

SÍNDROME DE CUSHING: UMA REVISÃO NARRATIVA

CUSHING'S SYNDROME: A NARRATIVE REVIEW

¹Letícia de Almeida Velasco, ¹Letícia Rodrigues Crespo, ¹Daniel Tavares Peres, ²Miguel de Lemos Neto, ³Anderson Nunes Teixeira

¹Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, Brasil.

² Professor na Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Orientador.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A síndrome de Cushing é um conjunto de sinais e sintomas causados pela exposição excessiva a corticoides endógenos ou exógenos, podendo variar entre primária e secundária. A causa mais comum é idiopática, pelo uso desconhecido ou indiscriminado de corticoides, como pela automedicação; **OBJETIVO:** Revisão narrativa de artigos referente a fisiopatologia da síndrome de Cushing, para simplificação do conhecimento e identificação da síndrome e suas repercussões clínicas, mesmo em causas veladas. Além de promover uma atualização do assunto. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão científica a partir da busca ativa em plataformas digitais como Clinical Key, Scielo e Pubmed, a fim de reunir conhecimentos sobre a fisiopatologia da síndrome e constar sua prevalência atual. **CONCLUSÃO:** Tendo em vista os dados pesquisados com esse trabalho, torna-se relevante ressaltar as possíveis consequências da automedicação e uso prolongado dos glicocorticoides. Ademais, é importante sistematizar os variados sinais e sintomas provocados pela SC para maior eficiência na anamnese e exame físico, a propósito de realizar o diagnóstico e tratamento correto.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing, fisiologia, fisiopatologia, tratamento

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cushing's syndrome is a set of signs and symptoms caused by excessive exposure to endogenous or exogenous corticosteroids, which can vary between primary and secondary. The most common cause is idiopathic, due to the unknown or indiscriminate use of corticosteroids, such as self-medication. **OBJECTIVES:** This is a narrative review of articles on the pathophysiology of Cushing's syndrome, to simplify knowledge and identify the syndrome and its clinical repercussions, even in hidden causes. In addition to promoting an update of the subject. **METHODS:** This is a scientific review based on an active search on digital platforms such as Clinical Key, Scielo and Pubmed, in order to gather knowledge about the pathophysiology of the syndrome and present its current prevalence. **CONCLUSION:** In view of the data researched with this work, it is relevant to highlight the possible consequences of self-medication and prolonged use of glucocorticoids. In addition, it is important to systematize the various signs and symptoms caused by SC for greater efficiency in anamnesis and physical examination, in order to carry out the correct diagnosis and treatment.

Keywords: Cushing's syndrome, physiology, pathophysiology, treatment.

INTRODUÇÃO

Síndrome de Cushing (SC) pode ser definida como um grupo de sinais e sintomas que são causados pela exposição crônica a glicocorticoides, sejam artificiais ou não. A principal causa do aparecimento dessa síndrome é iatrogênica, ou seja, pelo uso de glicocorticoides exógenos, que estão contidos em medicamentos orais ou esteroides tópicos, e, algumas vezes, de forma oculta em suplementos nutricionais ou medicamentos naturopáticos. Esse último dificulta o raciocínio clínico e abordagem diagnóstica do caso, e podem ser utilizados de forma inocente e indiscriminada com finalidades de ganho nutricional ou controle das dores articulares. (FIERRO-MAYA, 2020).

A classificação da SC pode ser feita em primária e secundária, sendo a primária uma causa endógena caracterizada pela hipersecreção de ACTH e CRH no eixo hipotálamo-hipofisário e a secundária, que ocorre mais frequentemente, por causas exógenas devido ao uso crônico de medicamentos com glicocorticoides, seja ele sub-reptício, desconhecido ou prescrito. Diante disso, é necessário que sejam diferenciadas precocemente as formas endógenas das exógenas para evitar a realização de testes diagnósticos e tratamentos inadequados. (FIERRO-MAYA, 2020 e GONZALEZ GONZALEZ, 2020).

Em um estudo feito por “BENITEZ ARCE, Sandra Carolina e AVEIRO, Alba”, investigando pacientes em uso de corticoide tópico por via nasal. Foi visto que em um grupo de 70 pacientes, com idade variável de 18 a 91 anos, de maioria mulheres, e com IMC médio de 28,8 kg/m², a maioria possuía a automedicação como motivo de uso dos corticoides. Os medicamentos mais utilizados no grupo foram prednisona e dexametasona e a complicação mais frequente foi a obesidade. Diante disso, pode-se constatar que esses fármacos devem ser utilizados com uma certa discricção e orientação médica, uma vez que são causadores de ganho exagerado de peso, além de complicações metabólicas e alterações dermatológicas e na fâcies. O quadro clínico da SC dependerá da potência do corticoide utilizado, da via de administração e de sua duração. No geral, está associado a um alto risco de complicações cardiovasculares, metabólicas, respiratórias e psiquiátricas, além de osteoporose e infecções com alto grau de morbimortalidade. Os sinais laboratoriais caracterizam-se por uma

elevada glicemia em jejum, hipercortisolismo e imunossupressão. Já os sinais clínicos são hipertensão arterial, hirsutismo e alopecia, fâcies Cushingoide ou em lua cheia, caracterizada pelo acúmulo de gordura na face, região cervical e supraclavicular. Os sintomas podem variar entre homens e mulheres, mas incluem perda da libido, disfunção erétil e períodos irregulares. (DAMASCENO et al., 2019)

OBJETIVOS

Nessa revisão narrativa buscamos explorar os princípios fisiológicos da liberação do cortisol, assim como a fisiopatologia da SC. Tendo em vista que, o conhecimento da fisiologia é essencial para o entendimento tanto do diagnóstico quanto do manejo terapêutico dos pacientes portadores da SC. Além disso, buscamos promover uma atualização sobre a fisiologia, fisiopatologia e tratamento da SC.

MÉTODOS

A revisão narrativa foi elaborada partindo-se inicialmente de uma revisão e atualização dos conceitos teóricos a respeito da Síndrome de Cushing, de forma a se identificar os seus aspectos fisiológicos, patológicos e terapêuticos. A partir daí foram feitas buscas ativas de artigos, priorizando aqueles a partir de 2015, nas plataformas Clinical-key, Pubmed e Scielo.

FISIOLOGIA ADRENAL

Os neurônios parvocelulares, localizados no núcleo paraventricular do hipotálamo, sofrem sinalizações relacionadas ao ritmo circadiano e estresse, sendo responsáveis pela liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) (Raff H, 2015). A secreção basal de cortisol se dá de acordo com um ritmo circadiano, havendo indicativos de que esse ritmo pode ser alterado de acordo com o estresse em que as crianças são expostas no início da vida. (Simons SS, 2015). Outro fator capaz de influenciar na liberação de cortisol é a resposta a estados estressantes aos quais o indivíduo é exposto. Assim, foi descrito que indivíduos ao receberem feedback negativo de suas tarefas desenvolvem uma resposta maior ao cortisol em comparação a indivíduos que receberam um feedback positivo (Pulopulos MM, 2019).

O CRH estimula a liberação de adrenocorticocorticotrofina (ACTH) pelas células corticotróficas, na hipófise anterior. Esse ACTH pode

ser liberado de duas formas: uma delas provém do ACTH que já estava armazenado e a outra é derivada da clivagem de um precursor, a pró-opiomelanocortina (POMC). Dessa forma, o ACTH estimula o córtex adrenal a produzir e liberar o cortisol (Paragliola RM, 2017).

Fisiologicamente, o cortisol liberado promove uma inibição primeiramente do CRH e de forma secundária do ACTH, no chamado feedback negativo. Sendo importante ressaltar que esse mecanismo estará alterado na SC. (Stratakis CA, 2018).

A produção do cortisol se dá no córtex adrenal, na zona fasciculada. O precursor inicial da esteroidogênese da adrenal é o colesterol (Nicolaus A, 2017). Na etapa comum da esteroidogênese, o colesterol é absorvido em consequência de um pool da membrana mitocondrial externa, sendo posteriormente catalisado em pregnenolona pela enzima CYP11A1. Seguindo para a zona fasciculada, ocorrem diversas reações, até o momento final em que o cortisol é produzido pela enzima 11 β -hidroxilase (CYP11B1, P450c11 β). (Turcuraf, 2016).

As alterações no transporte do cortisol, que é realizado principalmente pelas transcortinas e, de forma secundária, pela albumina, podem influenciar dados de exames utilizados no diagnóstico da SC. (Bansal V, 2015)

O cortisol promove uma redução considerável na ação da insulina, promovendo uma resistência insulínica. Ao mesmo tempo, promove hiperglicemia. Além disso, no tecido adiposo, tem uma ação mista, com estímulo da lipólise do tecido adiposo subcutâneo e de extremidades associado a um estímulo da lipogênese no tecido troncular tanto subcutâneo quanto visceral. (Sharma A, 2020)

FISIOPATOLOGIA

A causa mais frequente da Síndrome de Cushing (SC) endógena é subdividida em dependente de ACTH e independente de ACTH. A dependente está relacionada a adenoma hipofisário secretor de ACTH, e a independente a causa normalmente é um adenoma benigno que produz cortisol de forma autônoma e suprime a liberação de ACTH por feedback negativo, levando a atrofia das células adrenais. A forma dependente, onde tem-se o tumor produtor de ACTH causa a perda de sensibilidade à inibição que ocorreria normalmente por feedback negativo na hipófise, consequentemente, perde-se a capacidade de

autorregulação expondo o organismo a níveis elevados de glicocorticoides causando hipercortisolismo. (SAN Damasceno, 2019) Os tumores hipofisários geralmente são microadenomas (<1cm de diâmetro) e, raramente, são macroadenomas. O exame de ressonância magnética da sela turca é o exame indicado para confirmação diagnóstica etiológica (HAYASHI et al., 2019).

O quadro clínico apresenta muitos sintomas e alterações fenotípicas, como obesidade centrípeta, rápido ganho de peso, hirsutismo, estrias violáceas, fâcies em lua cheia, acne, hipertensão arterial e diabetes mellitus, além de sintomas como depressão e ansiedade. A estratégia para confirmação diagnóstica da SC deve iniciar com a presença do quadro clínico citado acima, a avaliação do cortisol urinário livre (CUL) com duas ou três vezes medidas consecutivas, tem sido considerada padrão ouro, especialmente quando os valores de CUL excedam quatro vezes o valor basal. (HAYASHI et al., 2019).

Outra maneira de manifestação da SC, é a forma exógena, causada pela administração prolongada de glicocorticoides. Além das manifestações citadas acima, fraqueza muscular, gibosidade (aumento de tecido adiposo na região dorsal do pescoço) e pele fina são apresentações importantes. (SANTOS et al., 2017).

Os glicocorticoides também reduzem a absorção de Ca²⁺ no trato gastrointestinal e aceleram sua eliminação via renal, promovendo uma menor oferta de Ca²⁺ para os ossos, consequentemente, desencadeando osteoporose. (SANTOS et al., 2017).

Os efeitos comportamentais e psiquiátricos também podem ser observados, ocorrendo principalmente em pessoas predispostas, como: euforia, mudança de humor, depressão, percepção sensorial e padrões de sono. (SANTOS et al., 2017).

Outras manifestações da SC também devem ser consideradas, como: Miopatia proximal, dislipidemia e imunossupressão. (FIGUEIREDO, 2017).

Outras consequências do hipercortisolismo, também são relevantes: disfunção gonádica (hipogonadismo) e necrose asséptica de estruturas ósseas, sendo esta última, difícil de diferenciar em pacientes que apresentam histórico de alcoolismo, pois é uma das consequências mais comuns. (FIGUEIREDO, 2017)

TRATAMENTO

Na SC de origem exógena, o tratamento consiste em diminuição gradual da dose do glicocorticoide utilizado pelo paciente, com a finalidade de diminuir os efeitos gerados pelo excesso de hipercortisolismo. Além disso, essa terapia busca um restabelecimento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e redução das manifestações clínicas.

A retirada repentina não é aconselhada, pois pode causar uma insuficiência adrenal aguda, uma vez que um paciente em uso crônico de glicocorticoides tem sua capacidade de sintetizar cortisol diminuída.

A terapia com cetoconazol em doses elevadas mostrou inibir a síntese de cortisol, reduzindo o hipercortisolismo, podendo ser útil no tratamento. (SANTOS et al., 2017).

Estudos realizados por LUIZ, Henrique Vara et al. mostraram que na SC endógena a intervenção neurocirúrgica apresenta baixas taxas de remissão.

Alguns autores referem-se a remissão da doença com terapia médica, especificamente com bromocriptina, agonista dopaminérgico e valproato de sódio, anticonvulsivante e estabilizador de humor. Porém a cirurgia transfenoidal continua a ser a terapia de eleição na maioria dos casos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível perceber a importância do conhecimento teórico da fisiologia adrenal para o entendimento da fisiopatologia da Síndrome de Cushing. Dessa forma, buscamos elucidar esse conhecimento teórico e promover um conhecimento de suas características fisiológicas e patológicas.

Além disso, deve-se atentar que a prescrição e o uso indevido de corticoides contribuem para a manifestação da forma exógena da Síndrome de Cushing, nos casos em que a medicação é necessária, vale ressaltar a importância do desmame.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bansal V, El Asmar N, Selman WR, Arafah BM. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus*. 2015 Feb;38(2):E4. doi: 10.3171/2014.11.FOCUS14704. PMID: 25639322.
- BENITEZ ARCE, Sandra Carolina; AVEIRO, Alba. Complicaciones del uso prolongado de corticoides: Cushing iatrogénico. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int., Asunción*, v. 5, n. 2, p. 30-37, Sept. 2018. Available from <http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932018000200030&lng=en&nrm=iso>. access on 10 Dec. 2020. Epub Sep 01, 2018. [http://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2018.05\(02\)30-037..](http://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2018.05(02)30-037..)
- Damasceno, S.A.N.; Freitas, E.P.P.; Silv, J.M.; Pereira, T.M.A.; Orsini, M; Bastos, V.H.V. Síndrome de Cushing: Revisão Integrativa. *Revista de Saúde*. 2019 Jul./Dez; 10 (2): 76-81.
- FIERRO-MAYA, Luis Felipe et al. Síndrome de Cushing exógeno de difícil diagnóstico. *Acta Med Colomb*, Bogotá, v. 45, n. 3, p. 75-77, Sept. 2020. Available from <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482020000300075&lng=en&nrm=iso>. access on 10 Dec. 2020. <http://dx.doi.org/10.36104/amc.2020.1500>.
- FIGUEIREDO, Joana Margarida Neves. Síndrome de Cushing iatrogénica por interação entre Fluticasona inalada e Ritonavir. 2017. Tese de Doutorado.
- GONZALEZ GONZALEZ, Nelson Rodrigo; CENTURION MEDINA, Ingrid Celeste. Insuficiencia suprarrenal secundaria a uso crónico de corticoides tópicos por vía nasal. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int., Asunción*, v. 7, n. 2, p. 119-123, Sept. 2020. Available from <http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932020000200119&lng=en&nrm=iso>. access on 10 Dec. 2020. <http://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2020.07.02.119>.
- HALL, John E. Guyton y hall. compendio de fisiologia medica+ studentconsult. 2016.
- Lin HY, Muller YA, Hammond GL. Molecular and structural basis of steroid hormone binding and release from corticosteroid-binding globulin. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Mar 5;316(1):3-12. doi: 10.1016/j.mce.2009.06.015. Epub 2009 Jul 28. PMID: 19643161.
- LUIZ, Henrique Vara et al. Síndrome de Cushing cíclica—apresentação de um caso clínico e revisão da literatura. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, v. 10, n. 2, p. 166-170, 2015.
- Mouri T, Itoi K, Takahashi K, Suda T, Murakami O, Yoshinaga K, Andoh N, Ohtani H, Masuda T, Sasano N. Colocalization of corticotropin-releasing factor and vasopressin in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus.

- Neuroendocrinology. 1993 Jan;57(1):34-9. doi: 10.1159/000126339. PMID: 8479614.
- Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Tratamento com Glicocorticoides Sintéticos e Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (10): 2201. Publicado em 20 de outubro de 2017. doi: 10.3390 / ijms18102201
- Pulopulos MM, Baeken C, De Raedt R. Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. *Horm Behav*. 2020 Jan; 117:104587. doi: 10.1016/j.yhbeh.2019.104587. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31639385.
- DOS SANTOS, Luana Varea. Síndrome de Cushing causada pelo excesso de glicocorticóides. Ariquemes-RO: [s. n.], 2017.
- Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol*. 2015 Feb 1;593(3):493-506. doi: 10.1113/jphysiol.2014.282871. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25480800; PMCID: PMC4324701.
- Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol*. 2015 Feb 1;593(3):493-506. doi: 10.1113/jphysiol.2014.282871. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25480800; PMCID: PMC4324701
- ROSA, THAIS GONÇALVES. Influência dos agentes estressores no aumento dos níveis de cortisol plasmático. Monografia. Curso de Farmácia. Rio Verde: Universidade de Rio Verde, GO, 2016.
- Sharma A, Vella A. Glucose metabolism in Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020 Jun;27(3):140-145. doi: 10.1097/MED.0000000000000537. PMID: 32250974.
- Simons SS, Beijers R, Cillessen AH, de Weerth C. Development of the cortisol circadian rhythm in the light of stress early in life. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Dec; 62:292-300. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.024. Epub 2015 Sep 5. PMID: 26352482.
- SERGIO AUGUSTO Nader Damasceno, Eduarda Pereira de Paiva Freitas, Janaína de Moraes Silva, Maria, T., Marco Orsini, & Victor Hugo do Vale Bastos. (2019). Síndrome de Cushing: Revisao Integrativa. *Revista De Saúde*, 10(2), 76-81. <https://doi.org/10.21727/rs.v10i2.2022>
- HAYASHI, Fernando Yukio Machado; PESCADOR, Marise Vilas Boas. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE CUSHING: UM RELATO DE CASO. *Revista Thêma et Scientia*, v. 9, n. 1E, p. 77-82, 2019.
- Síndrome de Cushing: características de exame diagnóstico e imagem, com correlação clínica e patológica Nicolaus A. Wagner-Bartak , Ali Baiomy , Mouhammed Amir Habra , Shalini V. Mukhi , Ajaykumar C. Morani , Brinda R. Korivi , Steven G. Waguespack e Khaled M. Elsayes *American Journal of Roentgenology* 2017 209 : 1 , 19-32
- Stratakis CA. An update on Cushing syndrome in pediatrics. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jun;79(3):125-131. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.010. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29650225.
- Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Jun;44(2):275-96. doi: 10.1016/j.ecl.2015.02.002. PMID: 26038201; PMCID: PMC4506691.