

AFYA CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPI
BACHARELADO EM MEDICINA

GERALDO ALVES DA SILVA NETO
JOÃO EVANDRO DE SOUSA SENA
RENAN SOUSA SILVA

ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS E REPERCUSSÕES NO SISTEMA NERVOSO
CENTRAL NA SÍNDROME DE CUSHING: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

TERESINA

2026

AFYA CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPI
BACHARELADO EM MEDICINA

GERALDO ALVES DA SILVA NETO
JOÃO EVANDRO DE SOUSA SENA
RENAN SOUSA SILVA

ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS E REPERCUSSÕES NO SISTEMA NERVOSO
CENTRAL NA SÍNDROME DE CUSHING: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho Científico de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Medicina do Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI como requisito parcial para obtenção do título de Médico(a).

Orientador: Prof. Dr. Antonio Gomes da Silva Neto

TERESINA

2026

FICHA CATALOGRÁFICA

S586d Silva Neto, Geraldo Alves da.

Alterações neuroendócrinas e repercussões no sistema nervoso central na síndrome de cushing: uma revisão integrativa / Geraldo Alves da Silva Neto; João Evandro de Sousa Sena; Renan Sousa Silva. – Teresina: UNINOVAFAPI, 2026.

Orientador (a): Profº. Drº. Antônio Gomes da Silva Neto. – UNINOVAFAPI, 2026.

21.p.; 23cm.

Trabalho de conclusão (Bacharelado em Medicina) – UNINOVAFAPI, Teresina, 2026.

1. Síndrome de cushing. 2. Doença de cushing. 3. Hiper cortisolismo. 4. Sistema nervoso central. 5. Neuropsiquiatria. I. Título. II. Sena, João Evandro de Sousa. III. Silva, Renan Sousa.

CDD 618.83

Catálogo na publicação
Francisco Renato Sampaio da Silva – CRB/1028

GERALDO ALVES DA SILVA NETO
JOÃO EVANDRO DE SOUSA SENA
RENAN SOUSA SILVA

**ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS E REPERCUSSÕES NO SISTEMA NERVOSO
CENTRAL NA SÍNDROME DE CUSHING: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho Científico de Curso apresentado ao curso de
Bacharelado em Medicina do Afya Centro
Universitário UNINOVAFAPI como requisito para
obtenção do título de Médico(a).

Aprovação em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente
ANTONIO GOMES DA SILVA NETO
Data: 24/06/2026 10:44:55-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Antonio Gomes da Silva Neto
Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI
Presidente



Documento assinado digitalmente
ANTONIELLY CAMPINHO DOS REIS
Data: 24/06/2026 10:51:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Antonielly Campinho dos Reis
Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI
1º Examinador(a)



Documento assinado digitalmente
FRANCILIO DE CARVALHO OLIVEIRA
Data: 24/06/2026 11:07:39-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Francilio de Carvalho Oliveira
Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI
2º Examinador(a)

TERESINA

AGRADECIMENTOS

A Deus, por conceder força, sabedoria e perseverança ao longo desta caminhada, guiando nossos passos nos momentos de dificuldade e permitindo a concretização desta etapa acadêmica.

Às nossas famílias, pelo amor, apoio constante e incentivo durante toda a trajetória de formação. Cada esforço realizado foi sustentado pela confiança e pelo cuidado de vocês.

Aos amigos, pela companhia, compreensão e pelos momentos de apoio que tornaram essa jornada mais significativa.

Ao Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI, pela formação acadêmica e pelas oportunidades de crescimento pessoal e profissional proporcionadas ao longo do curso de Medicina.

Ao orientador, Prof. Dr. Antonio Gomes da Silva Neto, pela orientação, disponibilidade e contribuição essencial para a realização deste trabalho.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste estudo e para nossa formação médica, nossos sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
OBJETIVOS	10
MÉTODO	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSSÃO.	16
CONCLUSÃO.	20
REFERÊNCIAS.....	21
ANEXOS.....	23

ARTIGO CIENTÍFICO

ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS E REPERCUSSÕES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA SÍNDROME DE CUSHING: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Autores:

Geraldo Alves da Silva Neto¹

João Evandro de Sousa Sena²

Renan Sousa Silva³

Antonio Gomes da Silva Neto⁴

RESUMO

A Síndrome de Cushing corresponde ao conjunto de manifestações clínicas decorrentes da exposição crônica ao excesso de cortisol, enquanto a Doença de Cushing representa uma etiologia específica da síndrome, caracterizada por hipercortisolismo ACTH-dependente secundário a adenoma hipofisário produtor de ACTH. Essa distinção conceitual é essencial para interpretar adequadamente as repercussões sistêmicas, neurológicas e psiquiátricas do hipercortisolismo. O presente estudo teve como objetivo descrever as alterações neuroendócrinas e suas repercussões sobre o sistema nervoso central associadas à Síndrome de Cushing, com ênfase na Doença de Cushing quando os estudos avaliavam especificamente pacientes com adenoma corticotrófico. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com base nas diretrizes PRISMA e na estratégia PICO, com artigos indexados nas bases de dados PubMed e na Biblioteca Virtual em Saúde, publicados entre 2020 e 2026. Foram incluídos estudos que abordassem hipercortisolismo endógeno, alterações cerebrais, manifestações cognitivas, sintomas psiquiátricos, diagnóstico ou tratamento relacionados à Síndrome de Cushing e/ou à Doença de Cushing. Os resultados demonstraram associação entre hipercortisolismo crônico e déficits de memória, atenção, função executiva, humor e qualidade de vida, além de alterações estruturais e funcionais, como redução do volume hipocampal, atrofia cortical, alterações na substância branca e mudanças na conectividade cerebral. Parte dessas alterações pode persistir mesmo após o tratamento e a remissão bioquímica. Conclui-se que a Síndrome de Cushing, especialmente em sua forma hipofisária, exerce impacto relevante sobre o sistema nervoso central, exigindo diagnóstico precoce, controle hormonal adequado e acompanhamento multidisciplinar.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing; Doença de Cushing; Hipercortisolismo; Sistema Nervoso Central; Neuropsiquiatria.

ABSTRACT

Cushing's syndrome comprises the set of clinical manifestations resulting from chronic exposure to excess cortisol, whilst Cushing's disease represents a specific etiology of the syndrome, characterized by ACTH-dependent hypercortisolism secondary to an ACTH-producing pituitary adenoma. This conceptual distinction is essential for the proper interpretation of the systemic, neurological, and psychiatric repercussions of hypercortisolism. The objective of this study was to describe the neuroendocrine changes and their effects on the central nervous system associated with Cushing's syndrome, with an emphasis on Cushing's disease when the studies specifically evaluated patients with corticotropic adenomas. This is an integrative literature review conducted in accordance with PRISMA guidelines and the PICO strategy, using articles indexed in PubMed and the Virtual Health Library, published between 2020 and 2026. Studies addressing endogenous hypercortisolism, brain alterations, cognitive manifestations, psychiatric symptoms, diagnosis, or treatment related to Cushing's syndrome and/or Cushing's disease were included. Results showed an association between chronic hypercortisolism and deficits in memory, attention, executive function, mood, and quality of life, as well as structural and functional alterations, such as reduced hippocampal volume, cortical atrophy, white matter changes, and altered brain connectivity. Some changes may persist even after treatment and biochemical remission. In conclusion, Cushing's syndrome, particularly its pituitary form, has a relevant impact on the central nervous system, requiring early diagnosis, adequate hormonal control, and multidisciplinary follow-up.

Keywords: Cushing's Syndrome; Cushing's Disease; Hypercortisolism; Central Nervous System; Neuropsychiatry.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cushing (SC) é caracterizada pela exposição crônica a níveis elevados de cortisol, podendo decorrer de causas exógenas, como uso prolongado de glicocorticoides ou de causas endógenas. Entre as causas endógenas, incluem-se a Doença de Cushing (DC), definida como hipercortisolismo ACTH-dependente secundário a adenoma hipofisário produtor de ACTH, a secreção ectópica de ACTH e os tumores adrenais produtores de cortisol. Portanto, SC e DC não são sinônimos: a DC é uma etiologia específica da SC.

O cortisol exerce funções fisiológicas essenciais, incluindo regulação do metabolismo glicídico, proteico e lipídico, modulação da resposta inflamatória e participação no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Entretanto, quando presente em excesso de forma sustentada, o hipercortisolismo promove alterações metabólicas, cardiovasculares, imunológicas, musculoesqueléticas, neurológicas e psiquiátricas, comprometendo a qualidade de vida e aumentando a morbimortalidade dos pacientes.

As repercussões do hipercortisolismo sobre o sistema nervoso central têm recebido atenção crescente. Receptores de glicocorticoides estão presentes em áreas relacionadas à memória, emoção e função executiva, como hipocampo, amígdala, córtex pré-frontal e sistema límbico. Por isso, pacientes com SC e DC podem apresentar depressão, ansiedade, alterações do sono, déficits de atenção, prejuízos de memória, redução de velocidade de processamento e, em casos menos frequentes, sintomas psicóticos ou maniformes.

Estudos de neuroimagem demonstram que o excesso crônico de cortisol pode estar associado à redução do volume hipocampal, atrofia cortical, alterações em substância branca e modificações de conectividade funcional. Embora parte dessas alterações possa melhorar após o controle hormonal, evidências indicam que sintomas cognitivos e psiquiátricos podem persistir mesmo após a remissão bioquímica, sugerindo dano cerebral parcialmente reversível ou sequelas neurofuncionais prolongadas.

Diante disso, torna-se relevante revisar a literatura sobre as alterações neuroendócrinas e as repercussões no sistema nervoso central em pacientes com SC, destacando a DC quando os achados se referem especificamente à etiologia hipofisária. A distinção adequada entre os dois termos permite maior precisão científica, evita interpretações equivocadas e contribui para uma abordagem diagnóstica e terapêutica coerente com a etiologia do hipercortisolismo.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

Descrever as alterações neuroendócrinas e as repercussões sobre o sistema nervoso central associadas à Síndrome de Cushing.

Objetivos específicos:

1. Identificar manifestações cognitivas, emocionais e psiquiátricas associadas ao hipercortisolismo crônico;
2. Descrever alterações estruturais e funcionais do sistema nervoso central relatadas em estudos de neuroimagem;
3. Apresentar os principais métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas relacionados à SC, respeitando a etiologia do hipercortisolismo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que permite reunir, sintetizar e analisar evidências disponíveis sobre determinado tema de forma sistemática. A revisão foi conduzida com base nos princípios do PRISMA e estruturada pela estratégia PICO, modelo indicado para revisões qualitativas e integrativas por organizar a pergunta de pesquisa a partir dos componentes População, Interesse e Contexto. A escolha do PICO foi metodologicamente mais adequada que o PICO, pois este estudo não compara intervenções clínicas específicas, mas descreve alterações neuroendócrinas e repercussões sobre o sistema nervoso central em um contexto clínico definido.

A pergunta norteadora foi definida da seguinte forma: em pacientes adultos com Síndrome de Cushing endógena e/ou Doença de Cushing, quais alterações estruturais, funcionais, cognitivas e psiquiátricas do sistema nervoso central são descritas na literatura, considerando o contexto do diagnóstico, do tratamento e da duração da exposição ao hipercortisolismo?

Quadro 1 – Estratégia PICO utilizada para delimitação metodológica da revisão.

Elemento PICO	Delimitação no estudo
P - População	Adultos com Síndrome de Cushing endógena e/ou Doença de Cushing. A Doença de Cushing foi tratada como subtipo da síndrome, restrita aos casos decorrentes de adenoma hipofisário produtor de ACTH.
I - Interesse	Alterações neuroendócrinas, estruturais, funcionais, cognitivas e psiquiátricas associadas ao hipercortisolismo crônico e às repercussões no sistema nervoso central.
Co - Contexto	Diagnóstico, tratamento, remissão bioquímica, persistência de sintomas e acompanhamento clínico de pacientes com SC/DC em estudos publicados entre 2020 e 2026.

Fonte: Elaboração dos autores, 2026.

Foram consultadas as bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando descritores controlados dos vocabulários MeSH e DeCS, combinados por operadores booleanos. As principais combinações foram: “Cushing Syndrome” AND “Brain”; “Cushing Disease” AND “Central Nervous System”; “Cushing Syndrome” AND “Neuropsychiatric”; “Cushing Syndrome” AND “Cognition”; “Cushing Disease” AND “Magnetic Resonance Imaging”; e “Cushing Syndrome” AND (Treatment OR Diagnosis). A busca foi realizada entre fevereiro e abril de 2026.

Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2026, disponíveis na íntegra, em português, inglês ou espanhol, que abordassem diretamente a Síndrome de Cushing endógena

e/ou a Doença de Cushing em associação com pelo menos um dos seguintes eixos: alterações neuroendócrinas, manifestações neuropsiquiátricas, alterações cerebrais estruturais ou funcionais, cognição, humor, conectividade cerebral, diagnóstico, tratamento, remissão ou persistência de sintomas. Foram aceitos estudos observacionais, revisões sistemáticas, consensos, revisões narrativas de relevância conceitual ou clínica direta, estudos de neuroimagem, estudos clínicos e relatos de caso apenas quando apresentavam relação direta com o problema de pesquisa.

Foram excluídos estudos duplicados, publicações indisponíveis na íntegra, resumos de congresso, cartas ao editor, dissertações, teses, estudos com metodologia insuficientemente descrita, estudos exclusivamente pediátricos, trabalhos sobre hipercortisolismo exógeno ou iatrogênico sem relação com SC/DC endógena, publicações focadas apenas em alterações sistêmicas sem interface com o sistema nervoso central, artigos apenas tangenciais ao tema e textos que não permitiam extração de dados relevantes para os componentes População, Interesse e Contexto. Revisões narrativas foram excluídas quando não apresentavam pertinência direta ao problema de pesquisa, sendo mantidas apenas quando contribuíam de forma objetiva para a compreensão conceitual, diagnóstica ou clínica da SC/DC.

A seleção dos estudos ocorreu em etapas sucessivas: identificação dos registros nas bases de dados, aplicação de filtros automáticos, remoção de duplicatas, triagem por título e resumo, avaliação do texto completo e definição dos estudos centrais. Os dados extraídos foram organizados segundo autor, ano, título, objetivo, método, público-alvo, limitações e principais achados. Quando houve divergência na elegibilidade, a decisão foi tomada por consenso entre os revisores, priorizando a pertinência ao eixo SC/DC e Sistema Nervoso Central (SNC).

RESULTADOS

A busca inicial identificou 4.394 registros nas bases consultadas. Após aplicação dos filtros de período, idioma, disponibilidade de texto completo e relação temática, 3.326 registros foram excluídos, permanecendo 1.068 registros para triagem. Em seguida, 126 duplicatas foram removidas, restando 942 registros únicos. Na leitura de títulos e resumos, 846 registros foram excluídos por ausência de relação direta com SC/DC e sistema nervoso central, abordagem exclusivamente sistêmica, população incompatível, desenho inadequado ou caráter tangencial. Assim, 96 textos foram avaliados na íntegra. Nessa etapa, 83 publicações foram excluídas por não atenderem completamente aos critérios PICO, por não apresentarem dados extraíveis sobre alterações neuroendócrinas/neuropsiquiátricas ou por tratarem apenas de aspectos diagnósticos e terapêuticos sem conexão com o SNC. Ao final, 13 estudos foram considerados centrais para compor a síntese da revisão, além de referências complementares utilizadas apenas para fundamentação conceitual, diagnóstica e terapêutica.

Quadro 2 – Etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

Etapas da filtragem	Número de registros/artigos	Justificativa
Identificação inicial	4.394	Registros localizados nas bases PubMed e BVS.
Exclusão por filtros automáticos	3.326 excluídos; 1.068 restantes	Período, idioma, texto completo e relação temática inicial.
Remoção de duplicatas	126 excluídos; 942 restantes	Registros repetidos entre bases ou estratégias de busca.
Triagem por título e resumo	846 excluídos; 96 restantes	Ausência de relação direta com SC/DC e SNC, população incompatível, estudos tangenciais ou desenho inadequado.
Leitura integral	83 excluídos; 13 incluídos	Não atendimento completo aos critérios PICO ou ausência de dados extraíveis para os objetivos da revisão.
Síntese final	13 estudos centrais	Artigos utilizados na tabela de resultados e na discussão principal.

Fonte: Elaboração dos autores, 2026.

Os estudos centrais incluídos abordaram diferentes dimensões do tema: manifestações neuropsicológicas e emocionais em pacientes com SC; alterações estruturais e funcionais em neuroimagem; consensos diagnósticos e terapêuticos; SC cíclica; manifestações psiquiátricas; biomarcadores neuronais; alterações de conectividade cerebral; e consequências clínicas persistentes após remissão.

De modo geral, os achados indicaram associação entre hipercortisolismo crônico e prejuízos de memória, atenção, função executiva, humor, sono e qualidade de vida. Também foram descritas alterações cerebrais, incluindo redução de volume hipocampal, atrofia cortical,

alterações em substância branca, mudanças de conectividade e alterações moleculares relacionadas à neuroplasticidade. A persistência de sintomas após remissão bioquímica foi um achado recorrente.

Tabela 1 – Principais estudos sobre alterações neuroendócrinas e repercussões no sistema nervoso central associadas à Síndrome de Cushing e à Doença de Cushing (2020–2026).

Autor/ano	Título	Objetivo	Método / público / limitação	Principais achados
Na <i>et al.</i> , 2020	Neuropsychological and Emotional Functioning in Patients with Cushing’s Syndrome	Avaliar o funcionamento neuropsicológico e emocional em pacientes com SC.	Estudo observacional com adultos com SC; amostra reduzida e heterogênea.	Deficits de atenção, memória e sintomas depressivos/ansiosos, com impacto funcional.
Chen <i>et al.</i> , 2020	Detrimental Effects of Hypercortisolism on Brain Structure and Related Risk Factors	Investigar alterações estruturais cerebrais associadas ao hipercortisolismo em DC.	Estudo com ressonância magnética; pacientes com DC; seguimento limitado.	Atrofia cerebral e alterações de substância branca, com reversibilidade parcial após correção do hipercortisolismo.
Fleseriu <i>et al.</i> , 2021	Consensus on Diagnosis and Management of Cushing’s Disease	Atualizar recomendações diagnósticas e terapêuticas para DC.	Consenso internacional da Pituitary Society; evidência clínica e opinião de especialistas.	Padronização de diagnóstico, tratamento, seguimento e abordagem multidisciplinar da DC.
Cai <i>et al.</i> , 2022	Mechanism, Diagnosis, and Treatment of Cyclic Cushing’s Syndrome	Descrever mecanismos, diagnóstico e tratamento da SC cíclica.	Revisão narrativa; limitação por escassez de estudos prospectivos.	A secreção intermitente de cortisol dificulta o diagnóstico e exige acompanhamento prolongado.
Daya <i>et al.</i> , 2022	Neuropsychiatric Symptoms in a Patient with Cushing’s Syndrome	Relatar manifestações neuropsiquiátricas associadas à SC.	Relato de caso; baixa capacidade de generalização.	Psicose e sintomas maniformes podem ocorrer e simular transtornos psiquiátricos primários.
Feng <i>et al.</i> , 2023	Dynamic Functional Connectivity Changes Associated with Psychiatric Traits and Cognitive Deficits in Cushing’s Disease	Avaliar conectividade funcional dinâmica e relação com sintomas psiquiátricos/cognitivos na DC.	Estudo de neuroimagem funcional; amostra relativamente pequena.	Alterações de conectividade funcional se associaram a déficits cognitivos e traços psiquiátricos.
Papakokkinou; Ragnarsson, 2023	Functional Brain Alterations in Cushing’s Syndrome	Descrever alterações funcionais cerebrais associadas à SC.	Revisão com foco em neuroimagem funcional.	Deficits cognitivos e afetivos podem persistir após remissão bioquímica.
Jiang <i>et al.</i> , 2023	Irreversible Alterations of Susceptibility in Cushing’s Disease	Avaliar alterações cerebrais antes e após remissão da DC.	Estudo longitudinal com QSM; amostra limitada.	Alterações de susceptibilidade em regiões cerebrais sugerem efeitos parcialmente irreversíveis.
Puglisi <i>et al.</i> , 2024	Long-Term Consequences of Cushing Syndrome: A Systematic Literature Review	Sintetizar consequências persistentes da SC após tratamento/remissão.	Revisão sistemática; heterogeneidade entre estudos incluídos.	Comorbidades metabólicas, cardiovasculares, musculoesqueléticas, cognitivas e de humor podem persistir.
Ramalho <i>et al.</i> , 2024	Deleterious Effects of Endogenous Hypercortisolism on Brain Structure: What Do We Know?	Avaliar a influência do hipercortisolismo endógeno na estrutura cerebral.	Revisão de síntese com foco em neuroimagem estrutural.	Atrofia cortical e alterações em regiões frontais/parieto-occipitais associadas ao hipercortisolismo.
Shang <i>et al.</i> , 2024	Chronic Hypercortisolism Disrupts the Principal Functional Gradient in Cushing’s Disease	Investigar alterações de conectômica e transcriptômica associadas à DC.	Estudo de neuroimagem multimodal; aplicabilidade clínica ainda limitada.	Houve desorganização de gradientes funcionais cerebrais relacionada ao hipercortisolismo crônico.
Katragadda <i>et al.</i> , 2025	Cognitive Decline in Cushing’s Syndrome: A Systematic Review	Comparar alterações cognitivas, psiquiátricas e estruturais em SC/DC.	Revisão sistemática; heterogeneidade metodológica.	Déficits cognitivos e alterações estruturais permanecem relevantes antes e após o tratamento.
Pagliarini <i>et al.</i> , 2025	Circulating Neuronal Exosome Cargo as Biomarkers of Neuroplasticity in Cushing’s Syndrome	Avaliar biomarcadores de neuroplasticidade em exossomos neuronais circulantes na SC.	Estudo translacional; amostra reduzida e necessidade de validação externa.	O conteúdo exossomal pode refletir disfunção de neuroplasticidade e auxiliar monitoramento futuro.

Fonte: Elaboração dos autores, 2026.

DISCUSSÃO

A SC é um distúrbio multissistêmico que afeta tanto o metabolismo quanto o sistema endócrino e estruturas cerebrais, causando atrofia cerebral nos lobos frontal e parieto-occipital, além de déficits neuropsiquiátricos. Pacientes com SC tiveram alterações como índice de massa corporal (IMC), pressão arterial sistólica, HbA1c, colesterol total, LDL e triglicerídeos, além de maior prevalência de hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e hipocalcemia (Ramalho *et al.*, 2024). Tal estudo analisou uma pesquisa sob a ótica do dano cerebral, convergindo com autores como Chen *et al.* e Jiang *et al.*, ao relatar um processo de abordagem mais sintética por se voltar à estrutura cerebral em detrimento dos efeitos deletérios sistêmicos da SC.

A Síndrome de Cushing está frequentemente associada a tumores hipofisários ou adrenais e apresenta importantes repercussões neuropsiquiátricas, mesmo após a remissão bioquímica da doença. Pacientes com SC frequentemente manifestam depressão, ansiedade, somatização, alterações emocionais e déficits cognitivos, especialmente relacionados à atenção sustentada, memória visual e verbal, função visuoespacial e velocidade de processamento cognitivo. Esses achados sugerem comprometimento do córtex pré-frontal e de outras áreas cerebrais sensíveis ao excesso de cortisol (Na *et al.*, 2020). Diferentemente de Ramalho *et al.*, o estudo de Na *et al.* destacou-se pela realização de avaliação neuropsicológica direta dos pacientes.

O desenvolvimento da Síndrome de Cushing está associado à redução da neurogênese no hipocampo e a importantes prejuízos cognitivos e emocionais. Nesse contexto, Pagliarini *et al.* (2025) investigaram exossomos neuronais circulantes, estruturas capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e transportar microRNAs relacionados à neuroplasticidade cerebral. Os autores observaram, em pacientes com doença ativa, redução dos microRNAs miR-9 e miR-124a, além do aumento de miR-34a, miR-126, miR-146a e miR-223 quando comparados aos indivíduos saudáveis.

Esses microRNAs estão envolvidos em vias regulatórias da neurogênese, como Wnt e Notch, responsáveis pela proliferação, migração e diferenciação neuronal. Dessa forma, o estudo sugere que os exossomos neuronais podem atuar como biomarcadores não invasivos das alterações neuroplásticas associadas ao hipercortisolismo crônico. Além disso, os achados reforçam a relação entre o excesso de cortisol e os déficits cognitivos observados na Síndrome de Cushing, destacando a importância do diagnóstico precoce e da investigação de novos métodos de avaliação neurológica (Pagliarini *et al.*, 2025).

Já no estudo de caso observado em Alshalkhaty *et al.* (2025), foram avaliadas duas pacientes com alterações neuroendócrinas neoplásicas associadas a tumores neuroendócrinos (NETs). O primeiro caso avaliado se refere a uma mulher de 48 anos com tumor carcinoide brônquico de baixo grau associado à Síndrome de Cushing; o segundo, a uma mulher de 65 anos com NET gastroenteropancreático grau 1 no estômago, positivo para receptores de somatostatina (SSTRs).

A expressão desses receptores permite o uso do PET/CT com 68Ga-DOTATATE para diagnóstico e estadiamento tumoral. No primeiro caso, houve uptake cerebral confirmado como meningioma por ressonância magnética (RM), enquanto no segundo a captação não foi confirmada, sugerindo possível meningioma pequeno. Os autores destacam que o PET com 68Ga-DOTATATE pode ser mais sensível que a RM na detecção de lesões pequenas, embora apresente possibilidade de falsos positivos em estruturas venosas cerebrais, exigindo cautela diagnóstica e correlação clínico-radiológica (Alshalkhaty *et al.*, 2025).

Com isso, a captação cerebral incidental em pacientes com NETs pode representar meningiomas, metástases ou alterações vasculares benignas, tornando essencial a confirmação por exames complementares, especialmente RM, para evitar tratamentos agressivos desnecessários e garantir melhor manejo clínico. Esses achados descrevem uma condição incidental no cérebro baseada na Tomografia Computadorizada (TC), relacionando imagem com diagnóstico diferencial, a fim de fornecer melhor estadiamento clínico e um laudo adequado à patologia. Porém, a pesquisa não foi conclusiva quanto à SC sob primeira análise, em relação a estudos como Ramalho *et al.*, Na, Jiang *et al.* e Chen *et al.*, que tratam do hipercortisolismo primariamente. (Alshalkhaty *et al.*, 2025; Chen *et al.*, 2020; Jiang *et al.*, 2023)

Para melhor avaliação do hipercortisolismo encefálico, são utilizados exames de neuroimagem, como ressonância magnética estrutural e funcional, difusão tensorial (DTI) e testes neuropsicológicos. Pacientes com Síndrome de Cushing frequentemente apresentam depressão, ansiedade, fadiga, alterações do sono, memória e atenção. Mesmo após o tratamento, cerca de 25% a 90% dos pacientes continuam com sintomas cognitivos e psiquiátricos, sugerindo persistência da disfunção cerebral. Estudos demonstram redução do volume do hipocampo, córtex pré-frontal, cíngulo e cerebelo, além de alterações na substância branca e na conectividade cerebral. Embora parte dessas alterações seja reversível, muitos pacientes mantêm déficits neurológicos a longo prazo. Dessa forma, o excesso crônico de cortisol provoca danos importantes ao sistema nervoso central, impactando a cognição, o humor e a qualidade de vida (Pagliarini *et al.*, 2025).

Diante da investigação diagnóstica das complicações neurológicas, alterações estruturais cerebrais detectadas por ressonância magnética, como atrofia cerebral e hipersinais em substância branca, estão associadas ao hipercortisolismo crônico e a distúrbios metabólicos e cardiovasculares presentes na Síndrome de Cushing. Essas alterações se relacionam a déficits cognitivos, prejuízos de memória e atenção, além de maior risco cerebrovascular. Embora parte das lesões possa apresentar reversibilidade após o tratamento, muitos pacientes mantêm comprometimento neuropsicológico persistente, reforçando a importância do diagnóstico precoce e do controle da hipercortisolemia (Chen *et al.*, 2020). O estudo de Chen *et al.* se destacou pelo uso da ressonância magnética como principal método de avaliação das alterações encefálicas, semelhante aos achados de Ramalho *et al.* e Jiang *et al.*

Os estudos analisados convergem ao demonstrar que a Síndrome de Cushing representa uma condição endocrinológica complexa, associada, não apenas ao hipercortisolismo crônico, mas também a importantes repercussões metabólicas, neurológicas e psiquiátricas. Fleseriu *et al.* (2021) e Bezerra *et al.* (2024) enfatizam a necessidade de abordagem multidisciplinar e diagnóstico precoce, destacando o impacto da doença sobre morbimortalidade cardiovascular, alterações metabólicas e prejuízo na qualidade de vida.

De maneira semelhante, Savas *et al.* (2022) reforçam a dificuldade diagnóstica decorrente da sobreposição clínica com condições comuns, como obesidade, depressão e pseudo-Cushing, evidenciando que o reconhecimento adequado da doença depende da integração entre avaliação clínica, testes hormonais e exames de imagem. Em conjunto, os artigos demonstram consenso quanto à importância do rastreamento criterioso e do acompanhamento prolongado dos pacientes, mesmo após remissão bioquímica (Fleseriu *et al.*, 2021; Bezerra *et al.*, 2024)

Apesar dessas convergências, os trabalhos diferem significativamente quanto ao enfoque clínico e científico adotado. Enquanto Fleseriu *et al.* (2021) apresentam uma diretriz internacional voltada à padronização diagnóstica e terapêutica, Cai *et al.* (2022) direcionam sua análise especificamente à Síndrome de Cushing cíclica, ressaltando a dificuldade diagnóstica ocasionada pela secreção intermitente de cortisol.

Nesse contexto, o estudo evidencia que pacientes podem alternar períodos de hipercortisolismo e normalidade laboratorial, dificultando a confirmação diagnóstica por exames convencionais. Já Savas *et al.* (2022) ampliam essa discussão ao abordar métodos diagnósticos emergentes, como cortisol em cabelo e PET-CT com Gallium-68, enfatizando avanços tecnológicos capazes de melhorar a detecção de casos atípicos. Dessa forma, embora todos os

estudos abordem a Síndrome de Cushing sob perspectiva diagnóstica, cada um enfatiza aspectos específicos da heterogeneidade clínica e laboratorial da enfermidade.

Outro ponto em comum entre os estudos se refere às manifestações neuropsiquiátricas causadas pelo excesso crônico de cortisol. Daya *et al.* (2022) relataram um caso de psicose grave associada à Síndrome de Cushing, inicialmente confundida com transtorno psiquiátrico primário. Da mesma forma, Fleseriu *et al.* (2021), Bezerra *et al.* (2024) e Savas *et al.* (2022) destacam que a doença pode causar alterações cognitivas, emocionais e psiquiátricas persistentes, além de dificultar o diagnóstico diferencial com pseudo-Cushing. Assim, a Síndrome de Cushing deve ser compreendida como uma condição endocrinológica com importantes repercussões neurológicas e psiquiátricas.

Em Bezerra *et al.* (2024) discutiram a relação hormonal da Síndrome de Cushing associada aos avanços diagnósticos e terapêuticos, abordando exames hormonais, métodos de imagem, cirurgia, terapia medicamentosa e radioterapia. O estudo apresentou semelhanças com Fleseriu *et al.* (2021) e Savas *et al.* (2022) ao enfatizar a importância do diagnóstico precoce e da abordagem multidisciplinar no manejo da doença. Entretanto, Bezerra *et al.* (2024) desenvolveram uma análise mais ampla e bibliográfica, voltada à revisão geral das estratégias diagnósticas e terapêuticas disponíveis.

Por sua vez, Fleseriu *et al.* (2021) elaboraram um consenso internacional sobre diagnóstico e manejo da Síndrome de Cushing, estabelecendo recomendações clínicas relacionadas a exames laboratoriais, métodos de imagem, cirurgia, tratamento medicamentoso e seguimento dos pacientes. Diferentemente de Bezerra *et al.* (2024), o estudo apresentou caráter mais normativo e direcionado à prática clínica. Já Cai *et al.* (2022) revisaram especificamente a Síndrome de Cushing cíclica, destacando a secreção intermitente de cortisol como fator responsável pela dificuldade diagnóstica e pela necessidade de acompanhamento prolongado, mantendo semelhança com Fleseriu *et al.* (2021) ao abordar diagnóstico e tratamento da patologia.

O tratamento da Síndrome de Cushing envolve o controle da exposição crônica ao excesso de cortisol, principal característica da doença. Para isso, o diagnóstico deve associar sinais clínicos e exames laboratoriais, como cortisol urinário de 24 horas, teste de supressão com dexametasona e dosagem de ACTH, permitindo identificar a etiologia, o estadiamento e possíveis complicações da enfermidade. A abordagem terapêutica inclui medidas voltadas tanto para o controle do hipercortisolismo endógeno quanto para o manejo das manifestações sistêmicas associadas à síndrome (Fleseriu *et al.*, 2021; Bezerra *et al.*, 2024).

Entre as principais complicações, destaca-se a osteoporose, causada pela perda

progressiva da densidade mineral óssea e pelo aumento do risco de fraturas. Nesse contexto, Lazaroto *et al.* (2024) ressaltam a importância do uso de bifosfonatos, vitamina D, cálcio e, em alguns casos, terapias anabólicas, como a teriparatida, associadas ao tratamento da causa de base por meio de cirurgia, adrenalectomia ou medicamentos inibidores da produção de cortisol. O estudo enfatiza a necessidade de acompanhamento individualizado e monitoramento bioquímico contínuo. Diferentemente de Ramalho *et al.* (2024) e Na *et al.* (2020), a pesquisa de Lazaroto *et al.* (2024) priorizou as complicações sistêmicas e o manejo clínico da osteoporose, sem foco específico nas alterações cerebrais da doença.

CONCLUSÃO

Os estudos analisados demonstraram que o hipercortisolismo crônico presente na Síndrome de Cushing e, em especial, na Doença de Cushing quando a etiologia é hipofisária, está associado a importantes alterações neuroendócrinas e repercussões sobre o sistema nervoso central. Foram descritos prejuízos cognitivos, alterações de humor, sintomas psiquiátricos, déficits de memória, redução da atenção e comprometimento da qualidade de vida.

Também foram descritas alterações estruturais e funcionais em neuroimagem, como redução do volume hipocampal, atrofia cortical, alterações em substância branca e mudanças de conectividade cerebral. Embora o tratamento e a remissão bioquímica possam melhorar parte dessas manifestações, sintomas neuropsiquiátricos persistentes são relatados em parcela dos pacientes, indicando que o dano cerebral pode ser parcialmente reversível ou persistente.

Conclui-se que a distinção entre Síndrome de Cushing e Doença de Cushing é indispensável para a adequada interpretação científica do tema. A SC deve ser utilizada como termo geral para o estado clínico decorrente do hipercortisolismo, enquanto a DC deve ser reservada aos casos decorrentes de adenoma hipofisário produtor de ACTH. O diagnóstico precoce, o controle hormonal individualizado e o acompanhamento multidisciplinar são fundamentais para reduzir complicações e melhorar o prognóstico clínico, cognitivo e funcional dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- BEZERRA, L. M. R. Abordagens diagnósticas e terapêuticas da Síndrome de Cushing: uma revisão bibliográfica de literatura. RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar, v. 5, n. 3, p. e535060, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.47820/recima21.v5i3.5060>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- CAI, Y. *et al.* Mechanism, diagnosis, and treatment of cyclic Cushing's syndrome: a review. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, art. 883812, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.883812>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- CHEN, Y. *et al.* Detrimental effects of hypercortisolism on brain structure and related risk factors. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 12708, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68166-0>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- DAYA, R. *et al.* Neuropsychiatric symptoms in a patient with Cushing's syndrome. *South African Journal of Psychiatry*, v. 28, p. 1706, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.4102/sajpsychiatry.v28i0.1706>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- FENG, Z. *et al.* Dynamic functional connectivity changes associated with psychiatric traits and cognitive deficits in Cushing's disease. *Translational Psychiatry*, v. 13, n. 1, p. 300, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02615-y>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- FLESERIU, M. *et al.* Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 9, n. 12, p. 847-875, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7). Acesso em: 14 jun. 2026.
- FRANKOWSKA, E.; KIDZIŃSKI, R.; ZIELIŃSKI, G. Assessment of brain and hippocampal volume in patients with Cushing's disease. *Endokrynologia Polska*, v. 73, n. 5, p. 823-830, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/EP.a2022.0062>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- JIANG, H. *et al.* Irreversible alterations of susceptibility in Cushing's disease: a longitudinal QSM study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 108, n. 8, p. 2007-2015, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad060>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- KATRAGADDA, A. *et al.* Cognitive decline in Cushing's syndrome: a systematic review. *Journal of Neuroendocrinology*, v. 37, n. 1, p. e13466, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jne.13466>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- KAIRYS, N.; ANASTASOPOULOU, C.; SCHWELL, A. Cushing disease. In: STATPEARLS. *Treasure Island: StatPearls Publishing*, 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448184/>. Acesso em: 10 abr. 2026.
- LAZAROTO, M. L. K. *et al.* Síndrome de Cushing e osteoporose. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 10, n. 8, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v10i8.15359>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- NA, S. Y. *et al.* Neuropsychological and emotional functioning in patients with Cushing's syndrome. *Behavioural Neurology*, v. 2020, p. 4064370, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/4064370>. Acesso em: 14 jun. 2026.

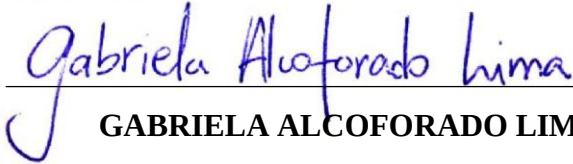
- PAGLIARINI, M. *et al.* Circulating neuronal exosome cargo as biomarkers of neuroplasticity in Cushing's syndrome. *Molecular Neurobiology*, v. 62, n. 10, p. 12498-12510, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05069-z>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- PAPAKOKKINO, E.; RAGNARSSON, O. Functional brain alterations in Cushing's syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, art. 1163482, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1163482>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- PUGLISI, S. *et al.* Long-term consequences of Cushing syndrome: a systematic literature review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 109, n. 3, p. e901-e919, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad453>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- RAMALHO, D. *et al.* Deleterious effects of endogenous hypercortisolism on brain structure: what do we know? *Annales d'Endocrinologie*, v. 85, n. 1, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.08.004>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- REINCKE, M.; FLESERIU, M. Cushing syndrome: a review. *JAMA*, v. 330, n. 2, p. 170-181, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11305>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- SAVAS, M. *et al.* Approach to the patient: diagnosis of Cushing syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 107, n. 11, p. 3162-3174, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac492>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- SHANG, G. *et al.* Chronic hypercortisolism disrupts the principal functional gradient in Cushing's disease: a multi-scale connectomics and transcriptomics study. *NeuroImage: Clinical*, v. 43, p. 103652, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2024.103652>. Acesso em: 14 jun. 2026.
- ZHANG, D. *et al.* Cushing's syndrome with nocardiosis: a case report and a systematic review of the literature. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, art. 640998, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.640998>. Acesso em: 14 jun. 2026.

ANEXOS

ANEXO I: DECLARAÇÃO DE REVISÃO DA TRADUÇÃO DO RESUMO

Eu, Gabriela Alcoforado Lima, portadora do Certificate of Proficiency in English, nível C2, fornecido pela Cambridge University, declaro para os devidos fins de direito que revisei a tradução para a língua Inglesa do resumo do artigo intitulado **ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS E REPERCUSSÕES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA SÍNDROME DE CUSHING: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**, de autoria de Geraldo Alves da Silva Neto, João Evandro de Sousa Sena e Renan Sousa Silva, apresentado ao curso de Medicina como requisito para obtenção do título de Médico.

Teresina – PI, 19 de Junho de 2026.



GABRIELA ALCOFORADO LIMA
Tradutora de Língua Inglesa

ANEXO II: DECLARAÇÃO DE REVISÃO ORTOGRÁFICA

DECLARAÇÃO DE REVISÃO ORTOGRÁFICA

Eu, Michelly Loiola Brandim , professora licenciada em Letras-Português pela Universidade Estadual do Piauí, devidamente reconhecida pelo Ministério de Educação, declaro para os devidos fins de direito que realizei a correção ortográfica do TCC “ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS E REPERCUSSÕES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA SÍNDROME DE CUSHING: UMA REVISÃO INTEGRATIVA” apresentado ao curso de Medicina como requisito para obtenção do título médico. Declaro ainda que o presente trabalho se encontra de acordo com as normas ortográficas e gramaticais vigentes.

Teresina, 18 de junho de 2026.



Documento assinado digitalmente

MICHELLY LOIOLA BRANDIM

Data: 18/06/2026 21:31:56-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

ANEXO III: RELATÓRIO DE PLÁGIO

