



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Julia Martins Simões Corrêa**

**Tratamento Medicamentoso da Doença de Cushing:  
Revisão Sistemática da Literatura e Metanálise**

**Orientadora: Profa. Assistente Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira  
Botucatu  
2018**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**Julia Martins Simões Corrêa**

**Tratamento Medicamentoso da Doença de Cushing: Revisão  
Sistemática da Literatura e Metanálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre pelo programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Profa. Assistente Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira  
**Botucatu**  
**2018**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Correa, Julia Martins Simões.

Tratamento medicamentoso da Doença de Cushing : revisão sistemática da literatura e metanálise / Julia Martins Simões Correa. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Vânia do Santos Nunes

Capes: 40101061

1. Hipersecreção hipofisária de ACTH. 2. Adesão à medicação. 3. Cetoconazol. 4. Revisão.

Palavras-chave: cabergolina; cetoconazol; doença de Cushing; pasireotide; revisão sistemática.

# **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a *Profa Dra Vania dos Santos Nunes Nogueira*, pela excelente orientação ao longo da minha curta vida acadêmica.

A Profa Dra *Madelon Finkel*, da Weill-Cornell Medicine University, pela supervisão durante o estágio de pesquisa na instituição, e *Michelle Demetres*, bibliotecária da Weill-Cornell Medicine University pela revisão das estratégias de busca.

Aos meus *país* e à minha *mãe*, pelo incentivo diário e pelos exemplos.

Aos colegas *Bruna* e *Dilson*, pelo companheirismo durante esta trajetória.

Ao *Ricardo*, por ser inspiração e efúgio.

## RESUMO

**Introdução:** Existem quatro medicações disponíveis como tratamento complementar da doença de Cushing: pasireotida, cabergolina, cetoconazol e mifepristone. Contudo, não existe um consenso sobre qual medicação é mais efetiva e segura para o controle dessa neoplasia.

**Objetivo:** comparar a segurança e a efetividade destas quatro medicações no controle de indivíduos com doença de Cushing não curados pela cirurgia, recidivados ou que não puderam realizar esse procedimento. **Metodologia:** para isso foi realizada uma revisão sistemática de acordo com a metodologia da colaboração Cochrane, no qual seriam incluídos estudos randomizados das comparações destas medicações entre si e fossem avaliados como desfechos primários a remissão do hipercortisolismo por meio da normalização do cortisol livre urinário (CLU), melhora na qualidade de vida, frequência de eventos adversos, melhora das comorbidades e sintomas associadas a essa doença. Foram realizadas três estratégias de busca adaptadas as bases eletrônicas de saúde: EMBASE, PubMed e CENTRAL-Cochrane. Os estudos foram selecionados por dois revisores independentes e os dados extraídos a partir de um formulário padronizado. **Resultados:** Foram incluídos dez estudos randomizados, um comparando cabergolina versus cetoconazol, e nove avaliando doses diferentes do pasireotida, sendo que oito se referiam ao mesmo protocolo de estudo. A normalização do CLU em seis meses de tratamento foi inferior na cabergolina em relação ao cetoconazol (33% versus 62,5%, respectivamente), porém, com uma qualidade da evidência muito baixa, essa diferença não foi significativa (RR: 0,53, IC 95%: 0,15-1,87). Comparando a dose maior do pasireotida (900µg subcutâneo duas vezes ao dia ou 30mg de liberação lenta intramuscular a cada 28 dias) com uma dose menor (600µg ou 10mg), a normalização do CLU em seis e 12 meses foi de 29% vs 21% e 25% vs 24%, respectivamente, a metanálise não mostrou diferença significativa entre os grupos (RR 1,35, IC 95%: 0,85 a 2,14 e RR 1,12, IC 95% 0,15 a 1,87, respectivamente). Quanto a segurança, ambas as doses do pasireotida ocasionaram diabetes mellitus, sem diferença entre os grupos (frequência de 25% vs 24%, RR 1,12 IC 95%: 0,44 a 2,89). Nessa mesma comparação, houve melhora na qualidade de vida, dos sintomas e das complicações associadas, também sem diferença significativa entre as doses. **Conclusão:** um único estudo comparativo entre duas drogas foi encontrado (cabergolina versus o cetoconazol), e a taxa de normalização do CLU em seis meses não foi significativamente diferente entre os grupos. A comparação de duas doses do pasireotida (uma dose maior versus uma menor) em seis meses, sem ajuste de dose e 12 meses com ajuste também não foi significativamente diferente. Em relação à segurança, em 12 meses de seguimento, o evento

adverso Diabetes Mellitus ocorreu em 25% dos pacientes que utilizaram o pasireotida. Para todos esses achados a qualidade da evidência de acordo com o GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) foi baixa.

**Descritores:** doença de Cushing, pasireotida, cabergolina, cetoconazol e Mifepristone, Revisão Sistemática.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** There are four medications available for the medical treatment of Cushing's disease: pasireotide, cabergoline, ketoconazole and mifepristone. However, there is no consensus as to the most effective or safe medication. **Objective:** The aim of this systematic review was to compare these four medications in patients with Cushing's disease who did not achieve disease control after transsphenoidal surgery, in recurrence cases, or in individuals no candidate for surgery. **Methodology:** We performed a systematic review according to Cochrane collaboration to include randomized studies comparing these four medications. The primary outcomes were normalization of urinary free cortisol (UFC), quality of life, adverse events and improvement of comorbidities and symptoms related to this condition. Search strategies were applied to the following electronic database: Medline, EMBASE and CENTRAL - Cochrane. Studies were selected by two independent reviewers and data were extracted using a standard form. **Results:** Ten studies were included, one that compared cabergoline versus ketoconazole, and nine that performed indirect comparisons between two different dosages of pasireotide, although eight referred to the same study protocol. Normalization of UFC in six months of treatment with cabergoline was worst than with ketoconazole (33% versus 62.5%, respectively). However, in the meta-analysis this difference was not statistically significant (RR: 0.53, 95% CI: 0.15- 1.87). Pasireotide 900µg/30mg when compared to pasireotide 600µg/10mg to the normalization of UFC in six and 12 months, presented cure rates of 29% vs 21% e 25% vs 24%, respectively. The meta-analysis did not show significant difference between the groups in six (RR: 1.35 95%CI: 0.85 a 2.14) and in 12 months (RR: 1.12, 95%CI 0.15 a 1.87). Concerning safety, including both groups, 25% of patients using pasireotide presented Diabetes Mellitus without significant difference between the groups (RR: 1.12 95%CI (0.44 a 2.89). Pasireotide was associated with improvement of quality of life, symptoms and comorbidities, although with non-significant differences between dosages. **Conclusion:** we found a single comparative study between two drugs (cabergoline versus ketoconazole), and the UFC normalization rate at six months was not significantly different between the groups. The comparison of two doses of pasireotide (one higher versus one lower dose) at six months, no dosis adjustment, and 12 months after dosis adjustment was also not significantly different. Regarding safety, at 12 months of the follow-up, the adverse event Diabetes Mellitus occurred in 25% of the patients who used pasireotide. For all these findings the quality of evidence according to GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) was very low.

**Keywords:** Cushing's disease, pasireotide, cabergoline, ketoconazole, mifepristone, systematic review.

## **FIGURAS E TABELAS**

Figura 1: Fluxo de seleção dos artigos da revisão sistemática.

Figura 1: Avaliação do Risco de Viés dos Estudos Seleccionados

Figura 3: Normalização do Cortisol Livre Urinário em 06/07 meses (sem ajuste de dose)

Figura 4: Normalização do Cortisol Livre Urinário em 12 meses (com ajuste de dose)

Figura 5: Alguma melhora do rubor facial em 06/07 meses

Figura 6: Alguma melhora da gordura supraclavicular em 06/07 meses

Figura 7: Alguma melhora da giba em 06/07 meses

Figura 8: Alguma melhora do rubor facial em 12 meses

Figura 9: Alguma melhora da gordura supraclavicular em 12 meses

Figura 10: Alguma melhora da giba em 12 meses

Figura 11: Frequência de Diabetes Méllitus em 12 meses

Figura 12: Frequência de Hiperglicemia em 12 meses (pacientes com glicemia elevada mas sem critério para DM ou os pacientes já eram diabéticos e o controle piorou)

Figura 13: Frequência de Hiperglicemia (pacientes com glicemia elevada mas sem critério para DM ou os pacientes já eram diabéticos e o controle piorou) ou Diabetes Mellitus em 12 meses

Figura 14: Frequência de Diarreia em 12 meses

Figura 15: Frequência de Náuseas em 12 meses

Figura 16: Frequência de Colelitíase em 12 meses

Tabela 1: Estudos Incluídos

Tabela 2: Melhora das comorbidades em 6 meses (Análise qualitativa)

Tabela 3: Melhora das comorbidades em 12 meses (Análise qualitativa)

Tabela 4: Avaliação da qualidade da evidência de acorco com a classificação GRADE para o pasireotida

Tabela 5: Avaliação da qualidade da evidência de acorco com a classificação GRADE para a cabergolina versus o cetoconazol

# SUMÁRIO

<b>Introdução</b>	25
Descrição da doença de Cushing	26
Descrição das intervenções medicamentosas para doença de Cushing	28
Segurança das intervenções	28
Relevância desta revisão sistemática	29
<b>Hipótese</b>	31
<b>Objetivo</b>	33
<b>Metodologia</b>	35
I - Critérios de inclusão	36
II- Estratégias de busca	37
III- Seleção dos estudos	37
IV - Extração de dados, avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência	38
V – Síntese e análise dos dados	38
VI- Qualidade da evidência	38
<b>Resultados</b>	40
Estudos Incluídos	43
Risco de viés dos estudos incluídos	45
Análise Quantitativa – Metanálise	47
Análise Qualitativa – estudos que não puderam ser plotados na metanálise	53
Qualidade da evidência	58
<b>Discussão</b>	62
<b>Conclusão</b>	67
<b>Referências</b>	69
<b>Apêndices</b>	74
<b>Anexo:</b>	77

# INTRODUÇÃO

## **Descrição da doença de Cushing**

A Síndrome de Cushing é caracterizada pelos sinais e sintomas decorrentes da exposição a níveis excessivos de cortisol, pela perda da regulação do eixo hipotálamo-hipófise- adrenal e pela inconsistência do ritmo circadiano da secreção de cortisol. Tem como causa principal o uso crônico de glicocorticoide, podendo também ser devido um aumento da produção endógena desses hormônios.

As etiologias da Síndrome de Cushing endógena podem ser genericamente divididas em duas categorias: hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) dependentes e ACTH independentes. As etiologias ACTH dependentes são decorrentes da produção inadequada de ACTH, causando hiperplasia e hipertrofia bilateral das glândulas adrenais. O estímulo às três camadas das adrenais gera uma superprodução de glicocorticoides e em menor quantidade de andrógenos. Já as causas de síndrome de Cushing ACTH independentes, que cursam com níveis diminuídos de ACTH, são decorrentes de uma doença primária da adrenal, como adenomas, carcinomas, hiperplasia macronodular bilateral ou mesmo síndrome de McCune Albright.(1)

A etiologia de síndrome de Cushing endógena mais comum em adultos é a doença de Cushing, responsável por aproximadamente 70% dos casos dessa síndrome. Esta condição ocorre devido a produção aumentada de ACTH por um adenoma hipofisário e apresenta incidência de 2-3 casos/ 1.000.000 habitante/ano e prevalência de 40 casos/ 1.000.000 habitantes.(2)

Pacientes com hipercortisolismo apresentam maior morbidade e mortalidade do que a população geral(3-6), especialmente por predispor o paciente a fatores de risco como Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus, e a desfechos como Infarto Agudo do Miocárdio, Acidentes Vasculares Cerebrais e demais doenças cardiovasculares. Estes pacientes também são mais propensos a infecções, devido à imunossupressão.

Os sinais e sintomas da síndrome de Cushing dependem da intensidade e tempo de exposição ao hipercortisolismo. São eles: obesidade, em especial aumento da gordura visceral com afinamento dos membros; pletora facial; fraqueza da musculatura proximal; pele fina e equimoses espontâneas; hirsutismo; calvície; estrias violáceas; irregularidade menstrual nas mulheres, entre outros. Os indivíduos acometidos podem também apresentar fratura a

pequenos traumas devido a osteoporose que pode estar presente em até 50 % dos casos.(7)

O diagnóstico de síndrome de Cushing se inicia pela determinação de um estado de hipercortisolismo e da perda do ritmo circadiano da secreção do cortisol, preferencialmente confirmado por dois testes, visto que quando apenas um teste encontra-se alterado, pode se tratar de pseudo-Cushing.(1) O teste de supressão com dexametasona 1mg e 2mg, bem como a medida do cortisol salivar á meia noite ou as 23 horas (CSMN), e a medida do cortisol urinário de 24horas (CLU) são os testes de primeira linha para este fim, tendo os dois últimos maior especificidade e sensibilidade.(8)

Uma vez confirmado o hipercortisolismo endógeno, o segundo passo na investigação é determinar se a síndrome de Cushing é dependente ou independente de ACTH, que se faz pela medida de duas amostras do ACTH plasmático. Caso a medida de ACTH plasmático se encontre maior do que 20 pg/dL, o diagnóstico de doença de Cushing pode ser feito mediante a presença de uma lesão > 6mm de diâmetro na ressonância magnética de hipófise (MRI), pelo teste do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e o teste de supressão após alta dose de dexametasona. O resultado inconclusivo após a realização destes três exames indica o cateterismo do seio petroso inferior, padrão ouro para o diagnóstico de doença de Cushing.(1)

O tratamento de primeira escolha para doença de Cushing é a ressecção do tumor por meio da cirurgia trans-esfenoidal. A taxa de remissão varia de 68 a 98%, (9) e depende da experiência do neurocirurgião, dos aspectos técnicos, extensão do tumor e invasão da dura-máter.(10) A taxa de recorrência após a cirurgia trans-esfenoidal é em média de 13,4% para microadenomas e de 17,6% para macroadenomas e oscila entre 15-66% cinco a 10 anos após, para as cirurgias consideradas resolutivas. (10, 11)

Devido essas notáveis taxas de recidiva, grande parte dos pacientes precisa ser submetida a uma segunda modalidade de tratamento. Repetir a cirurgia trans-esfenoidal é uma alternativa, especialmente nos casos em que há suspeita de ressecção incompleta do tumor. Porém, ocorre pan-hipopituitarismo com frequência considerável nesses indivíduos. (12)

Outra opção de tratamento é a radioterapia, no entanto devido a resposta lenta na reversão do hipercortisolismo e dos possíveis eventos adversos, ela acaba sendo na maioria das vezes um dos últimos recursos a ser adotado.

Existe também a possibilidade da adrenalectomia bilateral, contudo, além da necessidade diária de reposição de glico e mineralocorticoides nos pacientes submetidos a esse procedimento, estima-se uma incidência de 21% de síndrome de Nelson, caracterizada

pela tríade de hiperpigmentação cutânea, elevação dos níveis de ACTH e expansão do tumor hipofisário. Por isso ela acaba sendo reservada para os pacientes não curados com a radioterapia.(13)

Sendo assim, para a maioria dos pacientes que não atingiu remissão da doença com a cirurgia trans-esfenoidal, o tratamento medicamentoso acaba sendo a próxima opção a ser adotada. As drogas mais comumente utilizadas para essa finalidade são: o cetoconazol, a cabergolina, o pasireotida e o mifepristone.

### **Descrição das intervenções medicamentosas para o tratamento da doença de Cushing**

O cetoconazol é um derivado imidazólico que inibe a esteroidogênese adrenal e gonadal ao inibir a ação de diversas enzimas, dentre elas a 17,20-liase e a 11 $\beta$  hidroxilase. É um medicamento utilizado para o tratamento de síndrome de Cushing e apresenta uma taxa de controle que varia entre 30 e 80%. (14)

A cabergolina é um agonista dopaminérgico de longa ação, que inibe a secreção de ACTH, devido a sua ação no receptor de dopamina subtipo 2 (D2), presente nos adenomas corticotróficos. Foi demonstrado o controle do hipercortisolismo em 50% dos pacientes com doença de Cushing que não responderam a cirurgia trans-esfenoidal.(15)

O pasireotida é um análogo da somatostatina, com alta afinidade pelo receptor SST5, que também diminui a produção de ACTH. Em estudo de fase III o pasireotida demonstrou controle do hipercortisolismo em 20% dos pacientes com doença de Cushing que não atingiram o controle após a cirurgia.(16)

O mifepristone é um inibidor competitivo dos receptores de glicocorticoides e progesterona. Esta medicação é aprovada para os pacientes com hiperglicemia associada ao hipercortisolismo, que não responderam ao tratamento cirúrgico ou possuem alguma contraindicação a cirurgia. Demonstrou-se redução de 40 e 60% da ocorrência de Diabetes e Hipertensão arterial, respectivamente, nesses pacientes com uso isolado de mifepristone.(17).

### **Segurança das intervenções**

O principal efeito colateral do cetoconazol é a hepatotoxicidade, que na maioria das vezes se manifesta com elevação discreta das transaminases, absolutamente reversível após a suspensão da medicação. Existem alguns casos relatados de hepatite fulminante associado ao uso de cetoconazol.(18)

A cabergolina é relacionada aos efeitos colaterais tontura, astenia e hipotensão. Alguns

estudos mostraram que o uso de altas doses de cabergolina (> 3 mg/dia ou > 20 mg/semana), particularmente doses cumulativas superiores a 4.000 mg, foi associado com valvopatias cardíacas em doentes de Parkinson.(19-21) Por outro lado, dois estudos longitudinais acompanharam por pelo menos dois anos os pacientes com hiperprolactinemia e em uso de agonista dopaminérgico, estes pacientes foram submetidos à ecocardiografia transtorácica antes e durante o tratamento, e não foram encontradas valvopatias clinicamente significativas.(22, 23)

Quanto ao pasireotida, diversos efeitos colaterais, como colelitíase, sintomas gastrointestinais, cefaleia, hipotensão, aumento do intervalo Qt e hiperglicemia são relatados. Esta última pode ocorrer em até 75% dos pacientes.(24) Por fim, o Mifepristone, devido ao bloqueio do receptor de glicocorticoide induz o aumento nos níveis de cortisol e ACTH, causando sintomas como fadiga, náuseas e vômitos, cefaleia, hipocalemia, artralgia e edema, além de ser abortivo.(24)

### **Relevância desta revisão sistemática**

Apesar de existirem várias drogas a serem utilizadas no tratamento complementar da doença de Cushing, não existe um consenso sobre qual dessas medicações é mais efetiva e segura no controle dessa doença.

O Guideline da *Endocrine Society* (14) recomenda o uso de inibidores da esteroidogênese como segunda linha de tratamento nos pacientes que não responderam a cirurgia trans-esfenoidal e sugere, como alternativa a estes, o uso das medicações com ação hipofisária tanto nos pacientes que não responderam a cirurgia, como naqueles que não são candidatos ao tratamento cirúrgico. A indicação deste guideline para o uso de antagonista do receptor de glicocorticoide se restringe aos pacientes com diabetes mellitus ou intolerância à glicose e que não responderam a cirurgia ou não são candidatos a mesma.

Existem duas revisões publicadas sobre o tema na literatura, porém uma delas não teve como objetivo comparar a efetividade e segurança dessas medicações entre si e a outra avaliou apenas os critérios do controle laboratorial da doença de Cushing.(10, 25)

Por isso, propusemo-nos a realizar esta revisão sistemática, a fim de responder a seguinte pergunta: para os pacientes com doença de Cushing recidivados, ou que não obtiveram cura após a cirurgia trans-esfenoidal, ou ainda que por algum motivo não puderam realizar esse procedimento, existe diferença na efetividade do controle laboratorial e

segurança entre cabergolina, pasireotida, cetoconazol e mifepristone em pelo menos seis meses de seguimento?

## **HIPÓTESE**

A nossa hipótese é que não exista diferença de efetividade entre as medicações disponíveis para doença de Cushing, porém provavelmente exista uma diferença significativa em relação aos eventos adversos ocasionados por cada uma das medicações disponíveis.

## **OBJETIVO**

Avaliar a efetividade e segurança da cabergolina, pasireotida, cetoconazol e mifepristone no tratamento medicamentoso em pelo menos seis meses de uso em pacientes com doença de Cushing que não obtiveram cura após a cirurgia trans-esfenoidal, recidivados ou que por algum motivo não foram submetidos à cirurgia como tratamento primário.

## **METODOLOGIA**

Esta revisão sistemática foi elaborada de acordo com a metodologia da Colaboração Cochrane (26), e reportada de acordo com o *PRISMA Statement* (27), que consiste em um tutorial com 27 itens para redação da estrutura da revisão sistemática.

## **I. Critério de elegibilidade**

Foram incluídos estudos randomizados que seguiram a estrutura “PICO” descrita abaixo:

### **a. Pacientes**

Adultos com diagnóstico de doença de Cushing, sem remissão após cirurgia trans-esfenoidal ou que por algum motivo não puderam realizar a cirurgia como tratamento primário, ou recidivados. Foram considerados portadores da doença de Cushing indivíduos com a positividade de pelo menos dois testes de rastreio para síndrome de Cushing: CLU; CSMN; não supressão do cortisol plasmático com 1mg de dexametasona noturna ou não supressão com 2 mg de dexametasona por 48h. Além disso, os pacientes devem ter apresentado dosagens de ACTH plasmático basal  $> 20\text{ng/mL}$  e adenoma produtor de hormônio adenocorticotrófico no anatomopatológico após a cirurgia hipofisária. Para os pacientes não submetidos a cirurgia, além do ACTH  $> 20\text{ng/mL}$ , um dos seguintes critérios deve ter sido preenchido: cateterismo do seio petroso inferior bilateral com relação plasmática do ACTH central/ ACTH periférico  $> 2$  no estado basal ou  $>3$ , 10 minutos após o estímulo com hCRH  $1 \mu\text{/kg}$  endovenoso ou com 10 mcg de desmopressina endovenoso; adenoma hipofisário  $> 6\text{mm}$  na ressonância magnética de hipófise; aumento dos níveis de cortisol sérico e do ACTH plasmático superiores a 14% e 30%, respectivamente, após estímulo com hCRH na dose de  $1 \mu\text{/kg}$  endovenoso.(28)

### **b. Intervenção e Comparação**

Tratamento medicamentoso da doença de Cushing comparado entre si: cabergolina vs pasireotida; cabergolina vs cetozonazol; cabergolina vs mifepristone; pasireotida vs cetozonazol; pasireotida vs mifepristone e cetozonazol vs mifepristone.

### **c. Desfechos (Outcomes)**

Os desfechos primários avaliados foram: remissão da doença por meio da normalização

do CLU, melhora na qualidade de vida, por meio do questionário *Health Related Quality of Life -HRQoL (HRQoL)*,<sup>(29)</sup> ou algum outro instrumento com essa finalidade, frequência de eventos adversos relacionados às medicações, mortalidade, melhora das comorbidades associadas a essa enfermidade (a saber, perda de peso, melhora do Diabetes Mellitus, melhora da Hipertensão Arterial, ganho de massa óssea), melhora dos sintomas (da giba, da gordura supra clavicular e do rubor facial).

## **II. Estratégia de Busca (Apêndice 1)**

Foram criadas três estratégias de busca gerais e adaptáveis às bases de dados eletrônicas na área da saúde: Embase (1980–2017), Pubmed (1966–2017) e CENTRAL (Registro de Ensaio Controlado da Colaboração Cochrane, (1982- 07 de julho de 2017)). As estratégias para PubMed e Embase foram revisadas por um bibliotecário médico da Universidade Weill Cornell, usando a ferramenta PRESS 2015 Evidence-Based Checklist. <sup>(30)</sup> As sugestões foram aceitas e incorporadas em sete de julho de 2017.

Foram pesquisados estudos em andamento e não publicados junto ao *ClinicalTrials.gov*. Para pesquisa de literatura cinzenta, foi realizada a busca de citações dos artigos selecionados para leitura na íntegra utilizando a plataforma Scopus, além de buscas manuais em anais de congresso. Não houve restrição do idioma ou de ano. Para a construção da estratégia, foram utilizados os seguintes descritores e com seus respectivos sinônimos: *Cushing's Disease, Cabergoline, Pasireotide, Ketoconazole e Mifepristone*.

## **III. Seleção dos estudos**

Dois revisores (JMSC e VSNN) avaliaram independentemente os títulos e os resumos identificados pela pesquisa bibliográfica, e os estudos potencialmente elegíveis para inclusão na revisão foram selecionados para leitura na íntegra, e posteriormente foram avaliados se estavam de acordo com o PICO dessa revisão. Em caso de discordância nesse processo de seleção, houve uma reunião de consenso.

## **IV. Extração de dados, avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência**

Dos estudos selecionados para inclusão, ambos os revisores utilizaram ficha de extração (Apêndice 2), afim de que todas as informações referentes aos critérios de elegibilidade,

qualidade metodológica e principais desfechos de cada estudo incluído fossem registradas. Para os ensaios clínicos randomizados, o risco de viés foi avaliado de acordo com os critérios descritos no Manual dos Revisores Cochrane(26), que leva em consideração sete domínios: o processo de randomização (1), sigilo da alocação (2), cegamento dos participantes e investigadores (3), cegamento dos avaliadores de desfechos (4), se as perdas foram incluídas na análise final (5), relato seletivo de desfecho (6) e outros (7). Cada um desses itens foi classificado pelos dois revisores como baixo risco de viés, alto risco de viés ou indeterminado.

## **V. Síntese e análise de dados**

Os desfechos homogêneos e com a mesma unidade de medida em pelo menos dois estudos foram plotados em uma metanálise com efeito randômico, utilizando-se o software *Review Manager 5.3*. Os dados contínuos foram expressos como médias e desvio-padrão, sendo que a diferença entre as médias com intervalo de confiança (IC) 95% foi usada como estimativa de efeito da intervenção. Para os dados dicotômicos, foram calculados o risco relativo (RR) e a diferença entre os riscos absolutos (DR), ambos também com IC 95%. O método do inverso da variância foi o método estatístico utilizado para ponderar as estimativas de efeito entre os estudos incluídos. A inconsistência entre os resultados dos estudos incluídos foi averiguada pela inspeção visual do gráfico de floresta (ausência de sobreposição dos IC em torno das estimativas de efeito dos estudos individuais) e também pelo teste de inconsistência de Higgins ou  $I^2$ , no qual  $I^2 > 50\%$  indica moderada probabilidade de heterogeneidade. As causas potenciais da heterogeneidade entre os resultado dos estudos também foram avaliadas.

## **VI. Qualidade da Evidência**

A qualidade da evidência da estimativa de efeito da intervenção foi gerada de acordo com o *GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) Working Group*.(31, 32)

O GRADE avalia a qualidade da evidência de determinada tecnologia em saúde sobre um desfecho, com ênfase nos desfechos mais importantes do ponto vista do paciente. De acordo com o GRADE, os estudos randomizados têm a melhor qualidade da evidência, porém

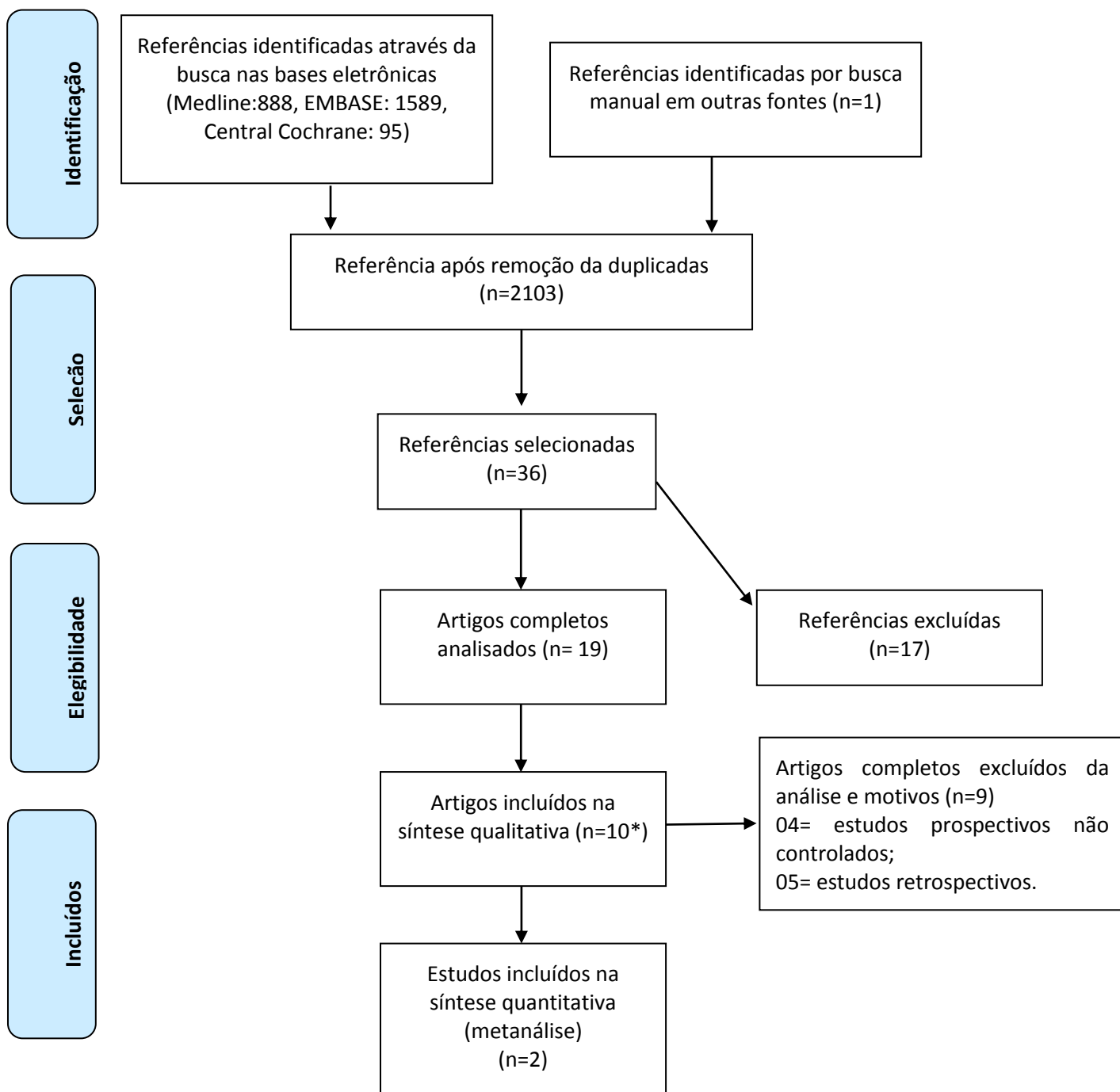
a qualidade diminui de acordo com as limitações que interferem nas estimativas do efeito do tratamento.

Estas limitações incluem além do risco de viés citado acima, a presença de *inconsistência* - relacionada à variabilidade entre dos resultados dos estudos incluídos na metanálise; existência de *evidência indireta* – uma forma de analisar se os estudos incluídos compararam a intervenção de interesse, na população de interesse, cujos resultados são também sobre desfechos de interesse; presença de *imprecisão* – ou seja, a precisão da estimativa de efeito pela amplitude do IC 95%; e, por fim, a ocorrência de *viés de publicação* do resultado dos desfechos analisados. Este último refere-se à redução da qualidade de evidência quando se suspeita que não foram publicados os estudos negativos, normalmente aqueles que não mostram nenhum efeito significativo da intervenção.(33)

# RESULTADOS

Esta revisão sistemática teve o seu protocolo registrado na base de registros de revisões sistemáticas *PROSPERO* (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) no dia 17 de agosto de 2016, CRD42016046101. (Anexo 1)

As estratégias de busca elaboradas resultaram em 2102 artigos após a remoção das duplicatas pelo software *Endnote*. Um estudo foi adquirido por busca manual.(34) Foram selecionados 19 artigos para leitura na íntegra, e destes, 10 foram incluídos. Dos nove estudos excluídos, quatro eram prospectivos, mas não controlados.(15, 35-37) Cinco eram retrospectivos e também não controlados. (18, 38-41) O processo de seleção está sintetizado na figura 1 .



**Figura 1 – Fluxo de seleção dos artigos da revisão sistemática. \*Oito se referem ao mesmo protocolo de estudo.**

### **Estudos Incluídos (Tabela 1)**

Encontramos apenas um estudo que comparou duas drogas entre si (cabergolina versus o cetoconazol), que foi o trabalho de Barbot et al.(42) Foram encontrados, ainda, dois estudos randomizados, nos quais, contudo, compararam-se entre si regimes de dose da mesma medicação.

Em virtude da escassez do número de estudos encontrados, além do primeiro, incluímos também esses dois últimos estudos, considerando-os como comparações indiretas.

#### *Pasireotida (duas doses comparadas entre si)*

Além de Colao et al, (16) outros sete trabalhos selecionados se referiam ao mesmo protocolo de estudo registrado no *ClinicalTrials.gov* como NCT00434148, do *Pasireotide 2305 StudyGroup* (16, 43-49). Trata-se de um estudo multicêntrico fase III, financiado pela indústria farmacêutica Novartis, no qual 162 pacientes com doença de Cushing não curados pela cirurgia transesfenoidal, recidivados ou não candidatos a cirurgia foram randomizados ao uso subcutâneo do pasireotida na dose de 600µg (82 indivíduos) ou 900µg (80 indivíduos) duas vezes ao dia. O estudo teve uma duração de 12 meses (fase core). Dentre as características de cada grupo na visita do *baseline*, ressalta-se que no grupo de 600 µg havia uma proporção significativamente maior de pacientes com CLU > 5 vezes o limite superior da normalidade (48% versus 28%, p=0,05).

Nos primeiros seis meses o estudo foi duplo-cego e posteriormente *open label*. No terceiro mês de seguimento, os pacientes com CLU não superior a duas vezes o limite superior da normalidade e nível não superior a visita de *baseline* continuaram a receber a dose atribuída aleatoriamente até o sexto o mês, em duplo cego. Aos demais pacientes, a dose foi revelada no mês 3 e aumentada em 300 µg duas vezes ao dia. No sexto mês, todos os participantes entraram na fase *open label* que durou até o mês 12. Nessa fase, se o CLU estivesse acima do limite superior da normalidade, a dose poderia ser aumentada a qualquer momento em 300 µg, duas vezes ao dia, até o máximo, 1200 µg duas vezes ao dia. A mesma também poderia ser reduzida em 300 µg duas vezes ao dia, em caso de eventos adversos.

As oito publicações diferem nos desfechos analisados e o tempo de seguimento dos pacientes incluídos (fase core e extensão).

O desfecho primário foi a normalização do CLU (valores até ou abaixo do limite superior da normalidade) no sexto mês de tratamento e sem a necessidade de ajuste de dose. Como desfechos secundários foi avaliada a normalização do CLU no terceiro, sexto e décimo segundo mês, redução de 50% do CLU em relação aos níveis basais nos pacientes que não atingiram valores normais. O estudo avaliou o ACTH, o cortisol sérico e salivar, a redução do volume tumoral, qualidade de vida, a melhora dos sintomas de síndrome de Cushing. Este último desfecho foi estimado pela monitorização da pressão arterial, perfil lipídico, índice de massa corpórea e circunferência abdominal, composição corpórea, presença de hirsutismo e densitometria óssea.

Lacroix et al (34) publicou os resultados do estudo do *Pasireotide G2304StudyGroup*, um estudo fase III, multicêntrico que envolveu 19 países e 57 centros, randomizado, que avaliou pasireotida de liberação prolongada (LAR) em pacientes com doença de Cushing persistente ou recorrente. Cento e cinquenta pacientes foram randomizados para receber 10 ou 30 mg de pasireotida-LAR, intramuscular, a cada 28 dias. Diferente do estudo anterior, na visita do baseline não houve diferenças significativas entre os grupos. No quarto mês, os pacientes que não obtiveram controle da doença receberam aumento da dose de 10 para 30 mg e de 30 para 40 mg. Os desfechos primários avaliados foram a proporção de pacientes com normalização do CLU no sétimo mês de tratamento, independente de aumento de dose no mês quatro e dentre aqueles em que o ajuste de dose não foi necessário. Como desfechos secundários foram avaliados: ACTH e cortisol séricos, controle clínico da doença – pressão arterial, índice de massa corpórea, circunferência abdominal, perfil lipídico, peso, rubor facial hirsutismo e estrias, qualidade de vida a por meio do questionário *HRQoL*.

#### *Cabergolina versus cetoconazol*

O estudo de Barbot et al (42), realizado na unidade de endocrinologia da Universidade de Pádua, Itália, randomizou 14 pacientes com diagnóstico de doença de Cushing em seguimento, para uso da cabergolina ou do cetoconazol como medicação única por 6 meses, e após esse período, os pacientes não controlados com a monoterapia utilizaram terapia combinada em associação por mais 12 meses (tempo total do estudo: 18

meses). Desses 14 indivíduos, dez haviam realizado a cirurgia trans-esfenoidal, dos quais seis não obtiveram cura e quatro tiveram recorrência, quatro pacientes ou não tinham condições para a cirurgia ou se recusaram à fazê-la. Apenas uma paciente apresentava macroadenoma, os demais eram microadenoma ou nenhuma lesão havia sido diagnosticada pela MRI. A dose da cabergolina foi iniciada com 0,5 a 1 mg por semana, e do cetoconazol com 200 mg/dia. Nos indivíduos que não atingissem a normalização do CLU, essas medicações foram sendo aumentadas gradualmente até no máximo 3 mg/semana e 600 mg/dia, respectivamente. No início do protocolo, não havia diferenças significativas entre os grupos em termos de idade, sexo, quadro clínico e avaliação hormonal. Os desfechos analisados foram normalização do CLU e do CSMN, eventos adversos, melhora clínica, alteração na MRI.

**Tabela 1. Estudos Incluídos. CLU: Cortisol Livre Urinário; LSN: Limite superior da normalidade; LAR: Long Action Release- Liberação Prolongada.**

Autor	NCT ClinicalTrials	Desenho do estudo	Pacientes	(n)	Intervenção/Comparação	Desfechos	Seguimento (meses)	Eventos Adversos
Colao 2012	NCT00434148	Fase 3	Pacientes com doença de Cushing, sem remissão após cirurgia trans-esfenoidal	162	Pasireotida 900 vs 600mcg	Qualidade de Vida e Controle de CLU Segurança	12	Hiperglicemia, náuseas, diarreia, coledite, entre outros.
Pivonello 2012	NCT00434148	Fase 3	Pacientes com doença de Cushing, sem remissão após cirurgia trans-esfenoidal	162	Pasireotida 900 vs 600mcg	Desfecho secundário - Controle da hipertensão arterial	12	-
Pivonello 2014	NCT00434148	Fase 3	Pacientes com doença de Cushing, sem remissão após cirurgia trans-esfenoidal	162	Pasireotida 900 vs 600mcg	Qualidade de Vida e Controle de CLU	6	-
Mackenzie 2014	NCT00434148	Extensão do estudo fase 3	Pacientes de um único centro	4	Pasireotida 900 vs 600mcg	Qualidade de Vida e Controle de CLU Segurança	61	-
Schopohl 2015	NCT00434148	Extensão do estudo fase 3	Pacientes que obtiveram controle do CLU após 12 meses do estudo primário de um único centro	58	Pasireotida 900 vs 600mcg	Controle dos sintomas Controle de CLU	24	-
Simeoli 2014	NCT00434148	Extensão do estudo fase 3	Pacientes de um único centro	8	Pasireotida 900 vs 600mcg	Redução tumoral, Controle de CLU e Melhora dos sinais e sintomas	24	-
Lacroix 2015	NCT00434148	Análise post hoc	Pacientes com doença de Cushing, sem remissão após cirurgia trans-esfenoidal	162	Pasireotida 900 vs 600mcg	Redução do volume tumoral	12	-
Webb 2014	NCT00434148	Análise post hoc	Pacientes com doença de Cushing, sem remissão após cirurgia trans-esfenoidal	162	Pasireotida 900 vs 600mcg	Avaliação da Relação entre Qualidade de Vida e Controle de CLU	12	-
Lacroix 2017	NCT01374906	Fase 3	Pacientes com doença de Cushing persistente ou que não foram candidatos a cirurgia e CLU 1.5-5x LSN	150	Pasireotida LAR 30 (n=76) vs 10mg (n=76)	Normalização do CLU	12	Hiperglicemia, coledite, aumento de transaminases, duas mortes.
Barbot 2014	-	Cross-Over	Pacientes com doença de Cushing persistente	14	Cabergolina 2,3mg/semana vs cetoconazol 314mg/dia	Normalização do CSMN e do CLU, Controle de sintomas e redução do volume tumoral	18 (6 meses a primeira fase)	Não relatados

## **Risco de Viés dos Estudos Incluídos (Figura 2)**

Em relação ao estudo de Colao et al, (16) o processo de randomização e alocação foram classificados como baixo risco de viés. O cegamento dos participantes foi preservado até o terceiro mês nos dois grupos, quando aqueles que não tinham controle do CLU e necessitaram de aumento da dose do pasireotida passaram a receber a medicação duas vezes ao dia. A partir do sexto mês o estudo era completamente *open label*. Como o cegamento foi mantido na primeira parte do estudo, tanto dos investigadores, como dos pacientes e de quem avaliou esse desfecho, e a interferência do cegamento seria pequena na normalização do CLU (desfecho laboratorial), este domínio foi classificado como baixo risco de viés.

O estudo utilizou a análise por intenção de tratar, incluindo as perdas na análise final para os desfechos referentes a normalização do CLU, para os desfechos contínuos foram considerados apenas os pacientes que permaneceram até o final do protocolo. Na análise de três meses houve 18% de perdas, em seis meses 16%, e em 12 meses 18%, acabando que apenas 48% dos pacientes concluíram os estudos, por isso nesse quesito o estudo foi classificado como alto risco de viés. As desistências foram relacionadas a eventos adversos em 31% dos casos, 44% motivadas por ausência de eficácia, 5% por desvio de protocolo e 20% dos pacientes retiraram o consentimento em participar do estudo.

Quanto ao relato seletivo de desfechos, foi possível verificar que o desfecho redução de 50% do CLU não estava previsto no protocolo registrado no ClinicalTrials.gov. Porém, como esse desfecho não foi incluído na presente revisão, esse domínio foi classificado como tendo baixo risco de viés.

Foi atribuído alto risco de viés para o domínio outros vieses, devido a extensa participação da indústria farmacêutica, tanto no delineamento e condução do estudo, bem como no financiamento. Todos os autores receberam auxílio da Novartis para consultorias, congressos e dois deles para condução do estudo. Outro item levado em consideração foi o desbalanceamento dos participantes em relação ao nível inicial de CLU, significativamente maior no grupo que iniciou com a dose de 600µg.

No estudo de Lacroix et al (34) a randomização foi feita por um *interactiver esponse-technology system*, 1:1 para a dose de 10 e 30 mg. A randomização foi estratificada em bloco de quatro de acordo com o nível inicial do CLU. Houve sigilo de alocação para o

time global do estudo até o mês 7, para os investigadores, participantes e avaliadores de desfecho a alocação foi cega até a fase core (12 meses). Em relação as perdas, 31% dos pacientes não completaram os 12 meses do estudo. Desses, 28% foram retirados devido a eventos adversos, 39% por ausência de eficácia, 7% por desvio de protocolo, 24% retiraram o consentimento, e um paciente no grupo de 30 mg foi a óbito. Os autores incluíram as perdas nas análises de normalização do CLU. A respeito do viés seletivo de desfechos, embora alguns desfechos secundários serão reportados em publicações posteriores, os dados considerados mais importantes para essa revisão estão disponíveis no presente estudo. Esse estudo também foi patrocinado pela indústria farmacêutica Novartis, e a maioria dos autores apresentaram conflitos de interesse. Assim, foi considerado alto risco de viés tanto para as perdas quanto para os outros desfechos. Os demais itens foram classificados como tendo baixo risco.

O estudo de Bardot et al (42) não apresentou informações quanto ao processo de randomização, sigilo da alocação e cegamento do estudo, tanto dos participantes quanto dos avaliadores do desfecho. Para estes quatro domínios, portanto, o risco de viés foi classificado como indeterminado. O estudo não teve perdas de seguimento, sendo esse o único domínio classificado como baixo o risco viés. O protocolo do estudo não foi registrado, o que comprometeu a avaliação do viés quanto ao relato seletivo dos desfechos (risco de viés indeterminado).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Barbot 2014	?	?	?	?	+	?	+
Colao 2012	+	+	+	+	-	+	-
Lacroix 2017	+	+	+	+	-	+	-

Figura 2 Avaliação do Risco de Viés dos Estudos Seleccionados

### Análise Quantitativa – Metanálise

Os dados que puderam ser plotados na metanálise foram relacionados aos dois estudos que compararam doses diferentes do pasireotida.(16, 34) Os resultados das doses a cada 28 dias do pasireotida LAR de 10 mg e 30 mg foram agrupados respectivamente aos resultados das posologias subcutâneas e diárias de 600µg e 900µg devido a farmacocinética dessas formulações serem equivalentes. (34)

Os desfechos plotados foram referentes a eficácia na normalização do CLU, segurança, melhora clínica e das complicações relacionadas ao hipercortisolismo.

Quanto a normalização do CLU em seis/sete meses sem a necessidade de ajuste de dose, incluindo os dois estudos, na dose de 900µg duas vezes dia ou 30 mg a cada 28 dias, 29% dos pacientes atingiram esse controle, e na dose de 600µg ou 10 mg apenas 21%. A metanálise dessas duas comparações não mostrou diferença significativa entre os dois esquemas de dose (RR:1,35; IC: 0,85-2,4;  $I^2 = 27\%$ , figura 3).

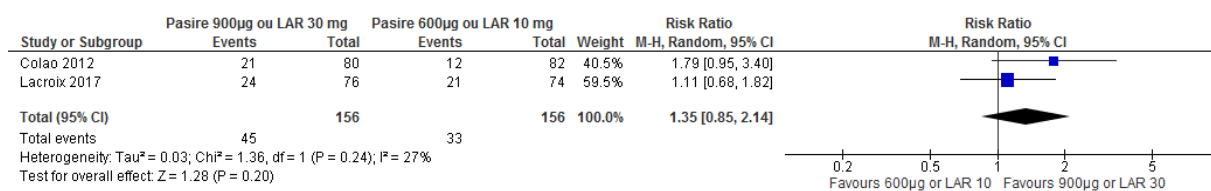


Figura 3 Normalização do Cortisol Livre Urinário em 06/07 meses (sem ajuste de dose)

A normalização do CLU foi também avaliada em 12 meses do estudo, a cura ocorreu em 25% dos indivíduos do grupo intervenção e 24% do grupo controle, de maneira que a metanálise também não mostrou diferença entre os grupos (RR: 1,1; IC: 0,44-2,89;  $I^2 = 81\%$ , figura 4). Do estudo de Lacroix et al, 31 (42%) pacientes do grupo controle e 28 (37%) pacientes do grupo de 30 mg tiveram ajuste de dose no quarto mês, dois pacientes, ou seja 6%, tiveram a dose reduzida.(34) No estudo de Colao et al 30 pacientes tiveram ajuste de dose (12 % aumento e 6% diminuição da dose). A inconsistência na normalização do CLU no último mês do estudo muito provavelmente se deu pelo fato do estudo de Colao et al (16) o grupo da dose de 600 µg apresentava no início do estudo uma média de CLU significativamente maior do que o grupo com dose de 900µg, por isso o sentido do efeito favorece mais essa dose maior medicação. Por outro lado, no estudo de Lacroix et al. dentre os 31 sujeitos no grupo intervenção e controle que atingiram a normalização do CLU no sétimo mês com ajuste de dose, apenas 48,4 e 64,5%, respectivamente, mantiveram essa normalização no mês 12. Dentre os pacientes que mantiveram o seguimento até o mês 12 e estavam curados no mês 7, 19,4% e 41,9% do grupo controle e intervenção, respectivamente, mudaram para o status não curado. Esse aumento maior na perda de controle nos indivíduos usando a dose maior medicação contribui também para essa inconsistência na metanálise.

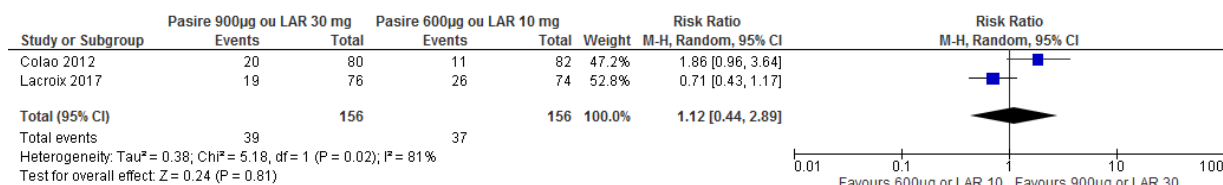


Figura 4 Normalização do Cortisol Livre Urinário em 12 meses (com ajuste de dose)

No que se refere a melhora clínica, foram plotados os dados referentes a pacientes que

referiram alguma melhora em relação ao rubor facial, gordura supra clavicular e giba, tanto em seis meses como em 12 meses. Essas metanálises também não apresentaram diferenças significativas entre os grupos (RR:1,33; IC:0,85- 2,07;  $I^2=39\%$  Figura 5, RR:0,86; IC:0,59- 1,24;  $I^2=0\%$  Figura 6, RR: 1,18; IC: 0,82-1,71;  $I^2=0\%$  Figura 7, RR:1,24; IC: 0,81-1,90;  $I^2=37\%$ , Figura 8, RR: 1,10; IC: 0,78-1,54;  $I^2=0\%$ , Figura 9, RR:1,2; IC: 0,85-1,68;  $I^2=0\%$ , Figura10).

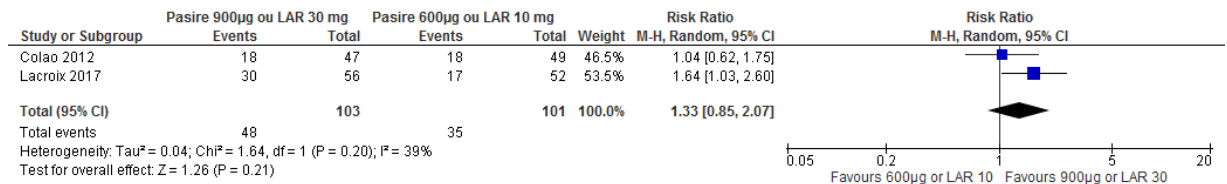


Figura 5. Alguma melhora do rubor facial em 06/07 meses

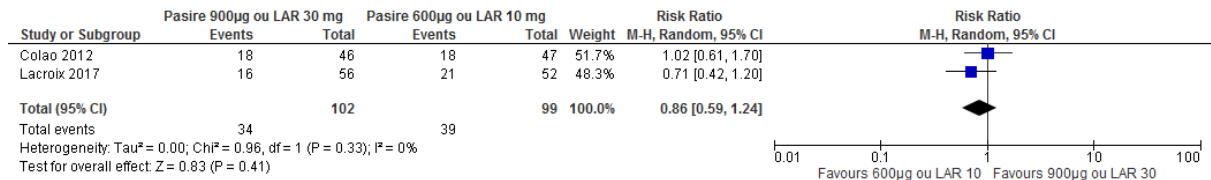


Figura 6. Alguma melhora da gordura supraclavicular em 06/07 meses

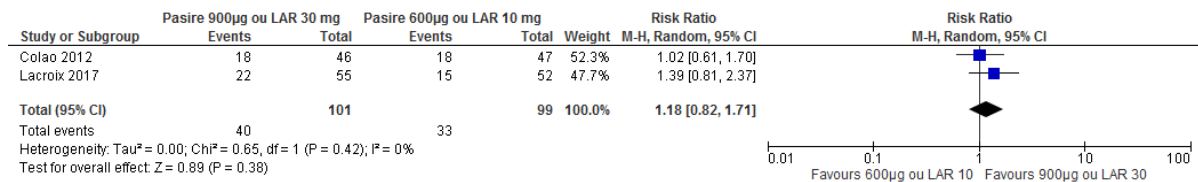


Figura 7. Alguma melhora da giba em 06/07 meses

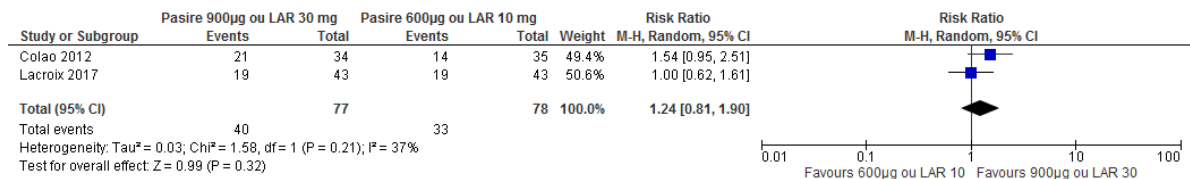


Figura 8. Alguma melhora do rubor facial em 12 meses

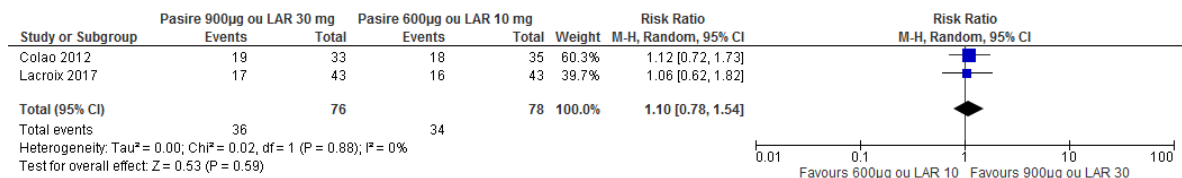


Figura 9. Alguma melhora da gordura supraclavicular em 12 meses

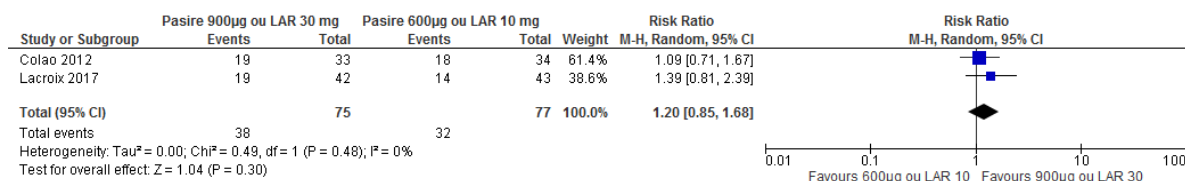


Figura 10. Alguma melhora da giba em 12 meses

Em relação à segurança do pasireotida, um dos eventos adversos mais frequentes tem sido a hiperglicemia. Nos grupos em questão houve uma taxa de 25% e 24% de frequência de Diabetes Méllitus nos pacientes que usaram a dose mensal e diária, respectivamente, diferença essa não significativa (RR:1,05; IC:0,71-1,55; I<sup>2</sup> = 0% Figura 11). Os demais desfechos relacionados a segurança plotados na metanálise foram: frequência de hiperglicemia, frequência de hiperglicemia ou Diabetes Mellitus, diarreia, náuseas e colelitíase ao decorrer dos 12 meses. A exceção do último desfecho (colelitíase), nos demais não houve diferença significativa e nem inconsistência entre os resultados apresentados por cada estudo (RR:1,04; IC:0,81-1,33; I<sup>2</sup> = 0% Figura 12, RR:1,03; IC: 0,89-1,19; Figura 13, RR: 1,05; IC: 0,84-1,31, Figura 14, RR:1,2; IC: 0,92-1,57; I<sup>2</sup> = 0%, Figura 15, RR1,46; IC: 0,66- 3,23, I<sup>2</sup>= 81% Figura 16).

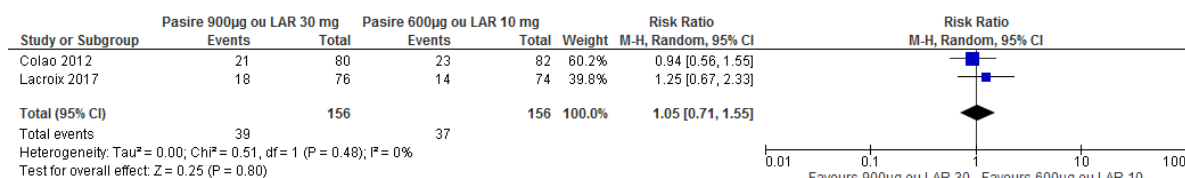


Figura 11. Frequência de Diabetes Méllitus em 12 meses

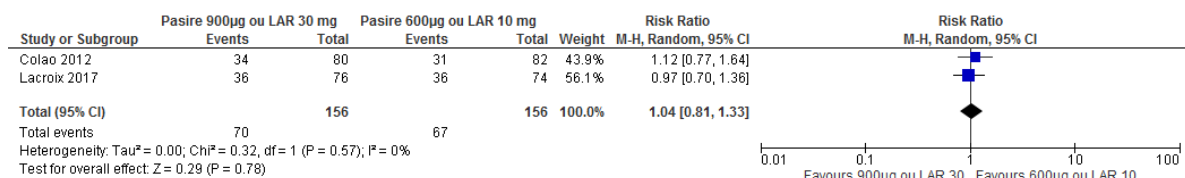


Figura 12. Frequência de Hiperglicemia em 12 meses (pacientes com glicemia elevada mas sem critério para DM ou os pacientes já eram diabéticos e o controle piorou)

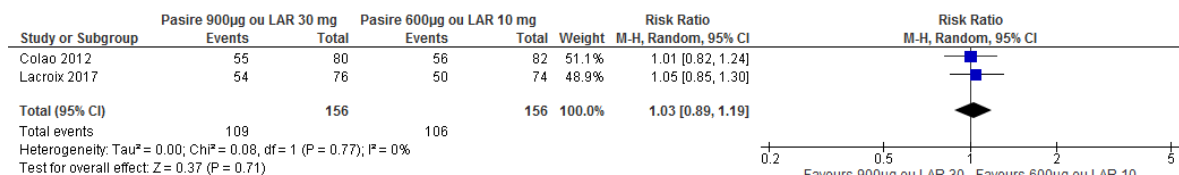


Figura 13. Frequência de Hiperglicemia (pacientes com glicemia elevada mas sem critério para DM ou os pacientes já eram diabéticos e o controle piorou) ou Diabetes Mellitus em 12 meses

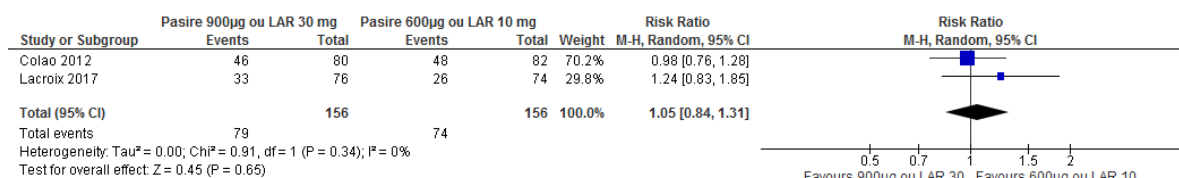


Figura 14. Frequência de Diarreia em 12 meses

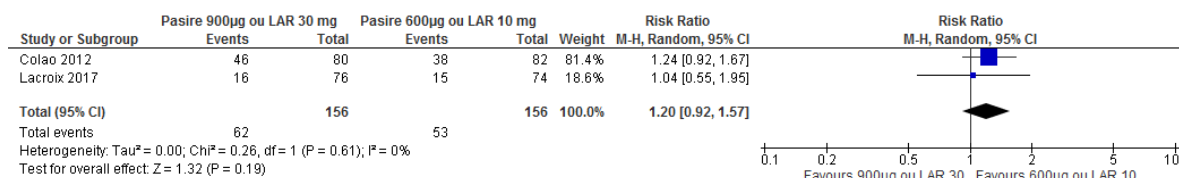


Figura 15. Frequência de Náuseas em 12 meses

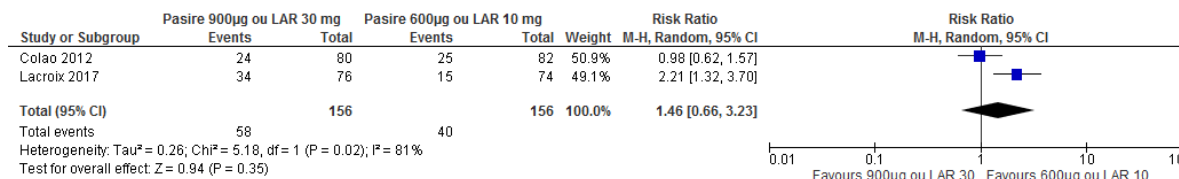


Figura 16. Frequência de Colelitíase em 12 meses

### Análise Qualitativa - Descrição dos resultados que não puderam ser plotados na metanálise (Tabela 2 e 3)

Nos dois estudos envolvendo o pasireotida, os desfechos qualidade de vida, melhora das complicações relacionadas ao hipercortisolismo e redução tumoral não puderam ser avaliados por metanálise, porque o estudo de Colao et al não disponibilizou os dados separadamente por grupo.

Nesse estudo, analisando 116 pacientes, ou seja 72% da amostra, no sexto mês do estudo a redução média de pressão arterial sistólica e diastólica em relação ao *baseline* foi respectivamente de  $-9,1\text{mmHg}$  (95% IC:  $-12,3- -5,8$ ) e de  $-4,6\text{mmHg}$  (95% IC:  $-6,9- -2,3$ ), e a redução de peso foi de  $-4,4\text{kg}$  (95% IC:  $-5,2- -3,5$ ). Na avaliação de 114 (70%) pacientes, houve também redução não significativa de triglicérides e significativa do LDL-

colesterol (0,0mmol/L (95%IC: -0,1- 0,2) e -0,3mmol/L (95%IC: -0,5- -0,1; P=0,0004). A qualidade de vida foi avaliada no sexto mês em 112 (69%) pacientes, pelo HRQoL, e mostrou um aumento médio de 9,5 pontos (95%IC: 6,6- 12,4).

No décimo segundo mês, em 78 (48%) pacientes avaliados, as médias de redução de pressão arterial sistólica e diastólica foram -6,1mmHg (95%IC: -9,8- -2,4) e -3,7mmHg (95%IC: -6,2- -1,2). Em 79 (48%) pacientes, a redução de triglicérides, LDL-colesterol e peso também foram consistentes -0,2mmol/L (95%IC -0,3- 0,0), -0,4mmol/L (95%IC: -0,6- -0,2; P=0,0005) e -6,7kg (95%IC: -8,0- -5,4; P<0,0001), respectivamente. Houve uma melhora ainda mais acentuada da qualidade de vida, avaliada em 76 (46%) pacientes, evidenciada por um aumento médio no score de HRQoL de 11,1 pontos (95%IC: 6,8- 15,5).

Setenta e cinco pacientes (46%) tinham tumor visível na MRI. No início do estudo, a média do volume tumoral era de 0,24cm<sup>3</sup> no grupo de 600µg (n=36) e de 0,20cm<sup>3</sup> no grupo de 900µg (n=39). No sexto mês, houve um aumento não significativo do volume tumoral de 9,3% (95%IC: -8,9- 27,5) no grupo de 600µg, e uma redução significativa de 19% no grupo de 900µg (95%IC: -33,3- -4,7). Na avaliação ao décimo segundo mês, considerando os 75 (46%) indivíduos que realizaram a MRI, ambos os grupos tiveram redução em relação ao *baseline*, -9,1% [95%IC: -46,3- 28,0] e -43,8% [95%IC: -68,4- -19,2], respectivamente, sendo a redução não significativa no grupo que usou 600µg.

Dentre os 28 pacientes com diabetes mellitus que finalizaram o estudo o valor médio da HbA1c aumentou de 6,50% (n=28) e 6,42% (n=26) no grupo de 600 e 900µg para 7,95% (n=22) e 8,30% (n=18) no mês seis, e para 7,98% (n=15) e 8,62% (n=13) no mês doze, respectivamente.

Três centros continuaram o seguimento dos pacientes após os 12 meses programados na fase *core*, e publicaram séries de casos dos pacientes em uso prolongado de pasireotida. Os estudos de Mackenzie et al, Schopohl et al e Simeoli et al seguiram quatro, 58 e oito pacientes, respectivamente. (45-47) Os três estudos avaliaram como desfechos a normalização do CLU e o controle de sintomas. No estudo de Mackenzie et al, (45) dois dos quatro indivíduos apresentaram remissão clínica e laboratorial da doença durante o seguimento de 55 e 61 meses; foi necessária redução da dose em ambos os casos devido a sintomas de hipocortisolismo. Os outros dois indivíduos fizeram uso de

pasireotida apenas pelos 12 meses previstos no protocolo original, eles suspenderam o uso devido falha de resposta e eventos adversos relacionados a hiperglicemia. Schopohl et al manteve seguimento de 58 pacientes do estudo original por 24 meses no centro de Munique, Alemanha.(47) Dos pacientes selecionados para esta fase de extensão 38,5% e 59,4% obtiveram controle clínico e laboratorial no décimo segundo mês nas doses de 600µg e 900µg, respectivamente. No mês 24, a taxa de controle havia caído para 30,8% para o grupo randomizado para 600µg e 37,5% no grupo de 900µg. O estudo perdeu dados de 27 dos 58 pacientes, sendo dez deles por falta de sucesso terapêutico e cinco por eventos adversos graves relacionados a hiperglicemia, colelitíase e alterações gastrointestinais. Por fim, Simeoli et al (46) publicou separadamente os resultados do centro de Nápoles, Itália, demonstrando os resultados obtidos nos 14 pacientes que compuseram o protocolo original, com o objetivo principal de descrever os efeitos do pasireotida em relação a redução tumoral. Desses pacientes inicialmente tratados, seis retiraram o consentimento antes de completar seis meses da medicação (três devido eventos adversos, dois por falta de adesão ao protocolo do estudo e um paciente recebeu indicação de cirurgia transesfenoidal). Os resultados de oito pacientes mostram que houve normalização de cortisolúria em três, outros três obtiveram controle parcial, ou seja decréscimo de 25% do CLU, e dois permaneceram sem controle da doença quando avaliados em seis meses. A redução tumoral foi de 42,4% ao sexto mês do estudo, e não foi proporcional a normalização da cortisolúria. Ao décimo segundo mês, o autor mostra resultado de apenas sete pacientes, mostrando redução de 47,6% em relação ao sexto mês. Por fim, o autor descreve o seguimento de dois dos casos por 24 meses, mostrando remissão sustentada da doença e redução considerável da massa tumoral, sem relatar novos eventos adversos.

No estudo de Lacroix et al (34), 116 (79%) pacientes foram avaliados quanto a melhora as comorbidades e qualidade de vida no sexto mês, 54 no grupo de 10 mg e 62 no grupo de 30 mg, e no décimo segundo mês, foram 104 (71%) pacientes analisados, 50 no grupo de 10 mg e 54 mg no grupo de 30 mg. Houve redução de pressão arterial sistólica em sete meses de -6,8 (95% IC: -10,9- -2,6) no grupo de 10mg e de -4,6 (95%IC: -8,1- -1,1) no grupo de 30 mg e de -4,6 (95% IC: -9,9- 0,7) e -5,0 (95% IC: -8,8- -1,3) respectivamente no décimo segundo mês. Quanto a pressão diastólica a redução em sete

meses foi de -4,8 (95% IC: -8,0- -1,6) no grupo de 10 mg e -3,0 (95% IC: -6,0- -0,1) no grupo de 30 mg e de -3,4 (95% IC: -7,3- 0,4) e -3,1 (95% IC: -5,7- -0,5) no mês doze.

A perda do peso foi observada tanto no grupo de 10 mg, -1,8 (95% IC: -2,9- -0,7) em sete meses e -3,4 (95% IC: -4,8- -2,0) em doze meses, quanto no grupo de 30 mg -4,6 (95% IC: -5,9- -3,4) e -6,5 (95% IC: -8,3- -4,7), respectivamente. A redução de triglicérides, assim como no primeiro estudo incluído, não teve redução estatisticamente significativa, sendo de 0,0 (95% IC: -0,2- 0,1) e -0,2 (95% IC: -0,4- 0,0) no grupo de 10 mg e de 0,0 (95% IC: -0,2- 0,2) e -0,1 (95% IC: -0,4- 0,1) no grupo de 30 mg, em sete e doze meses respectivamente.

Finalmente, houve melhora de qualidade de vida, avaliada pelo HRQoL no grupo de 10 mg de 5,7 (95% IC: 1,4- 10,0) e 6,4 (95% IC: 1,3- 11,6) e no grupo de 30 mg de 7,8 (95% IC: 4,9- 10,7) e 7,0 (95% IC: 3,0- 10,9), em sete e doze meses, respectivamente. Sem diferença entre os grupos (DM 0,6, IC 95%, -5,78 a 6,98).

Houve redução do volume tumoral média em sete meses de 12% (n=39) e 11,4% (n=51) no sétimo mês e no décimo segundo mês, a redução do volume tumoral foi de 17,8% (n=35) e 16,3% (n=38).

O estudo de Colao et al não evidenciou mortes entre os grupos, e no estudo de Lacroix et al ocorreu um óbito no grupo da dose maior, porém segundo os autores o mesmo não foi devido a medicação do estudo.

Alguns desfechos serão publicados em publicações separadas, segundo o autor: controle de CLU no décimo segundo mês, tempo de uso da medicação para controle clínico e laboratorial, efeitos na densidade mineral óssea e farmacocinética do pasireotida de longa ação.

Em relação ao estudo de Barbot et al, (42) do grupo de seis pacientes que recebeu cabergolina, 33% apresentou normalização completa dos níveis de CLU e 50% tiveram ao menos resposta parcial (redução de 21 a 40% do CLU) após seis meses da monoterapia. A dose média de cabergolina foi de 2,3mg/semana. Dos oito indivíduos que receberam cetoconazol como monoterapia na primeira fase do estudo, 62,5% apresentou normalização completa e persistente do CLU e com baixas doses da medicação, em média 314mg/dia. O RR da normalização do CLU após seis meses de tratamento embora tenha favorecido o cetoconazol, não houve diferença entre os grupos (RR: 0,53, 95% IC: 0,15-1,87, P=0,33).

Os demais pacientes apresentaram uma redução significativa do CLU, de aproximadamente 30%, mas não atingiram a normalização. Como nos dois grupos, nenhum paciente atingiu normalização conjunta do CLU e do CSMN, foi adicionado cetoconazol ao grupo que recebeu cabergolina inicialmente, e cabergolina ao grupo tratado com cetoconazol.

A resposta final após terapia combinada foi de 79%, sem diferença entre os grupos, resultados que persistiram por pelo menos 6 meses, quando considerados os níveis de cortisol urinário como desfecho. A RM de hipófise foi realizada em dez pacientes, e não houve alteração em relação ao exame de imagem no início do estudo.

Em relação à segurança, não foram reportados eventos adversos sérios, em dois pacientes, a dose do cetoconazol foi reduzida de 400 para 200 mg, devido a aumento das transaminases e erupção cutânea, com resolução dos sintomas. Foi realizado ecocardiograma em oito dos pacientes que usaram a cabergolina por mais de um ano, não foram encontradas e regurgitação em valva tricúspide.

**Tabela 3: Melhora das comorbidades em 6 meses**

	Colao	Lacroix	
	600µg e 900µg (n=116)	10 mg (n=54)	30 mg (n=62)
<b>PAS</b>	-9,1mmHg (-12,3- -5,8)	-6,8 mmHg (-10,9- -2,6)	-4,6 mmHg (-8,1- -1,1)
<b>PAD</b>	-4,6mmHg (-6,9- -2,3)	-4,8 mmHg (-8,0- -1,6)	-3,0 mmHg (-6,0- -0,1)
<b>Peso</b>	-4,4 Kg (-5,2 - -3,5)	-1,8 Kg (-2,9- -0,7)	-4,6 Kg (-5,9- -3,4)
<b>Triglicérides</b>	0mmol/L (-0,1- 0,2)	0,0 mmol/L (-0,2- 0,1)	0,0 mmol/L (-0,2- 0,2)
<b>Colesterol LDL</b>	0,3mmol/L (-0,5- -0,1)	-0,4 mmol/L (-0,6- -0,1)	-0,4 mmol/L (-0,6- -0,2)
<b>Qualidade de vida</b>	9,5 pontos (6,6- 12,4)	5,7pontos (1,4- 10,0)	7,8 pontos (4,9- 10,7)

PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica.

**Tabela 4: Melhora das comorbidades em 12 meses**

	Colao	Lacroix	
	600µg e 900µg (n=78)	10 mg (n=50)	30 mg (n=54)
<b>PAS</b>	-6,1mmHg (-9,8- -2,4)	-4,6 mmHg (-9,9- 0,7)	-5,0 mmHg (-8,8- -1,3)
<b>PAD</b>	-3,7mmHg (-6,2- -1,2)	-3,4 mmHg (-7,3- 0,4)	-3,1 mmHg (-5,7- -0,5)
<b>Peso</b>	-6,7kg (-8,0- -5,4)	-3,4 Kg (-4,8- -2,0)	-6,5 Kg (-8,3- -4,7)
<b>Triglicérides</b>	-0,2mmol/L (-0,3- 0,0)	-0,2 mmol/L (-0,4- 0,0)	-0,1 mmol/L (-0,4- 0,1)
<b>Colesterol LDL</b>	-0,4mmol/L (-0,6- -0,2)	-0,3mmol/L (-0,6- 0,0)	-0,4 mmol/L (-0,7- 0,0)
<b>Qualidade de vida</b>	11,1 pontos (6,8- 15,5)	6,4 pontos (1,3- 11,6)	7 pontos (3,0- 10,9)

PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica.

### Qualidade da Evidência (Tabelas 3 e 4)

De acordo com a classificação de GRADE, (31) a evidência da efetividade do pasireotida de 900 µ/ 30 mg-LAR comparada a 600 µ/10 mg-LAR para o desfecho normalização do CLU em seis/sete meses sem ajuste de dose ou em um ano com ajuste de dose, em pacientes com doença de Cushing foi classificada como de qualidade muito baixa. Nessas duas comparações, a qualidade da evidência perdeu pontos pelo risco de viés (previamente analisado), pela presença de avaliação indireta (pois o registro do protocolo da presente revisão previa comparações entre as medicações) e pela imprecisão (devido ao intervalo de confiança muito largo, falta de significância estatística, número muito pequeno de pacientes e eventos, e ainda por não ter atingido o tamanho ótimo da informação).

Classificamos como muito baixa a qualidade da evidência referente à comparação das duas doses do pasireotida ao final de 12 meses na frequência de Diabetes Mellitus, perda de peso, qualidade de vida e redução tumoral, pelos mesmos itens identificados anteriormente.

A qualidade da evidência para efetividade da cabergolina versus cetoconazol na normalização do CLU em seis meses também foi muito baixa. (42) Apesar de não ter sido necessário reduzir o nível da evidência pela presença da evidência indireta, foi preciso

reduzir um nível pelo risco de viés (detalhado anteriormente) e dois pela imprecisão (mesmo motivo dos estudos com o pasireotida).

**Tabela 3 Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a classificação GRADE para o pasireotida**

	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da Evidência					Efeito Absoluto Ilustrativo (IC 95%)		Efeito Relativo (RR e DR IC 95%)	Qualidade da Evidência
		Risco de Viés	Inconsistência	Avaliação Indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Pasireotida 900 µg ou 30mg LAR	Pasireotida 600 µg ou 10mg LAR		
<b>Cura pela normalização do CLU em 6/7 meses</b>	312 (02 estudos)	Sim (-1)	Não	Sim (-1)	Sim (-2)	Não*	29%	21%	RR 1,35 (0,85 a 2,14) DR 8% (-1% a 18%)	⊕○○○ muito baixa <sup>1</sup>
<b>Cura pela normalização do CLU em 12 meses</b>	312 (02 estudos)	Sim (-1)	Não	Sim (-1)	Sim (-2)	Não*	25%	24%	RR 1,12 (0,44 a 2,89) DR 1% (-20% a 20%)	⊕○○○ muito baixa <sup>1</sup>
<b>Frequência do DM em 12 meses</b>	312 (02 estudos)	Sim (-1)	Não	Sim (-1)	Sim (-1)	Não*	25%	24%	RR 1,05 (0,71 a 1,55) DR 2% (8% a 11%)	⊕○○○ muito baixa
<b>Perda de peso em 12 meses</b>	183 (02 estudos)	Sim (-1)	Não	Sim (-1)	Sim (-1)	Não*	Colao et al: redução de -6,7kg (95%IC: -8,0, -5,4). Lacroix et al: redução de -3,4 (95% IC: -4,8, -2,0) no grupo de 10 mg e -6,5 (95% IC: -8,3, -4,7) no grupo de 30 mg.		⊕○○○ muito baixa <sup>1</sup>	
<b>Qualidade de vida em 12 meses</b>	180 (02 estudos)	Sim (-1)	Não	Sim (-1)	Sim (-1)	Não*	Colao et al: aumento de 11,1 pontos (95%IC: 6,8, 15,5). Lacroix et al: aumento de 6,4 (95% IC: 1,3, 11,6) no grupo de 10 mg e 7,0 (95% IC: 3,0, 10,9) no grupo de 30 mg.		⊕○○○ muito baixa <sup>1</sup>	
<b>Redução tumoral em 12 meses</b>	148 (02 estudos)	Sim (-1)	Não	Sim (-1)	Sim (-1)	Não*	Colao et al: redução - 9,1% [95%IC: -46,3, 28,0] no grupo 600 e -43,8% [95%IC: -68,4, -19,2] no grupo de 900. Lacroix et al. em toda a amostra a redução do volume tumoral foi de 17,8% e 16,3% .		⊕○○○ muito baixa <sup>1</sup>	

RR: Risco Relativo, DF: Diferença entre os riscos absolutos, CLU: cortisol livre urinário, DM: Diabetes Mellitus, \*: não foi possível avaliar o viés de publicação pelo número de estudos incluídos (<10).

**Tabela 4 Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a classificação GRADE para a cabergolina versus o cetoconazol**

	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da Evidência					Efeito Absoluto Ilustrativo (IC 95%)		Efeito Relativo (RR e DR IC 95%)	Qualidade da Evidência
		Risco de Viés	Inconsistência	Avaliação Indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Cabergolina	Cetoconazol		
<b>Cura pela normalização do CLU em 6/7 meses</b>	14 (01 estudo)	Sim (-1)	Não se aplica	Não	Sim (-2)	Não*	33%	62,5%	RR 0,53 (0,15 a 1,87) DR -29% (-8% a 21%)	⊕○○○ muito baixa <sup>1</sup>

RR: Risco Relativo, DR: Diferença entre os riscos absolutos, CLU: cortisol livre urinário, DM: Diabetes Mellitus, \*: não foi possível avaliar o viés de publicação pelo número de estudos incluídos (<10).

# DISCUSSÃO

A doença de Cushing é uma doença rara. Contudo, quando o hipercortisolismo não é controlado, relaciona-se a diversas complicações, e contribui para o aumento da mortalidade quando comparado a população geral.(5)

A exérese do adenoma por meio da cirurgia trans-esfenoidal realizada por neurocirurgiões experientes é a primeira opção de tratamento para a maioria dos pacientes. Entretanto, para uma parcela significativa de pacientes a cirurgia pode não ser eficaz para a cura doença, ou ainda esses indivíduos podem ter recorrências ao decorrer do seguimento.(11) Sendo assim são necessárias outras modalidades de tratamento complementares a cirurgia.

Apesar de existirem pelo menos quatro medicações com essa finalidade, até o momento não existe um consenso sobre a efetividade e segurança dessas medicações quando comparadas entre si.

O objetivo desta revisão sistemática foi justamente avaliar o que havia de dados comparativos referente a efetividade e segurança da cabergolina, cetoconazol, mifepristone e pasireotida como intervenções complementares aos indivíduos com doença de Cushing não curados após a cirurgia, ou que apresentam alguma contraindicação ao procedimento, ou ainda que apresentaram recidiva após alguns períodos de controle.

Embora tenha sido feita uma ampla pesquisa bibliográfica da literatura, apenas três estudos foram incluídos, sendo em dois a comparação indireta (dose maior versus dose menor), e só foram incluídos pela escassez de estudos que preenchessem os nossos critérios de elegibilidade. É importante ressaltar que as estratégias de busca utilizadas nessa revisão não foram restritas ao tipo de estudo, de maneira a possibilitar a identificação de estudos comparativos não randomizados, porém esses também não foram encontrados.

Os dois estudos incluídos que compararam duas posologias do pasireotida eram multicêntricos e incluíram pacientes com doença de Cushing recorrente, não curados pela cirurgia, ou que por algum motivo não puderam realizar esse procedimento. Considerando a amostra de ambos os estudos, apenas 60% dos indivíduos concluíram os 12 meses da fase *core*. As perdas ocorreram principalmente em função dos eventos adversos (hiperglicemia ou diabetes) e pela não eficácia da medicação em controlar o hipercortisolismo.

Incluindo essas perdas nas análises finais, a efetividade na normalização do CLU nesse período de tempo com ajuste de dose ocorreu em 25% dos pacientes que iniciaram o tratamento com a dose maior e em 24% da dose menor; diferença absoluta de risco não

significativa de 1% (IC 95% -20% a 20%). No sexto/sétimo mês sem ajuste de dose e também incluindo as perdas, a taxa de cura foi de 29% e 21%, respectivamente, com uma diferença absoluta de risco de 8% também não significativa. No entanto, a qualidade da evidência para este resultado segundo o GRADE foi muito baixa, o que significa dizer que há pouca confiança na estimativa do efeito e que o verdadeiro efeito provavelmente é substancialmente diferente do efeito estimado.

A dose média diária do uso da medicação no mês 12 no estudo de Colao et al era de 1569 µg no grupo controle e 1813µg na intervenção. Já no estudo de Lacroix et al. não foi possível obter a dose média diária da medicação nesse período, entretanto, apenas 42% dos pacientes do grupo controle tiveram ajuste de dose no mês quatro versus 37% do grupo intervenção. Desses apenas 37 e 32%, respectivamente, responderam a esse aumento de dose no mês 7.

De acordo com os autores desses dois estudos, a comparação com a dose menor foi justificada pelo fato deles considerarem ser anti-ético privar o grupo controle de algum tratamento. Com isso, a dose menor seria suficiente para produzir algum efeito clínico nesses indivíduos. Porém, esperava-se que a dose plena mostrasse uma efetividade maior na taxa de controle da doença tanto em seis quanto em 12 meses, evidenciando-se assim o efeito dose-resposta. Todavia, isso não ocorreu.

O pasireotida foi considerado uma medicação promissora no tratamento da doença de Cushing, e foi, portanto, testado em dois estudos randomizados. Entretanto, a expressiva frequência de diabetes mellitus, associado a diferença não significativa na normalização do CLU, comprometeu a efetividade da medicação. Como a incidência de eventos adversos não foi estatisticamente significativa entre as diferentes doses de pasireotida, provavelmente esse evento adverso pode ser considerado um efeito de classe, e não dose dependente. No entanto, não foi possível obter a frequência exata desse evento adverso naqueles pacientes que mantiveram a menor dose no decorrer do estudo. Apesar da ocorrência de colelitíase ter sido significativamente maior no grupo intervenção do estudo de Lacroix et al, os autores ressaltam que apenas quatro pacientes foram submetidos a colecistectomia, dois em cada grupo.

Em relação a comparação da cabergolina versus cetoconazol, a taxa de cura pela normalização do CLU foi maior nesse último. No entanto, a diferença não foi significativa e a

qualidade da evidência para esse desfecho também foi muito baixa.

Quatro estudos prospectivos não controlados, avaliaram a efetividade da cabergolina no controle da doença de Cushing. Em dois deles concomitante ao hipercortisolismo os pacientes apresentavam níveis elevados de prolactina.(35, 50) Já nos estudos de Lila et al e Vilar et al esse viés de seleção não se repetiu, e a taxa de normalização do CLU variou de 25-28%, sendo que mais de 50% dos pacientes em todos os estudos tiveram redução considerável do CLU.(36, 37), taxa de resposta muito próxima a relatada no estudo de Barbot et al. (33%).

A maioria dos estudos elegeu como desfecho primário para cura da doença de Cushing a normalização do CLU. Não existe uma padronização dos critérios de cura para essa neoplasia, sendo recomendado para avaliação do controle da doença os mesmos testes usados para o rastreamento do hipercortisolismo. Lila et al elegeu os testes de cortisol salivar da meia noite e cortisol após o teste de supressão com dexametasona como testes laboratoriais para detecção do desfecho.(36) Associado ao fato de existir correlação do CLU com o controle de sinais e sintomas de síndrome de Cushing, (48) alguns estudos sugerem que a normalização da função adrenocortical é associada com risco de recorrência muito baixo e deve ser considerada como critério de cura principal.(51)

Petersenn et al avaliou a efetividade da cirurgia trans-esfenoidal no tratamento da doença de Cushing por meio de uma revisão sistemática da literatura, os autores justificaram que a falta de consenso quanto as ferramentas para controle da doença prejudicou a reprodutibilidade dos estudos e contribuiu para uma grande variação nas estimativas quanto a taxa de remissão (52.1–96.6%) e recorrência da doença (5.0–47.4%).(10).

O desfecho mais importante para avaliar a efetividade dessas medicações seria a mortalidade. Contudo, por tratar-se de uma doença rara e considerando-se os custos de um *clinical trial*, consideramos pequena a probabilidade desse desfecho ser analisado em estudos randomizados futuros.

Embora não tenha sido objetivo desta revisão, o tratamento combinado utilizando duas drogas para a doença de Cushing tem demonstrado resultados em alguns estudos. No estudo randomizado de Barbot et al, a associação de cabergolina e cetozonazol alcançou o controle do CLU em 79% dos pacientes, bem como melhora dos sintomas de hipercortisolismo, com poucos efeitos colaterais.(52) A associação do agonista dopaminérgico, cabergolina, com análogos da somatostatina também foram estudadas em estudos isolados. (53, 54) No estudo

de Barbot et al, a proporção de pacientes que obtiveram normalização do CLI após terapia combinada de cetoconazol e cabergolina foi de 79% nos 20 indivíduos avaliados, resultados que persistiram por pelo menos 6 meses.(52) Feelders et al iniciou o tratamento de 17 pacientes com pasireotide, acrescentando cabergolina e após cetoconazol. Nesta coorte, o tratamento em monoterapia com pasireotide foi responsável pela normalização do cortisol urinário em 29% (n=5) dos pacientes, a associação com cabergolina teve sucesso em 24% (n=4) dos pacientes. O uso de ambas as medicações, ainda em associação ao cetoconazol em baixa dose atingiu a remissão laboratorial em mais 35% (n=6) pacientes. (55)

A principal limitação dessa revisão foi a ausência de estudos randomizados comparativos entre essas mediações. Na realidade, mesmo não preenchendo os nossos critérios de elegibilidade, procuramos outros estudos comparativos retrospectivos, e eles também não foram encontrados. Os estudos envolvendo o pasireotida alegaram que não compararam suas intervenções a outras medicações (cetoconazol, cabergolina) pelo fato das mesmas serem *off label* para o tratamento doença de Cushing, ou seja, não foram testadas em estudos de fase II e III para esta enfermidade. Contudo, a maioria das agências regulatórias de saúde não consideram violação o uso de uma medicação *off label* para uma determinada doença, principalmente quando não existe outra droga regulada e eficaz a condição em questão. Tratando-se de um estudo clínico e cumprindo-se as boas práticas preconizadas em uma pesquisa envolvendo seres humanos, consideramos essa comparação possível.

## CONCLUSÃO

A efetividade da cabergolina e do cetoconazol para o controle laboratorial da doença de cushing em pacientes que não responderam a cirurgia transesfenoidal em seis meses não foi estatisticamente significativa no único estudo comparativo encontrado.

Foram incluídos dois estudos randomizados que compararam duas doses do pasireotida (uma dose maior versus uma menor). Em seis meses sem ajuste de dose e doze meses com ajuste de dose, também não houve diferença significativa entre os grupos.

Os desfechos de segurança foram descritos nos estudos que avaliaram o pasireotida e não mostraram diferença entre os grupos. Diabetes Mellitus ocorreu em 25% dos pacientes, sem diferença entre os grupos. Para todos os resultados, a qualidade da evidência de acordo com o GRADE foi muito baixa.

A dificuldade de realização de ensaios clínicos em doenças raras como a doença de Cushing dificulta a obtenção de alta ou moderada qualidade da evidência. Dessa forma, o julgamento clínico frente a evidências disponíveis deve ser preponderante. Pesquisas futuras avaliando os eventos adversos das medicações disponíveis trariam informações importantes para decisão clínica.

## REFERÊNCIAS

1. Machado MC, Fragoso MC, Moreira AC, Boguszewski CL, Vieira LN, 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. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016;60(3):267-86.
2. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jorgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:1-5.
3. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clinical endocrinology*. 1994;40(4):479-84.
4. Gravensen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jorgensen JO. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine*. 2012;23(3):278-82.
5. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD, Geer EB. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(3):1022-30.
6. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, Van Aken MO, Voormolen JHC, et al. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(3):976-81.
7. Giustina A, Bossoni S, Bussi A, Pozzi A, Wehrenberg W. Effect of galanin on the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in patients with Cushing's disease. *Endocrine research* [Internet]. 1993; 19(1):[47-56 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/08912869308839444>.
8. Putignano P, Toja P, Dubini A, Pecori G, Corsello SM, Cavagnini F. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(9):4153-7.
9. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7(5):279-89.
10. Petersenn S, Beckers A, Ferone D, van der Lely A, Bollerslev J, Boscaro M, et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *European journal of endocrinology*. 2015;172(6):R227-39.
11. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Storr HL, Afshar F, Sabin I, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *European journal of endocrinology*. 2013;168(4):639-48.
12. Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA. Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *Br J Neurosurg*. 2004;18(5):507-12.
13. Osswald A, Plomer E, Dimopoulou C, Milián M, Blaser R, Ritzel K, et al. Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *European journal of endocrinology*. 2014;171(2):209-15.
14. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(8):2807-31.
15. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(1):223-30.
16. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling J, Gu F, Maldonado M, et al. A 12-month phase

- 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *New England journal of medicine* [Internet]. 2012; 366(10):[914-24 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/037/CN-00814037/frame.html>.
17. Fleseriu M, Biller BMK, Findling JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(6):2039-49.
  18. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(5):1623-30.
  19. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2007;356(1):29-38.
  20. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2007;356(1):39-46.
  21. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C. Cabergoline use and risk of fibrosis and insufficiency of cardiac valves. Meta-analysis of observational studies. *Herz*. 2013;38(8):868-80.
  22. Auriemma RS, Pivonello R, Perone Y, Grasso LF, Ferreri L, Simeoli C, et al. Safety of long-term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. *European journal of endocrinology*. 2013;169(3):359-66.
  23. Delgado V, Biermasz NR, van Thiel SW, Ewe SH, Marsan NA, Holman ER, et al. Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up study. *Clinical endocrinology*. 2012;77(1):99-105.
  24. Vilar L, Naves LA, Machado MC, Bronstein MD. Medical combination therapies in Cushing's disease. *Pituitary*. 2015;18(2):253-62.
  25. Gadelha MR, Neto LV. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: A systematic review. *Clinical endocrinology*. 2014;80(1):1-12.
  26. The Cochrane Collaboration Higgins JPT GSe. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. Available from <http://handbookcochraneorg>. 2011.
  27. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100.
  28. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(9):3121-31.
  29. Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A, et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *European journal of endocrinology*. 2008;158(5):623-30.
  30. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *Journal of clinical epidemiology*. 2016;75:40-6.
  31. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):383-94.
  32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
  33. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *Bmj*. 2008;336(7651):995-8.
  34. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, Witek P, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *The Lancet Diabetes &*

Endocrinology. 2018;6(1):17-26.

35. Burman P, Eden-Engstrom B, Ekman B, Karlsson FA, Schwarcz E, Wahlberg J. Limited value of cabergoline in Cushing's disease: a prospective study of a 6-week treatment in 20 patients. *European journal of endocrinology*. 2016;174(1):17-24.
36. Lila AR, Gopal RA, Acharya SV, George J, Sarathi V, Bandgar T, et al. Efficacy of cabergoline in uncured (persistent or recurrent) Cushing disease after pituitary surgical treatment with or without radiotherapy. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2010;16(6):968-76.
37. Vilar L, Naves LA, Azevedo MF, Arruda MJ, Arahata CM, Moura ESL, et al. Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease. *Pituitary*. 2010;13(2):123-9.
38. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *European journal of endocrinology*. 2010;163(5):709-16.
39. Ferriere A, Cortet C, Chanson P, Delemer B, Caron P, Chabre O, et al. Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study. *European journal of endocrinology*. 2017;176(3):305-14.
40. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Brue T. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *European journal of endocrinology*. 2008;158(1):91-9.
41. Trementino L, Michetti G, Angeletti A, Marcelli G, Concettoni C, Cardinaletti C, et al. A Single-Center 10-Year Experience with Pasireotide in Cushing's Disease: Patients' Characteristics and Outcome. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2016;48(5):290-8.
42. Barbot M, Albiger N, Ceccato F, Zilio M, Frigo AC, Denaro L, et al. Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment: should we start with cabergoline or ketoconazole? *Pituitary*. 2014;17(2):109-17.
43. Pivonello R, Petersenn S, Newell-Price J, Findling J, Gu F, Maldonado M, et al. Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study. *Clinical endocrinology [Internet]*. 2014; 81(3):[408-17 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.12408>.
44. Pivonello R, Petersenn S, Newell-Price J, J WF, Gu F, Maldonado M, et al. Pasireotide treatment in Cushing disease is associated with significant improvements in hypertension: 12-month results from a large phase III study. *Endocrine Reviews Conference: 94th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO*. 2012;33(3 MeetingAbstracts).
45. MacKenzie Feder J, Bourdeau I, Vallette S, Beauregard H, Ste-Marie LG, Lacroix A. Pasireotide monotherapy in Cushing's disease: a single-centre experience with 5-year extension of phase III Trial. *Pituitary*. 2014;17(6):519-29.
46. Simeoli C, Auriemma R, Tortora F, Leo M, Iacuniello D, Cozzolino A, et al. The treatment with pasireotide in Cushing's disease: effects of long-term treatment on tumor mass in the experience of a single center. *Endocrine [Internet]*. 2015; 50(3):[725-40 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/endo.12408>.
47. Schopohl J, Gu F, Rubens R, Gaal L, Bertherat J, Ligueros-Saylan M, et al. Pasireotide can induce sustained decreases in urinary cortisol and provide clinical benefit in patients with Cushing's disease: results from an open-ended, open-label extension trial. *Pituitary [Internet]*. 2015; 18(5):[604-12 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pit.12147>.
48. Webb S, Ware J, Forsythe A, Yang M, Badia X, Nelson L, et al. Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing's disease. *European journal of*

endocrinology [Internet]. 2014; 171(1):[89-98 pp.]. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/211/CN-01041211/frame.html>.

49. Lacroix A, Gu F, Schopohl J, Ludlam WH, Kandra A, Pedroncelli AM, et al. Tumor volume reduction in patients with cushing's disease treated with pasireotide. Endocrine Reviews Conference: 97th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO. 2015;36(no pagination).
50. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, et al. The medical treatment of Cushing's disease: Effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009;94(1):223-30.
51. Estrada J, Garcia-Uria J, Lamas C, Alfaro J, Lucas T, Diez S, et al. The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(12):5695-9.
52. Barbot M, Albiger N, Ceccato F, Zilio M, Frigo A, Denaro L, et al. Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment: should we start with cabergoline or ketoconazole? Pituitary [Internet]. 2014; 17(2):[109-17 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/955/CN-00988955/frame.html>.
53. Marzullo P, Ferone D, Di Somma C, Pivonello R, Filippella M, Lombardi G, et al. Efficacy of combined treatment with lanreotide and cabergoline in selected therapy-resistant acromegalic patients. Pituitary. 1999;1(2):115-20.
54. Feelders RA, De Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. New England Journal of Medicine. 2010;362(19):1846-8.
55. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. The New England journal of medicine. 362. United States2010. p. 1846-8.

## Apêndices

### Apêndice 1. Estratégia de busca revisada por Bibliotecária da Weill Cornell Medicine.

#### Anexo 1.1 Estratégia de busca Pubmed

#1	Cushing disease/	7034
#2	ACTH secreting adenoma/	1011
#3	(Cushing or Cushing's or Cushings).tw.	15128
#4	((ACTH or adrenocorticotrophic hormone or corticotrpoh) adj3 (adenoma or adenomas or tumor or tumors or tumour or tumours)).tw.	2088
#5	(corticotropin induced adrenocortical hyperplasia or corticotropinoma or corticotropinomas).tw.	99
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	18336
#7	pasireotide/	1222
#8	(pasireotide or cyclo 4 2 aminoethylcarbamoxyloxy prolylphenylglycyl dextro tryptophyllsyl 4 o benzylytyrosylphenylalanyl or signifor or som 230 or som-230 or som230).tw.	896
#9	ketoconazole/	26834
#10	(ketoconazole or akorazol or anfuhex or antanazol or beatoconazole or bigazol or cetonax or comozol or conazol or cremosan or daktagold or dezoral or dio 902 or dio902 or extina or formyco or fugen or funazole tabs or funet or fungarest or fungaway or fungazol tabs or fungicide tabs or fungiderm-k or funginoc or funginox tabs or fungoral or kenazol or kenazole or kesnazol or ketazol or keto-comp or keto-crema or keto-shampoo or ketocanazole or ketoconazol or ketoderm or ketoisdin or ketomed or ketomicin or ketomicol or ketona or ketozal or ketozol or ketozole or kezon or konaturil or kw 1414 or larry or lusanoc or micoral or mizole or mizoron or mycofebrin or nastil or nazole or neutrogena tsal or nisoral or niz creme or niz shampoo or nizoral or oxocanazole or oxoconazole or oxonazol or panfungol or pasalen or picamic or prenalon or pristine rug or pristinex or profungal or r 41, 400 or r 41400 or sebizole or sporium or sporoxyl or sporozol or termizol or terzolin or triatop lotion or xolegel or zoralin tabs or zorinax).tw.	10695
#11	cabergoline/	4924
#12	(cabergoline or actualene or cabarsuss or cabaser or cabaseril or cabergolin or cabergolina or cabest or dostinex or fce 21336 or fce21336 or sogilen or sostilar or velactis or galastop).tw.	2180
#13	mifepristone/	11494
#14	(mifepristone or corlux or corluxin or korlym or lunarette or mifegest or mifegyne or mifeprex or pictovir or ru 38 486 or ru 38486 or ru 486 or ru 486 6 or ru38486 or ru486 or vgx 410 or vgx 410c or vgx410 or vgx410c).tw.	9845
#15	or/7-14	45560
#16	6 and 15	1521

#### Apêndice 1.2 Estratégia de busca EMBASE

#1	Cushing disease/	7034
----	------------------	------

#2	ACTH secreting adenoma/	1011
#3	(Cushing or Cushing's or Cushings).tw.	15128
#4	((ACTH or adrenocorticotrophic hormone or corticotroph) adj3 (adenoma or adenomas or tumor or tumors or tumour or tumours)).tw.	2088
#5	(corticotropin induced adrenocortical hyperplasia or corticotropinoma or corticotropinomas).tw.	99
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	18336
#7	pasireotide/	1222
#8	(pasireotide or cyclo 4 2 aminoethylcarbamoyloxy prolylphenylglycyl dextro tryptophyllsyl 4 o benzylytyrosylphenylalanyl or signifor or som 230 or som-230 or som230).tw.	896
#9	ketoconazole/	26834
#10	(ketoconazole or akorazol or anfuhex or antanazol or beatoconazole or bigazol or cetonax or comozol or conazol or cremosan or daktagold or dezoral or dio 902 or dio902 or extina or formyco or fugen or funazole tabs or funet or fungarest or fungaway or fungazol tabs or fungicide tabs or fungiderm-k or funginoc or funginox tabs or fungoral or kenazol or kenazole or kesnazol or ketazol or keto-comp or keto-crema or keto-shampoo or ketocanazole or ketoconazol or ketoderm or ketoisdin or ketomed or ketomicin or ketomicol or ketona or ketozal or ketozol or ketozole or kezon or konaturil or kw 1414 or larry or lusanoc or micoral or mizole or mizoron or mycofebrin or nastil or nazole or neutrogena tsal or nisoral or niz creme or niz shampoo or nizoral or oxocanazole or oxoconazole or oxonazol or panfungol or pasalen or picamic or prenalon or pristine rug or pristinex or profungal or r 41, 400 or r 41400 or sebizole or sporium or sporoxyl or sporozol or termizol or terzolin or triatop lotion or xolegel or zoralin tabs or zorinax).tw.	10695
#11	cabergoline/	4924
#12	(cabergoline or actualene or cabarsuss or cabaser or cabaseril or cabergolin or cabergolina or cabest or dostinex or fce 21336 or fce21336 or sogilen or sostilar or velactis or galastop).tw.	2180
#13	mifepristone/	11494
#14	(mifepristone or corlux or corluxin or korlym or lunarette or mifegest or mifegyne or mifeprex or pictovir or ru 38 486 or ru 38486 or ru 486 or ru 486 6 or ru38486 or ru486 or vgx 410 or vgx 410c or vgx410 or vgx410c).tw.	9845
#15	or/7-14	45560
#16	6 and 15	1521

### Apêndice 1.3 Estratégia de busca da Central Cochrane

Date Run: 07/07/17 18:56:15.94

ID Search Hits

#1 MeSH descriptor: [Pituitary ACTH Hypersecretion] explode all trees 17  
 #2 MeSH descriptor: [Cushing Syndrome] explode all trees 88  
 #3 #1 or #2 102

### Apêndice 2. Formulário para extração de dados

### Formulário para Extração de Dados

Sobrenome PrimeiroAutor	Ano

#### Elegibilidade

**Tipo de Estudo:** \_\_\_\_\_

Pacientes	Intervenção	Controle	Desfechos

Participantes	
Tamanho da amostra	
Idade <sub>(media, DP e faixa)</sub>	
Sexo <sub>(num e %)</sub>	

Risco de Viés dos Estudos Incluídos

Randomização	
<i>Descrever abaixo</i>	<i>Classificação</i>
	Baixo
	Alto
	Indeterminado
Sigilo da Alocação	
<i>Descrever abaixo</i>	<i>Classificação</i>
	Baixo
	Alto
	Indeterminado
Cegamento	
Pesquisador	Sim / Não / Incerto
Participante	Sim / Não / Incerto
Avaliador do desfecho	Sim / Não / Incerto

<b>Perdas</b>	
Sem perdas ou < 20% e balanceado entre grupos	Descrever:
> 20% ou não balanceado	Descrever:
Análise por ITT	Sim / Não / Incerto
<b>Desfecho Seletivo</b>	
Incluídesfechosesperados	Sim / Não / Incerto
Descrevedesfechosprimarios	Sim / Não / Incerto
Incerto	Sem / Não
<b>Outros riscos de vies</b>	

<b>Características do estudo</b>	
	Detalhes
<i>Multicentrico / centroúnico</i>	
<i>Países</i>	
<i>Critérios de inclusão de participantes e exclusão</i>	
<i>Númeroparticipantesrandomizados</i>	
<i>Perdas</i>	
<i>Númeroparticipantesanalizados</i>	
<i>Tempo de seguimento</i>	
<i>Desfechos analisados</i>	

**Extração de dados dicotômicos**

<b>Desfecho</b>	<b>Intervenção: 900 mcg ou LAR 30mg</b>	<b>Controle: 600 mcg ou LAR 10 mg</b>
-----------------	---	---------------------------------------

Normalização do CLU em 06 meses (s/n ajuste de dose)		
Normalização do CLU em 12 meses		
Alguma melhora do Rubor Facial (6 meses)		
Alguma melhora da Gordura Supraclavicular (6 meses)		
Alguma melhora da Giba (6 meses)		
Alguma melhora do Rubor Facial (12 meses)		
Alguma melhora da Gordura Supraclavicular (12 meses)		
Alguma melhora da Giba (12 meses)		
Diabetes Mellitus		
Hiperglicemia		
Hiperglicemia ou Diabetes Mellitu		
Diarreia		
Nauseas		
Colelitíase		

**Extração de dados contínuos**

**(colocar a média, o desvio padrão ou o IC, e o número de pacientes que eles avaliaram esse desfecho)**

<b>Desfecho</b>	<b>Intervenção: 900 mcg ou LAR 30 mg</b>	<b>Controle: 600 mcg ou LAR 10 mg</b>
Taxa de redução tumoral (6 meses)		
Taxa de redução tumoral (12 meses)		
Qualidade de vida ( 6 meses)		

Qualidade de vida ( 12 meses)		
-------------------------------	--	--

### Anexo 3. Registro na PROSPERO

## PROSPERO International prospective register of systematic reviews

---

### Systematic review of efficacy of medical treatment in Cushing's Disease

Julia Correa

---

#### Citation

Julia Correa. Systematic review of efficacy of medical treatment in Cushing's Disease. PROSPERO 2016:CRD42016046101 Available from [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO\\_REBRANDING/display\\_record.asp?ID=CRD42016046101](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO_REBRANDING/display_record.asp?ID=CRD42016046101)

#### Review question(s)

What is the efficacy of medical treatments of Cushing's Disease in patients who did not undergo Transsphenoidal surgery or presented persistent disease after surgical procedure?

We intend to compare Cabergoline vs Pasireotide, Cabergoline vs Ketoconazole, Cabergoline vs Mifepristone, Pasireotide vs Ketoconazole, Pasireotide vs Mifepristone, Ketoconazole vs Mifepristone.

#### Searches

Literature on the following databases will be examined until December 2016 to identify randomized clinical trials: EMBASE, PubMed, Lilacs and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

There will be no language restriction.

#### Types of study to be included

Randomized Controlled Trials

#### Condition or domain being studied

Cushing's Disease, which is responsible for 70% of the patients with endogenous hypercortisolism is a condition caused by an overproduction of cortisol usually by a Pituitary Microadenoma.

Clinical features most frequently observed are central obesity, facial plethora, and purple striae. There is an important correlation between hypercortisolism and several metabolic diseases, such as Hypertension, Diabetes Mellitus, Osteoporosis, Dyslipidemia. The association with Metabolic Syndrome leads to increased cardiovascular mortality.

#### Participants/ population

We will include adults with diagnosed Cushing's Disease, who did not achieve disease control after transsphenoidal surgery, or did not undergo surgery for any reason.

To be considered diagnosed with Cushing's Disease patients must have undergone at least one screening test for Cushing's Syndrome: two 24-hour Urinary Free Cortisol (UFC) dosage; Late Night Salivary Cortisol, also dosed twice; the original 2-day test or the overnight protocol for Low-Dose Dexamethasone Suppression Test (LDDST).

Patients must have ACTH plasma levels greater than 10ng/ml and a histological confirmation of an ACTH-secreting tumor, after pituitary excision. Otherwise, patients who did not undergo TSS, there should be at least one of the following criteria: a central (inferior petrosal) to peripheral plasma ACTH gradient of 2:1 or greater pre-CRH, or a gradient of 3:1 post-CRH 1 µ/kg or post-Desmopressin 10 µg, both performed IV. MRI imaging of a Pituitary Adenoma larger than 6mm; Plasma levels of Cortisol and ACTH greater than 14% and 30%, respectively, after stimulation with IV hCRH 1 µ/kg.

#### Intervention(s), exposure(s)

We intend to compare Cabergoline vs Pasireotide, Cabergoline vs Ketoconazole, Cabergoline vs Mifepristone, Pasireotide vs Ketoconazole, Pasireotide vs Mifepristone, Ketoconazole vs Mifepristone

---

### **Comparator(s)/ control**

We intend to compare Cabergoline vs Pasireotide, Cabergoline vs Ketoconazole, Cabergoline vs Mifepristone, Pasireotide vs Ketoconazole, Pasireotide vs Mifepristone, Ketoconazole vs Mifepristone

### **Context**

We will select appropriate studies addressing efficacy of medical therapy of adults with diagnosed CD who did not achieve clinical and laboratorial control after TSS.

### **Outcome(s)**

#### **Primary outcomes**

Mortality

Laboratory control of disease

Adverse Events

Quality of Life

Laboratory control of disease will be evaluated by normal urinary cortisol

#### **Secondary outcomes**

Morbidity (control of associated comorbidities, such as hypertension, diabetes, etc...)

### **Data extraction, (selection and coding)**

Two independent reviewers will read and select, by reading titles and abstracts from the studies identified out of the search strategy, those that fulfill the entry criteria. If there are any discrepancies, a third reviewer will be consulted.

Data to be extracted:

- Baseline characteristics
- Intervention (Posology, form of administration, etc)
- Control (Posology, form of administration, etc)
- Measure of laboratory control
- Inclusion/ Exclusion Criteria
- Ethical Approval
- Randomization Method
- Statistical Methodology, including Intention to Treat Analyses
- Outcomes: Mortality, Adverse Effects, Quality of Life; Recurrence

### **Risk of bias (quality) assessment**

Quality assessment of methodologies will be analyzed according to bias risk, allocation, intention to treat application, etc. Quality of data will be evaluated using the GRADE system.

### **Strategy for data synthesis**

We intend to explore available data, in order to extract the best quality of knowledge in the question proposed. A quantitative and narrative synthesis is planned, even if we are not able to collect enough data to plot in a meta-analysis.

**Analysis of subgroups or subsets**

None planned

**Contact details for further information**

Dr Correa

Rua Darwin do Amaral Viegas, 73. apto 01 Vila dos Medicos CEP 18607680 Botucatu - SP Brasil

jsimoescorrea@gmail.com

**Organisational affiliation of the review**

Botucatu Medical School

www.fmb.unesp.br

**Review team**

Dr Julia Correa, UNESP

**Collaborators**

Professor Vania Nunes, Assistant Professor at Botucatu Medical School

**Anticipated or actual start date**

01 March 2016

**Anticipated completion date**

01 March 2017

**Funding sources/sponsors**

Botucatu Medical School - UNESP ( Universidade Estadual de São Paulo)

**Conflicts of interest**

None known

**Language**

English

**Country**

Brazil

**Subject index terms status**

Subject indexing assigned by CRD

**Subject index terms**

Humans; Pituitary ACTH Hypersecretion; Somatostatin

**Stage of review**

Ongoing

**Date of registration in PROSPERO**

17 August 2016

**Date of publication of this revision**

17 August 2016

<b>Stage of review at time of this submission</b>	<b>Started</b>	<b>Completed</b>
Preliminary searches	No	Yes
Piloting of the study selection process	No	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	Yes
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	Yes	No
Data analysis	Yes	No

---

**PROSPERO**

**International prospective register of systematic reviews**

The information in this record has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

---