



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde

Manifestações neuropsiquiátricas no Síndrome de Cushing

Mara Cristina Moreira Ventura

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro Lemos

Covilhã, Maio de 2012

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmãs, pelo amor e apoio incondicionais, fundamentais durante esta caminhada. A toda a minha família e de modo particular aos meus avós e bisavó pelo amor e exemplo de luta e coragem.

Ao Professor Doutor Manuel Carlos Lemos pela transmissão de conhecimentos e por ter despertado em mim o interesse pela Endocrinologia. Um agradecimento especial por ter acreditado neste trabalho, e pelo apoio e disponibilidade demonstradas enquanto meu orientador ao longo da sua elaboração.

Ao Dr. João Correia, meu professor e tutor em vários estágios realizados ao longo do curso de Medicina, por todos os conhecimentos transmitidos e por ter contribuído para o meu interesse pela Endocrinologia.

RESUMO

Introdução: Os sintomas neuropsiquiátricos são uma marca importante do Síndrome de Cushing, com repercussões significativas na qualidade de vida desses pacientes. O objetivo deste trabalho é avaliar a prevalência das manifestações psicológicas/psiquiátricas no Síndrome de Cushing e a sua evolução após correção do hipercortisolismo.

Metodologia: Recolha de artigos científicos com estudos nesta área e seleção da bibliografia mais relevante, utilizando os motores de busca PubMed e Google Académico.

Resultados: Em onze artigos, com um total de 654 doentes com Síndrome de Cushing, a prevalência dos distúrbios psiquiátricos foi de 40% a 86%. Existiu uma melhoria dos sintomas neuropsiquiátricos e da qualidade de vida global dos pacientes logo após a cura da doença de base, apesar de se notarem sintomas residuais a longo-prazo na maioria dos doentes.

Discussão e conclusão: O tratamento dirigido à disfunção endócrina de base é, numa primeira fase, suficiente para a melhoria dos sintomas neuropsiquiátricos. Contudo, deve continuar a dar-se atenção às manifestações que permanecem, as quais têm um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, podendo ser necessário acompanhamento psicológico ou psiquiátrico e terapêutica psicotrópica.

ABSTRACT

Introduction: Neuropsychiatric symptoms are an important mark of Cushing's syndrome, with significant impact on patient's quality of life. The aim of this revision is to evaluate the evolution of psychological or psychiatric manifestations and quality of life of these patients after correction of hypercortisolism.

Methods: Search of scientific articles with studies in this area, and selection of the most relevant ones, by using PubMed and Academic Google.

Results: In eleven articles, with a total of 654 patients with Cushing's syndrome, the prevalence of psychiatric disorders was between 40% and 86%. Following treatment of subjacent disease, there was an improvement of neuropsychiatric symptoms and global quality of life, although there were residual symptoms on a long-term basis in most of the patients.

Discussion and Conclusion: The treatment directed to the endocrine dysfunction is initially enough to improve neuropsychiatric symptoms. However, care should be taken to observe residual symptoms, which have a significant impact on patient's quality of life, and psychiatric or psychological support and psychotropic therapy may be necessary.

Palavras-Chave: Síndrome de Cushing; Hiper cortisolémia; Manifestações psiquiátricas; Depressão; Alterações cognitivas.

Key-words: Cushing's syndrome; Hypercortisolemia; Psychiatric symptoms; Depression; Cognitive impairment.

ÍNDICE

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract	iv
Palavras-chave	v
Índice	vi
Lista de Abreviaturas	vii
1. Introdução	1
1.1. Funcionamento do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarenal	1
1.2. Fisiopatologia do Síndrome de Cushing	2
1.3. Diagnóstico	3
1.4. Tratamento.....	6
1.5. Prognóstico.....	7
1.6. Objetivos da tese.....	8
2. Metodologia	9
3. Resultados	10
3.1. Prevalência dos distúrbios psiquiátricos no Síndrome de Cushing	10
3.2. Resposta ao tratamento dirigido à correção do hipercortisolismo.	16
3.2.1. Resposta a curto prazo.....	16
3.2.2. Resposta a longo prazo	17
4. Discussão e conclusão	21
4.1. Prevalência dos distúrbios psiquiátricos no Síndrome de Cushing	21
4.2. Resposta ao tratamento dirigido à correção do hipercortisolismo	22
4.3. Patofisiologia do comportamento em resposta aos glicocorticóides .	23
4.4. Perspetivas futuras.....	28
5. Referências bibliográficas	31

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH: Hormona adrenocorticotrópica (Adrenocorticotropic Hormone)

ADH: Hormona antidiurética (Antidiuretic Hormone)

CRH: Hormona libertadora de corticotropina (Corticotropin Releasing Hormone)

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

HPA: Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

NPP: Núcleos Paraventriculares Parvocelulares

POMC: Proopiomelanocortina

RG: Recetor dos glicocorticóides

RM: Recetor dos mineralocorticóides

1. INTRODUÇÃO

1.1. Funcionamento do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarenal

A hormona libertadora da corticotropina (CRH, *Corticotropin Releasing Hormone*) é produzida no hipotálamo, na porção anterior dos núcleos paraventriculares, a partir de um precursor de 196 aminoácidos, e tem meia-vida plasmática de cerca de 60 minutos. A sua secreção é potenciada pela hormona antidiurética (ADH, *Antidiuretic Hormone*) e pela angiotensina II, e inibida pela oxitocina. A CRH estimula a libertação da hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *Adrenocorticotropic Hormone*) pela hipófise, produzida a partir de uma grande molécula precursora denominada proopiomelanocortina (POMC).¹

A secreção da ACTH é feita de modo pulsátil: existe um pico antes do acordar e um declínio progressivo durante o dia. Este ritmo diurno provoca uma secreção diurna de cortisol concordante, a partir do córtex das glândulas suprarenais.¹

De modo a manter o equilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise-suprarenal, ocorrem mecanismos de retroalimentação negativa; de facto, o cortisol e outros glicocorticóides sintéticos exercem uma ação de feedback negativo sobre a secreção de ACTH, tanto a nível hipotalâmico, regulando a libertação de CRH, como a nível hipofisário, onde regulam diretamente a secreção de ACTH. Assim, num estado de normal funcionamento deste eixo, concentrações mais elevadas de cortisol ou de outros glicocorticóides provocam inibição de níveis superiores do eixo, levando a diminuição da síntese de ACTH e

consequentemente a diminuição desses níveis de cortisol, reestabelecendo-se de novo o equilíbrio. Quando, por outro lado, os níveis de glicocorticóides estão abaixo do habitual, há aumento da secreção de ACTH de modo a elevar a produção de cortisol e a atingir o equilíbrio.¹

1.2. Fisiopatologia do Síndrome de Cushing

O Síndrome de Cushing é uma doença rara causada por uma exposição crónica, excessiva e inapropriada aos glicocorticoides.²⁻⁴ A sua incidência varia, dependendo da população estudada, entre 2 e 3 casos por milhão por ano.⁴

Existem essencialmente duas formas gerais da doença: exógena (iatrogénica) e endógena.^{5,6} A primeira é causada pela administração de doses supra-fisiológicas de glicocorticóides e representa provavelmente a forma mais frequente, apesar de ainda ser reportada menos vezes do que deveria.^{5,6} O Síndrome de Cushing endógeno pode ser dependente ou independente de ACTH (Tabela I).^{5,6} Destas duas formas, a dependente de ACTH é a mais frequente, em que a produção aumentada de cortisol é devida a um estímulo exagerado da ACTH sobre o córtex suprarrenal.^{5,6} A ACTH pode ser produzida em excesso por um tumor da pituitária (este caso recebe a denominação específica de doença de Cushing e corresponde a 70% dos casos) ou por outro qualquer tumor produtor de ACTH (síndrome de ACTH ectópica, que representa 10% das situações); em 5% dos casos não se consegue determinar a origem dessa produção exagerada de ACTH.^{5,6}

O Síndrome de Cushing independente de ACTH deve-se a uma produção anormalmente elevada de cortisol que não está sob controlo da ACTH, causada por adenomas das suprarenais (que correspondem a cerca de 10% de todos os casos de síndrome de Cushing endógeno, sendo a forma mais frequente do síndrome independente de ACTH) ou por carcinomas das mesmas glândulas (representando 5% das situações).⁶

Tabela I. Etiologias do Síndrome de Cushing de origem endógena⁶.

Causas de Síndrome de Cushing	% de casos
Dependente de ACTH	85
Doença de Cushing (tumor pituitária)	70
Síndrome de ACTH ectópica	10
Fonte de ACTH desconhecida	5
Independente de ACTH	15
Adenoma suprarenal	10
Carcinoma suprarenal	5

1.3. Diagnóstico

O diagnóstico precoce do Síndrome de Cushing é essencial, já que esta condição médica apresenta uma evolução natural marcada por um excesso significativo de mortalidade e morbilidade (nomeadamente doenças cardiovasculares, infecciosas, psiquiátricas, osteoporose e atraso no crescimento, o que resulta em baixa estatura em crianças).⁷ Os métodos de investigação diagnóstica desta síndrome são mais complexos, em comparação com outros distúrbios endócrinos devido à natureza dinâmica do eixo

hipotálamo-hipófise-suprarenais, bem como ao facto de esta ser uma doença rara.⁷ Por estes motivos, diagnosticar a Síndrome de Cushing pode ser um verdadeiro desafio. Nesse sentido, é crucial uma investigação metódica e organizada, a qual deve ser iniciada em pacientes com manifestações múltiplas e progressivas sugestivas de hipercortisolismo (Tabela II), naqueles com manifestações pouco frequentes para a idade (por exemplo, osteoporose e hipertensão arterial), em crianças com diminuição da velocidade de crescimento e aumento de peso, e em pacientes com incidentaloma da suprarrenal (massa nas glândulas suprarenais descoberta de modo incidental, principalmente em pacientes submetidos a tomografia computadorizada).^{7,8} O primeiro passo na investigação baseia-se na obtenção de uma história clínica aprofundada de modo a excluir exposição excessiva a glicocorticóides exógenos, que origina um Síndrome de Cushing iatrogénico.^{2,7,8} Após excluída esta síndrome, é recomendado um dos seguintes testes, que deve ser escolhido de acordo com a particularidade do paciente: determinação do cortisol livre na urina de 24 horas (no mínimo duas medições), cortisol salivar ao deitar (no mínimo duas medições), teste de supressão noturno com 1 mg de dexametasona (administração noturna de dexametasona, com medição do cortisol sanguíneo matinal) ou teste de supressão com 2 mg de dexametasona em 48 horas.⁶ Se os resultados destes testes apresentarem valores normais, a presença de Síndrome de Cushing é pouco provável.⁸ Se algum destes exames auxiliares de diagnóstico apresentar valores fora do intervalo da normalidade, recomenda-se a repetição dos exames mencionados.^{2,7,8} Se os resultados obtidos continuarem alterados, o paciente deve ser encaminhado para um

médico endocrinologista para investigação aprofundada, nomeadamente para confirmar o diagnóstico e para pesquisar a causa.^{2,7,8}

Tabela II. Manifestações clínicas de Síndrome de Cushing (% de prevalência)^{1,8}.

Manifestações que discriminam melhor o Síndrome de Cushing

Plétora facial (70%)

Estrias, especialmente se forem de cor púrpura-avermelhada e maiores que 1cm (50%)

Equimoses fáceis (35%)

Miopatia proximal (ou fraqueza muscular proximal)

Em crianças, aumento de peso acompanhado de diminuição da velocidade de crescimento

Aspectos da Síndrome de Cushing presentes também na população em geral e que, por isso, são menos discriminativos

Obesidade (90%)

Concentração diminuída

Depressão (85%)

Velocidade de crescimento lenta em crianças

Hipertensão (85%)

Acne (35%)

Libido diminuída (85%)

Acumulação de gordura supraclavicular

Intolerância à glicose (75%)

Pele fina

Hirsutismo (75%)

Edemas periféricos

Distúrbios menstruais (70%)

Acumulação de gordura dorsocervical (pescoço de búfalo)

Fadiga (65%)

Acumulação de gordura facial

Alterações de apetite

Dificuldades de cicatrização

Aumento de peso

Desenvolvimento de caracteres sexuais primários anormal em crianças

Dores na coluna

Dificuldades na memória (especialmente de curto prazo)

Baixa estatura em crianças

Insónia

Alteração no início da fase da puberdade em crianças

Irritabilidade

1.4. Tratamento

O tratamento da Síndrome de Cushing baseia-se na remoção ou destruição da “lesão” base responsável pela hipersecreção de cortisol e, portanto, pela doença.¹ O tratamento da doença de Cushing envolve habitualmente microcirurgia, radioterapia e inibição farmacológica da secreção de ACTH.^{1,9} Apesar de o tratamento ideal para o Síndrome de Cushing ser cirúrgico, o tratamento médico da hipercortisolémia é frequentemente necessário enquanto se aguarda intervenção cirúrgica, quando a cirurgia é contraindicada ou quando não é detetada lesão tumoral.⁹ As opções farmacológicas incluem compostos que modulam a libertação de ACTH (agonistas da dopamina e da somatostatina), que inibem a produção de corticoesteróides (metirapona, cetoconazole e mitotano) e que bloqueiam a ação dos glicocorticóides sobre os seus recetores (mifepristona).⁹ A escolha dos fármacos deve ser individualizada para cada paciente e de acordo com os efeitos adversos de cada um dos agentes disponíveis. Independentemente dos fármacos selecionados, uma das principais preocupações do médico deverá ser a possibilidade de insuficiência das suprarenais com um tratamento inadequado e excessivo.^{1,9}

Os pacientes com adenomas das suprarenais são tratados habitualmente com suprarenalectomia unilateral, sendo o prognóstico associado a este procedimento excelente na maioria dos casos.¹ No decorrer do tratamento destes pacientes, deve ser sempre lembrada a possibilidade de insuficiência da glândula suprarenal remanescente, já que a hipercortisolémia desencadeada pelo adenoma da outra glândula origina uma desregulação no

eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), com diminuição da secreção da ACTH e, conseqüentemente, diminuição da estimulação da suprarenal remanescente, que assim se encontra suprimida.¹ Deste modo, a terapêutica com glicocorticóides é frequentemente necessária durante e após a cirurgia, até haver recuperação da função autónoma da suprarenal remanescente.¹

O tratamento do Síndrome de Cushing desencadeado por carcinoma das suprarenais é menos satisfatório, uma vez que aquando do diagnóstico já há frequentemente metástases, em geral para o retroperitoneu, fígado e pulmões.¹ De qualquer modo, e apesar da cura cirúrgica ser rara, a excisão da massa tumoral pode ser útil para reduzir o grau de hipersecreção de esteróides.¹ O tratamento farmacológico com inibidores da secreção de esteróides (sendo o mitotano o fármaco de escolha) tem utilidade quando há tumor residual após a intervenção cirúrgica.¹

1.5. Prognóstico

O Síndrome de Cushing não tratado é frequentemente fatal, e a morte pode dever-se ao próprio tumor subjacente (particularmente nos casos de Síndrome de ACTH ectópico e no carcinoma da suprarenal), ou às conseqüências do hipercortisolismo crónico e das suas complicações, tais como hipertensão arterial, doença cardiovascular, acidente vascular cerebral, tromboembolia pulmonar e suscetibilidade aumentada à infeção.¹ No grupo de pacientes com doença de Cushing em que existe um adenoma hipofisário responsável pela hipersecreção de ACTH, o prognóstico é atualmente favorável com a

intervenção cirúrgica, apesar de a sobrevida destes pacientes ser ainda menor do que a dos indivíduos do grupo de controlo da mesma faixa etária.¹ Nestes pacientes, um importante fator preditor do prognóstico é o tamanho do tumor hipofisário no momento do diagnóstico: quanto maiores as suas dimensões, menos satisfatório é o prognóstico.¹

Os pacientes que apresentam Síndrome de Cushing desencadeado por adenoma das suprarenais têm, na maioria dos casos, um prognóstico excelente.¹

1.6. Objetivos da tese

O objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência das manifestações neuropsiquiátricas no Síndrome de Cushing e a sua evolução com a terapêutica dirigida à disfunção endócrina de base.

2. METODOLOGIA

A metodologia utilizada consistiu em pesquisa bibliográfica recorrendo à base de dados PubMed e Google Académico, utilizando as palavras-chave “Cushing’s syndrome”, “Depression”, “Psychiatric symptoms”, “Cognitive impairment”, “Hypercortisolemia” e “Stress and cortisol”. Não foi utilizada restrição de idioma nem de data de publicação. Foi ainda realizada pesquisa em livros de Endocrinologia.

3. RESULTADOS

3.1. Prevalência dos distúrbios psiquiátricos no Síndrome de Cushing

O Síndrome de Cushing ativo está associado a elevada prevalência de psicopatologia, independentemente da sua etiologia. A depressão major, mania e distúrbios de ansiedade são os mais prevalentes.^{10,11} A frequência de sintomas psiquiátricos nesta patologia tem sido estudada desde há muitos anos até esta data. Em 1951, um estudo realizado com 53 pacientes com Síndrome de Cushing demonstrou que 35% desses tinham alterações da personalidade marcadas e 25% mostraram marcada psicose que resultou em institucionalização.¹² Outro estudo realizado em 1986 por Sablowski et al¹³ com 9 pacientes com doença de Cushing ativa concluiu que os pacientes tinham uma tendência mais elevada para ansiedade do que os indivíduos do grupo controlo.

Num estudo de 1996, realizado por Kelly¹¹, sobre uma amostra de 209 indivíduos com sinais físicos de Síndrome de Cushing, foram detetadas alterações psiquiátricas em 65% desses; em 53 pacientes (25%) a doença psiquiátrica foi classificada como ligeira, em 44 (21%) como moderada, e 39 pacientes (19%) apresentavam distúrbio psiquiátrico grave. Não se detetaram diferenças significativas a nível da sintomatologia psiquiátrica entre os vários tipos de Síndrome de Cushing. Além disso, o Síndrome de Cushing foi diagnosticado em 13 pacientes (6%) que já eram seguidos em consultas de psiquiatria. Desses pacientes, 11 tinham doença de Cushing (isto é, tumor na

pituitária) e apenas 2 tinham adenomas das suprarenais. Em 77 pacientes (37%), não existia evidência de perturbação depressiva; dos restantes 132 pacientes, os sintomas de depressão eram ligeiras em 57 (27%), moderados em 47 (23%) e severos em 28 pacientes (13%). Não se verificaram diferenças significativas quanto à gravidade da depressão nos diferentes tipos de Síndrome de Cushing. Constatou-se que essa sintomatologia depressiva era mais frequente em pacientes do sexo feminino. A ansiedade patológica foi diagnosticada em 26 pacientes (12%), dos quais 21 tinham doença de Cushing (tumor pituitário), 3 tinham adenomas das suprarenais e 2 tinham carcinomas nas suprarenais. Foram diagnosticadas em 6 pacientes (3%) mania e hipomania, 5 com tumores da pituitária e 1 com carcinoma das suprarenais. Foi detetado estado confusional em apenas 3 pacientes. O alcoolismo foi diagnosticado também em 3 pacientes, todos eles do sexo masculino. Foram detetados problemas psicosexuais em 3 pacientes, todos com doença de Cushing. As perturbações psicóticas foram diagnosticadas em 16 pacientes (8%), sendo que 10 desses tinham doença de Cushing, 4 tinham carcinoma das suprarenais e 1 tinha secreção de ACTH ectópica. Deste modo, as perturbações psicóticas estavam presentes em 4 dos 10 pacientes com carcinoma das suprarenais avaliados (40%), tendo sido detetadas em apenas 16 do total dos 209 pacientes estudados (8%). Neste estudo, foi avaliada a relação temporal entre a doença psiquiátrica e o Síndrome de Cushing. Em 25 pacientes (12%), não se verificou história significativa de doença psiquiátrica a preceder o aparecimento dos sinais e sintomas do Síndrome de Cushing. Por outro lado, em 120 pacientes (57%), no momento em que foi diagnosticado Síndrome de Cushing, as perturbações psiquiátricas significativas, mais

frequentemente depressão, estavam presentes ou foram manifestações do Síndrome. Destes pacientes, 100 apresentavam doença de Cushing, 8 tinham adenomas das suprarrenais, 5 possuíam carcinomas das suprarrenais, 5 apresentavam secreção de ACTH ectópica e 2 pacientes apresentavam outras causas que não as já mencionadas.

Para além deste, outros investigadores se debruçaram sobre este tema e foram obtidos diversos resultados quanto à frequência e severidade dos distúrbios psiquiátricos no Síndrome de Cushing.

Starr¹⁴ notou alterações de personalidade em 53 pacientes com Síndrome de Cushing (21 desses apresentavam alterações mínimas, 19 demonstravam alterações moderadas ou severas, e 13 pacientes tinham alterações de personalidade muito graves).

Soffer et al¹⁵ notaram “distúrbios mentais” em 40% de 50 pacientes com Síndrome de Cushing. Ross et al¹⁶ observaram “limitações psicológicas” em 40% de 50 pacientes.

Jeffcoat et al¹⁷ detetaram depressão em 55% de 38 pacientes; 4 desses pacientes tinham depressão severa, sendo que 2 deles tinham tido tentativas de suicídio prévias, 4 pacientes apresentavam depressão moderada e 13 tinham depressão leve. Num estudo de Cohen¹⁰ com 29 pacientes, 25 (86,2%) estavam deprimidos; 7 desses demonstravam depressão ligeira, 13 apresentavam-se moderadamente deprimidos com sintomas de labilidade emocional, irritabilidade e insónias. Os restantes 5 pacientes apresentavam depressão severa.

Loosen et al¹⁸ encontrou distúrbios depressivos em 65% de 20 pacientes, tendo constatado também que estavam frequentemente associados a distúrbios de ansiedade (79% dos pacientes cumpriam critérios de diagnóstico de distúrbio generalizado de ansiedade) e de pânico (53%). Neste estudo, os sintomas comportamentais habitualmente surgiam na mesma altura ou após surgirem as manifestações físicas.

Dorn et al¹⁹ estudou uma amostra de 33 pacientes com a doença, tendo constatado que 18 (54,6%) preenchiavam critérios para doença psiquiátrica: 17 foram diagnosticados com depressão atípica; 3 deles também preenchiavam critérios de depressão major e 5 deles apresentavam outros distúrbios psiquiátricos (hipomania, pânico, e abuso de álcool e drogas).

Num estudo com 19 pacientes com Síndrome de Cushing, realizado por Flitsch et al²⁰ constatou-se que os sinais psicopatológicos mais frequentes eram depressão e excitabilidade, tendo sido encontrado pelo menos um destes em 12 pacientes (63%).

Num estudo realizado por Starkman et al²¹ com 35 pacientes com Síndrome de Cushing ativo, antes de iniciado o tratamento, 86% apresentavam irritabilidade, descrevendo-se a si próprios como mais sensíveis, impacientes e emotivos. No decorrer do estudo, constatou-se que este sintoma era o que aparecia mais cedo para a maioria dos pacientes, acompanhado por aumento de peso e antecedendo o aparecimento de outras manifestações do Síndrome. Foi relatado humor deprimido por 74% dos pacientes, sendo que 6 pacientes referiram já terem tido ideações suicidas. Um aspeto que os autores destacaram para auxiliar na distinção entre pacientes com distúrbio

depressivo major e aqueles com Síndrome de Cushing, foi que estes últimos referiam alterações de humor intermitentes em vez de contínuas, ao contrário do que sucede com o distúrbio psiquiátrico mencionado. A alteração da memória foi um dos sintomas mais relatado por estes pacientes, nomeadamente no que respeita à aquisição de nova informação, o que pode ser explicado pelas dificuldades de concentração também referidas. O exame psiquiátrico realizado a estes pacientes revelou que 34% apresentavam alterações psiquiátricas ligeiras e 66% dos pacientes possuíam alterações psiquiátricas de moderadas a muito graves. Este grupo de investigadores examinou, ainda, a relação do humor deprimido com os níveis de cortisol e de ACTH, tendo chegado à conclusão que as alterações de humor mais pronunciadas estavam associadas a níveis elevados de ACTH, presentes nos pacientes que apresentam a forma do Síndrome dependente desta hormona (que corresponde à maioria dos casos de Síndrome de Cushing, tal como já mencionado). Verificaram também uma tendência para um aumento na prevalência de distúrbios de humor à medida que a razão cortisol / ACTH diminuía.

Sonino et al²² direccionaram o seu estudo para a doença de Cushing (dependente de ACTH) e, baseando-se nos critérios da DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), diagnosticaram depressão major em 88 (54%) de 162 pacientes (Tabela III). Concluíram, ainda, que os pacientes com doença de Cushing e depressão apresentavam uma forma mais grave da patologia endócrina, no que respeita à produção de cortisol e à apresentação clínica, comparados com aqueles pacientes que não apresentavam depressão.

A disfunção cognitiva, nomeadamente dificuldades de concentração, de raciocínio, compreensão e processamento de nova informação também foram manifestados por alguns pacientes com síndrome de Cushing.³ Nestes, foram demonstrados perda de volume cerebral e défices neurocognitivos de vários níveis. A nível cerebral, as principais alterações consistiam em hipocampo e amígdalas cerebelares de menor tamanho e aumento do volume do terceiro ventrículo.²³

Tabela III. Prevalência de distúrbios psiquiátricos no Síndrome de Cushing.

Autor, ano (ref.)	Número de pacientes	Resultados
Soffer et al, 1961 (15)	50	40% com distúrbios mentais
Ross et al, 1966 (16)	50	40% com “limitações psicológicas”
Jeffcoate et al, 1979 (17)	38	55% com depressão
Cohen SI, 1980 (10)	29	86% com depressão 3% com mania
Starkman et al, 1981 (21)	35	86% com irritabilidade aumentada e labilidade emocional 74% com humor deprimido
Sablowski et al, 1986 (13)	9	Todos apresentavam mais tendência a ter ansiedade do que os indivíduos do grupo controlo
Loosen et al, 1992 (18)	20	79% com distúrbio generalizado de ansiedade 65% com depressão major 53% com distúrbios de pânico
Kelly WF, 1996 (11)	209	65% com distúrbios psiquiátricos
Sonino et al, 1996 (22)	162	54% com depressão major
Dorn et al, 1997 (19)	33	55% com depressão
Flitsch et al, 2000 (20)	19	63% com depressão ou excitabilidade

3.2. Resposta ao tratamento dirigido à correção do hipercortisolismo

No que respeita à terapêutica das manifestações neuropsiquiátricas, o tratamento dirigido primariamente à etiologia da doença é habitualmente mais eficaz do que fármacos psicotrópicos.³

3.2.1. Resposta a curto prazo

Kelly¹¹ constatou que quando o Síndrome de Cushing foi tratado, houve uma melhoria significativa dos distúrbios psiquiátricos (maioritariamente depressivos): de uma prevalência de 65% para 19,8%; assim, constatou-se que o tratamento bem sucedido das manifestações físicas do Síndrome de Cushing, com diminuição dos níveis de cortisol plasmáticos, resultou em melhoria dos distúrbios psiquiátricos. Dorn et al¹⁹ efetuou um estudo longitudinal, tendo constatado uma redução nas manifestações psiquiátricas de 54,6% para 36% aos 6 meses e para 24,1% aos 12 meses; esta diminuição progressiva dos distúrbios psiquiátricos foi acompanhada pela recuperação gradual do funcionamento normal do eixo HPA. Num estudo de Jeffcoate et al,¹⁷ em 38 pacientes com Síndrome de Cushing, dos 55% que tinham sido diagnosticados com depressão, ocorreu remissão dos sintomas psiquiátricos na maioria deles nos dois meses que se seguiram à instituição de terapêutica dirigida à disfunção endócrina, acompanhada da diminuição dos níveis de corticoesteróides circulantes. No estudo de Cohen,¹⁰ dos 25 pacientes com Síndrome de Cushing que apresentavam sintomas psiquiátricos (86,2% dos 29 pacientes em estudo), 11 deles (44%) não manifestavam esses sintomas

decorrido um ano desde a instituição da terapêutica; dos restantes 14 pacientes, 12 faleceram durante esse período por patologia cardíaca e 2 (8%) continuaram a manifestar sintomatologia depressiva. Sablowski et al¹³ demonstraram que os 24 pacientes com tumores da pituitária (sendo 9 com doença de Cushing, 9 com acromegalia e 6 com prolactinoma) apresentavam níveis mais elevados de ansiedade antes da cirurgia de remoção tumoral, que melhorava após a cirurgia, apesar de isso não se verificar na totalidade dos casos.

Nos estudos mencionados, o tratamento baseou-se na etiologia da doença, não se tendo recorrido a medicamentos anti-depressivos.

3.2.2. Resposta a longo prazo

Mesmo após uma melhoria significativa das manifestações psicológicas ou psiquiátricas e cognitivas e apesar de um controlo dos níveis de cortisol bem sucedido, podem persistir sintomas residuais.^{17,19,24-29} Um estudo de Tiemensma et al²⁸ demonstrou que os pacientes tinham piores resultados em testes de memória e de capacidade executiva do que os indivíduos do grupo controlo. León-Carrión et al²⁵ mostraram que os pacientes com Síndrome de Cushing que obtiveram controlo do hipercortisolismo apresentavam défices de memória e da capacidade de cumprir tarefas diárias; contudo, não se notaram diferenças entre os pacientes e o grupo controlo nas capacidades de atenção básica e de função executiva. Foram detetadas alterações nas capacidades neurocognitivas, associadas a uma diminuição do volume cerebral (nomeadamente, do hipocampo e das estruturas amigdalinas) em pacientes

com Síndrome de Cushing.^{29,30} Testes neuropsicológicos demonstraram também grandes diferenças entre os pacientes e o grupo controlo em várias áreas da função cognitiva, desde a atenção e capacidade de concentração, até ao raciocínio e memória.³¹ Apesar de se notarem melhorias nas manifestações psiquiátricas e psicológicas destes doentes, a longo prazo os efeitos do hipercortisolismo não deixaram de se fazer notar; esses efeitos parecem, portanto, não ser completamente reversíveis.^{29,31-34} Lindsay et al²⁶ concluíram que os pacientes com Síndrome de Cushing tinham piores resultados nos questionários do que o grupo controlo, particularmente nos componentes físico e mental. Demonstraram uma melhoria dos valores obtidos nos três anos seguintes à instituição do tratamento, comparativamente aos obtidos durante a doença ativa, apesar de verificarem um compromisso persistente dos componentes cognitivo e físico. De modo semelhante, van Aken et al²⁹ constataram que apesar da cura bioquímica da doença em 58 pacientes, o bem-estar percebido e descrito por estes estava muito reduzido quando comparado com os indivíduos controlo. De facto, estes constataram que os pacientes com cura bioquímica da doença mantinham alterações persistentes a nível físico e psicológico que afetavam a sua qualidade de vida. Comparados com os indivíduos do grupo controlo, os pacientes tratados para Síndrome de Cushing apresentavam, em todos os questionários aplicados, uma qualidade de vida reduzida. Constatou-se que estes pacientes tinham uma redução no funcionamento físico e social, limitações no desempenho em várias atividades diárias devido a problemas físicos e emocionais, aumento das queixas álgicas e diminuição do bem-estar geral. Observaram-se também mais problemas ao nível do sono nos pacientes tratados para a disfunção endócrina,

tendo-se constatado ainda um aumento da sensação de fadiga física e mental e uma diminuição na capacidade para realizar atividades no geral.²⁹ De acordo com outro questionário aplicado neste estudo, tanto os scores de ansiedade como os da depressão estavam significativamente elevados em comparação com os indivíduos do grupo controlo. Este estudo de van Aken et al²⁹ avaliou também os fatores que afetavam a qualidade de vida dos pacientes tratados para Síndrome de Cushing. Concluíram que os indivíduos do sexo feminino apresentavam mais défices ao nível da motivação e capacidade para realizar atividades diárias, tendo demonstrado maior propensão a fadiga mental e diminuição da energia. Demonstraram, ainda, que alterações do sono e da capacidade física eram mais prevalentes em idades mais avançadas. Concluíram que o grau de severidade do hipercortisolismo, determinado pela excreção urinária de cortisol de 24 horas antes do tratamento, não tem correlação alguma com as alterações na qualidade de vida avaliadas pelos questionários aplicados. Para além disso, não encontraram relação entre o intervalo de tempo desde a cura bioquímica da doença e qualquer um dos itens dos questionários de avaliação da qualidade de vida. A radioterapia efetuada como parte do tratamento da doença não teve repercussões na qualidade de vida dos pacientes avaliada através dos questionários efetuados.

Em conclusão, a idade do paciente, o género e a presença de hipopituitarismo no momento do diagnóstico (definido pela deficiência de uma ou mais hormonas da pituitária que exigem terapia de reposição hormonal) são determinantes independentes da qualidade de vida dos pacientes após o tratamento bem sucedido da disfunção endócrina.²⁹ A observação de que os

pacientes sem hipopituitarismo não eram significativamente diferentes dos indivíduos controlo em vários itens da avaliação da qualidade de vida percebida, sugere que o hipopituitarismo desempenha um importante papel na qualidade de vida dos pacientes a longo prazo; contudo, pacientes sem hipopituitarismo demonstraram qualidade de vida reduzida no que respeita a fadiga e actividade física, o que indica que o hipopituitarismo não explica todas as alterações observadas na qualidade de vida dos pacientes. Num outro estudo, realizado por Heald et al²⁴ os pacientes tinham uma percepção de si próprios como tendo facilidade em ficar deprimidos, fatigados, ansiosos, com menos capacidade física e com dificuldades de vivência e relacionamento social. Sonino et al²⁷ avaliaram a qualidade de vida e as características da personalidade de 24 pacientes com Síndrome de Cushing após o tratamento da doença em comparação com 24 indivíduos saudáveis do grupo controlo. Constataram que os pacientes com Síndrome de Cushing apresentavam maiores níveis de ansiedade e depressão e maior prevalência de sintomas psicóticos, indicando uma qualidade de vida em geral comprometida. Não observaram diferenças de resultados entre os 20 pacientes com tumor da pituitária e os 4 pacientes com adenoma das supra-renais.

4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

4.1. Prevalência dos distúrbios psiquiátricos no Síndrome de Cushing

Da análise dos onze artigos que incidiram sobre estudos de prevalência de distúrbios psiquiátricos no Síndrome de Cushing, envolvendo um total de 654 doentes, obtiveram-se prevalências desses distúrbios entre 40% e 86%. O Síndrome de Cushing ativo está, de facto, associado a elevada prevalência de distúrbios psicopatológicos, principalmente depressão.^{3,10-15,17-23,27,28,35-38}

Deste modo, todos os estudos efectuados demonstram a elevada prevalência de distúrbios psiquiátricos nestes pacientes, apesar de alguns estudos apresentarem prevalências mais elevadas do que outros devido à utilização de diferentes métodos de avaliação da patologia psiquiátrica. De qualquer modo, de acordo com os dados obtidos, é de realçar que uma significativa proporção dos pacientes com Síndrome de Cushing manifesta ou irá manifestar, em algum momento da evolução da disfunção endócrina, patologia neuropsiquiátrica. Assim, atendendo à prevalência elevada desta sintomatologia que afeta de modo muito significativo os pacientes e todas as pessoas que estabelecem contacto mais próximo com estes, provocando alterações pronunciadas na sua qualidade de vida, é muito importante não menosprezar essas manifestações e investigar a sua etiologia. Neste sentido, o facto das queixas psiquiátricas poderem representar a primeira manifestação do Síndrome de Cushing e de melhorarem significativamente com o tratamento da disfunção endócrina de base, realça ainda mais a importância

da investigação da etiologia dessas manifestações para uma adequada orientação do paciente.

A atenção e o esforço que devem ser despendidos no sentido de averiguar a etiologia dos sintomas psiquiátricos destes pacientes possibilita o diagnóstico atempado do Síndrome de Cushing e a instituição da terapêutica dirigida à patologia endócrina o mais precocemente possível, permitindo o tratamento da disfunção endócrina de base, das manifestações psiquiátricas e evitando que sejam alcançados níveis cronicamente elevados de cortisol, que podem ser os responsáveis pela persistência de algumas manifestações psiquiátricas a longo prazo.

4.2. Resposta ao tratamento dirigido à correcção do hipercortisolismo

Após o tratamento da doença em si, há melhoria das manifestações neuropsiquiátricas, principalmente dos componentes afetivos da doença. No entanto, o desaparecimento das manifestações psicológicas na sua totalidade nem sempre ocorre apesar do tratamento endócrino adequado. A longo prazo permanecem em muitos doentes sintomas psiquiátricos que devem merecer atenção por parte dos profissionais de saúde e, se necessário, ser alvo de acompanhamento por profissionais especializados e de terapêutica dirigida a essa sintomatologia.^{3,10-12,14,15,17-44} De facto, é cada vez mais necessário ter uma consciência clara de que a qualidade de vida dos pacientes com Síndrome de Cushing pode estar seriamente comprometida mesmo quando estes estão a

evoluir bem de um ponto de vista hormonal durante a terapêutica cirúrgica e/ou medicamentosa instituída. A persistência desses sintomas mesmo após a correção dos níveis de cortisol pode dever-se, segundo alguns autores, a danos irreversíveis em algumas estruturas cerebrais implicadas nesse campo.^{26,28-}

^{31,33,34,38,39} Por este facto, é de realçar a importância da identificação da disfunção endócrina de base para uma atuação precoce com vista a evitar estes danos que estão associados a níveis cronicamente elevados de cortisol.

A depressão ou outros sintomas do foro psicológico ou psiquiátrico podem surgir como manifestações muito precoces da doença não devendo, portanto, ser menosprezados e prescrita logo numa fase inicial terapêutica psicotrópica; desse modo, estaria a adiar-se uma investigação mais aprofundada da situação do doente enquanto permitiríamos que os níveis de cortisol continuassem a aumentar, as manifestações mais típicas da Síndrome de Cushing a aparecer, e os danos cerebrais a agravarem-se. Para além disso, os sintomas neuropsiquiátricos respondem, na grande maioria dos casos, à terapêutica dirigida à doença de base, podendo, de facto, estar indicados fármacos psicotrópicos mas numa fase posterior, nomeadamente após a cura bioquímica da doença, quando os sintomas persistirem.^{26,30,33,39}

4.3. Patofisiologia do comportamento em resposta aos glicocorticóides

Os corticoesteróides atingem todos os órgãos do corpo humano através da circulação sanguínea, exercendo diferentes ações e produzindo diversas

manifestações. No contexto do Síndrome de Cushing, nomeadamente no que respeita às manifestações do foro psicológico e psiquiátrico, interessa perceber de que modo estes corticoesteróides, especialmente o cortisol, atuam para provocar esses sinais e sintomas tão caraterísticos e que afetam de maneira significativa a qualidade de vida destes pacientes.

O cortisol é uma hormona envolvida no metabolismo energético e na coordenação da adaptação do comportamento ao ambiente e a condições internas através da regulação de vários neurotransmissores (nomeadamente CRH, neuropeptídeo Y, serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e glutamato) e circuitos neuronais, afetando, desse modo, os vários sistemas funcionais do cérebro.³⁹ Como resultado, o cortisol afeta múltiplos domínios cognitivos incluindo a atenção, perceção, memória e processamento emocional.^{39,45-47} Essas ações de coordenação exercidas sobre várias áreas cerebrais implicadas no processamento emocional podem levar a adaptações cognitivas e perceptuais que podem ser relevantes para a compreensão dos distúrbios de humor.⁴⁸ De facto, através da interação com neurotransmissores, principalmente os já referidos, os glicocorticóides exercem uma vasta gama de efeitos em vários comportamentos tais como a fome e sede, e em comportamentos emocionais como o temperamento e o humor.^{39,45,48} Esses efeitos fisiológicos, cognitivos e comportamentais do cortisol têm um mecanismo de ação dependente da concentração dos glicocorticóides em “forma de U”, isto é, as ações exercidas para níveis moderados são as ideais para manter a homeostase, enquanto a presença de concentrações muito baixas ou muito elevadas condiciona consequências comportamentais e

cognitivas adversas.⁴⁸ Este glicocorticóide é também o principal mediador da resposta ao stress.³⁹ De facto, perante a perceção ou exposição a stress, ocorrem rápidas alterações no organismo que envolvem, numa primeira fase, a libertação de CRH e de vasopressina, posteriormente de ACTH e, por último, de corticoesteróides pela glândula suprarrenal.³⁹ Estes mediadores aumentam a excitabilidade, resultando em mudanças comportamentais através do aumento do estado de alerta, vigília e atenção. Para além desta rápida resposta, os corticoesteróides também exercem o seu mecanismo de acção de modo mais gradual através de dois recetores: recetor dos mineralocorticóides (RM) e dos glicocorticóides (RG), que são co-expressos em abundância nos neurónios das estruturas límbicas.³⁹ De facto, estes recetores foram descritos na amígdala, hipocampo e áreas corticais pré-frontal e orbito-frontal, regiões envolvidas na perceção, memória e processamento de eventos emocionais.^{39,48} Os primeiros recetores (RM) estão envolvidos nos processos de atenção, vigília e de resposta ao stress; os segundos, que são ativados apenas por grandes quantidades de corticoesteróides, são responsáveis por terminar as reações ao stress, mobilizar recursos energéticos necessários para tal e preparar para eventos futuros, nomeadamente promovendo o armazenamento de informação na memória.^{39,48} A afinidade do cortisol para os RM é suficientemente elevada para manter a ativação deste recetor durante intervalos de 1 hora entre os picos de secreção dessa hormona, que duram cerca de 20 minutos.⁴⁸ Por outro lado, o cortisol tem menor afinidade para os RG, os quais se tornam progressivamente ativados durante as elevações do cortisol do ritmo circadiano e as induzidas pelo stress.⁴⁸ Os RG distribuem-se de modo abrangente, ainda que irregular, em neurónios e células gliais.⁴⁸ A

sua densidade é superior nos núcleos paraventriculares parvocelulares (NPP) do eixo HPA, em neurónios das vias aminérgicas ascendentes e nos neurónios límbicos, os quais também expressam RM em abundância.⁴⁸ Os corticoesteróides são importantes moduladores estruturais nas áreas do sistema límbico; após ativarem os seus receptores, ocorre regulação de vários genes pró e anti-apoptóticos.⁴⁸ Assim, uma exposição breve ao stress suprime temporariamente a proliferação e aumenta a morte celular; a relevância funcional desta pausa breve na proliferação celular após um evento de stress agudo é limitada já que afeta apenas, nesse curto período de tempo, uma pequena fração de células.⁴⁸ Contudo, essa interrupção pode tornar-se relevante se for mais duradoura, originando uma reorganização estrutural mais generalizada. Para além de originar morte celular e assim atrofia progressiva do hipocampo, a exposição crónica a glicocorticóides diminui o número de ramificações e o comprimento das dendrites das células neuronais do sistema límbico (onde se localizam os RM e RG), diminuindo o número de contactos sinápticos.⁴⁸ Os níveis cronicamente elevados de corticoesteróides observados no Síndrome de Cushing provocam uma desregulação dos RM e RG e afetam, desse modo, a capacidade dos pacientes para reagir adequadamente às diversas situações de stress e de armazenar essa informação na memória, originando uma maior dificuldade em lidar com eventos do seu dia a dia.^{39,48} Essa capacidade diminuída para lidar com as situações diárias torna o indivíduo mais suscetível a alterações emocionais, estados depressivos, dificuldades cognitivas e comprometimento da memória.³⁹ Níveis de cortisol prolongadamente elevados, causam desequilíbrio na expressão desses recetores, os quais têm ainda importantes funções de

feedback negativo no eixo HPA.⁴⁹ De facto, o cortisol liga-se a esses recetores e são desencadeados mecanismos de regulação do eixo HPA que provocam uma diminuição na secreção desse glicocorticóide pela suprarrenal.^{39,49} Nos distúrbios de humor, os níveis excessivos e prolongados de cortisol provocam uma diminuição na função dos recetores glicocorticóides presentes no hipocampo e hipotálamo, deixando por um lado, de haver mecanismos de feedback negativo e levando a uma hiperatividade do eixo HPA, e por outro, provocando alterações de humor, o que se percebe já que estes recetores se localizam em estruturas do sistema límbico (Figura 1).^{39,49} Essa desregulação do funcionamento do eixo HPA é observada tanto nos pacientes com Síndrome de Cushing como naqueles com Síndrome Depressivo, o que sugere que a atividade do eixo HPA está diretamente envolvida na patogénese e curso da depressão. Alguns estudos demonstram que a normalização da função desse eixo é um pré-requisito para o tratamento bem sucedido e duradouro da patologia de base, daí a necessidade de se actuar diretamente sobre os recetores e as substâncias mediadoras envolvidas no funcionamento do eixo HPA, uma vez que a alteração da função desses recetores e dos níveis das substâncias secretadas é a base das manifestações físicas e psicológicas dos pacientes com Síndrome de Cushing.^{39,49}

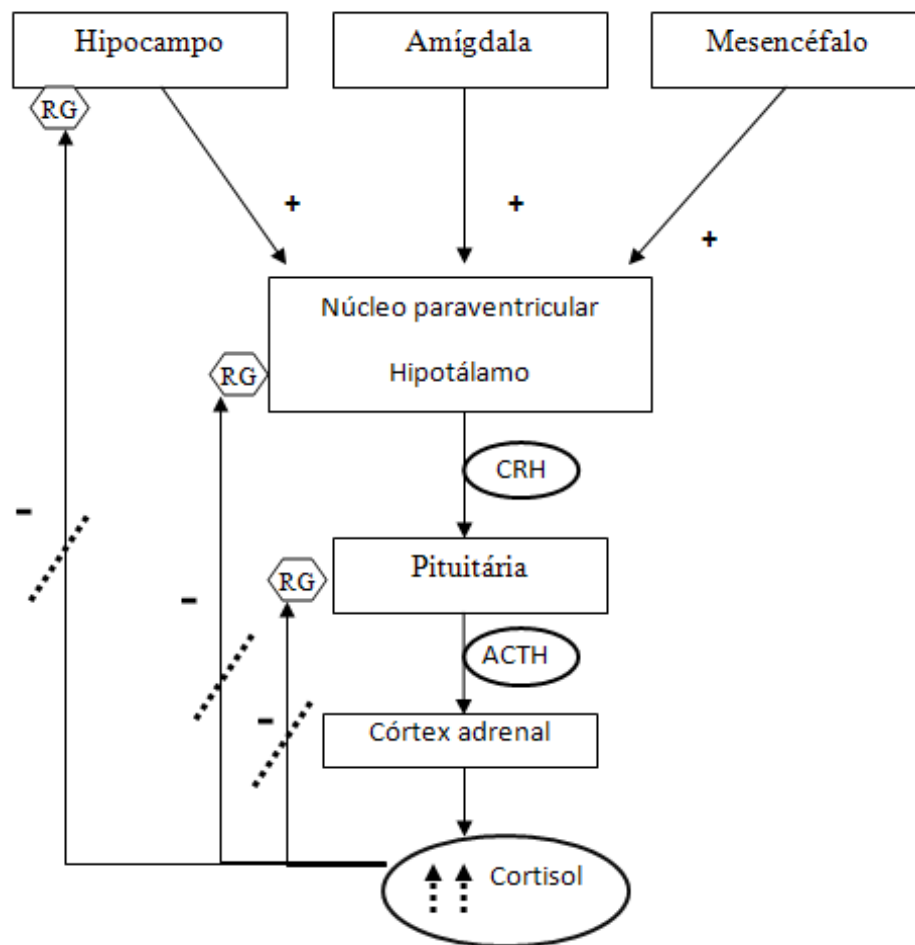


Figura 1. Representação do eixo Hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), com a descrição da regulação e do feedback negativo do cortisol sobre os receptores dos glicocorticóides (RG). As linhas a tracejado simbolizam o que acontece a esses mecanismos em estados de hiper-cortisolémia prolongada: o processo de feedback negativo fica alterado e deixa de se exercer inibição sobre os RG, de modo que há “hiperativação” do eixo HPA. Os efeitos de inibição e estimulação são representados pelos sinais - e +, respetivamente. CRH = hormona libertadora de corticotropina; ACTH = hormona adrenocorticotrópica.

4.4. Perspetivas futuras

Um aspeto que penso merecer investigações futuras é a possível utilidade da redução de níveis de cortisol apenas moderadamente elevados, ainda que não atinjam os níveis observados no Síndrome de Cushing. Já se concluiu que o tratamento dirigido à disfunção endócrina de base melhora, por si só, as manifestações neuropsiquiátricas a curto prazo, indicando que essa é uma

opção terapêutica eficaz, não havendo necessidade de se introduzir medicação específica para esses sintomas na maioria dos casos. Por outro lado, a permanência de sintomas residuais a longo prazo, sugerindo uma alteração irreversível da função dos recetores dos glicocorticóides e das células neuronais, coloca atualmente apenas uma opção: prescrição de fármacos dirigidos especificamente aos sintomas neuropsiquiátricos referidos pelos pacientes, os quais já comprovaram a sua eficácia. Contudo falta esclarecer se uma atuação ainda mais precoce no sentido de prevenir níveis de cortisol tão elevados, que atinjam concentrações a ponto de provocarem essa alteração irreversível dos recetores e das estruturas cerebrais, seria útil na prevenção dos sintomas neuropsiquiátricos residuais que afetam os pacientes a longo prazo. Isto implicaria estudar a possibilidade de uma terapêutica dirigida à redução de níveis de cortisol que, apesar de estarem elevados, não atingiram ainda os níveis que são atualmente considerados para o diagnóstico e tratamento do Síndrome de Cushing, apesar de já estarem a exercer a sua ação sobre os recetores dos glicocorticóides. Deste modo, considero que seria importante a realização de estudos adicionais para avaliar qual a relevância de uma atuação precoce para evitar a cronicidade da hipercortisolémia mas também para evitar uma cortisolémia exageradamente elevada.

Quando a terapêutica é instituída, quer seja medicamentosa ou cirúrgica, o paciente pode ter tendência a ter expectativas pouco realistas de uma recuperação rápida dos sintomas endócrinos e psiquiátricos e de um retorno rápido à sua condição prévia ao aparecimento da sintomatologia. Alertar os

pacientes e os seus familiares para a possibilidade de a cura de toda a sintomatologia não ocorrer de modo imediato após o tratamento é muito importante, de modo a não criar falsas expectativas, permitindo que continuem a ser valorizados os sintomas psicológicos, devendo ser referidos ao médico assistente. Os pacientes devem ser informados de que a sua recuperação pode demorar mais de 6 meses e que as manifestações neuropsicológicas e cognitivas da fase de doença ativa tendem a melhorar lentamente ao longo do tempo; deve esclarecer-se o paciente e os seus familiares que em alguns casos, após melhoria dos sintomas depressivos, a ansiedade e humor irritável podem dominar o quadro clínico. Outro aspeto a enfatizar junto do paciente é a necessidade de manter a terapêutica medicamentosa e a de substituição hormonal, nos casos indicados, de modo a obter melhores resultados. É também importante que o médico tenha conhecimento dos possíveis efeitos adversos a nível psicológico e psiquiátrico da terapêutica prescrita, de modo a informar corretamente o seu paciente e a evitar um julgamento errado acerca de alterações na sintomatologia psicológica que possam surgir, para que se possam otimizar estratégias de tratamento adequadas a cada paciente.

O paciente com Síndrome de Cushing não deve ser esquecido após a cura bioquímica da sua doença; a sua qualidade de vida pode ser afetada, e é-o muitas vezes, mesmo após a cura. Tendo os profissionais de saúde a capacidade e o dever de melhorar o bem-estar destes pacientes, não devem desvalorizar as suas queixas, devendo manter o acompanhamento atento dos seus pacientes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Aron DC, Findling JW, Tyrrell BJ. Hypothalamus & Pituitary Gland. In: Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8th ed. MCGraw Hill; 2007. P. 113-156.
- 2- Boscaro M, Barzon L, Sonino N. The diagnosis of Cushing's syndrome: atypical presentations and laboratory shortcomings. Arch Intern Med. 2000;160(20):3045-53.
- 3- Sonino N, Fava GA. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. Epidemiology, pathophysiology and treatment. CNS Drugs. 2001;15(5):361-73.
- 4- Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jørgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:1-5.
- 5- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2006;367(9522):1605-17.
- 6- Newell-Price J. Etiologies of Cushing's Syndrome. In: Bronstein MD. Cushing's Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. 1st ed. Humana Press; 2010. P. 21-9.
- 7- Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. Eur J Endocrinol. 2010;163(1):9-13.

- 8- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-40.
- 9- Sharma ST, Nieman LK. Cushing's syndrome: all variants, detection, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(2):379-91.
- 10-Cohen SI. Cushing's syndrome: a psychiatric study of 29 patients. *Br J Psychiatry.* 1980;136:120-4.
- 11-Kelly WF. Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *QJM.* 1996;89(7):543-51
- 12-Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:65-70.
- 13-Sablowski N, Pawlik K, Lüdecke DK, Herrmann HD. Aspects of personality in patients with pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien).* 1986;83(1-2):8-11.
- 14-Starr AM. Personality changes in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1952;12(5):502-5.
- 15-Soffer LJ, Iannaccone A, Gabrilove JL. Cushing's syndrome: a study of 50 patients. *Am J Med.* 1961;30:129-46.
- 16-Ross EJ, Marshall-Jones P, Friedman M. Cushing's syndrome: diagnostic criteria. *Q J Med.* 1966;35(138):149-92.
- 17-Jeffcoate WJ, Silverstone JT, Edwards CR, Besser GM. Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: response to lowering of plasma cortisol. *Q J Med.* 1979;48(191):465-72.

- 18-Loosen PT, Chambliss B, DeBold CR, Shelton R, Orth DN. Psychiatric phenomenology in Cushing's disease. *Pharmacopsychiatry*. 1992;25(4):192-8.
- 19-Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(3):912-9.
- 20-Flitsch J, Spitzner S, Ludecke DK. Emotional disorders in patients with different types of pituitary adenomas and factors affecting the diagnostic process. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108(7):480-5.
- 21-Starkman MN, Giordani B, Berent S, Schork MA, Scheingart DE. Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. *Psychosom Med*. 2001;63(6):985-93.
- 22-Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(7):2647-52.
- 23-Sonino N, Fava GA. Psychosomatic aspects of Cushing's disease. *Psychother Psychosom*. 1998;67(3):140-6.
- 24-Heald AH, Ghosh S, Bray S, Gibson C, Anderson SG, Buckler H, Flower HL. Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(4):458-65.
- 25-León-Carrión J, Atutxa AM, Mangas MA, Soto-Moreno A, Pumar A, Leon-Justel A, Martín-Rodríguez JF, Venegas E, Domínguez-Morales MR, Leal-Cerro A. A clinical profile of memory impairment in humans due to

- endogenous glucocorticoid excess. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(2):192-200.
- 26-Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK. Long term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):447-53.
- 27-Sonino N, Bonnini S, Fallo F, Boscaro M, Fava GA. Personality characteristics and quality of life in patients treated for Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(3):314-8.
- 28-Tiemensma J, Kokshoorn NE, Biermasz NR, Keijser BJ, Wassenaar MJ, Middelkoop HA, Pereira AM, Romijn JA. Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2699-714.
- 29-van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JW, Roelfsema F, Lamberts SW, Romijn JA. Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3279-86.
- 30-Maheu FS, Mazzone L, Merke DP, Keil MF, Stratakis CA, Pine DS, Ernst M. Altered amygdala and hippocampus function in adolescents with hypercortisolemia: a functional magnetic resonance imaging study of Cushing syndrome. *Dev Psychopathol*. 2008;20(4):1177-89.
- 31-Tooze A, Gittoes NJ, Jones CA, Toogood AA. Neurocognitive consequences of surgery and radiotherapy for tumours of the pituitary. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(4):503-11.

- 32-Bourdeau I, Bard C, Forget H, Boulanger Y, Cohen H, Lacroix A. Cognitive function and cerebral assessment in patients who have Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):357-69.
- 33-Merke DP, Giedd JN, Keil MF, Mehlinger SL, Wiggs EA, Holzer S, Rawson E, Vaituzis AC, Stratakis CA, Chrousos GP. Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2531-6.
- 34-Gillespie CF, Nemeroff CB. Hypercortisolemia and Depression. *Psychosom Med.* 2005;67 Suppl 1:S26-8.
- 35-Gnjidiae Z, Karloviae D, Buljan D, Malencia M, Kovac-Mufiae A, Kostanjsak L. Psychiatric Disorders in Patients with Cushing's Disease Before and After Neurosurgery. *Turk Psikiyatri Derg.* 2011;22(1):35-9.
- 36-Sonino N, Boscaro M, Fallo F, Fava GA. A clinical index for rating severity in Cushing's syndrome. *Psychother Psychosom.* 2000;69(4):216-20.
- 37-Sonino N, Fallo F, Fava GA. Psychosomatic aspects of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(2):95-104.
- 38-Starkman MN, Schteingart DE, Schork MA. Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: relationship to hormone levels. *Psychosom Med.* 1981;43(1):3-18.
- 39-de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(6):463-75.
- 40-Ainen LP, Sane T, Reunanen A. The survival and well-being of patients treated for Cushing's syndrome. *J Intern M.* 1999;245(5):463-8.

- 41-Dobrescu R, Badiu C, Iamandescu IB, Coculescu M. Decreased short term memory, attention and impaired learning due to chronic hypercortisolism in Cushing Patients. *Acta Endocrinológica*. 2006;2:307-22.
- 42-Langenecker SA, Weisenbach SL, Giordani B, Briceño EM, Guidotti Breting LM, Schallmo MP, Leon HM, Noll DC, Zubieta JK, Schteingart DE, Starkman MN. Impact of chronic hypercortisolemia on affective processing. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):217-25.
- 43-Lindholm J, Juul S, Jørgenson JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Tasmussen U, Hagen C, Jørgenson J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(1):117-23.
- 44-Nehra R, Grover S, Bhansali A, Khehra N. Effect of corrective surgery on neurocognitive functions in endogenous cushing syndrome. *Endocrinologist*. 2009;19:205-7.
- 45-Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(3):189-201.
- 46-Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. 2001;49(5):391-404.
- 47-Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*. 1999;160(1):1-12.

- 48-Erickson K, Drevets W, Schulkin J. Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003;27(3):233-46.
- 49-McQuade R, Young AH. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *Br J Psychiatry.* 2000;177:390-5.