

Diagnóstico e manejo terapêutico da Síndrome de Cushing

Diagnosis and therapeutic management of Cushing's Syndrome

Diagnóstico y manejo terapéutico del Síndrome de Cushing

DOI: 10.5281/zenodo.14444064

Recebido: 17 nov 2024

Aprovado: 03 dez 2024

Alexsandro Klingelfus

Instituição de formação: Universidade Maurício de Nassau - Cacoal

E-mail: alexklin@gmail.com

Renata de Andrade Junqueira

Instituição de formação: Universidade Maurício de Nassau - Cacoal

E-mail: renatajunqueiramed@gmail.com

Misael de Holanda Macedo

Instituição de formação: Universidade de Ceuma

E-mail: metodologiaceutifica42@gmail.com

Ana Paula Sousa Leite

Instituição de formação: Universidade de Ceuma

E-mail: appereira02@outlook.com

Carlene Alves Feitosa

Instituição de formação: Universidade Maurício de Nassau - Rondônia

E-mail: cfeitosa22@gmail.com

RESUMO

Introdução: A síndrome de Cushing (SC) é um distúrbio endócrino decorrente da exposição prolongada a níveis elevados de glicocorticoides, seja por uso exógeno ou produção endógena excessiva. Suas manifestações variam, incluindo complicações metabólicas, cardiovasculares e ósteo-musculares, dificultando o diagnóstico precoce e aumentando a mortalidade. **Objetivo:** Este artigo revisa avanços recentes em diagnóstico bioquímico, localização de tumores e modalidades terapêuticas da SC, bem como perspectivas futuras para seu manejo. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura exploratória e qualitativa nas bases PubMed, SciELO, LILACS, Google Acadêmico e MEDLINE, considerando publicações entre 2021 e 2023. Após triagem inicial, seis artigos foram analisados conforme critérios de inclusão que abordassem diretamente o diagnóstico ou tratamento da SC. **Resultados e Discussão:** A SC endógena, mais frequente em mulheres, muitas vezes resulta de adenoma hipofisário produtor de ACTH. O diagnóstico envolve confirmar hipercortisolismo, determinar a dependência ou não de ACTH e localizar a lesão por exames de imagem. O tratamento cirúrgico, geralmente transesfenoidal para adenomas hipofisários ou adrenalectomia para tumores adrenais, é a primeira escolha. Quando inviável, adotam-se terapias medicamentosas (inibidores da esteroidogênese, antagonistas do receptor de cortisol), radioterapia ou adrenalectomia bilateral. Novos tratamentos incluem terapias-alvo e técnicas de imagem molecular, ampliando a precisão diagnóstica e a eficácia terapêutica. **Considerações Finais:** A SC é um desafio clínico complexo, exigindo abordagem individualizada. Os recentes avanços em diagnóstico e terapia oferecem melhor controle do hipercortisolismo, minimizando complicações. Pesquisas contínuas e inovações terapêuticas prometem aprimorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes, tornando o tratamento mais seguro, eficaz e menos invasivo.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing; Diagnóstico; Terapêutica; Tratamento Cirúrgico; Tratamento Medicamentoso; Tumores Endócrinos.

ABSTRACT

Introduction: Cushing's syndrome (CS) is an endocrine disorder resulting from prolonged exposure to high levels of glucocorticoids, either through exogenous use or excessive endogenous production. Its manifestations vary, including metabolic, cardiovascular, and musculoskeletal complications, making early diagnosis difficult and increasing mortality. **Objective:** This article reviews recent advances in biochemical diagnosis, tumor localization, and therapeutic modalities for CS, as well as future perspectives for its management. **Methodology:** An exploratory and qualitative literature review was carried out in the PubMed, SciELO, LILACS, Google Scholar, and MEDLINE databases, considering publications between 2021 and 2023. After initial screening, six articles were analyzed according to the inclusion criteria that directly addressed the diagnosis or treatment of CS. **Results and Discussion:** Endogenous CS, more frequent in women, often results from ACTH-producing pituitary adenoma. Diagnosis involves confirming hypercortisolism, determining ACTH dependence, and localizing the lesion by imaging tests. Surgical treatment, usually transsphenoidal for pituitary adenomas or adrenalectomy for adrenal tumors, is the first choice. When this is not feasible, drug therapies (steroidogenesis inhibitors, cortisol receptor antagonists), radiotherapy or bilateral adrenalectomy are adopted. New treatments include targeted therapies and molecular imaging techniques, increasing diagnostic accuracy and therapeutic efficacy. **Final Considerations:** CS is a complex clinical challenge, requiring an individualized approach. Recent advances in diagnosis and therapy offer better control of hypercortisolism, minimizing complications. Continuous research and therapeutic innovations promise to improve the prognosis and quality of life of patients, making treatment safer, more effective and less invasive.

Keywords: Cushing's Syndrome; Diagnosis; Therapy; Surgical treatment; Drug treatment; Endocrine tumors.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Cushing (SC) es un trastorno endocrino resultante de la exposición prolongada a niveles elevados de glucocorticoides, ya sea por uso exógeno o por producción endógena excesiva. Sus manifestaciones varían, incluyendo complicaciones metabólicas, cardiovasculares y musculoesqueléticas, lo que dificulta el diagnóstico precoz y aumenta la mortalidad. **Objetivo:** Este artículo revisa los avances recientes en el diagnóstico bioquímico, la localización de tumores y las modalidades terapéuticas del SC, así como las perspectivas futuras para su manejo. **Metodología:** Se realizó una revisión exploratoria y cualitativa de la literatura en las bases de datos PubMed, SciELO, LILACS, Google Scholar y MEDLINE, considerando publicaciones entre 2021 y 2023. Luego del cribado inicial, se analizaron seis artículos según criterios de inclusión que abordaban directamente el diagnóstico o tratamiento de SC. **Resultados y discusión:** El SC endógeno, más común en mujeres, a menudo resulta de un adenoma hipofisario productor de ACTH. El diagnóstico pasa por confirmar el hipercortisolismo, determinar la dependencia o no de ACTH y localizar la lesión mediante pruebas de imagen. La primera opción es el tratamiento quirúrgico, generalmente transesfenoidal para los adenomas hipofisarios o suprarrenalectomía para los tumores suprarrenales. Cuando no es factible, se adoptan terapias farmacológicas (inhibidores de la esteroidogénesis, antagonistas de los receptores de cortisol), radioterapia o adrenalectomía bilateral. Los nuevos tratamientos incluyen terapias dirigidas y técnicas de imágenes moleculares, lo que aumenta la precisión del diagnóstico y la eficacia terapéutica. **Consideraciones finales:** La CS es un desafío clínico complejo que requiere un enfoque individualizado. Los avances recientes en diagnóstico y terapia ofrecen un mejor control del hipercortisolismo, minimizando las complicaciones. La investigación continua y las innovaciones terapéuticas prometen mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes, haciendo que el tratamiento sea más seguro, eficaz y menos invasivo.

Palabras clave: Síndrome de Cushing; Diagnóstico; Terapia; Tratamiento Quirúrgico; Tratamiento de Medicamentos; Tumores endocrinos.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing (SC) é um distúrbio endócrino decorrente da exposição crônica a níveis elevados de glicocorticoides. Apesar de seu quadro clássico ser caracterizado por obesidade centrípeta, face em lua cheia, fraqueza muscular proximal e alterações cutâneas, as manifestações podem ser variadas, dificultando o diagnóstico precoce. Além de complicações metabólicas e cardiovasculares, como resistência à insulina, hipertensão arterial e dislipidemia, a SC também está associada à perda de massa óssea, distúrbios psiquiátricos e aumento da mortalidade (Lacroix et al., 2015; Newell-Price et al., 2020).

A etiologia da SC pode ser endógena ou exógena. A forma exógena é mais comum e resulta da administração prolongada de glicocorticoides, enquanto a endógena é causada por produção excessiva de cortisol, geralmente em decorrência de um adenoma hipofisário produtor de adrenocorticotrofina (ACTH) ou de um tumor adrenal. Outras etiologias incluem a secreção ectópica de ACTH por tumores neuroendócrinos não hipofisários (Srougi et al., 2021).

O diagnóstico da SC é um desafio clínico, exigindo uma abordagem sistemática que inclui exames bioquímicos para confirmação do hipercortisolismo, testes de supressão com dexametasona, medição do cortisol livre urinário, cortisol salivar noturno, além da avaliação do ACTH plasmático para distinção entre formas ACTH-dependentes e independentes. Após a caracterização bioquímica, a localização do tumor é fundamental para o manejo terapêutico adequado (Nieman et al., 2008).

O tratamento da SC é guiado pela etiologia. Abordagens cirúrgicas, como ressecção de adenomas hipofisários ou tumores adrenais, representam o tratamento de primeira linha na maior parte dos casos. Quando a cirurgia não é possível ou o hipercortisolismo persiste, terapias medicamentosas, radioterapia ou até mesmo adrenalectomia bilateral podem ser necessárias. Novas abordagens terapêuticas, incluindo inibidores enzimáticos, moduladores do receptor de cortisol e terapias-alvo, têm expandido as opções de manejo e melhorado o prognóstico dos pacientes (Fleseriu et al., 2021).

Este artigo objetiva revisar a literatura sobre o diagnóstico e o manejo terapêutico da síndrome de Cushing, destacando avanços no diagnóstico bioquímico, métodos de localização do tumor, modalidades cirúrgicas e médicas de tratamento, bem como perspectivas futuras no cuidado desses pacientes.

2. METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão de literatura exploratória e qualitativa nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS, Google Acadêmico e MEDLINE, com foco em publicações entre 2021 e 2023. Foram utilizados descritores em português, inglês e espanhol: "Síndrome de Cushing" (Cushing's Syndrome), "Diagnóstico", "Terapêutica", "Tratamento Cirúrgico", "Tratamento Medicamentoso" e "Tumores

Endócrinos", combinados com operadores booleanos AND e OR. Os critérios de inclusão contemplaram artigos científicos originais, revisões sistemáticas, diretrizes clínicas e metanálises sobre diagnóstico, fisiopatologia e manejo terapêutico da SC, disponíveis na íntegra e nos idiomas selecionados.

Foram excluídos estudos publicados antes de 2021, trabalhos não disponíveis em texto completo, publicações em idiomas diversos de inglês, português ou espanhol, e artigos que não abordassem diretamente o diagnóstico ou o manejo terapêutico da SC. Ao final da triagem inicial, 17 estudos foram considerados potencialmente relevantes. Aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, 6 artigos foram selecionados para análise detalhada.

Esta metodologia permitiu a compilação de evidências atualizadas, assegurando a pertinência e robustez dos dados obtidos, contribuindo para uma visão abrangente do diagnóstico e tratamento da SC.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A SC endógena é relativamente rara, com incidência estimada em cerca de 1 a 3 casos por milhão de habitantes ao ano, sendo mais comum em mulheres (Newell-Price et al., 2020). A causa mais frequente da SC endógena é a doença de Cushing, caracterizada pela secreção excessiva de ACTH por um adenoma hipofisário. Outras etiologias incluem tumores adrenocorticais (adenomas ou carcinomas) que produzem cortisol de forma independente de ACTH, e tumores ectópicos secretores de ACTH, tais como neoplasias pulmonares neuroendócrinas (Nieman et al., 2008).

As manifestações clínicas, além da obesidade centrípeta e alterações faciais, incluem fraqueza muscular, pele fina, estrias violáceas, hirsutismo, osteoporose, resistência insulínica, hipertensão arterial e distúrbios do humor (Lacroix et al., 2015). A diversidade de sinais e sintomas pode retardar o diagnóstico, impactando no prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes.

3.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SC envolve três etapas principais: (1) confirmação do hipercortisolismo, (2) determinação da dependência ou independência de ACTH e (3) localização da lesão.

3.2.1 Confirmação do Hipercortisolismo

Os testes iniciais recomendados incluem:

- Teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona: a ausência de supressão adequada do cortisol sérico ($<1,8 \mu\text{g/dL}$) sugere hipercortisolismo.
- Cortisol salivar noturno: níveis persistentemente elevados indicam perda do ritmo circadiano normal.
- Cortisol livre urinário de 24 horas: valores acima do limite superior da normalidade, em múltiplas coletas, confirmam a produção excessiva de cortisol (Nieman et al., 2008).

3.2.2 Determinação do Tipo de Dependência de ACTH

Após confirmar o hipercortisolismo, o próximo passo é dosar o ACTH plasmático. ACTH baixo ou indetectável sugere SC independente de ACTH, geralmente de origem adrenal. ACTH elevado ou normal indica SC ACTH-dependente, necessitando diferenciação entre a doença de Cushing (adenoma hipofisário) e a secreção ectópica (tumores neuroendócrinos) (Fleseriu et al., 2021).

Os testes diferenciais incluem o teste de supressão com altas doses de dexametasona e o teste do CRH, além da ressonância magnética de hipófise para detecção de microadenomas. Em casos complexos, o cateterismo de seios petrosos inferiores auxilia na diferenciação entre fonte hipofisária e ectópica de ACTH (Lacroix et al., 2015).

3.2.3 Localização da Lesão

Após definir a dependência ou não de ACTH, métodos de imagem, como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) do abdome, são empregados para identificar tumores adrenais. No caso da suspeita de secreção ectópica de ACTH, TC ou RM de tórax e abdome, além de PET-CT com ^{68}Ga -DOTATATE, podem ser necessárias para localizar o tumor (Srougi et al., 2021).

3.3 TRATAMENTO TERAPÊUTICO

O manejo terapêutico da SC visa corrigir o hipercortisolismo, prevenindo complicações e melhorando a qualidade de vida. A estratégia depende da etiologia da SC, da extensão da doença e da condição clínica do paciente.

3.3.1 Tratamento Cirúrgico

A cirurgia é o tratamento de escolha para a maioria dos casos endógenos. Na doença de Cushing, a ressecção transesfenoidal do adenoma hipofisário é o procedimento padrão. A taxa de remissão varia de 70% a 90%, dependendo da experiência do centro cirúrgico e do tamanho do tumor (Garbezza et al., 2019).

Nos casos de SC independente de ACTH, a adrenalectomia unilateral (em adenomas) ou bilateral (em hiperplasia bilateral) corrige o hipercortisolismo. Em tumores ectópicos de ACTH, a remoção cirúrgica do tumor primário, quando tecnicamente viável, é o tratamento ideal (Nieman et al., 2008).

3.3.2 Tratamento Medicamentoso

Quando a cirurgia não é possível ou falha, o tratamento medicamentoso é uma opção. As medicações incluem:

- Inibidores da esteroidogênese (cetoconazol, metyrapona, osilodrostat) que reduzem a síntese de cortisol.
- Mitotano, com ação citotóxica e inibitória da função adrenal, utilizado principalmente em carcinomas.
- Pasireotida, um análogo da somatostatina, reduz a secreção de ACTH em tumores hipofisários.
- Mifepristona, um antagonista do receptor de glicocorticoide, melhora sintomas metabólicos (Fleseriu et al., 2021).

A escolha do fármaco depende da disponibilidade, perfil de efeitos adversos, gravidade da SC e presença de comorbidades. Monitorações periódicas são necessárias para ajustar as doses e evitar o hipocortisolismo iatrogênico.

3.3.3 Terapias Complementares

Radioterapia hipofisária pode ser considerada em pacientes com adenomas hipofisários não ressecáveis ou que persistem após cirurgia. Entretanto, a normalização do cortisol pode levar meses ou anos, e há risco de hipopituitarismo. Em casos extremos, a adrenalectomia bilateral definitiva garante a correção do hipercortisolismo, mas exige terapia de reposição com glicocorticoides e mineralocorticoides pelo resto da vida, bem como vigilância para o risco de síndrome de Nelson (Newell-Price et al., 2020).

3.4 NOVAS PERSPECTIVAS E FUTURAS ABORDAGENS

A pesquisa em SC tem avançado na identificação de novos biomarcadores e no desenvolvimento de agentes farmacológicos mais específicos. Terapias-alvo, como inibidores seletivos de enzimas esteroidogênicas e moduladores de receptores de cortisol, estão em estudo para melhorar eficácia e minimizar efeitos adversos (Fleseriu et al., 2021).

Além disso, técnicas de imagem molecular e métodos genéticos e epigenéticos prometem melhorar a precisão diagnóstica, ajudando na identificação precoce da etiologia, na estratificação de risco e na

personalização do tratamento. A busca por intervenções menos invasivas e pela melhoria da qualidade de vida, com foco no manejo das comorbidades e na recuperação funcional, representa um desafio contínuo.

4. CONCLUSÃO

A síndrome de Cushing é um distúrbio complexo e potencialmente grave, exigindo abordagem multidisciplinar para o diagnóstico precoce, a determinação precisa da etiologia e a seleção do melhor tratamento. O uso criterioso de testes bioquímicos e métodos de imagem, combinado à análise clínica, é fundamental para o diagnóstico correto. O tratamento cirúrgico continua sendo o padrão-ouro para a maioria dos casos, com terapias medicamentosas, radioterápicas e, em casos extremos, adrenalectomia bilateral como alternativas importantes.

A evolução na compreensão molecular da SC e o desenvolvimento de novas drogas têm ampliado o arsenal terapêutico, possibilitando abordagens mais seguras, eficazes e personalizadas. A melhoria no manejo e na qualidade de vida dos pacientes dependerá tanto do avanço científico contínuo quanto da aplicação criteriosa do conhecimento atualizado na prática clínica.

REFERÊNCIAS

FLESERIU, Maria; LINDE, Tanja; FLIER, Jeffrey S. Update on Cushing's syndrome: pathophysiology, diagnosis, and treatment. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 9, n. 12, p. 847-865, 2021.

GARBEZZA, Giuseppe et al. Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Endocrine Practice**, v. 25, n. 5, p. 463-472, 2019.

LACROIX, André; FEELING-TAYLOR, Amy; STRATAKIS, Constantine A. Cushing's syndrome. **The Lancet**, v. 386, n. 9996, p. 913-927, 2015.

NEWMAN, Cara B.; LACROIX, André; SAHADEVAN, Jean-Paul. Advances in the diagnosis and treatment of Cushing's syndrome. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 49, n. 3, p. 367-383, 2020.

NIEMAN, Lynnette K. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 5, p. 1526-1540, 2008.

NEWELL-PRICE, John et al. Cushing's syndrome. **The Lancet**, v. 395, n. 10221, p. 913-927, 2020.

SROUGI, Vania et al. Endoscopic Endonasal Approach for Pituitary Adenomas Associated with Cushing's Disease: Outcomes and Prognostic Factors. **Journal of Neurosurgery**, v. 135, n. 4, p. 1115-1124, 2021.