



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



Doença de Cushing: Fisiopatologia, Diagnóstico Diferencial e Avanços no Manejo Clínico e Cirúrgico do Hiper cortisolismo ACTH-Dependente

Bruno Tolentino Foroni, Luiz Henrique Menezes Oliveira, Ádile Cansi Gatto, Pedro Henrique Miranda de Moura, Carolina Tozatti França, Lucas Cassiano Buzetti, Isadora Ferreira Paulino Borges, José Eduardo Moura de Miranda, Gabriela Silva Leite, Juliana Schneider da Silva, Desirée Danielle Guarnieri, Ana Clara Saar Bonfa, Geraldo de Miranda Neto, Ana Luiza Sousa Barros Nunes



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n4p1117-1129>

Artigo recebido em 24 Março e publicado em 24 de Abril de 2026

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: A doença de Cushing é uma causa de hiper cortisolismo ACTH-dependente decorrente, na maioria dos casos, de adenoma hipofisário secretor de ACTH. A exposição crônica ao excesso de cortisol está associada a manifestações metabólicas, cardiovasculares e psiquiátricas, com impacto significativo na morbimortalidade. O diagnóstico é desafiador devido à sobreposição de sinais clínicos com condições comuns, exigindo abordagem sistematizada. **Objetivo:** Revisar os principais aspectos fisiopatológicos, o diagnóstico diferencial e os avanços no manejo clínico e cirúrgico da doença de Cushing. **Metodologia:** Realizou-se revisão narrativa da literatura baseada em diretrizes de sociedades médicas e em artigos científicos publicados em periódicos reconhecidos nas áreas de endocrinologia e neurocirurgia. Foram incluídos estudos que abordam critérios diagnósticos, métodos de investigação e estratégias terapêuticas. **Discussão/Resultados:** A fisiopatologia envolve secreção excessiva de ACTH pela hipófise, levando à hiperprodução de cortisol pelas adrenais. Clinicamente, destacam-se obesidade central, fraqueza muscular, hipertensão arterial, alterações cutâneas e distúrbios glicêmicos. O diagnóstico inicial baseia-se na confirmação do hiper cortisolismo por testes como cortisol urinário livre, teste de supressão com dexametasona e cortisol salivar noturno. A diferenciação entre causas ACTH-dependentes e independentes é fundamental. Nos casos ACTH-dependentes, a distinção entre origem hipofisária e secreção ectópica requer exames como dosagem de ACTH, testes dinâmicos e imagem por ressonância magnética da hipófise. O cateterismo de seios petrosos pode ser necessário em situações duvidosas. O tratamento de escolha é cirúrgico, por meio de ressecção transesfenoidal do adenoma hipofisário. Em casos de falha ou recorrência,

terapias complementares incluem radioterapia e tratamento medicamentoso com inibidores da esteroidogênese ou moduladores do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O acompanhamento a longo prazo é essencial devido ao risco de recorrência. Conclusão: A doença de Cushing exige diagnóstico preciso e manejo especializado. Avanços nas técnicas diagnósticas e terapêuticas têm contribuído para melhores desfechos, embora o acompanhamento contínuo permaneça fundamental.

Palavras-chave: Doença de Cushing; Hiper cortisolismo; ACTH; Adenoma hipofisário; Diagnóstico diferencial; Endocrinologia.

Cushing's Disease: Pathophysiology, Differential Diagnosis, and Advances in Clinical and Surgical Management of ACTH-Dependent Hypercortisolism

ABSTRACT

Introduction: Cushing's disease is a cause of ACTH-dependent hypercortisolism, most commonly resulting from a pituitary adenoma secreting adrenocorticotropic hormone (ACTH). Chronic exposure to elevated cortisol levels is associated with metabolic, cardiovascular, and psychiatric manifestations, significantly impacting morbidity and mortality. Diagnosis is challenging due to overlap with common clinical conditions, requiring a systematic approach. **Objective:** To review the main pathophysiological aspects, differential diagnosis, and advances in the clinical and surgical management of Cushing's disease. **Methodology:** A narrative literature review was conducted based on guidelines from medical societies and scientific articles published in recognized journals in the fields of endocrinology and neurosurgery. Studies addressing diagnostic criteria, investigative methods, and therapeutic strategies were included. **Discussion/Results:** The pathophysiology involves excessive ACTH secretion by the pituitary gland, leading to increased cortisol production by the adrenal glands. Clinically, common features include central obesity, muscle weakness, hypertension, skin changes, and glucose metabolism disorders. Initial diagnosis relies on confirming hypercortisolism through tests such as 24-hour urinary free cortisol, low-dose dexamethasone suppression test, and late-night salivary cortisol. Differentiating ACTH-dependent from ACTH-independent causes is essential. In ACTH-dependent cases, distinguishing pituitary origin from ectopic ACTH secretion requires hormonal assays, dynamic testing, and pituitary imaging with magnetic resonance. Inferior petrosal sinus sampling may be necessary in inconclusive cases. The treatment of choice is surgical, typically via transsphenoidal resection of the pituitary adenoma. In cases of persistence or recurrence, additional options include radiotherapy and medical therapy with steroidogenesis inhibitors or agents targeting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Long-term follow-up is crucial due to the risk of recurrence. **Conclusion:** Cushing's disease requires accurate diagnosis and specialized management. Advances in diagnostic tools and therapeutic approaches have improved outcomes, although continuous monitoring remains essential.

Keywords: Cushing's disease; Hypercortisolism; ACTH; Pituitary adenoma; Differential diagnosis; Endocrinology.



INTRODUÇÃO

A doença de Cushing constitui uma das principais causas de hiper cortisolismo ACTH-dependente, sendo classicamente associada à presença de adenomas hipofisários secretores de adrenocorticotrofina. Apesar de relativamente rara, sua relevância clínica é expressiva devido ao impacto sistêmico do excesso crônico de cortisol, que compromete múltiplos órgãos e sistemas. Estudos recentes apontam que, mesmo após o tratamento, pacientes previamente expostos ao hiper cortisolismo mantêm risco aumentado de morbidade cardiovascular e mortalidade, evidenciando a complexidade dessa condição (PIVONELLO et al., 2016).

Do ponto de vista fisiopatológico, a doença de Cushing caracteriza-se por desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com secreção autônoma de ACTH pela hipófise, levando à estimulação contínua das glândulas adrenais e consequente hiper cortisolismo. Essa exposição prolongada ao cortisol promove alterações metabólicas importantes, incluindo resistência à insulina, redistribuição de gordura corporal e catabolismo proteico, além de efeitos imunossupressores e pró-inflamatórios (LACROIX et al., 2015). Mais recentemente, tem-se enfatizado o papel de fatores moleculares, como mutações somáticas em genes reguladores da secreção hormonal, contribuindo para a compreensão mais detalhada da patogênese da doença (NEWELL-PRICE et al., 2020).

Clinicamente, a doença apresenta um espectro amplo de manifestações, muitas das quais inespecíficas e frequentemente compartilhadas com condições prevalentes na população geral, como obesidade, síndrome metabólica e depressão. Essa sobreposição dificulta o reconhecimento precoce, resultando, não raramente, em atraso diagnóstico significativo. Sinais clássicos como face em lua cheia, estrias violáceas e fraqueza muscular proximal podem estar ausentes ou pouco evidentes em fases iniciais, exigindo alto grau de suspeição clínica (NIEMAN et al., 2015). Nesse contexto, a literatura recente destaca a importância de identificar padrões clínicos sugestivos, especialmente quando múltiplos sinais e sintomas coexistem (FLESERIU et al., 2021).

O diagnóstico da doença de Cushing permanece desafiador e requer abordagem sistematizada. Inicialmente, é fundamental confirmar a presença de hiper cortisolismo por meio de testes laboratoriais validados, como o cortisol urinário livre de 24 horas, o teste de supressão com dexametasona e a dosagem do cortisol salivar noturno. A escolha do teste deve considerar fatores individuais e possíveis interferências, uma vez que condições como estresse, alcoolismo e uso de medicamentos podem levar a resultados falso-positivos (Nieman et al., 2015). Diretrizes recentes reforçam a necessidade de utilizar mais de um método diagnóstico para aumentar a acurácia (FLESERIU et al., 2021).

Uma vez confirmado o hiper cortisolismo, a etapa seguinte envolve a determinação da dependência de ACTH e, posteriormente, a diferenciação entre origem hipofisária e ectópica. Essa distinção é fundamental para o direcionamento terapêutico. Métodos como dosagem plasmática de ACTH, testes dinâmicos e exames de imagem, especialmente a ressonância magnética da hipófise, desempenham papel central nesse processo. Entretanto, em casos inconclusivos, o cateterismo de seios petrosos inferiores permanece como padrão-ouro para diferenciação etiológica (LACROIX et al., 2015).

Nos últimos anos, avanços significativos têm sido observados no manejo da doença de Cushing. A cirurgia transesfenoidal continua sendo o tratamento de primeira linha, com altas taxas de remissão em centros especializados. No entanto, a recorrência não é incomum, o que demanda acompanhamento prolongado e, frequentemente, terapias complementares. Nesse cenário, novas opções farmacológicas têm sido desenvolvidas, incluindo inibidores da esteroidogênese, antagonistas do receptor de glicocorticoides e moduladores centrais da secreção de ACTH (PIVONELLO et al., 2020).

Adicionalmente, abordagens multidisciplinares têm ganhado destaque, considerando não apenas o controle hormonal, mas também o manejo das complicações associadas, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e osteoporose. A integração entre endocrinologistas, neurocirurgiões e outros especialistas é essencial

para otimizar os desfechos clínicos (FLESERIU et al., 2021).

Dessa forma, a doença de Cushing representa um desafio diagnóstico e terapêutico relevante, exigindo conhecimento aprofundado de seus mecanismos fisiopatológicos e das estratégias diagnósticas disponíveis. O reconhecimento precoce e o manejo adequado são fundamentais para reduzir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, especialmente diante dos avanços recentes que vêm ampliando as possibilidades terapêuticas.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de sintetizar e analisar criticamente as evidências disponíveis acerca da fisiopatologia, diagnóstico diferencial e manejo clínico e cirúrgico da doença de Cushing, com ênfase no hiper cortisolismo ACTH-dependente. Optou-se por esse delineamento metodológico devido à sua adequação para integrar conhecimentos provenientes de diferentes tipos de estudos, permitindo uma abordagem ampla e contextualizada do tema.

A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados reconhecidas internacionalmente, incluindo PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, além da consulta a diretrizes de sociedades médicas de referência, como a Endocrine Society e sociedades europeias e americanas de endocrinologia. Foram incluídos artigos publicados no período de 2015 a 2025, de modo a contemplar evidências atualizadas e relevantes para a prática clínica contemporânea.

Os descritores utilizados na estratégia de busca incluíram termos em inglês e português, tais como “Cushing’s disease”, “ACTH-dependent hyper cortisolism”, “pituitary adenoma”, “diagnosis”, “differential diagnosis”, “treatment” e “management”, combinados por operadores booleanos (AND, OR). A seleção dos estudos priorizou revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos, estudos

observacionais de coorte e diretrizes clínicas, considerados fontes de maior robustez científica. Também foram incluídos artigos de revisão narrativa amplamente citados, quando relevantes para a contextualização teórica.

Foram adotados como critérios de inclusão: (1) estudos que abordassem especificamente a doença de Cushing ou o hiper cortisolismo ACTH-dependente; (2) trabalhos que descrevessem aspectos fisiopatológicos, métodos diagnósticos ou estratégias terapêuticas; e (3) publicações em periódicos indexados e revisados por pares. Foram excluídos estudos com foco exclusivo em hiper cortisolismo ACTH-independente, relatos de caso isolados sem relevância clínica ampliada e publicações com dados desatualizados ou inconsistentes.

A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa, com leitura crítica dos artigos selecionados e extração das informações mais relevantes para os objetivos do estudo. Os achados foram organizados em categorias temáticas, contemplando fisiopatologia, diagnóstico e tratamento, permitindo uma apresentação estruturada e coerente dos resultados. Buscou-se identificar consensos, divergências e lacunas na literatura, valorizando especialmente recomendações de diretrizes e evidências de maior nível metodológico.

Por se tratar de uma revisão narrativa baseada em dados secundários disponíveis na literatura, não houve necessidade de submissão a comitê de ética em pesquisa. Contudo, foram respeitados os princípios de integridade científica, com adequada citação das fontes e compromisso com a fidedignidade das informações apresentadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados evidencia que a doença de Cushing permanece um desafio clínico relevante, sobretudo pela heterogeneidade de sua apresentação e pela complexidade do seu manejo. Um dos principais achados da literatura recente é a persistência de atraso diagnóstico significativo, frequentemente

superior a dois anos, o que contribui diretamente para o agravamento das complicações metabólicas e cardiovasculares associadas ao hiper cortisolismo (DI DALMAZI et al., 2016). Esse atraso reforça a necessidade de maior sensibilização clínica e utilização criteriosa dos métodos de rastreio em populações de risco.

No que se refere à confirmação diagnóstica, os estudos demonstram que nenhum teste isolado apresenta sensibilidade e especificidade ideais, sendo recomendada a combinação de métodos para maior acurácia. Trabalhos recentes destacam que o cortisol salivar noturno tem se consolidado como ferramenta prática e confiável, especialmente por sua capacidade de refletir a perda do ritmo circadiano do cortisol (ELIAS et al., 2017). Além disso, o teste de supressão com dexametasona continua sendo amplamente utilizado, embora sujeito a interferências farmacológicas e clínicas, o que exige interpretação cuidadosa dos resultados.

A diferenciação etiológica entre causas ACTH-dependentes também permanece como etapa crítica. Evidências apontam que, embora a ressonância magnética da hipófise seja fundamental, sua sensibilidade pode ser limitada, especialmente em microadenomas. Nesse contexto, o cateterismo de seios petrosos inferiores mantém papel central como método confirmatório, com elevada acurácia diagnóstica quando realizado em centros especializados (OLDENBURG et al., 2018). Ainda assim, a disponibilidade desse exame é restrita, o que pode impactar o fluxo diagnóstico em determinados cenários.

Do ponto de vista terapêutico, a cirurgia transesfenoidal continua sendo o padrão-ouro no tratamento inicial da doença de Cushing. Estudos recentes demonstram taxas de remissão que variam entre 65% e 90%, dependendo da experiência do centro e das características do tumor (SWIATKOWSKA-STODULSKA et al., 2019). Entretanto, a recorrência ao longo do seguimento não é desprezível, podendo ocorrer em até 25% dos casos, o que reforça a necessidade de monitoramento contínuo e estratégias terapêuticas complementares.

Entre as abordagens adjuvantes, a radioterapia hipofisária tem sido utilizada principalmente em casos de doença persistente ou recorrente. Embora eficaz no controle a longo prazo, seu efeito é tardio e associado a risco de hipopituitarismo, o que limita seu uso como terapia isolada (PETERSENN et al., 2019). Paralelamente, o desenvolvimento de terapias farmacológicas tem ampliado as opções de manejo, especialmente para pacientes não candidatos à cirurgia ou com doença refratária.

Os inibidores da esteroidogênese, como cetoconazol e metirapona, permanecem amplamente utilizados, demonstrando eficácia na redução dos níveis de cortisol. No entanto, efeitos adversos e necessidade de monitorização frequente representam limitações importantes (CASTINETTI et al., 2019). Mais recentemente, o uso de fármacos com ação central, como a pasireotida, tem ganhado destaque por sua capacidade de atuar diretamente na secreção de ACTH, embora associado a efeitos metabólicos, como hiperglicemia (FEELDERS et al., 2019).

Outro avanço relevante refere-se ao uso de antagonistas do receptor de glicocorticoides, como a mifepristona, particularmente em pacientes com hiper cortisolismo grave e comorbidades metabólicas significativas. Estudos demonstram melhora clínica substancial, especialmente no controle glicêmico, ainda que a ausência de marcadores laboratoriais diretos de resposta terapêutica represente um desafio na monitorização (FLESERIU et al., 2020).

Além das intervenções específicas, a literatura reforça a importância do manejo das comorbidades associadas. Hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia são altamente prevalentes nesses pacientes e contribuem significativamente para o aumento da mortalidade. Estudos brasileiros destacam que o controle rigoroso desses fatores está associado a melhor prognóstico, independentemente da remissão hormonal completa (SANTOS et al., 2021).

Por fim, observa-se crescente valorização da abordagem multidisciplinar no cuidado desses pacientes. A integração entre endocrinologia, neurocirurgia, radiologia

e outras especialidades tem sido associada a melhores desfechos clínicos, especialmente em centros de referência. Essa abordagem permite não apenas maior precisão diagnóstica, mas também individualização terapêutica, considerando características clínicas, perfil tumoral e preferências do paciente (LIMUMPORN et al., 2022).

Em síntese, os resultados evidenciam avanços significativos no entendimento e manejo da doença de Cushing, embora persistam desafios importantes, especialmente relacionados ao diagnóstico precoce e à recorrência da doença. A incorporação de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas, aliada a uma abordagem integrada, representa o caminho mais promissor para melhoria dos desfechos clínicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Cushing configura-se como uma endocrinopatia complexa, cuja relevância clínica está diretamente relacionada ao impacto sistêmico do hiper cortisolismo crônico. Ao longo da análise, evidencia-se que o reconhecimento precoce ainda representa um dos principais desafios, especialmente devido à apresentação clínica heterogênea e à sobreposição com condições comuns. Nesse contexto, a utilização criteriosa de métodos diagnósticos combinados e a valorização de sinais clínicos sugestivos são fundamentais para reduzir atrasos e melhorar o prognóstico dos pacientes.

No âmbito terapêutico, a cirurgia transesfenoidal permanece como a principal estratégia de tratamento, com bons índices de remissão em centros especializados. Entretanto, a possibilidade de recorrência e a existência de casos refratários reforçam a importância de abordagens complementares, incluindo terapias farmacológicas e radioterapia. Os avanços recentes no desenvolvimento de novos fármacos ampliaram as opções terapêuticas, permitindo maior individualização do tratamento, especialmente em pacientes com contraindicações cirúrgicas ou resposta insatisfatória ao tratamento inicial.



Por fim, destaca-se que o manejo da doença de Cushing deve ser conduzido de forma multidisciplinar, considerando não apenas o controle do eixo hormonal, mas também o tratamento das comorbidades associadas, que impactam significativamente a morbimortalidade. O acompanhamento a longo prazo é indispensável, tanto para monitorar recorrências quanto para otimizar a qualidade de vida dos pacientes. Assim, a integração entre diagnóstico preciso, terapêutica individualizada e seguimento contínuo constitui a base para melhores desfechos clínicos nessa condição.

REFERÊNCIAS

CASTINETTI, F. et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *Endocrine*, New York, v. 63, n. 2, p. 245–252, 2019.

DI DALMAZI, G. et al. Cushing's syndrome: still a diagnostic challenge. *Endocrine*, New York, v. 54, n. 3, p. 566–572, 2016.

ELIAS, P. C. L. et al. Late-night salivary cortisol has a high diagnostic performance in Cushing's syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 61, n. 2, p. 118–127, 2017.

FEELDERS, R. A. et al. Pasireotide treatment in Cushing's disease: clinical benefits and adverse effects. *Pituitary*, New York, v. 22, n. 5, p. 561–569, 2019.

FLESERIU, M. et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, London, v. 9, n. 12, p. 847–875, 2021.

FLESERIU, M. et al. Mifepristone in Cushing's syndrome: clinical experience and review. *Endocrine Practice*, Jacksonville, v. 26, n. 10, p. 1190–1201, 2020.

LACROIX, A. et al. Cushing's syndrome. *Lancet*, London, v. 386, n. 9996, p. 913–927, 2015.

LIMUMPORN, K. et al. Multidisciplinary management of Cushing's disease. *Frontiers in Endocrinology*, Lausanne, v. 13, p. 1–10, 2022.



NEWELL-PRICE, J. *et al.* Cushing's syndrome. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, London, v. 8, n. 6, p. 478–491, 2020.

NIEMAN, L. K. *et al.* Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Oxford, v. 100, n. 8, p. 2807–2831, 2015.

OLDENBURG, A. *et al.* Inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*, Oxford, v. 178, n. 3, p. R125–R136, 2018.

PETERSENN, S. *et al.* Pituitary radiotherapy in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*, Oxford, v. 180, n. 3, p. R115–R124, 2019.

PIVONELLO, R. *et al.* Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, London, v. 4, n. 7, p. 611–629, 2016.

PIVONELLO, R. *et al.* The treatment of Cushing's disease. *Endocrine Reviews*, Oxford, v. 41, n. 2, p. 123–152, 2020.

SANTOS, A. *et al.* Clinical outcomes in Cushing's disease: a Brazilian cohort. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, São Paulo, v. 65, n. 4, p. 456–464, 2021.

SWIATKOWSKA-STODULSKA, R. *et al.* Long-term outcomes of transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *Endokrynologia Polska*, Warsaw, v. 70, n. 5, p. 413–420, 2019.