

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Vanessa Kerbes Yépez

Avaliação dos Efeitos da Radioterapia Hipofisária  
em Pacientes com Doença de Cushing

Porto Alegre

2016



Vanessa Kerbes Yépez

Avaliação dos Efeitos da Radioterapia Hipofisária  
em Pacientes com Doença de Cushing

Dissertação apresentada como  
requisito parcial para a obtenção do título de  
Mestre em Endocrinologia à Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Médicas:  
Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Mauro Antônio Czepielewski

Porto Alegre

2016

## CIP - Catalogação na Publicação

Yépez, Vanessa Kerbes

Avaliação dos Efeitos da Radioterapia Hipofisária em Pacientes com Doença de Cushing / Vanessa Kerbes Yépez. -- 2016.

75 f.

Orientador: Mauro Antonio Czepielewski.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Hipersecreção Hipofisária de ACTH . 2. Radioterapia. 3. Radiocirurgia. 4. Hipopituitarismo. I. Czepielewski, Mauro Antonio, orient. II. Título.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Avaliação dos Efeitos da Radioterapia Hipofisária em Pacientes com Doença de Cushing

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Endocrinologia à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Porto Alegre, 09 de novembro de 2016.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado, elaborada por Vanessa Kerbes Yépez, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Endocrinologia.

Comissão Examinadora:

---

---

---

---

Prof. Dr. Mauro Antonio Czepielewski - Orientador



## **FORMATO DA DISSERTAÇÃO**

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, da Faculdade de Medicina da UFRGS, sendo apresentada na forma de dois manuscritos sobre o tema da Dissertação:

1. Artigo de revisão geral do tema, que deverá ser submetido para publicação em periódico científico nacional;
2. Artigo original referente ao trabalho de pesquisa propriamente dito, que deverá ser submetido para publicação em periódico científico de circulação internacional.

O presente trabalho foi realizado com o apoio das seguintes instituições:

1. FIPE-HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre) – através da alocação de recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto de pesquisa.



## **DEDICATÓRIA**

Ao Prof. Dr. Mauro Antônio Czepielewski médico humano, exemplo a ser seguido, grande incentivador desse trabalho.

Aos meus pais, Gonzalo e Serenita, exemplos de força e caráter, que sempre me orientaram e mostraram a importância de lutar e nunca desistir. Com vocês, que muitas vezes abriram mão dos seus sonhos para permitir a realização dos meus, gostaria também de partilhar a alegria desse momento.

Ao meu amor Pablo, companheiro de vida, que de forma especial e carinhosa me deu força para seguir nessa caminhada. Obrigada pelo amor e pela capacidade de me trazer paz em meio à correria do dia-a-dia.

Ao Bruno, meu filho querido, razão da minha busca incessante pelo crescimento pessoal e profissional.



## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus amigos queridos pelo apoio incondicional, fonte de força para seguir em frente.

Aos Residentes da Endocrinologia pelo acolhimento e disponibilidade.

Aos colegas de mestrado pelo companheirismo nessa longa caminhada.

À Vânia Hirakata pela disponibilidade em auxiliar e aprender sempre.

À Dra. Fabíola Costenaro pela paciência e solicitude diante das minhas angústias e dificuldades.

Ao Dr. Rafael Barberena Moraes pela confiança e incentivo em todos os momentos, pelos conselhos, por ler e corrigir meus textos desde o início dessa jornada.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACTH: hormônio adrenocorticotrófico
- AP: anatomopatológico
- BDI-II: *Beck Depression Inventory-II*
- CLU: cortisol livre urinário de 24 horas
- CRH: hormônio liberador de corticotrofina
- CTE: cirurgia transesfenoidal
- CVa: coeficiente de variação intraensaio
- CVe: coeficiente de variação interensaio
- DC: doença de Cushing
- DCV: de doença cerebrovascular
- DDAVP: desmopressina ou 1-desamino-8-D-arginina vasopressina
- DI: *Diabetes Insipidus*
- DM: *Diabetes Mellitus*
- DP: desvio padrão
- ECLIA: imunoensaio de eletroquimioluminescência
- GH: hormônio do crescimento
- Gy: Gray
- HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica
- HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- IC: Intervalo de Confiança
- LINAC: acelerador linear
- LSN : limite superior da normalidade
- RIA: radioimunoensaio
- RM: ressonância magnética
- RT: radioterapia
- SC: síndrome de Cushing
- SDHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona
- SHR: *subhazard ratio*
- TC: tomografia computadorizada
- VR: valor de referência
- 17-KGS: *17-ketogenic steroids*
- 17-OHCS: *17-hydroxycorticoid*



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 ARTIGO DE REVISÃO</b> .....	19
<b>3 ARTIGO ORIGINAL</b> .....	43
<b>APÊNDICE A</b> .....	63
<b>ANEXO I</b> .....	65
<b>ANEXO II</b> .....	67
<b>ANEXO III</b> .....	69
<b>ANEXO IV</b> .....	71
<b>ANEXO V</b> .....	73
<b>ANEXO VI</b> .....	75



## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Cushing (DC) é uma doença rara, com uma incidência de 0,7 a 2,4 casos por milhão/ano<sup>1,2</sup>. Ela resulta em elevada morbidade e mortalidade para os pacientes acometidos<sup>2,3</sup>. O controle do hipercortisolismo melhora esse cenário e reduz a morbimortalidade associada<sup>4</sup>. Por isso, torna-se fundamental buscar a remissão da hipersecreção hormonal.

A cirurgia hipofisária transesfenoidal (CTE) é o tratamento de escolha para a DC, com taxa de remissão variando de 53 a 96%<sup>5</sup>. Entretanto, o risco de recidiva é alto, de 15 a 66% em 5 a 10 anos<sup>6</sup>.

A radioterapia (RT) hipofisária é uma alternativa para os pacientes que não atingem remissão após essa primeira abordagem ou naqueles que apresentam recidiva<sup>7-9</sup>. A RT pode ser realizada de forma convencional fracionada, em que ela é administrada ao longo de 4 a 5 semanas, ou com RT estereotáxica, em que a radiação é emitida com maior precisão no alvo, podendo ser administrada em dose única, caracterizando a radiocirurgia, ou em doses fracionadas<sup>8,9</sup>.

Independente da técnica utilizada, os efeitos no controle da secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) tumoral e conseqüentemente nos níveis de cortisol sérico são lentos e graduais. A taxa de remissão obtida com RT é bastante variável na literatura, oscilando de 27% a 92%, em 7 a 42 meses, dependendo da série analisada e dos critérios de remissão adotados<sup>3,9</sup>.

Apesar de diversos estudos na literatura sobre os efeitos da RT na DC, não há na literatura estudos de populações brasileiras acerca do tema. Em razão dessa diversidade de resultados na literatura internacional e da falta de dados em amostras de pacientes em nosso país, buscamos estabelecer os resultados em um centro terciário brasileiro.

Um dos objetivos desse trabalho foi revisar a literatura médica sobre o tema, descrevendo as taxas de remissão, de recidiva, de recorrência e de efeitos adversos em pacientes com DC submetidos a RT.

Outro objetivo foi avaliar a resposta à RT na DC em pacientes em acompanhamento no ambulatório de neuroendocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Em uma coorte histórica avaliamos a taxa de remissão e o tempo médio para atingi-la. Observamos a prevalência de realização de tratamentos complementares para controle da doença, que incluem terapia anti-esteroidogênica

e/ou adrenalectomia bilateral, além do surgimento de novas disfunções hipofisárias. A qualidade de vida e o estado de humor dos pacientes submetidos a RT foram comparados aos daqueles que realizaram apenas a CTE e se encontravam em remissão do hipercortisolismo.

A RT hipofisária é alternativa para pacientes com DC portadores de tumores refratários. O surgimento de novo comprometimento hipofisário é o principal limitante ao emprego rotineiro dessa técnica, devendo, portanto, ser individualizado.

## **Referências**

1. Lindholm, J. *et al.* Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* OU *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 86, n.1, p. 117–123, jan. 2001.
2. Wilson, P. J. *et al.* Cushing's disease: A single centre's experience using the linear accelerator (LINAC) for stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy. *Journal of Clinical Neuroscience* OU *J. Clin. Neurosci.*, v. 21, n. 1, p. 100-106, jan. 2014.
3. Starke, R. M. *et al.* Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* OU *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, v. 17, n. 4, p. 356–364, ago. 2010.
4. Swearingen, B. *et al.* Long-Term Mortality after Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease. *Annals of Internal Medicine* OU *Ann. Intern. Med.*, v. 130, n. 10, p. 821-824, mai. 1999.
5. Costenaro, F. *et al.* Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clinical Endocrinology*, v. 80, n. 3, p. 411–418, mar. 2014.
6. Nieman, L. K. *et al.* Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* OU *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 100, n. 8, p. 2807–2831, ago. 2015.
7. Biller, B. M. K. *et al.* Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* OU *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 93, n. 7, p. 2454–2462, jul. 2008.
8. Vance, M. L. Cushing's disease: radiation therapy. *Pituitary*, v. 12, n. 1, p. 11-14, abr. 2009.
9. Minniti, G. *et al.* Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *Journal of Neuro-oncology* OU *J. Neurooncol.*, v. 84, n. 1, p. 79-84, ago. 2007.