



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



MONOGRAFIA

Doença de Cushing: O valor de cortisol sérico é capaz de predizer a cura em pacientes submetidos a tratamento por cirurgia transesfenoidal?

Caio do Espírito Santo Ribeiro

Salvador - Bahia

2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



MONOGRAFIA

Doença de Cushing: O valor de cortisol sérico é capaz de prever a cura em pacientes submetidos a tratamento por cirurgia transesfenoidal?

Caio do Espírito Santo Ribeiro

Professor-orientador: Luciana Mattos Barros Oliveira

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, e como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador - Bahia

2012

Monografia: Doença de Cushing: O valor de cortisol sérico é capaz de prever a cura em pacientes submetidos a tratamento por cirurgia transesfenoidal?

Caio do Espírito Santo Ribeiro

Professor-orientador: Luciana Mattos Barros Oliveira

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Luciana Mattos Barros Oliveira (Presidente), Dep. Biorregulação – ICS, Professor da FMB-UFBA.
- Suzana Braga, Dep. Biorregulação – ICS, Professor da FMB-UFBA.
- Alcina Vinhaes (DEPMD, FMB).

Salvador - Bahia

2012

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, irmãos e familiares (avós, tios, primos) pelo apoio de sempre, por serem o sentido do meu empenho. Infelizmente a necessidade de síntese impede citar nome a nome.

Agradeço especialmente a meus tios, Maria Eugênia do Espírito Santo (**Tia Zyzy**) e Francisco Anilton Pereira da Silva (**Tio Chico**), por estarem ao meu lado a toda hora. A vocês dois, de quem sinto saudade a cada instante, dedico esse trabalho.

Agradeço aos amigos pela presença e incentivo. Aos que vejo diariamente e aos que, mesmo de longe, são também presentes.

Obrigado aos amigos Marcos Bagano, Glaciete Bagano e família pela confiança e amizade.

Agradeço a minha orientadora, Luciana Oliveira, pela atenção e paciência.

Obrigado!

Sumário

Resumo.....	02
Introdução.....	03
Objetivos.....	09
Metodologia.....	10
Resultados.....	11
Discussão.....	12
Conclusão.....	20
Referências.....	21
Anexos	24

Resumo

Introdução: A síndrome de Cushing (SC) é caracterizada pelo excesso de cortisol plasmático. A doença de Cushing (DC) está contida nesta síndrome, resultando de um adenoma hipofisário hiper - secretor de cortisol. Vários tratamentos têm sido propostos, sendo a cirurgia por via transesfenoidal considerada o padrão ouro. No entanto, apesar de seus bons resultados, ocorrem recidivas. Para detectá-las precocemente, tem sido proposto o estudo do cortisol sérico pós-operatório como adjuvante. **Objetivos:** Avaliar a validade do uso do cortisol sérico como preditor de cura/remissão após a cirurgia transesfenoidal. **Metodologia:** Revisão não sistemática da literatura utilizando artigos considerados de relevância para o tema. A busca foi realizada na base de dados do Pubmed e Scielo. Foram encontrados 217 artigos, dos quais 192 foram excluídos por não se encaixarem nos critérios de inclusão. 12 artigos foram selecionados e analisados devido à repetida citação por outros artigos. **Conclusão:** O cortisol sérico mostrou-se útil como preditor após cirurgia transesfenoidal, especialmente na detecção de falha ou recidiva em longo prazo. Alguns autores referem que nas primeiras 24 horas após a cirurgia já é possível ter uma idéia a respeito de tal resposta. Novos estudos devem ser realizados no sentido de tornar os resultados comparáveis, especialmente com o objetivo de padronizar testes laboratoriais e pontos de corte. Acompanhamento em longo prazo é necessário para detecção dos casos de recidiva, inicialmente considerados como remissão.

Palavras chave: cirurgia transefenoidal. Doença de Cushing. Cortisol sérico.

Introdução

A Síndrome de Cushing (SC) engloba diversas doenças e é caracterizada pela presença de achados clínicos associados com a elevação dos níveis de cortisol no sangue. A Doença de Cushing (DC) está contida nesta síndrome, e tem como cerne fisiopatológico uma desordem no eixo hipotálamo – hipófise – adrenal que leva a um excesso do cortisol plasmático, sendo caracterizada pelo hiper-produção de ACTH plasmático(1)

O hipotálamo inicia a atividade do eixo hipotálamo – hipófise – adrenal. Os núcleos paraventriculares, estimulados por conexões neurais que chegam do sistema límbico e tronco cerebral superior, liberam o fator liberador de corticotropina (CRH). O estímulo para essa liberação se dá por diversos fatores, especialmente o estresse físico ou mental, assim como o jejum e a hipoglicemia. Lançado no sistema porta hipotálamo – hipofisário, o CRH provoca a liberação do hormônio adenocorticotrópico (ACTH), também chamado de corticotropina ou adrenocorticotropina (2). O principal efeito do ACTH é estimular as células adrenocorticais a produzir e liberar cortisol. O estímulo prolongado do córtex da adrenal não apenas aumenta a atividade secretória, mas também provoca hipertrofia e proliferação das células adrenocorticais, especialmente nas zonas fasciculada e reticular, onde o cortisol e os androgênios são secretados(2). O cortisol apresenta efeitos diretos de “feedback negativo” sobre o eixo, provocando assim a inibição do CRH e do ACTH a nível hipofisário e hipotalâmico. Essa regulação ocorre de acordo com um ciclo circadiano, estando as taxas de CRH, ACTH e cortisol altas pela manhã e baixas no final da noite (2).

O cortisol, hormônio chave na SC, é um contrarregulador da insulina. Derivado da molécula de colesterol, ele possui fundamental importância para o organismo devido à participação no controle do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Ele estimula a gliconeogênese, reduz a utilização celular de glicose e eleva a concentração sanguínea de glicose. Reduz as proteínas celulares, aumenta as concentrações plasmáticas e hepáticas de proteínas, eleva os aminoácidos sanguíneos, reduz o transporte de aminoácidos para dentro das células extra – hepáticas e aumenta o transporte para dentro dessas células. Mobiliza ácidos graxos, podendo levar a um excesso de depósito de tecido adiposo com distribuição típica, localizado no abdome, face e região supra-clavicular (2). Além disso, o cortisol tem efeito anti-inflamatório. Trauma de qualquer tipo, infecção, cirurgia, entre outras causas, são fatores capazes de desencadear a liberação de ACTH e assim de cortisol. Sua função anti-

inflamatória se dá estabilizando lisossomos, o que impede ou dificulta o desenvolvimento dos fatores fisiopatológicos relacionados à inflamação. Estimula a resolução da inflamação bloqueando os fatores que a promovem. Bloqueia a resposta inflamatória e as reações alérgicas. Reduz o número de linfócitos e eosinófilos no sangue; em altas doses, diminui a produção de células T e anticorpos pelos tecidos linfoides, reduzindo assim a imunidade a invasores externos (2).

Clinicamente, a SC caracteriza-se por obesidade progressiva, normalmente se apresentando com face em lua cheia, pescoço de búfalo, tronco e abdome globoso; manifestações dermatológicas como adelgaçamento da pele, estrias violáceas, infecções fúngicas; irregularidades menstruais, hiperandrogenismo com hirsutismo, acne, virilização; fraqueza da musculatura proximal, perda óssea; intolerância a glicose, hipertensão, eventos tromboembólicos; alterações neurológicas, cognitivas e psiquiátricas; alterações na função imune com consequente aumento da chance de infecções. Achados oftálmicos como catarata e glaucoma (3), também podem estar presentes no contexto da síndrome. Em crianças, os achados clínicos que mais chamam a atenção são atraso no crescimento, ganho de peso, hipertensão e atraso ou parada no desenvolvimento puberal (4).

Fisiopatologicamente, o hipercortisolismo na DC decorre da excessiva produção de ACTH por um adenoma hipofisário hiperfuncionante. Os adenomas hipofisários podem se apresentar clinicamente com sintomas relacionados ao hormônio produzido em excesso e/ou por efeito local de massa. Dessa forma, a DC se apresenta como uma SC, que pode se associar a sintomas provocados pela compressão de estruturas como quiasma óptico, nervos cranianos III (óculo – motor), IV (abducente) e VI (troclear), além dos ramos oftálmico e maxilar do V (trigêmeo). Os adenomas corticotróficos geralmente se apresentam como microadenomas (<10mm) sem sinais e sintomas relacionados a efeitos de massa (5).

A suspeita de SC se baseia em certos sinais e sintomas (6). Por não serem patognomônicos, os sinais clínicos devem ser corroborados por testes laboratoriais. Face em lua cheia, obesidade central, hirsutismo, hipertensão, resistência periférica a insulina, entre outros, são alguns sinais e sintomas que nos fazem suspeitar da presença da síndrome. Feita a suspeita, a primeira etapa é determinar se o paciente apresenta realmente um excesso de cortisol. A seguir, é preciso distinguir entre causas hipofisárias de excesso de ACTH, as causas adrenais de excesso de cortisol, as fontes ectópicas de ACTH ou de CRH (7). Em

crianças, os sinais e sintomas característicos são a presença de obesidade, alterações do crescimento, além de problemas mentais e comportamentais (4).

O teste da dexametasona em baixas doses, realizado à noite, constitui o teste de triagem mais amplamente utilizado (7). Esse teste se baseia no fato de que o uso de uma dose de corticosteroide em um indivíduo normal inibe o eixo hipotálamo – hipófise – adrenal, evitando que seja alcançado o pico do ciclo circadiano, que normalmente ocorre nas primeiras horas da manhã. Em um paciente com SC, essa inibição não ocorre de forma eficiente, então os valores de todos os testes se encontrarão elevados.

Outro teste que pode ser utilizado é o do cortisol livre na urina em 24 horas. Este teste fornece uma prova de triagem alternativa ou adicional para o hipercortisolismo. Sua idéia é administrar glicocorticoide e avaliar o cortisol urinário, obtido em amostra de 24 horas. Ao fim do uso da medicação, os indivíduos normais apresentam supressão do cortisol livre urinário para menos de 20µg/dL, enquanto esses níveis se mantem elevados nos indivíduos doentes (7).

Confirmado o hipercortisolismo, o próximo passo é identificar a fonte perpetuadora da produção de cortisol. O teste de dexametasona com altas doses constitui uma das maneiras de distinguir as causas de SC ACTH dependente/independente, bem como discriminar entre as causas hipofisária/ectópica na forma ACTH – dependente (7). Por serem autônomas, as fontes de cortisol não são inibidas pelas altas concentrações de glicocorticoides. O mesmo ocorre com as formas ectópicas ACTH – dependentes. No entanto, o adenoma hipofisário possui uma espécie de ponto de corte elevado de resposta ao glicocorticoide; dessa forma, mesmo em um estado hiperfuncionante, se obtém resposta ao administrar tais doses.

Os estudos de imagem devem ser realizados quando há uma grande probabilidade do agente etiológico ser um adenoma hipofisário. Alguns deles, como a ressonância magnética, são bastante sensíveis e específicos. Eles mostram, em grande parte dos casos a característica local do tumor, além de suas dimensões. Tais dados serão de grande valia para o neurocirurgião que realizará a ressecção do tumor. Estudos mostram que encontrar uma imagem positiva durante o exame de ressonância magnética é um importante preditor de melhora clínica pós-cirúrgica a curto e longo prazo (8). Outra indicação de estudos de imagem é quando se deseja excluir, por exemplo, outras causas de hipercortisolismo como um adenoma de adrenal ou uma produção ectópica, quando a busca então será por tumores possivelmente malignos.

Outra forma de confirmar a Doença de Cushing é através do cateterismo do seio petroso inferior ou do seio cavernoso, realizado de forma retrógrada através do sistema venoso periférico. Essa é uma forma de diferenciar as fontes hipofisária e ectópica de ACTH, quando a origem do ACTH não é óbvia com base nas circunstâncias clínicas, na avaliação bioquímica e nos estudos de imagem(7). Dosagens hormonais no sangue coletado diretamente nos seios petroso inferior ou cavernoso permitirão a identificação de alterações na liberação de ACTH nos casos de DC. Esse exame tem outra grande serventia, que é facilitar o procedimento cirúrgico. Caso haja a um lado predominante na produção de ACTH, o seio cavernoso correspondente terá uma maior concentração deste hormônio. Isso direcionará o acesso cirúrgico na busca de um micro ou macroadenoma ou até na decisão a respeito do lado a realizar uma hemihipofisectomia, caso não seja visualizado o adenoma. Estudos mostram que esse é um fator que contribui bastante para a remissão da doença, especialmente em pacientes em que os exames de imagem forem inconclusivos.

São diversas as possibilidades de tratamento na DC. A cirurgia transesfenoidal para excisão do adenoma hipofisário é o método consagrado. Ela é considerada o tratamento padrão ouro para a doença, com índices de cura tipicamente próximos de 80%, apesar de esses índices serem variáveis (9). Essa cirurgia consiste em acessar o adenoma, mais frequentemente, por via endonasal ou sublabial, utilizando um endoscópio. Após expor a região selar e realizar uma incisão na dura-mater, toda a glândula pituitária é cuidadosamente examinada e todo o tecido anormal é excisado(4). Tenta-se seguir uma ordem lógica de ressecção cirúrgica. Inicia-se tentando excisar apenas o adenoma, buscando manter o máximo de tecido hipofisário normal. Caso não seja possível, tenta-se realizar a hemi-hipofisectomia, excisando a região ipsilateral ao tumor. Por fim, especialmente quando não se encontra o tumor antes e durante a cirurgia, realiza-se uma hipofisectomia total.

Apesar de seus bons resultados, a cirurgia transesfenoidal traz consigo riscos diversos. As principais complicações que podem acompanhar o procedimento são *diabetes insipidus*, rinorréia por drenagem de líquido, epistaxe pós-operatória, complicações vasculares (oclusão e sangramento), hipopituitarismo, órbito (10, 11).

Continua sendo necessária uniformidade na definição de remissão pós-cirúrgica da DC. Dos fatores que têm sido considerados indicadores de remissão após a cirurgia, o nível de cortisol no pós-operatório precoce é o que mais tem sido estudado (8). Diversos estudos buscam encontrar padrões baseados nessa variável, além de mostrarem que essa variável pode

ser um indicador precoce de remissão clínica em longo prazo. Outras variáveis utilizadas para avaliar a melhora clínica são, por exemplo, sinais e sintomas de insuficiência adrenal aguda como dor de cabeça, náuseas, mal estar generalizado e mudanças nos sinais vitais, exigindo reposição terapêutica com glicocorticoides (10).

Embora muitos pacientes consigam completa remissão, alguns talvez apresentem hipersecreção persistente ou recorrente de ACTH e hipercortisolismo, resultando em aumento da morbidade e morte relacionado a malignidade da endocrinopatia (12). Diversos fatores podem estar relacionados com essa falha, por exemplo, a invasão local pelo tumor não registrada em exame de imagem ou reconhecida durante a cirurgia, assim como a não retirada de todo o tecido tumoral.

A repetição da cirurgia pode ser uma alternativa quando ocorre falha após a primeira intervenção, devendo ser realizada precocemente. Estudos divergem quanto a margem de tempo para uma nova intervenção, variando de 6 – 12 semanas em alguns estudos(8,12).Fatores complicadores como aderências podem dificultar esta nova intervenção caso seja feita tardiamente. Sabe-se, no entanto, que uma nova cirurgia tem um índice de cura menor, além de trazer maiores chances de complicação.

Outra opção é o uso da radioterapia. Ela tem sido utilizada como terapia adjuvante, especialmente para tumores residuais ou recidivos após a ressecção cirúrgica (12). Essa terapêutica pode ser primeira escolha para casos em que o paciente não suporte o procedimento cirúrgico ou naqueles em que o tumor seja inoperável. Hipopituitarismo, alterações visuais e neoplasias induzidas pela radiação são possíveis complicações desse método de tratamento. A radioterapia fracionada é uma técnica que tem sido usada há bastante tempo. No entanto, técnicas mais modernas, como a radioterapia esterotáxica, têm sido utilizadas como prováveis substitutas da radioterapia convencional. A radioterapia esterotáxica com prótons e a radiocirurgia *gama knife* são outras modalidades de radioterapia (13).

Além dessas, outras possibilidades são reservadas a casos extremos. A adrenalectomia bilateral é usualmente realizada após diversas intervenções transesfenoidais e radioterápicas mal sucedidas. Esse procedimento além de exigir reposição crônica de corticosteróides e mineralocorticóides traz ainda o risco de desenvolvimento de Síndrome de Nelson, que decorre da hiperplasia do tecido adenomatoso secundária a ausência crônica do “feedback negativo” fisiologicamente realizado pelo cortisol.

Tratamento medicamentoso também pode ser utilizado, especialmente em casos paliativos no pré-operatório, auxiliando no controle dos sintomas. Embora não seja normalmente considerado como primeira escolha no tratamento da doença, essa linha de tratamento tem se mostrado adequada como medida pré-operatória, como adjunto no tratamento radioterápico ou mesmo como medida isolada de tratamento (9). São duas as classes de drogas: agentes adrenolíticos e agentes neuromoduladores, sendo o primeiro grupo mais bem sucedido que o segundo (11).

Há grande relevância em buscar fatores preditores de cura ao tratar determinado paciente, portador de uma patologia específica. Para a DC não deve ser diferente. Por ser uma doença que causa considerável morbidade e mortalidade, utilizar-se de parâmetros que elucidem as recidivas, permitindo a busca precoce de possibilidades de tratamento, aumentando as chances de cura, é mais do que necessário. Além disso, sabendo das consequências do hipercortisolismo, reduzir ao máximo essa exposição exagerada traz ao paciente um maior conforto e menos chances de desenvolver complicações relacionadas à doença. Por fim, buscar fatores que possam elucidar a evolução da doença, dá ao cirurgião e ao paciente a possibilidade de traçar planos mais claros e realistas.

Objetivos

Objetivo geral: Esse trabalho visa discutir os parâmetros laboratoriais e de imagem que possam trazer maior segurança antes, durante e depois da realização da adenomectomia por via transesfenoidal na DC.

Objetivo específico: Revisão bibliográfica sobre a capacidade de o cortisol prever a remissão clínica, no pós operatório imediato e a longo prazo, em pacientes com DC submetidos a adenectomia por via transesfenoidal.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa Bibliográfica através do banco de dados do Pubmed e Scielo, usando como palavras - chave “Cushing Disease”, "Transsphenoidal surgery", "long-term results, outcomes”, ou termos sugeridos pelo sistema mesh sinônimos desses. Essas palavras foram cruzadas nas suas possíveis combinações. O desfecho buscou a relação entre o nível de cortisol sérico com a remissão ou falha/recorrência. Os textos selecionados deveriam apresentar acesso livres através do portal de periódicos da Capes, na forma de artigos completos de revisão, estudos clínicos, metanálises, revisões de prontuários, relatos de caso, monografias ou dissertações. Deveriam ser escritos no idioma inglês, português ou espanhol, sendo necessariamente publicados a partir do ano 2000 e relacionados ao tema estudado. Também foram utilizados livros - texto de referência na área médica, enfatizando as áreas de Medicina interna, Endocrinologia e Neurocirurgia.

Foram excluídos os artigos que publicados em idiomas que não fossem português, inglês ou espanhol; que utilizassem animais como objetos de estudo, que não adotassem a metodologia buscada.

O parâmetro a ser avaliado neste trabalho é a capacidade do cortisol plasmático em prever a remissão clínica no pós operatório imediato e a longo prazo em pacientes com DC submetidos a cirurgia por via transesfenoidal.

Resultados

Após cruzar os termos previamente citados, foram encontrados 217 artigos, de acordo com as diversas combinações possíveis. Desses foram excluídos 192, por não se encaixarem no período pré-determinado, por não serem escritos nos idiomas delimitados ou por não serem acessíveis, tanto de forma livre como pelo portal de periódicos da Capes.

Foram também utilizados artigos retirados da bibliografia previamente selecionada, em um total de 12. Eles foram utilizados devido à recorrência de citações nos textos selecionados, tendo sua discussão corroborado a relevância de sua utilização.

Por fim, é importante ressaltar que nem todos os trabalhos analisados foram citados, ora por não apresentar abordagem condizente com o objetivo do trabalho, ou por não encontrar espaço no decorrer do texto. No entanto foram importantes para a elucidação de temas como técnicas propedêuticas, terapias complementares, entre outros.

Discussão

A SC consiste em um estado de excesso de cortisol na circulação sanguínea. Aqueles pacientes com níveis elevados de cortisol devido a um adenoma hipofisário hiperfuncionante produtor de ACTH são portadores da DC. Estudos mostram que tumores hipofisários secretores de ACTH respondem por aproximadamente 14% de todos os adenomas (18). O adenoma hipofisário na DC, por estimular continuamente as glândulas adrenais, leva ao aumento mantido da liberação de hormônios corticosteróides, em especial o cortisol, alterando a fisiologia do ciclo circadiano do eixo hipotálamo – hipófise - adrenal.

O estado mantido de hipercortisolemia é grave e potencialmente fatal devido a complicações associadas a alterações cardiovasculares e ao metabolismo anormal da glicose, o que justifica a rápida busca pelo diagnóstico correto, excluindo causas exógenas, além de outras causas endógenas da doença (14). O protocolo realizado para o diagnóstico da DC inclui confirmar o estado de hipercortisolismo, a causa desse estado (diferenciando causa hipofisária e extra – hipofisária), e no caso da DC, promover a ressecção cirúrgica do adenoma hipofisário hipersecretor de ACTH.

A ressecção seletiva do adenoma por meio da cirurgia transesfenoidal é o método de escolha para o tratamento dos pacientes com DC (1, 11, 15, 16). Segundo Rollin e colaboradores, o princípio do tratamento é a completa ressecção do adenoma hipofisário com correção do hipercortisolismo, sem induzir déficits permanentes. Kelly e colaboradores reuniram dados de diversos autores, mostrando índices de remissão pós-cirúrgicos que variam de 69 – 98%, contemplando estudos relacionados ao tratamento de microadenomas ressecados seletivamente, macroadenomas invasivos, assim como reabordagens de recidivas (14).

Apesar de elevados índices de cura, encontrados especialmente quando o procedimento é realizado por um neurocirurgião experiente, o acompanhamento em longo prazo mostra recorrência em alguns pacientes, antes classificados como pacientes em remissão. Pode também ocorrer falha no procedimento, quando os valores bioquímicos se mantem elevados, com manutenção dos índices de cortisol iguais ou acima daqueles apresentados antes da cirurgia. Os baixos índices de complicações pós-cirúrgicas na cirurgia transesfenoidal reforçam ainda mais a posição dessa técnica como primeira escolha no tratamento da DC (10).

Atualmente, essa cirurgia consiste em acessar o adenoma por via endonasal ou sublabial, utilizando um endoscópio. Após expor a região selar e realizar uma incisão na dura-máter, toda a glândula hipofisária é cuidadosamente examinada e todo o tecido anormal é excisado (4). Tenta-se seguir uma ordem lógica de ressecção cirúrgica, buscando evitar complicações relacionadas à ressecção do tecido normal em volta do adenoma, sendo o hipopituitarismo uma delas, o qual ocorre especialmente em cirurgias agressivas. Durante o procedimento cirúrgico, o ideal é realizar uma adenomectomia seletiva, excisando apenas o adenoma, buscando manter o máximo de tecido hipofisário normal. Caso não seja possível esse tipo de ressecção (não visualização intra-operatória do tecido anormal, por exemplo), tenta-se realizar a hemihipofisectomia, excisando a região ipsilateral ao tumor, utilizando como guia o resultado de exames de imagem ou de amostra do seio petroso inferior. Por fim, especialmente quando não são encontrados sinais do tumor, ou este não é visualizado antes e durante a cirurgia, realiza-se a hipofisectomia total, quando toda a glândula é retirada, o que invariavelmente culminará com a insuficiência crônica da função hipofisária com consequente necessidade de reposição hormonal.

Não há consenso em relação a critérios para determinar remissão pós-cirúrgica na DC, sendo esse um dos fatores que dificultam a comparação entre os diversos estudos. Rees e colaboradores reuniram em uma tabela diversos estudos e seus critérios para cura na DC (Anexo 01), sintetizando de forma clara este problema (17). Além desta dificuldade, os resultados cirúrgicos e estatísticos dependem diretamente da definição de parâmetros, pois, quanto maiores os pontos de corte para o cortisol sérico avaliado pós cirurgicamente, por exemplo, maiores os índices de pacientes considerados em remissão, ainda que necessariamente a remissão não tenha sido alcançada. Isso implica diretamente no retorno da doença a curto ou longo prazo.

Estudos usualmente utilizam como testes para tal avaliação, no pós operatório imediato e no acompanhamento, níveis indetectáveis de cortisol sérico, fração de cortisol urinário em 24 horas, cortisol salivar, testes de supressão de cortisol por baixas e altas doses de dexametasona, níveis de resposta a estimulação por CRH e ACTH, teste de resposta a desmopressina, entre outros.

Parâmetros clínicos também são utilizados por alguns trabalhos para indicar remissão pós-cirúrgica. Sinais e sintomas de insuficiência adrenal aguda (dor de cabeça, náuseas, mal estar generalizado e mudanças nos sinais vitais, exigindo reposição terapêutica com

glicocorticóides) são utilizados com esse fim, indicando também o momento de iniciar a reposição exógena de glicocorticóides quando este não é feito profilaticamente (10). Aqueles que não utilizam tal profilaxia, realizada rotineiramente em alguns serviços, advogam que tal procedimento alteraria a interpretação de dados bioquímicos relevantes a serem aferidos no período pós – operatório imediato, como o cortisol sérico. Acredita-se que o uso de glicocorticóides pode inibir a produção de cortisol pelas adrenais, ainda que o adenoma não tenha sido excisado de forma completa e mantenha algum tipo de estímulo hormonal, o que levaria a uma falsa interpretação de remissão da doença. Simmons e colaboradores argumentam que o pico fisiológico gerado pelo estresse cirúrgico e anestésico em alguns paciente, por si só, é capaz de permitir o não uso de profilaxia para insuficiência adrenal, evitando assim viés na aferição dos dados (18). Em seu trabalho, Rollin e seus colegas provaram que a terapia com glicocorticóide pode ser seguramente omitida durante as primeiras 24-48 horas depois da cirurgia transesfenoidal, ou até que surjam parâmetros clínicos ou laboratoriais de insuficiência adrenal (19).

Os pacientes que não conseguem a remissão da doença ou aqueles em que ocorre recidiva após algum período de remissão (percebido pelo retorno de sintomas e sinais relacionados ao excesso de cortisol assim como as provas bioquímicas da elevação do hormônio), devem ser reabordados. Em uma pequena, mas substancial porcentagem de pacientes submetidos à ressecção de um adenoma pituitário secretor de ACTH, a terapia cirúrgica falhará. A identificação desses pacientes é vital, já que a terapia apropriada deve ser iniciada (18), evitando expor novamente o paciente a níveis elevados de cortisol, o que prolongaria também as chances de comorbidades e mortalidade associadas a doença. As possibilidades de tratamento desses pacientes são: reabordagem cirúrgica, radioterapia, radiocirurgia, adrenalectomia, tratamento medicamentoso.

Os trabalhos demonstram que a reabordagem terapêutica deve ser realizada precocemente. Isso reduziria o tempo de exposição dos pacientes ao cortisol, diminuindo assim a chance de danos por ele provocados. Estudos recentes têm enfatizando o uso da radiocirurgia como terapêutica eficaz no paciente recidivante ou em que a cirurgia falhou em obter os resultados. Ela é capaz de concentrar o uso de radiação especialmente no local da lesão, com consequências mínimas para o tecido nervoso no entorno do adenoma, o que melhora muito a morbidade dos pacientes. A radioterapia convencional, por utilizar uma dose padrão em todo o tecido nervoso, causa lesões especialmente na via óptica, mais sensível a radiação. Dessa forma, alterações visuais, comuns na radioterapia convencional, são

complicações raras nos pacientes submetidos a radio cirurgia, especialmente no tratamento da DC, em que a maioria dos tumores é constituída por microadenomas (20).

A reabordagem cirúrgica por via transesfenoidal continua sendo uma opção no tratamento das recidivas e falhas, apesar de estudos mostrarem elevadas taxas de persistência ou recorrência, assim como maiores índices de complicação associados, especialmente quando comparados com os resultados de remissão após a primeira cirurgia. Pereira e colaboradores encontraram índices de remissão em 40% dos paciente após a reabordagem cirúrgica (16). Rollin e colegas apresentaram taxas de 28,6% após reabordagem cirúrgica, acompanhadas por índices de complicações consideravelmente maiores, como o hipopituitarismo gerando comorbidades, sendo infertilidade um exemplo importante, especialmente em jovens (15). Essas comorbidades surgem principalmente pelo caráter mais agressivo adotado nos casos de reabordagem. Esses dados mostram porque a escolha por essa técnica tem sido questionada como primeira opção após falha/remissão.

Alguns autores, no entanto, advogam que quando realizada precocemente, a reabordagem cirúrgica oferece a chance de alcançar remissão rápida do estado de excesso de cortisol antes da formação de tecido cicatricial, permitindo que o cirurgião lembre-se de detalhes anatômicos da operação anterior (12) além de realizar o procedimento em um tecido mais fidedigno, ou seja, sem alterações cicatriciais fibróticas. Prevedello e colegas advogam a necessidade de reabordagem cirúrgica em poucos dias nos pacientes em que os níveis basais de cortisol não reduziram de forma satisfatória (21).

Dá a importância de utilizar fatores preditores de remissão precoces. Estes devem ser capazes de direcionar a equipe médica quanto a possíveis chances de remissão, recorrência ou falha cirúrgica, além de auxiliar precocemente na decisão quanto a novas linhas de tratamento como, por exemplo, o uso de radio-cirurgia como adjuvante, caso esses fatores apontem para falha ou recorrência em longo prazo.

Diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de tentar pré - dizer os resultados cirúrgicos em paciente submetidos à cirurgia transesfenoidal para o tratamento da DC, Alguns mostram que o cortisol sérico é um importante preditor de remissão ou falha/recorrência da DC a curto e em longo prazo. Simmons e seus colegas afirmam ser o cortisol sérico pós operatório, os níveis de ACTH e a excreção de cortisol urinário livre os mais acurados preditores de remissão da doença (18). Segundo Czepielewski e colaboradores, o cortisol sérico é o melhor marcador para avaliar a atividade da DC (22). De acordo com Rollin e

colegas, a remissão da doença está provavelmente associada a um período de hipocortisolismo associado a supressão das células liberadoras de ACTH normais, sendo pacientes com prognóstico a longo prazo favorável aqueles que apresentarem queda nos níveis de cortisol e sinais de insuficiência adrenal após a cirurgia (19).

O racional que justifica pensar nas flutuações da concentração do cortisol sérico como preditor de remissão no pós-operatório imediato e em longo prazo, nos pacientes submetidos a cirurgia transesfenoidal, baseia-se na fisiopatologia da DC. Por serem constantemente inibidas pelo cortisol sérico, o qual é mantido elevado pela secreção continuada de ACTH, as células não tumorais se tornam hipoplásicas. Após a excisão do tumor, tais células, funcionalmente incapazes, não conseguem assumir a produção de ACTH de forma fisiológica. Diante disso, nos pacientes em que o procedimento foi efetivo, espera-se uma queda abrupta no cortisol pós-operatório.

Alguns autores defendem que nos primeiros dias de pós-operatório a análise do cortisol sérico permite avaliação de remissão ou falha cirúrgica. Rollin e colaboradores observaram que os níveis de cortisol eram capazes de distinguir corretamente pacientes com ou sem remissão da doença por volta do 10 – 12º dia pós-cirúrgico. Os valores de cortisol plasmático foram medidos no período pré-operatório, nos tempos de 6, 12, 24 horas e 10 dias após a cirurgia. Além disso, foi realizado seguimento para identificar possíveis recorrências em longo prazo. Foi observado que os pacientes apresentam padrões diferentes de liberação de cortisol num primeiro momento, havendo inclusive elevação nos níveis de cortisol, por volta das primeiras 6 horas, em alguns casos, o que foi atribuído a fatores estressantes como o procedimento cirúrgico e anestésico (19).

No entanto, os valores de cortisol assumiram padrões diferentes com o passar do tempo, permitindo dividir os pacientes em grupos de remissão e falha/recorrência. Rollin e seus colegas notaram que a partir de 12 horas desde a realização do procedimento, os valores de cortisol entre os grupos começaram a assumir diferenças com significância estatística, o que permitiria prever os pacientes que viriam a ser considerados em remissão; isso se repetiu às 24 horas e aos 10 dias após a cirurgia (Figura 01). Eles definiram, nesse trabalho, que o ponto de corte ótimo para separar esses grupos é $7,5\mu\text{g/dL}$ (aproximadamente 187nmol/L), com sensibilidade e especificidade de 100% quando medido entre 10 – 12 dias. Eles ressaltaram ainda que em pacientes cujos níveis de cortisol estivessem elevados, deveriam ser feitas avaliações associadas visando aumentar a capacidade de excluir a

persistência da doença, além de realizar seguimento, por perceberem que alguns pacientes podem remitir em prazo longo prazo. Apesar de valores elevados de especificidade e sensibilidade, valores como acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo não foram fornecidos. É importante que se defina a precisão do teste, a capacidade de identificar pacientes verdadeiramente doentes ou saudáveis.

Concordando com o estudo de Rollin e colaboradores, Simmons e seus colegas também demonstraram que o cortisol sérico no pós-operatório imediato é um bom preditor de cura (18). Eles acreditam que o estudo indicou que a maioria dos pacientes pode ser inicialmente estratificada em uma de duas categorias: remissão induzida pela cirurgia ou falha cirúrgica. No trabalho realizado com amostra de 27 pacientes, 21 (78%) foram classificados no grupo de remissão induzida pela cirurgia de acordo com o valor de cortisol sérico menor que $10\mu\text{g/dL}$, além de sinais clínicos de insuficiência adrenal, classificação esta que foi confirmada no seguimento. Como mostra o gráfico (Figura 02), após 12 horas desde a realização da cirurgia, já se inicia a separação dos grupos previamente citados, de acordo com seus níveis de cortisol sérico. Dessa forma, eles perceberam que a terceira medida de cortisol, obtida ao meio-dia do primeiro dia de pós-operatório, fornecia os melhores parâmetros em relação à sensibilidade (95,5%), especificidade (80%), valor preditivo positivo (95,45%) e valor preditivo negativo (80%) para estimar remissão ou falha, induzidas cirurgicamente, com valor de $p < 0,005$. Apesar dos resultados obtidos, um padrão de cortisol sérico, acima ou abaixo do qual todas as cirurgias podem ser consideradas falha ou remissão, não pode ser definido. Entretanto, manutenção dos níveis maiores que $20\mu\text{g/dL}$ durante o primeiro dia de pós-operatório foi associado com falha. Da mesma forma, níveis menores que $10\mu\text{g/dL}$ no mesmo período foram associados com remissão (18). Ao comparar grupos de falha e remissão, o autor reforça a importância de diagnosticar precocemente o paciente que apresentará falha cirúrgica da doença, por ser essa uma situação em que a intervenção precoce tem maior urgência, por interferir diretamente no prognóstico e na sobrevivência do doente.

Pereira e colaboradores mostraram que os valores de cortisol plasmático menores que $5\mu\text{g/dL}$, medidos de 6-12 semanas após a cirurgia tem grande valor como preditor de remissão da doença (16). Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para esta medida, acessada na décima segunda semana, foram 94%, 79%, 87% e 90%, respectivamente (16); Eles também mostraram que os índices acima desse valor, medidos após duas semanas desde a realização da cirurgia, não têm boa acurácia para prever indiscriminadamente recorrência ou persistência da doença. Após três meses de pós -

operatório, foi observado que, dos pacientes que antes apresentavam valor acima de 5 µg/dL, 27% apresentaram queda para valores menores que 2 µg/dL. Outra observação importante é que dentre esses pacientes todos, exceto um (cujo adenoma possuía 9 cm), possuíam imagem correspondendo a macroadenoma; Eles questionaram a possibilidade, já corroborada por outros estudos, de existir padrões de resposta do cortisol sérico diferentes entre os pacientes com micro/macroadenoma, aventando a possibilidade de que pacientes com macroadenomas talvez apresentem queda mais lenta nos níveis de cortisol sérico pós - operatório, daí a importância de levar em conta não só o nível de cortisol *per se*, mas o contexto clínico em que o paciente se encontra, observando a flutuação desses níveis por um período, dito por eles, de aproximadamente 12 semanas.

Desse mesmo estudo, pode ser inferida a idéia de que o cortisol sérico é um bom preditor de falha cirúrgica, mas não de remissão em longo prazo. Isso quer dizer que podemos utilizar o cortisol de forma mais fidedigna para predizer precocemente uma falha cirúrgica ou chance elevada de recorrência. Isso se fez claro ao analisar os dados que mostram maior chance de persistência ou recorrência em pacientes com valores de cortisol sérico maior que 5 µg/dL, os quais têm maior chance de recidiva causada por, por exemplo, persistência de tecido hiperfuncionante residual. Além disso, os casos de recorrência ocorreram apenas nos pacientes com índices de cortisol sérico menor que 2 µg/dL, o qual era considerado o ponto de corte para remissão em tal estudo. Isso coloca em dúvida a capacidade de este indicador ser um bom preditor de remissão em longo prazo, coloca em dúvida a sua acurácia como valor preditor de remissão em longo prazo, justificando a necessidade de atenção continuada e acompanhamento ao paciente (16).

Esses, mais uma vez, são os pacientes chaves na avaliação pós-cirúrgica. É importante definir o paciente com maior chance de remissão ou falha terapêutica. Esses são os pacientes em que a conduta será alterada, no sentido de busca de terapêuticas adjuvantes, na consideração de nova cirurgia ou de tratamentos mais radicais. O diagnóstico precoce desses casos vai permitir aproveitar o estado de redução cirúrgica do tumor, permitindo que, por exemplo, a radio cirurgia adjuvante seja direcionada a uma massa tumoral mínima, com mínimo de danos e lesões neuronais e maior eficiência frente ao tecido remanescente. Essa intervenção pode ser decisiva no prognóstico e na morbimortalidade desses pacientes.

A tabela 02 sintetiza os altos índices de remissão encontrados com a cirurgia transesfínodal. Essa tabela corrobora o que foi dito anteriormente sobre ser necessário

realizar estudos no sentido de encontrar um padrão para os valores de cortisol sérico, assim como de outras variáveis. Isso facilitará não só a comparação entre os trabalhos como tornará mais seguros o diagnóstico e a escolha da conduta, caso haja indícios de possível remissão ou falha. Avaliação deve ser rigorosa, de preferência utilizando métodos diagnósticos complementares, aumentando a probabilidade de detecção de possíveis remissões ou persistência/recorrência. Pereira e colaboradores perceberam que dentre os pacientes acima do valor de corte, 27% viriam a remitir ao longo dos meses. Isso acarretaria um erro diagnóstico com conseqüente realização de um procedimento, provavelmente desnecessário (16). Isso reforça a necessidade de segurança na avaliação, especialmente se o paciente estiver descompensado, com comorbidades associadas, com risco cirúrgico elevado.

Os níveis séricos de cortisol tem forte valor como preditor de remissão na DC no pós operatório imediato da cirurgia transesfenoidal, embora alguns pacientes com níveis detectáveis possam alcançar remissão ao longo do tempo. Nesses casos, outros parâmetros, assim como o seguimento, confirmarão a remissão caso o tratamento tenha sido eficiente (19). Além disso, a recorrência em longo prazo existe, mesmo em pacientes inicialmente considerados em remissão. Hammer e seus colegas estimaram que as chances de estar livre da recorrência da doença, com níveis de cortisol sérico menor 5 µg/dL, giram em torno de 95%, 91% e 89% em 5, 10 e 15 anos, respectivamente, após a cirurgia (23). Ciric e colaboradores afirmaram que os índices estimados de recorrência com a passagem do tempo são de 1,19% em um ano, até 32,15% em 20 anos de acompanhamento (10). Reforçando que apesar da força do cortisol sérico como preditor de remissão na DC, o uso de métodos associados para confirmação do achado, assim como o acompanhamento em longo prazo dos pacientes são a chave para o bom diagnóstico e a tranquilidade do médico e do doente sobre o estado da doença e o passo a seguir.

Por fim, é importante ressaltar também que o fato de a amostra de pacientes usualmente ser pequena em neurocirurgia, dificulta a validação dos resultados de estudos nessa área. Especialmente, nesse caso, podem dificultar a neutralidade de possíveis variáveis confundidoras, além de tornar menos confiáveis os dados, os quais têm mais chances de serem influenciados pelo acaso.

Conclusão

A cirurgia transesfenoidal continua sendo a primeira opção no tratamento da DC. Ela traz bons índices de cura com o mínimo de morbi–mortalidade.

As falhas cirúrgicas devem ser tratadas o mais precocemente possível, aproveitando o tamanho reduzido do tumor, a ausência de tecido cicatricial e se possível o internamento do paciente.

O cortisol sérico tem elevado valor no pós operatório da cirurgia transesfenoidal, especialmente em pacientes com falha cirúrgica, assim como naqueles com recorrência em longo prazo, quando os valores pós cirúrgicos são excessivamente elevados.

Não há consenso em relação a valores ótimos de cortisol para predizer os diversos desfechos cirúrgicos. Há um valor consagrado ($< 5 \mu\text{g/dL}$), mas que ainda assim, não fornece 100% de certeza de remissão.

Estudos padronizados devem ser realizados no sentido de encontrar valores chave, para que a conduta pós–operatória seja decidida com a maior segurança possível.

Além disso, a equipe não deve se furtar a utilizar métodos propedêuticos complementares para garantir um diagnóstico mais preciso e mais precocemente.

Referência bibliográfica

1. STORR, H.L.; PLOWMAN, P.N.; CARROLL, P.V.; FRANÇOIS, I.; KRASSAS, G. E.; AFSHAR, F.; BESSER, G. M.; GROSSMAN, A. B.; SAVAGE, M.O.; Clinical and Endocrine Responses to Pituitary Radiotherapy in Pediatric Cushing's Disease : An Effective Second-Line Treatment. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 88(1): p. 34 –7, 2003.
2. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª edição, p. 918 - 930, 2006.
3. NIEMAN, L. K. *Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome*. UpToDate., 2012;
4. OLIVEIRA, R. S. D.; CASTRO, M.; ANTONINI, S. R. R.; JÚNIOR, C. E. M.; MOREIRA, A. C.; MACHADO, H. R.; Surgical management of pediatric Cushing's disease: an analysis of 15 consecutive cases at a specialized neurosurgical center. *Arq. bras. endocrinologia e metabologia*, p. 17–23, 2010.
5. ABBUL, K.; ABBAS, F.; NELSON, K. V.; *Bases Patológicas das Doenças - Patologia*, 7ª edição, p. 1214, 1262 - 65, 2005.
6. NIEMAN, L. K., *Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome*. UpToDate, 2012;
7. MARK, E. M.; LEE, G.; AUSIELLO, D.; *Tratado de Medicina Interna - Cecil*. 23ª edição, p. 1939 - 42, 2008.
8. EDWARD, F.; DOMINIQUE, M.; CÉCILE, G.; CHRISTIAN, R; Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease : A high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 111: p. 442–9, 2009.
9. GROSS, B. A.; MINDEA, S. A.; PICK, A. J.; CHANDLER, J. M.; BATJER, H. H.; Medical management of Cushing disease. *Focus*. 23(3): E-10; p. 1–6, 2007.
10. CIRIC, I.; ZHAO, J. C.; DU, H.; FINDLING, J. W.; MOLITCH, M. E.; WEISS, R. E.; REFETOFF, S.; KERR, W. D.; MEYER, J.; Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease: Experience With 136 Patients. *Neurosurgery*. ;70(1): p. 70–81, 2012.
11. MANCINI, T.; PORCELLI T.; GIUSTINA, A.; Treatment of Cushing disease : overview and recent findings. *Therapeutics And Clinical Risk Management*. :6 p. 505–16, 2010.
12. LIU, J. K.; FLESERIU, M.; DELASHAW, J. B. Jr.; CIRIC, I. S.; COULDWELL, W. T. Treatment options for Cushing disease after unsuccessful transsphenoidal surgery. *Neurosurgery Focus*. 23(3): p. 1–7, 2007.
13. VANCE, M. L. Cushing's disease : radiation therapy. *Endocrinology And Metabolism*. (April 2008): p. 11–4, 2009.

14. KELLY, D. F., Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's Syndrome. *J. Neurosurgery Focus.*;23(3): p. 1–6, 2007.
15. ROLLIN, G.; FERREIRA, N. P.; CZEPIELEWSKI, M. A.; Prospective Evaluation of Transsphenoidal Pituitary Surgery in 108 Patients with Cushing's Disease. *Arq. Bras de Endocrinol e Metab. ;(Cd):* p. 1355–61, 2007.
16. PEREIRA, A. M.; AKEN M. O. V.; DULKEN, H. V.; SCHUTTE, P. J.; BIERMASZ, N. R.; SMIT, J. W. A.; ROELFSEMA, F.; ROMIJN, J. A.; Long-Term Predictive Value of Postsurgical Cortisol Concentrations for Cure and Risk of Recurrence in Cushing ' s Disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 88(12): p. 5858 –5864, 2003.
17. RESS, D. A.; HANNA, F. W. F.; DAVIES, J. S.; MILLS, R.G.; VAFIDIS, J.; SCANLON, M. F.; Long - term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clinical Endocrinology.*;56: p. 541–51, 2002.
18. SIMMONS, N. E.; TORD, D. A.; THORNER, M. O.; LAWS, E. R.; Serum cortisol response to transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Journal Of Neurosurgery.* ;95: p. 1–8, 2001.
19. ROLLIN, G. A. F. S., FERREIRA, N. P., JUNGES, M., GROSS, J. L., CZEPIELEWSKI, M. A.; Dynamics of Serum Cortisol Levels after Transsphenoidal Surgery in a Cohort of Patients with Cushing ' s Disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* ;89(3): p. 1131–9, 2004.
20. SHEEHAN, J. M.; VANCE, M. L.; SHEEHAN, J. P.; ELLEGALA, D. B; LAWS, E. R. J.; Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *Journal Of Neurosurgery.*;93: p. 738–42, 2000.
21. PREVEDELLO, D. M.; POURATIAN, N.; SHERMAN, J.; JANE, J. A. JR.; VANCE, M. L.; LOPES, M. B.; LAWS, E. R. JR.; Management of Cushing's disease: outcome in patients with microadenoma detected on pituitary magnetic resonance imaging. *Journal Of Neurosurgery.* 109(October): p. 751–9, 2008.
22. CZEPIELEWSKI, M. A.; ROLLIN, G. A. F. S.; CASAGRANDE, A.; FERREIRA, N. P. Criteria of Cure and Remission in Cushing ' s Disease: Na update; *Arq. Bras. de Endocrinol. e Metab.*; 51/8: p. 1362–72, 2007.
23. HAMMER, G. D.; TYRELL, J. B.; LAMBORN, K. R.; APPLEBURY, C. B.; HANNEGAN, E. T.; BELL, S.; RAHL, R.; LU, A; WILSON, C. B.; Transsphenoidal Microsurgery for Cushing ' s Disease : Initial Outcome and Long-Term Results. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 89(12): p. 6348 - 6357, 2004.

Anexos

Author	n	Year	Criteria for remission	Remission (%)		Recurrences (%)	Hypopituitarism§ (%)
				Total/Intra/Extra			
Salassa <i>et al.</i>	18	1978	N LDD, metyrapone test	89, 89, NS		0	NS
Hardy	75	1982	Norm. C/UFC/17OHCS	84, 87, 25		3	NS
Boggan <i>et al.</i>	100	1983	Norm. C/ACTH/UFC	78, 87, 48		5	NS
Thomas and Richards	16	1983	UFC < 78 µmol/l/24 h	93, NS, NS		0	79¶
Semple <i>et al.</i>	19	1984	C < 400	89, 94, 50		6	89
Burch	14	1985	C < 138	64, NS, NS		11	NS
Tagliaferri <i>et al.</i>	23	1986	Norm. C/ACTH/UFC	86, 89, 67		11	58
Chandler <i>et al.</i>	34	1987	Norm. C	74, 88, 33		NS	NS
Nakane <i>et al.</i>	100	1987	NS	86, 88, 76		9	NS
Guilhaume <i>et al.</i>	64	1988	UFC < 248, 24 h C < 276	70, NS, NS		14	0¶
Mampalam <i>et al.</i>	216	1988	Norm. C/ACTH/LDD	79, 88, 53		5	NS
Pieters <i>et al.</i>	27	1989	C < 200	59, NS, NS		25	NS
Arnott <i>et al.</i>	28	1990	UFC < 490	86, NS, NS		13	17¶
Burke <i>et al.</i>	65	1990	UFC+/-or 24 h C < 280	83, NS, NS		4	53¶
Post and Habas	40	1990	NS	78, NS, NS		3	NS
Tindall <i>et al.</i>	56	1990	Norm. C or UFC	85, 91, 86		2	NS
Lüdecke	103	1991	Subnormal C/ACTH	90, NS, NS		NS	NS
Robert and Hardy	78	1991	NS	77, 81, NS		8	NS
Tahir and Sheeler	45	1992	NS	76, NS, NS		21	NS
Lindholm	45	1992	N UFC or subnormal synacthen	76, NS, NS		3	62¶
Trainer <i>et al.</i>	48	1993	C < 50	42, NS, NS		0	44¶
McCance <i>et al.</i>	41	1993	C < 50	49, NS, NS		0	18¶
Ram <i>et al.</i>	222	1994	C < 138	87, NS, NS		NS	41¶
Bochicchio <i>et al.</i> *	668	1995	No additional therapy for 6/12	76, NS, NS		13	NS
Knappe and Lüdecke	310	1996	NS	85, NS, NS		11	NS
Sonino <i>et al.</i>	115	1996	UFC < 248, norm. LDD	77, NS, NS		26	NS
Devoe <i>et al.</i> †	42	1997	Norm. endocrine values	83, NS, NS		27	25
Blevins <i>et al.</i> ‡	21	1998	C < 138	NS, 91, 67		36 macro.	14¶
Invitti <i>et al.</i> *	236	1999	Norm. UFC/ACTH/C	69, NS, NS		17	NS
Swearingen <i>et al.</i>	161	1999	C < 138, UFC < 55	87, 90, 65		7	41¶
Semple and Laws	105	1999	Subnormal C	75, 89, 46		NS	NS
Chee <i>et al.</i>	61	2001	Norm. C, LDD < 100	79, NS, NS		15	29¶
Present series	54	2001	C < 50	77, 86, 40		5	53

NS, not stated; N, normal; C, serum cortisol (nmol/l); UFC, urinary free cortisol (nmol/24 h unless stated otherwise); LDD, low-dose dexamethasone (nmol/l). *Multicentre studies, †children and adolescents only, ‡macroadenomas only, §deficiency of at least one hormone axis (where each axis deficiency recorded separately, highest individual value taken), ¶GH status not recorded.

Tabela 01 – Resultado da cirurgia transesfenoidal para doença de Cushing. (17)

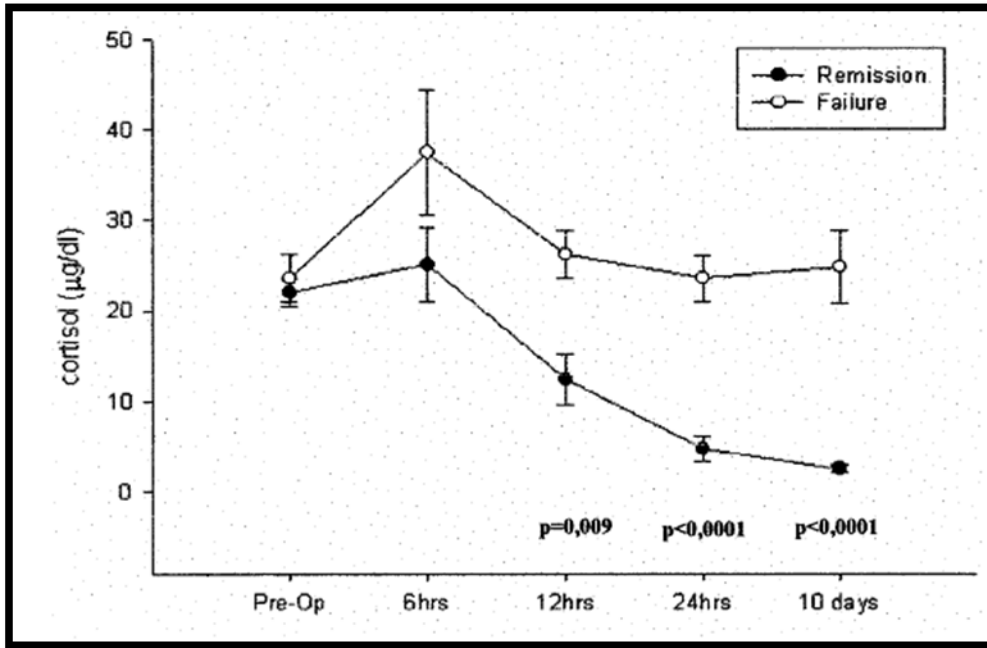


Figura 01 – Média do cortisol sérico no pré e pós – operatório em pacientes com doença de Cushing (19).

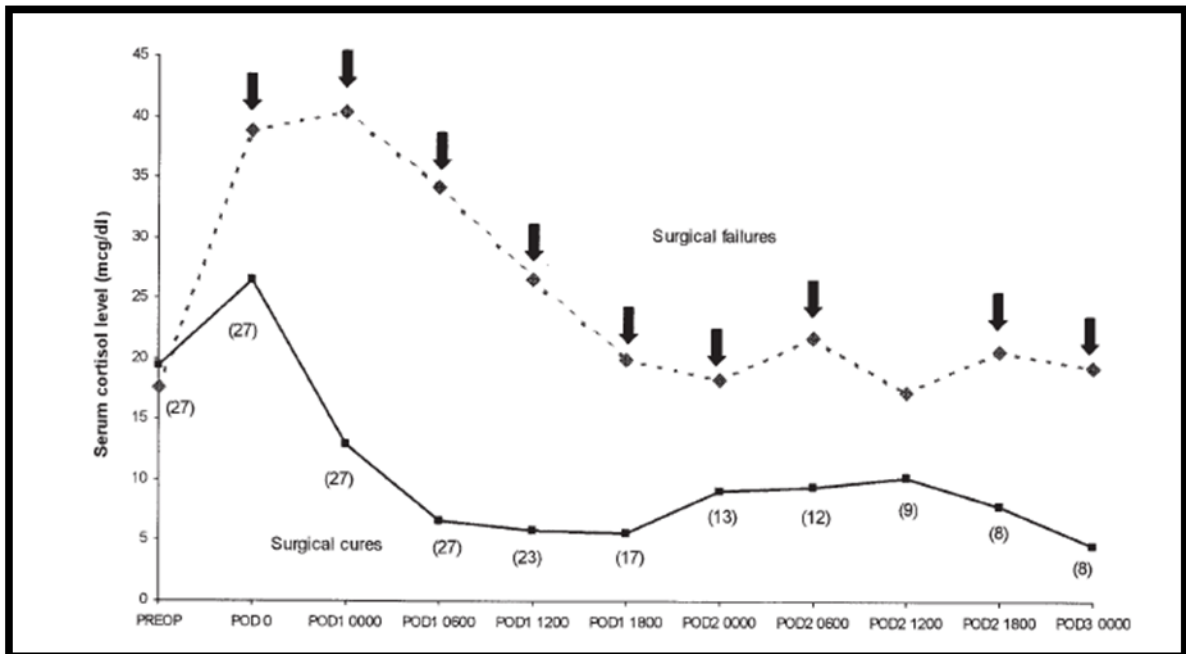


Figura 02 – Gráfico demonstrando as médias para valores de cortisol sérico para os grupos com remissão e falha cirúrgica (18)

Tabela 02 – Tabela sintetizando dados importantes, contemplando pontos de corte utilizados, índices de remissão e recorrência em longo prazo, pontos de corte utilizados e conclusões de trabalhos importantes.

Autor e Título	Ponto de corte	Pacientes acompanhados por mais de 6 meses	IRC*	IRLP***	Média de acompanhamento	Conclusão
Simmons et al; Serum cortisol response to transsphenoidal surgery for CD.	<10µg/dL (279,5 nmol/L)	27	78%	0%	27 meses	Cortisol >20 µg/dL e acima dos níveis pré operatórios é indicador de falha.
Rollin et al; Dynamics of serum cortisol levels after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with CD.	<7,5 µg/dL (207nmol/L)	41	87,50%	4,70%	34 meses	Níveis indetectáveis de cortisol sérico são um forte preditor de remissão na DC no pós operatório imediato da cirurgia trans-esfenoidal. Após 10-12 dias, cortisol < 7,5 µg/dL classificou corretamente os grupos remissão e falha.
Esposito et al; Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for CD.	<8 – 25 µg/dL (220 – 690 nmol/L)	40	80%	3%	32 meses	O acesso a remissão precoce, com níveis séricos de cortisol no dia 1 e 2 do pós operatório, na ausência de glicocorticóides, é um preditor seguro, simples e confiável de remissão sustentada, especialmente se ≤5 µg/dL nos dias 1 e 2 pós cirurgia.
Ciric et al; Transsphenoidal surgery for Cushing Disease: Experience with 136 patients	<0,5 – 5,3 µg/dL	93	90,33%	9,67%	68,9 meses	Cortisol < 2 µg/dL aparenta ser o melhor preditor a longo prazo, embora sem significância estatística
Prevedello et al; Management of CD: outcome in	< 2 µg/dL	167	88,60%	13%	39 meses	Avaliação do cortisol sérico no pós operatório imediato

patients with microadenoma detected on pituitary MRI						fornece boa informação prognóstica. Valores <2-3 µg/dL nas 24-72 horas após a cirurgia, tem normalmente remissão clínica e bioquímica sustentada.
<p>*IRC = Índice de Remissão Cirúrgica **IRLP = Índice de recorrência a longo prazo</p>						