

## **Doença de Cushing - aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico**

### **Cushing's disease - epidemiological, pathophysiological aspects and therapeutic management**

DOI:10.34119/bjhrv6n4-210

Recebimento dos originais: 10/07/2023

Aceitação para publicação: 07/08/2023

#### **Ana Carolina de Araujo Hartmann**

Graduada em Medicina

Instituição: São Leopoldo Mandic

Endereço: Rua Dr. José Rocha Junqueira, 13, Ponte Preta, Campinas - SP, CEP: 13045-755

E-mail: carolinahartmann5@hotmail.com

#### **Camila Rocha Firmo**

Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora

Instituição: UBS Dr. Maurício Alvim Dusi

Endereço: Nova Guarani, Guarani - MG, CEP: 36160-000

E-mail: camilarfirmo@gmail.com

#### **Guilherme Aurélio D'Oliveira Alves**

Graduando em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola, Betim - MG, CEP: 32604-115

E-mail: guilhermeaurelioalves@outlook.com

#### **Juliana Calil de Carvalho Couri**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Endereço: Av. Pedro Calmon, 550, Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 21941-901

E-mail: julianacalil@hotmail.com

#### **Luana Salgado Reis de Moura**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS - JF)

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, CEP: 36033-003

E-mail: luana\_salgado\_reis@hotmail.com

#### **Júlia Veloso Boaventura**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)

Endereço: R. São Paulo, 958, Parque Jardim Alterosa, Vespasiano - MG, CEP: 33200-000

E-mail: juliaveb1@gmail.com

**Lorena de Souza Carvalho**

Graduada em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais  
Instituição: Hospital Governador Israel Pinheiro (ISPEMG)  
Endereço: Rua Major Lopes, 738, São Pedro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30330-050  
E-mail: lori\_locaso@hotmail.com

**Thainá Baltazar Ferreira da Cruz**

Graduanda em Medicina  
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS – JF)  
Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG, CEP: 36033-003  
E-mail: thainabaltazar@hotmail.com

**Caroline Antonia Gontijo da Fonseca**

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)  
Instituição: Posto Médico da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais  
Endereço: R. Santa Rita Durão, 1160, Funcionários, Belo Horizonte – MG, CEP: 30140-111  
E-mail: carolineagf@gmail.com

**João Vitor Gontijo Araujo**

Graduando em Medicina  
Instituição: Universidade de Itaúna (UIT)  
Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna - MG, CEP: 35680-142  
E-mail: jjava1002@gmail.com

**RESUMO**

A Síndrome de Cushing (SC) representa um conjunto de sinais e sintomas causados pelo excesso de hormônios glicocorticóides no organismo, podendo ter origem exógena ou endógena. Nesse sentido, a Doença de Cushing (DC) corresponde a uma forma específica de SC e é causada por um tumor hipofisário produtor do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Ademais, tem uma prevalência mundial estimada de 4 casos em cada 100.000 pessoas, com uma incidência anual de 0,12 a 0,24 casos em cada 100.000 pessoas. No entanto, é possível que esses números estejam subestimados, já que alguns portadores da doença podem não estar cientes do diagnóstico. Em relação aos adultos, a DC afeta três vezes mais mulheres do que homens, e os sintomas geralmente começam a aparecer entre a terceira e a sexta década de vida. Quanto aos sintomas, a DC se manifesta com características clínicas específicas, como obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e alterações cutâneas, e pode levar a complicações cardiovasculares graves - correspondendo o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular encefálico (AVE) as complicações de maior mortalidade relacionadas à doença. O diagnóstico da DC é desafiador, sendo confirmado através de exames de imagem que identificam tumores hipofisários secretores de ACTH. O tratamento de primeira linha para a DC é a cirurgia transesfenoidal para remoção do tumor, mas a recorrência é possível mesmo após a remissão inicial, tornando o acompanhamento regular essencial para monitorar a condição e possibilitar novas intervenções cirúrgicas se necessário. A reoperação apresenta maior risco de complicações devido ao tecido cicatricial prévio na hipófise.

**Palavras-chave:** hipercortisolismo, Síndrome de Cushing, Doença de Cushing, tumor hipofisário.

## ABSTRACT

Cushing's Syndrome (CS) represents a set of signs and symptoms caused by an excess of glucocorticoid hormones in the body, which may have an exogenous or endogenous origin. In this sense, Cushing's disease (CD) corresponds to a specific form of CS and is caused by a pituitary tumor that produces adrenocorticotrophic hormone (ACTH). Furthermore, it has an estimated worldwide prevalence of 4 cases per 100,000 people, with an annual incidence of 0.12 to 0.24 cases per 100,000 people. However, it is possible that these numbers are underestimated, as some carriers of the disease may not be aware of the diagnosis. Regarding adults, CD affects three times more women than men, and symptoms usually begin to appear between the third and sixth decade of life. As for the symptoms, CD manifests itself with specific clinical characteristics, such as obesity, systemic arterial hypertension (SAH) and skin changes, and can lead to serious cardiovascular complications - acute myocardial infarction (AMI) and cerebrovascular accident (CVA) being the complications with the highest mortality related to the disease. The diagnosis of CD is challenging, being confirmed through imaging tests that identify ACTH-secreting pituitary tumors. The first-line treatment for CD is transsphenoidal surgery to remove the tumor, but recurrence is possible even after initial remission, making regular follow-up essential to monitor the condition and enable further surgical interventions if needed. Reoperation carries a higher risk of complications due to previous scar tissue in the pituitary gland.

**Keywords:** hypercortisolism, Cushing Syndrome, Cushing Disease, pituitary tumor.

## 1 INTRODUÇÃO

A SC representa um conjunto de sinais e sintomas decorrentes da exposição exacerbada aos hormônios glicocorticóides, podendo ter origem exógena ou endógena - origem hipofisária, adrenal ou ectópica. Por outro lado, a DC é caracterizada pelo aumento da secreção de ACTH causada por tumor hipofisário, predominantemente benigno (adenoma corticotrófico da glândula pituitária), que resulta em consequente hipercortisolismo pelas glândulas adrenais. A DC representa a causa mais frequente do tipo endógeno da SC, correspondendo a cerca de 70% dos casos de SC (NAYAK et al., 2020; FLESERIU et al., 2021).

Ademais, a DC acomete aproximadamente 1,2-1,8 indivíduos a cada um milhão de pessoas por ano e está associada ao aumento da morbidade e mortalidade. As taxas de mortalidade em cinco anos são estimadas em 50%, principalmente como consequência do aumento do risco de doenças cardiovasculares e, secundariamente, de infecções. A exposição prolongada a níveis elevados de cortisol resulta em características clínicas específicas como face em lua cheia, estrias rubras e pletora facial. Além de sinais inespecíficos como obesidade visceral, HAS, resistência à insulina, distúrbios sexuais e alterações neuropsíquicas. Dessa forma, pode ocorrer um atraso diagnóstico relevante, que determina em uma piora da qualidade de vida do paciente e aumento da mortalidade. Novos estudos demonstram o impacto do diagnóstico e tratamento precoces e precisos nos resultados a longo prazo. No entanto, apesar

do progresso significativo, a DC ainda representa uma doença com diagnóstico e tratamento desafiadores, que devem ser discutidos para uma melhor abordagem dos casos (SANTOS et al., 2019; NAYAK et al., 2020; PIVONELLO et al., 2020; FLESERIU et al., 2021; MARILY THEODOROPOULOU, REINCKE, 2022).

## 2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à doença Cushing, sobretudo aspectos relacionados à fisiopatologia da doença, ao diagnóstico e tratamento.

## 3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2023. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *cushing e disease*. Foram encontrados 270 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 13 artigos pertinentes à discussão.

## 4 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência mundial da DC é de 4 a cada 100.000 pessoas, sendo a incidência de 0,12-0,24 a cada 100.000 pessoas ao ano. Esse valor pode ser subestimado devido alguns portadores da doença não possuírem conhecimento do diagnóstico, o que acaba por postergar o tratamento e acompanhamento. Outrossim, em relação aos adultos, a DC acomete três vezes mais mulheres do que os homens e os sintomas costumam surgir entre a terceira e a sexta década de vida. Já nos homens, a doença costuma aparecer em idades mais jovens e com apresentações mais graves. Em idosos, o acometimento de ambos os sexos é o mesmo (NISHIOKA; YAMADA, 2019; FERRIERE et al., 2021).

Se tratando de crianças, a SC é incomum em menores de 6 anos, estando muitas vezes associada a causas adrenais como etiologia; nessa faixa etária existe pouca prevalência entre os sexos. Cerca de 75-90% das crianças com SC têm como causa a DC; já nos adultos, 50% das síndromes são devido à doença. Em relação à morbi-mortalidade da DC, a exposição ao excesso de cortisol compromete o sistema cardiovascular e reduz a sobrevida, sendo a principal causa de mortalidade. A resolução da hipercortisolemia diminui, porém não anula as complicações cardiovasculares, sendo o risco cardiovascular permanecendo aumentado em pelo menos 10

anos de remissão da doença. Outras causas relevantes de mortalidade na doença são as infecções oportunistas devido ao efeito imunossupressor do cortisol elevado (NAYAK et al., 2020; FERRIERE et al., 2021; COULDEN et al., 2022).

## 5 FISIOPATOLOGIA

A SC é um distúrbio metabólico causado por níveis excessivos de glicocorticóides no sangue, principalmente cortisol. Esses níveis elevados podem surgir devido ao uso prolongado de medicamentos com glicocorticóides (SC exógena) ou a causas internas no organismo (SC endógena). As causas endógenas da SC são menos comuns e podem ser divididas em dois grupos: as dependentes de ACTH e as independentes de ACTH (NISHIOKA et al. 2020; FERRIERE et al., 2021; MARILY THEODOROPOULOU, REINCKE, 2022).

Nesse sentido, as causas dependentes de ACTH englobam a DC, que é causada por tumores hipofisários produtores de ACTH, bem como tumores fora da glândula pituitária que secretam ACTH - tumores ectópicos. Já as causas independentes de ACTH incluem tumores ou outras alterações nas glândulas adrenais, como tumores adrenais, carcinomas ou hiperplasia macronodular adrenal. O aumento prolongado do cortisol no corpo causa diversos problemas de saúde, resultando em complicações graves, maior mortalidade e redução da qualidade de vida dos pacientes (NISHIOKA et al. 2020; FERRIERE et al., 2021; MARILY THEODOROPOULOU, REINCKE, 2022).

Ademais, a maioria dos tumores hipofisários que causam a DC desenvolvem-se de forma aleatória e não estão relacionados a síndromes endócrinas hereditárias. No entanto, em alguns casos raros, podem estar associados a condições genéticas, como o tumor pituitário isolado familiar (FIPA), neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1), tipo 4 (CDKN1B), complexo de Carney (PRKAR1A) e síndrome DICER1 (DICER1) (MARILY THEODOROPOULOU, REINCKE, 2022).

## 6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DC conta com uma ampla variedade de manifestações clínicas que se estendem desde características clínicas específicas, como a face em lua cheia, pletora facial, estrias rubras e bolsas de gordura supra clavicular e dorsal; bem como se desdobra em outras comorbidades, como a obesidade, a HAS e as dislipidemias. A exposição a elevados níveis circulantes de cortisol que ocorre na DC resulta em aumento da morbidade cardiovascular e reduz a sobrevida, sendo a doença cardiovascular uma das principais causas de morte. Entre as manifestações comuns a essa comorbidade, a HAS apresenta elevada prevalência (49–78%). Ademais, sua

gravidade é associada à duração e à severidade dos altos níveis de cortisol, levando a alterações cardiovasculares estruturais irreversíveis e ao remodelamento vascular em parcela dos afetados (PIVONELLO et al., 2020; BRAY et al., 2022; COULDEN et al., 2022).

O ganho de peso é frequentemente relatado no diagnóstico de DC, com a obesidade afetando 43-68% dos pacientes. Com a remissão da doença, é evidenciado declínio da gordura total, visceral e subcutânea, assim como no peso e circunferência abdominal, embora elevada parcela dos pacientes ainda permaneça com sobrepeso ou obesidade. Em virtude do excesso de cortisol circulante, ocorre aumento da lipólise e produção de ácidos graxos livres e subsequente esteatose hepática. A dislipidemia, frequentemente presente na DC ativa, é caracterizada por triglicerídeos elevados e níveis de colesterol total com alterações variáveis nos níveis de HDL. Ademais, quando presente na faixa etária pediátrica, a DC causa grave comprometimento do crescimento, aumento da gordura corporal total, distúrbios metabólicos, osteoporose e prejuízo à qualidade de vida que pode persistir mesmo após a remissão da doença (NAYAK et al., 2020; COULDEN et al., 2022).

## 7 DIAGNÓSTICO

Por muitas vezes o diagnóstico é tardio, tanto pela falta de consistência no curso da doença, quanto pela complexidade dos testes diagnósticos. Para o diagnóstico da SC não há um teste absolutamente superior, muito menos uma padronização de quais pacientes devem ser submetidos aos testes; nesse sentido, o julgamento clínico e o índice de suspeição para a SC são importantes para a realização do diagnóstico. Dessa maneira, não existe um algoritmo que engloba todos os pacientes, e as decisões sobre quando e quais testes realizar devem ser individualizadas. Segundo a Diretriz de Prática Clínica da Endocrine Society, pacientes com características incomuns para a idade - como osteoporose e HAS em pessoas jovens; crianças com percentil de altura reduzido e de peso aumentados - devem ser submetidos a testes diagnósticos (NISHIOKA; YAMADA, 2019; FLESERIU et al., 2021).

Antes da realização de exames complementares, é necessário coletar de maneira completa a história da ingestão de drogas pelo paciente, a fim de excluir a exposição exógena aos glicocorticóides. Os testes de triagem e diagnóstico para a SC avaliam a secreção de cortisol, incluindo a dosagem de cortisol salivar noturno (CSN); o teste de supressão de dexametasona durante a noite (SDDN), ou teste de dexametasona de baixa dose em 2 dias (DBD); e dosagem de cortisol urinário livre (CUL) de 24h. Todos os testes apresentam sensibilidades acima de 90%, sendo que o CUL apresenta o menor de todos; quanto à especificidade, a dosagem de CSN é a melhor quando comparado aos demais. Outrossim,

embora estes testes tenham alta sensibilidade, eles devem ser realizados em condições controladas, excluindo outras patologias que possam alterar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (NISHIOKA; YAMADA, 2019; FLESERIU et al., 2021).

Ademais, embora os testes supracitados evidenciam distúrbios relacionados ao cortisol, eles não apontam a etiologia da SC. Dessa forma, para o diagnóstico da DC, deve-se confirmar radiologicamente tumores hipofisários secretores de ACTH. Do ponto de vista de imagem, como os adenomas hipofisários da DC são altamente ativos bioquimicamente, a maioria é encontrado como micro-adenomas. Sua localização frequentemente se dá na glândula pituitária posterior, mas também é possível que ocorram dentro da haste hipofisária. Nesse sentido, depois que se detecta um hipercortisolismo dependente de ACTH, a ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise e do cérebro é a próxima etapa da investigação diagnóstica. Até 60% dos pacientes com DC apresentam uma lesão focal; com o avanço dos protocolos de RNM, a DC radiologicamente silenciosa é rara na prática médica (BRAY et al., 2022).

## 8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A complexidade diagnóstica da DC se mostra como um desafio na prática clínica; nesse sentido, é preciso se atentar também aos possíveis diagnósticos diferenciais desse quadro. Algumas alterações podem cursar com hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, resultando no hipercortisolismo, sem necessariamente ser oriunda de processos neoplásicos, mas que compartilham manifestações bioquímicas, e por vezes, clínicas com a DC, são eles: depressão e outras doenças neuropsiquiátricas; alcoolismo e abstinência alcoólica; síndrome dos ovários policísticos; obesidade; diabetes mellitus mal controlada; doença renal crônica; hepatite crônica ativa; resistência a glicocorticóides; gravidez; diarreia crônica; doença celíaca; uso de indutores do CYP3A4, como fenobarbital e carbamazepina; mulheres que fazem uso de anticoncepcionais orais, pelo aumento dos níveis de globulina ligadora de corticosteróides (NISHIOKA; YAMADA, 2019; FLESERIU et al., 2021).

Esse estado funcional de hipercortisolismo, sem a presença da SC, também chamada de “Pseudo-Cushing” (PC), tende a ser brando, transitório e com resolução conforme o tratamento da doença de base. Ademais, podemos utilizar de testes para distinguir entre SC dependente de ACTH e PC: no teste de dexametasona de baixa dose e no teste combinado de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) para supressão de dexametasona em baixa dose, espera-se que apenas pacientes com DC apresentam uma resposta de cortisol ao CRH após a supressão com dexametasona. Os adenomas da DC expressam receptores de vasopressina, que são secretagogos fisiológicos de ACTH, o teste de desmopressina baseia-se na injeção desse

fármaco, que é um análogo sintético da vasopressina, que resultará em aumento do ACTH plasmático (NISHIOKA; YAMADA, 2019; FLESERIU et al., 2021).

Além disso, entre as etiologias da SC que são dependentes da secreção de ACTH, compreendem os tumores hipofisários produtores de ACTH e os tumores ectópicos produtores de ACTH. Para diferenciá-los podemos servir-se da dosagem de ACTH, que em tumores ectópicos, tendem a ter níveis mais elevados; ao teste de CRH no qual a maioria dos pacientes com DC respondem, enquanto que pacientes com síndrome de ACTH ectópico geralmente não respondem; alterações como alcalose hipocalêmica presente na maioria dos pacientes com síndrome de ACTH ectópico e pouco comum na DC; à exames de imagem como ressonância magnética da hipófise e ao cateterismo de seio petroso inferior, sendo esse último considerado padrão-ouro para diferenciar a DC da síndrome de ACTH ectópica (NISHIOKA; YAMADA, 2019).

## 9 TRATAMENTO

O manejo da DC, após a confirmação de um tumor neuroendócrino hipofisário produtor de ACTH, baseia-se na abordagem cirúrgica como terapia de primeira linha, sendo recomendada a cirurgia transesfenoidal (TSS) com abordagem por microscópio cirúrgico. A via endoscópica ainda está em estudo, sendo mais utilizada para macro-adenomas. A remissão, se o procedimento for realizado por cirurgião experiente, geralmente é determinada por cortisol sérico pós-operatório  $<55$  nmol/L ( $<2$  µg/dL), sendo observada em aproximadamente mais de 60% dos pacientes com micro ou macroadenomas. O uso de radioterapia/radiocirurgia, tratamento farmacológico e adrenalectomia bilateral, têm significado coadjuvante e complementar (BAIG et al., 2019; FLESERIU et al., 2021; GILIS-JANUSZEWSKA et al., 2022).

A recorrência após cirurgia bem-sucedida é definida por recidiva das características clínicas e bioquímicas do hipercortisolismo após a remissão inicial. A primeira opção de tratamento na DC recorrente, é uma segunda TSS. Quando a remoção cirúrgica for incompleta, a radioterapia (RT) pode ser empregada concomitantemente com tratamento medicamentoso de curto prazo para alcançar controle ao longo prazo da DC recorrente ou persistente; também é usada para crescimento tumoral agressivo. Várias modalidades de radiação são utilizadas, como, RT fracionada, radiocirurgia estereotáxica e RT de prótons (BRAUN et al., 2020; FLESERIU et al., 2021; BRAY et al., 2022).

Outrossim, existem três principais classes farmacológicas empregadas no cenário de DC persistente ou recorrente; ou em pacientes que não são candidatos/ recusam a cirurgia, e no



controle do cortisol em pacientes submetidos à RT. A primeira é composta por inibidores da esteroidogênese, usados inicialmente devido à sua eficácia confiável - como, por exemplo, o cetoconazol, a metirapona, o etomidato e o mitotano -; tais fármacos bloqueiam a produção de cortisol pela adrenal, diminuindo a síntese de glicocorticóides e/ou produção e secreção de andrógenos adrenais. Todavia, são eficazes no controle do cortisol, mas não atingem diretamente o adenoma hipofisário secretor de ACTH. Uma segunda classe é denominada “agentes corticotróficos direcionados”, que se ligam aos receptores de somatostatina e dopamina nos adenomas da DC - como, por exemplo, a pasierotide e a cabergolina. O efeito no tumor é importante para grande tumor residual, bem como para pacientes com progressão do tumor corticotrófico ou síndrome de Nelson. A terceira, abrange os antagonistas dos receptores de glicocorticóides - por exemplo, a mifepristona -, usados para reduzir o efeito periférico do hipercortisolismo (TRITOS; BILLER, 2019; FLESERIU et al., 2021; BRAY et al., 2022).

Por fim, como tratamento de último recurso, considera-se a adrenalectomia bilateral, após todas as demais opções terem falhado. No pós-operatório, a insuficiência adrenal resultante, exige administração de cortisol em doses de estresse. É necessária reposição exógena vitalícia de glicocorticóides e mineralocorticóides. A adrenalectomia bilateral pode acarretar síndrome de Nelson, devido ao crescimento de um adenoma corticotrófico pré-existente. Pode ser indicada precocemente em pacientes com hipercortisolismo grave, onde é necessário um desfecho rápido e definitivo, para cessar os efeitos sistêmicos prolongados da doença descontrolada. Alguns centros também a recomendam para mulheres com DC que desejam engravidar (NAYAK et al., 2020; FLESERIU et al., 2021; BRAY et al., 2022).

## 10 PROGNÓSTICO E QUALIDADE DE VIDA

Diante das repercussões clínicas da DC, se faz necessário se atentar às complicações e às suas comorbidades associadas, com o intuito de atenuar ao máximo seus possíveis impactos na qualidade de vida desses pacientes; dessa maneira, as comorbidades podem ser abordadas antes ou concomitantemente ao tratamento específico para a DC, a fim de se obter níveis de cortisol adequados e evitar desfechos desfavoráveis. Na DC, o excesso de glicocorticóides leva a várias anormalidades, que podem ou não ser revertidas após a remissão bioquímica da doença. Assim, no momento do diagnóstico há a presença de obesidade em 43% a 68% dos pacientes; sendo que após a remissão da doença, observa-se um declínio ponderal e uma diminuição da circunferência abdominal. Ademais, sabe-se que a hipercortisolemia prolongada reduz a sensibilidade à insulina, o que pode levar a intolerância à glicose e ao diabetes mellitus; felizmente, após a remissão da doença, há uma melhora do metabolismo da glicose, com uma

redução significativa da glicemia em até 77% dos pacientes. Além disso, a DC gera um aumento da lipólise e da produção de ácidos graxos livres, com consequente dislipidemia; sendo que há uma melhora após a remissão da doença, com redução significativa da low-density lipoprotein (LDL) (FLESERIU et al., 2021; COULDEN et al., 2022).

Ademais, a DC correlaciona-se a um aumento do risco cardiovascular, mesmo após o sucesso terapêutico; uma vez que apesar de uma melhora nas alterações cardiovasculares, como hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia dilatada, arteriosclerose, HAS e insuficiência cardíaca; há a manutenção dessas alterações em algum grau. Em relação aos eventos vasculares, o IAM e o AVE são as causas primárias do aumento da mortalidade desses pacientes. Já quanto a complicação mais frequente na DC, tem-se a fragilidade óssea; em que as fraturas podem ser a primeira manifestação clínica da doença e correlacionam-se com a gravidade do hipercortisolismo, sendo poucos os dados sobre a remissão da osteopenia, após o tratamento da doença (FLESERIU et al., 2021).

A partir dessas repercussões clínicas, torna-se evidente a necessidade de se cuidar da saúde mental desses pacientes. Uma vez que há comprometimento da qualidade de vida ocasionada pela DC, transtornos depressivos passam a ser diagnosticados, até mesmo como uma manifestação precoce. Concomitante ao diagnóstico de DC ou mesmo antes, está presente em 25% dos pacientes. O transtorno depressivo maior pode estar presente em 50% a 80% dos pacientes com a doença ativa; além disso, o transtorno de ansiedade generalizada vem sendo prevalente em 79% dos pacientes com a DC; enquanto o transtorno de pânico foi encontrado em 3% a 37% dos pacientes, correlacionando a um estágio mais avançado da doença. Nota-se, também, alterações cognitivas, como o prejuízo da memória verbal e visual; além do comprometimento das funções motoras, linguagem e velocidade de processamento de informações. Portanto a perspectiva psicossocial e a abordagem multidisciplinar desses pacientes muito corrobora no sucesso terapêutico (SANTOS et al., 2019).

## 11 RECORRÊNCIA

A remissão da DC, após cirurgia hipofisária bem-sucedida, é caracterizada por um baixo nível sérico matinal de cortisol e pela necessidade de reposição exógena de glicocorticóides. Os padrões utilizados para definir a recorrência da doença não são padronizados, mas, em geral, observa-se um reaparecimento dos critérios bioquímicos do hipercortisolismo, após uma remissão inicial. As taxas de recorrência publicadas variam entre 5-21%, sendo que a metade das recidivas ocorrem entre 15 a 50 meses após a primeira cirurgia. Entretanto, é possível

recorrência décadas após a remissão, reforçando a importância do acompanhamento regular como recomendação comum e consistente em diversos estudos (BRAUN et al., 2020).

Uma segunda TSS pode ser realizada como terapia de primeira linha em casos de DC recorrente, com taxas de remissão que variam amplamente na literatura entre 38 e 90%. A reoperação apresenta incidência maior de complicações se comparado à primeira cirurgia, devido à presença prévia de tecido cicatricial hipofisário. A RT é comumente utilizada como tratamento de segunda linha em caso de recorrência de cirurgia hipofisária e em pacientes que não são candidatos à cirurgia. Apresenta uma taxa de remissão média de 80% e um tempo estimado de remissão prolongado, cerca de 8 meses. Entre as possibilidades estão a realização de aproximadamente 25 a 30 sessões de RT convencional, ou fração única de radiocirurgia estereotáxica. O principal efeito adverso é o hipopituitarismo anterior, que ocorre em 38 a 40% dos pacientes (TRITOS; BILLER, 2019; BRAUN et al., 2020).

A terapia medicamentosa pode ser implementada para regular os níveis séricos de cortisol, em caso de recorrência da doença. Os medicamentos devem ser prescritos e controlados por neuroendocrinologistas experientes. Os inibidores da esteroidogênese, abordados anteriormente, bloqueiam a produção de cortisol na adrenal e são comumente utilizados. A segunda classe são os antagonistas dos receptores de glicocorticóides (mifepristona), que diminuem o efeito periférico do excesso de cortisol. A pasireotide e a cabergolina compõem a terceira classe, ligam-se aos receptores de somatostatina e dopamina nos adenomas da DC. As drogas podem ser combinadas entre si, monoterapia ou associadas à radioterapia. Essa linha terapêutica não é considerada como tratamento definitivo e as medicações apresentam efeitos colaterais em sua maioria (BRAUN et al., 2020; BRAY et al., 2022).

A adrenalectomia bilateral mesmo sendo uma terapia segura e com resolução permanente, deve ser restrita aos casos graves de hipercortisolismo, na falha de outras opções terapêuticas, pois leva à insuficiência adrenal primária e a dependência vitalícia da reposição exógena de mineralocorticóides e glicocorticóides. Além disso, até 38% dos pacientes que realizaram a adrenalectomia bilateral poderão desenvolver a síndrome de Nelson, caracterizada por crescimento tumoral, hiperpigmentação e níveis plasmáticos elevados de ACTH (BRAUN et al., 2020; BRAY et al., 2022).

## 12 CONCLUSÃO

A DC é uma condição complexa e desafiadora de gerenciar, com impactos significativos na qualidade de vida e na mortalidade dos pacientes. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são cruciais para reduzir as comorbidades associadas e melhorar os resultados a longo prazo. A cirurgia é o tratamento de primeira linha para a maioria dos casos, mas a recorrência pode exigir abordagens adicionais, como terapias medicamentosas ou radioterapia. A equipe multidisciplinar é essencial para o manejo eficaz da doença, adaptando o tratamento às necessidades individuais de cada paciente. Embora o prognóstico tenha melhorado ao longo do tempo, a DC ainda representa um risco elevado para a saúde dos pacientes mesmo após a remissão, enfatizando a importância contínua do acompanhamento médico e cuidados especializados. Espera-se que avanços adicionais possam trazer novas perspectivas para o tratamento dessa condição potencialmente grave.

## REFERÊNCIAS

- BAIG, M. Z. et al. **Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease: A Review.** *Cureus*, 27 jul. 2019.
- BRAUN, L. T. et al. **Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment.** *Endocrine*, v. 70, n. 2, p. 218–231, 2 ago. 2020.
- BRAY, D. P. et al. **Cushing Disease: Medical and Surgical Considerations.** *Otolaryngologic Clinics of North America*, v. 55, n. 2, p. 315–329, 1 abr. 2022.
- COULDEN, A. et al. **Cardiovascular health and mortality in Cushing's disease.** *Pituitary*, 22 jul. 2022.
- FERRIERE, A.; TABARIN, A. **Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches.** *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 34, n. 2, p. 101381, mar. 2020.
- FLESERIU, M. et al. **Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update.** *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 9, n. 12, p. 847–875, dez. 2021.
- GILIS-JANUSZEWSKA, A. et al. **Individualized medical treatment options in Cushing disease.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 2 dez. 2022.
- MARILY THEODOROPOULOU; REINCKE, M. **Genetics of Cushing's disease: from the lab to clinical practice.** v. 25, n. 5, p. 689–692, 19 jul. 2022.
- NAYAK, S. et al. **Cushing's Disease in Children: A Review.** *Neurology India*, v. 68, n. Supplement, p. S52–S65, 1 maio 2020.
- NISHIOKA, H.; YAMADA, S. **Cushing's Disease.** *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 11, p. 1951, 12 nov. 2019.
- PIVONELLO, R. et al. **Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, 8 dez. 2020.
- SANTOS, A. et al. **Quality of Life in Patients With Cushing's Disease.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 10, 11 dez. 2019.
- TRITOS, N. A.; BILLER, B. M. K. **Current management of Cushing's disease.** *Journal of Internal Medicine*, v. 286, n. 5, p. 526–541, 4 out. 2019.