

BMJ Best Practice

Síndrome de Cushing

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	19
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	25
Opções de tratamento	27
Novidades	63
Acompanhamento	64
Recomendações	64
Complicações	65
Prognóstico	67
Diretrizes	69
Diretrizes de diagnóstico	69
Diretrizes de tratamento	69
Nível de evidência	71
Referências	72
Imagens	82
Aviso legal	86

Resumo

- ◇ A manifestação clínica de hipercortisolismo patológico de qualquer causa.
- ◇ A doença de Cushing, que é o hipercortisolismo causado por adenoma hipofisário secretor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), é a causa mais comum da síndrome de Cushing, responsável por 70% a 80% dos casos.
- ◇ Embora incomum, a prevalência de síndrome de Cushing endógena é maior do que se pensava.
- ◇ Pode ser difícil distinguir pacientes com síndrome de Cushing leve dos pacientes com síndrome metabólica (obesidade central com resistência insulínica e hipertensão). As características mais específicas da síndrome de Cushing incluem fraqueza muscular proximal, adiposidades supraclaviculares, pleora facial, estrias violáceas, facilidade para manifestar hematomas e osteoporose prematura.
- ◇ Após a exclusão do uso de corticosteroide exógeno, pacientes com suspeita de síndrome de Cushing deverão ser testados para detectar hipercortisolismo, por meio de 1 a 4 testes de alta sensibilidade (cortisol salivar noturno, teste de supressão noturna com dexametasona 1 mg em baixa dosagem, cortisol urinário livre de 24 horas ou teste de supressão com dexametasona 2 mg por 48 horas).
- ◇ Ao menos um outro teste deve ser utilizado para confirmar o hipercortisolismo em pacientes com um teste de triagem inicial positivo.
- ◇ Uma vez confirmado o hipercortisolismo endógeno, deve ser medido o ACTH plasmático. Se o ACTH for supresso, o teste diagnóstico deverá se concentrar nas glândulas adrenais. Se o ACTH não for supresso, a presença de doença da hipófise ou ectópica deverá ser investigada.
- ◇ Na ampla maioria dos casos de síndrome de Cushing endógena, a ressecção cirúrgica do adenoma de hipófise ou adenoma adrenal que está causando o hipercortisolismo é o tratamento preferido.

Definição

Síndrome de Cushing é a manifestação clínica de hipercortisolismo patológico de qualquer causa. Com frequência, os pacientes exibem ganho de peso com obesidade central, arredondamento facial e pletora, fraqueza muscular proximal e afinamento da pele. Eles também desenvolvem complicações metabólicas, incluindo diabetes mellitus, dislipidemia, doença osteometabólica e hipertensão. A síndrome de Cushing (denominada doença de Cushing) pode ser causada por tumores hipofisários secretores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), pela superprodução autônoma de cortisol adrenal e, raramente, por tumores secretores de ACTH de forma ectópica.[1]

Epidemiologia

A síndrome de Cushing é relativamente incomum na população geral. No entanto, novos estudos com grupos de alto risco relatam uma prevalência significativamente maior. O hipercortisolismo foi relatado em 0.5% a 1% dos pacientes com hipertensão, 2% a 3% dos pacientes com diabetes não controlada, 6% a 9% dos pacientes com massas adrenais e 11% dos pacientes com osteoporose e fraturas vertebrais.[17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] Não está claro se esse aumento na prevalência se deve a testes com maior sensibilidade, maior reconhecimento da doença em grupos de alto risco ou variabilidade nos critérios diagnósticos entre estudos antigos e mais recentes.

Síndrome de Cushing devido à doença adrenal ocorre 4 vezes mais nas mulheres do que nos homens, e a doença de Cushing (tumor hipofisário secretor de hormônio adrenocorticotrófico) tem uma predominância de 3.5 a 1 das mulheres para os homens.[24] Nenhuma disparidade étnica na prevalência foi identificada. A maioria dos adultos é diagnosticada entre os 20 e os 50 anos de idade, embora possa ocorrer em qualquer idade. Os casos pediátricos são incomuns, mas bem documentados.[1] [24]

A exposição a corticosteroide exógeno é a causa mais comum de síndrome de Cushing, mas não existe nenhum dado sobre a epidemiologia exata da doença exógena. Todas as estatísticas relatadas atualmente incluem apenas pacientes com síndrome de Cushing endógena.

Etiologia

A exposição a corticosteroide exógeno é a causa mais comum de síndrome de Cushing.

A maior parte (70% a 80%) da síndrome de Cushing endógena é causada por adenomas hipofisários secretores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH); no entanto, apenas 10% a 15% de todos os adenomas hipofisários secretam uma quantidade excessiva de ACTH.[25] [26] Descobriu-se um novo gene, protease 8 específica para ubiquitina, que é mutado na doença de Cushing.[27]

Cerca de 10% de síndrome de Cushing endógena é causada por adenomas adrenais com secreção não regulada de cortisol, mas apenas de 6% a 9% de todos os adenomas adrenais desenvolvem secreção autônoma de cortisol.[21] [22] Não foram identificados fatores de risco específicos ou modificáveis que causam hipercortisolismo endógeno. A etiologia de superprodução de ACTH do adenoma hipofisário e de superprodução de cortisol do adenoma adrenal é pouco compreendida.

Apenas cerca de 1% dos casos de síndrome de Cushing são causadas por carcinoma adrenal. Por outro lado, a superprodução adrenal de cortisol é vista em 30% a 40% dos carcinomas adrenais, resultando em síndrome de Cushing independente de ACTH.[14] [15] [16]

Fisiopatologia

As manifestações clínicas resultam da exposição excessiva do tecido ao cortisol. O grau de manifestação dos sintomas é amplamente, se não inteiramente, baseado no nível de excesso de cortisol. Pacientes com hipercortisolismo leve a moderado geralmente possuem um fenótipo menos proeminente com intolerância à glicose, dislipidemia, doença osteometabólica e ganho de peso anormal, mas são difíceis de serem diferenciados de outros pacientes com a síndrome metabólica. À medida que o hipercortisolismo aumenta, as características físicas pioram, com o desenvolvimento de estrias, adiposidades supraclaviculares e fraqueza muscular proximal. A secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ectópico de tumores neuroendócrinos pode se manifestar como casos mais graves, com a apresentação abrupta dos sintomas e cortisol e ACTH muito elevados. Esses pacientes também podem apresentar fraqueza muscular grave e perda de peso.

Classificação

Etiologias de hipercortisolismo

Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)-dependente

- Causado por doenças que apresentam níveis elevados ou anormais de ACTH estimulando a superprodução adrenal de cortisol.
- Os adenomas hipofisários secretores de ACTH (doença de Cushing) e os tumores secretores de ACTH ectópico são 2 formas de doença dependente de ACTH. Os tumores secretores de ACTH ectópico geralmente têm origem broncogênica ou neuroendócrina.
- O hormônio liberador de corticotropina (CRH) ectópica pode ser considerado nesta categoria mas, por ser extremamente raro, não é especificamente discutido aqui.

Independente do ACTH

- A síndrome de Cushing independente de ACTH é causada pela secreção excessiva de cortisol pelas glândulas adrenais, apesar de um nível de ACTH suprimido. Estão incluídos nesta categoria os adenomas adrenais, a hiperplasia adrenal bilateral e, raramente, o carcinoma adrenal. Carcinoma de adrenal é extremamente raro e normalmente se apresenta como uma massa adrenal grande (> 5 cm) e de crescimento rápido.

[Fig-1]

- A hiperplasia adrenal macronodular independente de ACTH (AIMAH) é uma forma rara da doença adrenal nodular bilateral. A fisiopatologia da hiperplasia adrenal macronodular independente de ACTH é a estimulação do receptor aberrante. Foram identificados pelo menos 10 diferentes receptores aberrantes que causam a hiperplasia adrenal macronodular independente de ACTH. Entre eles, o receptor do polipeptídeo inibitório gástrico, receptores beta-adrenérgicos, receptor de vasopressina, receptor de serotonina, receptor de angiotensina II, receptor de gonadotropina coriônica humana/hormônio luteinizante e receptor de leptina.[2] A estimulação desses receptores causa o crescimento inadequado de nódulos monoclonais e policlonais bilaterais grandes.[3] [4] Clinicamente, a hiperplasia adrenal macronodular independente de ACTH se apresenta com mais frequência na quinta e sexta décadas de vida, com excesso de produção de glicocorticoide e mineralocorticoide.[4] [5] [6] [7] Nas imagens, são observadas glândulas adrenais bastante aumentadas bilateralmente.

- A doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD), que frequentemente faz parte do complexo de Carney (uma síndrome de neoplasia endócrina múltipla caracterizada por lentigos, mixomas cardíacos e cutâneos e tumores endócrinos; pode ser herdada de forma autossômica dominante), é uma doença rara causada por vários nódulos adrenais pequenos, funcionando de forma autônoma, com tamanhos que variam de microscópico a 1 cm. No exame patológico, os nódulos têm pigmento escuro, e o córtex adrenal interveniente é atrófico. Acredita-se que as mutações da subunidade reguladora tipo 1 alfa da proteína quinase A (PRKAR1A) podem ser as mutações causadoras. A doença adrenocortical nodular pigmentada primária tem idade de distribuição bimodal, com a maioria dos casos diagnosticada na segunda e terceira décadas de vida.[8] Pacientes com PPNAD tendem a ser bastante magros e não apresentam a típica obesidade central vista em outras causas de síndrome de Cushing. Osteoporose grave, baixa estatura e grave atrofia muscular são características comumente presentes nos pacientes com doença adrenocortical nodular pigmentada primária.[9]

Exógena

- Os pacientes que tomam corticosteroides exógenos, por qualquer motivo, podem desenvolver características da síndrome de Cushing. Quando doses elevadas de glicocorticoides são interrompidas, os pacientes podem desenvolver insuficiência adrenal, apesar de um fenótipo clínico da síndrome de Cushing.

Prevenção secundária

A síndrome de Cushing exógena pode ser evitada em pacientes que exigem tratamento com corticosteroides exógenos, reduzindo o uso de corticosteroides a uma dose mínima absoluta necessária e a frequência quando possível.

Rastreamento cardiovascular padronizado e tratamento devem ser aplicados aos pacientes com síndrome de Cushing.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 34 anos de idade apresenta-se com queixa de ganho de peso e menstruação irregular nos últimos anos. Ela ganhou 20 kg nos últimos 3 anos e acha que a maior parte do ganho de peso ocorreu no abdome e no rosto. Ela nota hematomas sem trauma significativo, dificuldade para levantar da cadeira e atrofia muscular proximal. Ele recebeu o diagnóstico de diabetes do tipo 2 e hipertensão há 1 ano.

Caso clínico #2

Um homem de 54 anos de idade é encaminhado para uma avaliação de nódulo adrenal descoberto incidentalmente. Ele realizou uma tomografia computadorizada (TC) do abdome para avaliação da dor abdominal, que apresentou resultado negativo, exceto para um nódulo de 2 cm, bem-circunscrito, de baixa densidade (2 unidades Hounsfield) na glândula adrenal direita. Ele relata ter ganhado 15 kg nos últimos 4 anos. Ele tem dificuldade para controlar o diabetes do tipo 2 e a hipertensão. Teve 2 episódios de cólica renal nos últimos 5 anos.

Outras apresentações

Síndrome de Cushing apresenta-se com uma variedade de sinais e sintomas inespecíficos. Várias características apresentam maior especificidade, como estrias violáceas, facilidade de formação de hematomas, pletora facial, miastenia proximal e osteoporose inexplicada.^{[10] [11] [12] [13]} A apresentação dependente em grande parte do grau de hipercortisolismo. Pacientes com hipercortisolismo grave e prolongado desenvolvem manifestações e complicações mais graves. Os pacientes com síndrome de Cushing causada pela síndrome de hormônio adrenocorticotrófico ectópico geralmente têm níveis de cortisol mais altos e podem desenvolver perda de massa muscular grave, hipocalcemia profunda, estrias excessivas e hiperglicemia grave. Além disso, uma rápida virilização em mulheres (hirsutismo com início rápido ou agravado, engrossamento da voz e aumento do clitóris) na presença de excesso de cortisol sugere carcinoma adrenal.^{[14] [15] [16]} A síndrome de Cushing na gravidez pode ser difícil de diagnosticar devido à sobreposição de características com a diabetes gestacional e pré-eclâmpsia, assim é necessário manter um alto índice de suspeição. Pacientes grávidas podem apresentar características tais como o ganho de peso, hipertensão, fácil formação de hematomas, estrias violáceas, edema de extremidade e hirsutismo. Uma apresentação comum em crianças é a desaceleração do crescimento acompanhada de ganho de peso. As características clínicas menos comuns incluem vários cálculos renais, osteoporose em pessoas mais jovens, ou hipocalcemia sem outras características sugestivas de síndrome de Cushing.

[Fig-2]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A decisão mais importante no diagnóstico da síndrome de Cushing é sobre quais pacientes precisam iniciar uma avaliação diagnóstica. Com a epidemia crescente de obesidade e síndrome metabólica (obesidade

central com hipertensão e resistência insulínica), muitos pacientes possuem o fenótipo cushingoide, mas a maioria não apresenta a síndrome de Cushing.

Entre as considerações importantes estão o sexo feminino, já que é maior a proporção de síndrome de Cushing entre as mulheres, hipertensão inexplicada (principalmente em pacientes jovens), surgimento de intolerância à glicose ou diabetes, ganho de peso inexplicado, fraturas inexplicadas (devido à osteoporose prematura), hirsutismo, irregularidade menstrual e fraqueza muscular proximal inexplicada.

História

Todos os pacientes com suspeita de síndrome de Cushing devem ter uma história completa que exclua o uso de glicocorticoide oral, injetável, inalado ou tópico que se manifesta como doença iatrogênica. No mínimo, os pacientes com as seguintes doenças devem ser examinados:[28] [29]

- Características incomuns para a idade (por exemplo, osteoporose ou hipertensão em pacientes jovens)
- Características menos comuns, como sintomas psiquiátricos inexplicados (incluindo depressão)
- Nefrolitíase inexplicada
- Sintomas múltiplos ou progressivos
- Síndrome do ovário policístico
- Adenomas hipofisários
- Adenomas adrenais.

Exame físico

As características clínicas sugestivas da síndrome de Cushing incluem:

- Fraqueza muscular proximal progressiva
- Formação de hematomas sem traumas evidentes
- Pletora ou arredondamento facial
- Estrias violáceas
- Adiposidade na região supraclavicular
- Adiposidade na região dorsocervical.

Crianças que apresentam ganho de peso com redução linear da velocidade de crescimento também devem ser examinadas. Além disso, vários pacientes apresentam aumento de acne na face, no dorso e no peito.

A rápida virilização em mulheres (hirsutismo com início rápido ou aumentado, engrossamento da voz e aumento clitoriano) na presença de excesso de cortisol sugere carcinoma adrenal, que está associado a 30% a 40% de chances de síndrome de Cushing.[14] [15] [16]

Teste bioquímico inicial

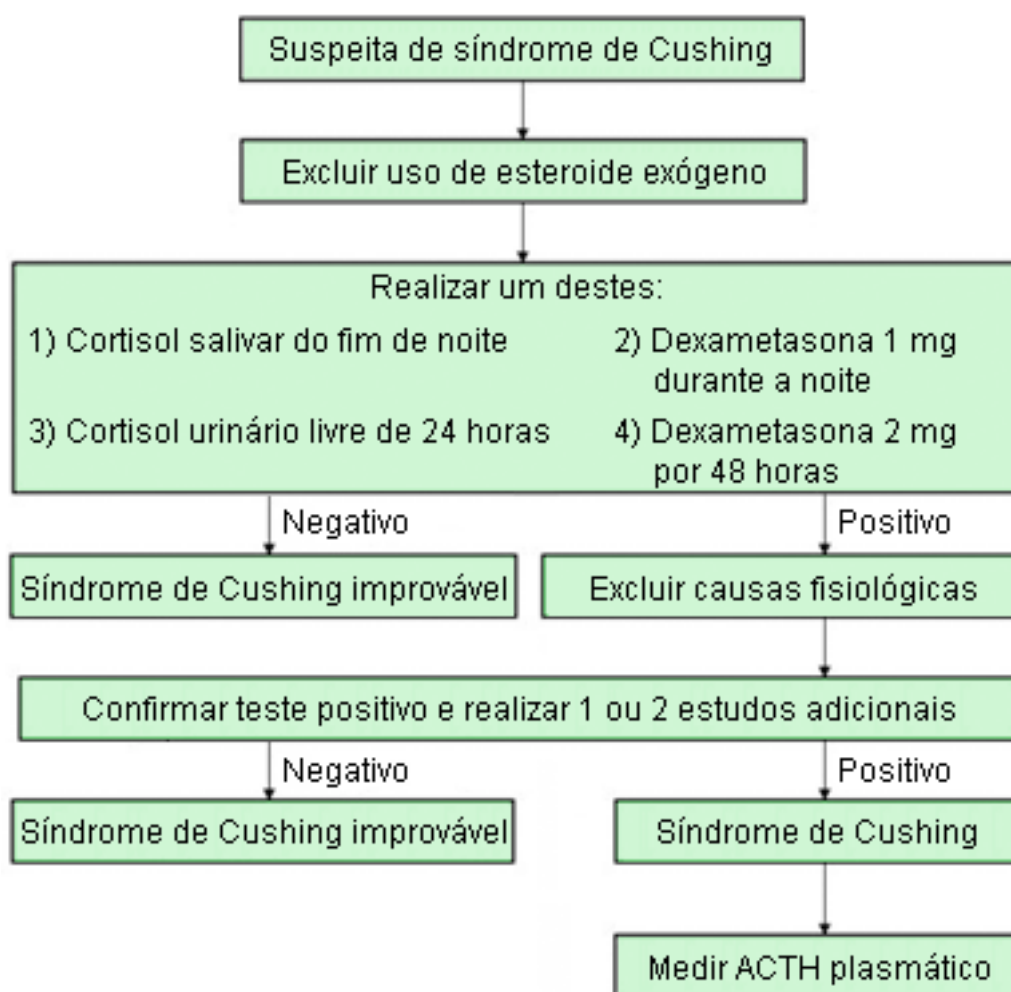
Um dos 4 testes de alta sensibilidade deve ser usado como teste diagnóstico de primeira linha em pacientes com suspeita de síndrome de Cushing:[28] [30]

- Cortisol salivar noturno
- Teste de supressão noturna com dexametasona 1 mg
- cortisol urinário livre de 24 horas
- Teste de supressão com dexametasona 2 mg por 48 horas.

Para aumentar o desempenho do diagnóstico, o teste diagnóstico inicial deverá ser repetido. Por exemplo, as amostras de cortisol salivar noturno devem ser obtidas em 2 noites diferentes.[31] [32] [33] Da mesma forma, pelo menos duas amostras de cortisol urinário livre de 24 horas devem ser coletadas, para aumentar a precisão do diagnóstico.[34] Alternativamente, um segundo teste de alta sensibilidade pode ser realizado: por exemplo, um teste de cortisol salivar noturno pode ser complementado com um teste de cortisol livre urinário de 24 horas.[35] O teste de cortisol salivar noturno é mais preciso no diagnóstico inicial, mas o cortisol salivar noturno pode ser frequentemente normal em pacientes com doença recorrente/persistente após uma cirurgia hipofisária, assim, são necessárias mais amostras.[36]

Pacientes com testes bioquímicos normais iniciais são susceptíveis de ter Síndrome de Cushing. Se houver suspeita de sintomas ou sinais de progresso, ou de síndrome de Cushing intermitente, a repetição do teste bioquímico pode ser realizada após 6 meses ou no momento em que for presumida a hipersecreção de cortisol.[28]

Pacientes com testes bioquímicos iniciais anormais merecem investigações adicionais. Antes de prosseguir com a avaliação, devem ser excluídas as causas fisiológicas do hipercortisolismo. Essas condições incluem estresse físico, desnutrição, alcoolismo, depressão, gestação e, talvez obesidade mórbida ou síndrome metabólica.[37] [38] [39] Um teste de gravidez urinário deve ser considerado para descartar gravidez, e o exame de glicemia pode revelar concomitantemente intolerância à glicose ou diabetes.



Algoritmo para o diagnóstico da síndrome de Cushing

Adaptado de Nieman et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;
93:1526-1540. Copyright 2008, The Endocrine Society

Confirmação de teste bioquímico

Se os testes bioquímicos iniciais forem positivos e as causas fisiológicas do hipercortisolismo tiverem sido excluídas, será necessário confirmar o hipercortisolismo, com encaminhamento a um endocrinologista. Deve ser dada especial atenção à repetição dos testes iniciais anormais.[28] Se o teste de confirmação for normal a síndrome de Cushing é improvável. Se vários testes adicionais forem anormais o paciente tem síndrome de Cushing e deve ser realizado o teste de diagnóstico diferencial. Os níveis de sulfato de deidroepiandrosterona muito elevados são sugestivos de carcinoma adrenocortical, mas não são sensíveis nem específicos.

Testes diagnósticos diferenciais iniciais

Uma vez estabelecido o hipercortisolismo, a etiologia deve ser investigada.

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) plasmático matinal é o exame preferido para a diferenciação da síndrome de Cushing dependente e independente de ACTH. Os níveis de ACTH suprimidos (<1 picomol/L [<5 picogramas/mL]) indicam síndrome de Cushing independente de ACTH e outras investigações devem incluir imagens das glândulas adrenais para identificar a patologia renal causadora de hipercortisolismo, como o adenoma.

Os níveis de ACTH não suprimidos (>4 picomol/L [>20 picogramas/mL]) indicam síndrome de Cushing dependente de ACTH.[24] Outras investigações em tais pacientes devem começar com ressonância magnética (IRM) hipofisária/selar para identificar um adenoma hipofisário secretor de ACTH. Uma sequência de T1 spoiled-gradient echo 3D demonstrou uma sensibilidade maior do que a RNM dinâmica para detectar e localizar microadenomas hipofisários em pacientes com síndrome de Cushing.[40]

Pacientes com síndrome de Cushing dependente de ACTH e um adenoma > 6 mm na RNM podem proceder ao tratamento. No entanto, alguns médicos preferem ter uma confirmação bioquímica adicional com testes de supressão com dexametasona de alta dose antes de iniciar a terapia cirúrgica.[41] O uso de teste de supressão com dexametasona de alta dose é uma questão discutível, devido à sua variável sensibilidade e especificidade.[42] Até 40% das pacientes com doença de Cushing não terão lesões visíveis em RNM da hipófise/sela túrcica. Pacientes sem lesões definitivas em RNM devem ser submetidos à coleta de amostra de sangue dos seios petrosos inferiores.[24] [26]

Amostra de sangue dos seios petrosos inferiores

Pacientes com síndrome de Cushing ACTH-dependente têm doença de Cushing (90% a 95%) ou produção de ACTH ectópico (5 a 10%). Pacientes sem lesões definitivas em RNM devem ser submetidos à coleta de amostra de sangue dos seios petrosos inferiores (IPSS). O IPSS é o único teste com precisão de diagnóstico suficiente para diferenciar a doença de Cushing da produção de ACTH ectópica.[43] [44] Pacientes com gradiente central/periférico de IPSS $>2:1$ ou $3:1$ após a estimulação do hormônio liberador de corticotropina (CRH) têm doença de Cushing e podem ser submetidos a terapêutica. Pacientes sem gradiente provavelmente têm produção de ACTH ectópico.[26]

Testes para a síndrome do ACTH ectópico

Pacientes sem gradiente central/periférico de IPSS $>2:1$ ou $3:1$ após a estimulação do CRH devem ser submetidos a uma investigação quanto à secreção de ACTH ectópico. Essa avaliação geralmente

inclui tomografia computadorizada (TC) do tórax, do abdome e da pelve, para a identificação de tumor secretor do ACTH. Os tumores mais comuns que secretam ACTH são os carcinoides brônquicos ou tímicos. Outros tumores neuroendócrinos incluem o tumor das ilhotas e o câncer medular de tireoide.[44] Uma RNM do tórax pode ser útil em determinados casos, e outras modalidades de imagem, como a tomografia por emissão de pósitrons com fludesoxiglicose, a PET 68Ga-DOTATATE positiva e o exame com octreotida, podem ser usadas em alguns pacientes.[45] [46] [47] [48] [49]

Síndrome de Cushing Subclínica (SCS)

Esses pacientes têm um adenoma adrenal descoberto casualmente que produz cortisol levemente em excesso. Um leve excesso de cortisol exige uma abordagem especializada e pode ser mais difícil de diagnosticar em função da natureza inerente da doença. Em pacientes com nódulos adrenais descobertos casualmente sem características clínicas da síndrome de Cushing, o teste de supressão com dexametasona 1 mg deverá ser o teste diagnóstico inicial, pois o cortisol urinário livre e o cortisol salivar noturno têm menor sensibilidade nesses pacientes.[30] [50] [51] [52]

Uma metanálise demonstrou que os pacientes com incidentalomas adrenais bilaterais apresentam uma maior prevalência de SCS em comparação com pacientes com incidentalomas adrenais unilaterais.[53]

Fatores de risco

Fortes

uso de corticosteroide exógeno

- Pacientes que usam qualquer dose de glicocorticoide exógeno maior do que a produção diária normal pelas adrenais (equivalentes a 15-20 mg de hidrocortisona) estão em risco de desenvolver síndrome de Cushing. A dose exata e a duração necessária para manifestar síndrome de Cushing varia entre os pacientes.

adenoma hipofisário

- Aproximadamente 60% a 70% dos casos de síndrome de Cushing são causados por adenomas hipofisários secretores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (doença de Cushing). No entanto, mais de 10% da população apresenta lesões incidentais da hipófise consistentes com microadenomas. A vasta maioria desses adenomas é do tipo não secretor e não causa a doença de Cushing.

adenoma adrenal

- Aproximadamente 10% dos casos de síndrome de Cushing são causados por adenomas adrenais que produzem cortisol em excesso. Uma proporção significativa de pacientes com adenoma adrenal pode apresentar secreção excessiva e inapropriada de cortisol, resultando em um leve excesso de cortisol, também conhecido como síndrome de Cushing subclínica.1[C]Evidence

carcinoma adrenal

- Uma doença muito rara. Quando ocorre, pode causar superprodução de cortisol pela adrenal, resultando em síndrome de Cushing independente de ACTH. Aproximadamente 30% a 40% dos carcinomas adrenais apresentam síndrome de Cushing, mas apenas 1% dos casos de síndrome de Cushing são causados por carcinoma adrenal. Os casos podem apresentar início rápido de

virilização em mulheres: por exemplo, hirsutismo, engrossamento da voz e aumento clitoriano.[14] [15] [16]

Fracos

tumores neuroendócrinos

- Uma pequena proporção dos casos de síndrome de Cushing é causada pela secreção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Os tumores neuroendócrinos, principalmente os de origem brônquica e tímica, são os que secretam ACTH excessivo com mais frequência e causam a síndrome de ACTH ectópico.

carcinoma torácico ou broncogênico

- Essas malignidades, especialmente o câncer pulmonar de células pequenas, podem produzir hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e causar a síndrome de ACTH ectópica.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem uso de corticosteroide exógeno, adenoma hipofisário ou adrenal ou carcinoma adrenal.

pletora facial (comum)

- Muitos pacientes com síndrome de Cushing apresentam pletora, e esse achado tem melhor especificidade que a maioria dos outros achados físicos.[24]

preenchimento supraclavicular (comum)

- Um aumento na gordura subcutânea na fossa supraclavicular é observada frequentemente nos pacientes. A característica é muito menos comum em pacientes com obesidade por outras causas.

estrias violáceas (comum)

- O agravamento de estrias ou estrias significativamente violáceas são associados ao hipercortisolismo em pacientes mais jovens.

ausência de gestação (comum)

- A gestação deve ser excluída como possível causa fisiológica do hipercortisolismo.

irregularidades menstruais (comum)

- Mulheres com hipercortisolismo geralmente apresentam ciclos menstruais irregulares ou amenorreia.

ausência de desnutrição (comum)

- A desnutrição deve ser excluída como potencial causa fisiológica do hipercortisolismo.

ausência de alcoolismo (comum)

- O alcoolismo deve ser excluído como potencial causa fisiológica do hipercortisolismo.

ausência de estresse fisiológico (comum)

- Estados de estresse fisiológico devem ser excluídos como potencial causa fisiológica do hipercortisolismo.

desaceleração do crescimento linear em crianças (comum)

- Quase todas as crianças (>95%) apresentam redução na velocidade de crescimento linear.[57] A redução no crescimento linear acompanhado de ganho de peso em crianças sugere síndrome de Cushing.

Outros fatores de diagnóstico

sexo feminino (comum)

- A síndrome de Cushing é predominante no sexo feminino na proporção 4:1.[24]

hipertensão (comum)

- Entre os pacientes com hipertensão, 0.5% a 1% sofrem de síndrome de Cushing.[17] [18] No entanto, a hipertensão é comum, e a maioria dos pacientes com hipertensão não apresenta hipercortisolismo.

intolerância à glicose ou diabetes mellitus (comum)

- 60% dos pacientes de síndrome de Cushing têm intolerância à glicose.[24]
- Pacientes com diabetes podem ter glicemia mal controlada. O diabetes mal controlado é comum, e apenas 2% a 3% dos pacientes com diabetes mal controlado têm síndrome de Cushing.[19] [20] [54]

osteoporose prematura ou fraturas não explicadas (comum)

- Baixa densidade óssea em homens jovens deve levantar suspeita.
- Osteoporose prematura e fraturas são observadas em 50% das pacientes com síndrome de Cushing.[24] Aproximadamente 11% dos pacientes com osteoporose e fraturas vertebrais apresentam hipercortisolismo não suscitado.[23]

ganho de peso e obesidade central (comum)

- Quase todos os pacientes (95%) ganham peso. O grau do ganho de peso tem como base a gravidade e a duração do hipercortisolismo. O aumento da prevalência de obesidade na população geral tornou o ganho de peso um achado inespecífico. Também dificultou a decisão sobre quais pacientes devem ser submetidos a testes.

acne (comum)

- Vários pacientes apresentam aumento de acne na face, dorso e peito.

sintomas psiquiátricos (comum)

- Alterações de humor são comuns e ocorrem em 70% das pacientes com síndrome de Cushing. Depressão é o mais comum, mas outros sintomas psiquiátricos, como ansiedade e até psicose, também podem ocorrer.[55] [56] Esses sintomas aumentam ou diminuem com o tratamento efetivo do hipercortisolismo.

diminuição da libido (comum)

- Ocorre em 90% dos pacientes, e disfunção gonadal verdadeira é comum.[24] Os homens geralmente reclamam, inicialmente, de libido reduzida. À medida que o hipercortisolismo persiste, pode-se desenvolver disfunção erétil.

facilidade de formação de hematomas (comum)

- 65% dos pacientes com síndrome de Cushing têm afinamento da pele e de tecidos subcutâneos, com subsequente facilidade de formação de hematomas.[24] A formação de hematomas sem trauma evidente é um achado físico relativamente específico.

fraqueza (comum)

- A fraqueza muscular é muito comum (60%), sendo a fraqueza proximal a mais proeminente.[24]

arredondamento facial (comum)

- O arredondamento facial ocorre na maioria, se não em todos, os casos de obesidade, dando a esse achado uma baixa especificidade para o diagnóstico da síndrome de Cushing. No entanto, 90% dos pacientes com síndrome de Cushing desenvolvem essa característica.

adiposidade na região dorsocervical (comum)

- Um aumento na gordura subcutânea na parte posterior do pescoço é observado com frequência na síndrome de Cushing, mas também em pacientes com obesidade por outras causas.

nefrolitíase inexplicada (incomum)

- Alguns pacientes desenvolvem nefrolitíases. Os episódios recorrentes de nefrolitíase sem outra explicação devem levantar suspeita.

hirsutismo (incomum)

- O início rápido de virilização pode ser um sinal de carcinoma adrenal, que é associado a 30% a 40% de chances de síndrome de Cushing.[14] [15] [16]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
teste de gravidez na urina <ul style="list-style-type: none"> • Mulheres em idade fértil sempre devem ter a gestação excluída na avaliação do hipercortisolismo. 	negativo
glicose sérica <ul style="list-style-type: none"> • A síndrome de Cushing geralmente ocasiona diabetes e a intolerância à glicose. 	elevado

Exame	Resultado
cortisol salivar noturno <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser o teste de primeira linha em qualquer paciente com suspeita de síndrome de Cushing. • As amostras são coletadas saturando um swab com saliva ou drenando a saliva acumulada para um tubo de coleta entre 23 horas e meia-noite.[58] [59] 2[A]Evidence • A coleta de várias (pelo menos 2) amostras pode aumentar a sensibilidade, e o teste inicial deve ser realizado com a coleta em duas noites diferentes.[28] [31] [32] [33] • Um valor maior que o limite superior ao normal é considerado positivo. Os valores normais variam muito, dependendo do ensaio e do laboratório clínico utilizado. • Os resultados positivos devem ser confirmados com teste de supressão com dexametasona ou cortisol urinário livre de 24 horas. • O teste de cortisol salivar noturno (LNSC) é mais preciso no diagnóstico inicial, mas o cortisol salivar noturno pode ser frequentemente normal em pacientes com doença recorrente/persistente após uma cirurgia hipofisária, assim, são necessárias mais amostras.[36] 	elevado
teste de supressão noturna com dexametasona 1 mg <ul style="list-style-type: none"> • Um teste positivo é definido como cortisol matinal >50 nanomoles/L (>1.8 micrograma/dL). • Deve ser o teste de primeira linha em qualquer paciente com suspeita de síndrome de Cushing, exceto os que tomam medicamentos que afetam o metabolismo da dexametasona (fenitoína, carbamazepina, rifampina/rifampicina e cimetidina). • O paciente recebe 1 mg de dexametasona às 23 horas, e o nível de cortisol plasmático é obtido na manhã seguinte, às 8 horas. Os níveis de dexametasona são medidos simultaneamente com cortisol para assegurar a obtenção dos níveis adequados. Isso pode ajudar em pacientes gravemente obesos com níveis de dexametasona abaixo do ideal.[59] • Os resultados positivos devem ser confirmados com cortisol salivar noturno ou cortisol urinário livre de 24 horas. • Em pacientes com nódulos adrenais descobertos casualmente sem características clínicas da síndrome de Cushing, o teste de supressão com dexametasona 1 mg deverá ser o teste diagnóstico inicial, pois o cortisol urinário livre e o cortisol salivar noturno têm menor sensibilidade nesses pacientes.[50] [51] 	cortisol sérico matinal >50 nanomoles/L (>1.8 micrograma/dL)

Exame	Resultado
cortisol urinário livre de 24 horas <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente >50 microgramas/24 horas. Os intervalos normais variam conforme o método do ensaio. • Deve ser considerado o teste de primeira linha em qualquer paciente com suspeita de síndrome de Cushing, exceto os portadores de insuficiência renal. • A sensibilidade pode ser menor que o teste de cortisol salivar noturno ou de supressão noturna com dexametasona 1 mg. • Os pacientes devem ser instruídos sobre a coleta adequada de urina de 24 horas e a evitar a ingestão excessiva de líquidos.[28] • Razão de probabilidade positiva 10.6; razão de probabilidade negativa 0.16; razão de chances de diagnóstico 95.4.[59] • Pelo menos duas amostras de cortisol urinário livre de 24 horas devem ser coletadas para aumentar a precisão do diagnóstico.[34] • Os resultados positivos devem ser confirmados com teste de cortisol salivar noturno ou de supressão noturna com dexametasona 1 mg. 	>50 microgramas/24 horas
teste de supressão com dexametasona 2 mg (baixa dose) por 48 horas <ul style="list-style-type: none"> • Um teste positivo é definido como cortisol matinal >50 nanomoles/L (>1.8 micrograma/dL). • Pode ser considerado o teste de primeira linha em qualquer paciente com suspeita de síndrome de Cushing, exceto os que tomam medicamentos que reconhecidamente afetam o metabolismo de dexametasona.[28] Exemplos comuns desses medicamentos incluem a fenitoína, carbamazepina, rifampicina e cimetidina. • O paciente deve receber 0.5 mg de dexametasona às 9 horas e em intervalos de 6 horas por 48 horas, com cortisol plasmático obtido às 9 horas, 6 horas após a última dose.[41] [59] • Os resultados positivos devem ser confirmados com cortisol salivar noturno ou cortisol urinário livre de 24 horas. 	cortisol sérico matinal >50 nanomoles/L (>1.8 micrograma/dL)

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
nível de sulfato de prasterona (DHEA-S) plasmático <ul style="list-style-type: none"> • O nível elevado de DHEA-S no plasma não é específico. No entanto, em pacientes com virilização acelerada e características cushingoides, ele pode apontar um carcinoma adrenal. 	elevado
hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) plasmático matinal <ul style="list-style-type: none"> • Valores >4 picomoles/L (>20 picogramas/mL) indicam origem hipofisária ou ectópica da doença.[24] Valores <1 picomol/L (<5 picogramas/mL) indicam origem adrenal da doença. • Deve ser solicitada somente após a confirmação do diagnóstico bioquímico de hipercortisolismo (síndrome de Cushing). • Se o ACTH não for suprimido, a doença de Cushing dependente do ACTH devido a adenoma hipofisário ou doença de Cushing por secreção de ACTH ectópica está presente. • Os níveis de ACTH suprimidos indicam síndrome de Cushing independente de ACTH. • O ACTH é instável em amostras de sangue à temperatura ambiente, e deve-se ter cuidado para assegurar a manipulação adequada das amostras. 	>4 picomoles/L (>20 picogramas/mL) indicam etiologia da hipófise ou ectópica; <1 picomol/L (<5 picogramas/mL) indica etiologia adrenal

Exame	Resultado
teste de supressão com dexametasona de alta dose <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser considerada nos pacientes, juntamente com amostragem de seio petroso inferior, na diferenciação da origem adrenal versus ectópica da síndrome de Cushing dependente de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). • Os pacientes devem receber 2 mg de dexametasona em intervalos de 6 horas por 48 horas ou como um exame noturno usando uma única dose de 8 mg de dexametasona às 23 horas. O cortisol plasmático deve ser obtido no início do teste e na manhã seguinte. O resultado positivo sugere origem hipofisária de supersecreção de ACTH. No entanto, o uso de teste de supressão com dexametasona de alta dose é uma questão discutível, devido à sua variável sensibilidade e especificidade.[42] 	o teste positivo é definido como supressão de cortisol <50% do valor basal
ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser pedido como teste de imagem inicial em pacientes com síndrome de Cushing dependente de ACTH confirmada. • A maioria dos adenomas da doença de Cushing mede <1 cm, e até 40% dos pacientes com doença de Cushing não apresentam adenoma visível em RNM.[60] • Pacientes com síndrome de Cushing dependente de ACTH e um adenoma > 6 mm na RNM podem proceder ao tratamento. No entanto, alguns médicos preferem ter uma confirmação bioquímica adicional com testes de supressão com dexametasona de alta dose antes de iniciar a terapia cirúrgica.[41] O uso do teste de supressão com dexametasona de alta dose é uma questão discutível.[42] 	pode evidenciar adenoma hipofisário
tomografia computadorizada (TC) da adrenal <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser solicitado como teste de imagem inicial nos pacientes com síndrome de Cushing independente de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) confirmada. Várias anormalidades da adrenal podem produzir excesso de cortisol. No entanto, o adenoma adrenal solitário é, sem dúvida, o mais comum. • A TC é sensível na detecção de doença adrenal que resulta em hipersecreção de cortisol. • Os pacientes com síndrome de Cushing independente de ACTH e anormalidade adrenal observada na TC podem proceder para a terapia. 	pode evidenciar adenoma adrenal, hiperplasia ou tumor
amostra de sangue dos seios petrosos inferiores <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser realizado em pacientes com síndrome de Cushing dependente de ACTH confirmada sem lesão hipofisária óbvia na RNM. • A proporção central/periférica de ACTH >2:1 na linha basal ou >3:1 após a estimulação do hormônio liberador de corticotropina (CRH). • O sangue é coletado periféricamente e nos seios nasais petrosos inferiores simultaneamente. Se o efluente da hipófise (sangue nos seios nasais petrosos) apresentar uma concentração de ACTH superior ao dobro do sangue periférico na linha basal ou superior ao triplo após a estimulação com CRH, a origem do hipercortisolismo será a secreção de ACTH da hipófise.[26] • Se a proporção de ACTH não atingir seu limite, a secreção de ACTH ectópica será a causa provável. • Este é um estudo tecnicamente exigente que poucos laboratórios realizam satisfatoriamente. 	proporção de ACTH central/periférica elevada indica origem hipofisária

Exame	Resultado
TC do tórax, abdome e pelve <ul style="list-style-type: none"> Utilizado para determinar a origem da síndrome de hormônio adrenocorticotrófico ectópico. 	pode localizar tumor
ressonância nuclear magnética (RNM) do tórax <ul style="list-style-type: none"> Pode ser útil em determinados casos de síndrome do ACTH ectópico para localizar tumores. 	pode localizar tumor
tomografia por emissão de pósitrons (PET) <ul style="list-style-type: none"> Pode ser útil em determinados casos de síndrome do ACTH ectópico para localizar tumores. O papel do PET não é bem estabelecido na ausência de tumor em TC e RNM. 	pode localizar tumor
exame com octreotida <ul style="list-style-type: none"> Pode ser útil em determinados casos de síndrome do ACTH ectópico para localizar tumores. 	pode localizar tumor

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Obesidade	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente, ausência de pletora facial, hematomas não explicados, fraqueza muscular proximal, estrias violáceas, preenchimento supraclavicular e fraturas osteoporóticas.[28] 	<ul style="list-style-type: none"> Resultados normais para cortisol salivar noturno, teste de supressão com dexametasona ou cortisol urinário livre de 24 horas.
Síndrome metabólica	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente, ausência de pletora facial, hematomas não explicados, fraqueza muscular proximal, estrias violáceas, preenchimento supraclavicular e fraturas osteoporóticas.[28] 	<ul style="list-style-type: none"> Resultados normais para cortisol salivar noturno, teste de supressão com dexametasona ou cortisol urinário livre de 24 horas.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento não deve ser realizado até que o diagnóstico tenha sido firmemente estabelecido e a origem do hipercortisolismo tenha sido reconhecida. Todos os pacientes com hipercortisolismo moderado a grave devem ser submetidos a terapêutica direcionada à causa subjacente. A resolução do excesso de cortisol nesses casos demonstrou reduzir a mortalidade.[61] [62] 3[B]Evidence Os pacientes com um excesso de cortisol ligeiro (evidência bioquímica de hipercortisolemia, mas sem sinais ou sintomas clínicos de síndrome de Cushing) devem ter a terapia cuidadosamente ponderada, pois o benefício da cirurgia não foi definitivamente demonstrado.[63]

Doença de Cushing (adenoma hipofisário)

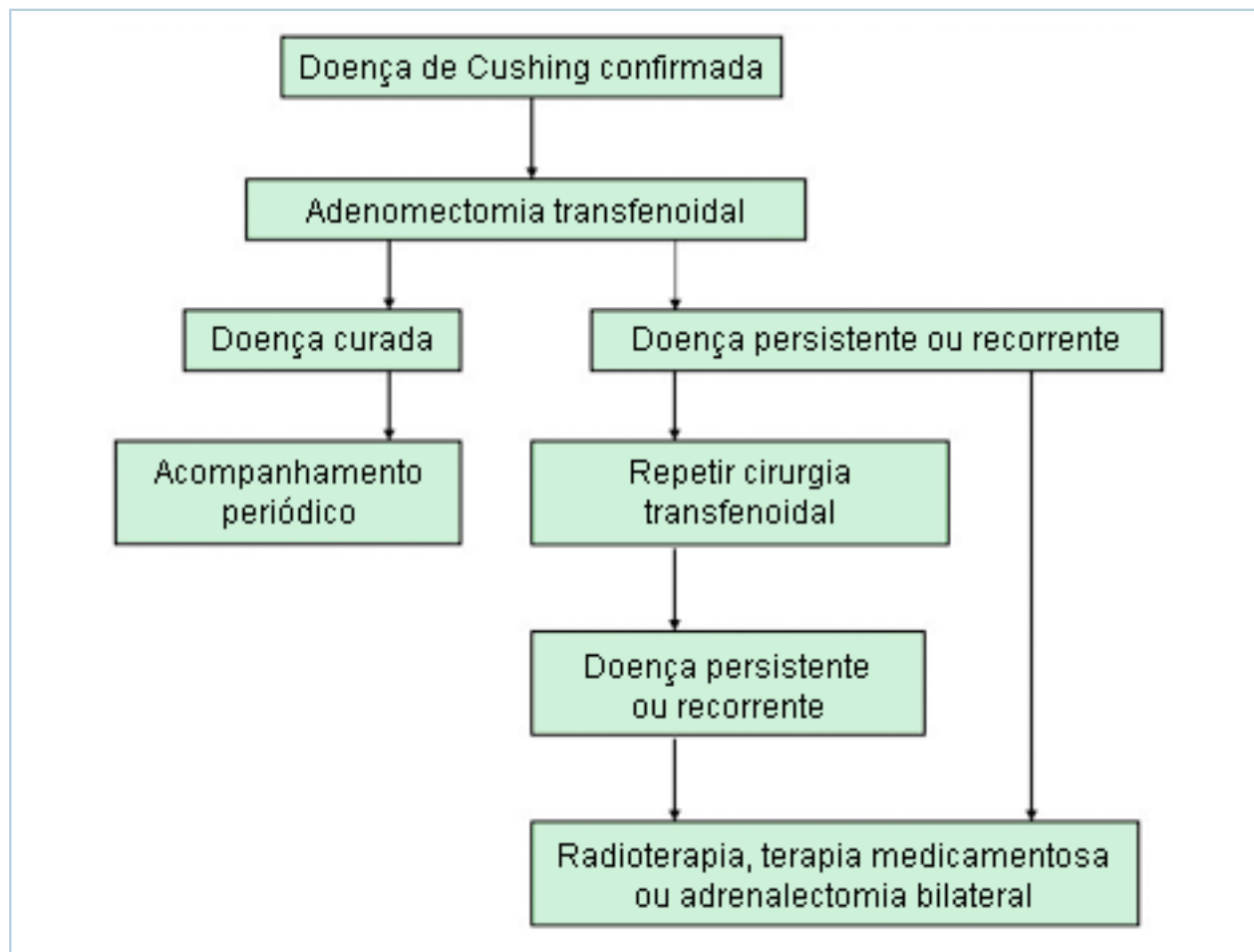
Doença de Cushing é a nomenclatura para os tumores hipofisários secretores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O objetivo final da terapia é remover o adenoma hipofisário causador e normalizar os níveis de cortisol, ao mesmo tempo preservando a função da hipófise. Um análogo da somatostatina (pasireotide), inibidores da esteroideogênese ou antagonista do receptor de glicocorticoide (mifepristone) é usado ocasionalmente para hipercortisolismo suave, ou no curto prazo para hipercortisolismo grave, antes de outras terapias serem realizadas.

A terapia de primeira linha é a ressecção transfenoidal (TSS) do adenoma hipofisário causador por um cirurgião experiente.[63] [64] Em uma revisão do tratamento cirúrgico da doença de Cushing, não houve diferença significativa na remissão entre pacientes tratados com cirurgia endoscópica versus cirurgia microscópica: 79.7% (95% CI: 73.1% a 85.0%) no grupo endoscópico e 76.9% (95% CI: 71.3% para 81.6 %) no grupo microscópico (P = 0.485). Parece que os pacientes que se submeteram à cirurgia endoscópica sofreram recorrência com menos frequência do que os pacientes que se submeteram à cirurgia microscópica, com proporções de recorrência de 11.0 e 15.9%, respectivamente (P=0.134). No entanto, se o tempo de acompanhamento for levado em conta, ambos os grupos tiveram uma taxa de recorrência de aproximadamente 4% por pessoa/ano (95% CI: 3.1% para 5.4% e 3.6% para 5.1%, P = 0.651).

Taxas de remissão são semelhantes em estudos publicados antes de 2000 (intervalo, 41.7% a 87.7%; média, 75.1%; mediana, 78%) e após 2000 (intervalo, 65% a 96.5%; média, 79.6%; mediana, 78.7%), considerando que as taxas de recorrência parecem ser inferiores em estudos publicados antes de 2000 (intervalo, 0% a 20.6%; média, 7.6%; mediana, 6.6%) do que após 2000 (intervalo, 2.4 a 65.6%; média, 15.6%; mediana, 12.8%).[65]

Constatou-se que a remissão após a TSS de primeira linha foi maior nos pacientes com microadenomas ou histologia tumoral positiva para hormônio adrenocorticotrófico.[66]

Um estudo de 2018 não encontrou diferenças significativas entre a cirurgia hipofisária endoscópica e a microscópica em porcentagem de remissão. Embora a recorrência de curto prazo tenha sido menor para a cirurgia endoscópica, ambos os grupos tiveram uma taxa de recorrência de aproximadamente 4% por pessoa/ano.[67]



Algoritmo para o tratamento da doença de Cushing

Do acervo de Dr. Ty Carroll e Dr. James W. Findling; usado com permissão

Muitos pacientes são medicados com corticosteroides após a cirurgia da hipófise, mas devem ter a remissão avaliada durante a primeira semana do pós-operatório.[63] Isso é feito mais facilmente com a medição do cortisol matinal pelo menos 24 horas após a última dose da corticoterapia. Pacientes com cortisol matinal pós-operatório de <55 nanomoles/L (<2 microgramas/dL) são considerados em remissão e podem passar para um acompanhamento em longo prazo. Pacientes com cortisol matinal pós-operatório de >138 nanomoles/L (>5 microgramas/dL) exigem avaliação mais cuidadosa e, possivelmente, tratamento mais longo. Pacientes com cortisol matinal entre 55 e 138 nanomoles/L (2 e 5 microgramas/dL) devem ser acompanhados com medições matinais adicionais para a detecção de redução dos níveis posteriores de cortisol. Indivíduos com cortisol matinal >55 nanomoles/L (>2 microgramas/dL) após a cirurgia têm 2.5 vezes mais probabilidade de recorrência que aqueles com níveis de cortisol <55 nanomoles/L (<2 microgramas/dL).[68] [66] [69]

Como o hipocortisolismo pós-operatório é preditivo de remissão, alguns centros defendem a suspensão da corticoterapia de rotina após a cirurgia da hipófise e a monitorização dos níveis de cortisol a cada 8 horas ou se ocorrerem sintomas de insuficiência adrenal.[70] Se a insuficiência adrenal ocorrer, ou se forem documentados baixos níveis de cortisol, a corticoterapia deverá ser iniciada. Outros centros iniciam a corticoterapia de rotina imediatamente após a cirurgia e avaliam a remissão do hipercortisolismo posteriormente, durante a fase pós-operatória.[71] Os corticosteroides costumam ser rapidamente reduzidos a doses fisiológicas em 1 semana ou menos (em geral com alta hospitalar). O teste para verificar se o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal se recuperou poderá ser feito por meio de

acompanhamento de 3 meses após a cirurgia. O teste é geralmente o de cortisol matinal antes da dose de hidrocortisona matinal, se continuada. Níveis de cortisol >552 nanomoles/L (>20 microgramas/dL) indicam a recuperação do eixo. Níveis <83 nanomoles/L (<3 microgramas/dL) indicam necessidade contínua de corticosteroides. Níveis entre 83 nanomoles/L (3 microgramas/dL) e 552 nanomoles/L (20 microgramas/dL) exigem novos testes (teste de estimulação por cosintropina, teste de tolerância à insulina ou teste de metirapona). Uma vez que a recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) tenha sido estabelecida, os pacientes precisam ser submetidos a testes para possível recorrência. O teste de cortisol salivar parece ser o melhor preditor de recorrência precoce.[72] [73] [69]

Deve-se considerar a utilização de terapia adicional em pacientes com falha da cirurgia inicial na hipófise ou com recorrência da doença. As terapias padrão incluem repetição da cirurgia da hipófise, radioterapia, adrenalectomia bilateral ou terapia medicamentosa.[65] [74] [75]

A reoperação é frequentemente a terapia preferencial se a cirurgia inicial falhar. Ela deve ser considerada em todos os pacientes com a doença recorrente ou persistente. É eficaz em cerca de dois terços dos pacientes;[76] [77] [78] no entanto, o risco de deficiência hipofisária após a reoperação é de 50%. Ela é significativamente maior que após a terapia cirúrgica inicial.[76]

Se a reoperação for ineficaz, ou se um paciente não for candidato à reoperação, outra modalidade deve ser considerada.

Tratamento médico tem sido cada vez mais utilizado na prática clínica; no entanto, há uma escassez de estudos de alta qualidade sobre a terapia médica na doença de Cushing, com apenas uma medicação alcançando um nível "moderado" de provas em uma metanálise que incluiu 15 estudos (10 especificamente para a doença de Cushing).[79] Deve-se ter cuidado ao comparar taxas de eficácia em razão da variabilidade no projeto e na qualidade do estudo. O pasireotida só foi avaliado em um ensaio randomizado e foi apoiado por um 'moderado' nível de evidência. As taxas de resposta com pasireotida de três estudos prospectivos foram de 17% a 29%. Os medicamentos restantes foram apoiados por um nível de evidência 'baixo' ou 'muito baixo'.

O pasireotida é um análogo da somatostatina que atinge seletivamente os receptores da somatostatina em adenomas corticotróficos e está sendo usada para tratar clinicamente a doença de Cushing. Ela é vinculada a uma grande variedade de receptores da somatostatina, mas com maior afinidade com o receptor 5, que é predominantemente expressado em pacientes com adenomas corticotróficos. O uso da pasireotida demonstrou reduzir os níveis de cortisol na maioria dos pacientes com doença de Cushing, mas normaliza os níveis de cortisol em somente 25% dos pacientes. Em um estudo foi observado o encolhimento do tumor em 62.5% dos pacientes após 6 meses de tratamento com pasireotida.[80] Cortisol salivar também diminuiu após o tratamento; assim, o cortisol salivar pode ser um biomarcador mais conveniente para seguir na avaliação da resposta ao tratamento em pacientes com doença de Cushing.[81] [82] Uma experiência de 10 anos de duração realizada em um único centro com o pasireotida relatou benefícios bioquímicos e clínicos persistentes em aproximadamente 60% dos pacientes com doença de Cushing.[82] Trata-se de uma terapia voltada para a hipófise e que só deve ser utilizada em pacientes com hipercortisolismo devido a tumores hipofisários secretores de ACTH.[83] [84]

Inibidores de esteroidogênese (agentes que diminuem a produção de corticosteroide adrenal, tais como o Cetoconazol,[85] metirapona, mitotano e etomidato) podem ser usados (embora sem aprovação na maioria dos países) no tratamento da síndrome de Cushing. A terapia com inibidor de esteroidogênese deve ser considerada em pacientes incapazes de se submeter a outras terapias não-cirúrgicas[63] [86] e é também cada vez mais utilizada como medicação pré-operatória. O cetoconazol tem início

relativamente rápido de inibição da esteroidogênese. Cetoconazol pode causar lesão hepática grave de natureza idiopática e insuficiência adrenal.[85] [87] [88] Seu uso requer orientação especializada e é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.[87] A metirapona oferece rápido início de inibição e pode ser obtida para uso compassivo nos EUA. O mitotano tem início de ação lento e janela terapêutica estreita.[83] [84] Etomidato, usado apenas em emergências, tem início rápido, mas deve ser administrado por via intravenosa. Diferenças genéticas nas enzimas esteroidogênicas podem contribuir para as variações entre os indivíduos da capacidade de resposta aos agentes de bloqueio adrenal.[89]

A mifepristona é recomendada para o manejo do hipercortisolismo. Ela bloqueia o efeito do cortisol no nível do receptor e deve ser considerada em pacientes com distúrbios clínicos e metabólicos de hipercortisolismo contínuo. A Food and Drug Administration aprovou a mifepristona para o tratamento da hiperglicemia associada com a síndrome de Cushing. Os níveis de cortisol e ACTH podem aumentar com o uso de mifepristona devido à inibição do feedback.[90] Dessa forma, os níveis de cortisol não devem ser usados para guiar a terapia nos pacientes tratados com mifepristona.[91]

A radioterapia fracionada convencional ou a radiocirurgia estereotóxica permite o controle do hipercortisolismo dentro de 3 a 5 anos em mais da metade dos pacientes.[92] [93] [94] [95] [96] Esta modalidade é, talvez, melhor usada como parte da terapêutica para pacientes com hipercortisolismo residual leve, já que os efeitos completos da terapêutica podem levar vários anos para serem percebidos. A radiação de tumores localizados próximo ao quiasma óptico faz aumentar o risco de dano ao quiasma óptico, e esse risco deve ser considerado antes da terapêutica. Também pode ocorrer hipopituitarismo após radioterapia, que é outro risco a ser considerado antes do início da terapêutica. O risco exato do hipopituitarismo após a radioterapia fracionada convencional versus radiocirurgia estereotóxica é incerto, mas parece similar.

Pacientes sem sucesso na re-operação que manifestam hipercortisolismo grave devem ser avaliados para tratamento com terapia médica, adrenalectomia bilateral ou uma combinação destas terapias. A vantagem dessas abordagens é o rápido início de redução nos níveis de cortisol ou bloqueio da ação do cortisol. A adrenalectomia bilateral produz a cura imediata para qualquer causa de hipercortisolismo endógeno, à custa de causar insuficiência adrenal permanente (exigindo reposição de cortisol e mineralocorticoides) e criando um risco de síndrome de Nelson (crescimento do tumor corticotrófico após adrenalectomia). Esta progressão pode causar hiperpigmentação de ACTH excessiva e sintomas de compressão intracraniana do crescimento do tumor fora da sela. Novos métodos laparoscópicos de adrenalectomia permitem recuperação e tolerabilidade mais rápidas.[97]

Uma metanálise de 37 estudos (1320 pacientes, 82% com doença de Cushing, 13% com síndrome de Cushing ectópica e 5% com hiperplasia adrenal primária) mostrou que a adrenalectomia bilateral é relativamente segura e proporciona o sucesso adequado.[98] Embora a secreção de cortisol residual devido ao tecido adrenal acessório ou aos remanescentes adrenais tenha sido encontrada em 3% a 34%, menos de 2% tiveram uma recidiva da síndrome de Cushing. A maioria dos pacientes apresentou melhora quanto aos sintomas de hipercortisolismo (por exemplo, hipertensão, obesidade ou depressão) após a adrenalectomia bilateral (7 estudos, 195 pacientes). O número de crises adrenais por 100 pacientes-anos foi de 9,3, e síndrome de Nelson ocorreu em 21% (0-47) dos pacientes. O excesso de mortalidade no primeiro ano depois da cirurgia sugere que são necessários cuidados clínicos intensivos para os pacientes após a adrenalectomia bilateral.

A decisão sobre qual terapia usar deve ser individualizada para cada paciente, avaliando-se a preferência do paciente e o risco de complicações.[99]

A levotiroxina é usada para obter T4 livre na metade superior da faixa normal. Não se deve usar hormônios estimulantes da tireoide para orientar a terapia. A terapêutica com testosterona é usada para obter um nível de testosterona na faixa normal. Mulheres com útero intacto que recebem reposição de estrogênio também precisam de 10 dias de progesterona todos os meses em associação com a terapêutica de reposição de estrogênio. A decisão de tratamento com hormônio do crescimento deve ser individualizada para cada paciente com base nos sintomas, nos benefícios e no risco da terapêutica. A titulação da dose deve ocorrer a cada mês para a obtenção de uma resposta clínica (isto é, nível de energia, sensação de bem-estar e massa corporal magra) e de um nível de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) na faixa normal intermediária até a superior, de acordo com a faixa etária.

A desmopressina é ajustada para controlar o débito urinário excessivo sintomático. Isso se baseia na preferência do paciente. O sódio sérico e os sintomas são monitorizados periodicamente para avaliar a adequação do tratamento.^[100]

Síndrome de Cushing independente do ACTH

A causa mais comum de superprodução de cortisol adrenal é o adenoma adrenal autônomo unilateral. A terapia de primeira linha consiste quase sempre na adrenalectomia unilateral da glândula adrenal afetada. A adrenalectomia laparoscópica é o método preferido na maioria dos casos. A remoção da glândula adrenal afetada é curativa em todos os pacientes com doença adrenal unilateral. Adrenalectomia tem um efeito benéfico sobre os fatores de risco cardiovascular em pacientes com síndrome de Cushing subclínica global e comparado com o tratamento conservador.^[101]

Causas raras da doença independente de ACTH geralmente causam doença adrenal bilateral pela formação de nódulos autônomos ou hiperplasia bilateral. Nesses casos, a terapia de primeira linha geralmente exige adrenalectomia bilateral. A terapêutica do inibidor de esteroidogênese ou a mifepristona pode ser usada em pacientes que desejam evitar a adrenalectomia bilateral, mas é menos efetiva. A mifepristona bloqueia a ação do cortisol, resultando em atenuação dos efeitos do cortisol. O cetoconazol tem início relativamente rápido de inibição da esteroidogênese. A metirapona oferece rápido início de inibição. O mitotano tem início de ação lento, janela terapêutica estreita e, em geral, só é usado em carcinoma adrenal. O etomidato, usado somente em emergências, tem início rápido mas deve ser administrado por via intravenosa.^[86]

O carcinoma adrenal é uma causa extremamente rara de síndrome de Cushing independente de ACTH. A terapia de primeira linha em muitos pacientes é a ressecção cirúrgica; no entanto, no momento do diagnóstico a doença geralmente progrediu além do ponto de eficácia da terapêutica cirúrgica. A eficácia da quimioterapia e das terapêuticas adjuvantes em doenças de estágio precoce e tardio mostrou resultados mistos em ensaios clínicos.

Síndrome do ACTH ectópico

A terapia de primeira linha ideal envolve a localização e a ressecção cirúrgica do tumor produtor de ACTH. Não é incomum que a ressecção total desses tumores não seja possível. Quando a ressecção cirúrgica não é possível, as terapêuticas de segunda linha incluem mifepristona, pasireotida, terapêutica do inibidor da esteroidogênese ou adrenalectomia bilateral. A adrenalectomia bilateral é uma terapêutica definitiva, mas os pacientes com tumores produtores de ACTH ectópico podem ter hipercortisolismo extremamente grave e exigirem redução no cortisol antes de serem submetidos à cirurgia. Nesses casos, a mifepristona, a pasireotida ou a terapêutica do inibidor da esteroidogênese podem ser usadas para reduzir os níveis de cortisol para adrenalectomia bilateral. O cetoconazol tem início relativamente rápido

de inibição da esteroidogênese. A metirapona oferece rápido início de inibição. O mitotano tem início de ação lento, janela terapêutica estreita e não é usado com frequência na síndrome de Cushing e isso não se deve ao câncer da adrenal. O etomidato, usado somente em emergências, tem início rápido mas deve ser administrado por via intravenosa.[86]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Em curso		(resumo)
Doença de Cushing (tumor hipofisário secretor de hormônio adrenocorticotrófico [ACTH])		
	1a	adenomectomia hipofisária transesfenoidal
	adjunto	terapia medicamentosa antes da cirurgia
	adjunto	terapêutica de reposição de corticosteroide pós-cirúrgica
	adjunto	terapia pós-cirúrgica de reposição dos hormônios hipofisários sem corticosteroides
	2a	repetir adenomectomia hipofisária transesfenoidal
	adjunto	terapia medicamentosa antes da cirurgia
	adjunto	terapêutica de reposição de corticosteroide pós-cirúrgica
	adjunto	terapia pós-cirúrgica de reposição dos hormônios hipofisários sem corticosteroides
	2a	terapia medicamentosa isolada
	3a	radioterapia hipofisária
	adjunto	terapia medicamentosa antes da radioterapia
	adjunto	terapêutica de reposição de corticosteroide pós-irradiação
	adjunto	terapia de reposição hormonal não corticosteroide da hipófise pós-irradiação
	4a	adrenalectomia bilateral
	mais	terapêutica de reposição de corticosteroide pós-cirúrgica permanente
	adjunto	terapia medicamentosa antes da cirurgia

Em curso		(resumo)
síndrome de secreção ectópica do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) ou do hormônio liberador de corticotropina (CRH)		
	1a	ressecção cirúrgica ou ablação do tumor e metástases
	adjunto	terapia medicamentosa
	adjunto	quimioterapia ou radioterapia para tumor primário
	2a	adrenalectomia bilateral
	mais	terapêutica de reposição de corticosteroide pós-cirúrgica permanente
	adjunto	terapia medicamentosa antes da cirurgia
	adjunto	quimioterapia ou radioterapia para tumor primário
	3a	terapia medicamentosa
	adjunto	quimioterapia ou radioterapia para tumor primário
independente de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) devido a carcinoma ou adenoma adrenal unilateral		
	1a	adrenalectomia unilateral ou ressecção do tumor
	adjunto	terapia medicamentosa antes da cirurgia
	adjunto	quimioterapia ou radioterapia para carcinoma adrenal
	2a	terapia medicamentosa
	adjunto	quimioterapia ou radioterapia para carcinoma adrenal
independente de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) devido a doença adrenal bilateral (hiperplasia ou adenoma)		
	1a	adrenalectomia bilateral
	mais	terapêutica de reposição de corticosteroide pós-cirúrgica permanente
	adjunto	terapia medicamentosa antes da cirurgia
	2a	terapia medicamentosa

Opções de tratamento

Em curso

Doença de Cushing (tumor hipofisário secretor de hormônio adrenocorticotrófico [ACTH])

1a adenomectomia hipofisária transesfenoidal

» A terapia de primeira linha é a ressecção transesfenoidal do adenoma hipofisário causador realizada por cirurgião experiente.[63] [64] Um estudo de 2018 não encontrou diferenças significativas entre a cirurgia hipofisária endoscópica e a microscópica em porcentagem de remissão. Embora a recorrência de curto prazo tenha sido menor para a cirurgia endoscópica, ambos os grupos tiveram uma taxa de recorrência de aproximadamente 4% por pessoa/ano.[67]

» Os pacientes com leve excesso de cortisol (provas bioquímicas de hiperkortisolemia, mas sem sinais clínicos ou sintomas de síndrome de Cushing) devem ter a terapia ponderada cuidadosamente porque o benefício da cirurgia não foi demonstrado convincentemente.[63]

adjunto terapia medicamentosa antes da cirurgia

Opções primárias

» **mifepristona**: 300 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 300 mg/dia a cada 2-4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia

OU

» **pasireotida**: 0.6 mg por via subcutânea duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 0.9 mg duas vezes ao dia após 8 semanas de acordo com a resposta

OU

» **cetoconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, ajustar em incrementos de 200-400 mg/dia em intervalos mensais de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

Em curso

» **metirapona**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia inicialmente, aumentar em poucos dias de acordo com a resposta, máximo de 6000 mg/dia administrados em 4 doses fracionadas

Opções secundárias

» **mitotano**: 500 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar a cada poucos meses de acordo com a resposta, máximo de 9000 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

Opções terciárias

» **etomidato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Um análogo da somatostatina (pasireotida), um inibidor de esteroidogênese ou um antagonista do receptor de glicocorticoide (mifepristona) é usado ocasionalmente para hipercortisolismo leve ou, em curto prazo, para hipercortisolismo grave, antes de iniciar outras terapias.

» Análogo da somatostatina: o pasireotida se liga a uma ampla gama de receptores de somatostatina, com uma afinidade muito maior ao receptor de somatostatina 5, que é predominantemente expresso em adenomas corticotróficos. Seu uso reduz os níveis de cortisol na maioria dos pacientes, mas normaliza os níveis de cortisol em somente 25% dos pacientes. Ela causa hiperglicemia na maioria dos pacientes. Essa terapêutica é direcionada à hipófise e só deve ser usada em pacientes com hipercortisolismo causado por tumores da hipófise secretores do ACTH.[83]

» Inibidores da esteroidogênese: cetoconazol, metirapona, mitotano e etomidato diminuem a produção de corticosteroide adrenal. Geralmente eles são usados no caso de hipercortisolismo leve ou em curto prazo no hipercortisolismo grave antes de iniciar outras terapias. Eles só devem ser usados por médicos familiarizados com seu uso. O cetoconazol e a metirapona têm início relativamente rápido de inibição da esteroidogênese. O mitotano tem início de ação lento e janela terapêutica estreita. Raramente é usado para a síndrome de Cushing devido a causas que não sejam o carcinoma de adrenal. O etomidato é raramente usado, sendo reservado apenas para situações de emergência. Ele tem início rápido mas deve ser administrado por via intravenosa.[86]

Em curso

» Cetoconazol pode causar lesão hepática grave de natureza idiopática e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.^{[102] [103]} Seu uso é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.

» Antagonista do receptor de glicocorticoide: a mifepristona bloqueia o cortisol a nível do receptor e atenua os efeitos clínicos e bioquímicos associados à elevação do cortisol. A Food and Drug Administration aprovou a mifepristona para o tratamento da hiperglicemia associada com a síndrome de Cushing. Pode ser usado para todas as formas de síndrome de Cushing. Os níveis de cortisol podem aumentar durante a terapêutica com mifepristona devido à inibição do feedback.^[90] Dessa forma, os níveis de cortisol não devem ser usados para guiar a terapia nos pacientes tratados com mifepristona.^[91]

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de insuficiência adrenal.

» O ajuste da dose deve se basear em sintomas clínicos, normalização bioquímica de 24 horas do cortisol livre urinário e cortisol salivar noturno (com exceção da mifepristona, na qual o uso do cortisol como marcador não seria confiável).

adjunto

terapêutica de reposição de corticosteroide pós-cirúrgica**Opções primárias**

» **hidrocortisona:** 10-25 mg por metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; a dose comum é uma dose maior pela manhã (10-15 mg) e uma dose menor ao fim da tarde (5-10 mg)

» Pacientes submetidos a adenomectomia hipofisária podem ficar temporária ou permanentemente dependentes de reposição fisiológica de cortisol. É necessário monitorizar a pressão arterial, verificar os sintomas

Em curso

ortostáticos e avaliar a sensação geral de energia ou fadiga.

» Como o hipocortisolismo pós-operatório é preditivo de remissão, alguns centros defendem a suspensão da corticoterapia de rotina após a cirurgia da hipófise e a monitorização dos níveis de cortisol a cada 8 horas ou se ocorrerem sintomas de insuficiência adrenal. Se a insuficiência adrenal ocorrer, ou se forem documentados baixos níveis de cortisol, a corticoterapia deverá ser iniciada. Outros centros iniciam a corticoterapia de rotina imediatamente após a cirurgia e avaliam a remissão do hipercortisolismo posteriormente, durante a fase pós-operatória.[71]

» A redução lenta da reposição de corticosteroides poderá ser feita ao longo do tempo se o eixo hipofisário se recuperar.

adjunto

terapia pós-cirúrgica de reposição dos hormônios hipofisários sem corticosteroides

Opções primárias

» **levotiroxina**: 1.8 micrograma/kg/dia por via oral

--E/OU--

» **testosterona por via transdérmica**: 2.5 a 7.5 mg uma vez ao dia, ajustar de acordo com a resposta em homens

-ou-

» **cipionato de testosterona**: 200 mg por via intramuscular a cada 2 semanas, ajustar de acordo com a resposta em homens

-ou-

» **estradiol**: 2 mg por via oral uma vez ao dia em mulheres

-ou-

» **estrogênios conjugados**: 0.625 a 1.25 mg por via oral uma vez ao dia em mulheres

-e-

» **medroxiprogesterona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia durante 10 dias por mês em mulheres com o útero intacto e em tratamento com estradiol ou estrogênio

--E/OU--

» **somatotrofina (recombinante)**: a dose depende da marca usada; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E/OU--

» **desmopressina**: 0.1 mg por via oral uma a três vezes ao dia

Em curso

» Pode ser necessária em pacientes submetidos a adenomectomia hipofisária. Pode ocorrer qualquer combinação de deficiências.

» A levotiroxina é usada para obter T4 livre na metade superior da faixa normal. Um hormônio estimulante da tireoide não deve ser usado para orientar a terapia.[100]

» A terapêutica com testosterona é usada para obter um nível de testosterona na faixa normal.[100]

» Mulheres com útero intacto que recebem reposição de estrogênio também precisam de 10 dias de progesterona todos os meses em associação com a terapêutica de reposição de estrogênio.

» A decisão de tratamento com hormônio do crescimento deve ser individualizada para cada paciente com base nos sintomas, nos benefícios e no risco da terapêutica. A titulação da dose deve ocorrer a cada mês para a obtenção de uma resposta clínica (isto é, nível de energia, sensação de bem-estar e massa corporal magra) e de um nível de IGF-1 na faixa normal intermediária para superior de acordo com a faixa etária.[100]

» A desmopressina é ajustada para controlar o débito urinário excessivo sintomático. Isso se baseia na preferência do paciente. O sódio sérico e os sintomas são monitorizados periodicamente para avaliar a adequação do tratamento.[100]

2a repetir adenomectomia hipofisária transesfenoidal

» Pode ser considerada em pacientes com insuficiência da cirurgia da hipófise inicial ou com recorrência da doença, dependendo da preferência do paciente e do risco de complicações.

» Os pacientes com leve excesso de cortisol (provas bioquímicas de hipercortisolemia, mas sem sinais clínicos ou sintomas de síndrome de Cushing) devem ter a terapia ponderada cuidadosamente porque o benefício da cirurgia não foi demonstrado convincentemente.[63]

adjunto terapia medicamentosa antes da cirurgia

Opções primárias

» **mifepristona**: 300 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 300 mg/dia a cada 2-4

Em curso

semanas de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia

OU

» **pasireotida**: 0.6 mg por via subcutânea duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 0.9 mg duas vezes ao dia após 8 semanas de acordo com a resposta

OU

» **cetoconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, ajustar em incrementos de 200-400 mg/dia em intervalos mensais de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **metirapona**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia inicialmente, aumentar em poucos dias de acordo com a resposta, máximo de 6000 mg/dia administrados em 4 doses fracionadas

Opções secundárias

» **mitotano**: 500 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar a cada poucos meses de acordo com a resposta, máximo de 9000 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

Opções terciárias

» **etomidato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Um análogo da somatostatina (pasireotida), um inibidor de esteroidogênese ou um antagonista do receptor de glicocorticoide (mifepristona) é usado ocasionalmente para hipercortisolismo leve ou, em curto prazo, para hipercortisolismo grave, antes de iniciar outras terapias.

» Análogo da somatostatina: o pasireotide se liga a uma ampla gama de receptores de somatostatina, com uma afinidade muito maior ao receptor de somatostatina 5, que é predominantemente expresso em adenomas corticotróficos. Seu uso reduz os níveis de cortisol na maioria dos pacientes, mas normaliza os níveis de cortisol em somente 25% dos pacientes. Ela causa hiperglicemia na maioria

Em curso

dos pacientes. Essa terapêutica é direcionada à hipófise e só deve ser usada em pacientes com hipercortisolismo causado por tumores da hipófise secretores do ACTH.[83]

» Inibidores da esteroidogênese: cetoconazol, metirapona, mitotano e etomidato diminuem a produção de corticosteroide adrenal. Geralmente eles são usados no caso de hipercortisolismo leve ou em curto prazo no hipercortisolismo grave antes de iniciar outras terapias. Eles só devem ser usados por médicos familiarizados com seu uso. O cetoconazol e a metirapona têm início relativamente rápido de inibição da esteroidogênese. O mitotano tem início de ação lento e janela terapêutica estreita. Raramente é usado para a síndrome de Cushing devido a causas que não sejam o carcinoma de adrenal. O etomidato é raramente usado, sendo reservado apenas para situações de emergência. Ele tem início rápido mas deve ser administrado por via intravenosa.[86]

» Cetoconazol pode causar lesão hepática grave de natureza idiopática e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.[102] [103] Seu uso é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.

» Antagonista do receptor de glicocorticoide: a mifepristona bloqueia o cortisol a nível do receptor e atenua os efeitos clínicos e bioquímicos associados à elevação do cortisol. Pode ser usado para todas as formas de síndrome de Cushing. Os níveis de cortisol podem aumentar durante a terapêutica com mifepristona devido à inibição do feedback.[90] Dessa forma, os níveis de cortisol não devem ser usados para guiar a terapia nos pacientes tratados com mifepristona.[91]

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de insuficiência adrenal.

» O ajuste da dose deve se basear em sintomas clínicos, normalização bioquímica de 24 horas do cortisol livre urinário e cortisol salivar noturno

Em curso

adjunto

(com exceção da mifepristona, na qual o uso do cortisol como marcador não seria confiável).

terapêutica de reposição de corticosteroide pós-cirúrgica

Opções primárias

» **hidrocortisona**: 10-25 mg por metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; a dose comum é uma dose maior pela manhã (10-15 mg) e uma dose menor ao fim da tarde (5-10 mg)

» Pacientes submetidos a adenomectomia hipofisária podem ficar temporária ou permanentemente dependentes de reposição fisiológica de cortisol. É necessário monitorizar a pressão arterial, verificar os sintomas ortostáticos e avaliar a sensação geral de energia ou fadiga.

» Como o hipocortisolismo pós-operatório é preditivo de remissão, alguns centros defendem a suspensão da corticoterapia de rotina após a cirurgia da hipófise e a monitorização dos níveis de cortisol a cada 8 horas ou se ocorrerem sintomas de insuficiência adrenal. Se a insuficiência adrenal ocorrer, ou se forem documentados baixos níveis de cortisol, a corticoterapia deverá ser iniciada. Outros centros iniciam a corticoterapia de rotina imediatamente após a cirurgia e avaliam a remissão do hipercortisolismo posteriormente, durante a fase pós-operatória.[71]

» A redução lenta da reposição de corticosteroides poderá ser feita ao longo do tempo se o eixo hipofisário se recuperar.

adjunto

terapia pós-cirúrgica de reposição dos hormônios hipofisários sem corticosteroides

Opções primárias

» **levotiroxina**: 1.8 micrograma/kg/dia por via oral

--E/OU--

» **testosterona por via transdérmica**: 2.5 a 7.5 mg uma vez ao dia, ajustar de acordo com a resposta em homens

-ou-

» **cipionato de testosterona**: 200 mg por via intramuscular a cada 2 semanas, ajustar de acordo com a resposta em homens

-ou-

Em curso

» **estradiol**: 2 mg por via oral uma vez ao dia em mulheres

-ou-

» **estrogênios conjugados**: 0.625 a 1.25 mg por via oral uma vez ao dia em mulheres

-e-

» **medroxiprogesterona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia durante 10 dias por mês em mulheres com o útero intacto e em tratamento com estradiol ou estrogênio

--E/OU--

» **somatotrofina (recombinante)**: a dose depende da marca usada; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E/OU--

» **desmopressina**: 0.1 mg por via oral uma a três vezes ao dia

» Pode ocorrer qualquer combinação de deficiências. O risco de insuficiência hipofisária após a reoperação é de 50%. Ela é significativamente maior que após a terapia cirúrgica inicial.[76]

» A levotiroxina é usada para obter T4 livre na metade superior da faixa normal. Um hormônio estimulante da tireoide não deve ser usado para orientar a terapia.[100]

» A terapêutica com testosterona é usada para obter um nível de testosterona na faixa normal.[100]

» Mulheres com útero intacto que recebem reposição de estrogênio também precisam de 10 dias de progesterona todos os meses em associação com a terapêutica de reposição de estrogênio.

» A decisão de tratamento com hormônio do crescimento deve ser individualizada para cada paciente com base nos sintomas, nos benefícios e no risco da terapêutica. A titulação da dose deve ocorrer a cada mês para a obtenção de uma resposta clínica (isto é, nível de energia, sensação de bem-estar e massa corporal magra) e de um nível de IGF-1 na faixa normal intermediária para superior de acordo com a faixa etária.

» A desmopressina é ajustada para controlar o débito urinário excessivo sintomático. Isso se baseia na preferência do paciente. O sódio sérico e os sintomas são monitorizados periodicamente para avaliar a adequação do tratamento.[100]

Em curso

2a terapia medicamentosa isolada

Opções primárias

» **mifepristona**: 300 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 300 mg/dia a cada 2-4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia

OU

» **pasireotida**: 0.6 mg por via subcutânea duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 0.9 mg duas vezes ao dia após 8 semanas de acordo com a resposta

OU

» **cetoconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, ajustar em incrementos de 200-400 mg/dia em intervalos mensais de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **metirapona**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia inicialmente, aumentar em poucos dias de acordo com a resposta, máximo de 6000 mg/dia administrados em 4 doses fracionadas

Opções secundárias

» **mitotano**: 500 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar a cada poucos meses de acordo com a resposta, máximo de 9000 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

Opções terciárias

» **etomidato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» É escasso o número de estudos de alta qualidade sobre a terapia medicamentosa da doença de Cushing.[79] A decisão sobre qual terapia usar deve ser individualizada para cada paciente, avaliando-se a preferência do paciente e o risco de complicações.

» Análogo da somatostatina: o pasireotida se liga a uma ampla gama de receptores de somatostatina, com uma afinidade muito

Em curso

maior ao receptor de somatostatina 5, que é predominantemente expresso em adenomas corticotróficos. Seu uso reduz os níveis de cortisol na maioria dos pacientes, mas normaliza os níveis de cortisol em somente 25% dos pacientes. Ela causa hiperglicemia na maioria dos pacientes. Essa terapêutica é direcionada à hipófise e só deve ser usada em pacientes com hipercortisolismo causado por tumores da hipófise secretores do ACTH.[83]

» Inibidores da esteroidogênese: cetoconazol,[85] metirapona, mitotano e etomidato diminuem a produção de corticosteroide adrenal e podem ser usados (embora sem aprovação na maioria dos países) no tratamento da síndrome de Cushing. O cetoconazol e a metirapona têm início relativamente rápido de inibição da esteroidogênese. O mitotano tem início de ação lento e janela terapêutica estreita. Raramente é usado para a síndrome de Cushing devido a causas que não sejam o carcinoma de adrenal. O etomidato é raramente usado, sendo reservado apenas para situações de emergência. Ele tem início rápido mas deve ser administrado por via intravenosa.[86]

» Cetoconazol pode causar lesão hepática grave de natureza idiopática e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.[102] [103] Seu uso é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.[85]

» Em um estudo, um novo agente em fase experimental, o LCI699, teve resultados promissores na diminuição do cortisol livre urinário de 24 horas.[104]

» Antagonista do receptor de glicocorticoide: a mifepristona bloqueia o cortisol a nível do receptor e atenua os efeitos clínicos e bioquímicos associados à elevação do cortisol. Pode ser usado para todas as formas de síndrome de Cushing. Os níveis de cortisol podem aumentar durante a terapêutica com mifepristona devido à inibição do feedback.[90]

Em curso

Dessa forma, os níveis de cortisol não devem ser usados para guiar a terapia nos pacientes tratados com mifepristona.[91]

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de insuficiência adrenal.

» O ajuste da dose deve se basear em sintomas clínicos, normalização bioquímica de 24 horas do cortisol livre urinário e cortisol salivar noturno (com exceção da mifepristona, na qual o uso do cortisol como marcador não seria confiável).

3a radioterapia hipofisária

» Deve ser considerada se a reoperação for inefetiva, ou se o paciente não for candidato à reoperação, dependendo da preferência do paciente e do risco de complicações. Esta modalidade é, talvez, melhor usada como parte da terapêutica para pacientes com hipercortisolismo residual leve, já que os efeitos completos da terapêutica podem levar vários anos para serem percebidos. A radiação de tumores localizados próximo ao quiasma óptico faz aumentar o risco de dano ao quiasma óptico, e esse risco deve ser considerado antes da terapêutica.

» Após 3 a 5 anos, tanto a radioterapia fracionada tradicional como a radiocirurgia estereotáxica atingem remissão em 50% a 60% dos pacientes.[92] [93] [94]

» Existem dados insuficientes para estimar as taxas de recorrência de longo prazo após a terapêutica.

» O radioterapia fracionada tradicional e a radiocirurgia estereotáxica têm taxas semelhantes de hipopituitarismo pós-terapêutico.

adjunto terapia medicamentosa antes da radioterapia

Opções primárias

» **pasireotida**: 0.6 mg por via subcutânea duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 0.9 mg duas vezes ao dia após 8 semanas de acordo com a resposta

OU

» **mifepristona**: 300 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 300 mg/dia a cada 2-4

Em curso

semanas de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia

OU

» **cetoconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, ajustar em incrementos de 200-400 mg/dia em intervalos mensais de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **metirapona**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia inicialmente, aumentar em poucos dias de acordo com a resposta, máximo de 6000 mg/dia administrados em 4 doses fracionadas

Opções secundárias

» **mitotano**: 500 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar a cada poucos meses de acordo com a resposta, máximo de 9000 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

Opções terciárias

» **etomidato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Um análogo da somatostatina (pasireotida), um inibidor de esteroidogênese ou um antagonista do receptor de glicocorticoide (mifepristona) é usado ocasionalmente para hipercortisolismo leve ou, em curto prazo, para hipercortisolismo grave, antes de iniciar outras terapias.

» Análogo da somatostatina: o pasireotide se liga a uma ampla gama de receptores de somatostatina, com uma afinidade muito maior ao receptor de somatostatina 5, que é predominantemente expresso em adenomas corticotróficos. Seu uso reduz os níveis de cortisol na maioria dos pacientes, mas normaliza os níveis de cortisol em somente 25% dos pacientes. Ela causa hiperglicemia na maioria dos pacientes. Essa terapêutica é direcionada à hipófise e só deve ser usada em pacientes com hipercortisolismo causado por tumores da hipófise secretores do ACTH.[83]

» Inibidores da esteroidogênese: cetoconazol, metirapona, mitotano e etomidato diminuem

Em curso

a produção de corticosteroide adrenal. Geralmente eles são usados no caso de hipercortisolismo leve ou em curto prazo no hipercortisolismo grave antes de iniciar outras terapias. Eles só devem ser usados por médicos familiarizados com seu uso. O cetoconazol e a metirapona têm início relativamente rápido de inibição da esteroidogênese. O mitotano tem início de ação lento e janela terapêutica estreita. Raramente é usado para a síndrome de Cushing devido a causas que não sejam o carcinoma de adrenal. O etomidato é raramente usado, sendo reservado apenas para situações de emergência. Ele tem início rápido mas deve ser administrado por via intravenosa.[86] Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de insuficiência adrenal.

» Cetoconazol pode causar lesão hepática grave de natureza idiopática e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.[102] [103] Seu uso é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.

» Antagonista do receptor de glicocorticoide: a mifepristona bloqueia o cortisol a nível do receptor e atenua os efeitos clínicos e bioquímicos associados à elevação do cortisol. A Food and Drug Administration aprovou a mifepristona para o tratamento da hiperglicemia associada com a síndrome de Cushing. Pode ser usado para todas as formas de síndrome de Cushing. Pode ser usado para todas as formas de síndrome de Cushing. Os níveis de cortisol podem aumentar durante a terapêutica com mifepristona devido à inibição do feedback.[90] Dessa forma, os níveis de cortisol não devem ser usados para guiar a terapia nos pacientes tratados com mifepristona.[91]

» O ajuste da dose deve se basear em sintomas clínicos, normalização bioquímica de 24 horas do cortisol livre urinário e cortisol salivar noturno (com exceção da mifepristona, na qual o uso do cortisol como marcador não seria confiável).

Em curso

adjunto **terapêutica de reposição de corticosteroide pós-irradiação****Opções primárias**

» **hidrocortisona**: 10-25 mg por metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; a dose comum é uma dose maior pela manhã (10-15 mg) e uma dose menor ao fim da tarde (5-10 mg)

» Pacientes submetidos a irradiação hipofisária podem ficar temporária ou permanentemente dependentes de reposição fisiológica de cortisol. Isso pode ocorrer até mesmo anos após a terapêutica. Consequentemente, é necessário monitorizar a insuficiência adrenal durante anos após a radioterapia (por exemplo, monitorização da pressão arterial, verificação dos sintomas ortostáticos e avaliação da sensação geral de energia ou fadiga).

» A redução lenta da reposição de corticosteroides poderá ser feita ao longo do tempo se o eixo hipofisário se recuperar.

adjunto **terapia de reposição hormonal não corticosteroide da hipófise pós-irradiação****Opções primárias**

» **levotiroxina**: 1.8 micrograma/kg/dia por via oral

--E/OU--

» **testosterona por via transdérmica**: 2.5 a 7.5 mg uma vez ao dia, ajustar de acordo com a resposta em homens

-ou-

» **cipionato de testosterona**: 200 mg por via intramuscular a cada 2 semanas, ajustar de acordo com a resposta em homens

-ou-

» **estradiol**: 2 mg por via oral uma vez ao dia em mulheres

-ou-

» **estrogênios conjugados**: 0.625 a 1.25 mg por via oral uma vez ao dia em mulheres

-e-

» **medroxiprogesterona**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia durante 10 dias por mês em mulheres com o útero intacto e em tratamento com estradiol ou estrogênio

--E/OU--

» **somatotrofina (recombinante)**: a dose depende da marca usada; consulte um

Em curso

especialista para obter orientação quanto à dose

--E/OU--

» **desmopressina**: 0.1 mg por via oral uma a três vezes ao dia

» Pode ocorrer qualquer combinação de deficiências.

» A levotiroxina é usada para obter T4 livre na metade superior da faixa normal. O TSH não deve ser usado para orientar a terapêutica.

» A terapêutica com testosterona é usada para obter um nível de testosterona na faixa normal.

» Mulheres com útero intacto que recebem reposição de estrogênio também precisam de 10 dias de progesterona todos os meses em associação com a terapêutica de reposição de estrogênio.

» A decisão de tratamento com hormônio do crescimento deve ser individualizada para cada paciente com base nos sintomas, nos benefícios e no risco da terapêutica. A titulação da dose deve ocorrer a cada mês para a obtenção de uma resposta clínica (isto é, nível de energia, sensação de bem-estar e massa corporal magra) e de um nível de IGF-1 na faixa normal intermediária para superior de acordo com a faixa etária.

» A desmopressina é ajustada para controlar o débito urinário excessivo sintomático. Isso se baseia na preferência do paciente. O sódio sérico e os sintomas são monitorizados periodicamente para avaliar a adequação do tratamento.

4a **adrenalectomia bilateral**

» Deve ser considerada em pacientes com hipercortisolismo grave após uma reoperação inefetiva ou se o paciente não for candidato à reoperação, dependendo da preferência do paciente e do risco de complicações.

» Oferece cura para todos os hipercortisolismos endógenos. Uma metanálise de 37 estudos (1320 pacientes, 82% com doença de Cushing, 13% com síndrome de Cushing ectópica e 5% com hiperplasia adrenal primária) mostrou que a adrenalectomia bilateral é relativamente segura e proporciona o sucesso adequado.^[98] Embora a secreção de cortisol residual devido ao tecido adrenal acessório ou aos remanescentes adrenais tenha sido encontrada em 3% a

Em curso

34%, menos de 2% tiveram uma recidiva da síndrome de Cushing. A maioria dos pacientes apresentou melhora quanto aos sintomas de hipercortisolismo (por exemplo, hipertensão, obesidade ou depressão) após a adrenalectomia bilateral (7 estudos, 195 pacientes).

» Cria insuficiência adrenal com a necessidade de reposição de corticosteroide pela vida toda.

» Aumenta o risco da síndrome de Nelson, que é uma progressão do adenoma hipofisário secretor de ACTH. Esta progressão pode causar hiperpigmentação de ACTH excessiva e sintomas de compressão intracraniana do crescimento do tumor fora da sela.

» Novos métodos laparoscópicos de adrenalectomia permitem recuperação e tolerabilidade mais rápidas.

mais

terapêutica de reposição de corticosteroide pós-cirúrgica permanente

Opções primárias

» **hidrocortisona**: 10-25 mg por metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; a dose comum é uma dose maior pela manhã (10-15 mg) e uma dose menor ao fim da tarde (5-10 mg)

-e-

» **fludrocortisona**: 0.05 a 0.1 mg por via oral uma vez ao dia

» É necessário monitorizar a pressão arterial, verificar os sintomas ortostáticos e avaliar a sensação geral de energia ou fadiga em intervalos regulares.

» A reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides é necessária em pacientes submetidos a adrenalectomia bilateral.

adjunto

terapia medicamentosa antes da cirurgia

Opções primárias

» **mifepristona**: 300 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 300 mg/dia a cada 2-4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia

OU

» **pasireotida**: 0.6 mg por via subcutânea duas vezes ao dia inicialmente, aumentar

Em curso

para 0.9 mg duas vezes ao dia após 8 semanas de acordo com a resposta

OU

» **cetoconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, ajustar em incrementos de 200-400 mg/dia em intervalos mensais de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **metirapona**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia inicialmente, aumentar em poucos dias de acordo com a resposta, máximo de 6000 mg/dia administrados em 4 doses fracionadas

Opções secundárias

» **mitotano**: 500 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar a cada poucos meses de acordo com a resposta, máximo de 9000 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

Opções terciárias

» **etomidato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Um análogo da somatostatina (pasireotida), um inibidor de esteroidogênese ou um antagonista do receptor de glicocorticoide (mifepristona) é usado ocasionalmente para hipercortisolismo leve ou, em curto prazo, para hipercortisolismo grave, antes de iniciar outras terapias.

» Análogo da somatostatina: o pasireotide se liga a uma ampla gama de receptores de somatostatina, com uma afinidade muito maior ao receptor de somatostatina 5, que é predominantemente expresso em adenomas corticotróficos. Seu uso reduz os níveis de cortisol na maioria dos pacientes, mas normaliza os níveis de cortisol em somente 25% dos pacientes. Ela causa hiperglicemia na maioria dos pacientes. Essa terapêutica é direcionada à hipófise e só deve ser usada em pacientes com hipercortisolismo causado por tumores da hipófise secretores do ACTH.[83]

» Inibidores da esteroidogênese: cetoconazol, metirapona, mitotano e etomidato diminuem

Em curso

a produção de corticosteroide adrenal. Geralmente eles são usados no caso de hipercortisolismo leve ou em curto prazo no hipercortisolismo grave antes de iniciar outras terapias. Eles só devem ser usados por médicos familiarizados com seu uso. O cetoconazol e a metirapona têm início relativamente rápido de inibição da esteroidogênese. O mitotano tem início de ação lento e janela terapêutica estreita. Raramente é usado para a síndrome de Cushing devido a causas que não sejam o carcinoma de adrenal. O etomidato é raramente usado, sendo reservado apenas para situações de emergência. Ele tem início rápido mas deve ser administrado por via intravenosa.[86]

» Cetoconazol pode causar lesão hepática grave de natureza idiopática e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.[102] [103] Seu uso é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.

» Antagonista do receptor de glicocorticoide: a mifepristona bloqueia o cortisol a nível do receptor e atenua os efeitos clínicos e bioquímicos associados à elevação do cortisol. A Food and Drug Administration aprovou a mifepristona para o tratamento da hiperglicemia associada com a síndrome de Cushing. Pode ser usado para todas as formas de síndrome de Cushing. Pode ser usado para todas as formas de síndrome de Cushing. Os níveis de cortisol podem aumentar durante a terapêutica com mifepristona devido à inibição do feedback.[90] Dessa forma, os níveis de cortisol não devem ser usados para guiar a terapia nos pacientes tratados com mifepristona.[91]

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de insuficiência adrenal.

» O ajuste da dose deve se basear em sintomas clínicos, normalização bioquímica de 24 horas do cortisol livre urinário e cortisol salivar noturno (com exceção da mifepristona, na qual o uso do cortisol como marcador não seria confiável).

Em curso

síndrome de secreção ectópica do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) ou do hormônio liberador de corticotropina (CRH)

1a ressecção cirúrgica ou ablação do tumor e metástases

» A ressecção ou ablação de tumores ectópicos produtores de ACTH ou CRH é o modo preferido de terapêutica. Muitos casos apresentam hipercortisolismo grave que exige terapêutica de inibição da esteroidogênese em associação com a cirurgia.

adjunto terapia medicamentosa

Opções primárias

» **mifepristona**: 300 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 300 mg/dia a cada 2-4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia

OU

» **pasireotida**: 0.6 mg por via subcutânea duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 0.9 mg duas vezes ao dia após 8 semanas de acordo com a resposta

OU

» **cetoconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, ajustar em incrementos de 200-400 mg/dia em intervalos mensais de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **metirapona**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia inicialmente, aumentar em poucos dias de acordo com a resposta, máximo de 6000 mg/dia administrados em 4 doses fracionadas

Opções secundárias

» **mitotano**: 500 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar a cada poucos meses de acordo com a resposta, máximo de 9000 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

Em curso

Opções terciárias

» **etomidato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Um análogo da somatostatina (pasireotida), um inibidor de esteroidogênese ou um antagonista do receptor de glicocorticoide (mifepristona) é usado ocasionalmente para hipercortisolismo leve ou, em curto prazo, para hipercortisolismo grave, antes de iniciar outras terapias.

» Análogo da somatostatina: o pasireotida se liga a uma ampla gama de receptores de somatostatina, com uma afinidade muito maior ao receptor de somatostatina 5, que é predominantemente expresso em adenomas corticotróficos. Seu uso reduz os níveis de cortisol na maioria dos pacientes, mas normaliza os níveis de cortisol em somente 25% dos pacientes. Ela causa hiperglicemia na maioria dos pacientes. Essa terapêutica é direcionada à hipófise e só deve ser usada em pacientes com hipercortisolismo causado por tumores da hipófise secretores do ACTH.[83]

» Inibidores da esteroidogênese: cetoconazol, metirapona, mitotano e etomidato diminuem a produção de corticosteroide adrenal. Geralmente eles são usados no caso de hipercortisolismo leve ou em curto prazo no hipercortisolismo grave antes de iniciar outras terapias. Eles só devem ser usados por médicos familiarizados com seu uso. O cetoconazol e a metirapona têm início relativamente rápido de inibição da esteroidogênese. O mitotano tem início de ação lento e janela terapêutica estreita. Ele é raramente usado na síndrome de Cushing devido a causas outras que não o carcinoma adrenal. O etomidato é raramente usado, sendo reservado apenas para situações de emergência. Ele tem início rápido mas deve ser administrado por via intravenosa.[86]

» Cetoconazol pode causar lesão hepática grave de natureza idiopática e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.[102] [103] Seu uso

Em curso

é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.

» Antagonista do receptor de glicocorticoide: a mifepristona bloqueia o cortisol a nível do receptor e atenua os efeitos clínicos e bioquímicos associados à elevação do cortisol. A Food and Drug Administration aprovou a mifepristona para o tratamento da hiperglicemia associada com a síndrome de Cushing. Pode ser usado para todas as formas de síndrome de Cushing. Os níveis de cortisol podem aumentar durante a terapêutica com mifepristona devido à inibição do feedback.^[90] Dessa forma, os níveis de cortisol não devem ser usados para guiar a terapia nos pacientes tratados com mifepristona.^[91]

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de insuficiência adrenal.

» O ajuste da dose deve se basear em sintomas clínicos, normalização bioquímica de 24 horas do cortisol livre urinário e cortisol salivar noturno (com exceção da mifepristona, na qual o uso do cortisol como marcador não seria confiável).

adjunto **quimioterapia ou radioterapia para tumor primário**

» Dependendo da origem do tumor da síndrome de secreção ectópica do ACTH ou CRH, pode ser indicada quimioterapia e/ou radioterapia adjuvante.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

2a **adrenalectomia bilateral**

» Deve ser considerada se a ressecção cirúrgica não for possível, dependendo da preferência do paciente e do risco de complicações.

» Oferece cura para todos os hipercortisolismos endógenos.

» Cria insuficiência adrenal com a necessidade de reposição de corticosteroide pela vida toda.

mais **terapêutica de reposição de corticosteroide pós-cirúrgica permanente**

Opções primárias

Em curso

» **hidrocortisona**: 10-25 mg por metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; a dose comum é uma dose maior pela manhã (10-15 mg) e uma dose menor ao fim da tarde (5-10 mg)

-e-

» **fludrocortisona**: 0.05 a 0.1 mg por via oral uma vez ao dia

» É necessário monitorizar a pressão arterial, verificar os sintomas ortostáticos e avaliar a sensação geral de energia ou fadiga.

» A reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides é necessária em pacientes submetidos a adrenalectomia bilateral.

adjunto **terapia medicamentosa antes da cirurgia**

Opções primárias

» **mifepristona**: 300 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 300 mg/dia a cada 2-4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia

OU

» **pasireotida**: 0.6 mg por via subcutânea duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 0.9 mg duas vezes ao dia após 8 semanas de acordo com a resposta

OU

» **cetoconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, ajustar em incrementos de 200-400 mg/dia em intervalos mensais de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **metirapona**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia inicialmente, aumentar em poucos dias de acordo com a resposta, máximo de 6000 mg/dia administrados em 4 doses fracionadas

Opções secundárias

» **mitotano**: 500 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar a cada poucos meses de acordo com a resposta, máximo

Em curso

de 9000 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

Opções terciárias

» **etomidato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Um análogo da somatostatina (pasireotida), um inibidor de esteroidogênese ou um antagonista do receptor de glicocorticoide (mifepristona) é usado ocasionalmente para hipercortisolismo leve ou, em curto prazo, para hipercortisolismo grave, antes de iniciar outras terapias.

» Análogo da somatostatina: o pasireotide se liga a uma ampla gama de receptores de somatostatina, com uma afinidade muito maior ao receptor de somatostatina 5, que é predominantemente expresso em adenomas corticotróficos. Seu uso reduz os níveis de cortisol na maioria dos pacientes, mas normaliza os níveis de cortisol em somente 25% dos pacientes. Ela causa hiperglicemia na maioria dos pacientes. Essa terapêutica é direcionada à hipófise e só deve ser usada em pacientes com hipercortisolismo causado por tumores da hipófise secretores do ACTH.[83]

» Inibidores da esteroidogênese: cetoconazol, metirapona, mitotano e etomidato diminuem a produção de corticosteroide adrenal. Geralmente eles são usados no caso de hipercortisolismo leve ou em curto prazo no hipercortisolismo grave antes de iniciar outras terapias. Eles só devem ser usados por médicos familiarizados com seu uso. O cetoconazol e a metirapona têm início relativamente rápido de inibição da esteroidogênese. O mitotano tem início de ação lento e janela terapêutica estreita. Raramente é usado para a síndrome de Cushing devido a causas que não sejam o carcinoma de adrenal. O etomidato é raramente usado, sendo reservado apenas para situações de emergência. Ele tem início rápido mas deve ser administrado por via intravenosa.[86]

» Cetoconazol pode causar lesão hepática grave de natureza idiopática e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em

Em curso

alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.^{[102] [103]} Seu uso é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.

» Antagonista do receptor de glicocorticoide: a mifepristona bloqueia o cortisol a nível do receptor e atenua os efeitos clínicos e bioquímicos associados à elevação do cortisol. Pode ser usado para todas as formas de síndrome de Cushing. Os níveis de cortisol podem aumentar durante a terapêutica com mifepristona devido à inibição do feedback.^[90] Dessa forma, os níveis de cortisol não devem ser usados para guiar a terapia nos pacientes tratados com mifepristona.^[91]

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de insuficiência adrenal.

» O ajuste da dose deve se basear em sintomas clínicos, normalização bioquímica de 24 horas do cortisol livre urinário e cortisol salivar noturno (com exceção da mifepristona, na qual o uso do cortisol como marcador não seria confiável).

adjunto

quimioterapia ou radioterapia para tumor primário

» Dependendo da origem do tumor da síndrome de secreção ectópica do ACTH ou CRH, pode ser indicada quimioterapia e/ou radioterapia adjuvante.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

3a

terapia medicamentosa**Opções primárias**

» **mifepristona**: 300 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 300 mg/dia a cada 2-4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia

OU

» **pasireotida**: 0.6 mg por via subcutânea duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 0.9 mg duas vezes ao dia após 8 semanas de acordo com a resposta

OU

Em curso

» **cetoconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, ajustar em incrementos de 200-400 mg/dia em intervalos mensais de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **metirapona**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia inicialmente, aumentar em poucos dias de acordo com a resposta, máximo de 6000 mg/dia administrados em 4 doses fracionadas

Opções secundárias

» **mitotano**: 500 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar a cada poucos meses de acordo com a resposta, máximo de 9000 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

Opções terciárias

» **etomidato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» É escasso o número de estudos de alta qualidade sobre a terapia medicamentosa da doença de Cushing.[79] A decisão sobre qual terapia usar deve ser individualizada para cada paciente, avaliando-se a preferência do paciente e o risco de complicações.

» Análogo da somatostatina: o pasireotide se liga a uma ampla gama de receptores de somatostatina, com uma afinidade muito maior ao receptor de somatostatina 5, que é predominantemente expresso em adenomas corticotróficos. Seu uso reduz os níveis de cortisol na maioria dos pacientes, mas normaliza os níveis de cortisol em somente 25% dos pacientes. Ela causa hiperglicemia na maioria dos pacientes. Essa terapêutica é direcionada à hipófise e só deve ser usada em pacientes com hipercortisolismo causado por tumores da hipófise secretores do ACTH.[83]

» Inibidores da esteroidogênese: cetoconazol,[85] metirapona, mitotano e etomidato diminuem a produção de corticosteroide adrenal e podem ser usados (embora sem aprovação na maioria dos países) no tratamento da síndrome de Cushing. O cetoconazol e a metirapona têm início relativamente rápido de inibição da esteroidogênese. O mitotano tem início de ação

Em curso

lento e janela terapêutica estreita. Raramente é usado para a síndrome de Cushing devido a causas que não sejam o carcinoma de adrenal. O etomidato é raramente usado, sendo reservado apenas para situações de emergência. Ele tem início rápido mas deve ser administrado por via intravenosa.[86]

» Cetoconazol pode causar lesão hepática grave de natureza idiopática e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.[102] [103] Seu uso é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.[85]

» Em um estudo, um novo agente em fase experimental, o LCI699, teve resultados promissores na diminuição do cortisol livre urinário de 24 horas.[104]

» Antagonista do receptor de glicocorticoide: a mifepristona bloqueia o cortisol a nível do receptor e atenua os efeitos clínicos e bioquímicos associados à elevação do cortisol. A Food and Drug Administration aprovou a mifepristona para o tratamento da hiperglicemia associada com a síndrome de Cushing. Pode ser usado para todas as formas de síndrome de Cushing. Os níveis de cortisol podem aumentar durante a terapêutica com mifepristona devido à inibição do feedback.[90] Dessa forma, os níveis de cortisol não devem ser usados para guiar a terapia nos pacientes tratados com mifepristona.[91]

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de insuficiência adrenal.

» O ajuste da dose deve se basear em sintomas clínicos, normalização bioquímica de 24 horas do cortisol livre urinário e cortisol salivar noturno (com exceção da mifepristona, na qual o uso do cortisol como marcador não seria confiável).

adjunto

quimioterapia ou radioterapia para tumor primário

Em curso

» Dependendo da origem do tumor da síndrome de secreção ectópica do ACTH ou CRH, pode ser indicada quimioterapia e/ou radioterapia adjuvante.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**independente de hormônio
adrenocorticotrópico (ACTH) devido
a carcinoma ou adenoma adrenal
unilateral**

1a adrenalectomia unilateral ou ressecção do tumor

» Método preferido de terapêutica em pacientes com adenoma adrenal secretor de cortisol unilateral. A adrenalectomia laparoscópica é o método preferido na maioria dos casos. A ressecção completa das glândulas adrenais cura o hipercortisolismo em todos os pacientes sem alto risco de insuficiência adrenal de longo prazo. Adrenalectomia tem um efeito benéfico nos fatores de risco cardiovascular em pacientes com síndrome de Cushing subclínica global e comparada com o tratamento conservador.^[101]

» Os pacientes com leve excesso de cortisol (provas bioquímicas de hipercortisolemia, mas sem sinais clínicos ou sintomas de síndrome de Cushing) devem ter a terapia ponderada cuidadosamente^[51] porque o benefício da cirurgia não foi demonstrado.^[63]

» O carcinoma adrenal é extremamente raro. A terapia de primeira linha em muitos pacientes é a ressecção cirúrgica do tumor; no entanto, no momento do diagnóstico a doença geralmente progrediu além do ponto de eficácia da terapêutica cirúrgica. A eficácia da quimioterapia e das terapêuticas adjuvantes em doenças de estágio precoce e tardio mostrou resultados mistos em ensaios clínicos.

adjunto terapia medicamentosa antes da cirurgia

Opções primárias

» **mifepristona:** 300 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 300 mg/dia a cada 2-4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia

OU

Em curso

» **cetoconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, ajustar em incrementos de 200-400 mg/dia em intervalos mensais de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **metirapona**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia inicialmente, aumentar em poucos dias de acordo com a resposta, máximo de 6000 mg/dia administrados em 4 doses fracionadas

Opções secundárias

» **mitotano**: 500 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar a cada poucos meses de acordo com a resposta, máximo de 9000 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

Opções terciárias

» **etomidato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Inibidores da esteroidogênese: cetoconazol, metirapona, mitotano e etomidato diminuem a produção de corticosteroide adrenal. Geralmente eles são usados no caso de hipercortisolismo leve ou em curto prazo no hipercortisolismo grave antes de iniciar outras terapias. Eles só devem ser usados por médicos familiarizados com seu uso. O cetoconazol e a metirapona têm início relativamente rápido de inibição da esteroidogênese. O mitotano tem início de ação lento e janela terapêutica estreita. Raramente é usado para a síndrome de Cushing devido a causas que não sejam o carcinoma de adrenal. O etomidato é raramente usado, sendo reservado apenas para situações de emergência. Ele tem início rápido mas deve ser administrado por via intravenosa.^[86]

» Cetoconazol pode causar lesão hepática grave de natureza idiopática e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se

Em curso

aplica a outras indicações.[102] [103] Seu uso é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.

» Antagonista do receptor de glicocorticoide: a mifepristona bloqueia o cortisol a nível do receptor e atenua os efeitos clínicos e bioquímicos associados à elevação do cortisol. A Food and Drug Administration aprovou a mifepristona para o tratamento da hiperglicemia associada com a síndrome de Cushing. Pode ser usado para todas as formas de síndrome de Cushing. Os níveis de cortisol podem aumentar durante a terapêutica com mifepristona devido à inibição do feedback.[90] Dessa forma, os níveis de cortisol não devem ser usados para guiar a terapia nos pacientes tratados com mifepristona.[91]

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de insuficiência adrenal.

» O ajuste da dose deve se basear em sintomas clínicos, normalização bioquímica de 24 horas do cortisol livre urinário e cortisol salivar noturno (com exceção da mifepristona, na qual o uso do cortisol como marcador não seria confiável).

adjunto

quimioterapia ou radioterapia para carcinoma adrenal

» Dependendo do estágio do carcinoma adrenal, pode ser indicado quimioterapia e/ou radioterapia adjuvante.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

2a

terapia medicamentosa**Opções primárias**

» **mifepristona**: 300 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 300 mg/dia a cada 2-4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia

OU

» **cetoconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, ajustar em incrementos de 200-400 mg/dia em intervalos mensais de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

Em curso

OU

» **metirapona**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia inicialmente, aumentar em poucos dias de acordo com a resposta, máximo de 6000 mg/dia administrados em 4 doses fracionadas

Opções secundárias

» **mitotano**: 500 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar a cada poucos meses de acordo com a resposta, máximo de 9000 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

Opções terciárias

» **etomidato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Inibidores da esteroidogênese: cetoconazol,[85] metirapona, mitotano e etomidato diminuem a produção de corticosteroide adrenal e podem ser usados (embora sem aprovação na maioria dos países) no tratamento da síndrome de Cushing. O cetoconazol e a metirapona têm início relativamente rápido de inibição da esteroidogênese. O mitotano tem início de ação lento e janela terapêutica estreita. Raramente é usado para a síndrome de Cushing devido a causas que não sejam o carcinoma de adrenal. O etomidato é raramente usado, sendo reservado apenas para situações de emergência. Ele tem início rápido mas deve ser administrado por via intravenosa.[86]

» Cetoconazol pode causar lesão hepática grave de natureza idiopática e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.[102] [103] Seu uso é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.[85]

» Antagonista do receptor de glicocorticoide: a mifepristona bloqueia o cortisol a nível

Em curso

do receptor e atenua os efeitos clínicos e bioquímicos associados à elevação do cortisol. A Food and Drug Administration aprovou a mifepristona para o tratamento da hiperglicemia associada com síndrome de Cushing. Pode ser usado para todas as formas de síndrome de Cushing. Os níveis de cortisol podem aumentar durante a terapêutica com mifepristona devido à inibição do feedback.[90] Dessa forma, os níveis de cortisol não devem ser usados para guiar a terapia nos pacientes tratados com mifepristona.[91]

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de insuficiência adrenal.

» Os pacientes com leve excesso de cortisol (provas bioquímicas de hipercortisolemia, mas sem sinais clínicos ou sintomas de síndrome de Cushing) devem ter a terapia ponderada cuidadosamente porque não foi demonstrado benefício da cirurgia.[63]

» O ajuste da dose deve se basear em sintomas clínicos, normalização bioquímica de 24 horas do cortisol livre urinário e cortisol salivar noturno (com exceção da mifepristona, na qual o uso do cortisol como marcador não seria confiável).

adjunto

quimioterapia ou radioterapia para carcinoma adrenal

» Dependendo do estágio do carcinoma adrenal, pode ser indicado quimioterapia e/ou radioterapia adjuvante.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**independente de hormônio
adrenocorticotrópico (ACTH) devido a
doença adrenal bilateral (hiperplasia
ou adenoma)**

1a

adrenalectomia bilateral

» Terapia de primeira linha em pacientes com doença adrenal bilateral pela formação de nódulos autônomos ou hiperplasia bilateral.

» Oferece cura para todos os hipercortisolismos endógenos, mas cria insuficiência adrenal com a necessidade de reposição de corticosteroide pela vida toda.

mais

terapêutica de reposição de corticosteroide pós-cirúrgica permanente**Opções primárias**

Em curso

» **hidrocortisona**: 10-25 mg por metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas; a dose comum é uma dose maior pela manhã (10-15 mg) e uma dose menor ao fim da tarde (5-10 mg)

-e-

» **fludrocortisona**: 0.05 a 0.1 mg por via oral uma vez ao dia

» É necessário monitorizar a pressão arterial, verificar os sintomas ortostáticos e avaliar a sensação geral de energia ou fadiga.

» A reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides é necessária em pacientes submetidos a adrenalectomia bilateral.

adjunto **terapia medicamentosa antes da cirurgia**

Opções primárias

» **mifepristona**: 300 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 300 mg/dia a cada 2-4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia

OU

» **cetoconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, ajustar em incrementos de 200-400 mg/dia em intervalos mensais de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **metirapona**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia inicialmente, aumentar em poucos dias de acordo com a resposta, máximo de 6000 mg/dia administrados em 4 doses fracionadas

Opções secundárias

» **mitotano**: 500 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar a cada poucos meses de acordo com a resposta, máximo de 9000 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

Opções terciárias

» **etomidato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Em curso

» Inibidores da esteroidogênese: cetoconazol, metirapona, mitotano e etomidato diminuem a produção de corticosteroide adrenal. Geralmente eles são usados no caso de hiperkortisolismo leve ou em curto prazo no hiperkortisolismo grave antes de iniciar outras terapias. Eles só devem ser usados por médicos familiarizados com seu uso. O cetoconazol e a metirapona têm início relativamente rápido de inibição da esteroidogênese. O mitotano tem início de ação lento e janela terapêutica estreita. Ele é raramente usado na síndrome de Cushing devido a causas outras que não o carcinoma adrenal. O etomidato é raramente usado, sendo reservado apenas para situações de emergência. Ele tem início rápido mas deve ser administrado por via intravenosa.[86]

» Cetoconazol pode causar lesão hepática grave de natureza idiopática e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.[102] [103] Seu uso é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.

» Antagonista do receptor de glicocorticoide: a mifepristona bloqueia o cortisol a nível do receptor e atenua os efeitos clínicos e bioquímicos associados à elevação do cortisol. A Food and Drug Administration aprovou a mifepristona para o tratamento da hiperglicemia associada com a síndrome de Cushing. Pode ser usado para todas as formas de síndrome de Cushing. Os níveis de cortisol podem aumentar durante a terapêutica com mifepristona devido à inibição do feedback.[90] Dessa forma, os níveis de cortisol não devem ser usados para guiar a terapia nos pacientes tratados com mifepristona.[91]

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de insuficiência adrenal.

» Os pacientes com leve excesso de cortisol (provas bioquímicas de hiperkortisolemia, mas sem sinais clínicos ou sintomas de síndrome de Cushing) devem ter a terapia ponderada

Em curso

cuidadosamente porque não foi demonstrado benefício da cirurgia.[63]

» O ajuste da dose deve se basear em sintomas clínicos, normalização bioquímica de 24 horas do cortisol livre urinário e cortisol salivar noturno (com exceção da mifepristona, na qual o uso do cortisol como marcador não seria confiável).

2a terapia medicamentosa

Opções primárias

» **mifepristona**: 300 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 300 mg/dia a cada 2-4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia

OU

» **cetoconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, ajustar em incrementos de 200-400 mg/dia em intervalos mensais de acordo com a resposta, máximo de 1200 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **metirapona**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia inicialmente, aumentar em poucos dias de acordo com a resposta, máximo de 6000 mg/dia administrados em 4 doses fracionadas

Opções secundárias

» **mitotano**: 500 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar a cada poucos meses de acordo com a resposta, máximo de 9000 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

Opções terciárias

» **etomidato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Inibidores da esteroidogênese: cetoconazol,[85] metirapona, mitotano e etomidato diminuem a produção de corticosteroide adrenal e podem ser usados (embora sem aprovação na maioria dos países) no tratamento da síndrome de Cushing. O cetoconazol e a metirapona têm início relativamente rápido de inibição da esteroidogênese. O mitotano tem início de ação

Em curso

lento e janela terapêutica estreita. Raramente é usado para a síndrome de Cushing devido a causas que não sejam o carcinoma de adrenal. O etomidato é raramente usado, sendo reservado apenas para situações de emergência. Ele tem início rápido mas deve ser administrado por via intravenosa.[86]

» Cetoconazol pode causar lesão hepática grave de natureza idiopática e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.[102] [103] Seu uso é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.[85]

» Antagonista do receptor de glicocorticoide: a mifepristona bloqueia o cortisol a nível do receptor e atenua os efeitos clínicos e bioquímicos associados à elevação do cortisol. A Food and Drug Administration aprovou a mifepristona para o tratamento da hiperglicemia associada com a síndrome de Cushing. Pode ser usada em todas as formas da síndrome de Cushing. Pode ser usado para todas as formas de síndrome de Cushing. Os níveis de cortisol podem aumentar durante a terapêutica com mifepristona devido à inibição do feedback.[90] Dessa forma, os níveis de cortisol não devem ser usados para guiar a terapia nos pacientes tratados com mifepristona.[91]

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de insuficiência adrenal.

» Os pacientes com leve excesso de cortisol (provas bioquímicas de hipercortisolemia, mas sem sinais clínicos ou sintomas de síndrome de Cushing) devem ter a terapia ponderada cuidadosamente porque não foi demonstrado benefício da cirurgia.[63]

» O ajuste da dose deve se basear em sintomas clínicos, normalização bioquímica de 24 horas do cortisol livre urinário e cortisol salivar noturno (com exceção da mifepristona, na qual o uso do cortisol como marcador não seria confiável).

Novidades

Osilodrostat

Um potente inibidor de 11-beta-hidroxilase oral que está sendo investigado para o tratamento da doença de Cushing e que tem exibido resultados promissores na redução de cortisol livre urinário de 24 horas.[\[104\]](#)
[\[105\]](#)

Levocetoconazol

O levocetoconazol é um inibidor da esteroidogênese adrenal que atualmente está passando por um ensaio clínico de fase 3.[\[86\]](#)

Recomendações

Monitoramento

A recorrência da síndrome de Cushing dependente de hormônio adrenocorticotrófico é comum, com um risco de recorrência de 5% a 26%, no mínimo, em 5 anos. Os pacientes que alcançaram remissão devem ser avaliados periodicamente (a cada 6-12 meses) em relação à recorrência da doença. Um de 4 exames de alta sensibilidade (cortisol salivar noturno, teste de supressão noturna com dexametasona 1 mg, cortisol urinário livre de 24 horas ou teste de supressão com dexametasona 2 mg por 48 horas) deve ser realizado para detectar a recorrência. Aparentemente, o cortisol salivar noturno é o teste mais sensível, e o cortisol urinário livre de 24 horas é o teste menos sensível para detecção de recorrência.[72] [73]

Muitos pacientes são medicados com corticosteroides após a cirurgia da hipófise, mas devem ter a remissão avaliada durante a primeira semana do pós-operatório.[63] Isso é feito mais facilmente com a medição do cortisol matinal pelo menos 24 horas após a última dose da corticoterapia. Pacientes com cortisol matinal pós-operatório de <55 nanomoles/L (<2 microgramas/dL) são considerados em remissão e podem passar para um acompanhamento em longo prazo. Pacientes com cortisol matinal pós-operatório de >138 nanomoles/L (>5 microgramas/dL) exigem avaliação mais cuidadosa e, possivelmente, tratamento mais longo. Pacientes com cortisol matinal entre 55 e 138 nanomoles/L (2 e 5 microgramas/dL) devem ser acompanhados com medições matinais adicionais para a detecção de redução dos níveis posteriores de cortisol. Indivíduos com cortisol matinal >55 nanomoles/L (>2 microgramas/dL) após a cirurgia têm 2.5 vezes mais probabilidade de recorrência que aqueles com níveis de cortisol <55 nanomoles/L (<2 microgramas/dL).[68]

Como o hipocortisolismo pós-operatório é preditivo de remissão, alguns centros defendem a suspensão da corticoterapia de rotina após a cirurgia da hipófise e a monitorização dos níveis de cortisol a cada 8 horas ou se ocorrerem sintomas de insuficiência adrenal.[70] Se a insuficiência adrenal ocorrer, ou se forem documentados baixos níveis de cortisol, a corticoterapia deverá ser iniciada. Outros centros iniciam a corticoterapia de rotina imediatamente após a cirurgia e avaliam a remissão do hipercortisolismo posteriormente, durante a fase pós-operatória. Os corticosteroides costumam ser rapidamente reduzidos a doses fisiológicas em 1 semana ou menos (em geral com alta hospitalar). O teste para verificar se o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal se recuperou poderá ser feito por meio de acompanhamento de 3 meses após a cirurgia. O teste é geralmente o de cortisol matinal antes da dose de hidrocortisona matinal, se continuada. Níveis de cortisol >552 nanomoles/L (>20 microgramas/dL) indicam a recuperação do eixo. Níveis <83 nanomoles/L (<3 microgramas/dL) indicam necessidade contínua de corticosteroides. Níveis entre 83 nanomoles/L (3 microgramas/dL) e 552 nanomoles/L (20 microgramas/dL) exigem novos testes (teste de estimulação por cosintropina, teste de tolerância à insulina ou teste de metirapona).

É necessário realizar testes padronizados, acompanhamento e manejo das doenças associadas a hipertensão, diabetes e osteoporose, pois essas doenças poderão persistir após o tratamento efetivo do hipercortisolismo.

Instruções ao paciente

Deve-se atentar para o controle de complicações como o diabetes, a hipertensão e a dislipidemia. Os pacientes devem ser avisados de que a adesão ao tratamento clínico dessas doenças pode melhorar a qualidade e a expectativa de vida.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
insuficiência adrenal secundária à supressão adrenal	curto prazo	alta
<p>Pode ocorrer após a cirurgia. O hipercortisolismo patológico pode causar a supressão do eixo normal hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Após o tratamento, a função normal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal permanece suprimida por vários meses. A insuficiência adrenal resultante necessita de tratamento com terapêutica com glicocorticoides até que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal recupere sua função normal.</p>		
doença cardiovascular	longo prazo	alta
<p>A maior causa de mortalidade em pacientes com síndrome de Cushing.[106] É difícil dizer se o aumento na mortalidade cardiovascular deve-se ao desenvolvimento de fatores de risco tradicionais, como hipertensão, diabetes e dislipidemia, ou ao próprio hipercortisolismo. A modificação do fator de risco e a resolução do hipercortisolismo são os principais aspectos para a redução da mortalidade cardiovascular. Rastreamento cardiovascular padronizado e tratamento devem ser aplicados aos pacientes com síndrome de Cushing.</p> <p>Adrenalectomia tem um efeito benéfico sobre os fatores de risco cardiovascular em pacientes com síndrome de Cushing subclínica global e comparado com o tratamento conservador.[101]</p>		
hipertensão	longo prazo	alta
<p>Ocorrem em 70% a 80% dos pacientes.[111] Ocorre igualmente na síndrome de Cushing dependente de ACTH e independente de ACTH. Geralmente leve a moderada, mas pode ser grave. A pressão arterial geralmente se normaliza após a terapêutica bem-sucedida, mas pode persistir secundária ao remodelamento vascular. Nenhuma classe específica de agente anti-hipertensivo demonstrou eficácia superior; devem ser usados os agentes comuns de terapêutica da hipertensão.</p>		
diabetes mellitus	longo prazo	alta
<p>Ocorre em 20% a 60% dos pacientes.[111] O controle glicêmico pode ser muito difícil em pacientes com hipercortisolismo. Nenhum agente ou combinação de agentes demonstrou ser mais efetiva em pacientes com síndrome de Cushing que em outros pacientes com diabetes. A insulina é geralmente necessária para o controle adequado da glicemia.</p>		
osteoporose	longo prazo	média
<p>Osteoporose prematura e fraturas são observadas em 50% dos pacientes.[24] A exposição óssea excessiva de glicocorticoides provoca redução da atividade osteoblástica e também aumenta a atividade do osteoclasto. Também pode interferir com a absorção de cálcio no trato gastrointestinal, agravando ainda mais a doença óssea. Os pacientes devem ser submetidos a avaliações periódicas da densidade óssea. Pacientes com hipercortisolismo persistente e densidade óssea baixa ou em queda devem ser tratados com bifosfonatos.</p>		
nefrolitíase	longo prazo	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Alguns pacientes desenvolvem nefrolitíases de cálcio.[24] A etiologia é relacionada à manipulação alterada do cálcio pelos rins em pacientes com excesso de cortisol. A terapêutica mais efetiva é o tratamento do hipercortisolismo. Terapêuticas usadas para outros pacientes com nefrolitíase também devem ser empregadas.</p>		
Síndrome de Nelson após a adrenalectomia bilateral	longo prazo	baixa
<p>O avanço de um adenoma hipofisário após a adrenalectomia bilateral pode resultar em efeito de massa intracraniana com o aumento do tamanho do tumor e níveis elevados de ACTH. A incidência dessa complicação varia dependendo da exata definição utilizada. Pacientes com doença de Cushing submetidos a adrenalectomia bilateral devem ser avaliados quanto aos níveis de ACTH plasmático e realizar ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise 6 a 12 meses após a cirurgia.</p> <p>A terapêutica inclui repetição da cirurgia para citorredução do tumor e radioterapia.[114]</p>		
hipotireoidismo central relacionado ao tratamento	variável	alta
<p>Após a cirurgia da hipófise, os pacientes podem desenvolver deficiência de tirotrofina, exigindo reposição médica.[62] [116] [117] [100]</p>		
deficiência de hormônio do crescimento relacionada ao tratamento	variável	alta
<p>A deficiência de somatotropina pode ocorrer em entre 53% e 93% dos pacientes submetidos a adenomectomia hipofisária.[120] [116] A deficiência do hormônio do crescimento exige reposição.[100]</p>		
insuficiência adrenal relacionada ao tratamento	variável	média
<p>A insuficiência adrenal pós-operatória transitória (definida como cortisol sérico matinal de 55 nanomoles/L [<2 microgramas/dL]) em pacientes tratados com cirurgia transesfenoidal é um indicador de remissão ou cura. Esses pacientes geralmente recuperam a função da adrenal dentro do primeiro ano após a operação. No entanto, a repetição da cirurgia da hipófise e ocasionalmente a terapêutica cirúrgica primária podem resultar em insuficiência adrenal permanente.</p> <p>A radioterapia pode causar insuficiência adrenal anos após a terapêutica, necessitando de avaliação periódica do eixo hipófise-adrenal após a terapêutica.</p> <p>A adrenalectomia bilateral também cria uma deficiência absoluta de cortisol e deve ser tratada com doses de reposição de hidrocortisona associada a mineralocorticoides.</p> <p>A insuficiência adrenal de longo prazo secundária à adenomectomia da hipófise ocorre em 3% a 53% dos pacientes.[62] [112] [113]</p> <p>Em alguns casos, os inibidores da esteroidogênese também podem causar insuficiência adrenal.</p>		
hipopituitarismo relacionado à cirurgia ou à radiação	variável	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>A terapêutica para a doença de Cushing, que pode ser cirurgia ou radioterapia, pode danificar o tecido normal da hipófise. Se o hipopituitarismo for o resultado da terapêutica cirúrgica, os déficits geralmente se manifestarão imediatamente após a cirurgia. O hipopituitarismo após radioterapia pode ocorrer muitos anos após a terapêutica. Indivíduos que receberam radioterapia devem ser avaliados periodicamente em relação à função da hipófise, com monitorização do desenvolvimento de recorrências.</p> <p>A cirurgia hipofisária pode levar a deficiências de outros hormônios além do hormônio adrenocorticotrófico, exigindo reposição com hormônios da tireoide, androgênios ou estrogênios, hormônio do crescimento ou desmopressina.[100]</p>		
hiponatremia relacionado com cirurgia	variável	média
<p>Hiponatremia é uma complicação conhecida da cirurgia da hipófise. Idade, sexo, tamanho do tumor, taxa de declínio de sódio no sangue e síndrome de Cushing são potenciais preditores de hiponatremia sintomática atrasada.[115]</p>		
hipogonadismo relacionado ao tratamento	variável	média
<p>Ocorre entre 3% e 48% dos pacientes submetidos a adenomectomia hipofisária.[62] [118] [116] [117] [119] A cirurgia hipofisária pode levar a deficiências de outros hormônios além do hormônio adrenocorticotrófico, exigindo reposição com hormônios da tireoide, androgênios ou estrogênios, hormônio do crescimento ou desmopressina.[100]</p>		
diabetes insípido relacionado ao tratamento	variável	média
<p>Mais de um quarto dos pacientes que se submetem a cirurgia irá desenvolver deficiência de vasopressina e as taxas são maiores após a segunda cirurgia.[65] [121] [122]</p> <p>A cirurgia hipofisária pode levar a deficiências de outros hormônios além do hormônio adrenocorticotrófico, exigindo reposição com hormônios da tireoide, androgênios ou estrogênios, hormônio do crescimento ou desmopressina.[100]</p> <p>Mais de 50% dos pacientes com doença de Cushing tratados com pasireotida desenvolvem hiperglicemia que deve ser imediatamente tratada.[83] [84] [123]</p>		

Prognóstico

Sem o tratamento, o hipercortisolismo persiste e, em muitos pacientes, piora. A doença não tratada apresenta taxa de sobrevivência sombria de 50% em 5 anos.[106] Isto leva à piora do fenótipo de Cushing e aumento da mortalidade, principalmente por doenças cardiovasculares. Com a terapêutica para normalizar os níveis de cortisol, os pacientes apresentam taxa de mortalidade semelhante à da população geral.[76] 3[B]Evidence No primeiro ano da terapia efetiva, muitas características, como pletora facial, estrias e coxins gordurosos supraclaviculares, apresentam resolução ou melhora acentuada. Os pacientes perdem uma quantidade significativa de peso com controle melhor ou solução do diabetes e da hipertensão. A densidade óssea melhora de forma constante após a resolução do hipercortisolismo. Apesar da melhora nas complicações na maioria dos pacientes, o risco cardiovascular, a hipertensão, a obesidade e a piora na qualidade de vida podem persistir em alguns pacientes até mesmo após a cura bioquímica.[107] [108]

Adenomectomia hipofisária

Os desfechos se baseiam amplamente no tamanho do tumor inicial nos pacientes com doença de Cushing. Microadenomas (tamanho < 1 cm) têm resultados superiores com taxas de remissão citadas como 48% a 100% dos pacientes. Uma média de aproximadamente 32% dos pacientes de doença de Cushing, e mais de 75% dos pacientes de doença de Cushing inicialmente submetidos à cirurgia da hipófise, exigirão um tratamento de segunda linha durante o curso da doença. O fracasso a longo prazo da cirurgia da hipófise é evidentemente mais elevado em pacientes com macroadenomas (intervalo, 0 a 71.4; média, 48.8; mediana, 52.2) do que em pacientes com microadenomas (intervalo, 0 a 55.5; média, 25; mediana, 21.2).^{[65] [69] [109]} Os pacientes com macroadenomas (tamanho >1 cm) têm taxas de remissão <65% após a cirurgia e exibem taxas de recorrência de 12% a 45% em 16 meses, aproximadamente.^{[62] [106] [110]} Os pacientes podem exigir tratamento temporário ou prolongado para deficiências de tireotropina, gonadotropina, hormônio do crescimento ou hormônio antidiurético e corticosteroides.

Um estudo de 2018 não encontrou diferenças significativas entre a cirurgia hipofisária endoscópica e a microscópica em porcentagem de remissão. Embora a recorrência de curto prazo tenha sido menor para a cirurgia endoscópica, ambos os grupos tiveram uma taxa de recorrência de aproximadamente 4% por pessoa/ano.^[67]

Síndrome de Cushing independente de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)

Pacientes submetidos a adrenalectomia unilateral para o adenoma adrenal causador são uniformemente curados da doença. A recorrência na glândula adrenal contralateral é extremamente rara. Os pacientes com adrenalectomia bilateral precisarão de monitorização e reposição de corticosteroides e mineralocorticoides. A perspectiva para pacientes com carcinoma adrenal depende do estágio em que ele foi diagnosticado. Além da ressecção cirúrgica, o benefício do tratamento adicional é debatido e deve ser específico ao paciente.

Produção de ACTH ectópico

Abrange um grupo diversificado. A natureza do tumor secretor de ACTH determina em grande medida os resultados obtidos. Muitos tumores secretores de ACTH são agressivos e aumentam rapidamente. Nesses casos, a ressecção completa do tumor é difícil, e os pacientes geralmente sucumbem a complicações relacionadas ao tumor. Indivíduos com tumores secretores de ACTH indolentes geralmente têm ressecção do tumor completa com resolução do hipercortisolismo e dos sintomas.

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

The diagnosis of Cushing's syndrome

Publicado por: The Endocrine Society

Última publicação em:
2008

Cushing's syndrome

Publicado por: Alberta Medical Society (Canada)

Última publicação em:
2008

Asia

Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Cushing's disease in Korea

Publicado por: Korean Endocrinology Society

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

Management of adrenal incidentalomas

Publicado por: European Society of Endocrinology; European Network for the Study of Adrenal Tumors

Última publicação em:
2016

Guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly

Publicado por: Italian Society for the Study of Diabetes; Italian Endocrinological Society

Última publicação em:
2016

Endoscopic transsphenoidal pituitary adenoma resection

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2003

Internacional

Treatment of Cushing's syndrome

Publicado por: The Endocrine Society; European Society for Endocrinology

Última publicação em:
2015

Internacional

Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement

Publicado por: Pituitary Society; European Neuroendocrine Association **Última publicação em:** 2008

Stereotactic radiosurgery for patients with pituitary adenomas

Publicado por: International RadioSurgery Association **Última publicação em:** 2004

Asia

Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Cushing's disease in Korea

Publicado por: Korean Endocrinology Society **Última publicação em:** 2015

Nível de evidência

1. Presença de hipercortisolismo: há evidências de má qualidade, provenientes de estudos de população, em que 6% a 9% dos pacientes com adenomas adrenais descobriu incidentalmente ter hipercortisolismo.[\[21\]](#) [\[22\]](#)
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
2. Sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da síndrome de Cushing: não há evidências de boa qualidade que o cortisol salivar tenha uma sensibilidade de 92% a 100% e uma especificidade de 93% a 100%.[\[58\]](#) [\[59\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
3. Diminuição da mortalidade: não há evidência de qualidade média, mostrando que a resolução do hipercortisolismo na síndrome de Cushing diminua as taxas de mortalidade, aproximando-as das taxas da população geral.[\[62\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome. Lancet. 2006 May 13;367(9522):1605-17. [Texto completo](#)
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;100(8):2807-31. [Texto completo](#)
- Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, et al. The treatment of Cushing's disease. Endocr Rev. 2015 Aug;36(4):385-486. [Texto completo](#)
- Gadelha MR, Vieira Neto L. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Jan;80(1):1-12. [Texto completo](#)
- Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, et al. Clinical review: outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Oct;98(10):3939-48. [Texto completo](#)

Referências

1. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al. Cushing's syndrome. Lancet. 2015 Aug 29;386(9996):913-27. [Texto completo](#)
2. Costa MH, Lacroix A. Cushing's syndrome secondary to ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007 Nov;51(8):1226-37. [Texto completo](#)
3. Beuschlein F, Reincke M, Karl M, et al. Clonal composition of human adrenocortical neoplasms. Cancer Res. 1994 Sep 15;54(18):4927-32. [Texto completo](#)
4. Gicquel C, Bertagna X, Le Bouc Y. Recent advances in the pathogenesis of adrenocortical tumours. Eur J Endocrinol. 1995 Aug;133(2):133-44.
5. Yamada Y, Sakaguchi K, Inoue T, et al. Preclinical Cushing's syndrome due to adrenocorticotropin-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia with concurrent excess of gluco- and mineralocorticoids. Intern Med. 1997 Sep;36(9):628-32. [Texto completo](#)
6. Hayashi Y, Takeda Y, Kaneko K, et al. A case of Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral macronodular hyperplasia associated with excessive secretion of mineralocorticoids. Endocr J. 1998 Aug;45(4):485-91. [Texto completo](#)
7. Goodarzi MO, Dawson DW, Li X, et al. Virilization in bilateral macronodular adrenal hyperplasia controlled by luteinizing hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jan;88(1):73-7. [Texto completo](#)
8. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Sep;86(9):4041-6. [Texto completo](#)

9. Horvath A, Stratakis C. Primary pigmented nodular adrenocortical disease and Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Nov;51(8):1238-44. [Texto completo](#)
10. Nugent CA, Warner HR, Dunn JT, et al. Probability theory in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964 Jul;24:621-7.
11. Pecori Giraldi F, Pivonello R, Ambrogio AG, et al. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Feb;66(2):251-7.
12. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome - killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet*. 1982 Sep 18;2(8299):646-9.
13. Ferrau F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015 Oct;173(4):M133-57. [Texto completo](#)
14. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 May;82(5):1317-24. [Texto completo](#)
15. Mendonca BB, Lucon AM, Menezes CA, et al. Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenal cortical neoplasms in childhood and adulthood. *J Urol*. 1995 Dec;154(6):2004-9. [Texto completo](#)
16. Flack MR, Chrousos GP. Neoplasms of adrenal cortex. In: Holland J, Frei E, Bast R, et al (eds). *Cancer medicine*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 1993:1147-53.
17. Anderson GH Jr, Blankeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens*. 1994 May;12(5):609-15.
18. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res*. 2004 Mar;27(3):193-202. [Texto completo](#)
19. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5808-13. [Texto completo](#)
20. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, et al. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Jun;44(6):717-22.
21. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Sep;75(3):826-32.
22. Terzolo M, Pia A, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar;87(3):998-1003. [Texto completo](#)
23. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 16;147(8):541-8.

24. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006 May 13;367(9522):1605-17. [Texto completo](#)
25. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med*. 1994 May 15;120(10):817-20.
26. Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med*. 2003 Jun 17;138(12):980-91.
27. Perez-Rivas LG, Reincke M. Genetics of Cushing's disease: an update. *J Endocrinol Invest*. 2016 Jan;39(1):29-35.
28. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1526-40. [Texto completo](#)
29. Brzana J, Yedinak CG, Hameed N, et al. Polycystic ovarian syndrome and Cushing's syndrome: a persistent diagnostic quandary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Apr;175:145-8.
30. Nieman L. Cushing's: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol*. 2015 Oct;173(4):M33-8. [Texto completo](#)
31. Carroll TB, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing syndrome: a meta-analysis. *Endocr Pract*. 2009 May-Jun;15(4):335-42.
32. Raff H. Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3647-55. [Texto completo](#)
33. Zhang Q, Dou J, Gu W, et al. Reassessing the reliability of the salivary cortisol assay for the diagnosis of Cushing syndrome. *J Int Med Res*. 2013 Oct;41(5):1387-94. [Texto completo](#)
34. Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, et al. High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Feb;80(2):261-9. [Texto completo](#)
35. Elias PC, Martinez EZ, Barone BF, et al. Late-night salivary cortisol has a better performance than urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):2045-51. [Texto completo](#)
36. Sandouk Z, Johnston P, Bunch D, et al. Variability of late-night salivary cortisol in Cushing disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Mar 1;103(3):983-90. [Texto completo](#)
37. Keller J, Flores B, Gomez RG, et al. Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. *Biol Psychiatry*. 2006 Aug 1;60(3):275-81. [Texto completo](#)
38. Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, et al. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(433):90-103.
39. Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Aug;83(8):2681-6. [Texto completo](#)

40. Grober Y, Grober H, Wintermark M, et al. Comparison of MRI techniques for detecting microadenomas in Cushing's disease. *J Neurosurg.* 2017 Apr 28;1-7.
41. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev.* 1998 Oct;19(5):647-72. [Texto completo](#)
42. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jun;82(6):1780-5. [Texto completo](#)
43. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1991 Sep 26;325(13):897-905. [Texto completo](#)
44. Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, et al. Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin (ACTH)-dependent Cushing's syndrome: early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Aug;73(2):408-13.
45. Doppman JL, Pass HI, Nieman LK, et al. Detection of ACTH-producing bronchial carcinoid tumors: MR imaging vs CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1991 Jan;156(1):39-43. [Texto completo](#)
46. Pacak K, Ilias I, Chen CC, et al. The role of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and (111)In-diethylenetriaminepentaacetate-D-Phe-pentetreotide scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2214-21. [Texto completo](#)
47. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al. Comparison of the impact of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2017 Jan;58(1):91-6. [Texto completo](#)
48. Santhanam P, Taieb D, Giovanella L, et al. PET imaging in ectopic Cushing syndrome: a systematic review. *Endocrine.* 2015 Nov;50(2):297-305.
49. Barrio M, Czernin J, Fanti S, et al. The impact of somatostatin receptor-directed PET/CT on the management of patients with neuroendocrine tumor: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med.* 2017 May;58(5):756-61.
50. Masserini B, Morelli V, Bergamaschi S, et al. The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2009 Jan;160(1):87-92. [Texto completo](#)
51. Pivonello R, De Martino MC, Colao A. How should patients with adrenal incidentalomas be followed up? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 May;2(5):352-4. [Texto completo](#)
52. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016 Aug;175(2):G1-34. [Texto completo](#)

53. Paschou SA, Kandaraki E, Dimitropoulou F, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with bilateral compared to unilateral adrenal incidentalomas: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2016 Feb;51(2):225-35.
54. Steffensen C, Pereira AM, Dekkers OM, et al. Diagnosis of endocrine disease: prevalence of hypercortisolism in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2016 Dec;175(6):R247-53. [Texto completo](#)
55. Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B, et al. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: 'atypical' or melancholic features. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Oct;43(4):433-42.
56. Bourdeau I, Bard C, Forget H, et al. Cognitive function and cerebral assessment in patients who have Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005 Jun;34(2):357-69;ix.
57. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F, et al. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1554-8. [Texto completo](#)
58. Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Jun;4(6):344-50.
59. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1553-62. [Texto completo](#)
60. Invitti C, Pecori Giraldi F, Dubini A, et al. Increased urinary free cortisol and decreased serum corticosteroid-binding globulin in polycystic ovary syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1991 Jul;125(1):28-32.
61. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):2807-31. [Texto completo](#)
62. Swearingen B, Biller BM, Barker FG 2nd, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med*. 1999 May 18;130(10):821-4.
63. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec;89(12):6348-57. [Texto completo](#)
64. Fleseriu M, Petersenn S. Medical management of Cushing's disease: what is the future? *Pituitary*. 2012 Sep;15(3):330-41. [Texto completo](#)
65. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, et al. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev*. 2015 Aug;36(4):385-486. [Texto completo](#)
66. Abu Dabrh AM, Singh Ospina NM, Al Nofal A, et al. Predictors of biochemical remission and recurrence after surgical and radiation treatments of Cushing disease: a systematic disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2016 Apr;22(4):466-75.

67. Qiao N. Outcome of endoscopic vs microsurgical transsphenoidal resection for Cushing's disease. *Endocr Connect*. 2018 Jan;7(1):R26-37. [Texto completo](#)
68. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;93(2):358-62. [Texto completo](#)
69. Fleseriu M, Hamrahian AH, Hoffman AR, et al; AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: diagnosis of recurrence in Cushing disease. *Endocr Pract*. 2016 Dec;22(12):1436-48.
70. Sughrue ME, Shah JK, Devin JK, et al. Utility of the immediate postoperative cortisol concentrations in patients with Cushing's disease. *Neurosurgery*. 2010 Sep;67(3):688-95;discussion 695.
71. Hameed N, Yedinak CG, Brzana J, et al. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience. *Pituitary*. 2013 Dec;16(4):452-8.
72. Danet-Lamasou M, Asselineau J, Perez P, et al. Accuracy of repeated measurements of late-night salivary cortisol to screen for early-stage recurrence of Cushing's disease following pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Feb;82(2):260-6.
73. Carrasco CA, Coste J, Guignat L, et al. Midnight salivary cortisol determination for assessing the outcome of transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;93(12):4728-34. [Texto completo](#)
74. Fleseriu M. Medical treatment of Cushing disease: new targets, new hope. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Mar;44(1):51-70.
75. Reincke M, Ritzel K, Osswald A, et al. A critical re-appraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015 Oct;173(4):M23-32. [Texto completo](#)
76. Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK, et al. Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg*. 1989 Oct;71(4):520-7.
77. Benveniste RJ, King WA, Walsh J, et al. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. *J Neurosurg*. 2005 Jun;102(6):1004-12.
78. Hofmann BM, Hlavac M, Kreutzer J, et al. Surgical treatment of recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery*. 2006 Jun;58(6):1108-18;discussion 1108-18.
79. Gadelha MR, Vieira Neto L. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jan;80(1):1-12. [Texto completo](#)
80. Simeoli C, Auriemma RS, Tortora F, et al. The treatment with pasireotide in Cushing's disease: effects of long-term treatment on tumor mass in the experience of a single center. *Endocrine*. 2015 Dec;50(3):725-40.

81. Findling JW, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Late-night salivary cortisol may be valuable for assessing treatment response in patients with Cushing's disease: 12-month, phase III pasireotide study. *Endocrine*. 2016 Nov;54(2):516-23. [Texto completo](#)
82. Trementino L, Michetti G, Angeletti A, et al. A single-center 10-year experience with pasireotide in Cushing's disease: patients' characteristics and outcome. *Horm Metab Res*. 2016 May;48(5):290-8. [Texto completo](#)
83. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):914-24. [Texto completo](#)
84. Petersenn S, Fleseriu M. Pituitary-directed medical therapy in Cushing's disease. *Pituitary*. 2015 Apr;18(2):238-44.
85. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May;99(5):1623-30. [Texto completo](#)
86. Fleseriu M, Castinetti F. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. *Pituitary*. 2016 Dec;19(6):643-53. [Texto completo](#)
87. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA warns that prescribing of Nizoral (ketoconazole) oral tablets for unapproved uses including skin and nail infections continues; linked to patient death. May 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
88. Fleseriu M, Petersenn S. Medical therapy for Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors and glucocorticoid receptor blockers. *Pituitary*. 2015 Apr;18(2):245-52.
89. Valassi E, Aulinas A, Glad CA, et al. A polymorphism in the CYP17A1 gene influences the therapeutic response to steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Jun 30 [Epub ahead of print].
90. Fleseriu M, Findling JW, Koch CA, et al. Changes in plasma ACTH levels and corticotroph tumor size in patients with Cushing's disease during long-term treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3718-27. [Texto completo](#)
91. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;97(6):2039-49. [Texto completo](#)
92. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, et al. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jul;81(7):2647-52. [Texto completo](#)
93. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, et al. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2007 Jan;156(1):91-8. [Texto completo](#)
94. Devin JK, Allen GS, Cmelak AJ, et al. The efficacy of linear accelerator radiosurgery in the management of patients with Cushing's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2004;82(5-6):254-62.

95. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 1997 Jan 16;336(3):172-7. [Texto completo](#)
96. Starke RM, Williams BJ, Vance ML, et al. Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 Aug;17(4):356-64.
97. Neychev V, Steinberg SM, Yang L, et al. Long-term outcome of bilateral laparoscopic adrenalectomy measured by disease-specific questionnaire in a unique group of patients with Cushing's syndrome. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22 Suppl 3:S699-706.
98. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, et al. Clinical review: outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;98(10):3939-48. [Texto completo](#)
99. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Treatment of Cushing's disease: a mechanistic update. *J Endocrinol*. 2014 Nov;223(2):R19-39. [Texto completo](#)
100. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):3888-921. [Texto completo](#)
101. Bancos I, Alahdab F, Crowley RK, et al. Therapy of endocrine disease: improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2016 Dec;175(6):R283-95. [Texto completo](#)
102. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Press release: oral ketoconazole-containing medicines should no longer be used for fungal infections. July 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
103. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole. July 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
104. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, et al. LCI699, a potent 11 β -hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr;99(4):1375-83. [Texto completo](#)
105. Fleseriu M, Pivonello R, Young J, et al. Osilodrostat, a potent oral 11 β -hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, phase II study in Cushing's disease. *Pituitary*. 2016 Apr;19(2):138-48. [Texto completo](#)
106. De Tommasi C, Vance ML, Okonkwo DO, et al. Surgical management of adrenocorticotrophic hormone-secreting macroadenomas: outcome and challenges in patients with Cushing's disease or Nelson's syndrome. *J Neurosurg*. 2005 Nov;103(5):825-30.
107. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2527-33. [Texto completo](#)

108. Van der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR, et al. Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov;69(5):775-84.
109. Petersenn S, Beckers A, Ferone D, et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol*. 2015 June;172(6):R227-39. [Texto completo](#)
110. Blevins LS Jr, Christy JH, Khajavi M, et al. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jan;83(1):63-7. [Texto completo](#)
111. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5593-602. [Texto completo](#)
112. Chee GH, Mathias DB, James RA, et al. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 May;54(5):617-26.
113. McCance DR, Gordon DS, Fannin TF, et al. Assessment of endocrine function after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Jan;38(1):79-86.
114. Assié G, Bahurel H, Coste J, et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: a reappraisal of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):172-9. [Texto completo](#)
115. Cote DJ, Alzarea A, Acosta MA, et al. Predictors and rates of delayed symptomatic hyponatremia after transsphenoidal surgery: a systematic review [corrected]. *World Neurosurg*. 2016 Apr;88:1-6. [Texto completo](#)
116. Rees DA, Hanna FW, Davies JS, et al. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Apr;56(4):541-51.
117. Yap LB, Turner HE, Adams CB, et al. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Jan;56(1):25-31.
118. Burke CW, Adams CB, Esiri MM, et al. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: does what is removed determine the endocrine outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990 Oct;33(4):525-37.
119. Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst JA, et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Jan;38(1):73-8.
120. Semple CG, Thomson JA, Teasdale GM. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984 Dec;21(6):621-9.

121. Smith TR, Hulou MM, Huang KT, et al. Complications after transsphenoidal surgery for patients with Cushing's disease and silent corticotroph adenomas. *Neurosurg Focus*. 2015 Feb;38(2):E12. [Texto completo](#)
122. Prete A, Corsello SM, Salvatori R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2017 Mar;8(3):33-48. [Texto completo](#)
123. Baroni MG, Giorgino F, Pezzino V, et al. Italian Society for the Study of Diabetes (SID) / Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2016 Feb;39(2):235-55.

Imagens

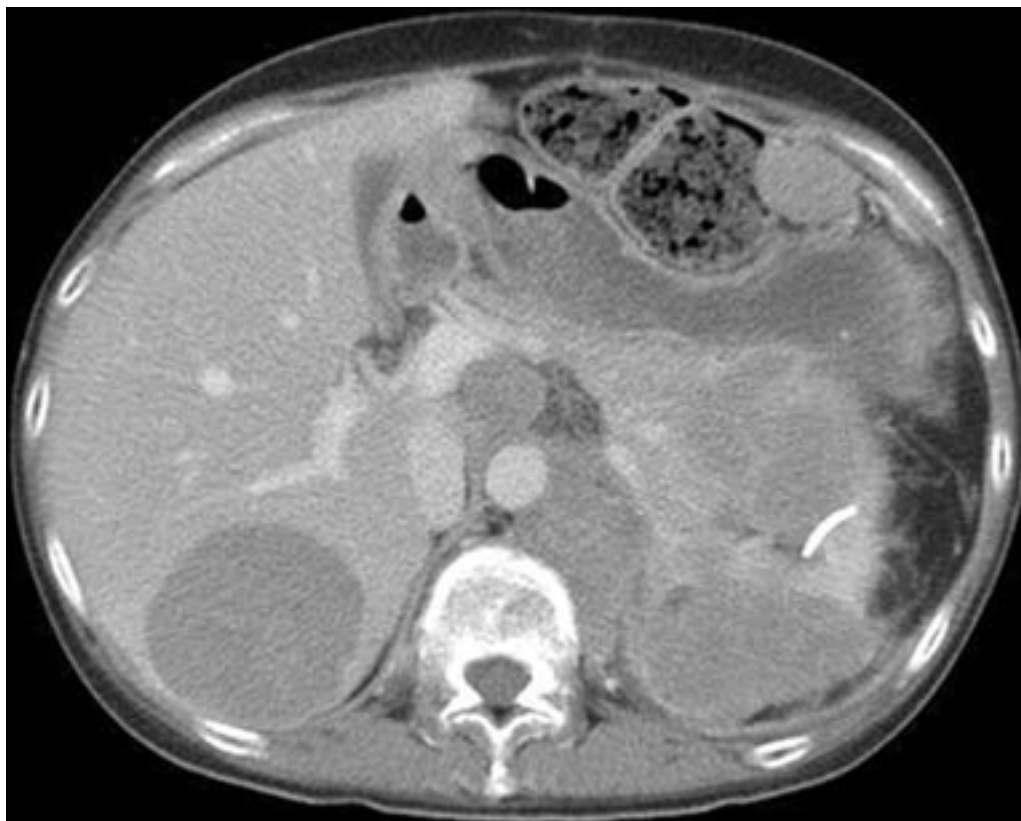


Figura 1: Exame abdominal computadorizado exibindo um tumor adrenocortical infiltrando o pâncreas e rim esquerdo e com metástase no fígado, baço e nódulos centrais

From BMJ Case Reports 2010; doi:10.1136/bcr.07.2009.2100



Figura 2: Estrias abdominais na gestação

From BMJ Case Reports 2011; doi:10.1136/bcr.01.2011.3720

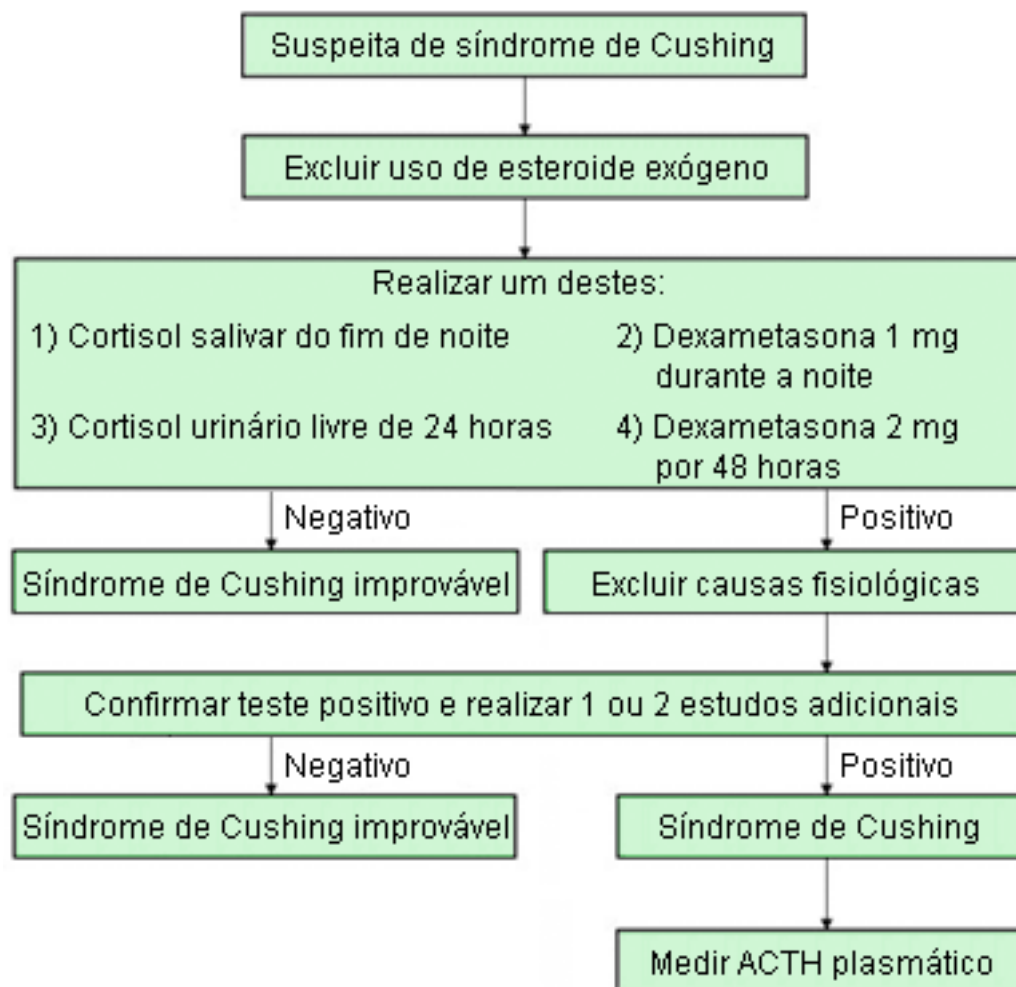


Figura 3: Algoritmo para o diagnóstico da síndrome de Cushing

Adaptado de Nieman et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:1526-1540. Copyright 2008, The Endocrine Society

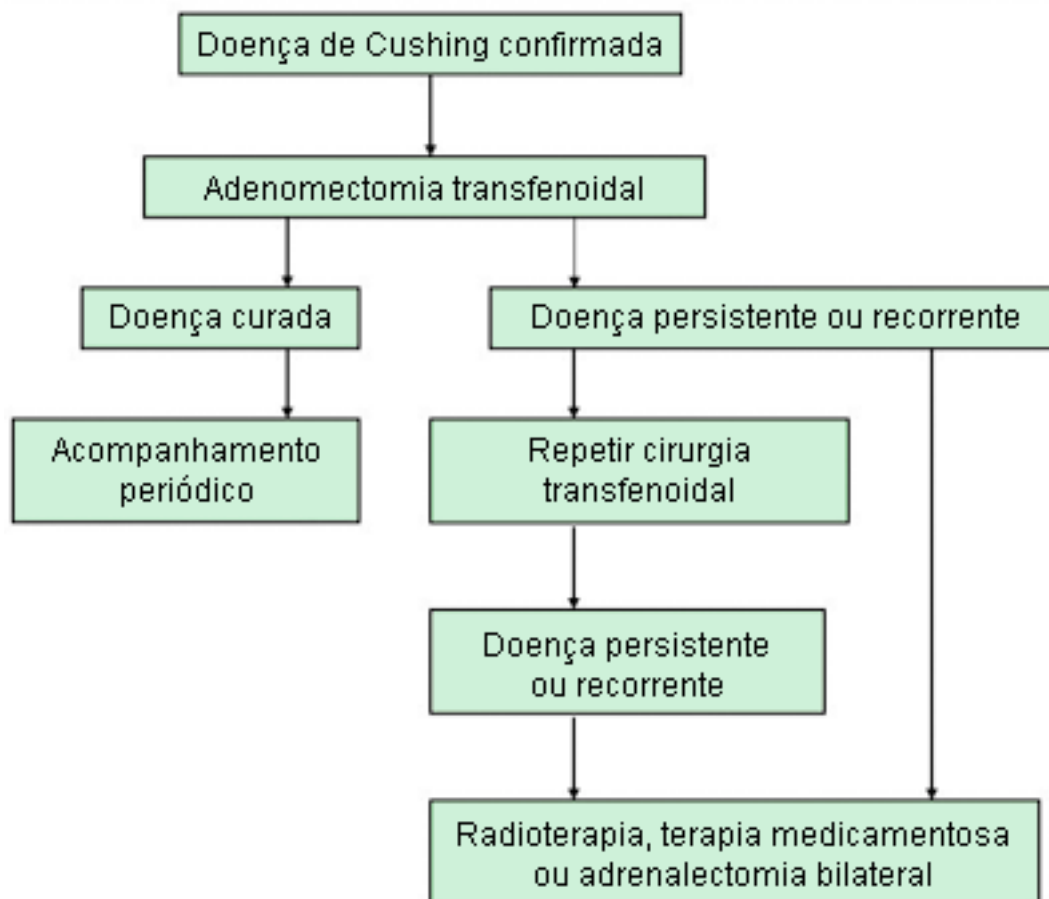


Figura 4: Algoritmo para o tratamento da doença de Cushing

Do acervo de Dr. Ty Carroll e Dr. James W. Findling; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Maria Fleseriu, MD, FACE

Professor of Medicine (Endocrinology) and Neurological Surgery
Director, Pituitary Center, Oregon Health & Science University, Portland, OR

DIVULGAÇÕES: MF is the Pituitary Society's President Elect, and sits on it's Board of Directors. She holds a research grant to the University for Clinical Studies as Principal Investigator for Novartis and Strongbridge, and is Scientific Consultant for Novartis and Strongbridge. MF is an author of several references cited in this monograph.

// Reconhecimentos:

Dr Maria Fleseriu would like to gratefully acknowledge Dr Ty Carroll and Dr James Finding, previous contributors to this monograph. TC is an author of a number of references cited in this monograph. He is an investigator in clinical trials sponsored by Corcept. JF is an author of a number of references cited in this monograph. He is a consultant for, and investigator in, clinical trials sponsored by Corcept and Novartis.

// Colegas revisores:

Paul M. Stewart, FRCP FMedSci

Professor of Medicine
Director of Research, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Honorary
Consultant Physician, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK

DIVULGAÇÕES: PMS declares that he has no competing interests.

Antoine Tabarin, MD

Head
Department of Endocrinology, University Hospital of Bordeaux, Pessac, France

DIVULGAÇÕES: AT declares that he has no competing interests.

Liliana Contreras, MD

Chief
Endocrine Research Department, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, University of Buenos Aires
and IDIM-CONICET, Buenos Aires, Argentina

DIVULGAÇÕES: LC declares that she has no competing interests.

Philip R. Orlander, MD

Professor of Medicine
Director, Division of Endocrinology, Diabetes & Metabolism, University of Texas Medical School, Houston,
TX

DIVULGAÇÕES: PRO declares that he has no competing interests.

Mouhammed Amir Habra, MD, FACP, FACE

Assistant Professor
Department of Endocrine Neoplasia and Hormonal Disorders, Division of Internal Medicine, University of
Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

Colaboradores:

DIVULGAÇÕES: MAH declares that he has no competing interests.