sanderson V, Byrne JV, Cudlip S, Grossman AB, et al. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2016;174(2):137-45.

34. Olsson DS, Nilsson AG, Bryngelsson IL, Trimpou P, Johannsson G, Andersson E. Excess Mortality in Women and Young Adults With Nonfunctioning Pituitary Adenoma: A Swedish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):2651-8.

35. Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, et al. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010;163(2):193-200.

36. Kanner AA, Corn BW, Greenman Y. Radiotherapy of nonfunctioning and gonadotroph adenomas. *Pituitary*. 2009;12(1):15-22.

37. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2006;155(6):823-9.

38. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377-82.

39. Karavitaki N. Prevalence and incidence of pituitary adenomas. *Annales d'endocrinologie*. 2012;73(2):79-80.

40. Molitch ME. Management of incidentally found nonfunctional pituitary tumors. *Neurosurgery clinics of North America*. 2012;23(4):543-53.
41. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4268-75.
42. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769-75.
43. Jaffe CA. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary*. 2006;9(4):317-21.
44. Iglesias P, Arcano K, Trivino V, Garcia-Sancho P, Diez JJ, Cordido F, et al. Non-functioning pituitary adenoma underwent surgery: A multicenter retrospective study over the last four decades (1977-2015). *European journal of internal medicine*. 2017.
45. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, Efstathiadou Z, Panagiotou A, Kita M. Non-functioning pituitary adenomas: a single center experience. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2011;119(5):314-9.
46. Edvardsson B. Cluster headache associated with a clinically non-functioning pituitary adenoma: a case report. *Journal of medical case reports*. 2014;8:451.
47. Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(4):447-60.
48. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas -- a study on 721 patients. *Acta neurochirurgica*. 2004;146(1):27-35.
49. Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2014;117(3):429-36.
50. Losa M, Donofrio CA, Barzaghi R, Mortini P. Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;169(6):735-42.
51. Fusco A, Giampietro A, Bianchi A, Cimino V, Lugli F, Piacentini S, et al. Treatment with octreotide LAR in clinically non-functioning pituitary adenoma: results from a case-control study. *Pituitary*. 2012;15(4):571-8.
52. Karamouzis I, Berardelli R, Prencipe N, Berton A, Bona C, Stura G, et al. Retrospective observational analysis of non-irradiated non-functioning pituitary adenomas. *Journal of endocrinological investigation*. 2015;38(11):1191-7.
53. Turner HE, Stratton IM, Byrne JV, Adams CB, Wass JA. Audit of selected patients with nonfunctioning pituitary adenomas treated without irradiation - a follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(3):281-4.
54. Garcia EC, Naves LA, Silva AO, de Castro LF, Casulari LA, Azevedo MF. Short-term treatment with cabergoline can lead to tumor shrinkage in patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2013;16(2):189-94.

55. Cook DM. Long-term management of prolactinomas--use of long-acting dopamine agonists. *Rev Endocr Metab Disord*. 2005;6(1):15-21.
56. Johnston DG, Hall K, McGregor A, Ross WM, Kendall-Taylor P, Hall R. Bromocriptine therapy for "nonfunctioning" pituitary tumors. *The American journal of medicine*. 1981;71(6):1059-61.
57. Wollesen F, Andersen T, Karle A. Size reduction of extrasellar pituitary tumors during bromocriptine treatment. *Ann Intern Med*. 1982;96(3):281-6.
58. Wass JA, Besser GM, McDonald WI. Bromocriptine in management of large pituitary tumours. *British medical journal*. 1982;285(6344):814.
59. Barrow DL, Tindall GT, Kovacs K, Thorner MO, Horvath E, Hoffman JC, Jr. Clinical and pathological effects of bromocriptine on prolactin-secreting and other pituitary tumors. *J Neurosurg*. 1984;60(1):1-7.
60. Vance ML, Ridgway EC, Thorner MO. Follicle-stimulating hormone- and alpha-subunit-secreting pituitary tumor treated with bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(3):580-4.
61. Verde G, Oppizzi G, Chiodini PG, Dallabonzana D, Luccarelli G, Liuzzi A. Effect of chronic bromocriptine administration on tumor size in patients with "nonsecreting" pituitary adenomas. *Journal of endocrinological investigation*. 1985;8(2):113-5.
62. Zarate A, Moran C, Kleriga E, Loyo M, Gonzalez-Angulo A, Aquilar-Parada E. Bromocriptine therapy as pre-operative adjunct of non-functional pituitary macroadenomas. *Acta endocrinologica*. 1985;108(4):445-50.
63. Pullan PT, Carroll WM, Chakera TM, Khangure MS, Vaughan RJ. Management of extra-sellar pituitary tumours with bromocriptine: comparison of prolactin secreting and non-functioning tumours using half-field visual evoked potentials and computerised tomography. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 1985;15(2):203-8.
64. Colao A, Filippella M, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G. Combined therapy of somatostatin analogues and dopamine agonists in the treatment of pituitary tumours. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2007;156 Suppl 1:S57-63.
65. Andersen M, Bjerre P, Schroder HD, Edal A, Hoilund-Carlsen PF, Pedersen PH, et al. In vivo secretory potential and the effect of combination therapy with octreotide and cabergoline in patients with clinically non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(1):23-30.
66. Padova H, Rubinfeld H, Hadani M, Cohen ZR, Nass D, Taylor JE, et al. Effects of selective somatostatin analogs and cortistatin on cell viability in cultured human non-functioning pituitary adenomas. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286(1-2):214-8.
67. Tampourlou M, Ntali G, Ahmed S, Arlt W, Ayuk J, Byrne JV, et al. Outcome of non-functioning pituitary adenomas that regrow after primary treatment: a study from two large UK centers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017.
68. Vieira Neto L, Wildemberg LE, Moraes AB, Colli LM, Kasuki L, Marques NV, et al. Dopamine receptor subtype 2 expression profile in nonfunctioning pituitary adenomas and in vivo response to cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(5):739-46.

69. Su Z, Wang C, Wu J, Jiang X, Chen Y, Chen Y, et al. Expression of dopamine 2 receptor subtype mRNA in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2012;33(2):275-9.
70. Greenman Y, Cooper O, Yaish I, Robenshtok E, Sagiv N, Jonas-Kimchi T, et al. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2016;175(1):63-72.
71. Tran T, Brophy JM, Suissa S, Renoux C. Risks of Cardiac Valve Regurgitation and Heart Failure Associated with Ergot- and Non-Ergot-Derived Dopamine Agonist Use in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review of Observational Studies. *CNS Drugs*. 2015;29(12):985-98.
72. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*. 2007;356(1):29-38.
73. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2007;356(1):39-46.
74. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88.
75. Colao A, Boscaro M, Ferone D, Casanueva FF. Managing Cushing's disease: the state of the art. *Endocrine* 2014;Springer Science+Business Media New York 2014.
76. Nieman LK. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2008.
77. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the Patient with Possible Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3121-31.
78. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. . *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1932;50:137-95.
79. Shimon I, Melmed S. Genetic Basis of Endocrine Disease. Pituitary Tumor Pathogenesis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82(6):1675 - 81.
80. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(5):257-66.
81. Pappachan JM, Hariman C, Edavalath M, Waldron J, Hanna FW. Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses. *Journal of clinical pathology*. 2017;70(4):350-9.
82. Buliman A, Tataranu LG, Paun DL, Mirica A, Dumitrache C. Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *Journal of medicine and life*. 2016;9(1):12-8.
83. Sonino N, Boscaro M, Fallo F, Fava GA. A Clinical Index for Rating Severity in Cushing's Syndrome. *Psychother Psychosom*. 2000;69:216-20.

84. Pivonello R, Simeoli C, Martino MCD, Cozzolino A, Leo MD, Lacuaniello D, et al. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Frontiers in Neuroscience*. 2015;9:1-6.
85. Briassoulis G, Damjanovic S, Xekouki P, Lefebvre H, Stratakis CA. The glucocorticoid receptor and its expression in the anterior pituitary and the adrenal cortex: a source of variation in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function; implications for pituitary and adrenal tumors. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2011;17(6):941-8.
86. Lu NZ, Cidlowski JA. The origin and functions of multiple human glucocorticoid receptor isoforms. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1024:102-23.
87. Lamberts SW. Glucocorticoid receptors and Cushing's disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;197(1-2):69-72.
88. Newfield RS, Kalaitzoglou G, Licholai T, Chilton D, Ashraf J, Thompson EB, et al. Normocortisolemic Cushing's syndrome initially presenting with increased glucocorticoid receptor numbers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):14-21.
89. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:477-501.
90. Wust S, Rossum EFCV, Federenko IS, Koper JW, Kumsta R, Hellhammer DH. Common Polymorphisms in the Glucocorticoid Receptor Gene Are Associated with Adrenocortical Responses to Psychosocial Stress. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(2):565-73.
91. Russcher H, Rossum EFCv, Jong FHd, Brinkmann AO, Lamberts SWJ, Koper JW. Increased Expression of the Glucocorticoid Receptor-A Translational Isoform as a Result of the ER22/23EK Polymorphism. *Mol Endocrinol*. 2005;19(7):1687-96.
92. Rossum EFv. Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59:681-8.
93. Robert Kumsta SE, Jan W. Koper, Elisabeth F.C. van Rossum, Dirk H.Hellhammer, Stefan Wüst Sex Specific Associations between Common Glucocorticoid Receptor Gene Variants and Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis Responses to Psychosocial Stress *Biological Psychiatry* 2007;62(8):863-9
94. Claes SJ. Stress and depression: clinical, neurobiological and genetical perspectives. *Tijdschr Psychiatr*. 2009;51(8):551-7.
95. Claes S. Glucocorticoid Receptor Polymorphisms in Major Depression *Ann NY Acad Sci* 2009;1179:216-28.
96. Maggi R DD, Piccolella M, Casulari LA, Martini L. New insight on the molecular aspects of glucocorticoid effects in nervous system development. *J Endocrinol Invest* 2013;36(9):775-80.
97. Nicolaidis NC, Charmandari E, Chrousos GP, Kino T. Recent advances in the molecular mechanisms determining tissue sensitivity to glucocorticoids: novel mutations, circadian rhythm and ligandinduced repression of the human glucocorticoid receptor. *BMC Endocrine Disorders* 2014;14(71).

98. Yu R, Melmed S. Pathogenesis of Pituitary Tumors. *Progress in Brain Research*. 2010;182(null):207-27.
99. De Sousa SM, McCabe MJ, Wu K, Roscioli T, Gayevskiy V, Brook K, et al. Germline variants in familial pituitary tumour syndrome genes are common in young patients and families with additional endocrine tumours. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2017;176(5):635-44.
100. Formosa R, Vassallo J. Aryl Hydrocarbon Receptor-Interacting Protein (AIP) N-Terminus Gene Mutations Identified in Pituitary Adenoma Patients Alter Protein Stability and Function. *Hormones & cancer*. 2017.
101. Cansu GB, Taskiran B, Trivellin G, Faucz FR, Stratakis CA. A novel truncating AIP mutation, p.W279*, in a familial isolated pituitary adenoma (FIPA) kindred. *Hormones*. 2016;15(3):441-4.
102. Lecoq AL, Kamenicky P, Guiochon-Mantel A, Chanson P. Genetic mutations in sporadic pituitary adenomas--what to screen for? *Nature reviews Endocrinology*. 2015;11(1):43-54.
103. Villa C, Lagonigro MS, Magri F, Koziak M, Jaffrain-Rea M-L, Brauner R, et al. Hyperplasia-adenoma sequence in pituitary tumorigenesis related to aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene mutation. *Endocrine-Related Cancer* 2011 18:347-56.
104. Chahal HS, Stals K, Unterländer M, Balding DJ, Thomas MG, Kumar AV, et al. AIP Mutation in Pituitary Adenomas in the 18th Century and Today. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):43-50.
105. Trivellin G, Korbonits M. AIP and irs interacting partners. *Journal of Endocrinology* 2011;210:37-155.
106. Guaraldi F, Salvatori R. Familial isolated pituitary adenomas: from genetics to therapy. *Clin Transl Sci*. 2011 4(1):55-62.
107. Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, Guasti L, et al. Characterization of Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein (AIP) Mutations in Familial Isolated Pituitary Adenoma Families. *HUMAN MUTATION*. 2010;31(8):950-60.
108. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliovaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, et al. Clinical Characteristics and Therapeutic Responses in Patients with Germ-Line AIP Mutations and Pituitary Adenomas: An International Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):E373-E83.
109. Cazabat L, Libe R, Perlemonne K, Rene-Corail F, Burnichon N, Gimenez-Roqueplo A-P, et al. Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly: mutations are found in a subset of young patients with macroadenomas. *European Journal of Endocrinology* 2007;157 1-8.
110. Yaneva M, Vandeva S, Zacharieva S, Daly AF, Beckers A. Genetics of Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology* 2010;92((suppl 1)):6-10.
111. Georgitsia M, Raitilaa A, Karhua A, Tuppurainenb K, Mäkinenb MJ, Vierimaa O, et al. Molecular diagnosis of pituitary adenoma predisposition caused by aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations. *PNAS* 2007 104 (10):4101-5.

112. De Bucy C, Guignat L, Niati T, Bertherat J, Coste J. Health-related quality of life of patients with hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulations. A cohort study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2017.
113. Holochwost SJ, Garipey JL, Mills-Koonce WR, Propper CB, Kolacz J, Granger DA. Individual differences in the activity of the hypothalamic pituitary adrenal axis: Relations to age and cumulative risk in early childhood. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;81:36-45.
114. Soni BK, Joish UK, Sahni H, George RA, Sivasankar R, Aggarwal R. A Comparative Study of Pituitary Volume Variations in MRI in Acute Onset of Psychiatric Conditions. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2017;11(2):TC01-TC4.
115. Spencer RL, Deak T. A users guide to HPA axis research. *Physiology & behavior*. 2016.
116. Shibahara S, Morimoto Y, Furutani Y, Notake M, Takahashi H, Shimizu S, et al. Isolation and sequence analysis of the human corticotropin-releasing factor precursor gene. *The EMBO Journal* 1983;2(5):775-9.
117. Ourailidou S, Grammatopoulos D. CRH Receptor Signalling: Potential Roles in Pathophysiology. *Current molecular pharmacology*. 2017.
118. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of ENDOCRINOLOGY*. 11 ed. 11 E, editor. SAUNDERS Elsevier: SAUNDERS Elsevier; 2008.
119. Millington GWM. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutrition & Metabolism* 2007;4(18):18-33.
120. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonin N. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001;357:783-91.
121. Sartes RB. Ansiedade. Modelos biológicos. reginaldobatistasartes.blogspot.com.br; 2010 [updated 19 de setembro de 2015; cited 2015 07 de julho de 2015].
122. Keller-Wood M. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis—Feedback Control. *Compr Physiol* 2015;5(3):1161-82.
123. Scheschowitsch K, Leite JA, Assreuy J. New Insights in Glucocorticoid Receptor Signaling—More Than Just a Ligand-Binding Receptor. *Frontiers in endocrinology*. 2017;8:16.
124. Ferone D, Pivonello C, Vitale G, Zatelli MC, Colao A, Pivonello R. Molecular basis of pharmacological therapy in Cushing's disease. *Endocrine International Journal of Basic and Clinical Endocrinology*. 2013;44(3).
125. Barra GB, Velasco LFR, Pessanha RP, Campos AM, Moura FN, Dias SMG, et al. Mecanismo Molecular da Ação do Hormônio Tireoideano. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48(1):25-39.
126. Bennesch MA, Picard D. Minireview: Tipping the balance: ligand-independent activation of steroid receptors. *Mol Endocrinol*. 2015;29(3):349-63.
127. Wikipedia. Receptor nuclear https://gl.wikipedia.org/wiki/Receptor_nuclear: gl.wikipedia.org; 2008 [cited 2015 June 2015].

128. Merkulov VM, Merkulova TI, Bondar NP. Mechanisms of Brain Glucocorticoid Resistance in Stress-Induced Psychopathologies. *Biochemistry Biokhimiia*. 2017;82(3):351-65.
129. Castro Md. Efeitos Antiinflamatórios e Antiproliferativos dos Glicocorticoides: Concordância ou Discordância? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49(3).
130. Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(5):1033-44.
131. Kumsta R, Entringer S, Koper JW, van Rossum EF, Hellhammer DH, Wust S. Working memory performance is associated with common glucocorticoid receptor gene polymorphisms. *Neuropsychobiology*. 2010;61(1):49-56.
132. Porzezinska-Furtak J, Krzyzanowska-Swiniarska B, Miazgowski T, Safranow K, Kaminski R. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, personality traits, and BCL1 and N363S polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene in metabolically obese normal-weight women. *Endocrine*. 2014;47(1):315-21.
133. Pristupa LN, Kmyta VV, Savchenko OV. [Gene of glucocorticoid receptor: structure, polymorphism and clinical associations]. *Georgian medical news*. 2013(219):53-8.
134. van Rossum EF, Koper JW, van den Beld AW, Uitterlinden AG, Arp P, Ester W, et al. Identification of the Bcl1 polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(5):585-92.
135. Park S, Hong JP, Lee JK, Park YM, Park Y, Jeon J, et al. Associations between the neuron-specific glucocorticoid receptor (NR3C1) Bcl-1 polymorphisms and suicide in cancer patients within the first year of diagnosis. *Behavioral and brain functions : BBF*. 2016;12(1):22.
136. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(3):189-201.
137. Cellini E, Castellini G, Ricca V, Bagnoli S, Tedde A, Rotella CM, et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in Italian patients with eating disorders and obesity. *Psychiatric genetics*. 2010;20(6):282-8.
138. Moraitis AG, Block T, Nguyen D, Belanoff JK. The role of glucocorticoid receptors in metabolic syndrome and psychiatric illness. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2016.
139. Syed AA, Halpin CG, Irving JA, Unwin NC, White M, Bhopal RS, et al. A common intron 2 polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with insulin resistance in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(6):879-84.
140. Buemann B, Black E, Holst C, Toubro S, Echwald S, Pedersen O, et al. The N363S polymorphism of the glucocorticoid receptor and metabolic syndrome factors in men. *Obesity research*. 2005;13(5):862-7.
141. Tremblay A, Bouchard L, Bouchard C, Despres JP, Drapeau V, Perusse L. Long-term adiposity changes are related to a glucocorticoid receptor polymorphism in young females. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3141-5.

142. Buemann B. Abdominal visceral fat is associated with a BclI restriction fragment length polymorphism at the glucocorticoid receptor gene locus. *Obes Res* 1997;5:186-92.
143. Weaver JU, Hitman GA, Kopelman PG. An association between a BclI restriction fragment length polymorphism of the glucocorticoid receptor locus and hyperinsulinaemia in obese women. *JMol Endocrinol.* 1992; 9:295-300.
144. Barat P, Corcuff JB, Tauber M, Moisan MP. Associations of glucocorticoid receptor and corticosteroid-binding globulin gene polymorphisms on fat mass and fat mass distribution in prepubertal obese children. *Journal of physiology and biochemistry.* 2012;68(4):645-50.
145. Srivastava N, Prakash J, Lakhan R, Agarwal CG, Pant DC, Mittal B. Influence of Bcl-1 Gene Polymorphism of Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1, rs41423247) on Blood Pressure, Glucose in Northern Indians. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB.* 2011;26(2):125-30.
146. Rosmond R, Holm G. A 5-year follow-up study of 3 polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene in relation to obesity, hypertension, and diabetes. *Journal of the cardiometabolic syndrome.* 2008;3(3):132-5.
147. Zheng-Bradley X, Streeter I, Fairley S, Richardson D, Clarke L, Flicek P et al. Alignment of 1000 Genomes Project Reads to Reference Assembly GRCh38. *Gigascience* 2017. NCBI dbSNP [atualizado em 2015; citado em 2015]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=41423247
148. PH S, T R, EJ G, RE H, A A, J H, et al. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. *NATURE* 2015;526(75).
149. The Genomes Project, Consortium. Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015; 526 (68-74). [citado em 2016 12/05/2016]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=6190
150. The Genomes Project C. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68-74.
151. Souza MCLA, Martins CS, Silva-Junior IM, Chrigger RS, Bueno AC, Antonini SR, et al. NR3C1 polymorphisms in Brazilians of Caucasian, African, and Asian ancestry: glucocorticoid sensitivity and genotype association. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(1):53-61.
152. Galecka E, Szemraj J, Bienkiewicz M, Majsterek I, Przybylowska-Sygut K, Galecki P, et al. Single nucleotide polymorphisms of NR3C1 gene and recurrent depressive disorder in population of Poland. *Molecular biology reports.* 2013;40(2):1693-9.
153. van Rossum EF, Koper JW, Huizenga NA, Uitterlinden AG, Janssen JA, Brinkmann AO, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes.* 2002;51(10):3128-34.
154. Van Den Eede F, van West D, Van Broeckhoven C, Claes SJ. Role of glucocorticoid receptor gene in vulnerability for major depression: commentary on Neigh and Nemeroff. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM.* 2006;17(10):386; author reply 7.

155. Bet PM, Penninx BW, Bochdanovits Z, Uitterlinden AG, Beekman AT, van Schoor NM, et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and childhood adversity are associated with depression: New evidence for a gene-environment interaction. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2009;150b(5):660-9.
156. Spijker AT, van Rossum EF. Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. Focus on glucocorticoid sensitivity and neurocognitive functioning. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1179:199-215.
157. Spijker AT, Giltay EJ, van Rossum EF, Manenschijn L, DeRijk RH, Haffmans J, et al. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor polymorphisms and clinical characteristics in bipolar disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(10):1460-9.
158. The Genomes Project, Consortium. Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015; 526 (68-74). [atualizado em 2015; citado em 2015]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=41423247
159. Koetz KR, van Rossum EF, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bcll polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with increased bone resorption in patients on glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):831-7.
160. Moreira RPP, Bachega TASS, Machado MC, Mendonca BB, Bronstein MD, Frago MCBV. Modulatory effect of Bcll GR gene polymorphisms on the obesity phenotype in Brazilian patients with Cushing's disease. *Clinics* 2013;68(5):579-85.
161. Krishnamurthy P, Romagni P, Torvik S, Gold PW, Charney DS, Detera-Wadleigh S, et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in premenopausal women with major depression. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2008;40(3):194-8.
162. Zobel A, Jessen F, von Widdern O, Schuhmacher A, Hofels S, Metten M, et al. Unipolar depression and hippocampal volume: impact of DNA sequence variants of the glucocorticoid receptor gene. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2008;147B(6):836-43.
163. Lee HY, Kang RH, Han SW, Paik JW, Chang HS, Jeong YJ, et al. Association of glucocorticoid receptor polymorphisms with the susceptibility to major depressive disorder and treatment responses in Korean depressive patients. *Acta neuropsychiatrica*. 2009;21(1):11-7.
164. Hauer D, Weis F, Papassotiropoulos A, Schmoeckel M, Beiras-Fernandez A, Lieke J, et al. Relationship of a common polymorphism of the glucocorticoid receptor gene to traumatic memories and posttraumatic stress disorder in patients after intensive care therapy. *Critical care medicine*. 2011;39(4):643-50.
165. Spijker AT, van Rossum EF. Glucocorticoid sensitivity in mood disorders. *Neuroendocrinology*. 2012;95(3):179-86.
166. Fabbri C, Hosak L, Mossner R, Giegling I, Mandelli L, Bellivier F, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics: Genetics, epigenetics and

gene expression markers of major depressive disorder and antidepressant response. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2017;18(1):5-28.

167. D van West. Glucocorticoid receptor gene-based SNP analysis in patients with recurrent major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:620- 7.

168. Anil Kumar BN, Grover S. Cushing's Syndrome Masquerading as Treatment Resistant Depression. *Indian journal of psychological medicine*. 2016;38(3):246-8.

169. Mokta J, Sharma R, Mokta K, Ranjan A, Panda P, Joshi I. Cushing's Disease presenting as Suicidal Depression. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2016;64(11):82-3.

170. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *European Journal of Endocrinology* 2012 167 311-26.

171. Sonino N, Fava GA, Raffi AR, Boscaro M, Fallo F. Clinical Correlates of Major Depression in Cushing's Disease. *Psychopathology* 1998;31:302-6.

172. Loosen PT, Chambliss B, DeBold CR, Shelton R, Orth DN. Psychiatric Phenomenology in Cushing's Disease. *Pharmacopsychiat*. 1992; 25:192-6.

173. Hudson JI, Hudson MS, Griffing GT, Melby JC, Pope HG, Jr. Phenomenology and family history of affective disorder in Cushing's disease. *The American journal of psychiatry*. 1987;144(7):951-3.

174. Starkman MN, Schteingart DE, Schork MA. Cushing's Syndrome After Treatment: Changes in Cortisol and ACTH Levels, and Amelioration of the Depressive Syndrome *Psychiatry Research*. 1986;19:177- 88.

175. Starkman MN, Schteingart DE, Schork MA. Depressed Mood and Other Psychiatric Manifestations of Cushing's Syndrome: Relationship to Hormone Levels. *Psychosomatic Medicine*. 1981;43(1):3-18.

176. Vilar L, Freitas MdC, Faria M, Montenegro R, Casulari LA, Naves L, et al. Pitfalls in the Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(8):1207-16.

177. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367:1605-17.

178. Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Ludlam WH. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States. *Pituitary*. 2015;18(3):283-9.

179. Brue T, Castinetti F. The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. *Orphanet journal of rare diseases*. 2016;11(1):135.

180. Dekkers OM, Horvath-Puho E, Jorgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandembroucke JP, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2277-84.

181. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):117-23.

182. Lefkowitz EG, Cossman JP, Fournier JB. A Case Report of Cushing's Disease Presenting as Hair Loss. *Case reports in dermatology*. 2017;9(1):45-50.
183. Colao A, Block CD, Gaztambide MS, Kumar S, Seufert J, Casanuev FF. Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations. *Pituitary* 2014;17:180-6.
184. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015;7:281-93.
185. Fallo F. Coronary microvascular function in patients with Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2012;43:206 - 13.
186. Netter. Síndrome de Cushing. 2015 [citado em 2015 18, de julho de 2015]. Disponível em: http://www.lookfordiagnosis.com;http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=s%C3%ADndrome+de+cushing&lang=3.
187. Arnaldi G, Macini T, Polenta B, Boscaro M. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2004;7(4):253-6.
188. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(2):327-39.
189. Mancini MC, Cercato C, Benchimol A, Salles JEN, Halpern B, Melo MEd. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. ABESO. 2016.
190. Sonino N, Fava GA. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *Epidemiology, pathophysiology and treatment. CNS Drugs*. 2001;15:361-73.
191. Sonino N, Fava G, Belluardo P, Girelli M, Boscaro M. Course of depression in Cushing's syndrome: Response to treatment and comparison with Graves' disease. *Horm Res* 1993;39:202 - 6.
192. Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:623-30.
193. Pivonello R, De Martino, M. C., De Leo, M., Tauchmanová, L., Faggiano, A., Lombardi, G., et al. (2007). Cushing's syndrome: aftermath of the cure. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:1381-91.
194. Tang A, O'Sullivan AJ, Diamond T, Gerard A, Campbell P. Psychiatric symptoms as a clinical presentation of Cushing's syndrome. *General Psychiatry* 2013;12:23-5.
195. Bratek A, Kozmin-Burzynska A, Gorniak E, Krysta K. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *Psychiatria Danubina*. 2015;27 Suppl 1:S339-43.
196. Cohen SI. Cushing's syndrome: a psychiatric study of 29 patients. *The British Journal of Psychiatry*. 1980;136:120-4.
197. Kelly WF, Checkley SA, Bender DA, Mashiter K. Cushing's Syndrome and Depression: A Prospective Study of 26 Patient. *The British Journal of Psychiatry*. 1983;142:16-9.

198. Sonino N, Fallo F, Fava GA. Psychosomatic aspects of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:95-104.
199. Holsboer-Trachsler E, Stohler R, Hatzinger M. Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression. *Psychiatry Res* 1991;38:163-71.
200. Hardeveld F, Spijker J, Peyrot WJ, de Graaf R, Hendriks SM, Nolen WA, et al. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor polymorphisms and recurrence of major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;55:154-63.
201. Koper JW, van Rossum EF, van den Akker EL. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes and their expression in health and disease. *Steroids*. 2014;92:62-73.
202. Alwani RA, Jongbloed LWS, Jong FHd, Lely AJVd, Herder W, Feelders RA. Differentiating between Cushing's disease and PseudoCushing's syndrome: comparison of four tests. *Eur J Endocrinol* 2014 2014 Jan 6. .
203. Bansal V, Asmar Ne, Selman WR, Arafah BM. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus*. 2015;38(2):1-11.
204. Findling J. Diagnostic Testing for Cushing's Syndrome . <https://csrf.net/understanding-cushings/diagnostic-testing/2014> [cited 2015 20 de junho de 2015].
205. Newell-Price J, Grossman AB. Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51/8.
206. Nouvel M, Rabilloud M, Raverot V, Subtil F, Vouillarmet J, Thivolet C, et al. Performance of the 4-mg intravenous dexamethasone suppression test in differentiating Cushing disease from pseudo-Cushing syndrome. *Annales d'endocrinologie*. 2016;77(1):30-6.
207. Costenaro F, Rodrigues TC, Rollin GAF, Czepielewsk MA. Avaliação do eixo hipotálamo hipófise adrenal no diagnóstico e na remissão da doença de Cushing. Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Cushing's disease diagnosis and remission. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012;56(3):159-68.
208. Alves M, Neves C, Medina JL. Diagnóstico laboratorial de síndrome de Cushing. *Acta Med Port* 2010;23:063-76
209. Miljic D, Polovina S, Doknic M, Pekic S, Stojanovic M, Petakov M, et al. Combined Administration of Ghrelin and Corticotropin-Releasing Hormone in the Diagnosis of Cushing's Disease. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):33-9.
210. Giraldi FP, Cavallo LM, Tortora F, Pivonello R, Colao A, Cappabianca P, et al. The role of inferior petrosal sinus sampling in ACTH-dependent Cushing's syndrome: review and joint opinion statement by members of the Italian Society for Endocrinology, Italian Society for Neurosurgery, and Italian Society for Neuroradiology. *Neurosurg Focus*. 2015;38(2):1-7.
211. Burkhardt T, Flitsch J, Leyen Pv, Sauer N, Aberle J, Grzyska U, et al. Cavernous sinus sampling in patients with Cushing's disease. *Neurosurg Focus*. 2015;38(2).

212. Ciato D, Mumbach AG, Paez-Pereda M, Stalla GK. Currently used and investigational drugs for Cushing's disease. *Expert opinion on investigational drugs*. 2017;26(1):75-84.
213. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-31.
214. Fleseriu M. Medical Treatment of Cushing Disease. *New Targets, New Hope. Endocrinol Metab Clin N Am*. 2015;44:51-70.
215. Trainer PJ. New options for the medical treatment of Cushing's syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;17(2):245-8.
216. Dang CN. Pharmacological Management of Cushing's Syndrome: An Update. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(8):1339-47.
217. Czepielewski MA, Rollin GAFS, Casagrande A, Ferreira NP. Criteria of Cure and Remission in Cushing's Disease: An Update. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(8):1362-72.
218. Rutkowski MJ, Flanigan PM, Agh MK. Update on the management of recurrent Cushing's disease. *Neurosurg Focus*. 2015;38(2):E16: 1-8.
219. Bertagna X, Guignat L. Approach to the Cushing's Disease Patient With Persistent/Recurrent Hypercortisolism After Pituitary Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1307-18.
220. Vance ML. Pituitary Radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34 479-87.
221. Paduraru DN, Nica A, Carsote M, Valea A. Adrenalectomy for Cushing's syndrome: do's and don'ts. *Journal of medicine and life*. 2016;9(4):334-41.
222. SaranaPala M. How To Treat – Cushing's syndrome. *Australian Doctor*. 2014;10:25-36.
223. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of Second Brain Tumor after Conservative Surgery and Radiotherapy for Pituitary Adenoma: Update after an Additional 10 Years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90(2):800 - 4.
224. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, McCance DR, Sheridan B. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clinical Endocrinology* 2005;63:549-59
225. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5593-602.
226. Invitti C, Giraldi FP, Martin MD, Cavagnini F, Axi TSGotlSoEotPotH-P-A. Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome: Results of an Italian Multicentre Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999;84(2):440-8.
227. Ayala A, Manzano AJ. Detection of recurrent Cushing's disease: proposal for standardized patient monitoring following transsphenoidal surgery. *J Neurooncol* 2014;119:235-42.

228. Lindsay JR, Oldfield EH, Nieman LK. The Postoperative Basal Cortisol and CRH Tests for Prediction of Long-Term Remission from Cushing's Disease after Transsphenoidal Surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2057-64.
229. Alwani RA, Herder WWd, Aken MOv, Berge JHvd, Delwel EJ, Dallenga AHG, et al. Biochemical Predictors of Outcome of Pituitary Surgery for Cushing's Disease. *Neuroendocrinology* 2010;91:169-78
230. Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, Howlett TA, Lowe DG, Grossman AB, et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993 38:73-8
231. Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(4):541-51.
232. Yap LB, Turner HE, Adams CB, Wass JA. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 56(1):25-31.
233. Valassi E, Biller BMK, Swearingen B, Giraldi FP, Losa M, Mortini P, et al. Delayed Remission after Transsphenoidal Surgery in Patients with Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 95(2):601-10.
234. Rollin GA, Ferreira NP, Junges M, Gross JL, Czepielewski MA. Dynamics of serum cortisol levels after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1131-9.
235. Locatelli M, Vance ML, Laws ER. Clinical Review: The Strategy of Immediate Reoperation for Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90(9):5478 -82.
236. Machado MC, Gadelha PS, Bronstein MD, Fragoso MC. Spontaneous remission of hypercortisolism presumed due to asymptomatic tumor apoplexy in ACTH-producing pituitary macroadenoma. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia.* 2013;57(6):486-9.
237. Roerink SH, van Lindert EJ, van de Ven AC. Spontaneous remission of acromegaly and Cushing's disease following pituitary apoplexy: Two case reports. *The Netherlands journal of medicine.* 2015;73(5):242-6.
238. Alarifi A, Alzahrani AS, Salam SA, Ahmed M, Kanaan I. Repeated remissions of Cushing's disease due to recurrent infarctions of an ACTH-producing pituitary macroadenoma. *Pituitary.* 2005;8(2):81-7.
239. M S, H F, T A, K K, K N, H T, et al. Full-blown Cushing's disease after an episode of pituitary apoplexy. *Endocr J* 2003;50(5):501-6.
240. Dekkers OM. Multi- system morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2277-84.
241. Haalen FMv, LHAB, JOJ, AMP, Dekkers aOM. Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012;23:278-82.
242. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature. *J Clin Endocrinol Metab,* March 2011;96(3):632- 42.

243. O. M. Dekkers NRB, A. M. Pereira, F. Roelfsema, M. O. van Aken, J. H. C. Voormolen, and Romijn JA. Mortality in Patients Treated for Cushing's Disease Is Increased, Compared with Patients Treated for Nonfunctioning Pituitary Macroadenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92(3):976-81.
244. Pivonello R, Martino MCD, Leo MD, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):135-49.
245. Yu R, Bonert V, Saporta I, Raffel LJ, Melmed S. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein variants in sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):5126-9.
246. Marini F, Giusti F, Brandi ML. Genetic test in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: An evolving story. *World J Exp Med* 2015;5(2):124-9.
247. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386(1-2):2-15.
248. Korbonits M, Kumar AV. AIP-Related Familial Isolated Pituitary Adenomas NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.; 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97965/>
249. Daly AF, Vanbellinghen JF, Khoo SK, Jaffrain-Rea ML, Naves LA, Guitelman MA, et al. Aryl Hydrocarbon Receptor-Interacting Protein Gene Mutations in Familial Isolated Pituitary Adenomas: Analysis in 73 Families. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92(5):1891-6.
250. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, et al. Pituitary Adenoma Predisposition Caused by Germline Mutations in the AIP Gene. *SCIENCE wwwsciencemag.org.* 2006;312.
251. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2390-401.
252. Reincke M, Sbiera S, Hayakawa A, Theodoropoulou M, Osswald A, Beuschlein F, et al. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. *Nature genetics.* 2015;47(1):31-8.
253. Trivellin G, Correa RR, Batsis M, Faucz FR, Chittiboina P, Bjelobaba I, et al. Screening for GPR101 defects in pediatric pituitary corticotropinomas. *Endocr Relat Cancer.* 2016.
254. de Araujo LJ, Lerario AM, de Castro M, Martins CS, Bronstein MD, Machado MC, et al. Transcriptome Analysis Showed a Differential Signature between Invasive and Non-invasive Corticotrophinomas. *Frontiers in endocrinology.* 2017;8:55.
255. Morgan RM, Hernandez-Ramirez LC, Trivellin G, Zhou L, Roe SM, Korbonits M, et al. Structure of the TPR domain of AIP: lack of client protein interaction with the C-terminal alpha-7 helix of the TPR domain of AIP is sufficient for pituitary adenoma predisposition. *PLoS one.* 2012;7(12):e53339.
256. Meyer BK, Petrulis JR, Perdew GH. Aryl hydrocarbon (Ah) receptor levels are selectively modulated by hsp90-associated immunophilin homolog XAP2. *Cell Stress & Chaperones* 2000;5(3):243-54.

257. Stratakis CA, Tichomirowa MA, Boikos S, Azevedo MF, Lodish M, Martari M, et al. The role of germline AIP, MEN1, PRKAR1A, CDKN1B and CDKN2C mutations in a large cohort of children and adolescents with pituitary adenomas. *Clin Genet* 2010 78(5):457-63.
258. Daly A, Beckers A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015 44(1):19-25.
259. Korbonits M, Storr H, Kumar AV. Familial pituitary adenomas - who should be tested for AIP mutations? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(3):351-6.
260. Cazabat L, Bouligand J, Chanson P. AIP mutation in pituitary adenomas. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1973-4; author reply 4-5.
261. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ronchi C, Yaneva M, et al. High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;165(4):509-15.
262. Georgitsi M, De Menis E, Cannavo S, Makinen MJ, Tuppurainen K, Pauletto P, et al. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene mutation analysis in children and adolescents with sporadic pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(4):621-7.
263. Hu Y, Yang J, Chang Y, Ma S, Qi J. SNPs in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene associated with sporadic non-functioning pituitary adenoma. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016;11(3):1142-6.
264. Yarman S, Ogret YD, Oguz FS. Do the aryl hydrocarbon receptor interacting protein variants (Q228K and Q307R) play a role in patients with familial and sporadic hormone-secreting pituitary adenomas? *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2015;19(7):394-8.
265. Rowlands JC, Urban JD, Wikoff DS, Budinsky RA. An evaluation of single nucleotide polymorphisms in the human aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) gene. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2011;26(4):431-9.
266. Zheng-Bradley X, Streeter I, Fairley S, Richardson D, Clarke L, Flicek P et al. Alignment of 1000 Genomes Project Reads to Reference Assembly GRCh38. *Gigascience* 2017. [citado em agosto de 2016]. Disponível em: http://may2017.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;g=ENSG00000110711;r=11:6748304167491103;source=dbSNP;t=ENST00000279146;v=rs139459091;vdb=variation;vf=25371855;v=rs11822907;vdb=variation;vf=7007308;v=rs774293360;vdb=variation;vf=139993399;v=rs267606553;vdb=variation;vf=50432051;v=rs2276020;vdb=variation;vf=1678040;v=rs267606563;vdb=variation;vf=50432061;v=rs641081;vdb=variation;vf=450502
267. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*. 2014;311(5):507-20.

268. Polski JM, Kimzey S, Percival RW, Grosso LE. Rapid and effective processing of blood specimens for diagnostic PCR using filter paper and Chelex-100. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1998;51:215-7.
269. Walsh PS, Metzger DA, Higuchi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCRbased typing from forensic material. *Biotechniques* 1991 10(4):506-13.
270. Sambrook J, Russell DW. *Molecular Cloning*. In: Press CSHL, editor. *Molecular Cloning* 1. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor Laboratory Press;; 2001. p. 8-18, 8-42.
271. Azevedo MdO, Felipe MSS, Brígido MdM, Maranhão AQ, De-Souza MT. *Técnicas Básicas em Biologia Molecular*. Editora UnB: Editora UnB; 2003. 211 p.
272. Sabrina Nascimento ERSeMAdSP. Tecnologia de PCR e RT-PCR em tempo real e suas aplicações na área médica. *RBM Especial Oncologia*. 2010;67:7-19.
273. Pecori Giralardi F, Moro M, Cavagnini F, Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of E. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1554-8.
274. Wilson D, Jin DI, Wen T, Carmichael JD, Cen S, Mack WJ, et al. Demographic factors, outcomes, and patient access to transsphenoidal surgery for Cushing's disease: analysis of the Nationwide Inpatient Sample from 2002 to 2010. *Neurosurg Focus*. 2015;38(2):1-21.
275. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinthorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2015;173(5):655-64.
276. Vitale G, Tortora F, Baldelli R, Cocchiara F, Paragliola RM, Sbardella E, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in Cushing's disease. *Endocrine*. 2016.
277. Kuzu F, Unal M, Gul S, Bayraktaroglu T. Pituitary Apoplexy Due to Diagnostic Test in Cushing's Disease Patient. *Turkish neurosurgery*. 2016.
278. Kuo CH, Shih SR, Li HY, Chen SC, Hung PJ, Tseng FY, et al. Adrenocorticotrophic hormone levels before treatment predict recurrence of Cushing's disease. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2016.
279. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD, Geer EB. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1022-30.
280. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, Arlt W, Ayuk J, Toogood AA, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1194-201.
281. Chee GH, Mathias DB, James RA, Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(5):617-26.
282. Rollin G, Ferreira NP, Czepielewski MA. Prospective Evaluation of Transsphenoidal Pituitary Surgery in 108 Patients with Cushing's Disease. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51 (8):1355-61.

283. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2015;59(3):259-64.
284. Faglia G, Spad A. Genesis of pituitary adenomas: state of the art. *Journal of Neuro-Oncology*. 2001;54:95-110.
285. Reincke M, Sbiera S, Hayakawa A, Theodoropoulou M, Osswald A, Beuschlein F, et al. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. *Nat Genet* 2015 47(1):31-8.
286. Ross IL, Levitt NS, Van der Merwe L, Schatz DA, Johannsson G, Dandara C, et al. Investigation of glucocorticoid receptor polymorphisms in relation to metabolic parameters in Addison's disease. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;168(3):403-12.
287. Yan YX, Dong J, Wu LJ, Shao S, Zhang J, Zhang L, et al. Associations between polymorphisms in the glucocorticoid-receptor gene and cardiovascular risk factors in a Chinese population. *Journal of epidemiology*. 2013;23(5):389-95.
288. van Rossum EF, Voorhoeve PG, te Velde SJ, Koper JW, Delemarre-van de Waal HA, Kemper HC, et al. The ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with a beneficial body composition and muscle strength in young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4004-9.
289. van Rossum EF, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent progress in hormone research*. 2004;59:333-57.
290. Kaymak Cihan M, Karabulut HG, Yurur Kutlay N, Ilgin Ruhi H, Tukun A, Olcay L. Association Between N363S and BclI Polymorphisms of the Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1) and Glucocorticoid Side Effects During Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology*. 2017;34(2):151-8.
291. Panarelli M, Holloway CD, Fraser R, Connell JM, Ingram MC, Anderson NH, et al. Glucocorticoid receptor polymorphism, skin vasoconstriction, and other metabolic intermediate phenotypes in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):1846-52.
292. Kaya Z, Caglayan S, Akkiprik M, Aral C, Ozisik G, Ozata M, et al. Impact of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) polymorphisms in Turkish patients with metabolic syndrome. *Journal of endocrinological investigation*. 2016;39(5):557-66.
293. Manenschijn L, van den Akker EL, Lamberts SW, van Rossum EF. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1179:179-98.
294. Rosmond R, Chagnon YC, Holm G, Chagnon M, Perusse L, Lindell K, et al. A glucocorticoid receptor gene marker is associated with abdominal obesity, leptin, and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Obesity research*. 2000;8(3):211-8.
295. Ukkola O, Perusse L, Chagnon YC, Despres JP, Bouchard C. Interactions among the glucocorticoid receptor, lipoprotein lipase and adrenergic receptor genes and abdominal fat in the Quebec Family Study. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001;25(9):1332-9.

296. Clement K, Philippi A, Jury C, Pividal R, Hager J, Demenais F, et al. Candidate gene approach of familial morbid obesity: linkage analysis of the glucocorticoid receptor gene. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1996;20(6):507-12.
297. Watt GC, Harrap SB, Foy CJ, Holton DW, Edwards HV, Davidson HR, et al. Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a four-corners approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. *Journal of hypertension*. 1992;10(5):473-82.
298. Roerink SH, Wagenmakers MA, Smit JW, van Rossum EF, Netea-Maier RT, Plantinga TS, et al. Glucocorticoid receptor polymorphisms modulate cardiometabolic risk factors in patients in long-term remission of Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2016;53(1):63-70.
299. Dirven B, Homberg J, Kozicz T, Henckens M. Epigenetic programming of the neuroendocrine stress response by adult life stress. *Journal of molecular endocrinology*. 2017.
300. Unternaehrer E, Luers P, Mill J, Dempster E, Meyer AH, Staehli S, et al. Dynamic changes in DNA methylation of stress-associated genes (OXTR, BDNF) after acute psychosocial stress. *Translational psychiatry*. 2012;2:e150.
301. Yehuda R, Daskalakis NP, Desarnaud F, Makotkine I, Lehrner AL, Koch E, et al. Epigenetic Biomarkers as Predictors and Correlates of Symptom Improvement Following Psychotherapy in Combat Veterans with PTSD. *Frontiers in psychiatry*. 2013;4:118.
302. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, Valdes-Socin H, Rohmer V, Tamburrano G, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3316-23.
303. Cai F, Zhang YD, Zhao X, Yang YK, Ma SH, Dai CX, et al. Screening for AIP gene mutations in a Han Chinese pituitary adenoma cohort followed by LOH analysis. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;169(6):867-84.
304. Karaca Z, Taheri S, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Prevalence of AIP mutations in a series of Turkish acromegalic patients: are synonymous AIP mutations relevant? *Pituitary*. 2015;18(6):831-7.
305. Cazabat L, Bouligand Jrm, Salenave S, Bernier MI, Gaillard S, Parker F, et al. Germline AIP Mutations in Apparently Sporadic Pituitary Adenomas: Prevalence in a Prospective Single-Center Cohort of 443 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):E663-E70.
306. Dinesen PT, Dal J, Gabrovska P, Gaustadnes M, Gravholt CH, Stals K, et al. An unusual case of an ACTH-secreting macroadenoma with a germline variant in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) gene. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015 Epub 2015 Jan 1.;2015;2015:140105(doi: 10.1530/EDM-14-0105.).
307. Zheng-Bradley X, Streeter I, Fairley S, Richardson D, Clarke L, Flicek P et al. Alignment of 1000 Genomes Project Reads to Reference Assembly GRCh38. *Gigascience* 2017. [citado em agosto de 2016]. Disponível em: http://may2017.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;g=

ENSG00000110711;r=11:6748304167491103;source=dbSNP;t=ENST00000279146;
v=rs267606553;vdb=variation;vf=50432051.

308. Hayashi K, Inoshita N, Kawaguchi K, Ibrahim Ardisasmita A, Suzuki H, Fukuhara N, et al. The USP8 mutational status may predict drug susceptibility in corticotroph adenomas of Cushing's disease. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2016;174(2):213-26.

**ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) DA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (FS) DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
(UNB)**



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: **054/09**

Título do Projeto: Avaliação da eficácia do tratamento com cabergolina em pacientes portadores de adenoma hipofisário clinicamente não-funcionante.

Pesquisadora Responsável: Monalisa Ferreira Azevedo

Data de Entrada: 16/06/2009

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto **054/09** com o título: “Avaliação da eficácia do tratamento com cabergolina em pacientes portadores de adenoma hipofisário clinicamente não-funcionante”, analisado na 6ª Reunião Ordinária, realizada no dia 7 de julho de 2009.

A pesquisadora responsável fica, desde já, notificada da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 11 de fevereiro de 2009.

Prof. Volnei Garrafa
Coordenador do CEP-FS/UnB

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO APROVADO PELO CEP DA FS DA UNB

*Serviço de Endocrinologia - Hospital Universitário de Brasília
Faculdade de Medicina
Universidade de Brasília*



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM CABERGOLINA EM PACIENTES PORTADORES DE ADENOMA HIPOFISÁRIO CLINICAMENTE NÃO-FUNCIÓNANTE

Nome da Instituição: **UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

Endereço: Hospital Universitário Brasília - Serviço de Endocrinologia. Prédio do Ambulatório II.

Nome completo do paciente: _____

Registro: _____

Você foi convidado (a) a participar de um estudo clínico. Este documento apresenta uma descrição do estudo e tem como objetivo ajudá-lo a decidir se você deseja ou não participar dele. Os membros da equipe e/ou médico do estudo esclarecerão todas as suas dúvidas sobre esse estudo ou sobre a sua participação no mesmo. O Comitê de Ética em Pesquisa, que tem a responsabilidade de avaliar todas as solicitações de realização de pesquisas clínicas com voluntários, analisou e aprovou este estudo para ser conduzido nesta Instituição. Entre em contato com o médico do estudo se você tiver qualquer dúvida durante o estudo.

- Pesquisadores responsáveis pelo estudo: **Dra. Monalisa Ferreira Azevedo; Dra. Érica Correia Garcia; Dra. Luciana Ansaneli Neves**; número do telefone para contato: 99653334.

Informações sobre o estudo

Este estudo destina-se a pacientes portadores de **Adenoma Hipofisário Clinicamente Não-Funçãoante que venham em acompanhamento regular no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília**. O objetivo desse estudo é avaliar a eficácia da cabergolina em reduzir o volume do adenoma hipofisário.

Exames do Estudo, Riscos e Desconfortos

- Aproximadamente 30 pacientes participarão deste estudo. Você realizará a coleta de 3 ml de sangue para a realização de exames de laboratório e ressonância magnética (RNM) de sela turca, por ocasião do diagnóstico e após aproximadamente 06 meses.
- Os riscos e desconfortos a que você estará exposto são mínimos, e se relacionam à coleta do sangue. Pode ocorrer dor leve ou formação de pequeno hematoma no local da coleta. O hematoma, se ocorrer, é reabsorvido espontaneamente, e não necessita de tratamento.
- Não haverá nenhum prejuízo ou atraso no seu tratamento por conta da realização das coletas de sangue, realização das RNM de sela turca e nem pela sua participação no estudo. Todos os procedimentos no seu acompanhamento serão realizados normalmente, independentemente da sua participação no estudo.
- O tratamento com cabergolina está sujeito a alguns efeitos colaterais, embora sejam bastante raros. Você poderá apresentar sintomas de náuseas, tonturas, boca seca ou dor de cabeça. Caso algum desses efeitos ocorra, você deverá comunicar imediatamente um dos pesquisadores responsáveis pelo estudo, para ser avaliado e receber as orientações necessárias.

Benefícios

O tratamento ao qual você irá se submeter no estudo poderá lhe trazer o benefício do controle da sua doença, pela redução do volume tumoral. Além disso, poderá ajudar na melhor compreensão da sua doença, e auxiliar na programação do tratamento de outros pacientes. Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode optar por não participar ou pode deixar de participar a qualquer momento sem qualquer penalidade ou perda de benefícios. Não há remuneração ou benefício financeiro para os pacientes.

Confidencialidade dos Registros

A menos que seja exigido por lei, apenas o médico do paciente, a equipe do estudo saberá de sua participação neste estudo, bem como o seu diagnóstico. A assinatura deste termo autoriza o acesso de seus dados aos profissionais citados acima, que manterão o sigilo e a confidencialidade de seus dados. As informações que o identificam individualmente não serão divulgadas em nenhum relatório nem publicação.

Custos da participação

Você não terá nenhum custo a mais, referente ao seu tratamento rotineiro. Todos os exames realizados ao longo da pesquisa são os habitualmente realizados durante seu seguimento no ambulatório de neuroendocrinologia do HUB com exceção do exame laboratorial IGF-I que será financiado pelo Núcleo de Apoio à Pesquisa do Laboratório Sabin. O tratamento com a cabergolina durante o estudo será fornecido pelos pesquisadores responsáveis (medicação foi encaminhada à Dra. Monalisa Ferreira Azevedo na forma de amostra grátis pelo laboratório PFIZER). Sendo assim, tanto o Estado, como o HUB e os pacientes, todos estão isentos de qualquer custo relacionado ao desenvolvimento da pesquisa.

TERMO DE PARTICIPAÇÃO E ASSINATURAS

Eu li as informações acima deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Eu entendi os propósitos do estudo, bem como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas e todas elas me foram respondidas de forma satisfatória. Eu entendo que a participação neste estudo é voluntária, que posso recusá-lo ou deixá-lo a qualquer momento, sem que este fato possa afetar meus futuros cuidados médicos. Ao assinar este termo eu forneço meu consentimento livre e esclarecido para participar deste estudo. Eu autorizo o(a) médico(a) do estudo a coletar e processar meus dados, incluindo informações sobre minha saúde. Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Eu não estou desistindo de nenhum de meus direitos legais pela assinatura deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

 Nome e Assinatura da pessoa aplicando o termo
 (Se diferente do Investigador)

Data ____/____/____

 Nome e Assinatura do paciente ou representante legal

Data ____/____/____

 Nome e Assinatura da Testemunha (Se Aplicável)

Data ____/____/____

Eu, abaixo assinado, expliquei integralmente os detalhes relevantes deste estudo para a paciente acima indicada e fornecerei a este paciente uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado e datado.

 Nome e Assinatura do Investigador

Data ____/____/____

**ANEXO C – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) DA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (FS) DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
(UNB)**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Investigação de mutações no gene AIP e de polimorfismos no gene do receptor de glicocorticóide em pacientes com Doença de Cushing

Pesquisador: Érica Correia Garcia

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 7

CAAE: 13679813.6.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 667.667

Data da Relatoria: 21/02/2014

Apresentação do Projeto:

Síndrome de Cushing é o estado clínico resultante da exposição inapropriada e prolongada a quantidades excessivas de glicocorticóides. Esta síndrome pode ocorrer pela administração terapêutica prolongada de glicocorticóides (síndrome de Cushing exógena) ou, mais raramente, pela hiperprodução orgânica crônica de cortisol (síndrome de Cushing endógena). A causa mais comum do hipercortisolismo endógeno é a doença de Cushing, que ocorre pela presença de um tumor hipofisário produtor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), corticotropinoma. A doença de Cushing é uma doença desafiadora pelo seu elevado grau de morbidade e mortalidade. Uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos em sua patogênese pode ser uma ferramenta promissora na abordagem terapêutica específica. Mutações inativadoras do gene que codifica a proteína AIP (aryl-hydrocarbon interacting protein) estão envolvidas com predisposição ao desenvolvimento de adenomas hipofisários. Em paralelo, evidências de um papel para determinados polimorfismos no gene do receptor de glicocorticóide (GR) na vulnerabilidade genética a distúrbios depressivos estão surgindo recentemente. Nos corticotropinomas, observa-se um aumento na expressão do GR, no entanto, o papel de

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro	
Bairro: Asa Norte	CEP: 70.910-900
UF: DF	Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947	Fax: (61)3307-3799
	E-mail: cepfs@unb.br



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 667.667

polimorfismos no gene do GR na patogênese e/ou na apresentação clínica da doença de Cushing ainda não foi investigado. Os dois objetivos principais deste projeto de pesquisa são investigar a presença de mutações no gene AIP em um hospital Universitário de Brasília e nos pacientes que não apresentem mutações no gene AIP, realizar a genotipagem para os polimorfismos rs6190 e rs41423247 no gene do GR. Correlacionar o perfil genético com a apresentação clínica, em especial as manifestações psiquiátricas.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos principais deste projeto de pesquisa são investigar a presença de mutações no gene AIP em pacientes portadores da doença de Cushing acompanhados no Hospital Universitário de Brasília e nos pacientes que não apresentem mutações no gene AIP, realizar a genotipagem para os polimorfismos rs6190 e rs41423247 no gene do GR. Correlacionar o perfil genético com a apresentação clínica, em especial as manifestações psiquiátricas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos e desconfortos são mínimos, e se relacionam à coleta do sangue.

Pode ocorrer dor leve ou formação de pequeno hematoma no local da coleta. O hematoma, se ocorrer, é reabsorvido espontaneamente, e não necessita de tratamento. Não há risco de contaminação nem de transmissão de doenças, uma vez que todo o material utilizado é descartável, e as coletas são feitas sob assepsia.

Benefícios: Os resultados dos exames poderão ajudar na compreensão das doenças da hipófise, e poderão permitir a orientação genética da família, bem como auxiliar o médico na definição e escolha das melhores estratégias para o tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este é um projeto de bem delineado cujas pesquisadoras tem conhecimento e produção científica atual na área do conhecimento em que está inserido o estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados ao processo

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados ao processo

Recomendações:

Todas as recomendações foram atendidas.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 Fax: (61)3307-3799 E-mail: cepfs@unb.br



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 667.667

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram atendidas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

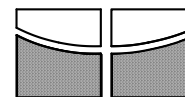
BRASILIA, 29 de Maio de 2014

Assinado por:
Marie Togashi
(Coordenador)

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **Fax:** (61)3307-3799 **E-mail:** cepfs@unb.br

ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO APROVADO PELO CEP DA FS DA UNB PARA MAIORES DE 18 ANOS

Serviço de Endocrinologia - Hospital Universitário de Brasília
Faculdade de Medicina
Universidade de Brasília



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Investigação de mutações no gene *AIP* e de polimorfismos no gene do receptor de glicocorticóide em pacientes com Doença de Cushing

Nome da Instituição: **UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

Endereço: Hospital Universitário Brasília - Serviço de Endocrinologia. Prédio Novo de Ambulatórios.

Nome completo do paciente: _____

Registro: _____

Você foi convidado (a) a participar de um estudo clínico. Este documento apresenta uma descrição do estudo e tem como objetivo ajudá-lo a decidir se você deseja ou não participar dele. Os membros da equipe e/ou médico do estudo esclarecerão todas as suas dúvidas sobre esse estudo ou sobre a sua participação no mesmo.

O Comitê de Ética em Pesquisa, que tem a responsabilidade de avaliar todas as solicitações de realização de pesquisas clínicas com voluntários, analisou e aprovou este estudo para ser conduzido nesta Instituição.

- CEPFS-UnB (Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília): 31071947.

Entre em contato com o médico do estudo se você tiver qualquer dúvida durante o estudo.

- Pesquisadores responsáveis pelo estudo: **Dra. Érica Correia Garcia**; número do telefone para contato: 99653334 e **Dra. Monalisa Ferreira Azevedo**; número do telefone para contato: 34485255.

Informações sobre o estudo

Este estudo destina-se a pacientes portadores de **Tumor Hipofisário produtor de hormônio adrenocorticotrófico (doença de Cushing)** que venham em acompanhamento regular no **Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília**. O objetivo desse estudo é investigar as alterações genéticas que possam interferir no desenvolvimento destes tumores hipofisários.

Exames do Estudo, Riscos e Desconfortos

- Aproximadamente **30** pacientes participarão deste estudo. Você realizará a coleta de 5 ml de sangue para a realização de exames genéticos.
- Os riscos e desconfortos a que você estará exposto são mínimos, e se relacionam à coleta do sangue. Pode ocorrer dor leve ou formação de pequeno hematoma no local da coleta. O hematoma, se ocorrer, é reabsorvido espontaneamente, e não necessita de tratamento. Não há risco de contaminação nem de transmissão de doenças, uma vez que todo o material utilizado é descartável, e as coletas são feitas sob assepsia.
- Não haverá nenhum prejuízo ou atraso no seu tratamento por conta da realização das coletas de sangue nem pela sua participação no estudo. Todos os procedimentos no seu acompanhamento serão realizados normalmente, independentemente da sua participação no estudo.
- **O material biológico (amostra de sangue e material genético) não será utilizado em outra pesquisa e será desprezado após análise.**

Benefícios

Os exames aos quais você irá se submeter no estudo poderão ajudar na compreensão das doenças da hipófise, e poderão permitir a orientação genética da sua família, bem como auxiliar o médico na definição e escolha das armas mais eficazes para o seu tratamento. Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode optar por não participar ou pode deixar de participar a qualquer momento sem qualquer penalidade ou perda de benefícios. Não há remuneração ou benefício financeiro para os pacientes.

Confidencialidade dos Registros

A menos que seja exigido por lei, apenas os médicos e a equipe do estudo, saberão de sua participação neste estudo, bem como o seu diagnóstico. A assinatura deste termo autoriza o acesso de seus dados aos profissionais citados acima, que manterão o sigilo e a confidencialidade de seus dados. As informações que o identificam individualmente não serão divulgadas em nenhum relatório nem publicação.

Custos da participação

Não se espera que você (e/ou seu convênio médico) pague por nenhum dos procedimentos, medicamentos em estudo ou exames que são exigidos como parte deste estudo. Você continuará sendo responsável pelos custos de seu tratamento médico habitual, e procedimentos e exames que não fizerem parte do estudo.

TERMO DE PARTICIPAÇÃO E ASSINATURAS

Eu li as informações acima deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Eu entendi os propósitos do estudo, bem com os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas e todas elas me foram respondidas de forma satisfatória. Eu entendo que a participação neste estudo é voluntária, que posso recusá-lo ou deixá-lo a qualquer momento, sem que este fato possa afetar meus futuros cuidados médicos. Ao assinar este termo eu forneço meu consentimento livre e esclarecido para participar deste estudo. Eu autorizo o(a) médico(a) do estudo a coletar e processar meus dados, incluindo informações sobre minha saúde. Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Eu não estou desistindo de nenhum de meus direitos legais pela assinatura deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Eu, abaixo assinado, expliquei integralmente os detalhes relevantes deste estudo para o paciente acima citado.

_____ Data ____/____/____

Nome e Assinatura da pessoa aplicando o termo

(Se diferente do Investigador)

_____ Data ____/____/____

Nome e Assinatura do paciente ou representante legal

_____ Data ____/____/____

Nome e Assinatura da Testemunha (Se Aplicável)

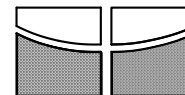
Eu, abaixo assinado, expliquei integralmente os detalhes relevantes deste estudo para a paciente acima indicada e fornecerei a este paciente uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado e datado.

Nome e Assinatura do Investigador

Brasília, ____/____/____

ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO APROVADO PELO CEP DA FS DA UNB PARA MENORES DE 18 ANOS

Serviço de Endocrinologia - Hospital Universitário de Brasília
Faculdade de Medicina
Universidade de Brasília



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Investigação de mutações no gene *AIP* e de polimorfismos no gene do receptor de glicocorticóide em pacientes com Doença de Cushing

Nome da Instituição: **UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

Endereço: Hospital Universitário Brasília - Serviço de Endocrinologia. Prédio Novo de Ambulatórios.

Nome completo do paciente:

_____ Registro: _____

Você foi convidado (a) a participar de um estudo clínico. Este documento apresenta uma descrição do estudo e tem como objetivo ajudá-lo a decidir se você deseja ou não participar dele. Os membros da equipe e/ou médico do estudo esclarecerão todas as suas dúvidas sobre esse estudo ou sobre a sua participação no mesmo.

O Comitê de Ética em Pesquisa, que tem a responsabilidade de avaliar todas as solicitações de realização de pesquisas clínicas com voluntários, analisou e aprovou este estudo para ser conduzido nesta Instituição.

- CEPFS-UnB (Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília): 31071947.

Entre em contato com o médico do estudo se você tiver qualquer dúvida durante o estudo.

- Pesquisadores responsáveis pelo estudo: **Dra. Érica Correia Garcia**; número do telefone para contato: 99653334 e **Dra. Monalisa Ferreira Azevedo**; número do telefone para contato: 34485255.

Informações sobre o estudo

Este estudo destina-se a pacientes portadores de **Tumor Hipofisário produtor de hormônio adrenocorticotrófico (doença de Cushing) que venham em acompanhamento regular no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília**. O objetivo desse estudo é investigar as alterações genéticas que possam interferir no desenvolvimento destes tumores hipofisários.

Exames do Estudo, Riscos e Desconfortos

- Aproximadamente **30** pacientes participarão deste estudo. Você realizará a coleta de 5 ml de sangue para a realização de exames genéticos.
- Os riscos e desconfortos a que você estará exposto são mínimos, e se relacionam à coleta do sangue. Pode ocorrer dor leve ou formação de pequeno hematoma no local da coleta. O hematoma, se ocorrer, é reabsorvido espontaneamente, e não necessita de tratamento. Não há risco de contaminação nem de transmissão de doenças, uma vez que todo o material utilizado é descartável, e as coletas são feitas sob assepsia.
- **Como você é menor de idade, assinará este Termo de Assentimento caso decida participar deste estudo. O seu representante legal será responsável pela assinatura do Termo de Esclarecimento Livre e Esclarecido. Assim como seu representante legal, você será informado sobre todas as etapas desta pesquisa.**
- Não haverá nenhum prejuízo ou atraso no seu tratamento por conta da realização das coletas de sangue nem pela sua participação no estudo. Todos os procedimentos no seu acompanhamento serão realizados normalmente, independentemente da sua participação no estudo.
- **O material biológico (amostra de sangue e material genético) não será utilizado em outra pesquisa e será desprezado após análise.**

Benefícios

Os exames aos quais você irá se submeter no estudo poderão ajudar na compreensão das doenças da hipófise, e poderão permitir a orientação genética da sua família, bem como auxiliar o médico na definição e escolha das armas mais eficazes para o seu tratamento. Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode optar por não participar ou pode deixar de participar a qualquer momento sem qualquer penalidade ou perda de benefícios. Não há remuneração ou benefício financeiro para os pacientes.

Confidencialidade dos Registros

A menos que seja exigido por lei, apenas os médicos e a equipe do estudo, saberão de sua participação neste estudo, bem como o seu diagnóstico. A assinatura deste termo autoriza o acesso de seus dados aos profissionais citados acima, que manterão o sigilo e a confidencialidade de seus dados. As informações que o identificam individualmente não serão divulgadas em nenhum relatório nem publicação.

Custos da participação

Não se espera que você (e/ou seu convênio médico) pague por nenhum dos procedimentos, medicamentos em estudo ou exames que são exigidos como parte deste estudo. Você continuará sendo responsável pelos custos de seu tratamento médico habitual, e procedimentos e exames que não fizerem parte do estudo.

TERMO DE PARTICIPAÇÃO E ASSINATURAS

Eu li as informações acima deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Eu entendi os propósitos do estudo, bem com os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas e todas elas me foram respondidas de forma satisfatória. Eu entendo que a participação neste estudo é voluntária, que posso recusá-lo ou deixá-lo a qualquer momento, sem que este fato possa afetar meus futuros cuidados médicos. Ao assinar este termo eu forneço meu consentimento livre e esclarecido para participar deste estudo. Eu autorizo o(a) médico(a) do estudo a coletar e processar meus dados, incluindo informações sobre minha saúde. Eu receberei uma cópia assinada e

datada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Eu não estou desistindo de nenhum de meus direitos legais pela assinatura deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Eu expliquei integralmente os detalhes relevantes deste estudo para o paciente.

_____ Data ____/____/____

Nome e Assinatura da pessoa aplicando o termo

(Se diferente do Investigador)

_____ Data ____/____/____

Assinatura do paciente

_____ Data ____/____/____

Nome e Assinatura do responsável legal

Eu, abaixo assinado, expliquei integralmente os detalhes relevantes deste estudo para a paciente acima indicada e fornecerei a este paciente uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado e datado.

_____ Nome e Assinatura do Investigador

Brasília, ____/____/____

ANEXO F – DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM DOENÇA DE CUSHING

Dados Clínicos e Laboratoriais dos Pacientes com Doença de Cushing

Serão incluídos pacientes portadores de Doença de Cushing comprovada por estudo histopatológico do adenoma hipofisário. Pacientes de ambos sexos com idade entre 12 e 75 anos.

Os dados clínicos e laboratoriais devem corresponder ao período em hipercortisolismo, período pré-operatório.

Nome Completo:

Sexo:

Data de nascimento:

Idade:

Tamanho do adenoma hipofisário:

Cortisol livre urinário - $\mu\text{g}/24\text{h}$ (em urina de 24h):

Cortisol salivar - nmol/L :

Cortisol basal - $\mu\text{g/dL}$:

Teste de supressão do cortisol com o uso da dexametasona - $\mu\text{g/dL}$:

ACTH – pg/mL :

Oito características clínicas utilizadas como critérios para definição do índice de gravidade da síndrome de Cushing (*CSI score*). De acordo com a severidade essas características serão classificadas como: 0: ausente; 1: moderada e 2: severa.

- 1) Alteração do humor:
- 2) Distribuição corporal da gordura:
- 3) Lesões de pele:
- 4) Fraqueza muscular:
- 5) Distúrbios relacionados ao sexo (sexo feminino: hirsutismo, queda do cabelo, distúrbio menstrual; sexo masculino: diminuição da libido, disfunção erétil):
- 6) Hipertensão arterial:
- 7) Diabetes mellitus:
- 8) Hipocalcemia:

Demais características clínicas:

- 9) Presença de distúrbio psiquiátrico?
- 10) Já fez uso de medicação psiquiátrica?
- 11) Comorbidades.
- 12) Medicamentos atualmente em uso.

ANEXO G – M.I.N.I. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

M.I.N.I. (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW) VERSÃO BRASILEIRA 5.0.0

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

→ SIGNIFICA : **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **A SSINALAR NÃO** EM CADA UMEPASSAR AOMÓDULO SEGUINTE

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, quase todo tempo, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2
A1 OU A2 SÃO COTADAS SIM ?		→	NÃO	SIM
<hr/>				
A3	Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:			
a	O seu apetite mudou de forma significativa, <u>ou</u> o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de + 5% ao longo do mês, isto é, + 3,5 Kg, para uma pessoa de 65 Kg) COTAR SIM , SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	3
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	4
c	Falou <u>ou</u> movimentou-se mais lentamente do que de costume <u>ou</u> pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	6
e	Sentiu-se sem valor <u>ou</u> culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	7
f	Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?	NÃO	SIM	9
A4	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3 ? (ou 4 se A1 <u>OU</u> A2 = "NÃO")	NÃO SIM * EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL		
SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:				
A5a	Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]?	→	NÃO	SIM 10
b	Entre esses períodos de depressão que apresentou ao longo de sua vida, alguma vez teve um intervalo de pelo menos 2 meses em que não apresentou nenhum problema de depressão ou de perda de interesse ?	NÃO	SIM	11
A5b É COTADA SIM ?		NÃO SIM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR RECORRENTE		

* SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR, COTAR AS QUESTÕES CORRESPONDENTES (A6d, A6e) NA PÁGINA 6

ANEXO H – M.I.N.I. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA
M.I.N.I. (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW) VERSÃO BRASILEIRA 5.0.0

O. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

O1	a	Durante os últimos 6 meses, sentiu-se excessivamente preocupado (a), inquieto (a), ansioso (a) com relação a vários problemas da vida cotidiana (trabalho / escola, casa, familiares / amigos), ou teve a impressão ou lhe disseram que se preocupava demais com tudo ?	→ NÃO	SIM	1			
	b	Teve essas preocupações quase todos os dias?	→ NÃO	SIM	2			
		A ANSIEDADE DESCRITA É RESTRITA EXCLUSIVAMENTE A, OU MELHOR EXPLICADA POR QUALQUER OUTRO TRANSTORNO JÁ EXPLORADO ATÉ AQUI ? [POR Ex: MEDO DE TER UM ATAQUE DE PÂNICO (TRANSTORNO DE PÂNICO), DE SER HUMILHADO EM PÚBLICO (FOBIA SOCIAL), DE SER CONTAMINADO (TOC), DE GANHAR PESO (ANOREXIA NERVOSA), ETC]..	→ NÃO	SIM	3			
O2		Tem dificuldade em controlar essas preocupações (/ essa ansiedade) ou ela (s) o(a) impede(m) de se concentrar no que tem que fazer?	→ NÃO	SIM	4			
		DE O3 A O3f COTAR “NÃO” SE OS SINTOMAS OCORREM EXCLUSIVAMENTE NO CONTEXTO DE QUALQUER OUTRO TRANSTORNO JÁ EXPLORADO ANTERIORMENTE						
O3		Nos últimos seis meses, quando se sentia excessivamente preocupado(a), inquieto(a), ansioso(a), quase todo o tempo:						
	a	Sentia-se agitado(a), tenso(a), com os nervos à flor da pele?	NÃO	SIM	4			
	b	Tinha os músculos tensos?	NÃO	SIM	5			
	c	Sentia-se cansado (a), fraco(a) ou facilmente exausto(a)?	NÃO	SIM	6			
	d	Tinha dificuldade de se concentrar ou tinha esquecimentos / “brancos” ?	NÃO	SIM	7			
	e	Sentia-se particularmente irritável ?	NÃO	SIM	8			
	f	Tinha problemas de sono (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	9			
		HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM” EM O3 ?	NÃO	SIM				
			<table border="1"> <tr> <td align="center" colspan="3">TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL</td> </tr> </table>			TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL		
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL								

ANEXO I – ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

Neste questionário existem grupos de afirmativas. or favor leia com atenção cada uma delas e selecione a afirmativa que melhor descreve como você se sentiu na **SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE**

Marque um X ao lado da afirmativa que você selecionou.
Certifique-se de ter lido todas as afirmativas antes de fazer sua escolha

1. 0 = não me sinto triste
 1 = sinto-me triste
 2 = sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disto
 3 = estou tão triste e infeliz que não posso agüentar

2. 0 = não estou particularmente desencorajado(a) frente ao futuro
 1 = sinto-me desencorajado(a) frente ao futuro
 2 = sinto que não tenho nada por que esperar
 3 = sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não vão melhorar

3. 0 = não me sinto fracassado(a)
 1 = sinto que falhei mais do que um indivíduo médio
 2 = quando olho para trás em minha vida, só vejo uma porção de fracassos
 3 = sinto que sou um fracasso completo como pessoa

4. 0 = não obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer
 1 = não gosto das coisas da maneira como costumava gostar
 2 = não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma
 3 = estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo

5. 0 = não me sinto particularmente culpado(a)
 1 = sinto-me culpado(a) boa parte do tempo
 2 = sinto-me muito culpado(a) a maior parte do tempo
 3 = sinto-me culpado(a) o tempo todo

6. 0 = não sinto que esteja sendo punido(a)
 1 = sinto que posso ser punido(a)
 2 = espero ser punido(a)
 3 = sinto que estou sendo punido(a)

7. 0 = não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a)
 1 = sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a)
 2 = sinto-me aborrecido(a) comigo mesmo(a)
 3 = eu me odeio

8. 0 = não sinto que seja pior que qualquer pessoa
 1 = critico minhas fraquezas ou erros
 2 = responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas
 3 = culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem

9. 0 = não tenho nenhum pensamento a respeito de me matar
 1 = tenho pensamentos a respeito de me matar mas não os levaria adiante
 2 = gostaria de me matar
 3 = eu me mataria se tivesse uma oportunidade

10. 0 = não costumo chorar mais do que o habitual
 1 = choro mais agora do que costumava chorar antes
 2 = atualmente choro o tempo todo
 3 = eu costumava chorar, mas agora não consigo mesmo que queira

11. 0 = não me irrita mais agora do que em qualquer outra época
1 = fico molesto(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava
2 = atualmente sinto-me irritado(a) o tempo todo
3 = absolutamente não me irrita com as coisas que costumam irritar-me
12. 0 = não perdi o interesse nas outras pessoas
1 = interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas
2 = perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas
3 = perdi todo o meu interesse nas outras pessoas
13. 0 = tomo as decisões quase tão bem como em qualquer outra época
1 = adio minhas decisões mais do que costumava
2 = tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes
3 = não consigo mais tomar decisões
14. 0 = não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser
1 = preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos
2 = sinto que há mudanças em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos
3 = considero-me feio(a)
15. 0 = posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes
1 = preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa
2 = tenho que me esforçar muito até fazer qualquer coisa
3 = não consigo fazer trabalho nenhum
16. 0 = durmo tão bem quanto de hábito
1 = não durmo tão bem quanto costumava
2 = acordo 1 ou 2 horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade de voltar a dormir
3 = acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade de voltar a dormir
17. 0 = não fico mais cansado(a) do que de hábito
1 = fico cansado(a) com mais facilidade do que costumava
2 = sinto-me cansado(a) ao fazer qualquer coisa
3 = estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa
18. 0 = o meu apetite não está pior do que de hábito
1 = meu apetite não é tão bom como costumava ser
2 = meu apetite está muito pior agora
3 = não tenho mais nenhum apetite
19. 0 = não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente
1 = perdi mais de 2,5 kg estou deliberadamente
2 = perdi mais de 5,0 kg tentando perder peso,
3 = perdi mais de 7,0 kg comendo menos: () sim () não
20. 0 = não me preocupo mais do que de hábito com minha saúde
1 = preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições, ou perturbações no estômago, ou prisões de ventre
2 = estou preocupado(a) com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais do que isso
3 = estou tão preocupado(a) em ter problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa
21. 0 = não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual
1 = estou menos interessado(a) por sexo do que acostumava
2 = estou bem menos interessado(a) por sexo atualmente
3 = perdi completamente o interesse por sexo

ANEXO J – ESCALA DE ANSIEDADE DE BECK (BAI OU BECK-A)

ESCALA DE ANSIEDADE DE BECK

(BECK-A)

Data: ____ / ____ / ____

Checado por: _____

Abaixo temos uma lista de sintomas comuns à ansiedade. Favor preencher cada item da lista cuidadosamente. Indique agora os sintomas que você apresentou durante A ÚLTIMA SEMANA INCLUINDO HOJE. Marque com um X os espaços correspondentes a cada sintoma.

	0	1	2	4
	<u>Ausente</u>	Suave, não me incomoda muito	Moderado, é desagradável mas consigo suportar	Severo, quase não consigo suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensações de calor				
3. Tremor nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo de acontecimentos ruins				
6. Confuso ou delirante				
7. Coração batendo forte e rápido				
8. Inseguro (a)				
9. Apavorado (a)				
10. Nervoso (a)				
11. Sensação de sufocamento				
12. Tremor nas mãos				
13. Trêmulo (a)				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado (a)				
18. Indigestão ou desconforto abdominal				
19. Desmaios				
20. Rubor facial				
21. Sudorese (não devido ao calor)				

ANEXO K – TRATAMENTO EM CURTO PRAZO COM A CABERGOLINA PODE LEVAR A DIMINUIÇÃO DO VOLUME TUMORAL NOS PACIENTES PORTADORES DE ACNF

Pituitary (2013) 16:189–194
DOI 10.1007/s11102-012-0403-y

Short-term treatment with cabergoline can lead to tumor shrinkage in patients with nonfunctioning pituitary adenomas

Erica C. Garcia · Luciana A. Naves ·
Arthur O. Silva · Lucas F. de Castro ·
Luiz A. Casulari · Monalisa F. Azevedo

Published online: 28 June 2012
© Springer Science+Business Media, LLC 2012

Abstract This study was carried out to evaluate the effectiveness of cabergoline in the treatment of nonfunctioning pituitary adenomas (NFPA), in a short-term follow-up period. Nineteen patients (10 men and 9 women) followed at the University Hospital of Brasilia and harboring nonfunctioning pituitary macroadenomas were enrolled in the study. Eleven patients were previously submitted to transsphenoidal surgery, and in 8 patients no previous treatment had been instituted. Their response to the use of cabergoline (2 mg/week) by 6 months was evaluated. Significant tumor shrinkage (above 25 % from baseline tumor volume) was observed in 6 (31.6 %) of the 19 patients, and no adverse effects were observed during treatment. In 9 patients (47.4 %), a reduction in tumor volume of at least 10 % was noted, whereas tumor growth was observed in four patients (increase above 25 % was only observed in one patient). Cabergoline (2 mg/week) can lead to significant tumor shrinkage in NFPA in a considerable number of patients, and this effect can be observed early (6 months after starting medication). Thus, this therapeutic strategy may be a low cost and safe alternative for treatment of NFPA in patients with remnant or recurrent tumor after transsphenoidal surgery or in those not operated by contraindications or refusal to surgical procedure.

Keywords Non-functioning pituitary adenoma · Cabergoline · Dopamine agonists · Pituitary tumor

Introduction

Nonfunctioning pituitary adenomas (NFPA) are a very heterogeneous group of tumors which constitute the most common form of pituitary macroadenomas (tumor diameter >1 cm) [1–3]. The diagnosis of this disease is usually delayed by lack of clinical symptoms and, when detected, the tumors generally present with compressive symptoms such as headache, visual field defects and hypopituitarism [4–7].

Adenomas with mass effect are recommended to be promptly treated using the first line treatment option, pituitary surgery. In many cases, however, surgical intervention is not curative [8–12]. Radiotherapy is another treatment modality available, but the unwanted effects, especially anterior hypopituitarism, restrict its use [13, 14].

The restrictions in effectiveness of surgery and the risks related to radiation therapy lead to the search for new therapeutic options. The dopamine agonist bromocriptine was subject of research for the treatment of NFPA in few studies in the past years, with variable results [15–19]. Tumor shrinkage was observed in a number of cases, but with the use of high (and usually not tolerated) doses of bromocriptine. More recently, cabergoline has also been tested in patients with these tumors [20]. The few studies described to date point out to a possible benefit of treatment with cabergoline, although the results are difficult to interpret due to the small number of participants involved [18, 21–23]. In one study, cabergoline therapy (3.0 mg/week) was shown to induce tumor shrinkage in 5 out of 9

E. C. Garcia · L. A. Naves · L. F. de Castro ·
L. A. Casulari · M. F. Azevedo (✉)
Serviço de Endocrinologia, Faculdade de Medicina,
Universidade de Brasília, SGAN Quadra 605, Asa Norte,
Prédio Novo de Ambulatórios, Brasília, DF 70840-901, Brazil
e-mail: monalisa@unb.br

A. O. Silva
Section of Radiology, University Hospital of Brasília,
Faculty of Medicine, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

patients [24]. Indeed, it has been demonstrated that the dopamine receptor D2 is expressed in NFPA, providing a basis for the effectiveness of treatment with dopamine agonists in this setting [23–27].

Considering that the role (and the optimal dose) of cabergoline in the treatment of NFPA is still to be established, we decided to investigate the effectiveness of this treatment using the relatively low, presumably safe and lower cost, dose of 2 mg/week. Furthermore, to our knowledge, in all studies that tested cabergoline in NFPA, patients were previously submitted to pituitary surgery. In this study, we included a subgroup of patients who did not undergo surgical procedure before enrollment (due to contraindication or refusal to surgery), in whom medical treatment was the first intervention instituted.

Materials and methods

Patients

Patients were selected from all consecutive patients harboring nonfunctioning pituitary adenomas followed at the University Hospital of Brasilia, from 2008 to 2010. Nineteen patients were enrolled in the study.

Inclusion criteria were: (1) age range: 15–90 years; (2) patients previously submitted to transsphenoidal surgery (at least 2 years before enrollment) who had remnant tumor or recurrence observed on pituitary MRI in the post-operative period (group 1); (3) patients not operated by contraindications (increased cardiovascular risk, uncontrolled comorbidities with increased surgical risk or advanced age) or refusal of surgical procedure (group 2).

Exclusion criteria were: (1) patients submitted to pituitary radiotherapy; (2) patients with remnant or recurrent tumor <1 cm in diameter or that reduced in size during follow-up; (4) patients with compressive symptoms prompting pituitary surgery.

Study design

The study protocol was in accordance with the Helsinki Doctrine and was approved by the local ethics committee. Patients were enrolled after informed consent had been obtained.

Patients were submitted to pituitary MRI, clinical and laboratorial tests 12 months and immediately before starting the use of cabergoline. After confirming the presence of a pituitary tumor with no clinical or laboratorial evidence of pituitary hormone hypersecretion, medical treatment was initiated.

Pituitary axis hormonal function was accessed by measurement of serum levels of GH, IGF-I, TSH, free T4,

cortisol, ACTH and prolactin. Hypopituitarism was diagnosed when basal levels of IGF-I, free T4 or cortisol were below the normal reference ranges. The insulin tolerance test was used to identify hypocortisolism in patients with basal cortisol levels between 5 and 15 µg/dL.

The hormonal tests were performed using chemiluminescent methods (Immulite 2000) for peptides and cortisol, and RIA after protein extraction for IGF-I. Reference ranges for laboratory measurements were: IGF-I: according to sex and age; TSH: 0.35–5.50 µUI/mL; free T4: 0.70–1.80 ng/dL; cortisol: 5–25 µg/dL, prolactin: ♂: 1.58–23.12 ng/mL; ♀: 0.33–27.33 ng/mL.

Cabergoline was administered at a dose of 2 mg/week (Dostinex[®], Pfizer Laboratories, 0.5 mg, 4 tablets per week). Study participants made use of this medication for 6 months and then underwent pituitary MRI and serum hormone measurements. Clinical symptoms were evaluated every 2 months. Visual field analysis was performed at baseline in all patients, during follow-up in patients who complained of visual field impairment, and after 6 months in patients who presented tumor growth.

Tumor volume determination

Tumor volume was calculated using the following formula: [(longitudinal diameter × transversal diameter × antero-posterior diameter) × 1/2], and expressed in cm³, according to Lundin and Peterson [24].

Tumor shrinkage higher than 25 % of baseline volume was considered significant. Any increase in tumor volume during follow-up was considered relevant.

Results

All nineteen participants had macroadenoma at the beginning of the study. Nine were women and 10 were men. Tumor volume ranged from 0.6 to 16.6 cm³ (median 4.75). Age ranged from 20 to 90 (median 55). Table 1 shows patients' characteristics at baseline.

Eleven patients were previously subjected to pituitary surgery by a transsphenoidal approach for removal of the tumor (group 1). In all patients, pituitary MRI performed 6–12 months before enrollment showed a pituitary tumor which was smaller or had the same size—determined by tumor volume—as at the moment cabergoline was initiated. Five patients (45.4 %) in group 1 and 6 patients (75 %) in group 2 had tumor progression before starting cabergoline treatment. Mean tumor volume for all patients one year before enrollment was 6.1 cm³ and at baseline was 8.4 cm³.

In group 1, 5 patients had visual field defects at baseline (in one patient tumor remnant was compressing the optic

Table 1 Characteristics of the 19 patients enrolled in the study

Patient	Gender	Age	Previous surgery?	Tumor status during follow-up one year before enrollment	Tumor diameter (cm)	Tumor volume (cm ³)	Tumor compression of the optic chiasm/ Visual field defects
1	M	75	No	Progression	1.6 × 1.3 × 1.0	1.04	No/no
2	M	90	No	Progression	4.0 × 3.0 × 2.9	17.4	Yes/yes
3	M	73	No	Progression	4.1 × 2.9 × 2.8	16.646	Yes/yes
4	F	67	No	Progression	3.5 × 2.6 × 2.7	12.285	Yes/yes
5	M	80	No	Stable	3.3 × 2.2 × 2.1	15.246	Yes/yes
6	F	83	No	Progression	3.1 × 2.8 × 2.0	8.68	Yes/yes
7	M	59	No	Progression	2.0 × 2.0 × 1.2	4.8	No/no
8	M	46	No	Stable	3.0 × 3.0 × 2.5	11.25	No/no
9	M	34	Yes (TSS)	Progression	2.6 × 2.3 × 2.2	6.578	No/no
10	M	45	Yes (TSS)	Stable	1.0 × 1.2 × 1.0	0.6	No/no
11	M	25	Yes (TSS)	Progression	3.0 × 2.9 × 2.1	9.135	No/no
12	M	53	Yes (TSS)	Progression	2.4 × 2.2 × 1.8	9.504	No/yes
13	F	56	Yes (TSS)	Progression	1.5 × 1.1 × 1.1	0.9075	No/yes
14	F	48	Yes (TSS)	Progression	2.6 × 1.9 × 1.8	4.446	No/no
15	F	54	Yes (TSS)	Stable	1.9 × 1.3 × 1.3	3.211	No/yes
16	F	55	Yes (TSS)	Stable	1.6 × 1.5 × 1.1	1.32	No/no
17	F	20	Yes (TSS)	Stable	2.8 × 2.7 × 1.9	7.182	Yes/yes
18	F	24	Yes (TSS)	Stable	1.7 × 0.8 × 1.0	0.68	No/yes
19	F	55	Yes (TSS)	Stable	1.0 × 1.2 × 1.0	0.6	No/no

TSS transsphenoidal surgery

chiasm). From the eight patients who did not undergo surgery due to refusal or contraindication (group 2), 5 presented with tumor compression of the optic chiasm and visual field defects.

Tumor shrinkage above 25 % of initial volume was observed in six patients (31.5 %) after 6 months of therapy with 2 mg/week cabergoline. These individuals were considered responsive to treatment. Four of them were male and two were female, as shown in Table 2. Three of the responsive patients were from group 1 (patients previously submitted to transsphenoidal surgery) and the other three were from group 2 (patients not operated on). Figure 1 shows MRIs from patient number 8, who presented significant tumor shrinkage after treatment with cabergoline.

Single or multiple pituitary insufficiency was observed in 12 (63 %) patients (2 had somatotrophic deficiency, 4 patients had hypoadrenalism, 5 had hypogonadism and 6 had hypothyroidism) in the beginning of the study, and basal hormone levels were stable during the use of cabergoline, with the exception of prolactin. Hyperprolactinemia was present in 4 patients at baseline and, at the end of the study, serum prolactin levels were suppressed in all patients. Tumor volume reduction of at least 10 % was observed in 9 patients (47 %) after 6 months, irrespective of initial prolactin levels.

Among the 19 patients treated with cabergoline, four patients showed increase in tumor volume. In one patient

(number 16), original volume was 1.32 cm³ and reached 3.06 cm³ after 6 months follow-up (mean increase of 131.8 %). Although no compressive symptoms were present, this patient was referred for surgery because of the significant tumor growth. In the other three patients (numbers 1, 9 and 18), mean increase in tumor volume was of 12.5, 17 and 12.5 %, respectively, and no compression of the optic chiasm or impairment of visual fields were observed.

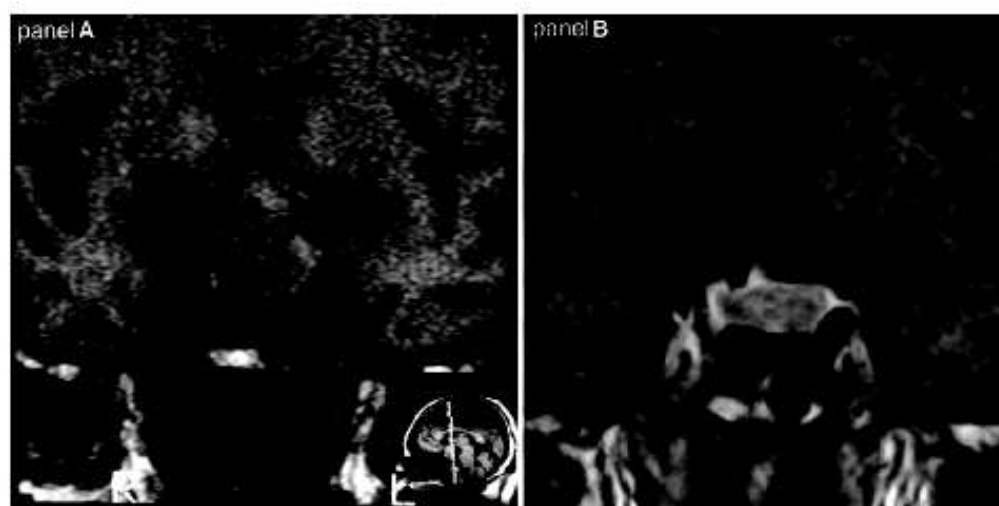
No new visual field defects were detected during therapy with cabergoline and no deterioration of existing visual defects was recorded. Medical therapy was well tolerated and no side effects related to treatment were observed during follow-up.

Discussion

Therapeutic approach in NFPA is still challenging, as surgical intervention is not curative in a number of cases, particularly in macroadenomas, while the unwanted effects of radiotherapy considerably limit its use. In the past years, few studies tested the efficacy of dopamine agonists, particularly bromocriptine in this setting, but results were highly variable [15–20, 28–35]. The efficacy of the more potent and safer dopamine agonist, cabergoline, was only investigated in few studies that included small numbers of

Table 2 Effect of cabergoline treatment (2 mg/week–6 months) in patients with NFPA

Patient	Tumor volume before cabergoline (cm ³)	Tumor volume after cabergoline (cm ³)	Mean increase in tumor volume (%)	Mean reduction in tumor volume (%)	Tumor shrinkage significant?
1	1.04	1.17	12.50	–	No
2	17.4	17.4	–	–	No
3	16.646	12.375	–	25.65	Yes
4	12.285	12.285	–	–	No
5	7.623	4.368	–	42.70	Yes
6	8.68	7.371	–	15.08	No
7	2.4	2.0	–	16.66	No
8	11.25	5.525	–	50.89	Yes
9	6.578	7.7	17.05	–	No
10	0.6	0.6	–	–	No
11	9.135	5.104	–	44.12	Yes
12	4.752	4.752	–	–	No
13	0.9075	0.675	–	25.62	Yes
14	4.446	2.9325	–	34.04	Yes
15	3.211	3.211	–	–	No
16	1.32	3.06	131.82	–	No
17	7.182	7.182	–	–	No
18	0.68	0.765	12.50	–	No
19	0.6	0.5	–	16.66	No
All	–	–	–	–	6 patients (31.57 %)

**Fig. 1** Coronal post contrast T1-weighted MRI scan of the pituitary from patient number 8, obtained at baseline (a) and 6 months after treatment with cabergoline 2 mg/week (b). Significant tumor

shrinkage was observed. Initial tumor size: 3.0 × 3.0 × 2.5 cm (11.25 cm³) and after treatment: 2.6 × 2.5 × 1.7 cm (5.525 cm³)

patients [21, 22, 24]. Somatostatin analogs and the combination of those with dopamine agonists have been sparsely evaluated in this setting as well, and the efficacy of these approaches is still to be established [36–38].

In this study, we investigated the effectiveness of cabergoline in the dose of 2 mg weekly, for the treatment of NFPA. Significant tumor shrinkage was observed in 31.5 % of the 19 patients treated, after only 6 months of

follow-up. Overall, the effectiveness we found was higher than the cumulative evidence from the literature: 27.8 % of tumor shrinkage with the use of dopaminergic agonists, e.g. bromocriptine, quinagolide or cabergoline [20]. A study published in 2004 demonstrated that 1 year of cabergoline treatment at the dose of 3 mg/week induced more than 25 % tumor shrinkage in 56 % of patients with NFPA [24]. There is also evidence showing that postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumor remnant growth in a significant number of patients [18].

Nevertheless, a relevant peculiarity of our study is the dose of cabergoline administered. Because the costs of this treatment can be a stringent restriction factor in the approach of the patient with NFPA, and since the minimal effective dose of cabergoline in this setting has not been established yet, in our study we tested the effectiveness of 2 mg per week of this drug. Although higher than the normally practiced doses for treatment of prolactinomas (what is reasonable according to the D2 receptor expression profile [23, 25–27]), the dose we used is lower than the 3 mg per week dose used in the previous study that showed high efficacy of cabergoline in this setting [24]. Our results show that this approach, which represents 33–43 % reduction in the costs of treatment, is effective in preventing tumor growth, at least in a short-term period.

Besides, the potential risk of cardiac valvular regurgitation associated with the use of high doses of cabergoline cannot be neglected [39, 40]. Although most of the studies that addressed the risk of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas receiving standard doses of cabergoline showed no evidence of clinically significant valvular disease, regular echocardiographic screening is recommended in patients with pituitary tumors who initiate treatment with cabergoline in doses above 2 mg/week [41], what further augments costs and restrictions of cabergoline treatment.

Moreover, in our series, eight patients had medical therapy as the first intervention instituted and, after 6 months of treatment, none of them experienced significant tumor growth. Instead, in three patients, tumor shrinkage was above 25 % of the initial volume while other 4 had their tumor size stable or slightly reduced. Only one patient in this subgroup showed a slight (12 %) increase in tumor volume during treatment. These results suggest that cabergoline in a lower cost and safer dose may be useful as first line therapy in patients with NFPA who are not candidates for surgical procedure.

Because all patients enrolled in this study were treated with cabergoline, and no control group was established, it cannot be ruled-out that the natural course of these patients could be tumor stabilization or even tumor shrinkage within 6 months, independently of the medical therapy

instituted. But it is important to mention that, at the moment of enrollment, all patients had pituitary tumors which were previously increasing in size or had their volume stable, as defined by prior MRI, performed 6–12 months before starting treatment.

Another limitation of the study is undoubtedly, the short period of follow-up. By re-evaluating our patients after 6 months, we were able to select the responsive individuals that could benefit from treatment, sparing the non-responsive ones from a relatively high-cost and possibly ineffective treatment. On the other hand, from our results, it is not possible to affirm that the positive effect of cabergoline can be sustained over time.

In conclusion, cabergoline in the dose of 2 mg per week can be an effective and low cost alternative for the treatment of patients with nonfunctioning pituitary adenomas with remnant tumors after surgery or those who present contraindications for surgery. Placebo-controlled long-term studies would be of interest to validate the use of this drug in NFPA.

Acknowledgments We thank Sabin Laboratory of Clinical Analysis for providing technical assistance in hormonal tests.

Conflict of interest The authors declare that no conflict of interest exists.

References

- Jaffe CA (2006) Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary* 9:317–321
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A (2006) High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4769–4775
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA (2010) Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:377–382
- Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S (2000) Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab* 85:168–174
- Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ, Roelfsema F, Schutte PJ, Smit JW, Romijn JA, Pereira AM (2007) The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 156:217–224
- Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, Takeshita A, Morita K, Takano K, Sano T (2007) A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 61, 580–584 (Discussion 584–585)
- Cury ML, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro M (2009) Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 53:31–39
- Bradley KM, Adams CB, Potter CP, Wheeler DW, Anslow PJ, Burke CW (1994) An audit of selected patients with non-functioning pituitary adenoma treated by transphenoidal surgery without irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:655–659

9. Greenman Y, Melmed S (1996) Diagnosis and management of nonfunctioning pituitary tumors. *Annu Rev Med* 47:95–106
10. Turner HE, Stratton IM, Byrne JV, Adams CB, Wass JA (1999) Audit of selected patients with nonfunctioning pituitary adenomas treated without irradiation—a follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51:281–284
11. Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I, Reider G II, Segev Y, Stern N (2003) Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:763–769
12. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Ribotto P, Terreni MR, Marzoli SB, Pieralli S, Giovanelli M (2008) Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg* 108:525–532
13. Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, Savino PJ, Gennarelli TA (1986) Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am J Med* 81:457–462
14. Gittos NJ, Bates AS, Tse W, Bullivant B, Sheppard MC, Clayton RN, Stewart PM (1998) Radiotherapy for non-functioning pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48:331–337
15. Bevan JS, Adams CB, Burke CW, Morton KE, Molyneux AJ, Moore RA, Baird MM (1987) Factors in the outcome of transphenoidal surgery for prolactinoma and non-functioning pituitary tumour, including pre-operative bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 26:541–556
16. van Schaardenburg D, Roelfsema F, van Seters AP, Vielvoye GJ (1989) Bromocriptine therapy for non-functioning pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 30:475–484
17. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF (1992) Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 13:220–240
18. Greenman Y, Torjman K, Osher E, Veshchev I, Shenkerman G, Reider G II, Segev Y, Ouaknine G, Stern N (2005) Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:39–44
19. Agrawal A, Cincu R, Goel A (2007) Current concepts and controversies in the management of non-functioning giant pituitary macroadenomas. *Clin Neurol Neurosurg* 109:645–650
20. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S (2008) Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer* 15:905–915
21. Giusti M, Bocca L, Florio T, Foppiani L, Corsaro A, Ariati L, Spaziante R, Schettini G, Giordano G (2000) Cabergoline modulation of alpha-subunits and FSH secretion in a gonadotroph adenoma. *J Endocrinol Invest* 23:463–466
22. Lohmann T, Trantsakis C, Biesold M, Prothmann S, Quenzel S, Schober R, Paschke R (2001) Minor tumour shrinkage in non-functioning pituitary adenomas by long-term treatment with the dopamine agonist cabergoline. *Pituitary* 4:173–178
23. de Herder WW, Reijs AE, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP, Tanghe HL, van der Lely AJ, Kwekkeboom DJ (2006) Dopamine agonist therapy of clinically non-functioning pituitary macroadenomas. Is there a role for 123I-epidepride dopamine D2 receptor imaging? *Eur J Endocrinol* 155:717–723
24. Pivonello R, Matrone C, Filippella M, Cavallo LM, Di Somma C, Cappabianca P, Colao A, Annunziato L, Lombardi G (2004) Dopamine receptor expression and function in clinically non-functioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1674–1683
25. Renner U, Arzberger T, Pagotto U, Leimgruber S, Uhl E, Müller A, Lange M, Weindl A, Stalla GK (1998) Heterogeneous dopamine D2 receptor subtype messenger ribonucleic acid expression in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1368–1375
26. de Herder WW, Reijs AE, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP, van der Lely AJ, Kwekkeboom DJ (2007) Diagnostic imaging of dopamine receptors in pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 156(Suppl 1):S53–S56
27. Colao A, Ferone D, Lastoria S, Cerbone G, Di Sarno A, Di Somma C, Lucci R, Lombardi G (2000) Hormone levels and tumour size response to quinagolide and cabergoline in patients with prolactin-secreting and clinically non-functioning pituitary adenomas: predictive value of pituitary scintigraphy with 123I-methoxybenzamide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:437–445
28. Johnston DG, Hall K, McGregor A, Ross WM, Kendall-Taylor P, Hall R (1981) Bromocriptine therapy for “nonfunctioning” pituitary tumors. *Am J Med* 71:1059–1061
29. Wollesen F, Andersen T, Karle A (1982) Size reduction of extra-sellar pituitary tumors during bromocriptine treatment. *Ann Intern Med* 96:281–286
30. Wass JA, Williams J, Charlesworth M, Kingsley DP, Halliday AM, Doniach I, Rees LH, McDonald WI, Besser GM (1982) Bromocriptine in management of large pituitary tumours. *Br Med J (Clin Res Ed)* 284:1908–1911
31. Barrow DL, Tindall GT, Kovacs K, Thoner MO, Horvath E, Hoffman JC Jr (1984) Clinical and pathological effects of bromocriptine on prolactin-secreting and other pituitary tumors. *J Neurosurg* 60:1–7
32. Pullan PT, Carroll WM, Chakera TM, Khangure MS, Vaughan RJ (1985) Management of extra-sellar pituitary tumours with bromocriptine: comparison of prolactin secreting and non-functioning tumours using half-field visual evoked potentials and computerised tomography. *Aust N Z J Med* 15:203–208
33. Verde G, Oppizzi G, Chiodini PG, Dallabonzana D, Luccarelli G, Luzzi A (1985) Effect of chronic bromocriptine administration on tumor size in patients with “nonsecreting” pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 8:113–115
34. Zarate A, Moran C, Kleriga E, Loyo M, Gonzalez-Angulo A, Aquilar-Parada E (1985) Bromocriptine therapy as pre-operative adjunct of non-functional pituitary macroadenomas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 108:445–450
35. Vance ML, Ridgway EC, Thoner MO (1985) Follicle-stimulating hormone- and alpha-subunit-secreting pituitary tumor treated with bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 61:580–584
36. Colao A, Filippella M, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G (2007) Combined therapy of somatostatin analogues and dopamine agonists in the treatment of pituitary tumours. *Eur J Endocrinol* 156(Suppl 1):S57–S63
37. Andersen M, Bjerre P, Schroder HD, Edal A, Høiland-Carlson PF, Pedersen PH, Hagen C (2001) In vivo secretory potential and the effect of combination therapy with octreotide and cabergoline in patients with clinically non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54:23–30
38. Padova H, Rubinfeld H, Hadani M, Cohen ZR, Nass D, Taylor JE, Culler MD, Shimon I (2008) Effects of selective somatostatin analogs and cotistatin on cell viability in cultured human non-functioning pituitary adenomas. *Mol Cell Endocrinol* 286:214–218
39. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E (2007) Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 356:29–38
40. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G (2007) Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson’s disease. *N Engl J Med* 356:39–46
41. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA (2011) Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:273–288