CAPÍTULO 3

Livro:Guia Prático em Neuroendocrinologia,2ª edição,2023
Kasuki L;Garmes HM & Boguszewski CL,São Paulo:Ed Clannad.

Síndrome de Cushing: epidemiologia e quadro clínico – uma abordagem bayesiana

Ayrton Custódio Moreira
Margaret de Castro

Introdução

O termo "síndrome de Cushing" é usado para descrever todas as causas de hipercortisolismo, dentre as quais a mais comum é o uso exógeno de corticoide e deve ser sempre afastada antes da pesquisa das diferentes etiologias da síndrome, divididas em dependentes e independentes de ACTH.[1-4]

Dentre as causas dependentes de ACTH, os adenomas hipofisários produtores de ACTH (doença de Cushing) correspondem, em adultos, a 70% a 80% dos casos. A produção ectópica de ACTH é rara (10% a 20%), frequentemente associada ao carcinoma pulmonar de células pequenas, carcinoides brônquicos ou de timo. As causas de síndrome de Cushing independentes de ACTH ou primárias da adrenal correspondem, no adulto, a cerca de 10% a 20% dos casos de síndrome de Cushing endógena. Em cerca de 90% dos casos, podem ser secundárias a tumores adrenais unilaterais, enquanto em cerca de 10% são decorrentes de lesões adrenais bilaterais, como a displasia adrenal primária nodular e pigmentada (PPNAD), em suas formas esporádica ou associada ao complexo de Carney. Outra causa de síndrome de Cushing independente de ACTH é a hiperplasia adrenal bilateral macronodular primária, que corresponde a menos de 1% dos casos de síndrome de Cushing endógeno. Nessa condição, o hipercortisolismo é insidioso, e poucos casos apresentam um quadro clínico exuberante, sendo a produção de cortisol controlada pela expressão ectópica ou ilícita de receptores.[5]

Nas crianças menores de 6 anos, as causas de síndrome de Cushing são predominantemente adrenais (cerca de 65% dos casos), e a frequência de carcinomas de três a quatro vezes maior que a dos adenomas.

Manifestações clínicas da síndrome de Cushing

As principais manifestações clínicas da síndrome de Cushing são sistêmicas e estão apresentadas na **Tabela 1**, a qual também apresenta e compara a prevalência dos sintomas e sinais encontrada na população geral.[6-11] A intensidade e a gravidade dos sintomas e sinais dependem da idade do paciente, da etiologia e da duração e intensidade do hipercortisolismo. As bases fisiopatológicas das manifestações clínicas da síndrome de Cushing são decorrentes do hipercortisolismo crônico e da perda do ritmo circadiano do cortisol, com consequente desregulação dos genes do relógio no sistema nervoso central e nos diferentes tecidos periféricos.[2,12,13]

Tabela 1. Prevalência dos principais sintomas e sinais encontrados na síndrome de Cushing e na população geral

Sinal ou sintoma	Prevalência na síndrome de Cushing	Prevalência na população geral
Ganho de peso recente Obesidade/sobrepeso	70-95% 32-40%	Até 50% 20-25%/54%
Hipertensão arterial	58-85%	24%
Diabetes *mellitus* Intolerância à glicose	20-47% 21-64%	6,8-16,9% 5-16%
Osteopenia/osteoporose Fraturas vertebrais em pessoas < 50 anos	40-80% 21-41%	Depende da idade e sexo Osteopenia até 30% na pós-menopausa
Fraqueza muscular proximal/ miopatia	60-80%	% não determinada. Presença em alcoólatras ou neuropatas
Estrias violáceas Largura > 1 cm	44-70% Incomum em crianças	Incomum Estrias finas, claras ou rosa em gestantes e após ganho de peso
Equimoses espontâneas	35-65%	Raras
Face arredondada/pletórica	70-90%	Incomum. Pletora em lúpus, rosácea, estenose mitral
Hirsutismo	56-75%	Depende da etnia e outras doenças; SOMP 83%
Acne	59%, comum em crianças	12% das mulheres e 3% dos homens
Distúrbio menstrual	70-80%	Depende de outras doenças
Redução da libido/disfunção erétil	24-80%	27-32%
Distúrbios emocionais e neuropsiquiátricos	20-83%	Até 50% nos idosos
Depressão	55-81%	11% das mulheres e 4% dos homens
Nefrolitíase	20-50%	1-20%; depende da idade, sexo e região do país
Dislipidemia	38-71%	20%
Trombose	2-14/1.000/ano 2,5-3,2%	1/1.000/ano Aumenta em idosos
Redução de crescimento em crianças	70-80%	3%

SOMP: síndrome dos ovários micropolicísticos.
Adaptada de Danese RD; Aron DC, 1994;[6] Valassi E *et al.*, 2011;[7] Braun LT *et al.*, 2019;[8] Stopa SR *et al.*, 2015;[9] Malta DC *et al.*, 2019;[10] Flores-Ortiz R, 2019.[11]

A distribuição da adiposidade centrípeta é característica no hipercortisolismo, com predominância da deposição de gordura na região abdominal, subcutânea da face (fácies em lua cheia), fossa supraclavicular e região dorsocervical (giba de búfalo). Na criança com hipercortisolismo, observa-se obesidade, em geral, generalizada em associação à diminuição da velocidade de crescimento.

Na pele, o excesso de glicocorticoide resulta na atrofia cutânea e em equimoses secundárias a traumas mínimos, causando estrias violáceas largas, com mais de 1 cm, observadas principalmente em abdome, na mama, nádega, coxa, região axilar e no antebraço. Essas estrias de-

vem ser diferenciadas daquelas claras e finas que ocorrem durante a gravidez ou ganho rápido de peso. Hiperpigmentação cutânea pode estar associada às etiologias ACTH-dependentes, devido à estimulação dos receptores dos melanócitos pelo ACTH. Outra alteração dermatológica, esta associada à resistência insulínica, é a presença de acantose *nigricans* em axila, pescoço e mama, observada em 30% dos casos. Os efeitos anti-inflamatórios e de imunossupressão exercidos pelos glicocorticoides podem levar a infecções fúngicas superficiais, como candidíase mucocutânea e pitiríase versicolor. No entanto, infecções oportunísticas e fúngicas viscerais podem também ser observadas na síndrome de Cushing.

O excesso de glicocorticoides causa, ainda, alterações catabólicas no tecido muscular, levando à fraqueza muscular que, juntamente com equimoses espontâneas ou secundárias a pequenos traumas, é uma das características clínicas com maior poder discriminatório para o diagnóstico da síndrome de Cushing. A fraqueza muscular proximal dificulta pelo paciente a realização de pequenos esforços como pentear-se, subir escadas ou levantar-se da cadeira.

A hipertensão arterial ocorre em 58% a 85% dos pacientes com síndrome de Cushing, sendo geralmente moderada, mas podendo ser grave em alguns casos. O hipercortisolismo aumenta a pressão arterial por vários mecanismos, incluindo os efeitos mineralocorticoides do cortisol e outros fatores que controlam o volume plasmático, a resistência vascular periférica e o débito cardíaco, os quais estão aumentados na síndrome de Cushing. Cabe salientar que fenômenos tromboembólicos são mais frequentes em pacientes com a síndrome.

Os glicocorticoides regulam o metabolismo dos carboidratos agindo como contrarreguladores da insulina, estimulando a gliconeogênese hepática e a glicogenólise. Diminuem, ainda, a utilização periférica de glicose. Portanto, a intolerância à glicose e o diabetes *mellitus* ocorrem em cerca da metade dos pacientes com síndrome de Cushing.

A alcalose hipocalêmica é observada em cerca de 10% dos pacientes com doença de Cushing, no entanto esse achado ocorre em 74% a 90% dos pacientes com síndrome de Cushing decorrente de secreção ectópica de ACTH, provavelmente porque, nesta última condição, a taxa de produção de cortisol geralmente é maior do que nos pacientes com doença de Cushing. A presença de hipocalemia é um indicador da gravidade metabólica da doença e tem importância diagnóstica, pois está frequentemente associada à síndrome de Cushing secundária a um tumor ectópico produtor de ACTH.

Os glicocorticoides têm efeitos marcantes sobre o esqueleto. A exposição prolongada ou crônica resulta em osteopenia ou osteoporose que ocorre em cerca de 40% a 80% nos pacientes com síndrome de Cushing. Portanto, fraturas patológicas espontâneas ou a pequenos traumas não são incomuns na doença. A hipercalciúria pode ser responsável pela maior incidência de cálculos renais observada em pacientes com síndrome de Cushing.

O hipercortisolismo atua no sistema nervoso central causando alterações cognitivas, do sono e da memória, além de apatia, letargia ou euforia e quadros de depressão e psicoses em até 80% dos casos.

A perda da libido ocorre em ambos os sexos; os homens apresentam disfunção erétil, e as mulheres, geralmente, apresentam irregularidade menstrual, hirsutismo e acne. O hipogonadismo ocorre devido à inibição direta das gonadotrofinas pelo cortisol. A presença de hipercortisolismo em associação a manifestações de virilização grave, como hirsutismo importante, entrada androgênica e clitoromegalia, sugere a causa adrenal de síndrome de Cushing, em geral um tumor misto produtor de glicocorticoide e andrógenos. A função do eixo tireoidiano também pode estar supressa na síndrome de Cushing, devido ao efeito direto do cortisol na secreção de TSH.

A maioria das características clínicas observadas na síndrome de Cushing é inespecífica. Algumas, quando associadas, são mais sugestivas de hipercortisolismo. A presença de fraqueza muscular proximal, equimoses a mínimos traumas, estrias purpúreas e osteoporose em jovens, incluindo fraturas vertebrais, sugere fortemente a possibilidade de hipercortisolismo.[3,4] Contudo, pode haver dificuldade no diagnóstico, principalmente nas formas subclínicas e cíclicas da doença.[14] Outro aspecto que dificulta o diagnóstico sindrômico de hipercortisolismo endógeno é a variabilidade da apresentação clínica da doença, que envolve afastar os diagnósticos diferenciais de estados de hipercortisolismo fisiológico não neoplásico, anteriormente chamados de pseudo-Cushing, como a obesidade primária, a síndrome metabólica, o etilismo crônico, a depressão endógena, a resistência aos glicocorticoide e a SOMP, situações clínicas em que alguns dados clínicos e laboratoriais de síndrome de Cushing podem estar presentes.[15]

Além da variabilidade da apresentação, o perfil epidemiológico das manifestações clínicas de alta prevalência na população geral deve ser considerado no diagnóstico da síndrome de Cushing. A **Tabela 1** mostra a alta prevalência na população geral de sobrepeso e obesidade, hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e depressão, assim como a redução da libido, disfunção erétil ou outros distúrbios menstruais; todas essas são condições que podem estar presentes na síndrome de Cushing, mas devem ser relativizadas frente à raridade da síndrome e à alta prevalência delas na população geral.

Os estudos epidemiológicos quanto à incidência da síndrome de Cushing endógena são escassos, principalmente no Brasil. Recentemente, a incidência foi estimada em 1,6 caso por milhão por ano em um estudo da Suécia.[16] Portanto, ao atender um paciente, a probabilidade do diagnóstico clínico de síndrome de Cushing, mesmo com vários sinais e sintomas presentes, é muito baixa, devido à sobreposição com sintomas e sinais presentes em doenças altamente prevalentes na população. Essa dificuldade de base epidemiológica para estabelecer o diagnóstico da síndrome de Cushing pode ser atenuada usando uma abordagem bayesiana, a qual passaremos a discutir.[6,17,18]

O raciocínio bayesiano e a prática médica: o reverendo Thomas Bayes encontra Harvey Cushing

Thomas Bayes (1701-1761) foi um reverendo presbiteriano inglês e matemático. Dois anos após sua morte, o filósofo Richard Price, seu amigo, apresentou à Royal Society um artigo que encontrou entre os papeis deixados por Bayes, intitulado "An essay towards solving a problem in the Doctrine of Chances", um ensaio buscando resolver um problema na doutrina das probabilidades.

No artigo do reverendo Bayes estava a demonstração do que ficou conhecido como o teorema de Bayes, um procedimento de inferência estatística (métodos bayesianos) que permite incorporar, na análise de qualquer evento, o conhecimento prévio sobre as características dos dados. Em outras palavras, o conhecimento que temos de algo que desejamos estimar (por exemplo, a prevalência ou o diagnóstico de uma doença) é proporcional ao conhecimento prévio (conhecimento *a priori*) amplificado pela observação da natureza empiricamente representada pela amostra (experiência empírica), chegando-se à chamada "inferência racional" ou ao "conhecimento a *posteriori*".[19]

A lógica bayesiana apresenta a incerteza diagnóstica em termos de probabilidade. Cada informação sobre os antecedentes do paciente, sintoma ou sinal obtido funciona como "modificador de opinião" do médico que vai reajustando o diagnóstico de acordo com os dados obtidos. Dessa forma, a sua hipótese diagnóstica inicial (probabilidade *a priori* ou pré-teste) vai

se modificando para gerar outra hipótese diagnóstica (probabilidade *a posteriori* ou pós-teste). Do mesmo modo, o resultado de um exame laboratorial ou de um exame de imagem pode ser um "modificador de opinião" do médico, modificando, mais uma vez, a probabilidade *a priori*, atualizando-a para a probabilidade *a posteriori*.

A representação gráfica do teorema de Bayes é o nomograma de Fagan,[20] que está apresentado na **Figura 1A**. O nomograma integra as probabilidades pré-teste (coluna da esquerda) com a pós-teste (coluna da direita), diante dos modificadores apresentados na coluna do meio, pelas suas razões de verossimilhança ou *likelihood ratios* (LR). Como exemplos, os modificadores podem ser a presença de um sintoma ou de um sinal, ou os resultados dos exames bioquímicos ou de imagem, que permitem ao clínico estimar a probabilidade do diagnóstico de uma doença.

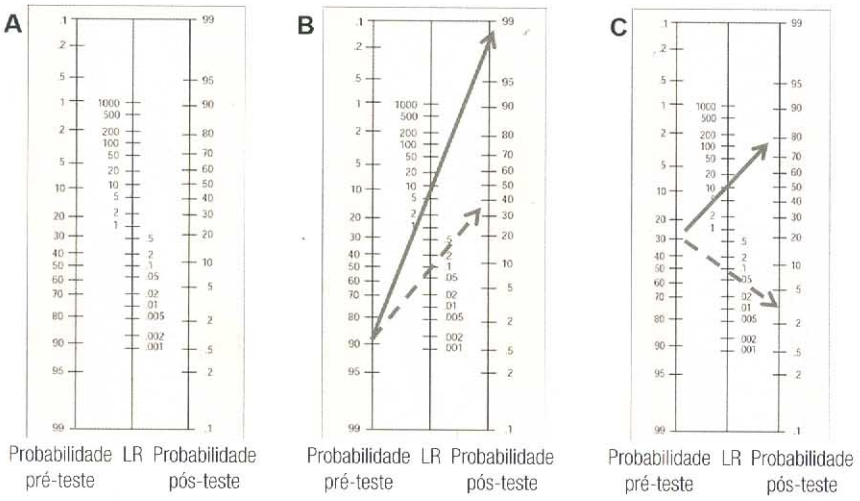


Figura 1. (A) Nomograma de Fagan. As probabilidades pré-teste (coluna da esquerda) e pós-teste (coluna da direita) estão expressas em porcentagens. Os resultados dos exames estão representados pelas razões de verossimilhança ou *likelihood ratios* (coluna do meio). (B) Aplicação do nomograma de Fagan no diagnóstico da síndrome de Cushing do caso 1, em que o endocrinologista estimou a probabilidade pré-teste de 90% quando o LR+14,4 e LR-0,06 foram adotados para o cortisol salivar às 23 horas. (C) Aplicação do nomograma de Fagan no diagnóstico da síndrome de Cushing do caso 2, em que o endocrinologista estimou a probabilidade pré-teste de 30% quando o LR+11,6 e LR-0,09 foram adotados para o cortisol plasmático após o teste de supressão com 1 mg de dexametasona. As linhas contínuas e pontilhadas ligam as probabilidades pré-teste com as probabilidades pós-teste passando pelos LR+ ou LR-
Elaborada pelos autores.

Os LR integram a sensibilidade com a especificidade do teste, sendo medidas semiquantitativas do desempenho de um resultado, ou de um dado clínico ou de um teste laboratorial, indicando quantas vezes aquele resultado modifica a probabilidade da presença da doença. Os LR podem ser positivos (LR+) ou negativos (LR-). O LR+ é a razão dada pelo quociente da probabilidade de um indivíduo com a doença ter um teste positivo pela probabilidade de um indivíduo sem a doença ter um teste positivo. Observa-se que o numerador dessa equação corresponde à sensibilidade do teste e o denominador é o inverso da especificidade. Assim, o LR+ pode ser representado pela equação: LR+ = sensibilidade do teste/1 – especificidade. Por outro lado, o LR-

equivale à razão dada pelo quociente da probabilidade de um indivíduo com a doença ter um teste negativo pela probabilidade de um indivíduo sem a doença ter um teste negativo. Assim, o LR- pode ser representado pela equação LR- = 1 – sensibilidade do teste/especificidade.[21]

O valor de LR igual a 1 não afeta a probabilidade diagnóstica. À medida que o LR+ aumenta, cresce a probabilidade da doença, e valores de LR+ 2, LR+ 5 e LR+ 10 indicam probabilidades leve, moderada e muito elevada da presença da doença, respectivamente. De maneira oposta, valores de LR- 0,5, LR- 0,2 e LR- 0,1 ou menores indicam probabilidades leve, moderada e muito elevada da ausência da doença, respectivamente. Em síntese, um teste diagnóstico com LR+ ≥ 10 é muito útil para a confirmação (*rule-in*) de uma doença, assim como um teste com LR- ≤ 0,10 serve para descartar (*rule-out*) a doença.[21]

No caso de doenças com alta prevalência, a probabilidade pré-teste pode ser a própria prevalência da doença, mas esse conceito não é adequado para o estudo de doenças raras, como a síndrome de Cushing, na qual é difícil estimar a incidência ou a prevalência diante de paciente especifico, e o médico poderá valer-se da prevalência dos sintomas e sinais expressos em razões de verossimilhança. Na **Tabela 2** estão apresentadas as prevalências dos sintomas e sinais da síndrome de Cushing, expressas em razões de verossimilhança ou "LR", em comparação com as prevalências desses sintomas e sinais junto à população geral.[6] Dessa forma, obesidade centrípeta, hipertensão arterial, diabetes *mellitus* ou intolerância à glicose e hirsutismo têm valor limitado no diagnóstico clínico da síndrome de Cushing. Por outro lado, a presença de sinais de catabolismo proteico, como miopatia proximal, equimoses e osteoporose, sobretudo em jovens, é muito útil na diferenciação clínica da síndrome de Cushing com estados de hipercortisolismo fisiológico não neoplásico (pseudo-Cushing e obesidade cushingoide).[15] Estrias purpúreas largas (≥ 1cm), hipocalemia e, em crianças, a presença de obesidade com diminuição da velocidade de crescimento aumenta a probabilidade diagnóstica de síndrome de Cushing (maior LR).[3,4] Dessa forma, a presença de fraqueza muscular proximal (LR+ 9,3) em um paciente obeso indica 9,3 vezes mais chance de ele ter síndrome de Cushing do que obesidade cushingoide.

Tabela 2. Prevalência dos sintomas e sinais encontrados na síndrome de Cushing expressos em razões de verossimilhança ou *likelihood ratios*, em comparação com a população geral

Característica	*Likelihood ratio* (LR+)
Obesidade generalizada	0,05
Intolerância a glicose	1,1
Distúrbio menstrual	1,4
Hirsutismo	1,7
Estrias violáceas	2,1
Hipertensão arterial	2,3
Obesidade centrípeta	3,1
Equimoses espontâneas	8,8
Fraqueza muscular	9,3
Osteoporose em jovem	21,3

Adaptada de Danese RD; Aron DC, 1994.[6]

A síndrome de Cushing é uma doença de comprometimento multissistêmico e apresenta-se com grande variabilidade clínica inicial, podendo se agravar durante a sua evolução. Os pacientes buscam atendimento médico por suas próprias iniciativas ou são referidos para diferentes especialidades médicas.[7,22] Os médicos de família e os clínicos gerais são os mais procurados (33% a 83%

dos casos), seguidos por ginecologistas (24% a 26%), ortopedistas e reumatologistas (11% a 31%), dermatologistas (7% a 26%), cardiologistas (19%), psiquiatras (12% a 16%), entre outras especialidades médicas. A procura por endocrinologistas ocorre em 49% dos casos, em geral, por obesidade (7%) ou diabetes (24%), ou para explicar dosagens hormonais alteradas (13%), referenciados por outros médicos (10%), por suspeita de outras doenças hormonais que não o hipercortisolismo (6,6%), e até mesmo pela suspeita clínica de síndrome de Cushing (6,6%). Consultas médicas com quatro a cinco diferentes especialistas, antes de o paciente receber o diagnóstico de síndrome de Cushing, podem explicar a duração mediana de 3 anos entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico definitivo.[7,22,23] Por outro lado, a longa demora no diagnóstico pode refletir a progressão da história natural da doença e a pluralidade e variabilidade da sintomatologia da síndrome. Esses fatos recomendam uma maior divulgação da síndrome de Cushing entre os médicos endocrinologistas e não endocrinologistas, visando ao reconhecimento mais precoce da doença.

Com base na abordagem bayesiana, o endocrinologista, ao atender um paciente após várias consultas médicas, poderá receber as suspeitas e as intuições *a priori* dos médicos que o antecederam, agregando-as e aumentando a probabilidade pré-teste perante o caso específico. Ainda, por ser uma doença crônica progressiva, na qual os sintomas e sinais tendem a se agravar com o tempo,[17] justificam-se, em alguns casos, visitas médicas mais próximas, na expectativa de coletar novos dados clínicos, pois, dentro da abordagem bayesiana do diagnóstico, cada novo sintoma ou sinal permitirá modificar a opinião do médico e reajustar a probabilidade pré-teste.

O enfoque bayesiano aprimora a probabilidade pré-teste do diagnóstico de síndrome de Cushing quanto maior for o conhecimento prévio do médico sobre a doença. Confirmando esse dado, um estudo de abordagem bayesiana mostrou relação positiva entre a probabilidade de diagnosticar em bases clínicas a síndrome de Cushing e o número de anos de prática em Endocrinologia. Nessa condição, estimou-se em 51% o valor médio da expressão numérica da probabilidade pré-teste com base no diagnóstico intuitivo da síndrome de Cushing feito pelo médico experiente.[18] Desse modo, tanto a progressão clínica da doença quanto o aumento da experiência do médico com o manejo dela são fatores que agregam conhecimento e aumentam a probabilidade pré-teste do diagnóstico de síndrome de Cushing.

Exemplos do enfoque bayesiano na realidade do diagnóstico da síndrome de Cushing

Exemplificaremos, por meio de dois casos clínicos referidos para um endocrinologista com suspeita de síndrome de Cushing, a aplicabilidade dos conceitos bayesianos e do nomograma de Fagan.

Caso 1

Paciente de 32 anos, sexo feminino, solteira, escriturária, seguida por seu ginecologista, por apresentar hirsutismo na face e menstruações irregulares há 2 anos, com amenorreia há 1 ano. Relatava ganho de peso de 18 kg e hipertensão arterial há 4 anos. Ainda, estava em atendimento psiquiátrico por depressão e ideação suicida há 10 meses. Ao exame físico, apresentava estatura de 1,60 m, peso de 74 kg e IMC = 28,9 kg/m^2, FC = 96 bpm e elevação da pressão arterial (170x105 mmHg). Apresentava, ainda, obesidade centrípeta, fácies em lua cheia e pletora, estrias violáceas largas no abdome e coxas e equimoses nos membros superiores e fraqueza muscular proximal.

Diante dos sintomas e sinais da síndrome de Cushing, com valores de LR+ de moderados a elevados, o endocrinologista suspeitou de síndrome de Cushing com probabilidade pré-teste de 90%. Para confirmar o diagnóstico, solicitou dosagens de duas amostras de cortisol salivar às 23 horas em noites consecutivas, para avaliar a perda do ritmo circadiano de cortisol, uma

dos casos), seguidos por ginecologistas (24% a 26%), ortopedistas e reumatologistas (11% a 31%), dermatologistas (7% a 26%), cardiologistas (19%), psiquiatras (12% a 16%), entre outras especialidades médicas. A procura por endocrinologistas ocorre em 49% dos casos, em geral, por obesidade (7%) ou diabetes (24%), ou para explicar dosagens hormonais alteradas (13%), referenciados por outros médicos (10%), por suspeita de outras doenças hormonais que não o hipercortisolismo (6,6%), e até mesmo pela suspeita clínica de síndrome de Cushing (6,6%). Consultas médicas com quatro a cinco diferentes especialistas, antes de o paciente receber o diagnóstico de síndrome de Cushing, podem explicar a duração mediana de 3 anos entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico definitivo.[7,22,23] Por outro lado, a longa demora no diagnóstico pode refletir a progressão da história natural da doença e a pluralidade e variabilidade da sintomatologia da síndrome. Esses fatos recomendam uma maior divulgação da síndrome de Cushing entre os médicos endocrinologistas e não endocrinologistas, visando ao reconhecimento mais precoce da doença.

Com base na abordagem bayesiana, o endocrinologista, ao atender um paciente após várias consultas médicas, poderá receber as suspeitas e as intuições *a priori* dos médicos que o antecederam, agregando-as e aumentando a probabilidade pré-teste perante o caso específico. Ainda, por ser uma doença crônica progressiva, na qual os sintomas e sinais tendem a se agravar com o tempo,[17] justificam-se, em alguns casos, visitas médicas mais próximas, na expectativa de coletar novos dados clínicos, pois, dentro da abordagem bayesiana do diagnóstico, cada novo sintoma ou sinal permitirá modificar a opinião do médico e reajustar a probabilidade pré-teste.

O enfoque bayesiano aprimora a probabilidade pré-teste do diagnóstico de síndrome de Cushing quanto maior for o conhecimento prévio do médico sobre a doença. Confirmando esse dado, um estudo de abordagem bayesiana mostrou relação positiva entre a probabilidade de diagnosticar em bases clínicas a síndrome de Cushing e o número de anos de prática em Endocrinologia. Nessa condição, estimou-se em 51% o valor médio da expressão numérica da probabilidade pré-teste com base no diagnóstico intuitivo da síndrome de Cushing feito pelo médico experiente.[18] Desse modo, tanto a progressão clínica da doença quanto o aumento da experiência do médico com o manejo dela são fatores que agregam conhecimento e aumentam a probabilidade pré-teste do diagnóstico de síndrome de Cushing.

Exemplos do enfoque bayesiano na realidade do diagnóstico da síndrome de Cushing

Exemplificaremos, por meio de dois casos clínicos referidos para um endocrinologista com suspeita de síndrome de Cushing, a aplicabilidade dos conceitos bayesianos e do nomograma de Fagan.

Caso 1

Paciente de 32 anos, sexo feminino, solteira, escriturária, seguida por seu ginecologista, por apresentar hirsutismo na face e menstruações irregulares há 2 anos, com amenorreia há 1 ano. Relatava ganho de peso de 18 kg e hipertensão arterial há 4 anos. Ainda, estava em atendimento psiquiátrico por depressão e ideação suicida há 10 meses. Ao exame físico, apresentava estatura de 1,60 m, peso de 74 kg e IMC = 28,9 kg/m^2, FC = 96 bpm e elevação da pressão arterial (170x105 mmHg). Apresentava, ainda, obesidade centrípeta, fácies em lua cheia e pletora, estrias violáceas largas no abdome e coxas e equimoses nos membros superiores e fraqueza muscular proximal.

Diante dos sintomas e sinais da síndrome de Cushing, com valores de LR+ de moderados a elevados, o endocrinologista suspeitou de síndrome de Cushing com probabilidade pré-teste de 90%. Para confirmar o diagnóstico, solicitou dosagens de duas amostras de cortisol salivar às 23 horas em noites consecutivas, para avaliar a perda do ritmo circadiano de cortisol, uma

Perante os poucos sintomas e sinais da síndrome de Cushing e os baixos valores de LR+, o endocrinologista estimou em 20% a probabilidade pré-teste para o diagnóstico de síndrome de Cushing. Mesmo assim, solicitou duas coletas de urina de 24 horas para as determinações do cortisol livre urinário, que foram de 40 e 38 µg/24 horas (limite normal ≤ 43 µg/24 horas pelo método LC-MS/MS). Na **Tabela 3** estão apresentados os valores de LR+ e LR- dos exames solicitados para o diagnóstico de síndrome de Cushing.[6,23-25] Para estimar a probabilidade pós-teste, foram adotados para a dosagem do cortisol livre urinário os valores de LR+ 4,5 e LR- 0,16.[25] O nomograma de Fagan, no Caso 2, mostra uma linha contínua ligando a probabilidade pré-teste de 20% à probabilidade pós-teste de 5%, usando o LR- 0,16 para o diagnóstico de síndrome de Cushing.

O diagnóstico da síndrome, entretanto, não pode ser totalmente excluído, pois cerca de 18% dos pacientes com doença de Cushing podem ter UFC normal.[25] Desse modo, o médico tratou a hipertensão arterial e resolveu observar a evolução clínica da paciente. No retorno, em 3 meses, ela referiu ganho de 3 kg adicionais, maior dificuldade para subir as escadas da escola onde trabalha e escrever na lousa, o que foi entendido pelo médico como fraqueza muscular proximal. Essa evolução fez com que o endocrinologista reavaliasse a probabilidade pré-teste para síndrome de Cushing, reajustando-a para 30%. Solicitou também o teste de supressão do cortisol plasmático com 1 mg de dexametasona, cujo resultado do cortisol pós-dexametasona foi de 11 µg/dL (supressão normal ≤ 1,8 µg/dL, LR+ 11,6 e LR- 0,09). Diante da não supressão do cortisol plasmático após 1 mg de dexametasona e usando o LR+ 11,6 para esse exame, o nomograma de Fagan liga a probabilidade pré-teste de 30% à probabilidade pós-teste de 80% **(Figura 1C)**, aumentando a probabilidade de hipercortisolismo endógeno e justificando a continuidade da investigação da etiologia da síndrome de Cushing. Entretanto, caso a supressão do cortisol plasmático tivesse ocorrido, o LR- 0,09 seria adotado e a linha pontilhada levaria à probabilidade pós-teste para 3%, tornando improvável o diagnóstico de síndrome de Cushing.

Os presentes casos ilustram a aplicação da lógica bayesiana à clínica, na qual cada novo achado clínico ou novo dado laboratorial funcionam como "modificadores de opinião" do médico que reajusta a sua hipótese diagnóstica inicial – probabilidade *a priori* –, modificando a impressão diagnóstica *a posteriori*.

Em conclusão, o diagnóstico da síndrome de Cushing é desafiador diante da sua baixa prevalência e da sobreposição com sintomas e sinais de outras doenças altamente prevalentes na população geral. Da mesma forma, a confirmação laboratorial do hipercortisolismo endógeno pode ser dificultada pelos estados de hipercortisolismo fisiológico não neoplásicos. Dessa forma, a abordagem bayesiana, procedimento de inferência estatística, permite incorporar na análise do quadro clínico e da investigação laboratorial da síndrome de Cushing o conhecimento prévio do médico sobre essa doença, agregando-o aos novos achados e reduzindo a incerteza diagnóstica em termos de probabilidade. Os médicos, sem perceberem, utilizam muitas vezes o raciocínio bayesiano na prática clínica.[27]

Referências bibliográficas

1. Machado MC, Fragoso MC, Moreira AC, Boguszewski CL, Vieira L Neto, Naves LA, et al. Recommendations of the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil. Arch Endocrinol Metab. 2016;60(3):267-86.
2. Castro M, Martins C, Elias PCL, Machado MC, Fragoso MC, Moreira AC. Síndrome de Cushing. In: Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça B. Endocrinologia: princípios e práticas. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2017. p. 45-70.
3. 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. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1526-40.

4. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018;47(2):259-73.
5. Bourdeau I, Parisien-La Salle S, Lacroix A. Adrenocortical hyperplasia: a multifaceted disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34(3):101386.
6. Danese RD, Aron DC. Principles of clinical epidemiology and their application to diagnosis of Cushing's syndrome: Rev Bayes Meets Dr. Cushing. Endocrinologist. 1994;5:339-46.
7. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. Eur J Endocrinol. 2011;165(3):383-92.
8. Braun LT, Riester A, Oßwald-Kopp A, Fazel J, Rubinstein G, Bidlingmaier M, et al. Toward a Diagnostic Score in Cushing's Syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:766.
9. Stopa SR, Malta DC, de Oliveira MM, Lopes C de S, Menezes PR, Kinoshita RT. Prevalence of self-reported depression in Brazil: 2013 National Health Survey results. Rev Bras Epidemiol. 2015;18 Suppl 2:170-80.
10. Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado ÍE, Silva AGD, Bernal RTI, et al. Prevalence of diabetes mellitus as determined by glycated hemoglobin in the Brazilian adult population, National Health Survey. Rev Bras Epidemiol. 2019;22Suppl 02(Suppl 02):E190006.SUPL.2.
11. Flores-Ortiz R, Malta DC, Velasquez-Melendez G. Adult body weight trends in 27 urban populations of Brazil from 2006 to 2016: A population-based study. PLoS One. 2019;14(3):e0213254.
12. Moreira AC, Antonini SR, de Castro M. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: A sense of time of the glucocorticoid circadian clock: from the ontogeny to the diagnosis of Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2018;179(1):R1-R18.
13. Soares VR, Silva Martins C, Martinez EZ, Araujo LD, Roa SLR, Silva LR, et al. Peripheral clock system circadian abnormalities in Cushing's disease. Chronobiol Int. 2020;37(6):867-76.
14. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Akker SA, Drake WM, Chew SL, et al. The prevalence and characteristic features of cyclicity and variability in Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2009;160(6):1011-8.
15. Findling JW, Raff H. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). Eur J Endocrinol. 2017;176(5):R205-R216.
16. Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, Papakokkinou E, Dahlqvist P, Segerstedt E, et al. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. Pituitary. 2019;22(2):179-86.
17. Aron DC. Cushing's syndrome: why is diagnosis so difficult? Rev Endocr Metab Disord. 2010;11(2):105-16.
18. Cipoli DE, Martinez EZ, Castro M, Moreira AC. Clinical judgment to estimate pretest probability in the diagnosis of Cushing's syndrome under a Bayesian perspective. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2012;56(9):633-7.
19. Martinez EZ, Achcar JA. Trends in epidemiology in the 21st century: time to adopt Bayesian methods. Cad Saude Publica. 2014;30(4):703-14. Erratum in: Cad Saude Publica. 2014;30(9):2024.
20. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. N Engl J Med. 1975;293(5):257.
21. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. Acta Paediatr. 2007;96(4):487-91.
22. Kreitschmann-Andermahr I, Psaras T, Tsiogka M, Starz D, Kleist B, Siegel S, et al. From first symptoms to final diagnosis of Cushing's disease: experiences of 176 patients. Eur J Endocrinol. 2015;172(3):285-9.
23. Rubinstein G, Osswald A, Hoster E, Losa M, Elenkova A, Zacharieva S, et al. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3):dgz136.
24. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1553-62.
25. Elias PC, Martinez EZ, Barone BF, Mermejo LM, Castro M, Moreira AC. Late-night salivary cortisol has a better performance than urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):2045-51.
26. Castro M de, Moreira AC. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51(8):1191-8.
27. Gill CJ, Sabin L, Schmid CH. Why clinicians are natural bayesians. BMJ. 2005;330(7499):1080-3. Erratum in: BMJ. 2005;330(7504):1369.