LUMEN ET VIRTUS
ISSN: 2177-2789

FISIOPATOLOGIA E MANEJO DA SÍNDROME DE CUSHING: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DAS PERSPECTIVAS ATUAIS E FUTURAS

https://doi.org/10.56238/levv15n41-078

Data de submissão: 22/09/2024 **Data de publicação:** 22/10/2024

Silvia Gomes Paranhos
Graduanda em medicina na Universidade Anhembi Morumbi (UAM) - S. J. dos Campos -SP
E-mail: silviaparanhos2@gmail.com

Mariana Dupichak Limieri
Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
E-mail: maridupichaklimieri@gmail.com

Beatriz Bonini de Andrade
Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
E-mail: Beatrizbonini27@gmail.com

Júlia Pereira Balan Nascimento
Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
E-mail: juliaanasciment@gmail.com

Elisa de Almeida Barros
Graduanda de medicina no Centro Universitário Municipal de Franca
E-mail: elisa_barros_2009@hotmail.com

Júlia de Barros Bacherini
Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
E-mail: juliabacherini@gmail.com

Marcos Antonio Granero Ferrari Neto
Graduando de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
E-mail: Graneromarcos@hotmail.com

Laura Favero Janini Abboud
Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
E-mail: laura.janini@hotmail.com

Bruna Marras de Britto Alves
Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
E-mail: brunamarras15@gmail.com

Ruan Júnior Lopes Bicalho
Médico pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) - Marília - SP, Clinico Geral e gastroenterologista.
E-mail: rjlopes@hcrp.usp.br

RESUMO

Objetivo: O objetivo geral deste estudo é analisar a produção científica sobre a Síndrome de Cushing (SC), buscando identificar as principais manifestações clínicas, complicações e o impacto na qualidade de vida dos pacientes. Metodologia: As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed Central (PMC), utilizando três descritores em combinação com o termo booleano "AND": Cushing Syndrome, Clinical Manifestations, Complications, e Quality of Life. Foram encontrados 161 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Foram selecionados 22 estudos para compor esta revisão sistemática, dos quais 12 foram utilizados. Resultados: A Síndrome de Cushing é uma condição caracterizada pelo hipercortisolismo, que resulta em uma vasta gama de manifestações clínicas. Entre as complicações associadas à SC estão a obesidade visceral, hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, osteoporose e miopatia. Além disso, a SC tem um impacto significativo na saúde mental dos pacientes, incluindo depressão, ansiedade e comprometimento cognitivo. As abordagens terapêuticas variam desde a cirurgia transesfenoidal, radioterapia, até tratamentos medicamentosos direcionados para normalizar os níveis de cortisol e abordar as comorbidades. Conclusão: A SC está associada a diversas comorbidades que afetam múltiplos sistemas do corpo, resultando em impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. O diagnóstico precoce e o tratamento multidisciplinar são essenciais para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing. Complicações. Manifestações clínicas. Qualidade de vida.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing (SC) é uma condição complexa e desafiadora, resultante da exposição prolongada a altos níveis endógenos de cortisol. A doença de Cushing (DC), causada por tumores pituitários produtores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), responde por cerca de 70% dos casos. Os restantes 30% são atribuídos a hiperfunção adrenal primária, também conhecida como SC independente de ACTH (THEODOROPOULOU; REINCKE, 2022). A forma endógena é frequentemente causada pela Doença de Cushing (DC), que é um adenoma hipofisário secretor de adrenocorticotrófico (ACTH), estimulando excessivamente as glândulas adrenais a produzir cortisol. Outras causas da SC endógena incluem a produção ectópica de ACTH por tumores neuroendócrinos ou a produção autônoma de cortisol pelas glândulas supra-renais (GROSELJ; SIKONJA; BATTELINO, 2023) (THEODOROPOULOU; REINCKE, 2022). A forma exógena, por outro lado, é geralmente devido ao uso prolongado de glicocorticoides prescritos para tratar várias doenças inflamatórias e autoimunes (GROSELJ; SIKONJA; BATTELINO, 2023).

A SC endógena apresenta uma incidência anual de 0,7 a 2,4 casos por milhão na população geral, enquanto em crianças, a DC representa cerca de 75-80% dos casos de SC endógena. Em pediatria, a DC manifesta-se principalmente com sinais de hipercortisolismo, como alterações faciais, ganho de peso, falha de crescimento, virilização, puberdade perturbada e distúrbios psicológicos. Microadenomas são prevalentes em crianças, enquanto macroadenomas são menos comuns. Além disso, a distribuição de gênero apresenta uma predominância masculina antes da puberdade e uma incidência equilibrada durante a puberdade (FERRIGNO et al., 2021).

O hipercortisolismo caracteriza-se por características clínicas marcantes, incluindo face de lua cheia, pletora facial, estrias rubras e depósitos de gordura supraclavicular e dorsal. Além disso, é associado a complicações metabólicas como obesidade visceral, hipertensão, diabetes, dislipidemia e osteoporose, além de impactos adversos no cérebro, como danos ao hipocampo e comprometimento da memória (THEODOROPOULOU; REINCKE, 2022) (PARAGLIOLA et al., 2021). As manifestações clínicas de SC são diversas, afetando múltiplos sistemas do corpo. Pacientes com SC frequentemente apresentam acúmulo de gordura central, levando à obesidade, hipertensão arterial, intolerância à glicose, estrias e atrofia da pele, infecções fúngicas, osteopenia, hipogonadismo e depressão (GROSELJ; SIKONJA; BATTELINO, 2023; DEKKERS et al., 2022; LESZCZYŃSKA et al., 2023). Em crianças, o ganho de peso excessivo e a falha no crescimento são comuns, além de sinais como puberdade precoce ou tardia e hiperandrogenismo em meninas (GROSELJ; SIKONJA; BATTELINO, 2023). Esses sintomas variam em intensidade e combinam para afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes (GROSELJ; SIKONJA; BATTELINO, 2023).

No contexto de complicações musculoesqueléticas, a SC é notória por causar osteopenia, osteoporose e miopatia. Embora a hipercortisolemia endógena seja uma condição rara, a administração

crônica de glicocorticoides (GCs) para outras condições torna a exposição ao excesso de GCs uma ocorrência comum. Entender a fisiopatologia desses efeitos é crucial para desenvolver estratégias preventivas e terapêuticas adequadas (LESZCZYŃSKA et al., 2023). Epidemiologicamente, a SC endógena é rara, com uma incidência estimada de 2 a 5 casos por milhão de pessoas por ano (GROSELJ; SIKONJA; BATTELINO, 2023). Esta condição é mais comum em mulheres jovens e adultas de meia-idade. Em crianças, a DC é extremamente rara, representando cerca de 10% de todos os casos, com uma predominância em meninas após a puberdade (GROSELJ; SIKONJA; BATTELINO, 2023).

2 RESULTADOS:

Tabela 1- RESULTADO DA REVISÃO SISTEMATICA

Autor	Principais Contribuições
Fleseriu et al. (2021)	Detalharam a variabilidade e apresentação insidiosa dos sintomas da SC, destacando a importância do cortisol salivar noturno (LNSC) e do teste de supressão com dexametasona para avaliar os níveis de cortisol e diferenciar SC de pseudo-SC.
Theodoropoulou & Reincke (2022)	Examinaram a fisiopatologia da SC, incluindo a doença de Cushing causada por adenomas hipofisários secretores de ACTH, as complicações metabólicas e neurológicas, como danos ao hipocampo e comprometimento da memória, e a prevalência entre diferentes grupos demográficos.
Ferrigno et al. (2021)	Analisaram as manifestações clínicas em crianças com doença de Cushing (DC), incluindo sinais de hipercortisolismo, como ganho de peso, puberdade perturbada, virilização, e os desafios no diagnóstico e tratamento pediátrico.
Groselj, Sikonja & Battelino (2023)	Apresentaram a incidência e prevalência da SC em crianças, analisando a distribuição de gênero e as complicações específicas, como puberdade precoce ou atrasada, hiperandrogenismo em meninas, e impactos na qualidade de vida e no crescimento.
Paragliola et al. (2021)	Discutiram os efeitos do hipercortisolismo na função tireoidiana, incluindo a redução da expressão de TRH e aumento da somatostatina, levando a alterações nos níveis de TSH e FT4, e como esses impactos contribuem para a hipertensão e doenças cardiovasculares.
Dekkers et al. (2022)	Destacaram a diversidade das manifestações clínicas da SC, incluindo acúmulo de gordura central, hipertensão arterial, intolerância à glicose, e a importância de diferenciar SC de outras condições com sintomas semelhantes.
Leszczyńska et al. (2023)	Examinaram os efeitos dos glicocorticoides no sistema musculoesquelético, detalhando como o hipercortisolismo induz osteopenia, osteoporose, miopatia, e as estratégias de tratamento, como suplementação de cálcio e vitamina D e o uso de bifosfonatos.

Autor	Principais Contribuições
Takayasu, Kageyama & Daimon (2023)	Investigaram mutações genéticas, como USP8 e BRAF, sua contribuição para a superprodução de ACTH, resistência aos glicocorticoides, e o desenvolvimento de novas terapias direcionadas, como inibidores de HSP90 e EGFR.
Webb & Valassi (2022)	Analisaram a fisiopatologia dos tumores corticotróficos, destacando as mutações somáticas em USP8 e TP53, a resposta a diferentes terapias, e como essas mutações influenciam a apresentação clínica e o tratamento.
Feingold, Brinton & Grunfeld (2017)	Estudaram os efeitos dos glicocorticoides no sistema cardiovascular, incluindo a retenção de sódio e água que leva à hipertensão, aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos, e o risco aumentado de doenças cardiovasculares.
Lin, Hanna & Ishak (2020)	Investigaram o impacto do hipercortisolismo nas funções neurocognitivas e emocionais, como a atrofia hipocampal, déficits de memória e funções executivas, e a importância do suporte psicológico contínuo para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.
Pivonello et al. (2020)	Examinaram a eficácia das terapias combinadas no tratamento da SC, mostrando melhorias significativas na excreção urinária de cortisol, controle de comorbidades como hipertensão e diabetes mellitus, e os benefícios de combinar diferentes classes de medicamentos para aumentar a eficácia e reduzir efeitos adversos.

Fonte: Tabela criado pelo autor

3 DISCUSSÃO

Diagnosticar a SC pode ser desafiador devido à variabilidade e à apresentação insidiosa dos sintomas (FLESERIU et al., 2021). Testes diagnósticos essenciais incluem a medição do cortisol salivar noturno (LNSC), que avalia o ritmo circadiano do cortisol (FLESERIU et al., 2021). Em pacientes com SC, esse ritmo está alterado, com níveis de cortisol elevados durante a noite (FLESERIU et al., 2021). O teste de supressão com dexametasona é outra ferramenta importante; neste teste, verifica-se se o cortisol é adequadamente suprimido após a administração de dexametasona, com níveis elevados indicando SC. O cortisol livre urinário de 24 horas (UFC) é usado para medir a excreção de cortisol na urina, sendo útil para avaliar a produção total de cortisol. Além disso, certas condições, como transtornos psiquiátricos e uso de álcool, podem causar hipercortisolismo não neoplásico,

conhecido como pseudo-SC. Diferenciar entre pseudo-SC e SC verdadeira pode ser feito através de testes específicos como LDDT-CRH e estimulação com desmopressina (FLESERIU et al., 2021).

As técnicas de imagem, como a ressonância magnética (RM), são cruciais para detectar adenomas hipofisários secretores de ACTH. No entanto, devido ao tamanho pequeno de muitos adenomas, apenas aproximadamente 50% dos microadenomas são detectados com RM padrão. Melhorias técnicas e alternativas como PET/CT com 18F-FDG podem melhorar a detecção de pequenos adenomas (FLESERIU et al., 2021).

No que diz respeito à genética da doença de cushing, a patogênese da DC envolve adenomas secretores de ACTH, que são majoritariamente monoclonais e esporádicos. Estudos recentes identificaram mutações genéticas que contribuem para a etiologia da DC. Mutações no gene USP8 foram encontradas em 31-63% dos adenomas corticotróficos pediátricos, afetando a estabilidade do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e resultando em superprodução de ACTH. Outras mutações incluem USP48 e BRAF, que aumentam a atividade do promotor do gene POMC, levando à superprodução de ACTH. A relação com mutações no gene MEN1 também foi observada, especialmente em síndromes de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1), embora rara em pediatria (FERRIGNO et al., 2021).

Mutações somáticas no gene USP8 foram identificadas em 24-60% dos tumores corticotróficos, frequentemente observadas em pacientes do sexo feminino e apresentando-se como tumores menores com forte expressão de POMC e produção de ACTH. Essas mutações aumentam a atividade enzimática, resultando em desubiquitinação excessiva do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), perturbando sua degradação e aumentando sua reciclagem. A superexpressão do EGFR está associada à proliferação celular e produção de ACTH em tumores corticotróficos. Inibidores de EGFR como gefitinibe mostraram atenuar a expressão de POMC e a secreção de ACTH, sugerindo que a terapia direcionada ao EGFR pode ser eficaz (TAKAYASU; KAGEYAMA; DAIMON, 2023).

A superexpressão de ciclina E e baixos níveis de p27 são observados na doença de Cushing. A "ciclina E" está correlacionada com a perda de p27 em tumores corticotróficos humanos. Inibidores da ciclina E, como R-roscovitina, mostraram inibir a secreção de ACTH em culturas de células primárias de tumores humanos. Estudos mostraram que a combinação de superexpressão de ciclina E e knockout de p27 aumenta a proliferação e o tamanho dos tumores hipofisários, consequentemente atuando como um fator de risco para a síndrome (TAKAYASU; KAGEYAMA; DAIMON, 2023). Tumores corticotróficos produtores de ACTH requerem doses mais altas de glicocorticoides para inibir a secreção de ACTH. A resistência é causada pela superexpressão de HSP90, que restringe a liberação de receptores de glicocorticoides (GR) maduros. Inibidores de HSP90, como silibinina, podem restaurar a sensibilidade aos glicocorticoides. BRG1 e HDAC2 são necessários para o recrutamento de

receptores de glicocorticoides, e a perda dessas proteínas está associada à resistência parcial aos glicocorticoides (TAKAYASU; KAGEYAMA; DAIMON, 2023).

Síndromes genéticas familiares, como adenoma hipofisário isolado familiar, neoplasia endócrina múltipla e síndrome de McCune-Albright, são raramente encontradas na doença de Cushing. Mutações no gene BRAF (p.V600E) aumentam a transcrição de POMC e a secreção de ACTH, ativando a via MAPK. Essas mutações são raras em tumores corticotróficos, mas quando presentes, têm um papel significativo na patogênese da doença e na sua manifestação fenotípica (TAKAYASU; KAGEYAMA; DAIMON, 2023).

A resistência é causada pela superexpressão de HSP90, que restringe a liberação de receptores de glicocorticoides (GR) maduros. Inibidores de HSP90, como silibinina, podem restaurar a sensibilidade aos glicocorticoides. BRG1 e HDAC2 são necessários para o recrutamento de receptores de glicocorticoides, e a perda dessas proteínas está associada à resistência parcial aos glicocorticoides (TAKAYASU; KAGEYAMA; DAIMON, 2023). Síndromes genéticas familiares, como adenoma hipofisário isolado familiar, neoplasia endócrina múltipla e síndrome de McCune-Albright, são raramente encontradas na doença de Cushing. Mutações no gene BRAF (p.V600E) aumentam a transcrição de POMC e a secreção de ACTH, ativando a via MAPK. Essas mutações são raras em tumores corticotróficos, mas quando presentes, têm um papel significativo na patogênese da doença e na sua manifestação fenotípica (TAKAYASU; KAGEYAMA; DAIMON, 2023).

Em um contexto genético, a maioria dos tumores corticotróficos da hipófise que causam doença de Cushing se desenvolve esporadicamente, e apenas alguns casos envolvem várias síndromes endócrinas hereditárias. Estes incluem tumor hipofisário isolado familiar (FIPA; AIP), neoplasia endócrina múltiplo tipo 1 (MEN1) e tipo 4 (CDKN1B), complexo de Carney (PRKAR1A) e síndrome DICER 1. Os tumores corticotróficos são responsáveis por cerca de 5% de todos os tumores hipofisários em FIPAs. Até o momento, nenhuma mutação da linha germinativa em GNAS ou PRKAR1A foi relatada em DC. Mutações da linha germinativa DICER1 foram descritas em blastoma hipofisário, uma causa rara de DC de início infantil (WEBB; VALASSI, 2022).

Aproximadamente metade dos tumores corticotróficos funcionais, incluindo pediátricos e casos da Síndrome de Nelson, apresentam mutações no gene USP8, resultando em maior síntese de ACTH (TAKAYASU; KAGEYAMA; DAIMON, 2023). Mutações somáticas no gene NR3C1, que codifica o receptor glicocorticoide, foram identificadas em até 10% dos tumores corticotróficos, embora inicialmente fossem consideradas raras (TAKAYASU; KAGEYAMA; DAIMON, 2023). Relatos crescentes de mutações somáticas nos genes TP53 e ATXR estão ligados a tumores corticotróficos agressivos e carcinomas (TAKAYASU; KAGEYAMA; DAIMON, 2023). Mutações em TP53 foram encontradas em até 35% dos macroadenomas funcionais do tipo selvagem USP8 (TAKAYASU; KAGEYAMA; DAIMON, 2023).

Os mecanismos patogênicos dos tumores corticotróficos permanecem em grande parte desconhecidos. Um dos avanços importantes recentes é a detecção de mutações do gene da peptidase 8 específica da ubiquitina (USP8) em aproximadamente 23–60% dos tumores corticotróficos funcionais. As mutações somáticas são específicas para tumores corticotróficos e levam ao aumento da expressão de EGFR e ativação da transcrição do gene proopiomelanocortina (POMC). O fenótipo de mutações típicas de USP8 representa uma doença de Cushing com tumores pequenos em mulheres de meia-idade. A mutação é infrequente no tumor de células de Crooke, um subtipo histológico de tumor corticotrófico, que frequentemente mostra um comportamento clínico agressivo. Tumores corticotróficos com mutações USP8 têm níveis de expressão significativamente maiores de SSTR5 e MGMT do que aqueles com o tipo selvagem. Consequentemente, pacientes com tumores mutantes USP8 podem ter melhores resultados cirúrgicos e podem responder mais favoravelmente aos análogos de somatostatina direcionados ao SSTR5 do que pacientes com tumores do tipo selvagem (WEBB; VALASSI, 2022). Pacientes pediátricos com mutações USP8 apresentaram doença geral mais grave, com maiores taxas de falha de ressecção cirúrgica primária e um risco aumentado de recorrência (WEBB; VALASSI, 2022).

A DC tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes pediátricos. Alterações de humor, depressão e labilidade emocional são comuns devido ao hipercortisolismo prolongado. A atrofia cerebral observada em exames de imagem tende a melhorar após a remissão, mas déficits na função cognitiva podem persistir. O suporte psicológico contínuo é fundamental para ajudar na recuperação e melhorar a qualidade de vida a longo prazo (FERRIGNO et al., 2021).

Aproximadamente 80–90% dos tumores corticotróficos da hipófise que causam DC são micro tumores, a maioria dos quais são tumores muito pequenos contidos na sela túrcica. Assim, pacientes com DC apresentando sinais de efeito de massa selar, como distúrbios visuais, que são incomuns. No entanto, esses pacientes apresentam vários sintomas de hipercortisolismo e comorbidades. Além disso, as apresentações clínicas podem ser altamente variáveis e o diagnóstico tende a ser retardado por cerca de 2–4 anos. Em geral, as características clínicas são menos aparentes em homens do que em mulheres (WEBB; VALASSI, 2022).

Os glicocorticoides têm um impacto profundo no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HPT), que é crucial para a regulação da função tireoidiana. A secreção do hormônio estimulante da tireoide (TSH) pela hipófise é influenciada pela liberação do hormônio liberador de tireotropina (TRH) do hipotálamo, criando um sistema de feedback negativo que mantém a homeostase. O hipercortisolismo crônico pode reduzir a expressão de TRH no núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo e aumentar a liberação de somatostatina (SST), que inibe a liberação de TSH. Além disso, o hipercortisolismo afeta a desiodação periférica dos hormônios tireoidianos, levando a uma diminuição na proporção T3:T4 (PARAGLIOLA et al., 2021).

Estudos clínicos demonstraram que o hipercortisolismo reduz a secreção de TSH e altera o ritmo de pulsação de TSH em pacientes com SC. Em casos de SC hipofisária e adrenal, os níveis de TSH e FT4 são frequentemente reduzidos durante a fase ativa da doença. Após a cura cirúrgica, observa-se uma recuperação gradual da função tireoidiana, com o tempo de recuperação inversamente relacionado à gravidade do hipercortisolismo prévio. Este fenômeno foi confirmado por diversos estudos, que mostraram uma normalização dos níveis de TSH e hormônios tireoidianos após a resolução do hipercortisolismo (PARAGLIOLA et al., 2021).

A remissão do hipercortisolismo pode desencadear ou exacerbar doenças autoimunes da tireoide, como a tireoidite de De Quervain (DQT) e a síndrome da secreção inapropriada de TSH (SITS). Pacientes com SC têm uma alta prevalência de doença tireoidiana autoimune subjacente, que pode ser mascarada pelo excesso de glicocorticoides. A redução súbita dos níveis de cortisol após tratamento bem-sucedido pode desencadear uma resposta autoimune, levando ao desenvolvimento de hipertireoidismo autoimune e outras condições inflamatórias. Estudos demonstram um aumento significativo nos títulos de anticorpos antitireoidianos após a resolução do hipercortisolismo, sugerindo uma ligação direta entre a diminuição da tolerância imunológica e o excesso de esteroides (PARAGLIOLA et al., 2021).

A produção excessiva de cortisol afeta diversos sistemas corporais de maneiras complexas e interligadas. No que diz respeito ao metabolismo de lipídios, a SC está associada ao aumento dos níveis de colesterol total e LDL-C. O cortisol promove a lipogênese, aumentando a produção e armazenamento de gordura no fígado e no tecido adiposo, resultando em níveis elevados de colesterol total e LDL-C. Os triglicerídeos também tendem a ser elevados, aumentando o risco cardiovascular. Em contraste, a administração de glicocorticoides frequentemente aumenta os níveis de HDL-C, o "bom colesterol", embora esse efeito seja modesto. O cortisol tem um impacto profundo no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios. Ele aumenta a gliconeogênese, elevando os níveis de glicose no sangue e podendo levar à hiperglicemia e resistência à insulina, resultando em diabetes mellitus (FEINGOLD; BRINTON; GRUNFELD, 2017).

Os glicocorticoides têm um impacto profundo no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HPT), que é crucial para a regulação da função tireoidiana. A secreção do hormônio estimulante da tireoide (TSH) pela hipófise é influenciada pela liberação do hormônio liberador de tireotropina (TRH) do hipotálamo, criando um sistema de feedback negativo que mantém a homeostase. O hipercortisolismo crônico pode reduzir a expressão de TRH no núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo e aumentar a liberação de somatostatina (SST),

Além disso, o cortisol promove a proteólise, resultando na degradação das proteínas musculares e levando à fraqueza e atrofia muscular. Esta degradação proteica é particularmente pronunciada nos membros superiores e inferiores, dificultando a realização de atividades diárias e comprometendo a

qualidade de vida dos pacientes (FEINGOLD; BRINTON; GRUNFELD, 2017). A miopatia induzida por glicocorticosteroides (GIM) é outra complicação musculoesquelética significativa associada à SC. A fisiopatologia da GIM envolve tanto o aumento do catabolismo proteico quanto a diminuição da síntese proteica. Os GCs ativam sistemas catabólicos, como o proteassoma ubiquitina e os sistemas lisossômicos, através da superexpressão de genes atrogenes como FOXO-1 e atrogina-1. Além disso, os GCs inibem a via de sinalização mTOR, responsável pela síntese proteica, e reduzem a produção de IGF-1, essencial para a manutenção da massa muscular (LESZCZYŃSKA et al., 2023).

O efeito do cortisol nos ossos é igualmente preocupante. Este hormônio promove a reabsorção óssea, resultando em osteopenia e osteoporose, o que aumenta significativamente o risco de fraturas. Pacientes com SC frequentemente apresentam fraturas vertebrais devido à fragilidade óssea, o que contribui para a dor crônica e a incapacidade física (FEINGOLD; BRINTON; GRUNFELD, 2017). A exposição crônica a GCs, independentemente de ser endógena ou exógena, resulta em uma deterioração significativa da saúde óssea. A fisiopatologia dos efeitos dos GCs nos ossos revela que esses hormônios perturbam os processos de formação óssea através da inibição da via de sinalização Wnt/β-catenina, da indução de fatores nucleares da família CCAAT/proteína de ligação ao intensificador (C/EBP) e do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR-γ) tipo 2, além da repressão da proteína morfogenética óssea (BMP-2). Esta inibição reduz a diferenciação e função dos osteoblastos, células responsáveis pela formação óssea, e promove a apoptose dessas células. Em consequência, a perda óssea é desproporcional à massa óssea, levando a um aumento no risco de fraturas, mesmo em pacientes com densidade mineral óssea (DMO) normal ou baixa-normal (LESZCZYŃSKA et al., 2023).

Os GCs também afetam o equilíbrio entre o receptor ativador do fator nuclear-κB ligante (RANKL) e osteoprotegerina (OPG), promovendo um aumento inicial na reabsorção óssea pelos osteoclastos. Além dos efeitos diretos nos ossos, os GCs inibem a secreção de hormônios gonadais e do eixo IGF-1 (GH-IGF-1), ambos essenciais para a formação e manutenção da massa óssea. A diminuição na absorção intestinal de cálcio e o aumento da excreção renal de cálcio são outros mecanismos indiretos pelos quais os GCs contribuem para a osteoporose. Assim, a prevenção e tratamento da osteoporose induzida por GCs (GIO) envolvem suplementação de cálcio e vitamina D, modificações no estilo de vida e, em alguns casos, a administração de medicamentos antiosteoporóticos como bifosfonatos (LESZCZYŃSKA et al., 2023).

O tratamento das complicações musculoesqueléticas da SC envolve tanto abordagens farmacológicas quanto comportamentais. A suplementação de cálcio e vitamina D, junto com a administração de bifosfonatos, é amplamente recomendada. No caso de GIM, a ingestão adequada de proteínas e a fisioterapia são fundamentais. Além disso, fatores de crescimento como IGF-1 e grelina têm mostrado potencial terapêutico em modelos animais e podem ser alvos promissores para o

tratamento da miopatia induzida por GCs em humanos. A administração de andrógenos também pode ajudar a prevenir a redução da força muscular associada ao excesso de GCs (LESZCZYŃSKA et al., 2023). Pacientes com SC frequentemente apresentam Síndrome Metabólica. Os principais componentes incluem obesidade visceral, sintomas de perda de proteínas, hiperglicemia e dislipidemia. Múltiplas morbidades metabólicas persistem pelo menos parcialmente, mesmo após a remissão da DC

A deposição de gordura centrípeta (visceral) é o sintoma mais comum e frequentemente o sintoma inicial em pacientes com DC. A distribuição anormal de gordura tende a se desenvolver na face (face de lua cheia) e nas almofadas de gordura dorsocervical (corcunda de búfalo) e supraclavicular. Essa distribuição específica de gordura geralmente se resolve após a normalização dos níveis de cortisol e é um achado importante para distinguir a DC da obesidade simples. O ganho de peso é uma característica comum, mas não definitiva, em pacientes com DC (WEBB; VALASSI, 2022).

Outros achados clínicos importantes da DC que estão ausentes na obesidade simples incluem afinamento da pele, estrias roxas largas e atrofia muscular proximal, devido ao efeito de perda de proteína do cortisol. A pele fica frágil a pequenos traumas, causando hematomas, ulcerações e infecções frequentes (FEINGOLD; BRINTON; GRUNFELD, 2017; WEBB; VALASSI, 2022). O impacto dessa condição de exposição aos glicocorticoides na saúde mental e física dos pacientes é significativo, com uma ampla gama de manifestações psiquiátricas e neurocognitivas, além de sintomas físicos debilitantes (LIN; HANNA; ISHAK, 2020). A prevalência de sintomas psiquiátricos, incluindo depressão, ansiedade, mania, psicose e transtorno de pânico, é uma característica notável entre os pacientes com SC. Estudos indicam que a depressão é a condição psiquiátrica mais comum, afetando até 90% dos pacientes. Isso é agravado pela hipercortisolemia, que desregula o cortisol no cérebro, levando a uma diminuição da ativação nos centros de processamento emocional e a dificuldades em categorizar expressões faciais (LIN; HANNA; ISHAK, 2020).

Essa desregulação hormonal causa atrofia hipocampal e comprometimento cognitivo, impactando negativamente a memória e a concentração dos pacientes. O tratamento da SC visa normalizar os níveis de cortisol, e diferentes abordagens terapêuticas têm sido exploradas. Medicamentos como metirapona, cetoconazol e mifepristona são utilizados para reduzir a síntese de glicocorticóides, enquanto antidepressivos e terapias cognitivo-comportamentais ajudam a aliviar os sintomas psiquiátricos. Apesar da remissão bioquímica, muitos pacientes continuam a sofrer de depressão, ansiedade e outros distúrbios neurocognitivos devido às alterações persistentes no cérebro causadas pela exposição prolongada ao cortisol (LIN; HANNA; ISHAK, 2020).

A fisiopatologia da SC envolve complexas interações entre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e o sistema nervoso central (LIN; HANNA; ISHAK, 2020). O hipercortisolismo crônico resulta em alterações neuroanatômicas e neurofuncionais, especialmente no hipocampo e na amígdala, áreas

críticas para o processamento emocional e cognitivo. A exposição prolongada a níveis elevados de cortisol leva à perda de volume cerebral e à atrofia hipocampal, contribuindo para déficits de memória e funções executivas. A qualidade de vida dos pacientes com SC é significativamente prejudicada. Estudos mostram que esses pacientes têm uma percepção negativa da imagem corporal, maior prevalência de depressão e ansiedade, e pior saúde física e ajustamento social em comparação com indivíduos saudáveis e com outras doenças hipofisárias. Mesmo após a cura da SC, muitos pacientes continuam a enfrentar desafios emocionais e cognitivos, destacando a necessidade de um acompanhamento contínuo e de estratégias terapêuticas abrangentes para melhorar o bem-estar geral (LIN; HANNA; ISHAK, 2020).

Além disso, a SC pode levar a alterações permanentes no cérebro, mesmo após a normalização dos níveis de cortisol. Pacientes em remissão podem continuar a apresentar sintomas psiquiátricos e neurocognitivos devido a danos irreversíveis no hipocampo. A recuperação total do funcionamento pré-mórbido e da qualidade de vida é rara, e muitos pacientes continuam a experienciar comprometimentos em várias áreas da vida (LIN; HANNA; ISHAK, 2020). A normalização precoce dos níveis de cortisol é crucial para minimizar os efeitos psiquiátricos e neurocognitivos (LIN; HANNA; ISHAK, 2020).

Hematomas fáceis e estrias purpúreas, especialmente no abdômen (FEINGOLD; BRINTON; GRUNFELD, 2017). Essas estrias são resultado da ruptura das fibras de colágeno na pele, refletindo a fragilidade do tecido conjuntivo (FEINGOLD; BRINTON; GRUNFELD, 2017). Além disso, a hipertensão é uma complicação comum na SC, resultante do efeito do cortisol sobre o sistema cardiovascular (FEINGOLD; BRINTON; GRUNFELD, 2017). O cortisol aumenta a retenção de sódio e água nos rins, levando à expansão do volume sanguíneo e, consequentemente, à pressão arterial elevada (FEINGOLD; BRINTON; GRUNFELD, 2017). Essa hipertensão, juntamente com níveis elevados de colesterol total, LDL-C e triglicerídeos, aumenta significativamente o risco de doenças cardiovasculares, incluindo aterosclerose, infartos e derrames (FEINGOLD; BRINTON; GRUNFELD, 2017).

O diagnóstico da DC envolve múltiplos passos para confirmar o hipercortisolismo e identificar sua dependência de ACTH. Inicialmente, é crucial excluir a administração exógena de corticoides. Em seguida, são realizados testes bioquímicos como cortisol livre urinário de 24 horas (UFC), cortisol salivar/sérico noturno e o teste de supressão de dexametasona. O UFC deve ser corrigido pela área de superfície corporal para maior precisão. A medição dos níveis plasmáticos de ACTH ajuda a diferenciar as causas de hipercortisolismo, e o teste de estimulação com CRH pode distinguir a DC de outras etiologias. A ressonância magnética da hipófise (RM) é essencial para visualizar os adenomas corticotróficos. No entanto, a baixa taxa de predição requer técnicas complementares como a

amostragem bilateral do seio petroso inferior (BIPSS), que demonstra a lateralização da secreção de ACTH e auxilia na localização do adenoma antes da cirurgia (FERRIGNO et al., 2021).

O tratamento de primeira linha para a DC é a cirurgia transesfenoidal (TSS), que visa a remoção seletiva do adenoma corticotrófico. Esta técnica é desafiadora em crianças devido às características anatômicas específicas da região selar, exigindo cirurgiões experientes. A TSS endoscópica é uma abordagem menos invasiva e cada vez mais adotada. A remissão é alcançada em 70-100% dos casos, dependendo da habilidade do cirurgião e da localização do adenoma. Quando a TSS não é curativa, outras opções incluem radioterapia hipofisária (RT), que suprime a secreção de ACTH e é eficaz em reduzir o hipercortisolismo ao longo de meses. Terapia médica com cetoconazol, metirapona ou mitotano pode ser usada para suprimir a esteroidogênese adrenal, especialmente enquanto aguarda-se a eficácia da RT. Adrenalectomia bilateral é uma opção de último recurso para eliminar rapidamente o hipercortisolismo, mas requer reposição vitalícia de glicocorticoides e mineralocorticoides (FERRIGNO et al., 2021).

A recorrência da DC é uma preocupação a longo prazo. Estudos mostram que a taxa de recorrência varia entre 10-30%, ocorrendo geralmente anos após a remissão inicial. O monitoramento contínuo dos níveis de cortisol e ACTH é essencial para detectar precocemente recidivas. A recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pode levar vários meses, durante os quais é necessária a reposição de glicocorticoides (FERRIGNO et al., 2021).

A excisão cirúrgica do tumor é o tratamento primário, mas a radioterapia estereotáxica como Gamma Knife ou Cyberknife é uma opção quando há tumores residuais ou recorrentes. Terapias médicas incluem pasireotida, um análogo da somatostatina, e cabergolina, um agonista do receptor de dopamina. Ambos mostram bons resultados na redução dos níveis de ACTH e cortisol, mas necessitam de monitoramento cuidadoso devido a possíveis efeitos adversos como hiperglicemia (TAKAYASU; KAGEYAMA; DAIMON, 2023).

A terapia combinada tem emergido como uma abordagem promissora no tratamento da SC, especialmente em pacientes com DC que não respondem adequadamente à monoterapia. A combinação de diferentes classes de medicamentos pode melhorar a eficácia ao atacar múltiplas vias fisiopatológicas da doença. Além disso, o uso de doses mais baixas de medicamentos em uma combinação pode reduzir a incidência de eventos adversos associados às altas doses de monoterapias (PIVONELLO et al., 2020).

Diversos estudos têm demonstrado a eficácia das terapias combinadas em pacientes com SC e DC. Por exemplo, a combinação de cetoconazol, metirapona e mitotano mostrou normalização rápida da excreção urinária de cortisol (UC) em 63,6% dos pacientes com SC grave, com melhora significativa no estado clínico. Em outro estudo, a combinação de pasireotida, cabergolina e

cetoconazol resultou na normalização da UC em 88,2% dos pacientes com DC, com melhorias na circunferência da cintura, pressão arterial e qualidade de vida (PIVONELLO et al., 2020).

O uso de terapias combinadas também tem mostrado benefícios clínicos substanciais em termos de controle de comorbidades relacionadas ao hipercortisolismo, como hipertensão e diabetes mellitus. A combinação de cabergolina e cetoconazol demonstrou normalização da UC em 66,7% a 83,3% dos pacientes com DC persistente após cirurgia, com melhoria nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), peso corporal e necessidade de medicamentos anti-hipertensivos. A associação de antagonistas do receptor de glicocorticoide (GR), como a mifepristona, com agentes direcionados à hipófise ou à adrenal, pode proporcionar um controle mais eficaz das comorbidades, ao mesmo tempo em que previne o crescimento tumoral ou até promove a redução tumoral (PIVONELLO et al., 2020).

A terapia médica com cetoconazol, metirapona ou mitotano pode ser usada para suprimir a esteroidogênese adrenal, especialmente enquanto aguarda-se a eficácia da RT. Adrenalectomia bilateral é uma opção de último recurso para eliminar rapidamente o hipercortisolismo, mas requer reposição vitalícia de glicocorticoides e mineralocorticoides (FERRIGNO et al., 2021).

Novos tratamentos promissores incluem inibidores de USP8, EGFR e HSP90, que mostraram reduzir a produção de ACTH e a proliferação celular em células tumorais AtT-20. Inibidores de histona desacetilase (HDAC), como romidepsina, também demonstraram bloquear a proliferação celular e a síntese de ACTH. Imunoterapia com inibidores de ponto de verificação imunológico (ICIs) como ipilimumabe e nivolumabe tem mostrado diminuir níveis de ACTH e metástases em carcinomas corticotróficos agressivos (TAKAYASU; KAGEYAMA; DAIMON, 2023). Genes TP53 e ATXR estão ligados a tumores corticotróficos agressivos e carcinomas (THEODOROPOULOU; REINCKE, 2022). Mutações em TP53 foram encontradas em até 35% dos macroadenomas funcionais do tipo selvagem USP8 (THEODOROPOULOU; REINCKE, 2022).

4 CONCLUSÃO

A Síndrome de Cushing é uma condição complexa que impacta profundamente múltiplos sistemas do corpo, resultando em uma vasta gama de manifestações clínicas e complicações. O diagnóstico precoce e preciso é essencial para mitigar os efeitos adversos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A evolução no entendimento da patogênese, especialmente as descobertas genéticas, tem possibilitado o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e direcionadas.

Apesar dos avanços na cirurgia transesfenoidal e na terapia medicamentosa, a recorrência da doença e os efeitos persistentes no bem-estar físico e mental dos pacientes destacam a necessidade de estratégias de tratamento contínuas e integradas. A pesquisa contínua em novos tratamentos e

combinações terapêuticas é crucial para oferecer esperança e melhores prognósticos para aqueles afetados pela síndrome.

Finalmente, a importância de um cuidado multidisciplinar, que inclua suporte psicológico e estratégias educacionais, é imperativa para abordar todas as dimensões do impacto da SC. Ao ampliar o conhecimento sobre a doença e suas múltiplas facetas, é possível promover uma abordagem mais holística e eficaz no manejo da Síndrome de Cushing, levando a uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

DEKKERS, Alies J. et al. Long-
term effects of glucocorticoid excess on the brain. *Journal of Neuroendocrinology*, v. 34, n. 8, p. e13 142, 2022.

FEINGOLD, Kenneth R.; BRINTON, Eliot A.; GRUNFELD, Carl. The effect of endocrine disorders on lipids and lipoproteins. 2017.

FERRIGNO, Rosario et al. Paediatric Cushing's disease: Epidemiology, pathogenesis, clinical manag ement and outcome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, v. 22, n. 4, p. 817-835, 2021.

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

GROSELJ, Urh; SIKONJA, Jaka; BATTELINO, Tadej. Osilodrostat for Cushing disease and its role in pediatrics. *Hormone Research in Paediatrics*, v. 96, n. 6, p. 573-580, 2023.

LESZCZYŃSKA, Dorota et al. Musculoskeletal complications of Cushing syndrome. *Reumatologia*, v. 61, n. 4, p. 271, 2023.

LIN, Tiffany Y.; HANNA, Jasmine; ISHAK, Waguih William. Psychiatric symptoms in Cushing's sy ndrome: a systematic review. *Innovations in Clinical Neuroscience*, v. 17, n. 1-3, p. 30, 2020.

PARAGLIOLA, Rosa Maria et al. Cushing's syndrome effects on the thyroid. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 6, p. 3131, 2021.

PIVONELLO, Rosario et al. Medical treatment of Cushing's disease: an overview of the current and recent clinical trials. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, p. 648, 2020

TAKAYASU, Shinobu; KAGEYAMA, Kazunori; DAIMON, Makoto. Advances in molecular pathop hysiology and targeted therapy for Cushing's disease. *Cancers*, v. 15, n. 2, p. 496, 2023.

THEODOROPOULOU, Marily; REINCKE, Martin. Genetics of Cushing's disease: from the lab to c linical practice. *Pituitary*, v. 25, n. 5, p. 689-692, 2022.

WEBB, Susan M.; VALASSI, Elena. Quality of life impairment after a diagnosis of Cushing's syndr ome. *Pituitary*, v. 25, n. 5, p. 768-771, 2022.