

Doença de Cushing: Revisão Integrativa

Cushing's Syndrome: Integrative Review

Sergio Augusto Nader Damasceno[†], Eduarda Pereira de Paiva Freitas[‡], Janaína de Moraes Silva^{§,||,○}, Tassiane Maria Alves Pereira^{□*}, Marco Orsini^{||,○,•}, Victor Hugo do Vale Bastos^{○,▶}

Como citar esse artigo. Damasceno, S.A.N.; Freitas, E.P.P.; Silva, 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.

Resumo

A Doença de Cushing é uma condição rara, de relativa dificuldade diagnóstica e de alta mortalidade e morbidade. O presente estudo trata-se de uma pesquisa aprofundada sobre a Síndrome de Cushing, suas características e consequências, visto que na literatura atual ocorre certo déficit de materiais detalhados sobre esta disfunção. Com esta pesquisa, visamos trazer aspectos significativos da doença por meio da análise criteriosa de artigos científicos já existentes para expandir a compreensão dos mecanismos de ação da doença, suas formas de apresentação e reduzir as adversidades ao reconhecê-la. O extenso conhecimento do hipercortisolismo e suas formas de manifestação no corpo humano evita diagnósticos tardios, aumento da mortalidade em decorrência do atraso no tratamento, complicações futuras decorrentes da doença e recidivas. Desta forma, tópicos importantes são amplamente discutidos neste artigo com o objetivo de explorar o entendimento das questões fisiopatológicas, bioquímicas e genéticas da Doença de Cushing.

Palavras-chave: Doença de Cushing, Síndrome de Cushing, Hipercortisolismo.

Abstract

Cushing's disease is a rare condition, with relative diagnostic difficulties and high mortality and morbidity. The present study is an in-depth research on Cushing's syndrome, its characteristics and consequences, since in the current literature there is a lack of detailed materials on this dysfunction. With this research, we aim to bring significant aspects of the disease through the careful analysis of existing scientific articles to expand understanding of the mechanisms of action of the disease, its presentation and reduce adversities to recognize it. The extensive knowledge of hypercortisolism and its forms of manifestation in the human body avoids late diagnosis, increased mortality due to delayed treatment, future complications resulting from the disease and relapses. Thus, important topics are extensively discussed in this article in order to explore the understanding of the pathophysiological, biochemical and genetic issues of Cushing's Disease.

Keywords: Cushing's Disease, Cushing's syndrome, Hypercortisolism..

Introdução

A Síndrome de Cushing (SC) ou hipercortisolismo foi descrita pela primeira vez em 1932 por Harvey Cushing, como uma síndrome caracterizada por manifestações sérias consequentes aos efeitos sistêmicos da exposição crônica ao cortisol encontrado em uma de suas autópsias sendo associado com um adenoma hipofisário¹.

Tal disfunção é tida na comunidade científica como uma doença neuroendocrinológica causada pela interrupção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal levando à exposição crônica a glicocorticoides, cuja fonte tanto pode ser endógena quanto exógena, resultando em aspectos clínicos de distribuição anormal de gordura (obesidade centrípeta), disfunção gonadal, hipertensão, entre outras¹.

Quanto à Doença de Cushing (DC) refere-se

Afiliação dos autores: [†] Médico; Especialista em Anatomia Humana; Mestre em Educação (UNIG-RJ); Professor de Anatomia Humana nas graduações em Medicina, Odontologia e Nutrição (UNIG-RJ) e colaborador do LAMCEF (UFDPAR-PI); sergionader@yahoo.com.br; <https://orcid.org/0000-0002-5441-3359>

[‡] Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAR), Parnaíba-Piauí, Brasil; eduarda9616@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-4226-4763>

[§] Universidade Estadual do Piauí (UESPI), Teresina- Piauí, Brasil;

^{||} Pós-Doutorando em Ciências Biomédicas - UFDPAR/UFPI, Parnaíba-Piauí, Brasil; fisiojanainams@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8693-3957>

[○] Laboratório de Mapeamento Cerebral e Funcionalidade – UFPI-CMRV-LAMCEF, Parnaíba-PI, Brasil; victorhugobastos@ufpi.edu.br; <https://orcid.org/0000-0001-7425-4730>

[□] Faculdade Maurício de Nassau (UNINASSAU), Teresina-Piauí, Brasil; tassiane.alves07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8876-7438>

[•] Universidade Iguazu- UNIG-RJ, Nova Iguaçu – RJ; Docente do Mestrado Multiprofissional em Ciências Aplicadas em Saúde. Rio de Janeiro, RJ, Brasil;orsinimarco@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8526-6937>

[▶] Estágio Pós Doutoral – PPG Neurologia/Neurociências- UFF/RJ, Rio de Janeiro-RJ, Brasil;

* Email de correspondência: tassiane.alves07@gmail.com;

Recebido em: 18/10/19. Aceito em: 26/11/19.

ao hipercortisolismo causado pela secreção excessiva de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) por lesão hipofisária, sendo esta a causa mais frequente de SC^{2,3}. O principal glicocorticoide produzido pelo córtex da glândula suprarrenal é o cortisol. Em excesso, pode conduzir a uma gama de sintomas, podendo, inclusive, apresentar sinais neuropsiquiátricos de ansiedade, depressão, psicose, instabilidade emocional e apatia⁴.

Em indivíduos saudáveis, a homeostase fisiológica dos corticotróficos é ajustada por fatores hipotalâmicos estimulatórios e inibitórios e pelo ciclo de *feedback* negativo dos glicocorticóides das glândulas supra-renais. No entanto, o tumor produtor de ACTH presente na DC é insensível às inibições que ocorreriam normalmente, resultando, assim, em um sistema incapaz de se autorregular e, conseqüentemente, em níveis aumentados de glicocorticóides causando o hipercortisolismo^{3,4}.

O diagnóstico da DC pode ser um desafio clínico. Alguns pacientes apresentam alguns dos sinais e sintomas característicos, como mal-estar generalizado, obesidade e fraqueza muscular, porém o diagnóstico pode ser lento pois parte da sua manifestação ainda permanece ampla e não específica. Outros sintomas, incluindo suor excessivo, pelos no corpo, ansiedade, depressão, facilidade de obter hematomas e irritabilidade, são difíceis de diagnosticar, e não são inicialmente alarmantes aos pacientes ou se apresentam de forma gradativa o suficiente para serem notados apenas em retrospecto. Além disso, o diagnóstico laboratorial não é totalmente preciso, por vezes é demorado e incômodo ao paciente e pode apresentar resultados inicialmente confusos^{5,6,7}.

Em paralelo a isto, vê-se que a doença está associada ao aumento da mortalidade e a complicações variadas devido à adiposidade visceral, resistência à insulina, hipertensão e hipercoagulabilidade, levando a riscos como doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular, diabetes mellitus (secundária ao hipercortisolismo), osteoporose e infecções (devido ao estado de imunossupressão). Alguns destes riscos podem persistir mesmo após a remissão da doença⁸.

Para contornar e corrigir tais complicações, geralmente, remove-se o tumor produtor de ACTH na Síndrome de Cushing ectópica e pela adrenalectomia na Síndrome de Cushing independente de ACTH. Além disso, podem ser utilizados fármacos para controlar a secreção de cortisol no pré-operatório ou durante o tratamento de radioterapia até que os níveis se normalizem⁹. Estudos comprovam que tratamentos com drogas combinadas têm trazido melhor eficácia nos tratamentos¹.

Tendo em vista o vazio literário de artigos científicos detalhados sobre a DC, seus efeitos neuroendocrinológicos, seu aspecto hormonal, fisiológico e genético, bem como a problemática na

dificuldade do diagnóstico, ficou nítida a necessidade da realização de uma pesquisa aprofundada para suprir esta exiguidade.

Materiais e Métodos

Uma pesquisa aprofundada foi realizada através da leitura de artigos publicados na base de dados SCOPUS, PubMed, Scielo, Lilacs e Google Acadêmico. Nesta pesquisa, para maior abrangência de material científico relevante para ser análise, os artigos considerados deveriam estar em um dos três idiomas: inglês, português ou espanhol publicados do ano 2014 a 2019. As palavras de busca utilizadas para pesquisa foram “*Cushing’s Disease*”, “*Cushing’s syndrome*”, “*Hipersecreción de la Hormona Adrenocorticotrófica Pituitaria (HACT)*”, “*Pituitary ACTH Hypersecretion*”, “*Hipersecreção Hipofisária de ACTH*”, “*Hipercortisolismo*”, “*Hypercortisolism*”, “*Doença de Cushing*” e “*Síndrome de Cushing*”, associadas com outras palavras, como “*genetics*” e “*biomedicine*”, “*physiology*”, “*biochemistry*”, nos três idiomas citados. Os artigos não considerados nesta pesquisa foram os que não apresentavam fator de impacto.

Definições

A Síndrome de Cushing ou hipercortisolismo trata-se da consequência fisiológica da interrupção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, tendo como resultado o aumento dos níveis circulantes de cortisol sérico e urinário bem como a falta de ritmo circadiano de cortisol. A causa do excesso deste glicocorticoide pode ter fonte tanto endógena quanto exógena².

A SC são sinais e sintomas clínicos resultantes da exposição crônica ao excesso de cortisol, podendo ser exógeno ou endógeno. Na forma exógena é causada pela administração de glicocorticóides, e endógena é subdividida em: dependente do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e independente do ACTH. A SC dependente é geralmente causada por um adenoma corticotrófico (hipofisário) secretor de ACTH e a independente de ACTH, a causa geralmente é um adenoma benigno que secreta autonomamente cortisol e suprime a liberação de CRH e ACTH através de *feedback* negativo e leva à atrofia das células adrenocorticais sintetizadoras de cortisol^{7,10}.

A Doença de Cushing (DC) é causada por um tumor hipofisário geralmente benigno que secreta adrenocorticotropina (ACTH) de forma autônoma e leva ao hipercortisolismo, sendo responsável por até 70% dos pacientes com SC^{2,11}.

Quadro clínico

A DC apresenta-se principalmente pelo ganho de peso em obesidade central, fadiga com miopatia proximal, afinamento da pele com estrias arroxeadas e hematomas difusos^{2,12}. Alguns pacientes apresentam menores picos hipercortisolêmicos, com diagnóstico alcançado depois de muitos anos e consultas médicas¹³. As manifestações do hipercortisolismo incluem hipertensão, distribuição anormal de gordura, pele fina sensível a hematomas, fraqueza muscular, osteoporose, hirsutismo e disfunção gonadal. Os pacientes com DC também podem apresentar uma ampla variedade de sintomas psiquiátricos, incluindo depressão, instabilidade emocional, deficiências cognitivas, apatia, ansiedade e psicose¹².

No caso de pseudocushing, definida pela condição na qual os pacientes apresentam o quadro clínico e níveis de cortisol anormais, porém não é causado por disfunções eixo hipotálamo-hipófise-adrenal¹⁴, a manifestação se dá de maneira parcial apresentando obesidade, estresse, diabetes mellitus descontrolado e síndrome do ovário policístico (SOP). Dessa forma, diferenciação do que é DC e pseudocushing nem sempre é muito precisa^{2,12,15}.

A DC em crianças acontece muito raramente apresentando sintomas insidiosos com características relacionadas à falha do crescimento, obesidade, puberdade e aparência facial².

Os desafios para diagnosticar tal doença se dão, em parte, pela ampla manifestação. O termo “cushingóide” existe para demonstrar alguns dos sintomas clássicos da doença, porém alguns deles se mostram presentes também em outros distúrbios, como é o caso da obesidade, fraqueza muscular e mal-estar generalizado¹⁶.

Ainda são possíveis outras manifestações da SC, como as formas ectópicas de fontes não hipofisárias, podendo ocorrer de duas maneiras já descritas na literatura: Síndrome de Cushing Ectópica (SCE) associada a neoplasias agressivas e SCE com tumores indolentes e ocultos. Dessa forma, as neoplasias que secretam quantidades excessivas de ACTH geralmente se diferenciam a partir de células neuroendócrinas e podem se apresentar em forma de lesões benignas e indetectáveis a tumores com metástases múltiplas. Cerca de 50% dos tumores ectópicos causadores da Síndrome de Cushing são pulmonares; se mostrando, em alguns casos, indistinguíveis das características da Doença de Cushing, sendo, portanto, muitas vezes impossível estabelecer diferenciações¹⁷.

A Síndrome de Cushing cíclica é outra forma de manifestação da SC menos frequente, caracterizada por momentos de hipercortisolismo intercalados com outros de normocortisolismo. Tais ciclos podem ser tanto regulares como não; podendo durar, os momentos

de cortisol normal, por dias ou anos¹⁷.

Aspectos neurofisiológicos

Os pacientes acometidos pela SC, além dos sintomas físicos do distúrbio, apresentam ainda uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e cognitivos, indicando alterações no sistema nervoso central. A integridade da substância branca se encontra reduzida em todo o cérebro de pacientes com a doença/síndrome de Cushing, ativa ou não. Tanto a DC como a SC se relacionam principalmente com a redução de volume do hipocampo e da região pré-frontal que envolve o córtex cingulado anterior e o giro frontal medial, sendo estas mais persistentes que aquelas⁴.

A associação entre hipercortisolismo e danos no SNC foi descrita pela primeira vez em 1952 por Trethowan e Cobb. Suas descobertas foram baseadas em relatos de autópsia, nos quais eles encontraram uma diminuição no peso do cérebro e aumento dos ventrículos em pacientes com SC⁴.

Tal conexão entre a síndrome e as mudanças estruturais do cérebro foi posteriormente apoiada pelo primeiro estudo in vivo realizado por Momose et al.⁴ onde encontraram grandes incidências de atrofia nas regiões cerebral e cerebelar em pacientes com DC. Após estes achados iniciais, outros estudos foram realizados, confirmando as suposições feitas sobre atrofia cerebral presente na DC ativa. As alterações encontradas foram combinadas com função de memória prejudicada e sintomas afetivos de depressão e ansiedade correlacionados com menores tamanhos da amígdala nos pacientes com a SC. Posteriormente, evidenciou-se também a presença de edemas e desmielinização dos tratos da substância branca. Mesmo após a remissão, as alterações estruturais persistem em todo o cérebro⁴.

Base genética

Mutações somáticas do gene da deubiquitinase USP8 nos adenomas corticotróficos têm sido implicadas na patogênese molecular da DC. Mutações no gene da proteína que interage com o receptor de hidrocarboneto de arila (AIP) também são conhecidos por predispor a adenomas hipofisários familiares^{2,18}. Quase 50% dos casos de tumores na Doença de Cushing trazem consigo mutações somáticas ativadoras recorrentes no gene da protease oito específica da ubiquitina (USP8)¹⁹.

Todas as mutações identificadas em tumores de CD estão localizadas em uma região do *hotspot* no exon, tendo como consequência um fragmento de USP8 com maior atividade de deubiquitinase. Dessa maneira, o aumento da síntese de ACTH é resultado da superexpressão das formas mutantes da USP8. Além disso, adultos portadores da Doença de

Cushing com as características genéticas e fenotípicas referidas manifestam também uma maior incidência de recorrência da doença e menor tempo de sobrevida até o ressurgimento¹⁹.

Patogênese

A homeostase fisiológica dos corticotróficos é ajustada por fatores hipotalâmicos estimulatórios e inibitórios e pelo ciclo de feedback negativo dos glicocorticóides das glândulas supra-renais. Para estimular a síntese de ACTH, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e a vasopressina funcionam via receptores associados à proteína G estimuladora¹⁹.

Os tumores se manifestam através da expressão aberrante de proteínas associadas aos ajustes do ciclo celular, como proliferação, crescimento e diferenciação. A ciclina E, que conecta-se à quinase dependente de ciclina 2 (CDK2) e estimula a progressão do ciclo celular na fase G1/s tardia, é superexpressa, enquanto a proteína supressora de tumor p27/Kip1 que impede a ciclina E/CDK2 é drasticamente reduzida nos tumores. Logo, os processos patológicos decorrentes da perda da homeostase dos glicocorticóides são fomentados pela expressão excessiva e pela desregulação de proteínas que restringem tal expressão¹⁹.

Indivíduos que não possuem a doença responderão ao aumento nos glicocorticóides desencadeando um ciclo de *feedback* negativo, fazendo inibir a liberação de ACTH. Porém, quando ocorre a presença de um tumor insensível a esta inibição, o sistema se torna incapaz de regular-se de maneira conveniente à homeostase corporal, levando a níveis excessivos de glicocorticóides e ao hipercortisolismo⁴.

Testes laboratoriais de diagnóstico

Para diagnosticar a DC, vários exames são necessários, e são eles: Cortisol livre urinário (UFC) de 24 horas, repetido pelo menos duas vezes. (Os valores devem estar acima de 220 a 330 nmol/24 h.); Resposta do cortisol ao teste de supressão de 1 mg de dexametasona durante a noite. (O valor de cortisol <50 nmol/L (<2 µg/dL) exclui Cushing); Cortisol salivar à noite. (Um valor de cortisol > 2 ng/mL (5,5 nmol/L) tem sensibilidade de 100% e especificidade de 96%¹².

De acordo com a Diretriz de Prática Clínica da Sociedade Endócrina recomenda-se ingestão exógena de glicocorticóides seja considerada e excluída antes de realizar os testes e seja usado dois ou três testes de triagem para estabelecer o diagnóstico¹².

Dentre os métodos diagnósticos existentes, a concentração de cortisol no cabelo também é descrita em alguns estudos como marcador de exposição excessiva a longo prazo, visto que a aferição de algumas

substâncias presentes no cabelo fornece informações históricas sobre suas evoluções no organismo. Além disso, a obtenção destas respostas através da medição capilar é rápida, fácil e conveniente ao diagnóstico precoce¹³.

O diagnóstico por imagem é realizado através de ressonância magnética com contraste da hipófise, capaz de identificar os tumores da hipófise em mais de 50 % dos pacientes com DC. A associação de técnicas mais recentes de ressonância magnética como a tomografia de emissão de metionina-pósitron (MET-PET) e flouro-desoxi-glicose-PET (FDG-PET) demonstram taxas de precisão aprimoradas de até 100%²⁰.

Tratamento

Uma vez diagnosticada a DC, a base da terapia inclui a remoção do adenoma hipofisário, o que pode ser feito usando cirurgia transesfenoidal. As taxas relatadas de remissão inicial após a intervenção cirúrgica variam de 69% a 98%. Semelhantemente, as taxas de recorrência variam entre 7% e 66%²¹.

Outra opção de tratamento inclui irradiar tumores hipofisários, através de:

1) radioterapia convencional (CRT): técnica que fornece radiação ionizante para atingir pequenos tumores²¹;

2) radioterapia estereotáxica (SRT): técnica que fornece grande radiação ionizante aos tumores-alvo por métodos estereotáxicos, enquanto poupa o tecido circundante²¹.

A farmacoterapia pode ser utilizada em pacientes pós-operatórios ou enquanto aguarda a cirurgia por alguma incapacidade de identificar o local da lesão. Existem vários agentes que bloqueiam a esteroidogênese nas glândulas suprarrenais: cetoconazol, metirapona, mitotano, trilostano e aminoglutetimida são alguns exemplos. Algumas outras drogas com ações hipofisárias são usadas para inibir a produção de ACTH, como antagonistas da serotonina e agonistas da dopamina. No entanto, esses medicamentos só podem ser utilizados por períodos de tempo limitados e cada um deles traz uma série de efeitos colaterais que devem ser levados em consideração².

A utilização de terapia medicamentosa combinada, seja ao mesmo tempo ou consecutivamente, elevam as porcentagens de tratamento bem-sucedido, porém pode causar diversos efeitos colaterais graves, sendo necessários ajustes ou retiradas em alguns casos. Dessa forma, o tratamento de primeira escolha continua sendo a cirurgia hipofisária^{9,22,23}.

Os pacientes em uso de monoterapia com medicação mostraram porcentagem menor de normalização do cortisol em comparação com o uso de múltiplos medicamentos (49,4 versus 65,7%);

ocorrendo um resultado ainda maior para pacientes com radioterapia (83,6%). Já os efeitos colaterais mais leves foram observados em quase 40% dos pacientes, e os mais graves em 15,2%⁹.

A radiocirurgia Gamma Knife (GKRS) tem sido utilizada como um tratamento auxiliar, em casos de recorrência ou persistência. Este tratamento apresenta taxas que variam entre 50% e 70% de remissão endócrina e permite a melhor identificação dos tumores com alto grau de conformidade e precisão de dose²¹.

Mortalidade e morbidade

O aumento de adiposidade visceral, resistência à insulina, hipertensão e hipercoagulabilidade levam a DC a representar um grande risco de mortalidade e complicações cardiovasculares. Tal risco vascular persiste, inclusive, mesmo após a remissão da doença⁹. Alguns estudos indicam que a DC não tratada leva a uma taxa de mortalidade de 5 anos em 50%^{21,22,24}.

As concentrações mais elevadas de citocinas e adipocinas pró-inflamatórias e também menores concentrações de adiponectina anti-inflamatória podem compor um fator de risco aditivo de doenças metabólicas e cardiovasculares em pacientes com a SC. Tais fatores podem levar a comorbidades severas, como aterosclerose, acidente vascular cerebral isquêmico, diabetes tipo 2, insuficiência circulatória crônica, remodelação óssea, crescimento de células neoplásicas, dentre outros^{25,26}.

Considerações finais

A Doença de Cushing é rara e se apresenta como a causa mais frequente de SC e refere-se ao hipercortisolismo, devido à secreção excessiva de hormônio adrenocorticotrófico por lesão hipofisária, possui sinais e sintomas variados e inespecíficos dificultando assim o seu diagnóstico. Seu tratamento inclui dentre cirurgia, radioterapia e farmacoterapia. A Doença de Cushing pode representar um grande risco de mortalidade e complicações cardiovasculares, quando associadas ao aumento de adiposidade visceral, resistência à insulina, hipertensão e hipercoagulabilidade. O conhecimento do hipercortisolismo e suas formas de manifestação evita diagnósticos tardios, aumento da mortalidade em decorrência do atraso no tratamento, complicações futuras decorrentes da doença e recidivas. Dessa forma, torna-se indispensável à propagação de informações sobre a doença e a publicação de novos estudos que apresentem desde as formas de manifestações até novas formas de identificação e tratamento da doença.

Referências

1. CUEVAS-RAMOS, D.; LIM, D. S. T.; FLESERIU, M. Update on medical treatment for Cushing's disease. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2016; 2(1): 16.
2. KOCHAR, I. S.; RAMACHANDRAN, S.; SETHI, A. A variable course of Cushing's disease in a 7 year old: diagnostic dilemma. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018; 31(11): 1285-1288.
3. VIEIRA-CORRÊA MARCELO, MOROTO DÉBORA, CARPENTIERI GIOVANNA, VERAS IGOR, KATER CLAUDIO E. The 4Ds of ectopic ACTH syndrome: diagnostic dilemmas of a difficult disease. *Bow. Endocrinol. Metab*. 2019; 63(2): 175-181.
4. BAUDUIN, S. E.; VAN DER WEE, N. J.; VAN DER WERFF, S. J. Structural brain abnormalities in Cushing's syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2018; 25(4): 285-289.
5. ZAIDI, H. A. et al. Root cause analysis of diagnostic and surgical failures in the treatment of suspected Cushing's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018; 53: 153-159.
6. DEBONO M, NEWELL-PRICE JD. Cushing's Syndrome: Where and How to Find It. *Front Horm Res*. 2016; 46:15-27.
7. WAGNER-BARTAK, NA, BAIOMY, A., HABRA, MA, MUKHI, SV, MORANI, AC, KORIVI, BR, ... ELSAYES, KM. Cushing's syndrome: diagnostic analysis and imaging features, with clinical and pathological correlation. *American Journal of Roentgenology*, 2017; . 209 (1), 19–32.
8. MAURICE F. et al. Cushing Syndrome Is Associated With Subclinical LV Dysfunction and Increased Epicardial Adipose Tissue. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018; 72(18): 2276-2277
9. BROERSEN, L. H. et al.; Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2018; 21(6): 631-641.
10. RAFF H; CARROLL T; Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J. Physiol*. 2015; 593 (3): 493-506.
11. TRITOS, NA; BILLER BMK. Current management of Cushing's disease. *J Intern Med*. 2019 Nov; 286 (5): 526-541.
12. LYNNETTE K. NIEMAN, M.D. Cushing's Syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(4): M33–M38.
13. HODES, A. et al. Mini-review of hair cortisol concentration for evaluation of Cushing syndrome. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 2018;13 (5):225-231.
14. ANDROULAKIS I, KALTSAS G, CHROUSOS MD. Pseudo-Cushing's states. *National Center for Biotechnology Information*. (2017)
15. FINDLING JW; RAFF H ; DIAGNÓSTICO DA DOENÇA ENDOCRINA: Differentiation of pathological / neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiological / non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *Eur J Endocrinol*. 2017; 176 (5): R205-R216.
16. ALBANI, A. et al. Pathogenesis of cushing disease: an update on the genetics of corticotropinomas. *Endocrine Practice* 2018; 24(10): 907-914.
17. CASTRO, M. A.; AZPIROZ, M. M. Two types of ectopic Cushing syndrome or a continuum? Review. *Pituitary*. 2018; 21 (5): 535-544.
18. HERNÁNDEZ-RAMÍREZ, LAURA C. ; STRATAKIS ,CONSTANTINE A. ; Genetics of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47 (2): 275-297.
19. ALBANI, A. et al. The USP 8 mutational status may predict long term remission in patients with Cushing's disease. *Clinical endocrinology*. 2018; 89 (4): 454-458.
20. SHEPARD MJ, MEHTA GU, XU Z, KANO H, et al. Technique of Whole-Sellar Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results from a Multicenter, International Cohort Study. *World Neurosurg*. 2018 Aug;116:e670-e679.

21. SHEPARD, M. J. et al. Technique of Whole-Sellar Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results from a Multicenter, International Cohort Study. *World neurosurgery*. 2018; 116: e670-e679.
22. MACHADO, MC et al . A review of Cushing's disease treatment by the Department of Neuroendocrinology of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018;62(1): 87-105.
23. TORRES, E; LEAL, CL; DÍAZ, SC; Tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing. *Rev Cubana Endocrinol.* 2014; 25(3): 206-215
24. UM AULINAS; VALASSI E; WEBB SM; Prognosis of patients treated for Cushing's syndrome. *Endocrinol Nutr.* 2014; 61 (1): 52-61.
25. BABINSKA, A. et al. Adipokine and cytokine levels in patients with adrenocortical cancer, subclinical Cushing's syndrome and healthy controls. *Steroids.* 2018; 140:39-44.
26. WEBB SM; VALASSI E; Cushing's syndrome morbidity and treatment impact. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47 (2): 299-311.