



Perspectivas atuais sobre síndrome de cushing: bases diagnósticas e terapêuticas

Paulo Vytor Cardoso Nobre ¹, Everton Filipe Vieira Rodrigues¹, Thierry de Lima Almeida Reis¹, Caroline Lavinias Lúcio da Silva², Karine Inês Costa Cordeiro², Maria Renata Gerbase Vidal², Marcos Antônio Gomes de Oliveira², Hérica Silva Florentino², Alice Wanderley Rosa², Marcos Fernando de Brito Malta³, Nayara Fernanda Amorim Madeiros Ribeiro³, Juliana Silva Ribeiro⁴.

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A síndrome de Cushing (SC) é uma condição médica resultante da exposição crônica e excessiva aos níveis elevados de cortisol, seja de origem endógena ou exógena. Os sintomas comuns incluem obesidade central, redistribuição de gordura corporal, fraqueza muscular, hipertensão arterial, aumento da glicose sanguínea, fragilidade cutânea e suscetibilidade a infecções. **Objetivo:** Avaliar os aspectos diagnósticos e terapêuticos da síndrome de cushing. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português, que abordaram os diagnóstico e tratamento da SC, publicados entre 2012 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 21 artigos para compor esta revisão bibliográfica. **Resultados:** A SC é um quadro completo e pode utilizar de diversos métodos diagnósticos para descoberta do quadro e etiologia, como medição do cortisol salivar noturno, cortisol livre urinário, teste de supressão de dexametasona em baixa dose e exames de imagem. O tratamento varia a depender da etiologia e inclui cirurgia transesfenoidal, excisão cirúrgica do tumor extra-hipofisário, ou adrenalectomia. Medidas farmacológicas podem ser aplicadas, como os inibidores da síntese de cortisol e de secreção de ACTH. **Considerações:** A SC apresenta uma ampla gama de sintomas clínicos, e a confirmação bioquímica do hipercortisolismo e a mensuração do ACTH é crucial, além da utilização de exames de imagem. O manejo visa resolver a causa subjacente, utilizando de intervenções cirúrgicas e farmacológicas, com intuito de promover melhor qualidade de vida aos pacientes.

Palavras-chave: síndrome de cushing; doença de Cushing; diagnóstico; tratamento;

Current perspectives on Cushing's syndrome: diagnostic and therapeutic bases

ABSTRACT

Introduction: Cushing's syndrome (CS) is a medical condition resulting from chronic and excessive exposure to high levels of cortisol, whether of endogenous or exogenous origin. Common symptoms include central obesity, redistribution of body fat, muscle weakness, high blood pressure, increased blood glucose, skin fragility and susceptibility to infections. **Objective:** To evaluate the diagnostic and therapeutic aspects of Cushing's syndrome. **Methodology:** This is a bibliographic review that included original articles and systematic reviews in English and Portuguese, which addressed the diagnosis and treatment of CS, published between 2012 and 2024, selected from the PubMed, Scopus and SciELO databases. After careful selection, 21 articles were chosen to compose this bibliographic review. **Results:** CS is a complete condition and can use several diagnostic methods to discover the condition and etiology, such as measuring nocturnal salivary cortisol, urinary free cortisol, low-dose dexamethasone suppression test and imaging tests. Treatment varies depending on the etiology and includes transsphenoidal surgery, surgical excision of the extrapituitary tumor, or adrenalectomy. Pharmacological measures can be applied, such as inhibitors of cortisol synthesis and ACTH secretion. **Considerations:** CS presents a wide range of clinical symptoms, and biochemical confirmation of hypercortisolism and measurement of ACTH is crucial, in addition to the use of imaging tests. Management aims to resolve the underlying cause, using surgical and pharmacological interventions, with the aim of promoting a better quality of life for patients.

Keywords: cushing's syndrome; cushing's disease; diagnosis; treatment;

Instituição afiliada – ¹Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas. ²Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Maceió, ³Acadêmico de Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió. ⁴Médica pela Universidad de Buenos Aires.

Dados da publicação: Artigo recebido em 16 de Fevereiro e publicado em 06 de Abril de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p614-624>

Autor correspondente: Paulo Vytor Cardoso Nobre (paulo.nobre@famed.ufal.br)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cushing (SC) é uma condição marcada pelo excesso prolongado de glicocorticoides. Na parcela majoritária dos quadros sua origem é iatrogênica, decorrente da exposição contínua ou em altas doses de glicocorticoides exógenos. Contudo, o quadro pode advir de causas secundárias, se distinguindo pela hipersecreção de cortisol adrenal, podendo manifestar-se como dependente ou independente da secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Os casos de SC, majoritariamente, advêm de um quadro dependente de ACTH, com uma prevalência de aproximadamente 80-85%. As origens compreendem adenomas hipofisários secretores de ACTH e a secreção ectópica de ACTH ou CRH (hormônio liberador de corticotropina). O adenoma hipofisário produtor de ACTH, referido como "doença de Cushing (DC)", é a causa mais comum da SC endógena. A SC independente de ACTH é ainda mais rara, abrangendo cerca de 20% dos casos, e é resultado da elevada produção de cortisol devido a condições nas glândulas adrenais, como adenomas adrenais (Sharma *et al.*, 2015; Lacroix *et al.*, 2019; Raff *et al.*, 2015).

A identificação da SC é desafiadora, dado que muitos sinais clínicos não são distintos e são prevalentes na população em geral, como obesidade central, aumento de peso, fadiga, sintomas depressivos, acne, diminuição da libido, miopatias e irregularidades menstruais. O diagnóstico precoce viabiliza a intervenção imediata e restringe a morbidade a longo prazo e o risco de óbito associado à doença. Visto que a maioria dos indivíduos com SC possui um risco superior a 20% de experimentar um evento cardiovascular grave nos próximos 10 anos, com uma taxa de mortalidade aproximadamente quatro vezes maior do que o esperado na população em geral (Pivonello *et al.*, 2016; Raff *et al.*, 2015).

A abordagem terapêutica preferencial para a SC, com potencial para uma recuperação completa, consiste na remoção cirúrgica da lesão primária responsável pela produção excessiva de cortisol. A terapia farmacológica desempenha um papel crucial, especialmente em pacientes com contraindicações para cirurgia, sendo utilizada como tratamento adjuvante quando a intervenção cirúrgica não é completamente eficaz e em casos de recorrência da SC. As condutas medicamentosas imediatas objetivam normalizar a produção cortisólica é essencial em casos de hipertensão secundária com

risco de vida e durante a espera pela cirurgia. As opções terapêuticas medicamentosas incluem inibidores da esteroidogênese, agentes direcionados à hipófise e antagonistas dos receptores de glicocorticoides (Lacroix *et al.*, 2019; Pivonello *et al.*, 2016).

METODOLOGIA

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Foram incluídos na revisão artigos originais e revisões sistemáticas que abordassem a patogênese, os fatores de risco e o manejo do diabetes autoimune latente do adulto. A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “cushing's syndrome”, “cushing's disease”, “diagnosis” e “treatment”. Estes descritores foram associados por meio do operador booleano "AND".

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2012 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem a temática do atual estudo. Os critérios de exclusão foram aplicados aos artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido (2012 a 2024).

Após a fase inicial de busca, durante a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, os títulos e resumos dos estudos identificados foram minuciosamente avaliados para verificar sua pertinência em relação aos objetivos estabelecidos para a revisão. Posteriormente, uma análise criteriosa resultou na seleção de um total de 21 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

RESULTADOS

É importante observar que há várias manifestações clínicas que podem suscitar suspeita de SC, uma vez que o diagnóstico dessa síndrome é fundamentado na confirmação bioquímica do hipercortisolismo, precedendo qualquer avaliação diagnóstica diferencial em relação a uma causa específica. O aumento do cortisol circulante, associado à perda do ritmo circadiano fisiológico na sua secreção e à disfunção do feedback do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), são os marcadores bioquímicos essenciais da SC. (Hamblin *et al.*, 2022).

A mensuração do cortisol salivar noturno é uma técnica precisa e serve de

triagem sensível para avaliar a concentração plasmática de cortisol livre, pois a globulina ligadora de cortisol (CBG) não está presente na saliva. Devido à sua coleta simples e não invasiva, que pode ser realizada com facilidade em casa, e à estabilidade do cortisol salivar por vários dias à temperatura ambiente, essa abordagem oferece diversas vantagens em comparação com a coleta sanguínea, especialmente na população pediátrica ou em casos de SC cíclica (Valassi *et al.*, 2017; Issa *et al.*, 2023)

A mensuração do cortisol livre urinário (UFC) é um teste não invasivo frequentemente utilizado no rastreamento da síndrome de Cushing. Em circunstâncias normais, entre 5% e 10% do cortisol contido no plasma está "livre" ou não ligado, sendo biologicamente ativo. O cortisol não ligado é filtrado pelos rins, com porção majoritária sendo reabsorvida nos túbulos renais e apenas uma pequena porção sendo excretada inalterada na urina. À medida que os níveis córtisólicos no sangue aumentam na SC, a capacidade de ligação da globulina ligadora de cortisol (CBG) é ultrapassada, resultando em um aumento desproporcional da UFC. Portanto, a coleta da UFC ao longo de 24 horas proporciona uma medida integrada dos níveis séricos de cortisol, atenuando as flutuações diurnas e noturnas do cortisol. A principal limitação desse teste é que múltiplas coletas ao longo do tempo diminuem a probabilidade de negligenciar a secreção episódica de cortisol, ocasionalmente observada em adenomas adrenais (Pivonello *et al.*, 2016).

O teste de supressão de dexametasona em baixa dose (LDDST) tem como objetivo demonstrar que em indivíduos saudáveis, a administração de um glicocorticoide exógeno resulta na supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), enquanto pacientes com SC apresentam resistência a essa supressão (Galm *et al.*, 2020).

Após o diagnóstico da síndrome, cabe é distinguir entre as causas dependentes de ACTH e as independentes de ACTH, utilizando a medição do ACTH plasmático. Os ensaios imunorradiométricos de dois locais modernos são mais sensíveis e é útil repetir esse teste, uma vez que foi observado que pacientes com DC dependente de ACTH ocasionalmente apresentam níveis de ACTH inferiores a 10 ng/L (2 pmol/L) no radioimunoensaio convencional. Medições consistentes de ACTH abaixo de 10 ng/L (2 pmol/L) essencialmente confirmam a síndrome de Cushing independente de ACTH, e a próxima etapa no diagnóstico envolve a avaliação radiológica das glândulas adrenais.

Por outro lado, se os níveis de ACTH forem consistentemente superiores a 20-30 ng/L (4-6 pmol/L), a síndrome de Cushing é considerada dependente de ACTH, sugerindo uma possível origem hipofisária da doença ou secreção ectópica de ACTH/CRH (Greene *et al.*, 2019).

Na diferenciação entre os diversos tipos de SC independente de ACTH, a imagem das glândulas suprarrenais desempenha um papel fundamental. A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução das glândulas suprarrenais é a modalidade de imagem preferencial, fornecendo precisão na detecção de massas com mais de 1 cm e permitindo a avaliação da glândula contralateral. A ressonância magnética pode ser essencial no diagnóstico diferencial de massas adrenais, visto que o sinal ponderado em T2 reduz gradualmente no feocromocitoma, carcinoma, adenoma e, finalmente, no tecido normal (Wagner-Bartak *et al.*, 2017; Wei *et al.*, 2018).

A DC representa a maioria dos casos de SC dependente de ACTH, compreendendo entre 85% e 90% na maioria das séries clínicas. Considera-se a amostragem bilateral do seio petroso inferior como teste "padrão ouro" para diferenciar entre a DC e uma fonte ectópica de ACTH. Uma diferença de ACTH plasmático entre a região central (seio petroso inferior) e a periférica de 2:1 ou mais antes da administração de CRH, ou de 3:1 ou mais após a administração de CRH, é indicativa da doença de Cushing. Resultados iniciais demonstram que esses critérios apresentam 100% de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da doença de Cushing (Wang *et al.*, 2020).

A análise da hipófise por meio de imagens desempenha um papel crucial na investigação da SC dependente de ACTH, visando identificar possíveis lesões hipofisárias e auxiliar o cirurgião durante a exploração. No entanto, é essencial interpretar os resultados em conjunto com a avaliação bioquímica, visto que aproximadamente 10% dos indivíduos normais podem apresentar incidentalomas hipofisários na ressonância magnética (Chatain *et al.*, 2018). Bem como, é crucial distinguir uma fonte ectópica de ACTH, o que pode representar um desafio. Em geral, os pacientes devem iniciar a investigação com imagens do tórax e abdômen por meio de tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética, levando em consideração os prováveis locais (Bozkurt *et al.*, 2017).

O manejo do quadro envolve o direcionamento para a resolução da causa

primária da síndrome de Cushing. A intervenção cirúrgica representa frequentemente a abordagem terapêutica primária para a SC, variando de acordo com a etiologia apresentada. Entre essas opções, a abordagem endoscópica da cirurgia transesfenoidal para o adenoma corticotrófico hipofisário demonstra uma taxa de remissão de 80 a 90%. No contexto da Ectopia Adrenocorticotrófica (EAC), a excisão cirúrgica do tumor extra-hipofisário exibe uma alta taxa de remissão, especialmente em tumores carcinoides bem diferenciados secretores de ACTH, que são os mais comuns nessa condição (Pivonello *et al.*, 2015).

Na presença de adenoma adrenal produtor de cortisol (CPA), a adrenalectomia unilateral é capaz de alcançar uma cura completa em 100% dos casos de CPA e é realizada por meio de uma abordagem laparoscópica. Já a adrenalectomia para o carcinoma adrenal cortical (ACC), que requer a intervenção de um cirurgião especializado, frequentemente demanda uma abordagem laparotômica e pode necessitar de ressecção em bloco de órgãos adjacentes e linfadenectomia (Fassnacht *et al.*, 2018).

Além disso, abordagens farmacológicas podem ser empregadas com o intuito de normalizar a função cortisólica. Incluem-se entre elas os inibidores da síntese de cortisol, tais como o cetoconazol, a metirapona e o osilodrostat (Fleseriu *et al.*, 2016; Castinetti *et al.*, 2014; Daniel *et al.*, 2015). Adicionalmente, principalmente em quadros provenientes do adenoma corticotrófico, são empregados inibidores da secreção de ACTH, como a cabergolina (agonista do receptor de dopamina) e o pasireotida (agonista do receptor de somatostatina) (Ferriere *et al.*, 2017; Colao *et al.*, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, SC apresenta uma variedade de manifestações clínicas, e a confirmação bioquímica do hipercortisolismo é fundamental, destacando-se teste possíveis para identificação do quadro, como a mensuração do cortisol salivar noturno, a medição do cortisol livre urinário e o teste de supressão de dexametasona em baixa dose. Após o diagnóstico, a distinção entre causas dependentes e independentes de ACTH é essencial, sendo a mensuração do ACTH plasmático um passo crucial nesse processo. A investigação por imagem, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética, é fundamental para a localização e caracterização das lesões

envolvidas na SC.

O tratamento da SC visa principalmente a resolução da causa subjacente. A intervenção cirúrgica é frequentemente indicada e pode variar desde a abordagem endoscópica para adenomas hipofisários até a adrenalectomia para tumores adrenais produtores de cortisol. Além disso, abordagens farmacológicas, como inibidores da síntese de cortisol e da secreção de ACTH, podem ser consideradas em determinados casos. Em suma, o manejo da SC requer uma abordagem meticulosa e complexa, com o objetivo de alcançar uma resolução eficaz dos sintomas e uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

Bozkurt, M. F., Virgolini, I., Balogova, S., Beheshti, M., Rubello, D., Decristoforo, C., ... & Giammarile, F. (2017). Guidelines for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with peptide receptor radiopharmaceuticals 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(9), 1588–1601.

Castinetti, F., Guignat, L., Giraud, P., Muller, M., Kamenicky, P., Drui, D., ... & Brue, T. (2014). Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(5), 1623–1630.

Chatain, G. P., Patronas, N., Smirniotopoulos, J. G., Piazza, M., Benzo, S., Ray-Chaudhury, A., ... & Caturegli, P. (2018). Potential utility of FLAIR in Cushing disease with negative magnetic resonance imaging. *Journal of Neurosurgery*, 129(3), 620–628.

Colao, A., Petersenn, S., Newell-Price, J., Findling, J. W., Gu, F., Maldonado, M., ... & Pasireotide B2305 Study Group. (2012). A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *New England Journal of Medicine*, 366(10), 914–924.

Daniel, E., Aylwin, S., Mustafa, O., Ball, S., Munir, A., Boelaert, K., ... & Newell-Price, J. (2015). Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,

100(11), 4146–4154.

Fassnacht, M., Dekkers, O. M., Else, T., Baudin, E., Berruti, A., de Krijger, R., ... & Terzolo, M. (2018). European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*, 179(4), G1–G46.

Ferriere, A., Cortet, C., Chanson, P., Delemer, B., Caron, P., Chabre, O., ... & Tabarin, A. (2017). Cabergoline for Cushing's disease: a large, retrospective multicenter study. *European Journal of Endocrinology*, 176(3), 305–314.

Fleseriu, M., Pivonello, R., Young, J., Hamrahian, A. H., Molitch, M. E., Shimizu, C., ... & Bertagna, X. (2016). Osilodrostat, a potent oral 11 β -hydroxylase inhibitor: a multicenter, prospective phase II study in Cushing's disease. *Pituitary*, 19(2), 138–148.

Galm, B. P., Qiao, N., Klibanski, A., Biller, B. M. K., & Tritos, N. A. (2020). Accuracy of laboratory tests for Cushing's syndrome diagnosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(6).

Greene, L. W., Geer, E. B., Page-Wilson, G., Findling, J. W., & Raff, H. (2019). Spurious ACTH assay results lead to incorrect diagnoses, unnecessary testing, and a series of surgical misadventures. *Journal of the Endocrine Society*, 3(4), 763–772.

Hamblin, R., Coulden, A., Fountas, A., & Karavitaki, N. (2022). Diagnosis and management of Cushing's syndrome in pregnancy. *Journal of Neuroendocrinology*, 34(8), e13118.

Issa, B. G., Hanna, F. W. F., Fryer, A. A., Ensah, G., Ebere, I., Marshall, D., ... & Metherell, L. A. (2023). The utility of salivary cortisol in overnight dexamethasone suppression test in adrenal incidentalomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(5), 698–700.



Lacroix, A., Feelders, R. A., Stratakis, C. A., & Nieman, L. K. (2015). Cushing's syndrome. *The Lancet*, 386(9996), 913–927.

Pivonello, R., De Leo, M., Cozzolino, A., & Colao, A. (2015). The treatment of Cushing's disease. *Endocrine Reviews*, 36(4), 385–486.

Pivonello, R., Isidori, A. M., De Martino, M. C., Newell-Price, J., Biller, B. M., & Colao, A. (2016). Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(7), 611–629.

Raff, H., & Carroll, T. (2015). Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *The Journal of Physiology*, 593(3), 493–506.

Sharma, S. T., Nieman, L. K., & Feelders, R. A. (2015). Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clinical Epidemiology*, 7, 281–293.

Valassi, E., Franz, H., Brue, T., Feelders, R. A., Netea-Maier, R., Tsagarakis, S., ... & Arlt, W. (2017). Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN. *European Journal of Endocrinology*, 176(5), 613–624.

Wagner-Bartak, N. A., Baiomy, A., Habra, M. A., Mukhi, S. V., Morani, A. C., Korivi, B. R., ... & Lano, E. (2017). Cushing syndrome: diagnostic workup and imaging features, with clinical and pathologic correlation. *American Journal of Roentgenology*, 209(1), 19–32.

Wang, H., Ba, Y., Xing, Q., & Cai, R. C. (2020). Differential diagnostic value of bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) in ACTH-dependent Cushing's

Wei, J., Li, S., Liu, Q., Zhu, Y., Wu, N., Tang, Y., ... & Li, Z. (2018). ACTH-independent Cushing's syndrome with bilateral cortisol-secreting adrenal adenomas: a case report and literature review. *BMC Endocrine Disorders*, 18(1), 22.