

Tipo de artigo: Artigo Original

Joana Isabel Moreira PONTES*

*Aluna do 6º ano do mestrado integrado de Medicina da Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto

Número de palavras do artigo: 2919 carateres

Número de palavras do resumo: 150 carateres

Número de referências: 22 referências

Número de tabelas: 2 tabelas

Agradecimentos: Ao Professor Doutor Davide Carvalho pela orientação e dedicação, ao
Professor Doutor Fernando Araújo, à Doutora Manuela Carvalho, ao Serviço de
Endocrinologia e Imuno-Hemoterapia do Centro Hospitalar de São João

A autora declara a inexistência de conflitos de interesse.

Título: Fatores de Risco Cardiovascular em doentes com Doença de Cushing

Title: Cardiovascular risk factors in patients with Cushing Disease

Resumo

Doentes com Doença de Cushing têm aumento do risco cardiovascular devido à doença e após a remissão da mesma. Doentes com hipercortisolismo revelam um conjunto de manifestações sistêmicas incluindo obesidade abdominal, hipertensão arterial, diabetes, aumento da resistência à insulina, dislipidemia e hipercoagulabilidade.

Este estudo transversal teve como objetivo a caracterização do perfil cardiovascular e metabólico dos doentes em fase ativa e controlada em comparação com uma população controlo.

Treze doentes com Doença de Cushing, 6 com doença ativa e 7 controlados, e 10 doentes diagnosticados com adenoma não funcionante considerados como controlos foram submetidos a uma avaliação clínica e analítica. Avaliámos o peso, a pressão arterial, os lípidos, a glicemia e estado de coagulação. Os resultados foram tratados estatisticamente e comparados os três grupos.

Os resultados revelaram um perfil de risco dos doentes com doença ativa e os doentes controlados não estatisticamente significativo entre si e face ao grupo controlo

Abstract

Patients with Cushing's disease have an increased of cardiovascular risk during active disease and after remission. Patients with hypercortisolism manifest a group of systemic manifestations including abdominal obesity, hypertension, diabetes, increased insulin resistance, dyslipidemia, and hypercoagulability.

The aim of this cross-sectional study is to characterize the cardiovascular and metabolic profile of patients in active phase and controlled compared to a control population.

Thirteen patients with Cushing's disease, 6 with active disease and 7 controlled disease, and 10 patients diagnosed with nonfunctioning adenoma considered as control group were submitted to a clinical and analytical evaluation. Hypertension, dyslipidemia, obesity, diabetes, and coagulation status were evaluated. The results were statistically analyzed and compared the three groups.

The results revealed a profile of cardiovascular risk of patients with active and controlled disease, not statistically different compared to the control group.

Introdução

A Doença de Cushing é uma doença pouco comum com uma prevalência de 39,1 casos por milhão de habitantes e uma incidência estimada de 2,4 novos casos por milhão de habitantes por ano.(1)É a causa mais frequente de hipercortisolismo endógeno nos humanos, correspondendo a cerca de 70% dos casos.(2) Resulta da hipersecreção de ACTH por um adenoma ou por hiperplasia das células corticotróficas da hipófise.(3, 4)

Doentes com hipercortisolismo revelam um conjunto de manifestações sistêmicas incluindo obesidade abdominal, hipertensão arterial, diabetes, aumento da resistência à insulina, dislipidemia e hipercoaguabilidade.(5) Estas anomalias aumentam o risco cardiovascular (6) (inserir figura nº1) (7) As complicações cardiovasculares incluem doença coronária, insuficiência cardíaca e enfarte agudo do miocárdio. Estas complicações aumentam significativamente a taxa de mortalidade dos doentes com Doença de Cushing. Estudos epidemiológicos mostraram que a taxa de mortalidade é quatro vezes superior comparativamente com a população geral para pessoas do mesmo género e idade. Estes mesmos estudos mostraram que o aumento do risco cardiovascular não está aumentado apenas na fase ativa da doença mas também após o tratamento e após a normalização dos níveis do cortisol.(8) Uma revisão mais recente mostrou que a mortalidade da Doença de Cushing é cerca do dobro da população em geral. (9)

A recuperação dos níveis de cortisol é acompanhada de uma melhoria clínica do doente. No entanto, surgem complicações que não se desenvolveram durante o período de doença. (10)

Hipertensão arterial está presente em 70-85% dos doentes adultos e mais de metade das crianças e adolescentes com Doença de Cushing (7) Hipertensão arterial representa um importante fator de desenvolvimento de alterações cardíacas e vasculares em doentes com Doença de Cushing. A prevalência da hipertensão não está relacionada com a duração da doença nem com o género, mas está relacionada com o aumento da sua prevalência com o aumento da idade e, por isso, os doentes hipertensos são significativamente mais velhos que os normotensos. A hipertensão dependente dos glicocorticoides apresenta uma patogénese multifatorial. A hipertensão arterial responde à terapêutica anti-hipertensiva, mas não de forma satisfatória até à normalização dos níveis de cortisol.(11, 12)

A síndrome metabólica surge de forma grave nestes doentes com aumento da obesidade visceral, aumento da pressão arterial e do Índice de Massa Corporal (IMC), associada

ainda a um aumento da intolerância à glicose e dislipidemia. Intolerância à Glicose e diabetes afetam 20 – 60 % dos doentes com Doença de Cushing.(7) O hipercortisolismo conduz ao aparecimento de dislipidemia por aumento dos níveis de ácidos gordos livres, colesterol VLDL e LDL sem afetar frequentemente as HDL.(13)

O estado de hipercoaguabilidade é considerado um fator de predisposição a eventos tromboembólicos. Cerca de 10% dos doentes apresentam complicações tromboembólicas graves sobretudo após cirurgia ou após cateterização dos seios petrosos inferiores para o diagnóstico. (6) O aumento do cortisol associa-se a um aumento do fator VIII e do fator II e mostrou diminuir a capacidade fibrinolítica e aumentar o inibidor do plasminogénio ativado tipo 1. (5)

Este estudo transversal tem como principais objetivos o estudo do risco cardiovascular dos doentes com Doença de Cushing ativa e em remissão, avaliação do seu perfil metabólico e cardiovascular em comparação com uma população controlo.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética do Centro Hospitalar S. João.

Material e métodos

Treze doentes com Doença de Cushing seguidos no serviço de Endocrinologia foram avaliados. Todos os doentes são do sexo feminino. (inserir aqui tabela nº 1)

O diagnóstico de Doença de Cushing foi realizado segundo os critérios internacionais(14) e baseado no aumento da excreção de cortisol livre urinário e com concentrações inapropriadas de ACTH plasmática. Numa primeira fase foi rastreado o hipercortisolismo pelo teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona e pelo doseamento do cortisol livre urinário. O diagnóstico foi confirmado pela prova de frenação com baixa dose de dexametasona. O diagnóstico etiológico de doença de Cushing foi realizado na presença de níveis de ACTH normais ou aumentados e pela frenação na prova com alta dose de dexametasona. A localização do adenoma hipofisário foi feita através da realização de uma Ressonância Magnética, e quando esta era negativa ou duvidosa pela cateterização bilateral dos seios petrosos inferiores. O tempo da doença foi definido como o intervalo entre a data do diagnóstico e a data do tratamento. O tempo médio de doença foi de $0,5 \pm 0,2$ anos. (inserir tabela número 1)

Foram definidos dois grupos de doentes pela informação retirada dos processos clínicos. Um grupo constituído por sete doentes apresentavam critérios clínicos e analíticos de

doença controlada enquanto seis apresentavam critérios de doença ativa. Os critérios de cura foram definidos como diminuição dos níveis de cortisol livre urinário e de ACTH para níveis dentro dos intervalos da normalidade, diminuição do cortisol sérico para concentrações dentro dos intervalos da normalidade com restauo do ritmo circadiano fisiológico e supressão do cortisol urinário e sérico após baixa dose de dexametasona.

Os doentes do grupo com doença ativa tinham uma média de idade de $44,1 \pm 8,7$. Cinco doentes foram submetidos a cirurgia. Os resultados de imuno-histoquímica da peça cirúrgica confirmaram o diagnóstico. Todos foram sujeitos a tratamento farmacológico e um doente a radioterapia. Deste grupo, um doente é diabético e está medicado com antidiabéticos, dois doentes são hipertensos e estão medicados com anti hipertensores. Apenas uma doente teve uma complicação cardiovascular.

Os doentes com doença controlada tinham uma média de idade de $38,3 \pm 4,1$. Todos foram sujeitos a tratamento cirúrgico, três a tratamento farmacológico e um a radioterapia. Três doentes são hipertensos e estão medicados com anti hipertensores, nenhum é diabético e nenhum apresentou complicação cardiovascular.

Controlos

Os controlos definem-se por doentes diagnosticados com adenoma não funcionante, isto é sem hipersecreção tumoral. Adenomas não funcionantes foram considerados como os doentes portadores de adenoma da hipófise, sem características clínicas de hipersecreção hormonal, nos quais não se comprovou nomeadamente cortisol livre urinário elevado ou cortisol elevado após prova de frenação com dexametasona, hiperprolactinemia, T4 livre com TSH elevada, ou hipersecreção de somatotrofina. O diagnóstico foi comprovado por análise histológica após exérese cirúrgica.

Foram selecionados 10 doentes (6 do sexo feminino e 4 do sexo masculino) seguidos no serviço de Endocrinologia. São não fumadores. Dois doentes são hipertensos e estão a receber tratamento anti hipertensor. Nenhum é diabético e nenhum teve evento cardiovascular prévio.

Métodos

Os participantes no estudo são seguidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital com diagnóstico e tratamento realizado nos últimos 10 anos (janeiro 2002 – janeiro 2012),

com estudo analítico realizado nos últimos 6 meses do ano de 2011 e com deslocação recente ao Hospital. Foram obtidos os consentimentos informados.

Avaliação geral: Foi colhida informação geral dos doentes com recurso a processos clínicos: idade, género, doenças associadas como diabetes e hipertensão, assim como a presença de hábitos tabágicos. Foram colhidos dados gerais sobre a doença como o tipo de tumor: microadenoma ou macroadenoma, tipo de tratamento: cirurgia, terapêutica farmacológica e radioterapia. Foram avaliados os níveis de cortisol plasmático ($\mu\text{g/L}$), ACTH plasmática (ng/L), Cortisol Livre Urinário ($\mu\text{g}/24\text{h}$), dados obtidos dos processos clínicos e foram definidos os grupos de doença ativa e doença controlada. Este estudo analítico foi realizado recorrendo a radio-imuno-assay por Kits comerciais padronizados pelo laboratório patologia clínica do Hospital.

Avaliação Clínica: Foi recolhida informação de medições antropométricas – peso (Kg), estatura (m), Índice de massa corporal (IMC). O IMC (kg/m^2) foi calculado através da fórmula $[\text{peso}/(\text{altura})^2]$ e os doentes classificados: $<18,5$ – inferior ao peso normal, $[18,5 - 24,9]$ – peso normal, $[25 - 29,9]$ – excesso de peso, >30 - obesidade

A pressão arterial foi avaliada segundo critérios internacionais. Foi avaliada no braço direito com o doente em repouso. Foi diagnosticada hipertensão quando a pressão arterial sistólica (PAS) / pressão arterial diastólica (PAD) $> 140/90\text{mmHg}$ e quando o doente apresenta um diagnóstico prévio de hipertensão. (15)

Avaliação bioquímica: O estudo analítico de rotina foi elaborado por métodos padrão do laboratório de patologia clínica. Foram determinadas diferentes entidades analíticas, tais como: colesterol total (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL) e triglicérides (mg/dL) (Olympus AU5400®). O colesterol LDL foi determinado pela fórmula $[\text{colesterol total} - (\text{HDL} + (\text{triglicérides}/5))]$. Dislipidemia foi definida quando pelo menos 1 dos seguintes parâmetros se encontrava elevado: Colesterol total elevado quando >200 mg/dL , e normal <200 mg/dL ; Triglicérides com nível elevado >150 mg/dL e normal quando <150 mg/dL , respetivamente; O colesterol LDL calculado foi considerado elevado quando $>130\text{mg}/\text{dL}$. Foi igualmente considerada dislipidemia quando os seguintes níveis se encontravam diminuídos: colesterol-HDL, < 40 mg/dL nos homens e < 50 mg/dL nas mulheres e quando os doentes tinham diagnóstico prévio de dislipidemia. (16)

A glicemia (mg/dL) (Olympus AU5400®) foi avaliada e o diagnóstico de diabetes foi atribuído pela história prévia da doença.

Avaliação da coagulação: Variáveis hemostáticas foram avaliadas por métodos comerciais segundo os padrões do serviço de Imuno-hemoterapia do hospital. A antitrombina III funcional (método cromogénico), fibrinogénio (método de Clauss), proteína C funcional e proteína S funcional foram avaliados com reagentes obtidos através da Diagnostica Stago®. (Asnieres-sur-Scine, France). Valores de referência foram estabelecidos antitrombina III funcional [0,70-1,35 U/ml], fibrinogénio [190-400mg/dl], proteína C funcional [0,75-1,25 U/ml] e proteína S funcional [0,50-1,40 U/ml].

Estudo estatístico

Foi construída uma base de dados no SPSS®. Os dados foram avaliados para distribuição normal. Foram realizados estudos de prevalência. Comparação entre os grupos foi elaborada através do teste *t* de Student. Níveis de significância estatística foram estabelecidos como <0,05. Os resultados estão expressos médio ± desvio padrão.

Resultados

(inserir aqui tabela nº 2)

Avaliação clínica: A média do índice de massa corporal no grupo dos doentes com doença ativa foi de $27,0 \pm 1,1$ kg/m², comparativamente $30,0 \pm 2,0$ kg/m² no grupo de doentes com doença controlada e $28,4 \pm 1,5$ kg/m² no grupo controlo. Nenhum dos participantes apresentava um índice de massa corporal inferior ao normal. Excesso de peso estava presente em 67% dos doentes com doença ativa, em 43% dos doentes controlados e 40% dos controlos. Obesidade em 16% dos doentes ativos e 29% dos doentes controlados face a 50 % dos controlos. Os restantes apresentavam peso normal. A média da pressão arterial sistólica nos doentes com doença ativa foi de $111 \pm 8,3$ mm Hg e nos doentes com doença controlada de $123 \pm 3,9$ mmHg. Nos controlos foi de $123 \pm 3,7$ mmHg. A média da pressão arterial diastólica foi de $73,8 \pm 2,1$ mmHg nos doentes ativos e $79,3 \pm 3,1$ mmHg nos doentes controlados face a $74,60 \pm 5,1$ mmHg dos

controles. A hipertensão arterial foi encontrada em cerca de 33% doentes com doença ativa, 14% no grupo dos doentes com doença controlada e 10% da população controlo. A média de frequência cardíaca foi de $78,9 \pm 4,7$ p/mn no grupo de doentes com doença ativa, $76,5 \pm 1,6$ p/mn no grupo de doentes controlados e $77,20 \pm 4,3$ p/mn no grupo controlo.

Avaliação bioquímica: A média do colesterol total foi de $232,83 \pm 30,0$ mg/dL nos doentes ativos, $206,3 \pm 23,0$ mg/dL nos doentes controlados e $191,2 \pm 14,5$ mg/dL nos controles. O colesterol total encontra-se elevado em 67% dos doentes ativos, 43 % dos controlados e 40% dos controles. A média dos níveis de triglicéridos foi de $221,5 \pm 11,1$ mg/dL nos doentes ativos, $126,6 \pm 24,0$ mg/dL nos doentes com doença controlada e $136,3 \pm 16,0$ mg/dL nos controles. Os níveis de triglicéridos estavam aumentados em cerca de 33% dos doentes ativos, 29% nos doentes controlados e 40% dos controles. A média do colesterol LDL foi de $150,1 \pm 24,2$ mg/dL nos doentes ativos, $133,6 \pm 19,0$ mg/dl nos doentes com doença controlada face a $113,90 \pm 11,7$ mg/dL nos controles. O colesterol LDL estava aumentado em 67 % dos doentes ativos, 57% dos doentes controlados e 70% dos controles. O colesterol HDL encontrava-se baixo em 50% dos doentes ativos, 57% dos controlados e cerca de 10% dos controles.

Diabetes está presente em 17% dos doentes ativos e 43% do grupo de doentes controlados. Nenhum controlo apresentava a doença.

Avaliação da coagulação: A média do fibrinogénio e da antitrombina III determinados foi de $352,5 \pm 64,5$ mg/dl e $1,16 \pm 0,45$ U/ml nos doentes com doença ativa, $399,3 \pm 25,0$ mg/dl e $1,08 \pm 0,01$ U/dl nos doentes controlados e $361,0 \pm 28,1$ mg/dl e $0,96 \pm 0,05$ U/ml no grupo controlo, respetivamente. A média da proteína S e C foram de $1,1 \pm 0,9$ U/ml e $1,15 \pm 0,05$ U/ml nos doentes com doença ativa, $1,26 \pm 0,89$ U/ml e $1,17 \pm 0,08$ U/ml nos doentes com doença controlada e $0,97 \pm 0,062$ U/ml e $1,13 \pm 0,06$ U/ml no grupo controlo, respetivamente. A antitrombina III, a proteína S e proteína C funcional encontram-se dentro dos valores normais nos participantes deste estudo. No que diz respeito ao fibrinogénio encontra-se aumentado em cerca de 17% dos doentes com doença ativa, 14% dos doentes controlados e 30% dos controles.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos.

Discussão

Hipercortisolismo endógeno e exógeno é conhecido por estar associado a um aumento da mortalidade por eventos cardiovasculares, provavelmente devido a obesidade, hipertensão, diabetes, dislipidemia e hipercoaguabilidade que caracterizam esta condição clínica. (1, 10, 17)

A influência da resolução do hipercortisolismo nas complicações cardiovasculares e metabólicas não está ainda bem esclarecida. Apesar de diversos autores defenderem uma diminuição no peso após o tratamento (18), outros componentes como intolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão têm sido encontrados de forma mais prevalente em doentes com prévio hipercortisolismo do que em doentes com adenomas não funcionantes.(19)

No que diz respeito à avaliação clínica do índice de massa corporal não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, excetuando o excesso de peso que mostrou ser quase estatisticamente superior no grupo de doentes com doença ativa face à população controla, vindo de acordo com o estabelecido na evidência científica. (7)

A prevalência da hipertensão arterial foi de 33% nos doentes ativos e 14% dos doentes controlados. Embora a média da pressão arterial sistólica e diastólica seja superior no grupo controlado, esta não é estatisticamente significativa e também não assume valores tensionais considerados de maior risco cardiovascular. Estudos têm mostrado prevalências de hipertensão superiores mas igualmente variáveis. (7)

Embora não existam dados muito concordantes no que diz respeito à prevalência de dislipidemia nos doentes com Doença de Cushing. No grupo de doentes com doença ativa cerca de 67% apresentavam colesterol elevado, 33% triglicérides aumentados, 67% colesterol LDL aumentado e cerca de 50% tinham o colesterol HDL com valores baixos considerados de alto risco. Nos doentes controlados verifica-se uma menor prevalência de colesterol total, triglicérides e colesterol LDL com valores elevados, no entanto não se verifica no caso do colesterol HDL que se encontra de uma forma geral diminuído no grupo de doentes, tanto no grupo ativo como controlado. Embora esta diferença não seja significativa. A diabetes está presente em cerca de 31% dos doentes. Tal como exposto anteriormente, esta prevalência pode atingir valores mais elevados, mas quando se inclui doentes com alterações do metabolismo da glicose.

No que concerne ao estudo da coagulação alguns trabalhos tem mostrado aumento dos fatores de coagulação e alterações na fibrinólise com conseqüente aumento da prevalência de eventos cardiovasculares.(20) A antitrombina III inibe o fator VIII, IX, X e XII da coagulação desempenhando um papel importante no controle da coagulação e a sua deficiência pode estar associada a trombose. Outros estudos têm mostrado resultados contraditórios.(21) Nesta avaliação não houve diferenças significativas nos níveis de ATIII. O fibrinogénio é um componente importante na cascata da coagulação assim como um determinante importante da viscosidade e do fluxo sanguíneo. Evidência de estudos epidemiológicos sugere que um aumento plasmático dos níveis de fibrinogénio se associa a um aumento de eventos cardiovasculares. (22) Não observamos diferenças estatisticamente significativas nos valores de fibrinogénio nem na prevalência de valores aumentados entre os grupos. Não existem estudos que demonstrem alterações nas proteínas C e S, anticoagulantes, nos doentes com hipercortisolismo e a esta avaliação não revelou alterações.

Esta avaliação do risco cardiovascular mostrou haver um perfil de risco. Apesar de não haver diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos. Esta ausência de significado estatístico deve-se sobretudo à existência de um risco cardiovascular superior ao da população em geral encontrado no grupo controlo e a um risco semelhante entre os doentes ativos e os com doença controlada.

Esta avaliação transversal dos doentes com Doença de Cushing carece de mais qualificações. Um grupo de doentes foi submetido a uma avaliação transversal do seu risco cardiovascular. Outros tipos de parâmetros que estão estabelecidos estarem relacionados com o risco cardiovascular podiam ter sido avaliados tais como, terapêutica de substituição hormonal, tipo de alimentação dos doentes, hábitos de vida como o exercício físico e o sedentarismo, provas de tolerância à glicose, avaliação da obesidade visceral. Apesar de não ter sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos não podemos descartar esta hipótese uma vez que a média de idades dos doentes é significativamente inferior aos dos controlos. Sabemos que o aumento da idade é um fator inequívoco e confundidor do aumento do risco cardiovascular.

A evidência clínica indica uma forte associação nos doentes com hipercortisolismo e o aumento do risco cardiovascular. Deste modo a normalização dos valores é a chave para o tratamento e prevenção das suas complicações. Uma vez que doentes com Doença de Cushing são doentes que são alvo de avaliações antropométricas, bioquímicas e clínicas

recorrentes e periódicas, mesmo depois da determinação de cura, estes poderão estar mais atentos para o problema e como consequência disto haver um esforço adicional na melhoria o seu perfil de risco cardiovascular. Acrescentando a isto um dos critérios de inclusão definido foi a deslocação periódica ao hospital revelando um viés, uma vez que estes doentes manifestam aumento da preocupação constante relativa à sua doença e da adesão às recomendações e terapêuticas na redução do seu risco cardiovascular.

Um desenho de estudo de tipo transversal apresenta uma grande desvantagem uma vez que não permite a avaliação dos doentes em diferentes atividades da doença, assim como não permite o seguimento destes mesmos doentes.

Conclusão

A caracterização do perfil cardiovascular dos doentes em fase ativa e controlada demonstrou haver perfil de risco , no entanto, não revelou ser estatisticamente diferente da população controlo.

Bibliografia

1. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clinical endocrinology*. 1994;40(4):479-84. Epub 1994/04/01.
2. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Cushing's disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1987;16(3):705-30. Epub 1987/09/01.
3. Grua JR, Nelson DH. ACTH-producing pituitary tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1991;20(2):319-62. Epub 1991/06/01.
4. Huang FL, Yoshida Y, Nakabayashi H, Young WS, 3rd, Huang KP. Immunocytochemical localization of protein kinase C isozymes in rat brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1988;8(12):4734-44. Epub 1988/12/01.
5. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2001;357(9258):783-91. Epub 2001/03/20.
6. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(8):2664-72. Epub 1999/08/12.
7. De Leo M, Pivonello R, Auriemma RS, Cozzolino A, Vitale P, Simeoli C, et al. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:50-4. Epub 2010/09/21.
8. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(1):117-23. Epub 2001/03/07.
9. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(3):632-42. Epub 2011/01/05.
10. Orth DN. Cushing's syndrome. *The New England journal of medicine*. 1995;332(12):791-803. Epub 1995/03/23.
11. Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2006;20(3):467-82. Epub 2006/09/19.
12. Pecori Giraldi F, Toja PM, De Martin M, Maronati A, Scacchi M, Omboni S, et al. Circadian blood pressure profile in patients with active Cushing's disease and after long-term cure. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2007;39(12):908-14. Epub 2007/11/30.
13. Friedman TC, Mastorakos G, Newman TD, Mullen NM, Horton EG, Costello R, et al. Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: shared features with metabolic syndrome X and NIDDM. *Endocrine journal*. 1996;43(6):645-55. Epub 1996/12/01.
14. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(5):1526-40. Epub 2008/03/13.
15. Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *Guidelines sub-committee of the World Health Organization. Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993)*. 1999;21(5-6):1009-60.
16. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421. Epub 2002/12/18.

17. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *The American journal of medicine*. 1952;13(5):597-614. Epub 1952/11/01.
18. Pirlich M, Biering H, Gerl H, Ventz M, Schmidt B, Ertl S, et al. Loss of body cell mass in Cushing's syndrome: effect of treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(3):1078-84. Epub 2002/03/13.
19. Ragnarsson O, Hoybye C, Jonsson PJ, Feldt-Rasmussen U, Johannsson G, Biller B, et al. Co-morbidity and cardiovascular risk factors in adult growth hormone deficiency following treatment for Cushing's disease or non-functioning pituitary adenomas during childhood. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012. Epub 2012/01/20.
20. Kastelan D, Dusek T, Kraljevic I, Polasek O, Giljevic Z, Solak M, et al. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: the role of specific haemostatic and fibrinolytic markers. *Endocrine*. 2009;36(1):70-4. Epub 2009/04/22.
21. Bayston TA, Lane DA. Antithrombin: molecular basis of deficiency. *Thrombosis and haemostasis*. 1997;78(1):339-43. Epub 1997/07/01.
22. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtzen K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1984;311(8):501-5. Epub 1984/08/23.

Tabelas

Tabela número 1 – Perfil do grupo de doentes com doença de Cushing ativa, com doença controlada e do grupo controlo.

Nº Doente	Idade (anos)	Género	Tratamento	Tipo de Tumor
Grupo doença ativa				
1	32	F	TC,TF	Mi
2	36	F	TC,TF,RT	Mi
3	25	F	TC,TF	Mi
4	52	F	TC,TF	Ma
5	84	F	TF	Mi
6	36	F	TC,TF,RT	Ma
Grupo doença controlada				
1	39	F	TC	Mi
2	27	F	TC	Mi
3	39	F	TC,TF	Mi
4	40	F	TC,TF	Ma
5	31	F	TC	Mi
6	60	F	TC,RT	Mi
7	32	F	TC,TF	Mi
Grupo controlo				
1	56	M	TC	Ma
2	47	M	TC	Mi
3	64	F	TC	Ma
4	35	F	TC	Ma
5	67	M	TC	Ma
6	30	F	TC	Ma
7	30	F	TC	Ma
8	57	M	TC	Ma
9	64	F	TC	Ma
10	58	F	TC	Ma

F – feminino, M-masculino, TC – tratamento cirúrgico, TF- tratamento farmacológico, RT – radioterapia, Mi-microadenoma, Ma-macroadenoma.

Tabela número 2 - Avaliação clínica e bioquímica dos participantes no estudo e comparação entre os grupos..

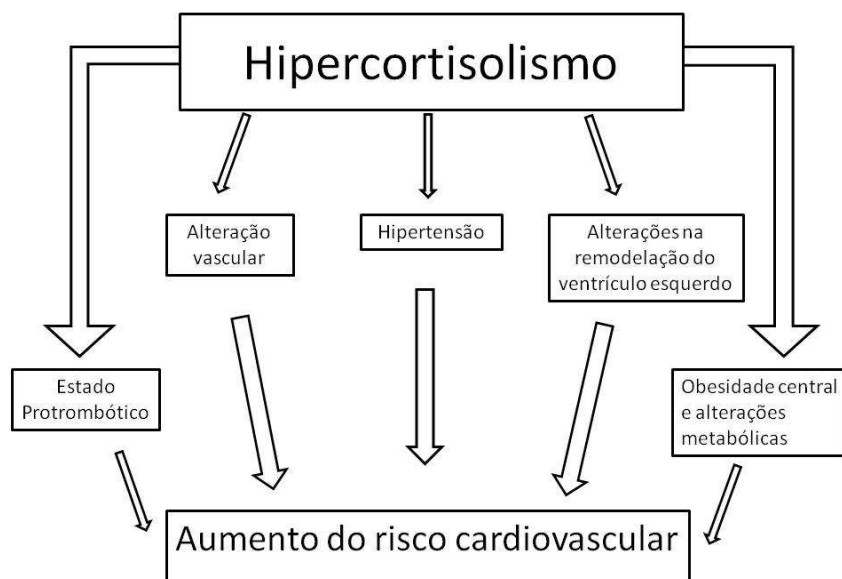
Parâmetros	Grupo doença ativa	Grupo doença controlada	Valor p
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	27,0±2,8	30,0±2,0	NS
Frequência Cardíaca (p/mn)	78,9±4,7	76,5±1,6	NS
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	111±8,3	123±2,9	NS
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	73,8±2,3	79,3±3,2	NS
Glicose (mg/dl)	79,5±4,8	98,6±13,1	NS
Colesterol Total (mg/dl)	232,8± 30,0	206,3±23,0	NS
Triglicerídeos (mg/dl)	221,5±11,8	126,6±24,0	NS
Colesterol LDL (mg/dl)	150,1±24,2	133,6±19,0	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	53,0±2,7	47,6± 2,6	NS

Parâmetros	Grupo doença ativa	Controlos	Valor p
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	27,0±2,8	28,4±1,5	NS
Frequência Cardíaca (p/mn)	78,9±4,7	77,2±4,3	NS
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	111±8,3	123±3,7	NS
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	73,8±2,3	74,60±5,1	NS
Glicose (mg/dl)	79,5±4,8	86,9±4,2	NS
Colesterol Total (mg/dl)	232,8± 30,0	191,2±14,5	NS
Triglicerídeos (mg/dl)	221,5±11,8	136,3±16,0	NS
Colesterol LDL (mg/dl)	150,1±24,2	113,90±11,7	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	53,0±2,7	46,70±2,0	NS

Parâmetros	Grupo doença controlada	Controlos	Valor p
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	30,0±2,0	28,4±1,5	NS
Frequência Cardíaca (p/mn)	76,5±1,6	77,2±4,3	NS
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	123±2,9	123±3,7	NS
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	79,3±3,2	74,60±5,1	NS
Glicose (mg/dl)	98,6±13,1	86,9±4,2	NS
Colesterol Total (mg/dl)	206,3±23,0	191,2±14,5	NS
Triglicerídeos (mg/dl)	126,6±24,0	136,3±16,0	NS
Colesterol LDL (mg/dl)	133,6±19,0	113,90±11,7	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	47,6± 2,6	46,70±2,0	NS

Figuras

Figura número 1



Legenda da figura nº1 - Fisiopatologia do hipercortisolismo no aumento do risco cardiovascular. (7)

Anexo:

Normas ACTA MÉDICA
Autorização comissão ética