

### Doença de Cushing: diagnóstico de tratamento

Márcio Carlos Machado

#### Introdução

A síndrome de Cushing (SC) endógena é uma condição rara definida como um estado clínico resultante da secreção excessiva, crônica e inapropriada de cortisol. A doença de Cushing (DC) se refere a um tumor hipofisário-adenoma produtor de ACTH (corticotropinoma), sendo responsável por mais de 80% das causas da síndrome de Cushing ACTH-dependente.

A DC apresenta incidência estimada em 2 a 3 casos por milhão de habitantes por ano, apresentando maior prevalência no sexo feminino na razão de 3-8:1 após os 6 anos de idade e com maior frequência ente 20 e 40 anos. A mortalidade dos pacientes com SC é cerca de 3 a 4 vezes maior em relação à população geral, principalmente devido aos eventos cardiovasculares e aos processos infecciosos.

Recomenda-se investigar a SC nos pacientes que apresentem múltiplos e progressivos sinais e sintomas, especialmente os considerados mais específicos (pletora facial, equimoses, fraqueza muscular proximal, estrias cutâneas largas), assim como a presença de osteoporose vertebral e hipertensão arterial, e nas crianças com ganho de peso com redução da velocidade de crescimento e naqueles portadores de incidentalomas de suprarenal, não sendo recomendado a investigação de rotina em outros grupos de pacientes, como os portadores somente de obesidade e hirsutismo (1,2).

#### Diagnóstico

Após a suspeita clínica e da exclusão exaustiva de fonte exógena de glicocorticóides, o diagnóstico da SC apresenta duas etapas sequenciais (1,2). A primeira etapa consiste de exames para a confirmação do hipercortisolismo (cortisol urinário 24h), da perda de ritmo circadiano normal de secreção do cortisol (cortisol salivar noturno) e da autonomia relativa da secreção do cortisol (teste de supressão com dose baixas de dexametasona overnight). Numa etapa subsequente, geralmente realizada em centros de referência, dever ser realizado o diagnóstico diferencial da SC ACTH-dependente ou independente. Ressalta-se aqui que é necessário a alteração de exames obtidos por pelo menos dois métodos distintos para o diagnóstico inicial da SC. O achado de somente um método alterado pode estar presente em casos de pseudo-Cushing. Em algumas situações como gestação, insuficiência renal, epilepsia e incidentalomas adrenais os métodos devem ser cuidadosamente escolhidos devido a limitações de acurácia nessas condições em particular.

Outros testes considerados como de segunda linha são indicados quando persiste dúvida diagnóstica após a realização dos testes de primeira linha, particularmente nos casos de SC leve. São testes menos utilizados que os de primeira linha sendo o mais importante o teste da desmopressina (2).

Após a confirmação laboratorial da SC endógena, inicia-se a segunda etapa não menos difícil e trabalhosa do diagnóstico diferencial da SC ACTH-dependente (ACTH >20 pg/mL: DC vs. SEA) ou ACTH-independente (ACTH <10 pg/mL: adenoma, carcinomas ou hiperplasia de adrenal). Devido a variação na secreção do ACTH, é recomendada a realização de pelo menos duas dosagens em dias

distintos para confirmar a condição. Valores de ACTH no intervalo de 10-20 pg/mL estão em faixa indeterminada e devem ser confirmados.

Muitos métodos são utilizados nesta etapa, mas os mais importantes são a ressonância magnética (RM) da hipófise, teste do CRH e o teste da supressão do cortisol sérico após dose alta de dexametasona. Se estes três métodos não forem conclusivos ou concordantes, o teste padrão-ouro continua sendo o cateterismo bilateral e simultâneo de seios petrosos inferiores (2).

### Tratamento

A cirurgia hipofisária é o tratamento de escolha para a DC (3,4). É realizada geralmente por via transesfenoidal (abordagem microscópica ou endoscópica), mesmo nos casos de macroadenomas, sendo reservada a via transcraniana para casos específicos com tumores inacessíveis a via transesfenoidal. De um modo geral, não é realizado tratamento medicamentoso de rotina objetivando a redução do cortisol no pré-operatório, sendo preferível a cirurgia o mais precoce possível. Por outro lado, é sempre realizado vigoroso tratamento pré-operatório das morbidades associadas, especialmente da HAS e DM, além do tratamento da hipocalcemia, dislipidemia, hipovitaminoses (D, B12) entre outras com o objetivo de melhorar as condições clínicas para a cirurgia.

Em geral no 5º dia de pós-operatório (PO), entre 800h e 900h e em jejum, são colhidos os primeiros exames hormonais PO: cortisol sérico (Fs) e ACTH, 18 a 24 horas sem uso da hidrocortisona. Se Fs <5 µg/dL e clínica sugestiva de insuficiência adrenal, definimos que o paciente obteve remissão. Mesmo se o paciente apresentar Fs >5 µg/dL, é necessária a observação clínica para a melhora dos sintomas pois 15-20% dos pacientes podem ter remissão com Fs >5 µg/dL.

Após falha cirúrgica inicial, normalmente é instituído um tratamento medicamentoso. A partir de 3 meses PO, nova RM de hipófise é realizada, especialmente nos casos sem remissão clínica. Com os resultados da RM e resultado do tratamento medicamentoso, o caso é reavaliado. Nova cirurgia hipofisária é o primeiro tratamento a ser considerado após falha inicial. Entretanto, de um modo geral, a taxa de remissão da segunda cirurgia é limitada, em torno de 40-50%. Consideramos uma nova cirurgia especialmente nos casos com confirmação neurocirúrgica do tumor, histopatológico com adenoma de hipófise ACTH positivo e principalmente a persistência de imagem sugestiva de lesão hipofisária com possibilidade de exérese (avaliar invasões). Assim, após esgotar a modalidade de cirurgia hipofisária, consideramos outras opções de tratamento sendo que a partir deste momento, não há um consenso na literatura sobre a melhor opção, cada uma tendo vantagens e desvantagens sendo a escolha individualizada e muitas vezes várias modalidades são empregadas até atingir a remissão do hipercortisolismo.

Os medicamentos são classicamente divididos em três classes: medicamentos com ação no tumor corticotrófico, inibidores da esteroidogênese adrenal e antagonista do receptor do cortisol. As duas primeiras classes são compostas por vários medicamentos, alguns em uso e vários outros não disponíveis ou em pesquisa, refletindo a dificuldade do controle do cortisol nos pacientes com DC, não existindo um tratamento ideal. Entretanto, a cabergolina e o cetoconazol são os dois medicamentos mais utilizados difusamente.

Outra opção de tratamento é a radioterapia hipofisária, especialmente naqueles casos com invasão parasselar (seios cavernosos). Atualmente, é praticamente somente realizada por técnica estereotaxica, fracionada ou em dose única. O efeito pode começar aos 6 meses, mas normalmente começa em torno de 12-18 meses, aumentando com o tempo de seguimento. Ocorre controle do cortisol urinário em cerca de dois terços dos casos. Ressalta-se aqui que radioterapia é uma modalidade combinada ao tratamento medicamentoso.

Por último, pode ser indicada a adrenalectomia bilateral. É uma modalidade menos utilizada mas ainda com um papel relevante. É indicada naqueles casos refratários aos outros tratamentos, em casos severos onde o controle do hipercortisolismo se faz rápido e pode ser uma opção em mulheres que desejam manter a fertilidade. Atualmente é feita basicamente por via laparoscópica diminuindo em muito as complicações pós-operatórias. Os dois grandes inconvenientes desta modalidade são a necessidade contínua de reposição de glico e mineralocorticóide e a possibilidade de progressão corticotrófica tumoral (síndrome de Nelson) em torno de 20% dos casos.

Infelizmente, ao contrário dos outros tumores funcionantes, a recidiva pós-operatória na DC ocorre em torno de 25% a longo prazo. Parâmetros de bom prognóstico PO utilizados na literatura são ACTH baixo PO, necessidade de reposição de glicocorticóides por >12 meses, retorno do ritmo circadiano de secreção de cortisol e ausência de resposta de ACTH e Fs a estímulos no PO precoce (principalmente com a desmopressina). Assim, uma constante vigilância do paciente é realizada no seguimento a fim de detectar a recidiva. A cirurgia hipofisária na recidiva tem taxa de remissão limitada em torno de 40-50%, sendo mais indicada naqueles casos com imagem sugestiva e confirmação cirúrgica prévia (achado do cirurgião e AP). Além disso, todas as morbidades dos pacientes são reavaliadas e tratadas no seguimento como a HAS, DM, dislipidemia, alterações ósseas, função hipofisária entre outras, entretanto, existem evidências na literatura que mesmo o paciente em remissão clínica da síndrome a longo prazo possui alteração na qualidade de vida.

## Referências

**1- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM.** The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1526-40.

**2- Machado MC, Fragoso MC, Moreira AC, Boguszewski CL, Vieira L Neto, Naves LA, Vilar L, Araújo LA, Czepielewski MA, Gadelha MR, Musolino NR, Miranda PA, Bronstein MD, Ribeiro-Oliveira A Jr.** Recommendations of the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil. *Arch Endocrinol Metab.* 2016 Jun;60(3):267-86.

**3- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society.** Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):2807-31.

**4- Márcio Carlos Machado, Maria Candida Barisson Vilares Fragoso, Ayrton Custódio Moreira, César Luiz Boguszewski, Leonardo Vieira Neto, Luciana A. Naves, Lucio Vilar, Luiz Antônio de Araújo, Nina Rosa Castro Musolino, Paulo Augusto C. Miranda, Mauro A. Czepielewski, Monica R. Gadelha, Marcello Delano Bronstein, Antônio Ribeiro-Oliveira Jr.** A review of Cushing's disease treatment by the Department of Neuroendocrinology of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(1):87-105.