

Desvendando a complexidade da doença de Cushing: uma revisão abrangente dos aspectos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos

Unraveling the complexity of Cushing's disease: a comprehensive review of clinical, pathophysiological, diagnostic, and therapeutic aspects

DOI:10.34119/bjhrv6n4-092

Recebimento dos originais: 20/06/2023

Aceitação para publicação: 17/07/2023

Alberto Vinicius de Almeida Gomes

Graduado em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA)

Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Endereço: Av. Francisco Sales, 1111, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, CEP: 30150-221

E-mail: albertovag@outlook.com

Giovanna de Souza Fernandes

Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Endereço: Av. Francisco Sales, 1111, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, CEP: 30150-221

E-mail: giovannasfernandes@live.com

Lísia Soares Silva

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME)

Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Endereço: Av. Francisco Sales, 1111, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, CEP: 30150-221

E-mail: lisiasoaressilva@gmail.com

Gabriel Andrade de Araújo

Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME)

Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Endereço: Av. Francisco Sales, 1111, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, CEP: 30150-221

E-mail: biel.araujo96@hotmail.com

Fillipe Reis Silva

Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Endereço: Av. Francisco Sales, 1111, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, CEP: 30150-221

E-mail: fillipers96@gmail.com

Maria Júlia Alves de Sousa

Graduada em Medicina pela Universidade de Itaúna (UIT)

Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Endereço: Av. Francisco Sales, 1111, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, CEP: 30150-221

E-mail: mariajulia2301@hotmail.com

José Expedito Jannotti Neto

Graduado em Medicina pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (CMMG)
Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte
Endereço: Av. Francisco Sales, 1111, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, CEP: 30150-221
E-mail: dr.jejn.med@gmail.com

Isadora Luiza Sicupira

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC)
Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte
Endereço: Av. Francisco Sales, 1111, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, CEP: 30150-221
E-mail: sicupira.isadora@hotmail.com

Alice Martins Alvarenga

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)
Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte
Endereço: Av. Francisco Sales, 1111, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, CEP: 30150-221
E-mail: alicemartins1998@hotmail.com

Clara Martins Azevedo Eyer Thomaz

Graduada em Medicina pela Universidade de Itaúna (UIT)
Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte
Endereço: Av. Francisco Sales, 1111, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, CEP: 30150-221
E-mail: clarinhaeyer@hotmail.com

RESUMO

A doença de Cushing (DC) é uma desordem endócrina que resulta do excesso crônico de cortisol no organismo. A principal causa dessa condição é a presença de tumores hipofisários corticotróficos, os quais produzem em excesso o hormônio adrenocorticotrófico e desencadeiam a hipersecreção de cortisol pelas glândulas adrenais. Esse desequilíbrio hormonal provoca uma série de sintomas clínicos variados, incluindo obesidade central, hipertensão arterial, fraqueza muscular, fragilidade óssea e distúrbios emocionais. Para diagnosticar a doença de Cushing, são realizados exames clínicos, laboratoriais e de imagem. Através dessas avaliações, é possível detectar os níveis elevados de cortisol no organismo e identificar a origem do problema, seja nos tumores hipofisários ou em outras regiões. O tratamento da DC geralmente envolve a remoção cirúrgica do tumor hipofisário responsável pelo distúrbio hormonal. No entanto, em alguns casos, pode ser necessária a utilização de outras opções terapêuticas, como medicamentos para inibir a produção de cortisol ou radioterapia para destruir as células tumorais. Avanços na compreensão genética da doença e a identificação de novos marcadores moleculares têm o potencial de aprimorar o diagnóstico e possibilitar terapias mais direcionadas aos pacientes. Essas descobertas podem resultar em tratamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais, visando melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados pela DC. Apesar dos avanços, ainda existem desafios a serem superados no diagnóstico precoce e no manejo eficaz da doença de Cushing. Além disso, a busca por terapias mais efetivas e menos invasivas continua sendo uma meta importante para melhorar a vida dos pacientes e minimizar os impactos da doença.

Palavras-chave: cortisol, doença de Cushing, síndrome de Cushing.

ABSTRACT

Cushing's disease (CD) is an endocrine disorder resulting from chronic excess of cortisol in the body. The main cause of this condition is the presence of corticotrophic pituitary tumors, which overproduce adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and trigger hypersecretion of cortisol by the adrenal glands. This hormonal imbalance leads to a variety of clinical symptoms, including central obesity, arterial hypertension, muscle weakness, bone fragility, and emotional disturbances. To diagnose Cushing's disease, clinical, laboratory, and imaging examinations are performed. Through these evaluations, it is possible to detect elevated cortisol levels in the body and identify the origin of the problem, whether it be in the pituitary tumors or in other regions. The treatment of CD usually involves surgical removal of the pituitary tumor responsible for the hormonal disorder. However, in some cases, other therapeutic options such as medications to inhibit cortisol production or radiotherapy to destroy tumor cells may be necessary. Advances in the genetic understanding of the disease and the identification of new molecular markers have the potential to improve diagnosis and enable more targeted therapies for patients. These discoveries can result in more effective treatments with fewer side effects, aiming to improve the quality of life for individuals affected by CD. Despite the progress made, there are still challenges to be overcome in early diagnosis and effective management of Cushing's disease. Early detection is crucial to prevent long-term complications and provide timely and appropriate treatment. Furthermore, the pursuit of more effective and less invasive therapies remains an important goal in improving the lives of patients and minimizing the impacts of the disease.

Keywords: cortisol, Cushing's disease, Cushing's syndrome.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing (SC) é uma condição endócrina caracterizada por níveis elevados inapropriados de glicocorticóides no organismo. A síndrome pode ser classificada em exógena, resultante por exemplo do uso prolongado de medicamentos corticosteroides, e endógena, que inclui causas dependentes e independentes do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). A forma mais comum de SC endógena é a doença de Cushing (DC). A DC possui uma prevalência estimada de quase 40 por milhão, com uma incidência variando de 1,2 a 2,4 por milhão por ano, de acordo com estudos populacionais. No entanto, é importante ressaltar que esses dados podem subestimar a verdadeira prevalência, uma vez que pacientes com sintomas leves ou atípicos e aqueles com forma cíclica da DC podem não ser reconhecidos (NISHIOKA; YAMADA, 2019).

A DC afeta predominantemente as mulheres, sendo três vezes mais comum em comparação com os homens. Os sintomas costumam se manifestar entre a terceira e a sexta década de vida, sendo relatado que a doença ocorre em idade mais jovem e com uma apresentação clínica mais grave nos homens. No entanto, em adultos mais velhos, não há

diferença significativa na prevalência entre homens e mulheres (NISHIOKA; YAMADA, 2019).

Em relação às crianças, aproximadamente 75-90% dos casos de SC são atribuídos à DC. No entanto, a DC é menos comum em crianças com menos de 6 anos, sendo as causas adrenais de SC mais típicas nessa faixa etária. Assim como em adultos, há uma predominância de mulheres em relação aos homens nas crianças e adolescentes com SC, embora essa diferença diminua com a idade (NISHIOKA; YAMADA, 2019).

A exposição crônica ao cortisol elevado tem consequências clínicas significativas, incluindo comorbidades, aumento da mortalidade e comprometimento da qualidade de vida. Estudos recentes destacaram a importância do diagnóstico e tratamento precoces e precisos para melhorar os resultados a longo prazo. Apesar dos avanços, o diagnóstico e tratamento da DC continuam sendo desafios, exigindo uma abordagem abrangente no manejo endócrino (NISHIOKA; YAMADA, 2019).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à doença de Cushing, sobretudo seus aspectos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2023. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *cushing syndrome*, *cushing disease*, *diagnosis e treatment*. Foram encontrados 255 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 9 artigos pertinentes à discussão.

4 ETIOLOGIA

A SC pode ser dividida em duas categorias principais: dependente de ACTH e independente de ACTH (TATSI; FLIPPO; STRATAKIS, 2020):

- Formas Dependentes de ACTH:
 - DC
 - Síndrome de ACTH ectópica (EAS)

- Tumores adrenais
- Formas Independentes de ACTH:
 - Hipersecreção adrenal de glicocorticoides
 - Administração exógena de glicocorticoides
 - Adenomas adrenais (geralmente secretam apenas glicocorticoides)
 - Outras entidades adrenais endógenas (geralmente apresentam aumento de andrógenos e, às vezes, precursores de esteroides)

Na forma dependente de ACTH, há uma produção excessiva de ACTH, que estimula todas as camadas do córtex adrenal. Isso resulta em hiperplasia bilateral das glândulas adrenais e hipertrofia, muitas vezes acompanhadas por alterações nodulares. Os níveis de glicocorticoides circulantes estão elevados, juntamente com um aumento moderado nos níveis de andrógenos séricos (TATSI; FLIPPO; STRATAKIS, 2020).

Já nas formas independentes de ACTH, encontramos um grupo heterogêneo caracterizado por níveis baixos de ACTH no sangue. Isso pode ocorrer devido à produção excessiva de glicocorticoides pelas glândulas adrenais ou como resultado do uso de glicocorticoides exógenos. Com exceção dos adenomas adrenais, que geralmente secretam apenas glicocorticoides, outras condições adrenais endógenas também estão associadas ao aumento dos níveis de andrógenos e, por vezes, de precursores de esteroides. A aparência macroscópica e microscópica do tecido adrenal não afetado varia dependendo da causa específica do distúrbio (TATSI; FLIPPO; STRATAKIS, 2020).

5 FISIOPATOLOGIA

A DC é uma condição rara caracterizada pela presença de tumores corticotróficos na hipófise, sendo a causa mais comum (representando aproximadamente 70% dos casos em adultos) da SC endógena. Nessa condição, o tumor hipofisário produz em excesso o ACTH e apresenta uma falha na regulação de feedback do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), resultando na secreção excessiva de cortisol pelas glândulas supra-renais. Esse desequilíbrio hormonal leva a uma série de manifestações clínicas associadas à SC. A causa mais comum da DC é um adenoma pituitário produtor de ACTH, denominado de corticotrofina (NISHIOKA; YAMADA, 2019).

Embora a causa mais comum seja de origem hipofisária, outros casos de DC podem surgir devido a tumores adrenais ou, em casos raros, a tumores ectópicos que secretam ACTH. Além disso, existem síndromes genéticas hereditárias que estão associadas à DC, embora sejam menos frequentes. Essas síndromes incluem o tumor pituitário isolado familiar (FIPA), a

neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1) e tipo 4 (CDKN1B), o complexo de Carney (PRKAR1A) e a síndrome DICER1 (NISHIOKA; YAMADA, 2019).

Recentes avanços na pesquisa identificaram mutações no gene da peptidase 8 específica da ubiquitina (USP8) em tumores corticotróficos funcionantes. Essas mutações estão presentes em aproximadamente 23-60% dos casos e levam ao aumento da expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e ativação da transcrição do gene da proopiomelanocortina (POMC). Essas descobertas têm proporcionado uma melhor compreensão dos mecanismos patogênicos da DC (NISHIOKA; YAMADA, 2019).

Pacientes com tumores contendo mutações USP8 podem apresentar melhores respostas aos análogos da somatostatina direcionados ao receptor SSTR5 e resultados cirúrgicos mais favoráveis. No entanto, também foi observado que essas mutações podem estar associadas a uma maior taxa de recorrência após a cirurgia. A influência das mutações USP8 no fenótipo da DC, nas respostas ao tratamento e nos desfechos dos pacientes ainda requer estudos mais aprofundados (NISHIOKA; YAMADA, 2019).

Em resumo, as mutações genéticas, como as mutações no gene USP8, têm sido identificadas como fatores importantes na fisiopatologia da DC. Essas descobertas podem abrir caminho para abordagens terapêuticas mais direcionadas e melhor compreensão dos aspectos clínicos e prognósticos da doença (NISHIOKA; YAMADA, 2019).

6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da DC são causadas pela exposição crônica a níveis elevados de glicocorticoides, apresentando uma ampla variedade de anormalidades, desde formas leves subclínicas até manifestações mais pronunciadas (NISHIOKA; YAMADA, 2019; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021).

A imagem clássica da doença, com obesidade abdominal, rosto arredondado e avermelhado, hirsutismo, fraqueza muscular, hematomas espontâneos, fraturas vertebrais, hipertensão e diabetes mellitus, é menos comum atualmente. O diagnóstico clínico pode ser confuso, pois muitos sintomas da DC também são prevalentes na população em geral (NISHIOKA; YAMADA, 2019; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021).

Portanto, uma abordagem investigativa específica é útil para identificar os efeitos catabólicos do excesso de glicocorticoides, observando vários sinais e sintomas ao longo do tempo. A duração e intensidade da exposição aos glicocorticoides influenciam as manifestações clínicas, mas em casos de secreção ectópica de ACTH, como no carcinoma de pequenas células,

os sintomas podem ser difíceis de identificar devido aos sinais malignos predominantes (NISHIOKA; YAMADA, 2019; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021).

A causa subjacente determina o tipo de excesso de esteroides, sendo comum o hiperandrogenismo adicional em doenças dependentes de ACTH ou carcinoma. O diagnóstico da DC pode levar anos devido à variabilidade nas apresentações clínicas, sendo os homens geralmente apresentando características menos evidentes (NISHIOKA; YAMADA, 2019; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021).

A síndrome metabólica, caracterizada por obesidade visceral, perda de proteína, hiperglicemia e dislipidemia, é uma das principais características da DC, persistindo parcialmente mesmo após a remissão da doença (NISHIOKA; YAMADA, 2019; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021).

A deposição de gordura centrípeta, principalmente na região visceral, é um dos sintomas mais comuns em pacientes com DC. Essa distribuição anormal de gordura é observada na face, com a aparência de "face de lua", nas bolsas de gordura dorsocervicais, formando a conhecida "corcunda de búfalo", e nas áreas supraclaviculares. No entanto, é importante ressaltar que essa distribuição específica de gordura tende a se normalizar após a normalização dos níveis de cortisol, o que é um indicador importante para distinguir a DC da obesidade simples. Embora o ganho de peso seja comum em pacientes com a doença, ele não é exclusivo. Em crianças, é importante destacar que o ganho de peso mais generalizado, associado ao retardo de crescimento, deve levantar a possibilidade do diagnóstico da DC. É válido ressaltar que a presença de obesidade generalizada sem essas características específicas da DC geralmente não indica a necessidade de triagem para a doença, como evidenciado por um estudo com indivíduos com obesidade ou sobrepeso (NISHIOKA; YAMADA, 2019; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021).

A DC apresenta características dermatológicas distintas, incluindo o adelgaçamento da pele, especialmente evidente no dorso das mãos, conhecido como "papel de cigarro", a presença de estrias roxas largas, tamanho maior que 1 cm, que são quase exclusivas da doença, e a perda de massa muscular proximal, devido ao efeito do cortisol na perda de proteínas. A fragilidade da pele leva a hematomas frequentes, ulcerações e infecções, enquanto a perda muscular resulta em atrofia, fadiga, fraqueza e dificuldades na locomoção. A perda de gordura subcutânea facial contribui para a aparência avermelhada do rosto, conhecida como pletora clássica (NISHIOKA; YAMADA, 2019; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021).

O aumento de pelos finos e não pigmentados na parte superior das bochechas ou na testa pode ser observado, assim como o hirsutismo, que é o crescimento excessivo de pelos terminais

na face e no corpo, refletindo um aumento de andrógenos. Infecções fúngicas cutâneas, como tinea versicolor e onicomicose, são comumente encontradas. A hiperpigmentação cutânea é mais comum na DC ectópica, especialmente associada ao carcinoma pulmonar de pequenas células. Ela está relacionada à fraqueza profunda de início rápido, geralmente sem ganho de peso significativo e sem aparência cushingoide. No entanto, em casos de síndrome de ACTH ectópica associada a tumores neuroendócrinos, a apresentação clínica pode ser semelhante a outras formas de hipercortisolismo. O hirsutismo grave e a virilização são fortes indicativos de carcinoma adrenal (NISHIOKA; YAMADA, 2019; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021).

A DC está associada à resistência à insulina e hiperinsulinemia, resultando em intolerância à glicose e ocorrência de diabetes mellitus em uma proporção significativa de pacientes. Os glicocorticoides desempenham um papel importante nesse processo, estimulando a deposição de glicogênio, promovendo a gliconeogênese, inibindo a captação de glicose nos tecidos periféricos, ativando a lipólise e afetando os hormônios contrarreguladores. Embora seja sugerido que uma pequena porcentagem de pacientes com diabetes mal controlado possa ter DC oculta, a triagem para Cushing em pacientes diabéticos geralmente não é recomendada, a menos que haja suspeitas clínicas adicionais. No entanto, o controle da hiperglicemia tende a melhorar após o tratamento da DC. A intolerância à glicose e o desenvolvimento de diabetes são comorbidades bem reconhecidas da DC, representando um desafio adicional no manejo desses pacientes (NISHIOKA; YAMADA, 2019; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021).

A DC tem impacto no sistema musculoesquelético, causando uma série de complicações. A fraqueza muscular é um sintoma comum, assim como a ocorrência de osteoporose e um aumento do risco de fraturas ósseas. Os pacientes podem experimentar dor nas articulações, fraqueza muscular proximal e dificuldades em realizar atividades físicas, devido à perda de massa muscular. Além disso, o excesso de cortisol no organismo leva à perda de densidade óssea, resultando em osteoporose, sendo as fraturas por compressão vertebral bastante comuns. A avaliação da osteoporose é feita por meio de exames como a densitometria óssea, ou a partir da análise da história de fraturas, especialmente as vertebrais. Vale destacar que os glicocorticoides têm um efeito inibitório na função dos osteoblastos, prejudicando a formação óssea (NISHIOKA; YAMADA, 2019; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021).

A DC apresenta uma associação significativa com complicações cardiovasculares, sendo a principal causa de mortalidade nessa condição. Os pacientes afetados têm um maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares aceleradas, incluindo espessamento da camada

média-intimal da artéria carótida, placas ateroscleróticas, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade visceral. Esses fatores, combinados com a resistência à insulina e hiperinsulinemia, contribuem para o aumento da incidência de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Mesmo após a cura da hipercortisolemia, os marcadores de risco cardiovascular persistem elevados, ressaltando a importância de uma vigilância contínua e do manejo adequado dos fatores de risco cardiovasculares nesses pacientes (NISHIOKA; YAMADA, 2019; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021; CLAYTON, 2022).

Além disso, a DC está associada a um risco aumentado de eventos trombóticos. A hipercortisolemia resulta em alterações na coagulação sanguínea, aumentando os fatores de coagulação e diminuindo a atividade fibrinolítica. Isso, juntamente com outros fatores de risco, como obesidade e procedimentos invasivos, contribui para um maior risco de tromboembolismo venoso e outros eventos trombóticos. Portanto, é fundamental a adoção de medidas de prevenção, como a profilaxia adequada, especialmente no período pós-operatório, e a atenção contínua ao controle dos fatores de risco cardiovascular em pacientes com DC. manejo adequado dos fatores de risco cardiovascular, juntamente com uma vigilância regular, é essencial para reduzir a morbimortalidade cardiovascular nesses pacientes (NISHIOKA; YAMADA, 2019; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021).

A DC apresenta uma ampla gama de manifestações psiquiátricas e cognitivas. Mais da metade dos pacientes com essa condição experimentam sintomas como insônia, depressão, ansiedade, irritabilidade fácil, episódios paranóides e ataques de pânico. Além disso, pode haver comprometimento cognitivo, incluindo dificuldades de aprendizado e memória de curto prazo prejudicada. É importante ressaltar que essas alterações nem sempre são reversíveis, mesmo após o tratamento. A DC também está associada a distúrbios psicológicos, como alterações de humor, além de dificuldades cognitivas, como dificuldade de concentração e problemas de memória. Distúrbios do sono, como insônia e apneia do sono, também são comuns nesses pacientes (NISHIOKA; YAMADA, 2019; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021).

A DC pode afetar significativamente a função reprodutiva em ambos os sexos, tanto em homens quanto em mulheres, é comum ocorrer hipogonadismo hipogonadotrófico, o qual está relacionado ao nível de hipercortisolemia e diminuição da libido em ambos os sexos. Nas mulheres, é comum observar irregularidades menstruais, como ciclos irregulares ou amenorreia. Além disso, elas podem apresentar hirsutismo, especialmente em áreas típicas masculinas, como o rosto, o peito e o abdômen. Nos homens com DC, podem ocorrer disfunção erétil, diminuição da libido e redução da produção de espermatozoides. Essas alterações

hormonais podem afetar negativamente a fertilidade masculina. É importante ressaltar que a disfunção gonadal é reversível após o tratamento da hipercortisolemia (NISHIOKA; YAMADA, 2019; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021).

7 DIAGNÓSTICO

7.1 TESTES LABORATORIAIS

O diagnóstico da Doença de Cushing (DC) requer uma abordagem multidisciplinar, que envolve a análise minuciosa do histórico clínico do paciente, a avaliação dos sintomas e sinais característicos, e a realização de testes laboratoriais específicos. Os testes laboratoriais, como o cortisol salivar noturno livre (LNSC), o teste de supressão com dexametasona (DST) e a coleta de urina de 24 horas para cortisol livre (UFC), são utilizados para avaliar a secreção anormal de cortisol e determinar o padrão de secreção (FLESERIU et al., 2021; CAI et al., 2022).

A sensibilidade desses testes é superior a 90%, sendo o DST e o LNSC os mais sensíveis e o UFC o menos sensível. A especificidade é um pouco menor, com o LNSC sendo o mais específico e o DST e o UFC sendo os menos específicos. Cada teste tem suas vantagens e limitações, sendo que a combinação de vários testes pode aumentar a sensibilidade e especificidade do diagnóstico. As características de cada um são abordadas a seguir (FLESERIU et al., 2021; CAI et al., 2022):

Cortisol salivar noturno (LNSC):

- Utilizado para triagem da DC e tem demonstrado melhorias na sua detecção nos últimos anos.
- O LNSC é útil no diagnóstico da DC, pois os pacientes com essa condição perdem o ritmo circadiano normal da secreção de cortisol.
- Apresenta alta precisão no diagnóstico da DC, com sensibilidade e especificidade de aproximadamente 95,8% e 93,4%, respectivamente.
- É mais sensível no diagnóstico da DC Cíclica (DCC) em comparação com o UFC
- É um método não invasivo que pode ser amostrado em diferentes períodos de tempo, o que é valioso para o diagnóstico da DC.
- Recomenda-se a realização da amostragem diária do LNSC em pacientes com suspeita de DC, além de auxiliar na determinação do momento para a amostragem venosa do seio petroso inferior (BIPSS).
- A realização de dois ou três testes LNSC é recomendada para aumentar a acurácia do diagnóstico.

- Não é recomendado para trabalhadores noturnos, indivíduos com análise insuficiente do cortisol salivar ou pessoas com doenças bucais.
- A coleta de amostras de saliva na hora habitual de dormir, em vez de à meia-noite, pode reduzir os resultados falso-positivos.

Testes de supressão com dexametasona em baixa dose (LDDST):

- Utilizado no diagnóstico da DC clássica.
- Os resultados do LDDST podem não ser confiáveis em pacientes com SC durante a exacerbação da doença, podendo levar a resultados falsos negativos.
- Resultados falsos positivos podem ocorrer em casos de rápida absorção/má absorção de dexametasona, uso de medicamentos que interferem no metabolismo da dexametasona ou aumento dos níveis de globulina ligadora de corticosteroides (CBG).
- A medição da dexametasona concomitantemente com o cortisol pode reduzir o risco de resultados falsos positivos.
- O LDDST envolve a administração de dexametasona em alta dose e a avaliação da resposta supressora do cortisol. Pacientes com SC geralmente não apresentam supressão adequada dos níveis de cortisol após a administração de dexametasona.

Cortisol livre na urina de 24 horas (UFC):

- Os níveis urinários de cortisol livre refletem diretamente os níveis de cortisol livre e biologicamente ativo no plasma.
- A medição do UFC usando cromatografia líquida-espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS) tem melhorado a precisão na triagem para a SCC, com sensibilidade de 97% e especificidade de 91%.
- Em pacientes com sintomas clínicos de SC, mas com níveis normais de UFC, é recomendada a repetição da medição do UFC para descartar a DCC.
- Caso os níveis de cortisol livre na urina permaneçam normais dentro de 1 mês, o paciente deve ser acompanhado por até 1 ano e repetir as medições do UFC.
- UFC é um teste independente das alterações do CBG e da adesão à dexametasona, o que o torna uma opção viável para o diagnóstico da DC. Recomenda-se a coleta de duas ou três amostras de urina de 24 horas para levar em conta a variabilidade intra-paciente. No entanto, é importante considerar que fatores como sexo, índice de massa corporal, idade, volume urinário e ingestão de sódio podem influenciar os níveis de UFC e devem ser levados em consideração na interpretação dos resultados.

7.2 EXAMES DE IMAGEM

Os exames de imagem desempenham um papel fundamental no diagnóstico da SC, especialmente na localização dos tumores produtores de cortisol, que são a causa mais comum da SC. A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) são utilizadas para identificar tumores na hipófise, nas glândulas adrenais ou em outros locais que possam estar causando a SC (FLESERIU et al., 2021; BASHARI et al., 2022; CAI et al., 2022).

A RM é particularmente eficaz na detecção de microadenomas hipofisários, uma vez que permite uma visualização detalhada da região selar, esses são tumores pequenos e podem ser difíceis de visualizar em uma TC. Além disso, a cintilografia com ACTH pode ser realizada para auxiliar na localização de tumores produtores de cortisol nas glândulas adrenais. No entanto, é importante ressaltar que nem todos os tumores produtores de cortisol serão visíveis nos exames de imagem, e a ausência de uma lesão detectável não exclui o diagnóstico de SC (FLESERIU et al., 2021; BASHARI et al., 2022; CAI et al., 2022).

Além dos exames de imagem, outros procedimentos podem ser utilizados para localizar a causa da SC. A amostragem venosa do seio petroso inferior é um procedimento invasivo no qual amostras de sangue são coletadas dos seios petrosos para medir os níveis de ACTH. Isso pode auxiliar na determinação se a fonte de ACTH está na hipófise (Doença de Cushing hipofisária) ou em outro local (Doença de Cushing ectópica). A cintilografia com ACTH envolve a administração de ACTH marcado com radioisótopos e a realização de varreduras para detectar tumores produtores de cortisol nas glândulas adrenais ou em outros locais. Ambos os procedimentos têm como objetivo localizar a causa da SC, permitindo um planejamento adequado do tratamento. No entanto, mesmo com técnicas avançadas de imagem, alguns adenomas hipofisários secretores de ACTH podem permanecer indetectáveis. Nessas situações, outras modalidades de imagem, como a TC e a cintilografia com radionuclídeos, podem ser utilizadas para auxiliar no diagnóstico e na localização dos tumores adrenais secretores de cortisol. A correta diferenciação entre adenoma hipofisário e hiperplasia nodular adrenal bilateral (HNAB) também pode ser desafiadora, sendo que a TC pode ser útil nesse processo, pois a HNAB geralmente apresenta nódulos bilaterais e simétricos nas adrenais (FLESERIU et al., 2021; BASHARI et al., 2022; CAI et al., 2022).

É importante destacar que o diagnóstico da DC pode ser desafiador devido à diversidade de apresentações clínicas e à sobreposição de sintomas com outras condições. Portanto, a abordagem diagnóstica deve ser personalizada e levar em consideração as características clínicas individuais de cada paciente, a fim de obter um diagnóstico preciso e iniciar o tratamento adequado (FLESERIU et al., 2021; BASHARI et al., 2022; CAI et al., 2022).

8 TRATAMENTO

O tratamento da DC envolve diversas medidas para normalizar a hipersecreção de cortisol e reverter as características clínicas associadas, como diabetes mellitus, hipertensão, atrofia muscular, aumento do risco cardiovascular, depressão, comprometimento da memória e diminuição da qualidade de vida. Além disso, busca-se prevenir ou tratar comorbidades concomitantes, controlar a doença em longo prazo sem recorrência do tumor e reverter a compressão do quiasma óptico em casos de macrotumor hipofisário. No entanto, a complexidade da DC torna o seu tratamento desafiador, requerendo abordagens multidisciplinares e individualizadas, que podem incluir cirurgia, medicação e radiação. O sucesso do tratamento depende da experiência da equipe médica (BROERSEN et al., 2018; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021; ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA et al., 2021; CAI et al., 2022).

O tratamento deve ser direcionado para resolver a causa primária da SC, com ênfase em um diagnóstico diferencial preciso. A cirurgia é geralmente a opção de tratamento de primeira linha, buscando a cura definitiva e a resolução do hipercortisolismo e suas consequências clínicas. No entanto, a abordagem terapêutica pode variar de acordo com a etiologia, o estado clínico e as preferências do paciente, podendo incluir também radioterapia ou terapia medicamentosa (BROERSEN et al., 2018; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021; ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA et al., 2021; CAI et al., 2022).

Após o tratamento, é importante corrigir prontamente os sinais e sintomas de deficiência adrenal por meio da reposição de esteroides. Distúrbios médicos associados à SC, como diabetes mellitus, osteoporose e hipertensão, devem ser tratados adequadamente para evitar a dependência contínua de terapia após a resolução da causa primária. Em casos graves, as complicações metabólicas devem ser tratadas como uma prioridade, incluindo hipocalemia, hipertensão e hiperglicemia. Além disso, é importante buscar e tratar qualquer infecção. A anticoagulação imediata com heparina profilática de baixo peso molecular é recomendada na maioria dos casos, exceto em situações específicas (BROERSEN et al., 2018; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021; ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA et al., 2021; CAI et al., 2022).

No tratamento da DC, a cirurgia transesfenoidal é frequentemente considerada a terapia de primeira escolha. Pacientes com SC persistente após a cirurgia primária podem passar por reoperação, embora com menor taxa de sucesso e maior incidência de outras deficiências hormonais. Antes de uma segunda cirurgia, é aconselhável repetir os testes de diagnóstico para descartar uma possível síndrome de ACTH ectópica não detectada previamente. Além da

reoperação, outras opções terapêuticas incluem radioterapia, terapia medicamentosa ou a adrenalectomia bilateral como solução definitiva para o hipercortisolismo (BROERSEN et al., 2018; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021; ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA et al., 2021; CAI et al., 2022).

A terapia médica desempenha um papel importante no tratamento da DC. Ela envolve o uso de diferentes medicamentos que visam controlar a síntese excessiva de esteroides e aliviar os sintomas associados. Alguns dos medicamentos utilizados incluem inibidores da síntese de esteroides, como cetoconazol, metirapona, mitotano e etomidato, que ajudam a reduzir a produção de cortisol. Os análogos da somatostatina, como a pasireotida, também são utilizados para inibir a secreção hormonal excessiva. Além disso, os agonistas da dopamina, como a cabergolina, e os antagonistas dos receptores de glicocorticoides, como a mifepristona, podem ser prescritos como parte do tratamento (BROERSEN et al., 2018; PIVONELLO et al., 2020; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021; ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA et al., 2021; CAI et al., 2022).

Além dos medicamentos mencionados, novas drogas estão sendo estudadas para o tratamento da DC. Essas drogas incluem o antagonista seletivo de GR relacorilante, ácido retinóico, ligantes quiméricos somatostatina-dopamina, inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico, inibidores da quinase dependente de ciclina e inibidor da proteína de choque térmico 90. Essas opções terapêuticas em estudo oferecem esperança para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes no futuro (BROERSEN et al., 2018; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021; ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA et al., 2021; CAI et al., 2022).

Embora o efeito terapêutico da cirurgia hipofisária transesfenoidal inicial não tenha sido significativamente diferente entre os grupos, alguns pacientes com DC recorrente podem necessitar de adrenalectomia bilateral posteriormente. O acompanhamento pós-operatório mostra uma alta taxa de recorrência e uma baixa taxa de remissão em pacientes com SC recorrente em comparação com a forma clássica da doença. Portanto, é essencial monitorar regularmente os pacientes após o tratamento cirúrgico em relação à possibilidade de recorrência (BROERSEN et al., 2018; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021; ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA et al., 2021; CAI et al., 2022).

Em resumo, o tratamento da DC busca normalizar a secreção excessiva de cortisol e reverter os sintomas associados, além de prevenir ou tratar comorbidades concomitantes. A abordagem terapêutica varia de acordo com a causa primária da síndrome, sendo a cirurgia frequentemente utilizada como opção de primeira linha. No entanto, a radioterapia e a terapia

medicamentosa também podem ser consideradas. Após o tratamento, é importante corrigir deficiências hormonais e tratar problemas de saúde relacionados, enquanto monitora regularmente os pacientes quanto a possíveis recidivas. A equipe médica multidisciplinar desempenha um papel crucial no planejamento e na execução do tratamento, garantindo o melhor resultado para os pacientes com DC (BROERSEN et al., 2018; JUSZCZAK; MORRIS; GROSSMAN, 2021; ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA et al., 2021; CAI et al., 2022).

9 CONCLUSÃO

Em suma, a DC é uma desordem endócrina complexa que resulta do excesso crônico de cortisol no organismo. A compreensão dos principais aspectos fisiopatológicos e clínicos dessa condição tem progredido consideravelmente, proporcionando avanços significativos no diagnóstico e tratamento. Embora tenham sido feitos progressos significativos no diagnóstico e tratamento da DC, ainda existem desafios a serem enfrentados. A identificação de novos marcadores moleculares pode auxiliar na detecção precoce da doença e no acompanhamento do tratamento. Além disso, a pesquisa contínua na área genética pode fornecer informações valiosas sobre os mecanismos subjacentes da doença, permitindo terapias mais direcionadas e personalizadas. Perspectivas futuras incluem o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes, que visem tanto a correção do excesso de cortisol quanto a minimização dos efeitos colaterais associados. A melhoria do manejo clínico, por meio de uma abordagem multidisciplinar e da implementação de protocolos de acompanhamento adequados, também é essencial para garantir uma melhor qualidade de vida aos pacientes com DC.

REFERÊNCIAS

- BASHARI, W. A. et al. **Modern imaging in Cushing's disease.** v. 25, n. 5, p. 709–712, 6 jun. 2022.
- BROERSEN, L. H. A. et al. **Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis.** v. 21, n. 6, p. 631–641, 1 dez. 2018.
- CAI, Y.-J. et al. **Mechanism, diagnosis, and treatment of cyclic Cushing's syndrome: A review.** v. 153, p. 113301–113301, 1 set. 2022.
- CLAYTON, R. R. **Cardiovascular complications of Cushing's syndrome: Impact on morbidity and mortality.** v. 34, n. 8, 8 jun. 2022.
- FLESERIU, M. et al. **Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update.** v. 9, n. 12, p. 847–875, 1 dez. 2021.
- JUSZCZAK, A. et al. **Cushing's Syndrome.** Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA). 5 jan 2021.
- PIVONELLO, R. et al. **Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials.** v. 11, 8 dez. 2020.
- NISHIOKA, H.; YAMADA, S. **Cushing's Disease.** v. 8, n. 11, p. 1951–1951, 12 nov. 2019.
- ŚWIĄTKOWSKA-STODULSKA, R. et al. **Cyclic Cushing's Syndrome – A Diagnostic Challenge.** v. 12, 22 abr. 2021.