

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Síndrome de Cushing: Aspectos Neuropsiquiátricos

Arnaldo Furtado Paiva de Oliveira Machado

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Pólo III, Ciências da Saúde - Azinhaga de Santa Comba, Celas-3000-518 Coimbra - Portugal

Email: arnaldo3-machado@sapo.pt

Agradecimentos

À Prof. Doutora Manuela Carvalheiro pela orientação e revisão científica.

À Dra. Isabel Paiva, pela disponibilidade constante, sugestões pertinentes e, acima de tudo pela coordenação e encorajamento deste trabalho.

A todos aqueles que de uma forma, ou de outra, contribuíram para este trabalho e para o meu percurso até à data.

Resumo

Introdução:

A síndrome de Cushing endógena é uma endocrinopatia rara, resultante de uma produção excessiva e crônica de cortisol. Esse excesso de cortisol vai levar a alterações em praticamente todos os sistemas orgânicos, inclusive no sistema nervoso central, levando a que grande parte destes doentes apresentem tanto na fase activa da síndrome, como após a remissão do hipercortisolismo, distúrbios psiquiátricos e neurológicos.

Objectivos:

O objectivo deste trabalho visa a elaboração de uma revisão da literatura existente acerca dos aspectos neurológicos e psiquiátricos presentes na síndrome de Cushing, bem como dos possíveis mecanismos responsáveis por essas alterações.

Desenvolvimento:

A nível neurológico, a atrofia cerebral e o conseqüente surgimento de défices cognitivos estão presentes na maioria dos doentes na fase activa e permanecem durante meses ou anos após a remissão do hipercortisolismo, havendo no entanto uma recuperação pelo menos parcial de ambos ao longo do tempo. O surgimento da atrofia cerebral terá provavelmente uma etiologia multifactorial: o excesso de cortisol, alterações da captação de glicose a nível cerebral, alterações da neurogénese ou dos receptores do cortisol.

A patologia psiquiátrica mais comum na síndrome de Cushing é sem dúvida a depressão, podendo manifestar-se nas formas atípica e melancólica, que, tal como a atrofia cerebral e os défices cognitivos, tem tendência para melhoria após a remissão do hipercortisolismo. Na síndrome de Cushing a depressão deve ser pensada como uma complicação com etiologia tanto biológica como psicossocial, tendo em conta a probabilidade do envolvimento de várias hormonas do eixo hipotálamo-hipofise-adrenal,

de neurotransmissores cerebrais (principalmente a serotonina) e de alterações genéticas, assim como de aspectos decorrentes de eventos de vida stressantes e da personalidade prévia dos doentes.

Outras patologias psiquiátricas, embora menos comuns, como a mania, hipomania e psicoses, também podem surgir, tal como distúrbios psiquiátricos minor como sejam o aumento da ansiedade, as insónias, a irritabilidade e a fadiga.

A diminuição da qualidade de vida dos pacientes com síndrome de Cushing é outro aspecto a que actualmente se tem atribuído cada vez mais importância.

Conclusões:

Os clínicos devem estar alertados para a perspectiva psiconeuroendocrinológica da síndrome de Cushing, entendendo que não se trata apenas de uma patologia endócrina, mas também neurológica e psiquiátrica, existindo a necessidade de uma reabilitação biopsicossocial durante meses ou anos.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing; Cortisol; Atrofia Cerebral; Défices Cognitivos; Depressão; Eventos de Vida Stressantes; Qualidade de Vida.

Abstract

Introduction:

The endogenous Cushing's syndrome is a rare endocrinopathy, caused by the chronic excessive production of cortisol. This excess causes changes in almost all organic systems, including the central nervous system; leading to a large portion of patients presenting psychiatric and neurologic disorders, during the active stage of the syndrome as well as after the remission of the hypercortisolism.

Objective:

This paper aims to a review of the literature on the neurologic and psychiatric aspects of Cushing's syndrome and their pathophysiological mechanisms.

Development:

On a neurologic level, the cerebral atrophy and the resulting cognitive impairment are present on the active stage of the syndrome and also months or years after the remission of the hypercortisolism however, over the time, they are at least partially reversible. The appearance of the cerebral atrophy probably has a multifactorial etiology: resulting from the excess of cortisol, disturbs in brain's glucose utilization, disturbs of neurogenesis or of the cortisol receptors.

The most common psychopathology in Cushing's syndrome is without doubt the depression. It is manifested both in an atypical or in a melancholic form, and, like cerebral atrophy the cognitive impairment, tends to improve after the remission of the hypercortisolism. The depression on Cushing's syndrome should be thought as a complication of biological and psychosocial etiologies, considering the probable involvement of several hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenal, cerebral neurotransmitters (mostly serotonin) and genetic abnormalities, and also aspects like stressful life events and previous personality.

Other psychopathologies, although less common, such as mania, hypomania and psychosis can be present. Some minor psychiatric disorders mainly increase of anxiety, irritability, insomnia and fatigue can also occur.

Nowadays, another aspect seen with greater interest is the reduction of Cushing's syndrome' quality of life.

Conclusions:

The physicians must be alert to the psychoneuroendocrinology perspective of the Cushing's syndrome, understanding that it isn't not only an endocrine pathology, but also a neurologic and psychiatric one, in need of a biopsychosocial rehabilitation for months or years.

Key-words: Cushing's Syndrome; Cortisol; Cerebral Atrophy; Cognitive Impairment; Depression; Stressful Life Events; Quality of Life.

Índice

1- Introdução	3
2- Métodos	4
3- Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	5
4- Síndrome de Cushing	7
4.1 – Etiologia.....	7
4.2 – Manifestações Clínicas.....	9
4.3 – Diagnóstico.....	10
4.4 – Tratamento.....	11
5- Aspectos Neurológicos	12
5.1 – Perda de Volume/Atrofia Cerebral.....	12
5.1.1 - Mecanismos Fisiopatológicos da Atrofia Cerebral.....	15
5.2 – Défices cognitivos.....	17
6 - Aspectos Psiquiátricos	23
6.1 – Depressão.....	24
6.1.1 - Mecanismos Biopsicológicos da Depressão.....	29
6.1.1.1 - Eventos de Vida Stressantes.....	30
6.1.1.2 - Personalidade dos Doentes.....	32
6.1.1.3 - Factores Genéticos.....	33
6.1.1.4 - Alterações Hormonais.....	34
6.2 – Distúrbios de Ansiedade.....	39
6.3 – Outros Distúrbios.....	40
6.3.1 - Mania.....	40
6.3.2 - Psicoses.....	41

6.3.3 - Sono.....	41
6.3.4 - Irritabilidade.....	42
6.3.5 - Fadiga.....	43
7 - Qualidade de vida dos pacientes com SC.....	44
8 – Prognóstico e Reabilitação.....	47
9 – Conclusões.....	49
10 – Bibliografia.....	51

1 - Introdução

Desde Harvey Cushing (1913), pioneiro na abordagem psicossomática da medicina, que se sabe da existência de alterações neuropsiquiátricas na síndrome de Cushing (SC). No entanto, só recentemente tem havido por parte da comunidade clínica e científica, um crescente interesse tanto no que refere aos aspectos neurológicos como psiquiátricos desta síndrome, sendo que estes estão geralmente presentes durante a fase activa e muitas vezes permanecem vários anos após a “cura” ou remissão da mesma (Sonino *et al.*, 2009).

A SC deverá integrar as vertentes psicossomáticas, pois além da doença orgânica existente, factores psicossociais poderão afectar a vulnerabilidade dos indivíduos para desenvolverem este tipo de sintomas e até mesmo alterar o curso e a evolução da síndrome (Fava & Sonino 2010). Assim, as alterações psicossomáticas poderão ter um papel de elevada importância não só na SC, como em toda a Endocrinologia, devido à grande prevalência de aspectos psiquiátricos e neurológicos nesta área da medicina, havendo já em alguns países serviços hospitalares de Psiconeuroendocrinologia (Sonino & Peruzzi, 2009).

Os aspectos psiquiátricos mais característicos são a depressão e os elevados níveis de ansiedade, no entanto distúrbios do sono, labilidade emocional e fadiga são também muito comuns. Estão ainda descritos casos de mania, hipomania e psicose após o surgimento desta síndrome (Sonino *et al.*, 2001). De todos estes distúrbios, aquele que tem maior interesse para a comunidade médica e científica é sem dúvida a depressão. Não só porque é a psicopatologia mais frequente na SC, tornando-se uma enorme comorbidade para estes pacientes, mas também por estes serem “modelos” de estudo únicos para a investigação do possível estabelecimento de relação causal entre o hipercortisolismo, ou os distúrbios do eixo hipotálamo-hipófisário-adrenal e as alterações fisiopatológicas existentes na depressão major (Brown *et al.*, 2004).

As alterações neurológicas que surgem nesta síndrome, são principalmente a atrofia cerebral e o conseqüente surgimento de défices cognitivos (Simmons *et al.*, 2000; Tiemensma *et al.*, 2010). Tal como acontece com a depressão, estes pacientes são muitas vezes utilizados para o estudo da possível associação entre o declínio cognitivo e os níveis de cortisol presentes no normal envelhecimento humano e noutras patologias, como a doença de Alzheimer (MacLulich *et al.*, 2005; Huang *et al.*, 2009).

A presença de inúmeras alterações físicas, psíquicas e neurológicas nesta síndrome, frequentemente em simultâneo, faz com que estes pacientes necessitem de um acompanhamento endocrinológico regular e muitas vezes também de acompanhamento psiquiátrico. São muitos os estudos que demonstram a existência nestes pacientes de níveis de qualidade de vida significativamente inferiores à população geral (Webb *et al.*, 2008).

O objectivo deste trabalho visa a elaboração de uma revisão da literatura existente acerca dos aspectos neurológicos e psiquiátricos presentes na síndrome de Cushing, bem como dos possíveis mecanismos responsáveis por essas alterações.

2 - Métodos

Para a revisão do tema “Síndrome de Cushing: Aspectos Neuropsiquiátricos” foi realizada uma pesquisa de artigos através da B-On, PubMed e Serviço da Biblioteca dos Hospitais da Universidade de Coimbra, usando as palavras-chave: “Cushing’s Syndrome”, “Cortisol”, “Brain Atrophy”, “Cognitive Dysfunction” e “Depression” na área referente ao título. A pesquisa restringiu-se a artigos em inglês e português, publicados até ao final do ano 2010. Foram analisados os resumos dos artigos científicos e de revisão referentes ao tema, bem como de alguns artigos que constavam nas referências dos artigos obtidos. Os artigos foram seleccionados manualmente de acordo com a sua pertinência em relação ao tema. Depois de um estudo integral de cada um dos trabalhos escolhidos, foram incluídos nesta revisão um total de 31 artigos de revisão, 65 artigos científicos e 2 casos clínicos.

3 - Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

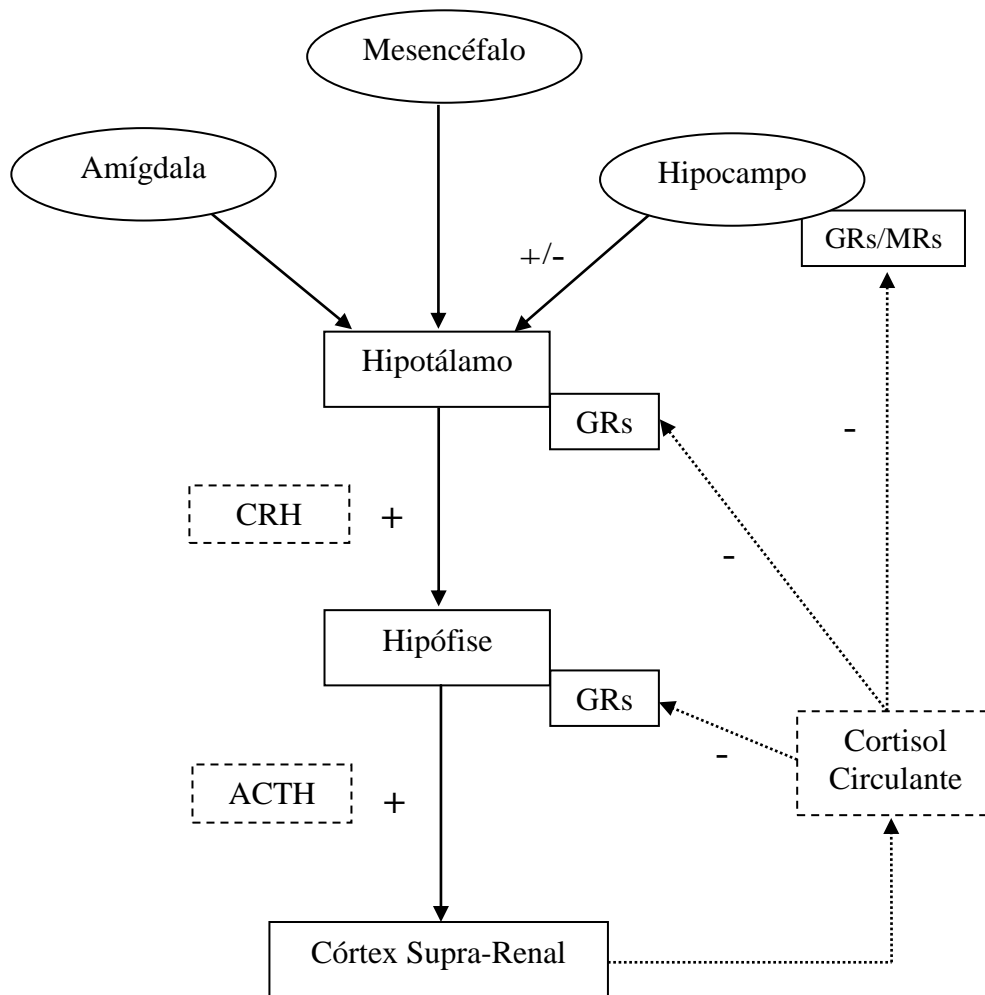


Figura 1. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e sua regulação. Legenda: ACTH – adrenocorticotrofina; CRH – corticotrofina; GRs – receptores glucocorticoides; MRs – receptores minerocorticoides (adaptado de Varghese & Brown, 2001).

Durante situações físicas ou emocionais stressantes o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) é activado. O hipotálamo segrega a hormona libertadora de corticotrofina (CRH) que actua na hipófise anterior, aumentando a libertação da hormona adrenocorticotrofina (ACTH). A ACTH é transportada no sangue até às glândulas supra-renais e interage com os receptores das células locais do córtex das glândulas supra-renais, que estimulam a produção e libertação de cortisol. O cortisol é a hormona de stresse glicocorticóide segregada pelos humanos e por

outros primatas. A maioria do cortisol que circula pelo corpo está ligada à proteína de transporte específica, sendo que apenas a porção livre se liga aos receptores glucocorticóides e mineralcorticóides (Aron *et al.*, 2006a).

O cortisol liga-se a pelo menos dois tipos de receptores, sendo ambos intracelulares. O primeiro é chamado receptor tipo I ou mineralcorticóide (MRs) e o segundo receptor tipo II ou glucocorticóides (GRs), tendo o cortisol maior afinidade pelo primeiro. Estas propriedades de ligação aos receptores são diferentes das de alguns corticoesteróides sintéticos/exógenos, tal como a prednisolona e a dexametasona, as quais se ligam de um modo muito mais selectivo aos receptores GRs (Kloet *et al.*, 1998).

No final, o eixo é completado com o retrocontrolo negativo do cortisol sobre a hipófise e hipotálamo (Varghese & Brown, 2001).

O cortisol nos indivíduos normais é libertado de modo episódico, com um ritmo circadiano paralelo à secreção de ACTH. Os níveis de cortisol encontram-se mais elevados nas primeiras horas da manhã (8-9h) e diminuem gradualmente durante o dia, atingindo os níveis mínimos no final do dia (pelas 23h). Na síndrome de Cushing verifica-se a uma ausência deste ritmo (Aron *et al.*, 2006b).

4 - Síndrome de Cushing

A síndrome de Cushing endógena é uma endocrinopatia rara (0,7-2,4 casos por milhão), que surge pelo excesso crónico de glucocorticóides. Foi descrita pela primeira vez por Harvey Cushing na sua clássica monografia (“The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations.” Cushing H 1932. Bull Johns Hopkins Hosp 50;137–95) (Newell-Price *et al.*, 2006). A SC iatrogénica é a forma mais comum, em consequência de terapias prolongadas com glucocorticóides exógenos.

4.1 - Etiologia

A SC endógena é causada por uma anomalia funcional da hipófise ou da supra-renal, ou em consequência de tumores não-hipofisários produtores de ACTH ou CRH (síndrome de ACTH ectópico; síndrome de CRH ectópico). Pode ainda, ser classificada em ACTH-dependente (Doença de Cushing e síndrome de Cushing por produção ectópica de ACTH) ou ACTH-independente (neoplasias primárias benignas ou malignas da supra-renal e hiperplasias nodulares e da supra-renal) (Aron *et al.*, 2006b).

A Doença de Cushing (DC) é o tipo de SC endógeno mais frequente, sendo responsável por cerca de 60-70% do total dos casos relatados, e por 80% dos casos ACTH-dependente. É definida como o tipo específico de SC, devido à secreção hipofisária excessiva de ACTH por um tumor da hipófise (geralmente microadenomas e muito raramente por tumores hipofisários malignos), sendo mais frequente em mulheres (relação 8:1). A hipersecreção ectópica de ACTH, principalmente por carcinoma do pulmão de pequenas células, constitui cerca de 15-20% dos pacientes com SC-ACTH-dependente (Bertagna *et al.*, 2009).

Os tumores primários da supra-renal são responsáveis por 10-20% do total dos casos de SC. Destes, 60% são adenomas e 40% carcinomas (Newell-Price *et al.*, 2006).

4.2 - Manifestações Clínicas

Em termos de manifestações gerais da SC, a obesidade constitui a manifestação mais comum, com ganho ponderal representando geralmente o sintoma inicial. A obesidade é do tipo central, atingindo principalmente a face (“face em lua cheia”), o pescoço (“pescoço de búfalo”), o tronco e o abdómen, com preservação relativa dos membros. A hipertensão é outra manifestação presente em grande parte dos casos de SC, sendo também, em conjunto com as suas complicações, enorme factor de morbilidade e mortalidade (Newell-Price *et al.*, 2006).

As alterações cutâneas são muito frequentes, surgindo estrias largas de cor vermelhas a púrpuras, no abdómen e flexura dos membros sob a superfície cutânea, secundárias à perda de tecido conjuntivo. Essa perda de tecido conjuntivo leva ainda a um adelgamento da pele e a pletora facial. O hirsutismo e o acne resultam do hiperandrogenismo (Aron *et al.*, 2006b).

A nível músculo-esquelético, a osteoporose e a fraqueza muscular são as principais manifestações. A osteoporose e osteopenia resultam do hipercortisolismo e geralmente levam a surgimento de fracturas inexplicáveis nos pés, costelas ou vértebras. A fraqueza muscular é referida mais a nível proximal e nos membros inferiores (Boscaro *et al.*, 2001).

Os distúrbios do sistema nervoso central (SNC) ocorrem na maioria dos pacientes, sendo a nível psiquiátrico a depressão o distúrbio principal, enquanto que a nível neurológico é sobretudo o surgimento de défices cognitivos (Sonino *et al.*, 2009).

A amenorreia e infertilidade nas mulheres (por elevação dos androgénios) e a diminuição da libido, por vezes em conjunto com a redução de pêlos corporais e amolecimento dos testículos nos homens (principalmente pelo aumento do cortisol), são as manifestações gonadais mais comuns (Aron *et al.*, 2006b).

A maioria dos pacientes apresenta ainda hiperlipidémia, intolerância à glicose e diabetes. Já a presença de cálculos renais (por hipercalcúria) é geralmente pouco frequente (Newell-Price *et al.*, 2006).

Quadro I – Manifestações da SC (adaptado de Boscaro *et al.*, 2001 e Aron *et al.*, 2006b)

Aspectos Clínicos	Frequência (%)
Gerais	
○ Obesidade central	95%
○ "Face em lua cheia" e "Pescoço de búfalo"	80-95%
○ Hipertensão Arterial	75-85%
Pele	
○ Pletora facial	75-90%
○ Hirsutismo	75%
○ Estrias	50%
○ Acne	35-70%
○ Equimoses após traumatismos mínimos	35-65%
Músculo-esqueléticas	
○ Osteopenia/osteoperose	50-80%
○ Fraqueza muscular	65%
Neuropsiquiátricas (SNC)	
○ Depressão	50-80%
○ Diminuição da função cognitiva	60-70%
○ Labilidade emocional	70%
Disfunção gonadal	
○ Distúrbios menstruais (amenorreia)	70-80%
○ Impotência e/ou diminuição da libido	90%
Metabólicas	
○ Intolerância à glicose e diabetes	60-80%
○ Hiperlipidemia	70%
Cálculos renais	15-50%

4.3 - Diagnóstico

A suspeita clínica de SC deve ser primeiro confirmada por exames bioquímicos e só depois imagiológicos. A princípio, deve-se proceder a um teste de triagem para pacientes com suspeita de hipercortisolismo, principalmente com a avaliação de duas amostras da excreção urinária de cortisol livre em 24 horas. Em ambiente hospitalar, deve-se confirmar avaliando o cortisol plasmático ou salivar da meia-noite, e pela supressão do cortisol plasmático através da administração de 1 mg de dexametasona ao deitar (23h), e pela determinação dos níveis plasmáticos de cortisol no início da manhã seguinte (8-9h) (Alves *et al.*, 2010).

É também importante distinguir os pacientes com SC sub-clínica daqueles com hipercortisolismo fisiológico discreto, devido a episódios de depressão major, alcoolismo, abstinência pós-intoxicação alcoólica, distúrbios alimentares (anorexia nervosa e bulimia nervosa) e fase final da gravidez, distúrbios esses que são classificados como “pseudo-síndrome de Cushing” (Bertagna *et al.*, 2009; Newell-Price *et al.*, 2006). Uma vez alcançado o diagnóstico de SC, é essencial identificar a origem do hipercortisolismo.

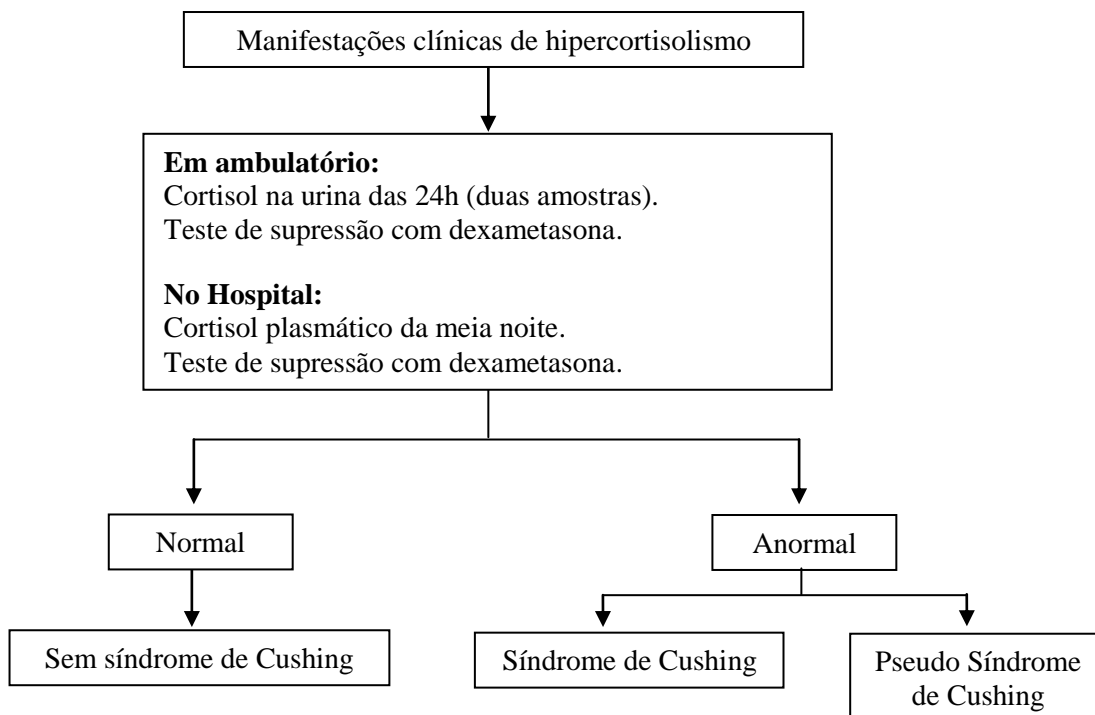


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico da SC (adaptado de Boscaro *et al.*, 2001).

4.4 - Tratamento

O tratamento da SC tem como objectivo remover ou destruir a lesão básica e, dessa maneira, normalizar o funcionamento do eixo HHA, sem provocar lesão hipofisária ou supra-renal, que exija terapia de substituição permanente para as deficiências hormonais.

Actualmente, o tratamento para a DC é orientado para a hipófise, de modo a controlar a hipersecreção de ACTH. Os métodos disponíveis incluem a microcirurgia (via transesfenoidal ou transcraniana), a radioterapia, a inibição farmacológica da secreção de ACTH (pelo uso de inibidores de síntese de ACTH e neuromoduladores). Em caso de insucesso nos métodos anteriores, recorre-se à supressão da produção de cortisol pela supra-renalectomia bilateral ou pelo uso de inibidores da síntese e da libertação de cortisol. Outro tratamento ainda possível para a DC, embora menos utilizado, é o uso dos antagonistas dos receptores dos glicocorticóides (Bertagna *et al.*, 2009).

No que diz respeito ao tratamento da SC por tumores da supra-renal, pode-se realizar supra-renalectomia (via laparoscopia ou por laparotomia), ou tratamento médico com inibidores da síntese e libertação de cortisol (Newell-Price *et al.*, 2006). A SC por hiperplasia da supra-renal quando demonstrada ser devido a uma dependência de ACTH hipofisário, deve ser tratada do mesmo modo que a DC (Aron *et al.*, 2006b).

Em relação à SC por tumores com produção ectópica de ACTH ou CRH, o tratamento é dirigido ao tratamento da lesão primária, sendo que a cura geralmente só é possível cirurgicamente em carcinóides brônquicos ou tímicos, feocromocitomas e no carcinoma do pulmão de pequenas células em fase inicial. Também é possível utilizar inibidores da síntese de esteróides ou supra-renalectomia, caso não seja possível controlar o hipercortisolismo (Aron *et al.*, 2006b).

5 - Aspectos Neurológicos

5.1 - Perda de Volume/Atrofia Cerebral

O excesso de glicocorticóides leva a vários efeitos no SNC, incluindo alterações bioquímicas, electrofisiológicas e anatómicas. No entanto, ainda pouco se sabe quanto às alterações fisiopatológicas, nomeadamente da associação com a atrofia cerebral: que níveis de cortisol, e qual a duração de exposição necessária para desenvolver este tipo de alterações morfológicas (Sonino & Fava, 2001; Bourdeau *et al.*, 2005).

O termo “atrofia” tem geralmente o significado de condição definitiva e irreversível, em que existe uma redução no tamanho e no número de células; no entanto neste trabalho terá como significado unicamente a redução do volume cerebral, dado que, provavelmente nesta situação as alterações existentes a nível metabólico e da neurogénese serão, pelo menos em parte, reversíveis (Bourdeau *et al.*, 2005).

São vários os estudos que demonstraram a presença de atrofia cerebral em pacientes com a síndrome de Cushing (Sonino *et al.*, 2009). As principais alterações descritas são a perda de volume cerebral, a diminuição do hipocampo e das estruturas das amígdalas, assim como um alargamento do terceiro ventrículo. No entanto, estas alterações só são geralmente possíveis de visualizar pelos meios radiológicos de rotina, cerca de um ano após o início da sintomatologia (Höschl & Hajek, 2001). No passado, foram utilizados meios como a pneumoencefalografia, mas actualmente a tomografia computadorizada (TC) é o meio imagiológico mais utilizado. A análise de 63 pacientes com DC através de TC e de ressonância magnética (RM) mostrou não haver diferenças significativas nas imagens obtidas em ambos os meios imagiológicos (Simmons *et al.*, 2000).

Starkman *et al.* (1992) descreveu a presença de uma diminuição de 27% do volume do hipocampo em 12 pacientes com SC, considerada significativa em relação à população normal (utilizando valores existentes na literatura). No entanto, em 1999, Starkman *et al.*

demonstrou que essa diminuição do volume do hipocampo presente na fase activa da DC seria reversível pelo menos parcialmente (cerca de 10%) após tratamento da doença, estando o aumento do hipocampo correlacionado com a diminuição dos níveis de cortisol livre urinário.

Bourdeau *et al.* (2002) numa avaliação prospectiva de 38 pacientes com SC (21 DC e 17 tumores da supra-renal) através de TC e RM observou que, antes do início do tratamento médico ou cirúrgico, 86% dos pacientes com DC e 100% dos SC por patologia adrenal apresentavam sinais de atrofia cerebral (aumento do diâmetro do 3º ventrículo e do diâmetro cerebral bicaudal) em relação ao grupo de controlo. Cerca de 40 meses após a correcção do hipercortisolismo nesses doentes, existia uma melhoria significativa da atrofia com diminuição de 28% do diâmetro do 3º ventrículo e de 17.8% do diâmetro bicaudal, mas sem correlação entre os níveis de cortisol livre urinário das 24 horas e os parâmetros utilizados na avaliação da atrofia cerebral. Este último autor, por não ter achado diferenças imagiológicas significativas entre os pacientes ACTH-dependentes e ACTH-independentes nas duas avaliações, sugeriu que os níveis de ACTH não podem ser os únicos responsáveis pelo surgimento de alterações estruturais a nível cerebral.

Apesar dos efeitos do hipercortisolismo não serem muito estudados em crianças, dado ser uma patologia muito rara nesta idade, Merke *et al.* (2005) procurou alterações estruturais cerebrais através de RM antes do tratamento e um ano após a cura do SC. Na primeira RM, as crianças quando comparadas com controlos apresentavam volumes cerebrais significativamente mais pequenos, com ventrículos maiores e volumes das amígdalas mais pequenos; os hipocampos eram igualmente mais pequenos, porém essa diminuição não era significativa. Na RM realizada um ano após a remissão da SC, foi observada uma reversão quase completa da atrofia em todos os parâmetros (facto que não foi possível observar nos adultos), o que parece ser único da população pediátrica. Paradoxalmente, houve um declínio cognitivo.

Lupien *et al.* (1998) através de RM, observou a existência de uma diminuição do volume do hipocampo associada aos níveis de cortisol presentes no normal envelhecimento humano; por outro lado, um estudo mais recente (MacLulich *et al.*, 2004) também com o recurso à RM e com um grupo de homens idosos saudáveis, não evidenciou nenhuma associação entre os níveis basais do cortisol plasmático e atrofia cerebral observada.

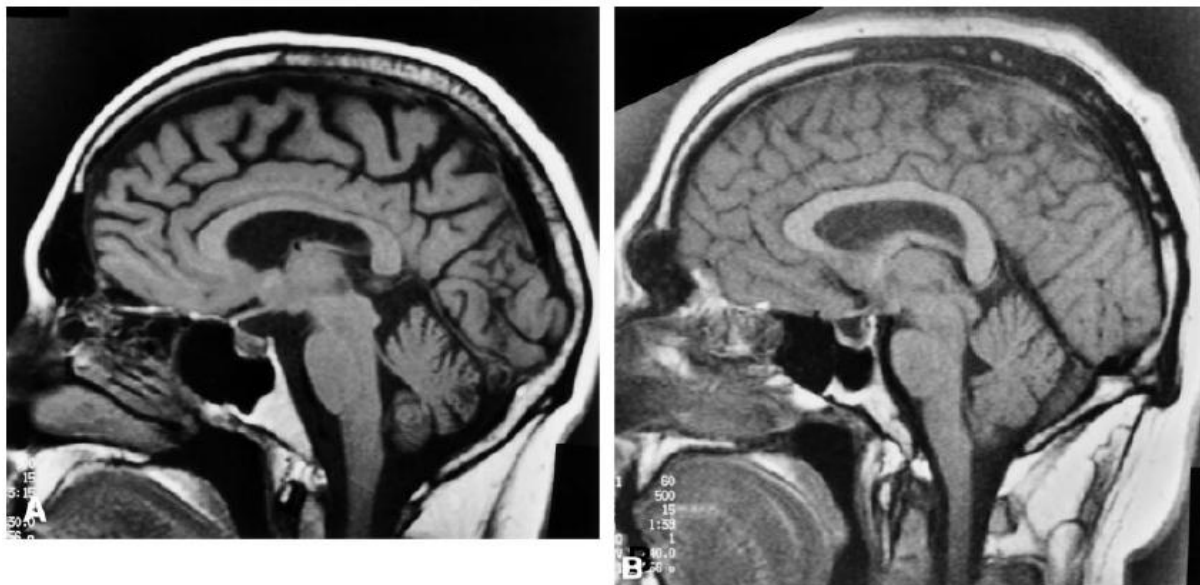


Figura 3. Imagens de corte sagital de RM cerebral em T1 que mostra (A) sinais de atrofia cerebral em paciente com 32 anos com Doença de Cushing; (B) controlo saudável com mesma idade e sexo (Fonte: Simmons *et al.*, 2000).

5.1.1 - Mecanismos Fisiopatológicos da Atrofia Cerebral

A patogénese da perda de volume cerebral induzida pela presença crónica de excesso de cortisol ainda permanece desconhecida, sendo possível que seja multifactorial, estando já descritas alterações a nível metabólico, dos receptores dos corticóides, e da neurogénese.

As alterações metabólicas podem ser resultantes de uma inibição da utilização de glicose a nível cerebral induzida pelo hipercortisolismo, pois a realização de tomografia por emissão de positrões (PET) em pacientes com DC, antes da realização de qualquer tratamento e comparado com um grupo de pessoas saudáveis, evidencia uma diminuição significativa das taxas de glicose metabolizada a nível cerebral em todas as regiões (com o hipocampo afectado de modo semelhante ao das outras estruturas), com a excepção do núcleo caudado e o putâmen. Após cirurgia curativa, a utilização da PET evidencia uma tendência para um aumento global significativo da recaptção da glicose a nível cerebral (Brunetti *et al.*, 1998).

No que se refere aos receptores de corticóides na SC são várias as alterações já identificadas. Na presença de altos níveis de cortisol plasmático, ocorre a ligação e a activação a nível do SNC de dois tipos de receptores intracelulares: os MRs (localizados principalmente nas regiões do hipocampo) e os GRs (distribuídos abundantemente nos neurónios do SNC e das células da glia) (Kloet *et al.*, 1998). Os efeitos do cortisol são mais pronunciados no hipocampo provavelmente devido a uma maior concentração dos MRs do que dos GRs, e por existir uma afinidade dez vezes maior do cortisol aos primeiros. Assim, em caso de níveis normais de cortisol, são ocupados predominantemente os MRs no hipocampo e na presença de níveis elevados de cortisol (presentes no stresse ou na SC) existe um aumento da ocupação também dos receptores GRs (Kloet *et al.*, 1998; Yusim *et al.*, 2000). Invitti *et al.* (1999) demonstraram que na DC, apesar de existir um número normal de receptores, a afinidade do cortisol aos receptores estava diminuída proporcionalmente aos

níveis de cortisol, colocando a hipótese deste fenómeno ser talvez uma forma de protecção para os órgãos em caso de hipercortisolismo.

A maior ocupação dos GRs em caso de hipercortisolismo, pode fazer com que haja uma diminuição da excitabilidade das células e atrofia por perda de dentrites dos neurónios ou por perda de água (McEwen *et al.*, 1995; Höschl & Hajek, 2001). A diminuição do volume do hipocampo poderá ser também explicada pela diminuição da neurogénese. No entanto, a recuperação do volume do hipocampo após diminuição dos níveis de cortisol, faz crer que, apesar de o cortisol inibir em parte a neurogénese, esta possui uma certa plasticidade e que a atrofia das dentrites será parcialmente reversível (Starkman *et al.*, 1999). A realização de espectroscopia com ressonância magnética nuclear, que permite estudar a bioquímica do cérebro humano *in vivo* de um modo não invasivo, mostrou que pacientes com SC não apresentam alterações na intensidade do sinal da N-acetil-aspartato (marcador neuronal) mas sim uma redução da intensidade do sinal da captação de outros metabolitos (creatina e fosforocreatina) importantes no metabolismo energético, fazendo que haja um compromisso de metabolitos como a fosforilcolina e glicerilfosforilcolina, tanto na área frontal (substância branca) como na talâmica (substância cinzenta). Estes resultados demonstram assim que provavelmente não existe perda do número de neurónios, mas sim uma perda da integridade da membrana neuronal (Khiat *et al.*, 1999).

É importante não esquecer que a atrofia cerebral prematura também pode ser resultante de outras causas, devendo ter-se em conta na história clínica dos doentes, o alcoolismo, as terapias com radiação cerebral, a anorexia nervosa e a ingestão de esteróides exógenos.

5.2 - Défices Cognitivos

Como referido anteriormente, os altos níveis de cortisol estão correlacionados não só com a atrofia cerebral, mas também com um rápido declínio cognitivo progressivo ao longo do tempo, principalmente com diminuição da memória e das funções executivas (Starkman *et al.*, 2001; Huang *et al.*, 2009; León-Carrion *et al.*, 2009).

Apesar de serem várias as investigações realizadas nos últimos anos sobre a acção do stress e do excesso de cortisol na função cognitiva, os estudos específicos na SC são poucos.

A função cognitiva em que a SC tem maior impacto é na memória, seguindo-se as funções executivas, sendo possível estabelecer a ligação entre essas funções neuropsicológicas e as alterações atróficas criadas pelo hipercortisolismo nas estruturas anatómicas que as regulam, o hipocampo e o córtex pré-frontal respectivamente (Starkman *et al.*, 1992; Brown *et al.*, 2004).

Em relação à memória, as queixas dos doentes com SC dizem essencialmente respeito à dificuldade em adquirir novas conhecimentos, dificuldade de concentração (“perdendo-se” nas conversas, na leitura e mesmo a ver televisão), dificuldade em pensar e articular as palavras correctas (usando palavras incorrectas numa frase enquanto falam ou pronunciando-as mal) e esquecimento de datas importantes, de nomes de pessoas e de objectos (principalmente recentes) (Tooze *et al.*, 2009).

Mauri *et al.* (1993) na avaliação de 25 pacientes com DC (sem depressão através da aplicação de vários testes neuropsicológicos), mostrou que estes pacientes apresentavam perda de memória e diminuição das funções visuo-motoras. No entanto, não encontrou uma correlação entre as variáveis cognitivas e os valores de ACTH plasmático e de cortisol livre da urina das 24h, tendo também os pacientes deste estudo volumes do hipocampo dentro dos valores normais ao contrário do que seria esperado. Starkman *et al.* (2001) numa amostra maior de pacientes com DC (n=48) também relatou haver uma diminuição generalizada nas

funções cognitivas (diminuição das capacidades intelectuais verbais, da aprendizagem, da concentração, da memória e da evocação verbal), em relação ao grupo de controlo saudável através da avaliação cognitiva (com a “Wechsler Adult Intelligence Scale–Revised” (WAIS-R) e “Wechsler Memory Scale”).

Forget *et al.* (2002) demonstrou que seis meses após a normalização dos níveis de cortisol urinário, e pelo menos um ano após o tratamento cirúrgico bem sucedido, os pacientes com SC não apresentavam melhoria significativa da performance cognitiva, em comparação aos resultados obtidos na fase activa da doença. No entanto, estudos mais recentes mostram que parte desses défices cognitivos da fase aguda podem ser em parte reversíveis e tendem a melhorar ao longo do tempo após a remissão da doença por correcção do hipercortisolismo (Sonino *et al.*, 2009). A observação de um grupo de pacientes com SC (n=33) na fase activa da doença e 12 meses depois de realizar tratamento curativo, demonstrou uma melhoria significativa em termos cognitivos em relação à fase aguda, estando os valores obtidos nas escalas de inteligência (WAIS-R) correlacionados de modo positivo com a total recuperação funcional do eixo HHA e de modo negativo com a duração da SC (Dorn & Cerrone, 2000).

Hook *et al.* (2007) numa observação mais longa (3 anos e 9 meses) em 27 pacientes com DC, também verificou essa melhoria cognitiva a partir do primeiro ano após a remissão da doença, estando correlacionada de modo positivo com a diminuição dos níveis de cortisol e com melhoria do volume do hipocampo observada por RM.

Num estudo de seguimento de longa duração (média 13 anos) após remissão da DC em 74 pacientes, 62% desses mostraram uma diminuição na memória e 47% nas funções executivas com a aplicação de vários testes neurocognitivos (Tiemensma *et al.*, 2010). Este último estudo será provavelmente mais esclarecedor daquilo que verdadeiramente acontece, pois em relação aos estudos anteriores incluiu um maior número de pacientes, com maior duração de seguimento, considerando também os factores depressão, idade, sexo, e educação.

Os seus resultados mostram que os défices cognitivos encontrados não estão provavelmente relacionados com a doença hipofisária por elevação da ACTH, pois mesmo nos pacientes que apresentavam longa remissão persistiam alterações de várias funções cerebrais, o que pode indicar que o hipercortisolismo crónico por si próprio cria efeitos irreversíveis na função cognitiva e no sistema nervoso central ou então tem um impacto muito mais prolongado do que o que se pensava.

Como já mencionado, são raros os estudos sobre o impacto do SC em crianças, mas Merke *et al.* (2005) ao avaliar as alterações cognitivas através da aplicação de escalas de inteligência (Wechsler Intelligence Scale for Children e a WAIS-R) em crianças e adolescentes com imagens de atrofia cerebral demonstrou que, antes de realizarem tratamento para a SC não tinham diferenças estatisticamente significativas em termos cognitivos em relação a um grupo controlo saudável, apesar de terem resultados mais baixos. No entanto, um ano após a correcção do excesso de cortisol, existia um declínio da função cognitiva apesar de uma rápida recuperação da atrofia cerebral. Este achado pode ser explicado pela persistência de alterações funcionais a nível neuronal, não visíveis com a aplicação dos meios imagiológicos convencionais.

Só em 2008, Maheu *et al.*, demonstraram pela primeira vez a associação entre níveis elevados crónicos de cortisol e a presença de alterações funcionais com o uso da ressonância magnética funcional em 12 adolescentes com SC sem depressão, mostrando a presença de alterações funcionais a nível da amígdala e hipocampo, locais muito associados a alterações afectivas e da memória, respectivamente.

Pensa-se que a diminuição das capacidades cognitivas verificada com o envelhecimento normal poderá ser explicada ou relacionada com os níveis de cortisol. Lupien *et al.* (1998), ao seguir um grupo de pessoas com 51 anos saudáveis, durante 5 a 6 anos, relatou que as alterações nos níveis de cortisol ao longo do tempo podem fazer prever os

défices cognitivos, e mostrou que o hipercortisolismo crônico presente no envelhecimento humano, leva a uma atrofia do hipocampo e a uma diminuição da memória. MacLulich *et al.* (2004) também demonstrou que a função cognitiva em homens idosos saudáveis tem geralmente uma correlação negativa com os níveis do cortisol plasmático das 9:00 horas.

As semelhanças observadas entre o envelhecimento e os níveis do cortisol e distúrbios do eixo HHA, poderão ajudar a explicar o que sucede na SC. Michaud *et al.* (2009) pela comparação entre um grupo de pacientes com SC e um grupo de controlos saudáveis com mais 15 anos de idade em relação aos primeiros, demonstrou existir semelhanças entre os dois grupos no que diz respeito à sua performance cognitiva ao realizarem vários testes neuropsicológicos, estando na SC o processamento de informação visual particularmente vulnerável enquanto o vocabulário era uma função pouco afectada, provavelmente porque os danos cerebrais são difusos e bilaterais.

Os mecanismos pelos quais o hipercortisolismo influencia o processo cognitivo permanecem ainda por explicar, a atrofia cerebral e os mecanismos responsáveis por esta (já referidos anteriormente) poderão provavelmente ser as causas da existência dos défices cognitivos e de memória, havendo vários estudos que mostram o quanto esses parâmetros estão correlacionados de modo positivo. Simultaneamente, o hipocampo e o córtex pré-frontal são das zonas mais atingidas na atrofia cerebral da SC, sendo essas que regulam a memória e as funções cognitivas respectivamente (McEwen & Sapolsky, 1995).

Se a hipótese da neurotoxicidade resultante da exposição neuronal excessiva ao cortisol for explicada pela activação dos receptores dos glucocorticóides, então a localização neuroanatómica destes no hipocampo e córtex pré-frontal pode também ser relevante na génese das perturbações das funções cognitivas/executivas e da memória (Michaud *et al.*, 2009). Sendo a memória uma função muito complexa em termos de estruturas anatómicas e funcionamento fisiopatológico, as suas perturbações na SC poderão ocorrer devido a

processos neuropatológicos difusos no hipocampo, a nível metabólico e/ou da neurogênese idênticos aos da atrofia cerebral.

Também a cirurgia poderá ser causa de défices cognitivos nos pacientes com SC, mas actualmente não é clara a existência de uma ligação causal entre os tratamentos de tumores hipofisários e anomalias da memória e funções mentais. Em relação à cirurgia hipofisária via transesfenoidal, é pouco provável que danifique directamente o hipocampo, dada a sua relativa distância da glândula hipofisária. No entanto, quando é usada a via transcraniana aumenta-se a probabilidade de lesar mais áreas cerebrais (dado que nesta cirurgia é necessário manipular o lobo frontal para aceder à glândula hipofisária) aumentando principalmente o risco de danos das funções executivas. É também possível que a diferença entre a evolução entre os pacientes operados via transesfenoidal ou por via transcraniana resultem, não directamente da via de acesso, mas do facto de geralmente estes últimos terem tumores maiores necessitando de cirurgias mais invasivas (Tooze *et al.*, 2009).

A influência da combinação da cirurgia com a radioterapia, no que refere aos danos no SNC, ainda permanece pouco estudada, mas sabe-se que durante a radioterapia convencional o hipocampo recebe aproximadamente 50-75% da dose da total da radioterapia (22.5-45 Gy). No entanto, não têm sido referidas diferenças em termos de memória pela utilização deste método, apesar de um dos efeitos secundários mais comum ser a danificação da microvasculatura cerebral (fenómeno este que poderá ser motivo de défices cognitivos) (Tooze *et al.*, 2009).

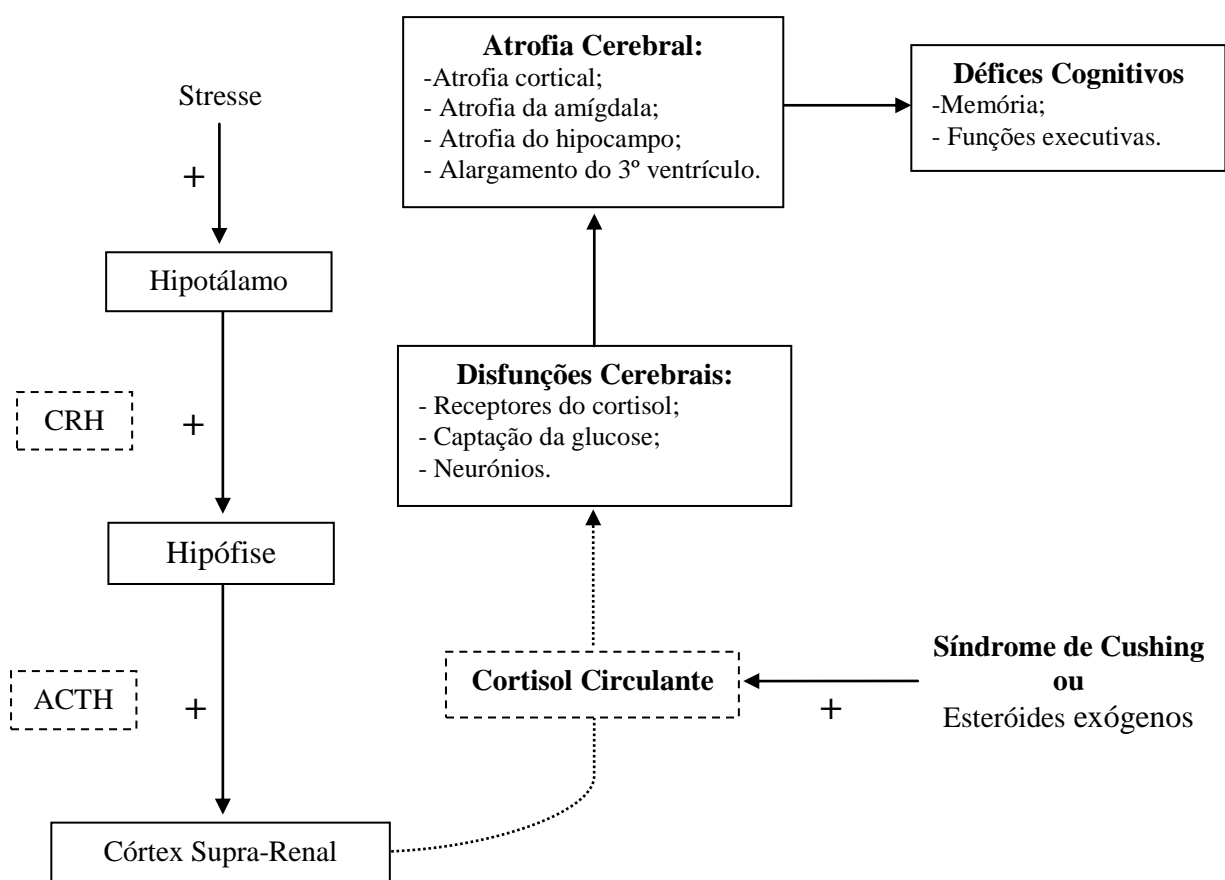


Figura 4. Envolvimento de alguns dos prováveis factores e mecanismos na atrofia cerebral e consequentes défices cognitivos. Legenda: ACTH – adrenocorticotrofina; CRH – corticotrofina (adaptado de Höschl & Hajek, 2001).

6 - Aspectos Psiquiátricos

São vários os trabalhos que evidenciam o surgimento de distúrbios psiquiátricos no curso de condições médicas, particularmente de doenças endócrinas, podendo por vezes ser diferentes daqueles encontrados na psiquiatria em termos clínicos e de resposta ao tratamento (Santos *et al.*, 2009; Sonino *et al.*, 2007).

Sonino *et al.* (2004) através de entrevistas clínicas semi-estruturadas, dirigidas para os critérios do DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), observaram que a presença de pelo menos uma comorbidade psiquiátrica em várias doenças endócrinas é bastante alta, rondando os 81%, sendo que o mais frequente é a existência de distúrbios da ansiedade.

A presença de comorbidades psiquiátricas afecta muitos dos pacientes com tumores da hipófise, mas a avaliação do estado depressivo e ansioso mostrou que são os pacientes com DC aqueles que apresentam valores mais elevados (Page *et al.*, 1997; Heald *et al.*, 2004).

A SC, independentemente da etiologia, pode mimetizar várias formas de distúrbios de humor, sendo a depressão a mais frequente, ocorrendo em mais de metade dos pacientes (Sonino & Fava, 2001; Pereira *et al.*, 2010). Outras psicopatologias major, apesar de menos frequentes (como a mania/hipomania e psicoses) podem também surgir (Kelly, 1996; Ghadirian *et al.*, 2005).

Já os distúrbios do sono, do apetite, a labilidade emocional e a fadiga são bastante comuns (Haskett, 1985).

6.1 - Depressão

A prevalência da depressão na SC durante a fase activa da doença, varia muito nas várias séries publicadas, rondando os 50-80% dos pacientes (Sonino *et al.*, 2001) sendo, como já mencionado, a psicopatologia mais frequente nesta síndrome (Jeffcoate, *et al.*, 1979; Sonino & Fava, 2001; Michaud *et al.*, 2009).

É mais comum no sexo feminino, está positivamente associada à idade, aos altos níveis de cortisol urinário pré-tratamento, condição clínica mais grave e ausência de lesões visíveis na hipófise (Kelly, 1996; Sonino *et al.*, 1998).

Muitos pacientes com SC e depressão relatam que: “acordam tristes e permanecem com o mesmo humor durante todo dia, tendo mesmo períodos de choro”; esses pacientes referem que este é o único modo de exprimir a sua raiva, frustração e sentimento de inadaptação, enquanto outros descrevem “um surgimento de humor depressivo ou de choro espontâneo, na ausência de pensamentos ou eventos anteriores que os afligissem”. Quando deprimidos, os doentes sentem-se culpados e apresentam um afastamento social devido à indignação da sua aparência física, fazendo com que se sintam desconfortáveis num grupo de pessoas, chegando por vezes a desejar não serem vistos em público (Starkman *et al.*, 1981).

Um estudo retrospectivo até 1980 envolvendo 330 pacientes de 12 estudos, demonstrou que cerca de 45% dos pacientes com SC têm depressão ou ideação suicida (Whitlock *et al.*, 1982). Na década de oitenta do século passado, vários estudos demonstraram uma prevalência de distúrbios afectivos major ao longo do curso da doença bastante superior, atingindo valores de cerca de 80%; destes, cerca de 96% apresentavam critérios de episódio de depressão major típico, com insónia terminal (Haskett, 1985; Hudson *et al.*, 1987). Cohen (1980) ao estudar 29 pacientes com SC, descreveu que 86% dos pacientes se encontravam deprimidos e que a severidade da depressão não estava relacionada com os níveis de cortisol circulante. Nesse mesmo estudo, foi observada a presença de mais manifestações psiquiátricas

em casos de SC por hiperplasia da supra-renal do que por tumores da supra-renal, tendo o autor referido que, se um paciente com SC não apresenta sintomas psiquiátricos, há a probabilidade de 75% de a etiologia ser um tumor da supra-renal.

Numa amostra de 209 pacientes com SC, Kelly (1996) demonstrou que 75% apresentavam algum tipo de distúrbio psiquiátrico, sendo 57% casos de depressão. Também Starkman *et al.* (2001) observou que cerca de 57% dos pacientes com DC se encontravam mais deprimidos do que o grupo controlo, quando realizada a aplicação “Hamilton Depression Inventory” modificada, em conjunto com uma entrevista clínica semi-estruturada.

Paiva *et al.* (2004) num estudo retrospectivo (1974-2002) de 43 casos de DC no serviço de endocrinologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, observou uma prevalência de depressão inferior à existente na literatura internacional, ficando por apenas 21%.

São alguns os estudos que caracterizam a sintomatologia depressiva associada ao SC como atípica, pois estão presentes irritabilidade, hiperfagia, hipersónia ou insónia e aumento da fadiga, ou como melancólica, associada a hipervigilância, insónia, anedonia e anorexia. Dorn *et al.* (1995) numa amostra de 33 pacientes com SC verificaram que 51,5% destes apresentavam características de depressão atípica.

Starkman *et al.* (1981), pela observação de 45 pacientes com SC deprimidos, evidenciaram a presença de alterações em três áreas biológicas básicas como é o apetite, a libido e o sono. Em relação ao apetite, 52% dos pacientes tinham alterações, sendo que a maioria revelava um aumento do apetite. A libido estava frequentemente diminuída desde uma fase muito inicial no curso da doença, e no que diz respeito ao sono, estava presente insónias em mais de 50% dos pacientes.

A anedonia presente nos pacientes com SC deprimidos é geralmente diferente da presente na depressão major, pois nos pacientes com SC existem intervalos de tempo que

estes têm prazer e encontram divertimento nos seus passatempos, actividades e nas relações interpessoais. Acontece que, por vezes, apresentam dificuldade em iniciar uma actividade, mas uma vez mobilizados e incentivados por outros, têm prazer na realização da mesma (Starkman *et al.*, 1981).

Recentemente, na maioria das investigações, a pesquisa da presença de depressão na SC é realizada através de questionários e testes mais específicos e sensíveis, ou com entrevistas clínicas semi-estruturadas, que tentam enquadrar o quadro clínico do doente nos critérios do DSM-IV para depressão, pois segundo alguns autores existe uma semelhança entre a depressão major e os sintomas depressivos observados nestes pacientes. Sonino *et al.* (1993b) observou que 62% de 66 pacientes com SC tiveram no decurso da doença depressão major. Em 1998, Sonino *et al.* com uma amostra maior de pacientes (n=162) demonstrou que cerca de 54% apresentaram depressão major segundo os critérios do DSM-IV durante o curso da sua doença.

A observação de 11 crianças com SC durante cerca de 4 anos, evidenciou a ausência da observação de depressão (Merke *et al.*, 2005), o que aponta para a existência de algum mecanismo protector a nível cerebral, podendo ser resultante de uma maior plasticidade e da persistência de processos de maturação funcional a nível neuronal (Maheu *et al.*, 2008).

Como consequência da depressão, muitos destes pacientes realizam tentativas de suicídio (Sonino & Fava, 2001), tendo Starr (1951) relatado a existência na SC de uma taxa de suicídio cerca de mil vezes superior à da população geral.

Apesar de ser comum pensar que a sintomatologia psiquiátrica da SC deixa de estar presente após a fase activa, estudos longitudinais mostram que tal não se verifica, pois por vezes quadros de depressão atípica estão presentes mesmo após a “cura” ou remissão do hipercortisolismo, havendo no entanto uma tendência para a melhoria e diminuição dessa sintomatologia ao longo do tempo (Lorah, *et al.*, 1997; Forget *et al.*, 2002).

Numa investigação usando critérios específicos para avaliação de evolução psiquiátrica, verificou-se que cerca de 70% dos pacientes recuperou da sua depressão após um tratamento bem sucedido, não tendo havido, nos restantes, melhorias significativas e em alguns casos, mesmo um agravamento (Sonino *et al.*, 1993b). Dorn *et al.* (1997) num estudo longitudinal do curso dos sintomas psiquiátricos na SC depois da correcção do hipercortisolismo, observou que 67% dos pacientes apresentava um distúrbio psicopatológico na fase activa da doença, sendo que, após tratamento, a prevalência passou a ser de 54% aos 3 meses, 36% aos 6 meses e 24% ao fim de um ano, achando uma correlação inversa significativa e paralela entre a recuperação do eixo HHA e os níveis de cortisol matinal.

Várias investigações observaram que a sintomatologia depressiva melhora ou desaparece com a redução dos níveis de cortisol obtidos pela cirurgia (à hipófise e supra-renalectomia) ou radioterapia. Mas o tratamento da depressão na SC deve também incluir tanto estratégias psicoterapêuticas (principalmente pela terapia cognitivo-comportamental), como o uso de antidepressivos tricíclicos ou inibidores selectivos da recaptação da serotonina (Sonino & Fava, 2001; Sonino & Fava, 2002). O uso de benzodiazepinas deve também ser associado aquando da presença de ansiedade severa.

No entanto, estudos mais recentes mostram que existe uma resistência (que pode variar de 9-57%) aos antidepressivos convencionais, na depressão associada a um SC activo, enquanto que com o uso de agentes que levam a uma diminuição dos níveis de cortisol, (de inibidores de síntese dos corticóides ou ainda antagonistas dos receptores dos corticóides) é possível uma remissão (Sonino & Fava, 2002; Brown *et al.*, 2004; Ghadirian *et al.*, 2005). O uso com sucesso de inibidores da síntese e produção de cortisol (como a metirapona e cetoconazole) no tratamento de depressões resistentes, não associadas a doenças endócrinas, sugerem o quanto o cortisol e os seus receptores podem estar envolvidos, e como a regulação

do HHA é importante para ambas as patologias relativamente às condições depressivas (Jeffcoate, *et al.* 1979; Wolkowitz & Reus, 1999).

O uso da electroconvulsivoterapia também se mostrou eficaz na normalização do eixo HHA em pacientes deprimidos, sendo que os níveis de cortisol dos doentes deprimidos parecem ser preditivos do surgimento de possíveis danos cognitivos induzidos por esta técnica (Sonino & Fava, 2002).

6.1.1 - Mecanismos Biopsicológicos da Depressão

Apesar de haver inúmeras explicações para o surgimento de depressão na síndrome de Cushing, esta provavelmente estará ligada à acção directa ou indirecta do aumento dos níveis de cortisol, pois surge em todas as formas de hipercortisolismo. O facto do cortisol passar facilmente a barreira hemato-encefálica e ter o cérebro como um importante alvo, leva a que se originem distúrbios nos neurotransmissores cerebrais, principalmente a nível hipotalâmico, por alterações bioquímicas, electrofisiológicas e de estruturas anatómicas cerebrais importantes na regulação do humor (ex: amígdala) (Sonino *et al.*, 1998; McEwen, 2005). No entanto, é necessário não esquecer que a depressão é muito provavelmente uma patologia de etiologia multifactorial e, por essa razão, haverá certamente uma variedade de factores, não só biológicos mas também psicossociais, que possam explicar o surgimento da depressão na SC (Checkley, 1996; Pereira *et al.*, 2010).

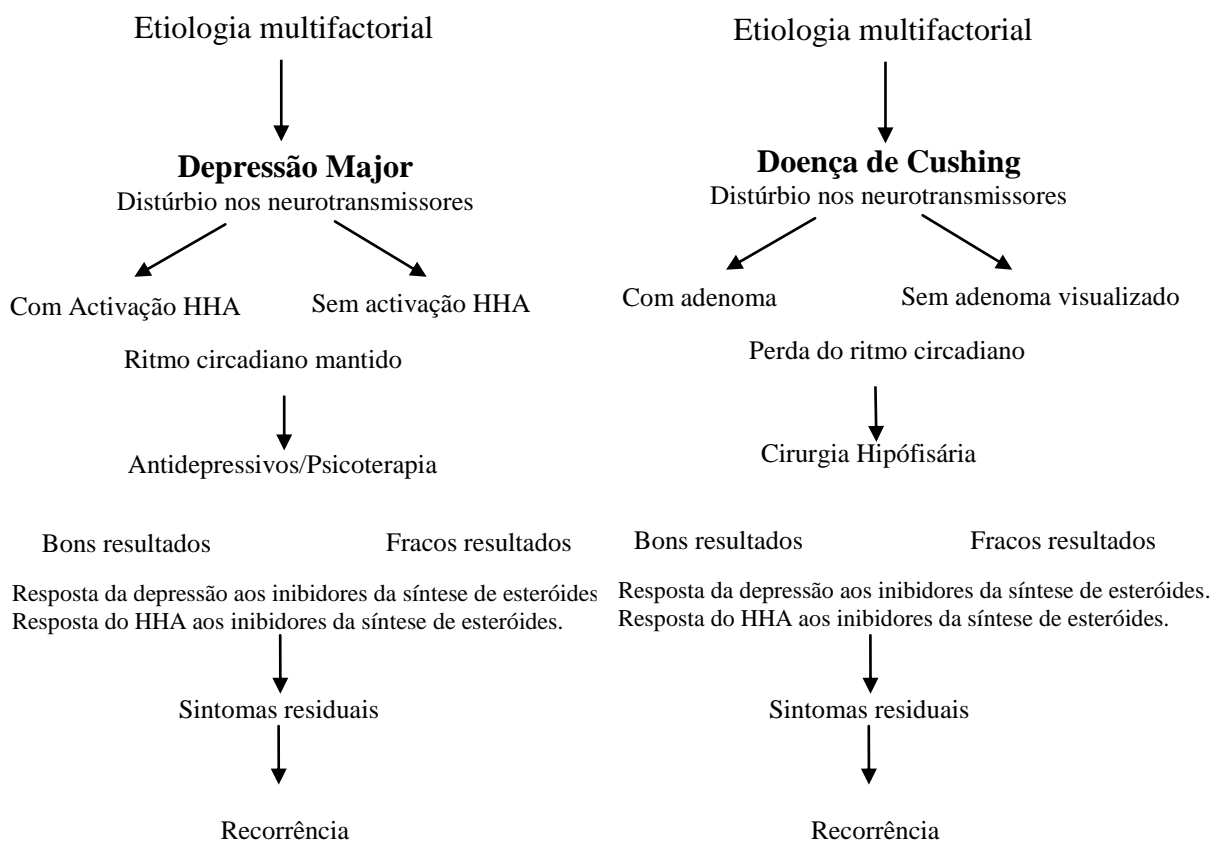


Figura 5. Semelhanças entre a depressão major e depressão na doença de Cushing em termos da etiologia, de terapêutica e evolução (Adaptado de Sonino *et al.*, 2009).

6.1.1.1 - Eventos de vida stressantes

O próprio Harvey Cushing pensava que “traumas psíquicos” (“psychic traumas”) poderiam ter um importante papel na patogénese desta doença hipofisária, como descreveu no seu trabalho “Psychiatric disturbances associated with disorders of the ductless glands.” *Am J Insanity* (1913) 69:965-90.

A noção de que eventos de vida stressantes poderão ter um papel importante no desenvolvimento de doença, é um dado de frequente observação clínica evidenciado em alguns estudos (como por exemplo, o facto de uma história de maus tratos ou abuso sexual na infância aumenta o risco de doenças orgânicas e psiquiátricas) (Checkley, 1996; Kaufman *et al.*, 2000; Gelder *et al.*, 2006; Fava & Sonino, 2010).

Algumas observações clínicas sugerem que eventos de vida stressantes podem também ter um papel etiológico no SC, dado que estes pacientes descrevem geralmente um maior número desses eventos antes do diagnóstico da síndrome (Mattoo *et al.*, 2009).

Eventos de vida stressantes podem ser descritos como uma mudança significativa no ambiente pessoal ou social de alguém (acontecimentos como perder um emprego ou terminar uma relação importante). No entanto, estes acontecimentos podem também ser causados pelo desenvolvimento insidioso da síndrome. Por exemplo, sintomas depressivos devidos ao hipercortisolismo (tal como a fadiga, falta de concentração e falta de interesse) podem levar a uma diminuição no trabalho e assim à perda do emprego.

Cohen (1980) descobriu acontecimentos de vida “perturbadores” em 6 de 29 pacientes com SC. Sonino *et al.* (1993a), num grupo de 66 pacientes, também mostrou a referenciação significativamente mais elevada de eventos de vida stressantes incontroláveis, sendo estes também mais graves do que os do grupo de controlo, sugerindo que poderá existir alguma relação causal entre estes e a SC, principalmente nas formas hipofisárias, reforçando os aspectos multifactoriais da patogénese da Doença de Cushing. No entanto, é importante

salientar que não houve diferenças significativas nos acontecimentos de vida entre os pacientes com SC deprimidos daqueles com SC sem depressão, indicando que o papel patogénico do stresse só por si pode não explicar as manifestações afectivas da doença. Pelo contrário, Kelly (1996) não encontrou diferenças significativas na incidência de eventos de vida stressantes que tenham ocorrido dois anos antes do início da sintomatologia entre um grupo de 209 pacientes com SC e um grupo controlo de doentes com adenomas hipofisários produtores de prolactina ou de hormonas do crescimento.

Apesar destes resultados, estes estudos têm geralmente vários defeitos, principalmente pela adopção de métodos e pela organização de grupos de doentes e os seus controlos pouco estruturados. Assim, surge a probabilidade de que os pacientes com SC na realidade possam não ter tido mais acontecimentos e experiências negativas do que os grupos controlos, mas simplesmente se lembrem mais deles, talvez como modo de procura e explicação da sua doença. Esta explicação foi evidenciada por Mazet *et al.* (1981) que achou uma predominância da noção de traumas psíquicos e físicos por parte dos pacientes com DC.

O hipercortisolismo, como consequência de eventos de vida stressantes, é ainda colocado em causa, dado que pessoas que sofreram durante a sua vida de uma exposição severa e crónica a stress, distúrbios de stresse pós-traumático, e síndrome de fadiga crónica e fibromialgia, apresentam geralmente hipocortisolismo (Heim *et al.*, 2000).

6.1.1.2 - Personalidade dos doentes

Outra questão também colocada neste trabalho é: será que a personalidade predispõe ao desenvolvimento da Síndrome de Cushing e/ou a mais comorbilidades, como a depressão?

A noção que a personalidade pré-existente pode afectar a predisposição para doenças específicas, prevaleceu no desenvolvimento da medicina psicossomática, e que foi muito influenciada pelos psicanalistas, que acreditavam que personalidades específicas eram portadoras de um risco acrescido para a depressão major e certas doenças psicossomáticas (Gelder *et al.*, 2006). Ainda hoje se tem essa noção para várias patologias para além do SC, sendo que talvez as mais investigadas são a depressão major e a fibromialgia (Nordahl & Stiles, 2007; Fava & Sonino, 2010).

Starr (1951), numa análise de 53 pacientes com SC, concluiu que 35% apresentavam distúrbios da personalidade. Já Mazet *et al.* (1981), com um grupo de 50 doentes com SC (35DC e 14 SC), apenas conseguiu classificar o tipo de personalidade de 23 dos pacientes com DC (15 tinham “personalidade depressiva-narcisista”, 5 “psicossomática”, 1 “psicótica”, 2 normais com traços neuróticos minor) e 12 dos pacientes com SC por hiperplasia e tumor da supra-renal (8 normais com traços neuróticos minor, 3 “personalidade depressiva-narcisista” e 1 “psicossomática”).

Num estudo mais recente (Sonino *et al.*, 2006), ao ser realizado um questionário tridimensional sobre personalidade em 20 doentes com SC e 24 pessoas saudáveis, não se observou diferenças significativas entre os dois grupos nas dimensões da personalidade. O mesmo estudo, também não encontrou diferenças nas dimensões da personalidade ao separar as amostras de doentes com SC em ACTH-dependentes e em ACTH-independentes.

6.1.1.3 - Factores Genéticos/ Familiares

A possibilidade de existência de uma predisposição genética, tanto para a depressão como para a SC, é algo muito investigado, sendo que desde a conclusão do projecto do genoma humano se tem vindo a observar um aumento do número de genes que poderão promover o desenvolvimento de depressão, assim como a associação de algumas anomalias genéticas e da síndrome de Cushing (Yaneva *et al.*, 2000).

Hoje sabe-se que a interacção entre os genes e o ambiente pode determinar uma vulnerabilidade individual tanto para depressão como para o stresse, existindo provavelmente indivíduos mais susceptíveis que outros ao impacto criado pelo ambiente nalguns sistemas neuroendócrinos, como o eixo HHA. Esta hipótese implica que haja múltiplas vias para o desenvolvimento de depressão e que fenótipos com semelhante neurobiologia possam ter etiologias distintas. No entanto, a pesquisa da prevalência de distúrbios psiquiátricos ao longo da vida de familiares de primeiro grau dos pacientes com SC e DC mostrou ser muito baixa, (Haskett, 1985) embora nos doentes com depressão major a prevalência de psicopatologia nos familiares de primeiro grau é geralmente alta (Hudson *et al.*, 1987).

6.1.1.4 - Alterações Hormonais

Os pacientes com SC endógeno providenciam uma oportunidade única de estudar a relação entre o cortisol, a ACTH, a CRH e a sintomatologia psiquiátrica. No entanto, há poucos estudos prospectivos que descreveram os aspectos neuropsiquiátricos destes pacientes, a frequência dessas alterações e a relação com os níveis hormonais (Brown *et al.*, 2004).

Vários distúrbios psiquiátricos, independentemente da sua etiologia, estão associados a um estado de hipercortisolismo, sendo que a depressão major é talvez a mais estudada. A administração de grandes quantidades de glicocorticóides exógenos está também associada ao surgimento de sintomas depressivos, mas estes não levam geralmente à ocorrência de episódios de depressão major (Gelder *et al.*, 2006).

A análise de pacientes durante um episódio de depressão major demonstrou a existência de elevação dos valores de cortisol em cerca de 50% dos casos (Varghese & Brown, 2001). Esse aumento da função adrenocortical provavelmente reflecte a desregulação central do eixo HHA, fazendo pensar o quanto as alterações nos níveis de cortisol e/ou que alguma das hormonas ou factores que interagem ou fazem parte do eixo HHA, serão possivelmente responsáveis pelos episódios depressivos dos doentes com SC, principalmente os ACTH-dependentes (Haskett, 1985; Brown *et al.*, 2004). Apesar da presença de uma hipercotisolémia em grande parte dos pacientes com depressão major, os níveis plasmáticos de ACTH e os níveis de CRH no LCR geralmente estão normais, assim como está presente o ritmo circadiano do cortisol (Wong *et al.*, 2000; Gelder *et al.*, 2006). Kling *et al.* (1990) demonstrou a diferença entre persistência da normalidade do HHA na depressão major em relação a SC, pois os níveis de ACTH plasmáticos dos pacientes com depressão major respondem à administração de CRH ovino e estão correlacionados de modo negativo com os níveis de cortisol indicando uma resposta correcta hipófisária ao retrocontrolo negativo motivado pelo cortisol. Pelo contrário, nos pacientes com DC, os níveis plasmáticos de ACTH

respondem ao CRH ovino de modo exagerado, independentemente do profundo hipercortisolismo já existente, demonstrando um distúrbio do retrocontrolo negativo do eixo.

O estudo dos níveis de cortisol no início da manhã, em homens jovens saudáveis também demonstrou estar correlacionado de modo significativo com um aumento do humor depressivo, quando avaliados pela “Hamilton Depression Inventory” (Pruessner *et al.*, 2003). Outros autores (Harris *et al.*, 2000), foram mais além, demonstrando pela primeira vez que os níveis de cortisol são um factor de risco preditivo para o desenvolvimento de depressão major.

Apesar do aumento do cortisol poder ser o factor mais indicativo do surgimento de depressão na SC, diversos estudos defenderam e demonstraram que os níveis aumentados de cortisol plasmático não podem ser, pelo menos, o único responsável pelo surgimento dos sintomas depressivos na SC, dado que, por vezes, não é detectada uma correlação entre os níveis dessa hormona com os sintomas depressivos. Deste modo, surge a hipótese de que haverá intervenção de outra hormona do eixo HHA ou de outra substância produzida pelas supra-renais, já que muitas vezes existe um desaparecimento ou diminuição desses sintomas após supra-renalectomia bilateral (Cohen, 1980). Starkman *et al.*, (1981), apesar de não encontrar nenhuma relação estatisticamente significativa entre os altos níveis de cortisol e o humor deprimido dos doentes com SC, detectou que este está correlacionado com os níveis baixos de ACTH.

No entanto, Jeffcoate *et al.* (1979) e Haskett (1985), demonstraram que a presença de distúrbios afectivos não parece depender dos níveis elevados de ACTH nem da localização do distúrbio endócrino que causa alteração no eixo HHA, pois é encontrada uma associação entre a depressão e a SC quer ACTH-dependente quer a ACTH-independente. Kelly (1996) com um grande número de doentes (n=209), também mostrou não existir diferenças em termos psiquiátricos entre os doentes com hipercortisolismo ACTH-dependente e em ACTH-

independente mostrando que apesar da ACTH poder ter um papel importante, não pode ser considerada como único factor.

O facto da depressão estar por vezes presente após a remissão do hipercortisolismo fez com que investigadores como Lorah *et al.* (1997) estudassem a razão deste facto, sugerindo a possibilidade de a depressão atípica poder resultar das altas concentrações de cortisol, das baixas concentrações de CRH, ou de ambas dado que se sabe que o CRH também tem um papel como neurotransmissor. Os doentes na fase pós-operatória, encontram-se geralmente com níveis normais de cortisol, uma vez que recebem glicocorticóides exógenos, no entanto, a CRH parece ser a última parte do eixo HHA a normalizar, podendo ser a responsável pela sintomatologia depressiva na SC em vez do cortisol.

Kling *et al.* (1990), no sentido de explorar a possibilidade de diferenças neuromoduladoras do sistema nervoso central contribuírem para as diferenças encontradas na sintomatologia afectiva presente na DC e a depressão major, examinou os níveis de CRH e de ACTH no líquido cefalo-raquídeo (LCR) de 11 pacientes com DC, 34 com depressão major e ainda 60 controlos normais. Verificando a existência de uma diminuição dos níveis de CRH e ACTH no LCR nos pacientes com DC, quando comparado com os pacientes com depressão major e com os controlos. Estes resultados sugerem que uma diferença da secreção de CRH a nível do SNC poderá em parte explicar a diferença de apresentação, em termos afectivos, nestas duas patologias, apoiando a ideia que estas são resultado de processos fisiopatológicos distintos, apesar da semelhante sintomatologia depressiva. O referido autor coloca a hipótese de que o hipercortisolismo presente na depressão major possa ser reflexo de um defeito no SNC na secreção de CRH a nível do hipotálamo, enquanto que na DC poderá ser devido a um defeito primário da hipófise. Geraciotti *et al.* (1997), ao estudar um grupo de pacientes com depressão major e pelo menos um sintoma atípico com níveis normais de cortisol plasmático e

tendência a níveis baixos de ACTH plasmático, também verificou a existência de níveis baixos de CRH no LCR desses pacientes.

Como já referido, o excesso de glicocorticóides, assim como o stresse repetido pode levar também a alterações da amígdala, tanto a nível morfológico como funcional. Esta estrutura cerebral é conhecida por ter implicações na regulação do humor e na fisiopatologia da depressão e ansiedade, deste modo, alterações da amígdala puderam explicar pelo menos em parte a sintomatologia depressiva na SC (Merke et al., 2005; McEwen et al., 2005).

A hipótese monoaminica na depressão tornou-se com o tempo algo incontestável, sugerindo que os distúrbios depressivos são em grande medida resultantes de anomalias no sistema de neurotransmissores monoamínicos, como a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT), noradrenalina (NA) e dopamina, em um ou mais locais no cérebro (Gelder *et al.*, 2006).

O papel dos neurotransmissores, em particular da serotonina, no desenvolvimento e curso da DC é ainda controverso, mas são vários os estudos que tentam demonstrar a ligação da serotonina com a activação do HHA após situações de vida stressantes ou com a expansão de células mutadas na hipófise (Sonino & Fava, 2002). A interacção funcional recíproca entre a 5HT do SNC e o eixo HHA já foi demonstrada existir, mesmo sob condições fisiológicas normais, sendo o CRH o principal regulador dessa relação (Heisler *et al.*, 2007).

A libertação prolongada de níveis elevados de cortisol, existente em situações de stresse prolongado, distúrbio de ansiedade e na SC, poderá ter efeitos importantes nos receptores de serotonina, desequilibrando o balanço existente entre os receptores 5HT_{1A} e 5HT₂, podendo dessensibilizar os receptores do cortisol por inibição do retrocontrolo negativo do eixo HHA criado pelo cortisol (Sonino & Fava, 2002). Esta disfunção da serotonina pode ser importante tanto a nível da hipófise como a nível das glândulas supra-renais, onde receptores 5HT₂ já foram identificados. Assim, uma libertação aumentada de cortisol poderá colocar os sistemas 5HT_{1A} e 5HT₂ num estado de disfunção (por atenuação da função dos

receptores 5HT_{1A} e sobre-regulação dos 5HT₂), explicando deste modo o porquê da depressão surgir na SC, independentemente da sua etiologia (Sonino & Fava, 2001).

Pelas razões acima apresentadas, o uso de inibidores da síntese de esteróides provavelmente serão úteis no aumento indirecto da síntese de serotonina, da sensibilidade dos receptores 5HT_{1A} e para a sobregulação do sistema de receptores 5HT₂ (Sonino *et al.*, 1998).

O uso de antidepressivos inibidores selectivos da recaptção da serotonina, como a ritanserina e a ketanserina, em pacientes com DC, leva a que um mês após a sua toma exista uma diminuição do cortisol urinário, demonstrando que estes têm a capacidade para diminuir a produção de cortisol. Apesar da ritanserina ter alta afinidade para os receptores 5HT_{2A}, 5HT_{2B}, 5HT_{2C} e 5HT₇, e a ketanserina a ter muito mais afinidade para os receptores 5HT_{2A} do que para os 5HT_{2B}, os efeitos provocados no eixo HHA são semelhantes (Sonino & Fava, 2002). O uso de antagonistas dos receptores de 5HT_{2A} e 5HT_{2C} na DC pode levar a uma activação dos receptores 5HT_{1A}, que por sua vez poderão estimular a libertação de ACTH.

A noradrenalina poderá também estar envolvida no surgimento de depressão na SC, dado que esta actua como um produtor major de alarme no cérebro, inibindo a alimentação e o sono, tendo também um papel importante na modelação da activação da amígdala pela codificação de emoções provocadas pelas memórias de eventos perturbadores ou stressantes (Kaufman *et al.*, 2000). A NA estimula o córtex pré-frontal que inibe o eixo HHA, mas também estimula directamente o eixo HHA durante o stress crónico levando a um hipercortisolismo (Wong *et al.*, 2000).

Em indivíduos normais está descrita uma correlação negativa entre o cortisol e a NA, enquanto em pacientes com depressão major com aumento do cortisol plasmático existe um aumento dos níveis mais de NA no LCR (Wong *et al.*, 2000). Cameron *et al.* (1995) observaram também uma correlação negativa significativa entre os níveis de cortisol urinário livre e os níveis de NA em pacientes com SC, principalmente aqueles sem depressão.

6.2 - Distúrbios de Ansiedade

A ansiedade, antecipação do medo de um perigo iminente mas inatingível, pode estar relacionada com várias doenças endócrinas sob diversas formas. Na síndrome de Cushing existe um aumento da ansiedade, contribuindo para o agravamento da qualidade de vida dos doentes (Sonnino & Fava, 1998; Sonino *et al.*, 2006).

Durante o curso da doença de Cushing, cerca de 79% dos pacientes preenchem os critérios para distúrbio de ansiedade generalizada e 53% para o distúrbio de pânico (Loosen *et al.*, 1992). O aumento dos níveis de ansiedade também foi observado em adolescentes com SC (Maheu *et al.*, 2008). Estes resultados demonstram a grande associação entre a síndrome de Cushing e distúrbios de ansiedade. No entanto, é necessário ter em conta que distúrbios da ansiedade estão presentes em cerca de metade dos pacientes com doença depressiva major não endócrina, sendo assim difícil saber se são consequência da depressão ou se são entidades autónomas (Sonino & Fava, 2001).

O tratamento dos distúrbios da ansiedade deve passar pela psicoterapia (principalmente a cognitiva-comportamental) e pelo uso de benzodiazepinas (principalmente para os casos mais graves) sendo que a mais indicada nestes casos é o clonazepam em baixas doses (Sonino *et al.*, 2009).

6.3 - Outros distúrbios

6.3.1 -Mania

A ocorrência de episódios de mania e hipomania nas endocrinopatias, com sintomas de grandiosidade, diminuição do sono, distração, aumento da actividade, envolvimento em actividades não muito agradáveis, verborreia e fuga de ideias, é muito menos frequente do que a depressão, ocorrendo numa minoria de pacientes (Sonnino & Fava, 1998).

Na SC, os sintomas de mania ou hipomania geralmente surgem apenas no início do curso da doença, pois à medida que a doença progride e outros sintomas físicos começam, os primeiros tornam-se raros ou desaparecem completamente (Starkman *et al.*, 1981). Durante esses episódios, os doentes mostraram sinais típicos deste distúrbio do humor, como a euforia, maior actividade social no trabalho e em casa, aumento da sexualidade e menor necessidade para dormir (Haskett, 1985). No entanto, alguns estudos observaram, através de entrevistas de avaliação psiquiátricas estruturadas e dos critérios da DSM-III, a presença de episódios de mania ou hipomania em cerca 30% dos pacientes durante o curso da SC (Haskett, 1985; Hudson *et al.* 1987). Já Kelly (1996), demonstrou que só 3% dos doentes com SC que apresentava algum tipo de distúrbio psiquiátrico, tinha sintomas de mania ou hipomania.

Por ser rara a presença destas alterações do humor na SC, não se conhece que mecanismos fisiopatológicos possam explicar a mania e hipomania nesta síndrome, muito embora alguns trabalhos coloquem a hipótese dessa ligação, pela observação de agravamento de quadros psiquiátricos de doença bipolar presente antes da SC, com o surgimento de resistências a terapias de luz e ao lítio (Ghadirian *et al.*, 2005). Como o lítio poderá aumentar a secreção de ACTH ou de CRH, a avaliação do eixo HHA poderá ter um papel preditivo importante na perda do seu efeito progressivo de efeito clínico ou na existência de uma maior flutuação de humor na doença bipolar (Sonino & Fava, 2002).

6.3.2 - Psicoses

A avaliação de um grupo de pacientes com depressão major com componente psicótica, em relação a um grupo de pacientes apenas com depressão major, demonstrou que os primeiros apresentavam níveis mais elevados de cortisol plasmático e que frequentemente tinham também alterações do ritmo circadiano do cortisol semelhante às existentes na SC. Estes achados colocam a hipótese de que também a existência de depressão com uma componente psicótica pode ser secundária a uma hipercortisolémia causada por alteração de algum mecanismo ainda desconhecido a nível do SNC (Keller *et al.*, 2006).

A SC está descrita como sendo capaz de criar sintomas psicóticos secundários (Tran & Elias, 2002; Patkar *et al.*, 2004), havendo estudos que relatam uma prevalência de 8% de sintomas psicóticos do total de pacientes com SC que apresentem uma psicopatologia (Kelly, 1996). No entanto, distúrbios psiquiátricos major para além distúrbios da ansiedade e do humor, são raras na SC, e quando surgem sintomas psicóticos, estes estão geralmente associados a complicações de mania ou depressão graves.

6.3.3 - Distúrbios do Sono

A insónia é de longe o distúrbio do sono mais encontrado na prática médica, no entanto o nosso conhecimento acerca do seu significado neurobiológico e médico é limitado, mas pensa-se que a activação ou distúrbios do eixo HHA poderá levar a insónias.

Vgontzas *et al.* (2001) demonstrou que indivíduos jovens saudáveis apenas com insónia crónica, tinham um ciclo circadiano de cortisol normal mas um aumento significativo dos níveis plasmáticos de cortisol e ACTH, quando comparado com um grupo de pessoas sem distúrbio do sono. Além disso, mesmo nos jovens com insónia, aqueles que tinham maior distúrbio do sono (percentagem de tempo de sono <70%) eram os que apresentavam níveis mais elevados de cortisol.

Van Aken *et al.* (2005), numa amostra de pacientes com DC, demonstrou que estes têm frequentemente problemas de sono. As alterações no sono dão-se principalmente pela diminuição do sono REM e da fase II do sono (Greenspan *et al.*, 2006).

Os distúrbios do sono na SC poderão também resultar de alterações ao nível da glândula pineal, por distúrbios na secreção de melatonina, dado que esta geralmente está ausente ou diminuída nos pacientes com diversos tipos de tumores da hipófise e naqueles com depressão major, ou por alterações do CRF-IF também libertado pela glândula pineal, molécula que inibe o CRH (Wetterberg, 1983).

Geralmente, surge insónia do meio da noite, e em mais de 50% dos pacientes, insónia terminal. Também a actividade dos sonhos dos doentes está muitas vezes alterada não só em termos da qualidade como da sua frequência (Starkman *et al.*, 1981).

6.3.4 - Irritabilidade

Na SC o aumento da irritabilidade é um sintoma muito frequente. É também frequentemente o primeiro a surgir, juntamente com o aumento do peso, tendo Haskett (1985) observado que os pacientes com SC e com depressão mostram mais irritabilidade do que é comum observar nos pacientes com uma desordem afectiva primária típica.

Estes pacientes geralmente descrevem-se como estando demasiados sensíveis, sendo impacientes com ou pela pressão dos outros, e incapazes de ignorar irritações sem importância que os perturbam excessivamente como por exemplo o ruído externo, factor que talvez se possa atribuir uma hipersensibilidade generalizada. Os pacientes notam ainda um descontrolo verbal, conflituando persistentemente com os outros (sentindo que “não conseguem aguentar a língua”) e, reconhecendo que expressam ainda a sua irritabilidade em termos motores (batendo em objectos). Por vezes, estes pacientes sentem até medo da sua irritabilidade e desses possíveis descontrolos verbais e físicos (Starkman *et al.*, 1981).

6.3.5 - Fadiga

A queixa de fadiga apesar de poder parecer que se trata de um dos sintomas menos importantes na SC, trata-se de uma das queixas mais frequentes dos pacientes (Sonino *et al.*, 2009)

Este sintoma tal como outros já referidos pode também permanecer após a remissão da SC. Van Aken *et al.* (2005), ao avaliar a fadiga dos doentes já tratados da doença de Cushing, obteve alterações em todas as subescalas de fadiga (fadiga geral, fadiga física e mental) e também do nível de actividade dos pacientes.

É necessário referir que a fadiga pode também ser agravada pela presença da depressão, dado ser um sintoma que é frequentemente observado na maioria dos pacientes com depressão major (Brown *et al.*, 2004).

7 - Qualidade de vida

Ao longo das últimas duas décadas, foram vários os estudos que demonstraram o quanto a qualidade de vida e a qualidade de vida relacionada com a saúde (health-related with quality of life, HRQL) está afectada nos pacientes com tumores da hipófise (Santos *et al.*, 2009), sendo talvez os pacientes com DC os mais afectados (Johnson *et al.*, 2003). Já Sonino *et al.* (2007) não encontrou diferenças significativas na qualidade de vida entre os pacientes com DC e pacientes com outros tumores hipofisários durante um seguimento de 9 meses a 3 anos.

A expressão “qualidade de vida” envolve vários aspectos, designadamente a capacidade funcional (capacidade de realizar actividades de vida diária, ajustamento social, funcionamento intelectual e psicológico e estatuto económico), as percepções (níveis de bem estar e satisfação com a vida), e os efeitos dos sintomas da doença (Sonino *et al.*, 2006).

Em Medicina existem inúmeros questionários disponíveis para avaliar a qualidade de vida destes pacientes, e que dão uma imagem do estado do doente do ponto de vista sintomático, psicológico e social. O aumento do número de questionários específicos para avaliar a qualidade de vida de pacientes com uma patologia, tanto endocrinológica como de outras áreas, fez com que recentemente fosse criado um questionário específico para avaliar a qualidade de vida na SC (CushingQoL). Este questionário já se encontra traduzido em 11 línguas entre elas o Português. Necessita de cerca de 4 minutos para ser respondido, tendo sido válido para ser utilizado ao ser aplicado em 125 pacientes com SC. No entanto, é necessária a sua utilização em mais estudos para uma melhor avaliação da sua sensibilidade (Webb *et al.*, 2008).

Gotch (1994), ao estudar como o SC na fase activa afecta o dia-a-dia de pacientes sob a perspectiva dos mesmos, concluiu que, além de queixas pelas mudanças físicas referidas por mais de 60% dos pacientes (principalmente aumento do peso, “face em lua cheia”), muitas

outras queixas estavam presentes, sendo a fadiga a queixa mais comum e presente em 85% dos doentes. Em termos psíquicos, a perda de estabilidade emocional foi relatada em 61% dos pacientes, referindo sobretudo frequentes mudanças de humor, irritabilidade e impaciência. Em relação aos problemas cognitivos, estes foram descritos em cerca de 50% dos doentes (falhas de memória, pensamento pouco claro e falta de concentração) afectando significativamente o desempenho na escola ou no trabalho. Em 80% dos doentes foi referido que a SC também afectou a sua vida em termos familiares, sendo comum os conflitos interpessoais, atribuindo ao estado de irritabilidade o sentimento de exclusão da vida familiar devido à sua persistente fadiga.

Apesar da maioria dos estudos de doentes com SC terem sido realizados em países desenvolvidos, um estudo realizado na Índia mostra que também num país em desenvolvimento estes pacientes sofrem um impacto significativo na qualidade de vida (Mattoo *et al.*, 2009).

Embora o tratamento seja geralmente bem sucedido e haja remissão da síndrome, a recuperação física é lenta e muita vez incompleta, permanecendo alterações residuais como sejam a osteoporose, a hipertensão e os défices hipofisários; como já referido anteriormente, também nem sempre existe o desaparecimento dos défices cognitivos e dos distúrbios psicológicos (Dorn *et al.*, 1997). Estas dificuldades físicas, neurológicas e psicológicas podem afectar a HRQL dos doentes com DC em múltiplos domínios, fazendo com que mostrem resultados baixos nos questionários de qualidade de vida apesar de uma remissão bioquímica de longa duração (Hawn *et al.*, 2002; Heald *et al.*, 2004). Van Aken *et al.* (2005) através da aplicação de vários questionários observou que após 13,5 anos de remissão da DC, os pacientes mostravam ainda uma diminuição na qualidade de vida em todos os parâmetros, com excepção dos itens da dor, do sono e da redução da actividade. Mesmo 25 anos após remissão da doença, foi demonstrada a existência de uma diminuição (ainda que residual) na

qualidade de vida em relação à população em geral dos EUA, apesar de haver uma melhoria de todos os parâmetros em relação à fase activa da DC (Lindsay *et al.*, 2005).

Lindholm *et al.* (2000) com o objectivo de verificar se a qualidade de vida era afectada de modo semelhante na SC ACTH-dependente e na ACTH-independente realizou um seguimento superior a 5 anos após remissão num grupo de 166 pacientes com SC (99 DC, 48 tumores adrenais, 16 por SC recorrente associado a carcinóides e carcinomas e 3 por hipercortisolismo ACTH-independente devido a hiperplasia da supra-renal e displasia micronodular primária pigmentada da supra-renal) tendo verificado uma diminuição da qualidade de vida apenas no grupo de pacientes com a DC.

A variação do bem-estar emocional também poderá depender do tipo de tratamento realizado nestes doentes. Pacientes submetidos a cirurgia transcraniana tiveram uma pior recuperação em termos de bem-estar psicológico do que pacientes tratados por cirurgia transesfenoidal (Heald *et al.*, 2004). Este resultado é explicado pelo tamanho da região cerebral que é traumatizada. A radioterapia por vezes também utilizada no tratamento da DC, tem sido apontada por alguns autores como afectando significativamente a qualidade de vida (Page *et al.*, 1997); enquanto que outros estudos (Heald *et al.*, 2004; van Aken *et al.*, 2005; Lindsay *et al.*, 2005) mostram que, isoladamente, não tem um impacto significativo a longo prazo.

A diminuição na qualidade de vida, presente, mesmo após a cura do hipercortisolismo, poderá dever-se a alterações irreversíveis das estruturas cerebrais e da persistência de alterações a nível físico, cognitivo e psicológico, levando a que estes factores tenham um papel importante na percepção de qualidade de vida manifestada pelos doentes.

8 - Prognóstico e Reabilitação

A síndrome de Cushing continua a ser um desafio para o clínico e um sofrimento para o paciente, dado que se trata de uma desordem endócrina que é frequentemente difícil de diagnosticar, entender e tratar, não só por ser rara, mas também porque pode ter diversas apresentações clínicas, e porque apesar dos grandes avanços nos processos de diagnósticos laboratoriais e imagiológicos, estes nem sempre são concordantes. Por vezes, muitos dos doentes que sofrem de SC endógeno são mal diagnosticados ou permanecem com níveis elevados de cortisol por períodos de meses a anos antes de serem diagnosticados e tratados (Starkman *et al.*, 2001), porque muitos dos sintomas e sinais desta síndrome inicialmente não são muito evidentes e/ou são também indicativos de outras patologias. Estas falhas no diagnóstico atrasam a implementação de opções terapêuticas eficazes (Aron, 2010), pelo que qualquer doente suspeito que crie dúvida ao clínico deve ser referenciado para um centro especializado de endocrinologia.

A hipercotisolémia crónica é de *per si* a condição mais severa, com alta morbidade e mortalidade, levando à morte da maioria dos pacientes se não forem tratados, pelas complicações cardiovasculares, infecções e por suicídio (Bertagna *et al.*, 2009). Lindholm *et al.* (2000) demonstrou que existe um aumento da mortalidade na SC em relação à população em geral, sendo mais alta principalmente durante o primeiro ano após o diagnóstico da doença, e não havendo diferenças significativas em relação ao sexo.

Aquando do diagnóstico de SC, deve ser aplicada a escala clínica de avaliação da severidade da SC (“Cushing’s Syndrome Severity Index”, CSI), para se obter um conhecimento da severidade, sequência de sinais e sintomas (inclusive do humor), progressão da doença, hipótese de tratamento e impacto na qualidade de vida (Sonino *et al.*, 2000).

O prognóstico do SC não é completamente satisfatório, pois como já discutido, os défices neuropsicológicos e cognitivos da fase aguda muitas vezes permanecem, mesmo após

a remissão da SC, havendo no entanto uma tendência para uma melhoria desses ao longo do tempo (Sonino *et al.* 2009) e as recidivas são relativamente frequentes na DC.

A cirurgia transesfenoidal, sendo talvez ainda o método terapêutico mais eficaz na DC, leva a que cerca de 70% dos pacientes entrem em remissão (Pereira *et al.*, 2003. No entanto, frequentemente após a realização da cirurgia, os pacientes geralmente têm expectativas irrealistas, crendo que irão ter uma rápida melhoria, tanto dos sintomas endócrinos como dos neuropsiquiátricos, voltando rapidamente ao seu estado de saúde inicial. Desde modo, deverá ser dito aos doentes que a recuperação não é imediata e que poderá levar vários meses (Sonino *et al.*, 2009), sendo que a média para uma recuperação bastante satisfatória é de cerca de 12 meses (Gotch, 1994).

Devido às dificuldades associadas com uma remissão incompleta da SC, a abordagem do médico endocrinologista deve ser não apenas num tratamento médico, mas sim num conceito de reabilitação biopsicossocial, devendo por isso realizá-la numa equipa multi ou interdisciplinar, envolvendo fisiatras, psiquiatras, psicólogos e assistentes sociais. Esta reabilitação deve ter como objectivo a educação dos doentes (distribuir livros, panfletos e até vídeos acerca da SC), suporte em intervenções específicas (depressão, ansiedade ou dificuldades cognitivas), e ajuda do paciente e da sua família na obtenção de estratégias para lidar com as dificuldades presentes no processo de recuperação (Gotch, 1994; Sonino & Fava, 2007).

O suporte para integração social pensa-se que tem um importante papel no surgimento, na progressão e na recuperação da doença física, pois pode influenciar o comportamento, com implicações no estilo de vida e na saúde (Sonino *et al.* 2009). Noutros países já há organismos específicos criados para ajuda e suporte a estes doentes (“Pituitary Foundation” no Reino Unido e “The Cushing’s Support and Research Foundation” nos EUA) assim como para apoio e formação de clínicos (“Pituitary Network Association”) (Sonino *et al.*, 2006).

9 - Conclusões

A atrofia cerebral, e o conseqüente surgimento de défices cognitivos, são hoje aspectos facilmente observáveis e avaliados respectivamente com o recurso à TC ou RM e à aplicação de vários testes neurocognitivos. Estes aspectos estão presentes na maioria dos doentes na fase activa e permanecem durante meses ou anos após a remissão do hipercortisolismo, sendo demonstrado que existe uma recuperação pelo menos parcial de ambos ao longo do tempo. O surgimento da atrofia cerebral terá provavelmente uma etiologia multifactorial: níveis elevados de cortisol, alterações da captação de glicose a nível cerebral, alterações da neurogénese e alterações a nível dos receptores do cortisol.

A depressão é sem dúvida a patologia psiquiátrica mais comum na SC, podendo manifestar-se como atípica mas também como melancólica, tal como a depressão major e ainda, apresentar ideação suicida. Na SC existe uma prevalência elevada de depressão, mesmo após a remissão do hipercortisolismo, havendo no entanto uma tendência para a melhoria da sintomatologia depressiva ao longo do tempo. Por essa razão, tratamento médico psiquiátrico com antidepressivos simultaneamente ou uso de inibidores da síntese e produção de cortisol pode ser necessário. Também na SC a depressão deve ser pensada como uma complicação com etiologia tanto biológica como psicossocial, dado o envolvimento de várias hormonas do eixo HHA, neurotransmissores cerebrais (principalmente a serotonina) e possíveis alterações genéticas, assim como de aspectos como eventos de vida stressantes e até possivelmente da personalidade prévia dos doentes.

Outras patologias psiquiátricas, embora menos comuns, como a mania ou hipomania e psicoses, devem não ser esquecidas, dado que também podem surgir na SC, principalmente por agravamento de quadros depressivos. Distúrbios psiquiátricos minor como o aumento da ansiedade, assim como a insónia, irritabilidade e fadiga, são também sintomas muito frequentes.

É fundamental ter presente que pacientes com SC apresentam uma diminuição da sua qualidade de vida, tanto na fase activa da síndrome, assim como durante meses ou anos após a remissão da mesma.

Os clínicos devem estar alertados para uma perspectiva e abordagem psiconeuroendocrinologia da SC, entendendo que não se trata apenas de uma patologia endócrina, manifestando-se também geralmente através de sintomas neurológicos e psiquiátricos, assim como uma reabilitação biopsicossocial durante vários meses a anos.

Pelas razões acima apresentadas, doentes seguidos noutras especialidades, nomeadamente neurologia e psiquiatria, que além desses sintomas apresentam manifestações clínicas de hipercortisolismo devem ser objecto de despiste de um possível SC, em centros especialmente dedicados a esta patologia.

10 - Bibliografia

- Alves M, Neves C, Medina JL (2010) Diagnóstico laboratorial de síndrome de Cushing, *Acta Med Port.* 23(1):63-76.
- Aron D (2010) Cushing's Syndrome: Why diagnosis so difficult? *Rev Endocr Metab Disord* 11:105–116.
- Aron D, Findling J, Tyrrell (2006a) Hipotálamo e Hipófise. In: *Endocrinologia Básica e Clínica.* (Greenspan F, Gardner D, 7ed) pp89-145 Rio de Janeiro: McGraw-Hill.
- Aron D, Findling J, Tyrrell (2006b) Glicocorticóides e androgénios supra-renais. In: *Endocrinologia Básica e Clínica.* (Greenspan F, Gardner D, 7ed) pp89-145 Rio de Janeiro: McGraw-Hill.
- Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J (2009) Cushing disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23:607–623.
- Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N (2001) Cushing's syndrome. *The Lancet* 357:783-791.
- Bourdeau et al. (2002) Loss of Brain Volume in Endogenous Cushing's Syndrome and Its Reversibility after Correction of Hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 87(5):1949–1954.
- Bourdeau I, Bard C, Noël B, et al. (2005) Cognitive Function and Cerebral Assessment in Patients who Have Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 34:357-369.
- Brown ES, Varghese FP, McEwen B (2004) Association of Depression with Medical Illness: Does Cortisol Play a Role? *Biol Psychiatry* 55:1–9.
- Brunetti A, Fulham MJ, Aloj L et al. (1998) Decreased Brain Glucose Utilization in Patients with Cushing's Disease. *J Nucl Med* 39:786-790.

- Cameron O, Starkman M, Schteingart D (1995) The effect of elevated systemic cortisol levels on plasma catecholamines in Cushing's syndrome patients with and without depressed mood. *J Psychiat Res* 5:347-360
- Checkley S (1996) The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *British Medical Bulletin* 52 (No. 3):597-617.
- Cohen SI (1980) Cushing Syndrome: A Psychiatric study of 29 Patients. *Brit. J. Psych.* 136:120-124.
- Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B, *et al.* (1995) Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: atypical or melancholic features. *Clin Endocrinol.* 43:433-42.
- Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC *et al.* (1997) The Longitudinal Course of Psychopathology in Cushing's Syndrome after Correction of Hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:912-919.
- Dorn LD, Cerrone (2000) Cognitive function in patients with Cushing syndrome: a longitudinal perspective. *Clin Nurs Res* 9(4):420-440.
- Fava GA, Sonino N (2010) Psychosomatic medicine. *Int J Clin Pract* 64: 999-1001.
- Forget H, Lacroix A, Cohen H (2002) Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 27:367-383.
- Gelder M, Harrison P, Cowen P, *et al.* (2006) Shorter oxford textbook of psychiatry. 5ed Oxford – Great Britain pp203-265.
- Geraciotti TD, Loosen PT, Orth DN (1997) Low cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone concentrations in eucortisolemic depression. *Biol. Psychiatry* 42:166-174.
- Ghadirian A, Marcovitz S, Murphy B (2005) A case of seasonal bipolar disorder exacerbated by Cushing's disease. *Comprehensive Psychiatry* 46:155-158.
- Gotch (1994) Cushing syndrome from the patient perspective. *Endocrinol. Metab Clin North Am* 23:607-617.

- Harris T, Borsanyi S, Messari S *et al.* (2000) Mornig cortisol as a risk factor for subsequeunte major depressive disorder in adult women. *Brit J Psych* 177, 505-510.
- Haskett RF (1985) Diagnostic Categorization of Psychiatric Disturbance in Cushing's Syndrome. *Am J Psychiatry* 142:911-916.
- Hawn MT, Cook D, Deveney C, Sheppard BC (2002) Quality of life after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery* 132:1064-9.
- Heald HH, Ghosh S, Bray S *et al.* (2004) Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease. *Clinical Endocrinology* 61:458–464.
- Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH (2000) The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 25:1-35.
- Heisler L, Pronchuk N, Nonogaki K, *et al.* (2007) Serotonin activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via serotonin 2c receptor stimulation. *J. Neurosci* 27(26):6956-6964.
- Hook JN, Giordani B, Schteingart DE, Guire K (2007) Patterns of cognitive change over time and relationship to age following successful treatment of Cushing's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 13:21–29.
- Huang C, Lui CC, Chang WN, *et al.* (2009) Elevated basal cortisol level predicts lower hippocampal volume and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Journal of clinical Neuroscience* 16:1283-1286.
- Hudson JI, Hudson MS, Griffing GT, Melby JC, Pope HG (1987) Phenomenology and Family History of Affective Disorder in Cushing's Disease. *Am J Psychiatry* 144:951-953.

- Höschl, Hajek (2001) Hippocampal damage mediated by corticoids – a neuropsychiatric reach challenge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 251:81-88
- Invitti C, Redaelli G, Baldi G, Cavagnini F (1999) Glucocorticoid Receptors in Anorexia Nervosa and Cushing's Disease. *Biol Psychiatry* 45:1467–1471.
- Jeffcoate W, Silverstone JT, Edwards CRW, Besser GM (1979) Psychiatric Manifestations of Cushing's Syndrome: Response to Lowering of Plasma Cortisol. *Q J Med* 191:465-472.
- Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML (2003) Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary* 6:81–87.
- Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB, Charney DS (2000) Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol psychiatry* 48:778-790.
- Keller J, Flores B, Gomez RG *et al.* (2006) Cortisol Circadian Rhythm alterations in Psychotic Major Depression. *Biol Psychiatry* 60:275-281.
- Kelly WF (1996) Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *Q J Med* 89:543-551.
- Khiat A, Bard C, Lacroix A, Rousseau J, Boulanger Y (1999) Brain metabolic alterations in Cushing's syndrome as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biomed* 12:357-363.
- Kling MA, Roy A, Doran AR *et al.* (1991) Cerebrospinal fluid immunoreactive corticotrophin-releasing hormone and adrenocorticotropin secretion in Cushing's disease and major depression: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 72:260-271.
- Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M (1998) Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 19:269–301.

- León-Carrión J, Atutxa AM, Mangas MA, Soto-Moreno A (2009) A clinical profile of memory impairment in humans due to endogenous glucocorticoid excess. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70:192–200.
- Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO *et al.* (2000) Incidence and late Prognosis of Cushing's syndrome: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:117-123.
- Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK (2005) Long-Term Impaired Quality of Life in Cushing's Syndrome despite Initial Improvement after Surgical Remission. *J Clin Endocrinol Metab* 91:447–453.
- Loosen PT, Chambliss B, de Bold CR, *et al.* (1992) Psychiatric phenomenology in Cushing's disease. *Pharmacopsychiatry* 25: 192-8.
- Lupien SJ, Leon M, Santi S *et al.*, (1998) Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience* 1:69-73.
- MacLulich A, Deary IJ, Starr JM *et al.*, (2005) Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinology* 30:505-515.
- Maheu F *et al.*, (2008) Altered amygdala and hippocampus function in adolescents with hypercortisolemia: A functional magnetic resonance imaging study of Cushing syndrome. *Development and Psychopathology* 20:1177-1189.
- Mattoo SK, Bhansali AK, Gupta N, Grover S, Malhotra R (2009) Psychosocial morbidity in Cushing disease: a study from India. *Endocr* 35:306-311.
- Mauri M, Sinforiani E, Bono G, Vignati F, Berselli ME, Attanasio R, Nappi G (1993) Memory impairment in Cushing's disease. *Acta Neurol Scand* 87:52–55.
- Mazet, Simon D, Luton JP, Bricaire H (1981) Psychic symptoms and personality of 50 patients with Cushing's syndrome. *Nouv. Presse Med.* 31:2565-2570.
- McEwen BS (2005) Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism Clinical and Experimental* 54:20-23.

- McEwen BS, Sapolsky RM (1995) Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 5:205–216.
- Merke DP, Giedd JN, Keil MF *et al.* (2005) Children Experience Cognitive Decline Despite Reversal of Brain Atrophy One Year After Resolution of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90(5):2531–2536.
- Michaud K, Forget H, Cohen H (2009) Chronic glucocorticoid hypersecretion in Cushing's syndrome exacerbates cognitive aging. *Brain and Cognition* 71:1–8.
- Newell-Price J, Xavier Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK (2006) Cushing's syndrome. *The Lancet* 367:1605-1617.
- Nordahl H, Stiles T, (2007) Personality styles in patients with fibromyalgia, major depression and healthy controls. *Annals of General Psychiatry* 6:9.
- Page RC, Hammersley MS, Burke CW, Wass JA (1997) An account of the quality of life of patients after treatment for non-functioning pituitary tumours. *Clinical Endocrinology*, 46, 401–406.
- Paiva I, Ribeiro C, Gomes L, *et al.* (2004) Síndrome de Cushing ACTH-Dependente estudo retrospectivo de 43 casos. *Acta Med Port* 17:367-374.
- Patkar AA, Mago R, e Masand PS (2004) Psychotic Symptoms in Patients with Medical Disorders. *Current Psychiatry Reports* 6:216-224.
- Pereira A, Tiemensma, Romijn J (2010) Neuropsychiatric Disorders in Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology* 92:65-70.
- Pereira A, van Aken M, Dulken H, *et al.* (2003) Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 88(12):5858-5864.

- Pruessner M, Hellhammer DH, Pruessner JC, Lupien SJ (2003) Self-Reported Depressive Symptoms and Stress Levels in Healthy Young Men: Associations With the Cortisol Response to Awakening. *Psychosomatic Medicine* 65:92-99.
- Santos A, Resmini E, Martínez MA *et al.*, (2009) Quality of life in patients with pituitary tumors. *Current opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 26:299-303.
- Simmons NE, Do HM, Lipper MH, Laws ER (2000) Cerebral Atrophy in Cushing's Disease. *Surg Neurol* 53:72-76.
- Sobrinho L, (2004) Psychopathology in Endocrine disorders: Why so persistent after the cure? *Psychother Psychosom* 73:65-67.
- Sonino N, Bonnini S, Fallo F, Boscaro M, Fava GA (2006) Personality characteristics and quality of life in patients treated for Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology* 64:314-318.
- Sonino N, Boscaro M, Fallo F, Fava GA (2000) A Clinical Index for Rating Severity in Cushing's Syndrome. *Psychother Psychosom* 69:216-220.
- Sonino N, Fallo F, Fava GA (2009) Psychosomatic aspects of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2:95-104.
- Sonino N, Fava GA (1998) Psychological aspects of endocrine disease. *Clinical Endocrinology* 49:1-7.
- Sonino N, Fava GA (2001) Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *CNS Drugs* 15(5):361-273.
- Sonino N, Fava GA (2002) Erratum to "CNS drugs in Cushing's disease: Pathophysiological and therapeutic implications for mood disorders". *Prog. Neuro-Psychol. Biol. Psychiatry* 26:1011-1018.
- Sonino N, Fava GA (2007) Rehabilitation in Endocrine Patients: A Novel Psychosomatic Approach. *Psychother Psychosom* 76:319-324.

- Sonino N, Fava GA, Belluardo P, Girelli ME, Boscaro M. (1993b) Course of depression in Cushing's syndrome: response to treatment and comparison with Graves' disease. *Horm Res.* 39(5-6):202-6.
- Sonino N, Fava GA, Boscaro M (1993a) A role for life events in the pathogenesis of Cushing's disease. *Clinical endocrinology* 38:261-264.
- Sonino N, Fava GA, Grandi S, Boscaro M (1988) Stressful life events in the pathogenesis of Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology* 29:617-623.
- Sonino N, Fava GA, Raffi AR, Boscaro M (1998) Clinical correlates of major depression in Cushing disease. *Psychopathology* 31:302-306.
- Sonino N, Navarrini C, Ruini C, *et al.* (2004) Persistent Psychological distress in Patients Treated for Endocrine Disease. *Psychother Psychosom* 73:78-83.
- Sonino N, Peruzzi P (2009) A Psychoneuroendocrinology Service. *Psychother Psychosom* 78:346-351.
- Sonino N, Ruini C, Navarrini C, *et al.* (2007) Psychosocial impairment in patients treated for pituitary disease: a controlled study. *Clinical Endocrinology* 67:719-726.
- Starkman M, Giordani B, Berent S, Schork M, Scheingart D (2001) Elevated Cortisol Levels in Cushing's Disease Are Associated With Cognitive Decrements. *Psychosomatic Medicine* 63:985-999.
- Starkman M, Gebarski S, Berent S, Scheingart D (1992) Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry* 32:756-765.
- Starkman M, Giordani B, Gebarski S, *et al.* (1999) Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biol psychiatry* 46:1595-1602.

- Starkman M, Schteingart D, Schork M (1981) Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome relationship to hormone levels. *Psychosomatic Medicine* 43:3-18.
- Starr A (1951) Personality changes in Cushing's syndrome. *Starr* 12(5):502-505.
- Tiemensma J, Kokshoorn NE, Biermasz RN *et al.* (2010) Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2699-2714.
- Tooze A, Gittoes N, Jones C, Toogood A (2009) Neurocognitive consequences of surgery and radiotherapy for tumours of the pituitary. *Clinical Endocrinology* 70:503-511.
- Tran M, Elias A (2002) Severe myopathy and psychosis in patient with Cushing's disease macroadenoma. *Clinical neurology and neurosurgery* 106:1-4.
- van Aken M, Pereira A, Biermasz N *et al.* (2005) Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3279-3286.
- Varghese F, Brown E (2001) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depressive disorder: a brief primer for primary care physicians. *J Clin Psychiatry* 3(4):151-155.
- Vgontzas A, Bixler E, Lin H, *et al.* (2001) Chronic Insomnia Is Associated with Nyctohemeral Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Clinical Implications. *J Clin Endocrinol Metab* 86(8):3787-3794.
- Webb S, Badia X, Barahona M, *et al.* (2008) Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *European Journal of Endocrinology* 158:623-630.
- Wetterberg L (1983) The relationship between the pineal Gland and the pituitary - adrenal axis in health, endocrine and psychiatric conditions. *Psychoneuroendocrinology* 8:75-80.

- Whitlock, F.A., 1982. Symptomatic affective disorders: a study of depression and mania associated with physical disease and medication. Sydney (Australia): Academic Press; 1982.
- Wolkowitz O, Reus V (1999) Treatment of Depression with antiglucocorticoid drugs. *Psychosomatic Medicine* 61:698-711.
- Wong M, Kling M, Munson P, et al. (2000) Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotrophin-releasing hormone. *PNAS* 97:325-330.
- Yaneva M, Vandeva S, Zacharieva S, Daly A, Beckers A (2010) Genetics of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 92:6-10.
- Yusim A, Ajilore O, Bliss T, Sapolsky R (2000) Glucocorticoids exacerbate insult-induced declines in metabolism in selectively vulnerable hippocampal cell fields. *Brain research* 870:109-117.