



Abordagem geral das características da Síndrome de Cushing

Overview of the features of Cushing's Syndrome

Descripción general de las características del Síndrome de Cushing

Felipe Lima Weksler¹, Guilherme Lima Weksler¹, Marcus Vinicius Menezes Portela¹, Carolina Farias Nobre¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Síndrome de Cushing (SC). **Revisão bibliográfica:** A SC é ocasionada pela exposição prolongada a altos níveis circulantes de cortisol. A maioria dos casos de SC é mediada exogenamente, através da administração de glicocorticóides. A SC endógena é muito mais rara e apresenta incidência anual de 3 casos por 1.000.000 de indivíduos. A SC endógena ocorre por mecanismos dependentes ou independentes do hormônio adrenocorticotrofina (ACTH). As características comuns SC incluem depósito de gordura centrípeta, estrias abdominais, pletora facial, atrofia muscular, perda de densidade óssea, imunossupressão e complicações cardiovasculares. **Considerações finais:** A SC constitui um grave problema de saúde com complicações musculoesqueléticas, cardiovasculares e neuropsiquiátricas. Seu diagnóstico é feito através da suspeição clínica e dos testes de triagem: teste de supressão de 1 mg de dexametasona, cortisol salivar noturno ou alto cortisol urinário livre. A terapêutica de escolha para SC é a ressecção por meio cirúrgico da lesão primária que levou ao excesso do cortisol. Além disso, opções farmacológicas podem ser utilizadas em casos nos quais há contraindicação cirúrgica ou de forma adjuvante ao método operatório.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing, Endocrinologia, Hormônio Adrenocorticotrópico.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Cushing Syndrome (CS). **Bibliographic review:** CS is caused by prolonged exposure to high circulating levels of cortisol. Most cases of CS are mediated exogenously, through the administration of glucocorticoids. Endogenous CS is much rarer and has an annual incidence of 3 cases per 1,000,000 individuals. Endogenous CS occurs by mechanisms dependent or independent of the hormone adrenocorticotropin (ACTH). Common SC features include centripetal fat deposition, abdominal striae, facial plethora, muscle atrophy, loss of bone density, immunosuppression, and cardiovascular complications. **Final considerations:** CS is a serious health problem with musculoskeletal, cardiovascular and neuropsychiatric complications. Its diagnosis is made through clinical suspicion and screening tests: 1 mg dexamethasone suppression test, nocturnal salivary cortisol or high free urinary cortisol. The treatment of choice for CS is surgical resection of the primary lesion that led to excess cortisol. In addition, pharmacological options can be used in cases in which there is surgical contraindication or as an adjuvant to the operative method.

Keywords: Cushing's Syndrome, Endocrinology, Adrenocorticotrophic Hormone.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características del Síndrome de Cushing (CS). **Revisión bibliográfica:** El CS es causado por la exposición prolongada a altos niveles circulantes de cortisol. La mayoría de los casos de SC están mediados de forma exógena, a través de la administración de glucocorticoides. El SC endógeno es mucho más raro y tiene una incidencia anual de 3 casos por 1.000.000 de individuos. El SC endógeno ocurre por mecanismos dependientes o independientes de la hormona adrenocorticotropina (ACTH). Las características comunes de SC incluyen depósito de grasa centrípeta, estrías abdominales, plétora facial, atrofia muscular, pérdida de densidad ósea, inmunosupresión y complicaciones cardiovasculares. **Consideraciones finales:** El SC es un grave problema de salud con complicaciones musculoesqueléticas, cardiovasculares y neuropsiquiátricas. Su diagnóstico se realiza mediante sospecha clínica y pruebas de cribado: prueba de supresión con dexametasona 1 mg, cortisol salival nocturno o cortisol libre urinario elevado. El tratamiento de elección del SC es la resección quirúrgica de la lesión primaria que condujo al exceso de cortisol. Además, las opciones farmacológicas pueden utilizarse en los casos en que exista contraindicación quirúrgica o como coadyuvante del método operatorio.

Palabras clave: Síndrome de Cushing, Endocrinología, Hormona Adrenocorticotrópica.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing (SC) é causada pela exposição prolongada a altos níveis circulantes de cortisol. A maioria dos casos de SC é mediada exogenamente, decorrente da administração de drogas com ação glicocorticoide. A SC endógena é muito mais rara, tendo uma incidência anual de 3 casos por 1.000.000 de indivíduos, de acordo com um estudo dinamarquês recente (HAMBLIN R, et al., 2022; ARYA V, et al., 2022). A SC endógena é causada por uma exposição prolongada a altos níveis circulantes endógenos de cortisol. A SC endógena ocorre por mecanismos dependentes ou independentes do hormônio adrenocorticotrofina (ACTH), respondendo por cerca de 80% e 20% dos casos, respectivamente. A SC dependente de ACTH ocorre quando os níveis circulantes de ACTH são elevados, causando um aumento na produção de glicocorticóides, e pode resultar de tumores hipofisários corticotróficos em cerca de 70% dos casos (doença de Cushing (DC); SC), tumores ectópicos secretores de ACTH e secretores de hormônio liberador de corticotropina tumores. A SC independente de ACTH ocorre quando as glândulas adrenais superproduzem cortisol mesmo quando os níveis de ACTH são baixos e podem resultar de adenomas adrenocorticais, carcinomas e hiperplasia macronodular (HAMBLIN R, et al., 2022; PENCE A, et al., 2022).

As características comuns da síndrome de Cushing incluem depósito de gordura centrípeta, estrías abdominais, pletora facial, atrofia muscular, perda de densidade óssea, imunossupressão e complicações cardiovasculares. Os pacientes com síndrome de Cushing correm o risco de desenvolver condições médicas comórbidas, como hipertensão, diabetes, obesidade e apneia obstrutiva do sono. Manifestações psiquiátricas e cognitivas da síndrome de Cushing ocorrem em 70%-85% dos pacientes, com irritabilidade, labilidade emocional e depressão ocorrendo mais comumente. Sintomas mais raros incluem mania, ataques de pânico, ansiedade, ideação suicida e psicose aguda. O hipercortisolismo pode suprimir outros hormônios hipofisários. Tanto em homens quanto em mulheres, o hipogonadismo hipogonadotrófico é comum e se correlaciona com o grau de hipercortisolemia (FUJII Y, et al., 2018; ALFAKHRI AS 4th, et al., 2022; PATTIPATI M e GUDAVALLI G, 2022).

As diretrizes da Endocrine Society recomendam o uso do teste de supressão de 1 mg de dexametasona (1 mg DST), cortisol salivar noturno (LNSC; duas medições) ou alto cortisol urinário livre (UFC) (duas medições) para fins de triagem de primeira linha para SC. Deve-se, ainda, excluir causas exógenas para o excesso de cortisol (SCARONI C, et al., 2020). Em decorrência de suas comorbidades, a SC é considerada grave e deve ser prontamente diagnosticada além de ter sua causa identificada a fim de propiciar adequado tratamento para a doença e suas complicações. O objetivo do estudo foi analisar as características da Síndrome de Cushing.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição, etiologia e epidemiologia

A Síndrome de Cushing (SC), ou hipercortisolismo endógeno crônico, é uma doença endócrina rara associada ao aumento da morbimortalidade, consequência de diversas comorbidades crônicas e complicações sistêmicas (PIVONELLO R, et al., 2022).

Existem duas etiologias principais da síndrome de Cushing: hipercortisolismo endógeno e hipercortisolismo exógeno. Embora a SC exógena seja um diagnóstico relativamente comum, a SC endógena representa apenas 2,3 a 3,2 novos casos por milhão de pessoas por ano; 10% presentes em crianças. O hipercortisolismo exógeno, a causa mais comum da síndrome de Cushing, é principalmente iatrogênico e resulta do uso prolongado de glicocorticóides (TATSI C, et al., 2020).

A síndrome de Cushing endógena resulta da produção excessiva de cortisol pelas glândulas adrenais e pode ser ACTH-dependente e ACTH-independente. A síndrome de Cushing dependente de ACTH mais conhecida como doença de Cushing, é a causa mais comum da síndrome de Cushing endógena, correspondendo a 60-80% de todos os casos. Estudos epidemiológicos da Europa sugerem uma incidência entre 0,7 e 2,4 por milhão por ano. Apresenta-se muito mais comumente em mulheres, geralmente entre 25 e 40 anos de idade. Os adenomas hipofisários secretores de ACTH (doença de Cushing) e a secreção ectópica de ACTH por neoplasias são responsáveis pela Cushing dependente de ACTH (NIEMAN LK, 2022; HAYES AR e GROSSMAN AB, 2022).

As causas independentes de ACTH da síndrome de Cushing, além dos glicocorticóides exógenos, abrangem um grupo heterogêneo de doenças. Hiperplasia adrenal, adenoma e carcinoma são as principais causas da síndrome de Cushing independente de ACTH. Os adenomas adrenais ocorrem mais frequentemente por volta dos 35 anos de idade e são significativamente mais comuns em mulheres, com uma incidência de aproximadamente 0,6 por milhão por ano. A incidência de câncer adrenal é de aproximadamente 0,2 por milhão por ano (FLESERIU M, et al., 2021).

A incidência real e a prevalência da síndrome de Cushing não são conhecidas. A prevalência da doença é altamente variável entre diferentes grupos étnicos e culturais, dependendo da frequência e do espectro das condições médicas que requerem terapia à base de esteroides. No entanto, dos casos conhecidos, o hipercortisolismo iatrogênico supera as causas endógenas, das causas endógenas, a produção de ACTH mediada pela hipófise é responsável por até 80% dos casos de hipercortisolismo, seguida pelas adrenais, de origem desconhecida, e produção ectópica de ACTH secundária a malignidades (FLESERIU M, et al., 2021; REINCKE M, 2021).

Fisiopatologia

Na fisiologia normal, o produto final do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é o glicocorticóide cortisol, secretado pela zona fasciculada da glândula adrenal sob o estímulo da adrenocorticotrofina (ACTH) da glândula pituitária. O ACTH é secretado em resposta ao hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e à vasopressina do hipotálamo. O cortisol exerce controle por retroalimentação negativa tanto no CRH quanto na vasopressina no hipotálamo e no ACTH na hipófise. Em indivíduos normais, o cortisol é secretado em um ritmo circadiano; os níveis caem durante o dia de um pico às 07h00-08h00 para um nadir por volta da meia-noite: eles então começam a subir novamente às 02h00 (NISHIOKA H e YAMADA S, 2019).

É a perda desse ritmo circadiano, juntamente com a perda do mecanismo de feedback normal do eixo HPA, que resulta em exposição crônica a níveis excessivos de cortisol circulante e que dá origem ao quadro clínico de Cushing endógeno síndrome. Qualquer um dos numerosos esteróides sintéticos que possuem atividade glicocorticóide, se administrado em quantidades excessivas, pode dar origem à síndrome de Cushing exógena. Esta é a causa mais comum da síndrome de Cushing observada na prática clínica geral, geralmente devido ao tratamento de condições crônicas, como asma ou doença reumatológica (NISHIOKA H e YAMADA S, 2019; ZHANG D, et al., 2021).

Quadro clínico e diagnóstico

O hipercortisolismo representa uma condição desafiadora, pois se não diagnosticado e tratado prontamente, leva ao aumento da morbimortalidade. O hipercortisolismo é caracterizado por características clínicas específicas: face em lua cheia, plethora facial, estrias cutâneas que se caracterizam por púrpuras avermelhadas com 1 cm de largura e bolsas de gordura supraclavicular e dorsal. O aumento de pêlos finos não pigmentados na parte superior das bochechas ou na testa pode ser observado na síndrome de Cushing, bem como hirsutismo de pêlos terminais mais típico na face e no corpo, refletindo o aumento de andrógenos. Infecções fúngicas cutâneas como tinea versicolor troncular e onicomicose são frequentemente encontradas (FLESERIU M e BILLER BMK, 2022).

As comorbidades incluem doenças cardiovasculares, metabólicas, psiquiátricas e musculoesqueléticas. Este último inclui osteopenia, fratura osteoporótica, sarcopenia e miopatia. A miopatia dos músculos proximais do membro inferior e ombro resulta de um efeito glicocorticóide catabólico. A osteoporose ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes adultos e pode ser avaliada por densitometria óssea formal ou por história de fraturas, tipicamente vertebrais devido à perda preferencial de osso trabecular induzida por glicocorticóides. Os glicocorticóides inibem a função osteoblástica. Assim, a SC é uma forma especial de obesidade sarcopênica. A fraqueza muscular é um dos sintomas frequentes relatados pelos pacientes afetados (HE X, et al., 2022).

Há um aumento nos níveis totais de colesterol e triglicerídeos, e um efeito variável na lipoproteína de alta densidade (HDL). Essas alterações são multifatoriais, incluindo os efeitos do cortisol no aumento da síntese hepática de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipólise e metabolismo de ácidos graxos livres. A intolerância à glicose é evidente em 20 %-30% e diabetes mellitus evidente em 30%-40% dos pacientes. Os glicocorticóides estimulam a deposição de glicogênio, promovem a gliconeogênese, inibem a captação de glicose nos tecidos periféricos, ativam a lipólise e têm efeito permissivo sobre os hormônios contrarreguladores, glucagon e catecolaminas. A principal causa de mortalidade na doença de Cushing são os eventos cardiovasculares, e os pacientes apresentam marcadores diretos de doença cardiovascular acelerada, incluindo aumento da espessura da camada média-intimal da artéria carótida e placas ateroscleróticas, bem como hipertensão, intolerância à glicose, diabetes mellitus evidente, dislipidemia e obesidade. Infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e outros eventos vasculares são responsáveis pelo aumento da mortalidade observada em pacientes com SC (FEELDERS RA e NIEMAN LK, 2022; FLESERIU M e BILLER BMK, 2022).

Ademais, há complicações metabólicas, como obesidade visceral, hipertensão, diabetes, dislipidemia, osteoporose, e efeitos prejudiciais no cérebro, incluindo danos no hipocampo e comprometimento da memória. Além disso, a secreção inapropriada de cortisol prejudica a função de outros eixos endócrinos. Tanto em homens quanto em mulheres, o hipogonadismo hipogonadotrófico é comum e se correlaciona com a gravidade do hipercortisolismo. Além disso, o excesso de glicocorticóide (GC) inibe a secreção do hormônio do crescimento (GH), provavelmente por alterar o tônus da somatostatina hipotalâmica, e reduz a secreção de GH durante o sono e a resposta do GH aos testes de estimulação dinâmica. O excesso de glicocorticóides também atua no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HPT), reduzindo a secreção e a atividade dos hormônios tireoidianos por diferentes mecanismos. Tanto a liberação do hormônio liberador de tireotropina (TRH) quanto a do hormônio estimulante da tireoide (TSH), bem como a atividade da desidrase, mostraram-se alteradas pelo hipercortisolismo (PARAGLIOLA RM, et al., 2021; RUBINSTEIN G, et al., 2020; SCARONI C, et al., 2020).

A qualidade de vida prejudicada e funções cognitivas (incluindo atenção e velocidade de processamento, percepção visuoespacial e construção, função executiva, aprendizagem verbal e memória, aprendizagem visual e memória, função verbal e habilidades de linguagem, domínio da inteligência) estão presentes no diagnóstico de síndrome de Cushing em comparação com controles saudáveis. Além disso, dificuldades de concentração, problemas de enfrentamento das emoções e das funções executivas, intolerância ao estresse, incontinência emocional, irritabilidade, ansiedade e depressão, também impactam negativamente na vida das pessoas com SC (WEBB SM e VALASSI E, 2022). Sintomas neuropsiquiátricos menos

comumente relatados incluem mania ou hipomania e psicose franca. A psicose grave em pacientes com síndrome de Cushing geralmente é difícil de tratar e, na maioria dos casos, há pouca ou nenhuma resposta aos medicamentos antipsicóticos. A síndrome de Cushing pode se apresentar inicialmente como psicose, que pode ser erroneamente diagnosticada como um transtorno psicótico primário, atrasando o diagnóstico e o tratamento adequados (FUJII Y, et al., 2018; ALFAKHRI AS 4th, et al., 2022).

A síndrome de Cushing é uma doença multissistêmica acompanhada de alto risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. Menos conhecido é que a SC, independentemente da causa, está associada a um estado de hipercoagulabilidade que predispõe esses pacientes ao tromboembolismo venoso (TEV), que também pode contribuir para a morbidade cardiovascular. Este estado de hipercoagulabilidade pode parecer discrepante com o aumento de hematomas de SC e pode ser considerado como um paradoxo da coagulação de SC. No entanto, o aumento de hematomas de SC é causado pela atrofia da pele e fragilidade capilar, enquanto o estado pró-trombótico é devido a um desequilíbrio entre a atividade das vias pró e anticoagulantes (FEELDERS RA e NIEMAN LK, 2022; REINCKE M, 2021).

A síndrome de Cushing resulta da exposição suprafisiológica a glicocorticoides e está associada a morbidade e mortalidade significativas. A patogênese inclui a administração de corticosteroides (síndrome de Cushing exógena) ou superprodução autônoma de cortisol, dependente ou não de ACTH (síndrome de Cushing endógena). Um diagnóstico precoce da síndrome de Cushing é garantido; no entanto, na prática clínica, é muito desafiador, em parte devido à semelhança com outras condições comuns (ou seja, pseudo-síndrome de Cushing) (SAVAS M, et al., 2022; CASALS G e HANZU FA, 2020).

O diagnóstico da SC é muitas vezes adiado por anos, em parte devido à falta de consciência do processo insidioso e progressivo da doença e da complexidade do teste. A investigação inicial deve começar com a exclusão do uso local e sistêmico de corticosteroides. A síndrome de Cushing exógena geralmente é diagnosticada no cenário de exposição conhecida a glicocorticóides; no entanto, o uso oculto de glicocorticoides é possível. Suplementos contendo glicocorticóides ocultos e causando a síndrome de Cushing foram relatados em casos raros e podem representar um desafio diagnóstico para os profissionais (FLESERIU M, et al., 2021; PATEL R, et al., 2022).

Testes de triagem e diagnóstico para CS avaliam o status secretor de cortisol: ritmo circadiano anormal com cortisol salivar noturno (LNSC), feedback glicocorticóide prejudicado com teste de supressão de dexametasona de 1 mg durante a noite (DST) ou teste de dexametasona de baixa dose em 2 dias (LDDT), e aumento do cortisol biodisponível com cortisol urinário livre (UFC) de 24 horas. Nesta configuração, a sensibilidade de todos os testes é superior a 90%; as taxas mais altas são observadas com DST e LNSC e as mais baixas com UFC. A especificidade é um pouco menor, sendo o LNSC o mais específico e o DST e o UFC os menos específicos (FLESERIU M, et al., 2021; SAVAS M, et al., 2022). Então, métodos adicionais, como DST mais longo e de baixa dose (2 mg por 48 h) e cortisol sérico noturno, podem ser considerados (SCARONI C, et al., 2020).

A utilidade diagnóstica do LNSC baseia-se na suposição de que os pacientes com SC perdem o nadir circadiano normal da secreção de cortisol; pelo menos dois ou três testes LNSC são recomendados. Pacientes com SC leve podem ter LNSC logo acima do limite superior do normal (LSN). A coleta de amostras de saliva na hora habitual de dormir, em vez de à meia-noite, pode diminuir os resultados falso-positivos, pois o nadir do cortisol é fortemente arrastado para o início do sono (FLESERIU M, et al., 2021).

A ativação fisiológica do eixo HPA pode ser encontrada em diversas situações, como cirurgia de grande porte, doença grave, exercício físico intensivo e jejum prolongado levando a melhorar a capacidade de sobrevivência do organismo. Algumas doenças endócrinas comuns, incluindo obesidade, síndrome dos ovários policísticos (SOP), diabetes mellitu mal controlada, alcoolismo crônico e distúrbios psiquiátricos também podem coincidir com a ativação do eixo HPA. Nessas condições, pode haver alguns sinais clínicos de hipercortisolismo, que podem ser temporários ou mais persistentes, dando origem ao que se denomina síndrome de pseudo-Cushing (PCS). O diagnóstico diferencial de PCS e SC ainda é um grande desafio

clínico mesmo para endocrinologistas experientes. O LNSC é cada vez mais usado hoje em dia, com base na suposição de que a maioria dos pacientes com SC perde seu padrão diurno normal de cortisol e tem níveis de cortisol persistentemente elevados ao longo do dia, enquanto os pacientes com PCS mantêm seu ritmo normal de secreção, embora em uma configuração mais alta, com um nadir de cortisol à meia-noite (SCARONI C, et al., 2020).

Tratamento da doença de Cushing

O tratamento da DC tem como objetivos principais remover ou controlar o tumor hipofisário, mas principalmente restaurar a secreção normal de cortisol, reverter a síndrome clínica e comorbidades e normalizar a mortalidade. O tratamento de escolha para SC, que dá a possibilidade de recuperação completa, é a ressecção cirúrgica da lesão primária que causou a produção excessiva de cortisol. A terapia farmacológica é essencial, principalmente em pacientes com contraindicação ao procedimento cirúrgico, como tratamento adjuvante quando a cirurgia não foi radical e em casos recorrentes de SC. A intervenção farmacológica imediata levando à normalização da produção de cortisol é crucial no caso de HS com risco de vida e enquanto se aguarda a cirurgia (terapia de ponte), uma vez que pode haver um atraso significativo antes que um diagnóstico inequívoco seja estabelecido (ROSSI GP, et al., 2020; PIVONELLO R, et al., 2020; DZIALACH L, et al., 2022).

As opções de tratamento médico incluem inibidores da esteroidogênese, agentes direcionados à hipófise e antagonistas dos receptores de glicocorticóides. Essas drogas podem ser usadas de forma sinérgica, aumentando a potência de ação anticortisol e reduzindo o risco de possíveis efeitos colaterais, diminuindo a dose do agente individual. A escolha de um determinado medicamento e protocolo terapêutico é altamente individualizada e depende da experiência do centro; no entanto, o etomidato (um agente anestésico intravenoso de ação curta) é considerado o mais eficaz para a inibição rápida da superprodução de cortisol. Atua pelo bloqueio reversível da enzima 11- β -hidroxilase (etapa final da biossíntese do cortisol) e, adicionalmente, da enzima 17 α -hidroxilase/17,20-liase e da enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol. Alternativamente, os inibidores orais de ação rápida da esteroidogênese, como cetoconazol, metirapona ou osilodrostat, podem ser considerados no tratamento da SC. Osilodrostat é um novo agente adrenostático que inibe a atividade da enzima 11- β -hidroxilase, bem como da enzima 18-hidroxilase (suprimindo o cortisol e também a síntese de aldosterona) (DZIALACH L, et al., 2022).

A cirurgia transesfenoidal é amplamente considerada como o tratamento de escolha para a síndrome de Cushing dependente de ACTH. Além da abordagem microscópica tradicional, existe uma abordagem endoscópica que parece útil em pacientes com doença persistente ou recorrente e está associada a uma internação hospitalar mais curta. A adrenalectomia é o tratamento de escolha para todos os casos de síndrome de Cushing independente de ACTH. Pode ser unilateral no caso de adenoma ou carcinoma adrenal, ou bilateral em casos de hiperplasia bilateral, micronodular ou macronodular. A única exceção pode ser o caso de hipercortisolismo mais leve na hiperplasia macronodular, quando a adrenalectomia unilateral pode fornecer controle hormonal, pelo menos temporariamente. No pré-operatório, a terapia com inibidores de enzimas adrenais pode ser usada para melhorar o estado clínico do paciente, reduzindo assim o risco de complicações. Nos casos em que a hiperplasia macronodular advém de receptor hormonal aberrante, a eucortisolemia pode ser conseguida com o uso do bloqueio apropriado do receptor (ROSSI GP, et al., 2020; PIVONELLO R, et al., 2020; TAKEDANI K, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SC constitui um grave problema de saúde com complicações musculoesqueléticas, cardiovasculares e neuropsiquiátricas. Seu diagnóstico é feito através da suspeição clínica e dos testes de triagem: teste de supressão de 1 mg de dexametasona, cortisol salivar noturno ou alto cortisol urinário livre. A terapêutica de escolha indicada para SC é a ressecção por meio cirúrgico da lesão primária que levou à produção em excesso do cortisol. Além disso, opções farmacológicas podem ser utilizadas em casos nos quais há contraindicação cirúrgica ou de forma adjuvante e incluem inibidores da esteroidogênese, agentes direcionados à hipófise e antagonistas dos receptores de glicocorticóides.

REFERÊNCIAS

1. ALFAKHRI AS 4th, et al. Cushing's Syndrome With Acute Psychosis: A Case Report. *Cureus*, 2022; 14(6): e25761.
2. ARYA V, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome from topical steroid use. *Eur J Rheumatol*, 2022; 9(2): 106-107.
3. CASALS G, HANZU FA. Cortisol Measurements in Cushing's Syndrome: Immunoassay or Mass Spectrometry? *Ann Lab Med*, 2020; 40(4): 285-296.
4. DZIALACH L, et al. Cushing's syndrome: a combined treatment with etomidate and osilodrostat in severe life-threatening hypercortisolemia. *Hormones (Athens)*, 2022; 21(4): 735-742.
5. FEELDERS RA, NIEMAN LK. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: incidence, pathogenesis and need for thromboprophylaxis protocols. *Pituitary*, 2022; 25(5): 746-749.
6. FLESERIU M, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021; 9(12): 847-875.
7. FLESERIU M, BILLER BMK. Treatment of Cushing's syndrome with osilodrostat: practical applications of recent studies with case examples. *Pituitary*, 2022; 25(6): 795-809.
8. FUJII Y, et al. Cushing's Syndrome and Psychosis: A Case Report and Literature Review. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2018; 20(5): 18br02279.
9. HAYES AR, GROSSMAN AB. Distinguishing Cushing's disease from the ectopic ACTH syndrome: Needles in a haystack or hiding in plain sight? *J Neuroendocrinol*, 2022; 34(8): e13137.
10. HAMBLIN R, et al. The diagnosis and management of Cushing's syndrome in pregnancy. *J Neuroendocrinol*, 2022; 34(8): e13118.
11. HE X, et al. Glucocorticoid Withdrawal Syndrome following treatment of endogenous Cushing Syndrome. *Pituitary*, 2022; 25(3): 393-403.
12. NIEMAN LK. Molecular Derangements and the Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing's Syndrome. *Endocr Rev*, 2022; 43(5): 852-877.
13. NISHIOKA H, YAMADA S. Cushing's Disease. *J Clin Med*, 2019; 8(11): 1951.
14. PARAGLIOLA RM, et al. Cushing's Syndrome Effects on the Thyroid. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(6): 3131.
15. PATEL R, et al. Exogenous Cushing Syndrome Caused by a "Herbal" Supplement. *AACE Clin Case Rep*, 2022; 8(6): 239-242.
16. PATTIPATI M, GUDAVALLI G. Association Between Cushing's Syndrome and Sleep Apnea: Results From the National Inpatient Sample. *Cureus*, 2022; 14(2): e22044.
17. PENCE A, et al. Pharmacological management of severe Cushing's syndrome: the role of etomidate. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2022; 13: 20420188211058583.
18. PIVONELLO R, et al. The dopaminergic control of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest*, 2022; 45(7): 1297-1315.
19. PIVONELLO R, et al. Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020; 11: 648.
20. REINCKE M. Cushing Syndrome Associated Myopathy: It Is Time for a Change. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021; 36(3): 564-571.
21. ROSSI GP, et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020; 27(6): 547-560.
22. RUBINSTEIN G, et al. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020; 105(3): dgz136.
23. SAVAS M, et al. Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022; 107(11): 3162-3174.
24. SCARONI C, et al. Approach to patients with pseudo-Cushing's states. *Endocr Connect*, 2020; 9(1): 1-13.
25. TAKEDANI K, et al. ACTH-independent Cushing's syndrome due to ectopic endocrinologically functional adrenal tissue caused by a GNAS heterozygous mutation: a rare case of McCune-Albright syndrome accompanied by central amenorrhea and hypothyroidism: a case report and literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022; 13: 934748.
26. TATSI C, et al. Cushing syndrome: Old and new genes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020; 34(2): 101418.
27. WEBB SM, VALASSI E. Quality of life impairment after a diagnosis of Cushing's syndrome. *Pituitary*, 2022; 25(5): 768-771.
28. ZHANG D, et al. Cushing's Syndrome With Nocardiosis: A Case Report and a Systematic Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021; 12: 640998.