

MILENA DE OLIVEIRA MIRANDA

**EFEITO DO CORTISOL NO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO:
SÍNDROME DE CUSHING**

SÃO PAULO

2022

**EFEITO DO CORTISOL NO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO:
SÍNDROME DE CUSHING**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Universidade São Judas como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação da Profa Dra Karen Barbosa Müller.

**SÃO PAULO
2022**

RESUMO

A Síndrome de Cushing (SC) é uma condição rara que tem relação direta ao hipercortisolismo, e é uma patologia que abre margem para gravidez, situação em que o cortisol é capaz de ultrapassar a barreira placentária a afetar o neurodesenvolvimento, amadurecimento e desenvolvimento dos órgãos fetais (como rins, pulmão, coração, genitália), trazendo sequelas que podem perdurar por toda a vida. Este trabalho teve como objetivo aprofundar a ação do cortisol no desenvolvimento embrionário e suas consequências após o nascimento, associando o hipercortisolismo materno e sua influência na maturação tecidual e cerebral intra útero, além de abordar a patologia da SC associada com a gravidez. O método de pesquisa para elaboração deste estudo foi uma revisão da literatura com base na leitura de artigos e livros textos, e pôde-se concluir que é necessário medidas terapêuticas adequadas para o manejo de grávidas em condição de hipercortisolismo, e métodos que sejam eficazes para o diagnóstico precoce dessa condição, minimizando os efeitos colaterais para mãe e o bebê.

Palavras-chave: hipercortisolismo; Síndrome de Cushing; cortisol, neurodesenvolvimento; desenvolvimento embrionário.

1. INTRODUÇÃO

A concepção e geração de uma vida demanda esforço e adaptação do corpo feminino em prol do desenvolvimento do feto, e um dos principais hormônios atuantes no desenvolvimento embrionário é o cortisol. Diferente do que se popularizou, como sendo “o hormônio do estresse”, este trabalho abordará o quão significativo o cortisol materno é para a formação tecidual e neurológica do bebê, evidenciando seus efeitos ao longo da vida, para além do seu papel nos mecanismos de estresse (CAIMARI et al., 2016).

Muito além de sua atuação quando presente em níveis normais na circulação, existe a condição clínica do hipercortisolismo, e quando esta condição coexiste com a gestação pode gerar uma série de deficiências (neuronal, comportamental e tecidual) para o bebê, levando a sequelas para toda a vida. Já foi evidenciado uma maior propensão ao desenvolvimento de depressão, ansiedade, esquizofrenia, falta de atenção, déficit na memória durante a vida em bebês gerados com altos níveis de cortisol materno circulante (MESQUITA et al., 2009).

Um dos focos deste trabalho é a Síndrome de Cushing (SC), uma doença rara caracterizada pelo excesso de cortisol crônico circulante na corrente sanguínea devido à nódulos na adrenal ou na hipófise, e pontualmente pelo uso exacerbado de medicamentos glicocorticoides (DOMENICE; FRAGOSO; CASERTA, 2008). A SC, especialmente para mulheres portadoras de nódulos na adrenal, abre margem para a ocorrência de uma gestação em conjunto com a doença, já que envolve um aumento exclusivo de cortisol, pouco afetando os hormônios reprodutivos produzidos pela hipófise (KYRIAKOS et al., 2021).

Tendo em vista a importância do cortisol durante o desenvolvimento embrionário, e as possíveis consequências de sua elevação durante a gestação, este trabalho teve como objetivo aprofundar sua ação no desenvolvimento fetal e suas consequências após o nascimento, associando altos níveis de cortisol materno e sua influência na maturação tecidual e cerebral intra útero, além de abordar o quadro de desenvolvimento embrionário coincidente com a SC

situação rara, mas que pode elucidar o quadro de desenvolvimento embrionário coincidente com o hipercortisolismo.

2. METODOLOGIA

A elaboração desse artigo foi baseada numa revisão da literatura, com buscas de artigos realizadas nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e *Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED) no período de agosto a novembro de 2022. Livros texto também foram consultados para suporte nas definições e conceitos importantes.

Foram selecionados artigos publicados em língua portuguesa ou inglesa, e publicados a partir de 2002. Os termos norteadores para a pesquisa foram “*cortisol AND hypercortisolism*”, “*cortisol AND pregnancy*”, “*cortisol AND development AND human*”, “*Cushing syndrome*”; “*hypercortisolism*”, além dos correspondentes termos em português.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O CORTISOL

Hormônio é o nome empregado à toda substância química produzida por uma célula ou um conjunto de células, grande parte liberada na corrente sanguínea, que exerce sua função, de forma endócrina, em diferentes tecidos alvos e em baixas concentrações (SILVERTHORN, 7ª edição, 2017). A adeno-hipófise é um exemplo de glândula, responsável pela produção de seis diferentes tipos de hormônios: hormônio do crescimento (GH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), prolactina, hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), hormônio estimulador da tireoide (TSH), como demonstrado na Figura 1, sendo que todos eles têm sua produção regulada por hormônios produzidos em outra glândula, o hipotálamo. O hormônio liberador de corticotrofina (CRH) produzido no hipotálamo, estimula a produção do ACTH na

adeno-hipófise e este age no córtex adrenal produzindo o hormônio glicocorticóide cortisol (SILVERTHORN, 7ª edição, 2017).

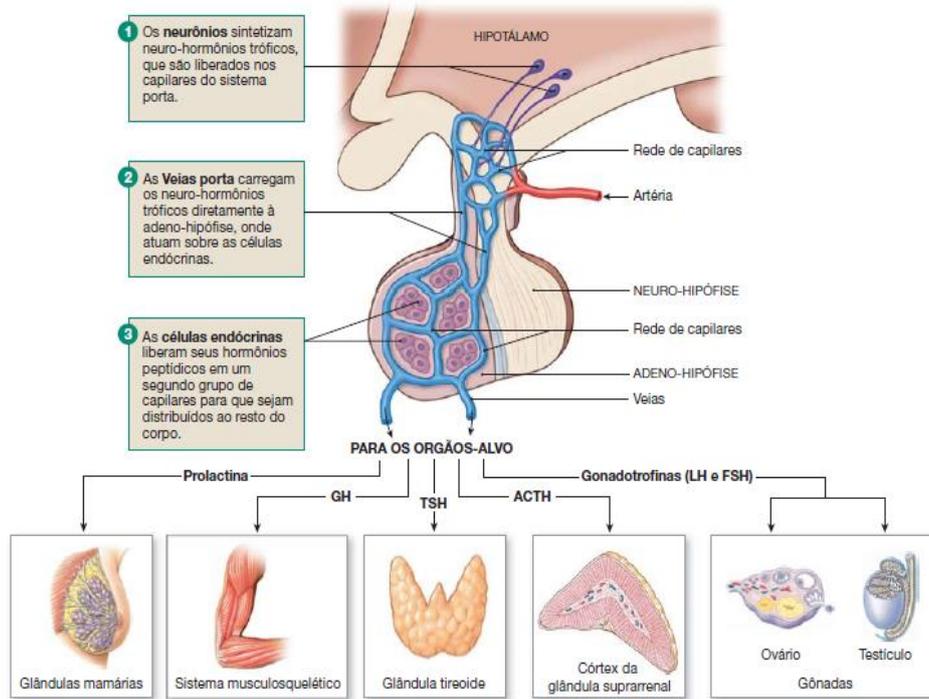


Figura 1: Produção de hormônios pela glândula hipófise. Fonte: Silverthorn, 7ªEdição, 2017.

O hormônio cortisol, produzido na zona fasciculada da glândula adrenal (BUSADA; CIDLOWSKI, 2017), como mostram as Figuras 2 e 3, tem um papel importante na regulação de algumas funções fisiológicas, como a resposta imune, o processo inflamatório, a concentração de glicose no sangue, a produção de energia, o controle da pressão arterial, o metabolismo (ROBERTS; MCWADE, 2021), a regulação do ciclo circadiano (CASTRO; MOREIRA, 2002) e o desenvolvimento mamário na gestação (SILVERTHORN, 7ª edição, 2017). Por ser um hormônio esteroide, não tem afinidade com o plasma (SILVERTHORN, 7ª edição, 2017), sendo assim, precisa do auxílio de uma proteína carregadora, chamada globulina de ligação do cortisol (CBG) , para circular pela corrente sanguínea e atingir seus tecidos alvo (BLAIR et al., 2017). Esse transporte mediado por proteínas plasmáticas protege o hormônio da degradação enzimática e prolonga o tempo de meia-vida da molécula, além de

sua concentração sanguínea servir de sistema retroalimentador para sua produção (SILVERTHORN, 7ª edição, 2017).

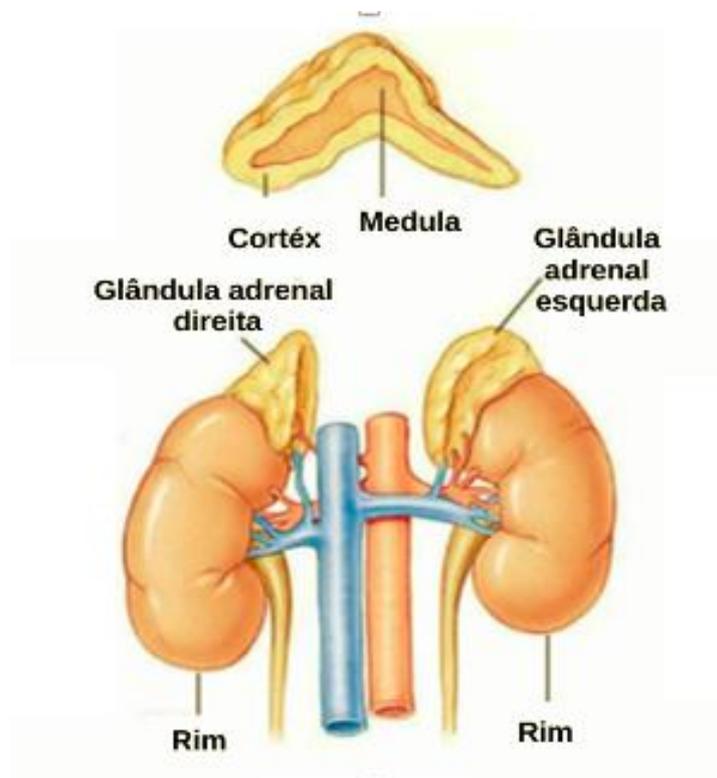


Figura 2: Localização da glândula adrenal.

Fonte: <https://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/adrenal.pdf>

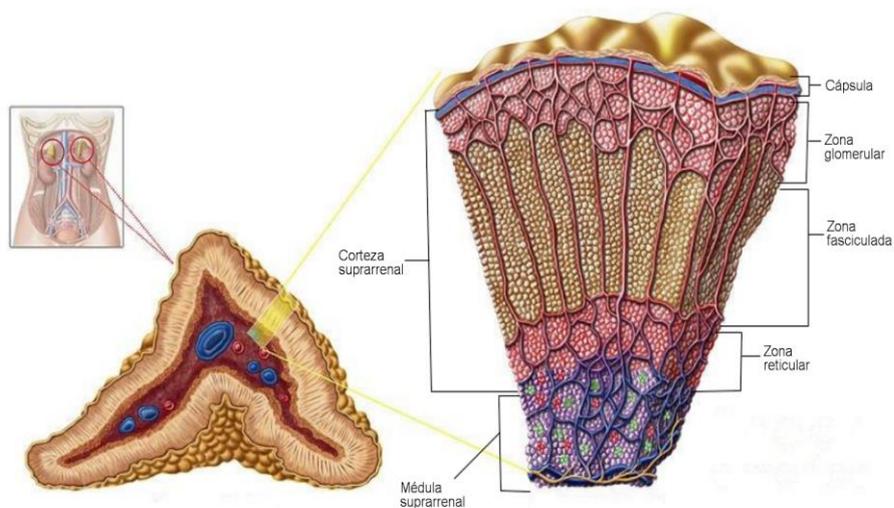


Figura 3: Amplificação do córtex adrenal.

Fonte: <https://www.sanarmed.com/resumo-sobre-glandulas-adrenais-anatomia-histologia-hormonios-e-doencas>

3.2 HIPERCORTISOLISMO

Hipercortisolismo é o termo empregado para descrever o aumento dos níveis do hormônio cortisol na corrente sanguínea. O organismo produzir uma quantidade maior de cortisol em momentos de estresse é comum, e esta condição é seguida de um *feedback* negativo para conter sua produção. Caso haja uma descompensação, uma falha deste *feedback* negativo, a tendência é que se perca o controle da produção de cortisol e o hormônio passe a circular em maior quantidade no sangue, como mostra a figura 4 (SILVERTHORN, 7ª edição, 2017; DOMENICE; FRAGOSO; CASERTA, 2008).

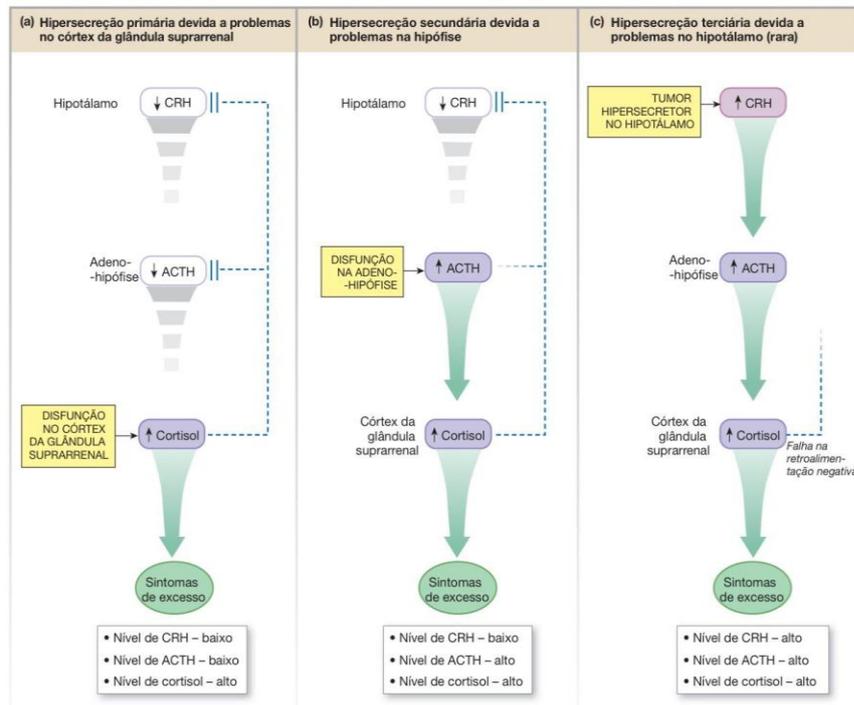


Figura 4: Hipercortisolismo. Fonte: Fonte: Silverthorn, 7ªEdição, 2017.

3.3 DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO E O PAPEL DO CORTISOL

Glicocorticoides (GCs) tem papel importante no desenvolvimento embrionário, como: produção de surfactantes nos pulmões; metabolismo de lipídios e carboidratos; crescimento e desenvolvimento muscular; respostas

imunes e neurodesenvolvimento, e este último reflete diretamente no desenvolvimento comportamental. Além disso, os GCs são hormônios pequenos e lipofílicos, tendo mais facilidade em ultrapassar as barreiras, dentre elas a hematoencefálica (MESQUITA et al., 2009). Durante o desenvolvimento embrionário existem “janelas críticas” de exposição do cérebro aos GCs, e dependendo da intensidade que o bebê é exposto a eles, é determinado o quão crítico serão os efeitos e prejuízo à saúde no decorrer da vida (BUSADA; CIDLOWSKI, 2017). É possível citar, como algumas das complicações decorrentes desta exposição: problemas pulmonares, metabólicos, cardiovasculares, resistência à insulina, doenças neurológicas e psiquiátricas (MESQUITA et al., 2009)

3.4 GRAVIDEZ E EXCESSO DE CORTISOL

O estado gravídico está normalmente associado a um aumento na produção de cortisol em pacientes saudáveis, já que este hormônio é de grande importância para o amadurecimento e desenvolvimento dos órgãos do feto como: pulmão, rim, coração, fígado e intestino, determinando inclusive a funcionalidade desses órgãos a longo prazo, até a vida adulta (MESQUITA et al., 2009).

A placenta é um dos tecidos que mais expressam receptores de GCs a partir da vigésima quarta semana de gestação, para auxiliar na maturação dos tecidos (BUSADA; CIDLOWSKI, 2017). Os níveis de cortisol circulantes na mãe são muito superiores à concentração que chega no feto, e esta “proteção” se dá graças a ação da enzima 11 β -hidroxilase 2, que converte o cortisol ativo em uma molécula inativa, a cortisona (MESQUITA et al. 2009; BUSADA; CIDLOWSKI, 2017). Esta enzima é expressa e está presente no sinciciotrofoblasto e no cérebro do bebê até metade da gestação, protegendo o feto da exposição a altas doses de GCs (BUSADA; CIDLOWSKI, 2017), depois deste período, sua expressão diminui. Porém essa inativação enzimática não é totalmente eficiente, porque o organismo do bebê tem capacidade limitada de degradar esses hormônios, além da enzima ter ação variada na placenta durante a gravidez, sendo assim o cortisol pode acabar atravessando a barreira materno-fetal,

podendo prejudicar o desenvolvimento tecidual, principalmente daqueles tecidos que têm alta taxa de mitose (proliferação e diferenciação), como o cérebro (MESQUITA et al., 2009).

O estresse pré-natal gera uma série de comprometimentos cerebrais; crianças desenvolvidas com níveis altos de cortisol podem ter humor e emocional afetado, comportamento exploratório reduzido, comportamento obsessivo com predisposição à dependência química na adolescência e vida adulta, transtornos psiquiátricos, como depressão, ansiedade e esquizofrenia, muitas vezes resultando em incapacidade cognitiva. Muitas dessas alterações são causadas porque o estresse na gestação gera fenótipos similares à depressão e ansiedade, reduz a expressão do receptor 5-HT_{1A} que regula a ação da dopamina e serotonina no cérebro (MEYER; NOVAK, 2020; MESQUITA et al., 2009). A serotonina é responsável por controlar dor, locomoção, sono-vigília, comportamentos emocionais e humor (depressão e comportamentos agressivos); já a dopamina controla centros de recompensa associados a comportamentos aditivos, como o córtex pré-frontal (SILVERTHORN, 7ª edição, 2017), o que gera um comportamento exploratório reduzido e desejo emocional diminuído, e justifica alterações comportamentais (MESQUITA et al., 2009).

Além disso, a exposição a altos níveis de cortisol, endógeno ou exógeno, no último trimestre da gestação afeta a estrutura e função do núcleo accumbens, diminuindo volume e número de suas células em conjunto com a diminuição da proliferação celular na área tegmental ventral. O núcleo accumbens faz parte do circuito límbico de recompensa, e a área tegmental ventral envia projeções de dopamina para o núcleo accumbens. Com a modificação estrutural e neuroquímicas (MESQUITA et al., 2009) desses dois campos cerebrais importantes para a ação da dopamina, e conseqüentemente, para a sensação de prazer percebida pelo encéfalo (SILVERTHORN, 7ª edição, 2017), ocorre um reforço da predisposição ao comportamento de busca de drogas na vida adulta (MESQUITA et al., 2009).

O hipocampo, outra importante área do sistema límbico, envolvido na aprendizagem e memória (BARBOT et al., 2020; SILVERTHORN, 7ª edição, 2017), também é afetado pelos altos níveis de GCs no início da gestação. Pode

ocorrer atrofia de hipocampo, caracterizada pela diminuição do número de neurônios e alterações nos dendritos e axônios desta região, afetando, além da memória e aprendizado, emoções e humor (MESQUITA et al., 2009).

Há um conceito amplo, e de fundamental importância no desenvolvimento embrionário, que é o da programação materno-fetal. Ao considerar o ambiente de programação alterado, como o desenvolvimento embrionário associado a condições de estresse pré-natal, entende-se que pode haver prejuízo de estruturação e funcionalidade de tecidos do bebê, e que pode resultar em danos que vão perdurar ao longo de toda a vida (NEMODA; SZYF, 2017; MESQUITA et al., 2009; MORSI; DEFRANCO; WITCHEL, 2018). Porém, apesar de todas as alterações potencialmente causadas ao feto pelo hipercortisolismo durante a fase pré-natal, já foi evidenciado que esse quadro pode ser revertido em um ambiente de reprogramação de eventos na vida pós-natal. Bebês que tiveram um ambiente materno pós-natal sem estresse e de maior acolhimento materno, tiveram redução dos efeitos e déficits induzidos pelo estresse pré-natal, além de aumento de massa corporal e de crescimento. Aprendizagem espacial e *feedback* negativo aos GCs se normalizaram, maturação cerebral e eventuais psicopatologias foram diminuídas, além de dificuldades na aprendizagem e memória não serem mais percebidas (MESQUITA et al., 2009). A Figura 5 apresenta a ação do cortisol nos três trimestres da gravidez, bem como seu papel no desenvolvimento cerebral do bebê.

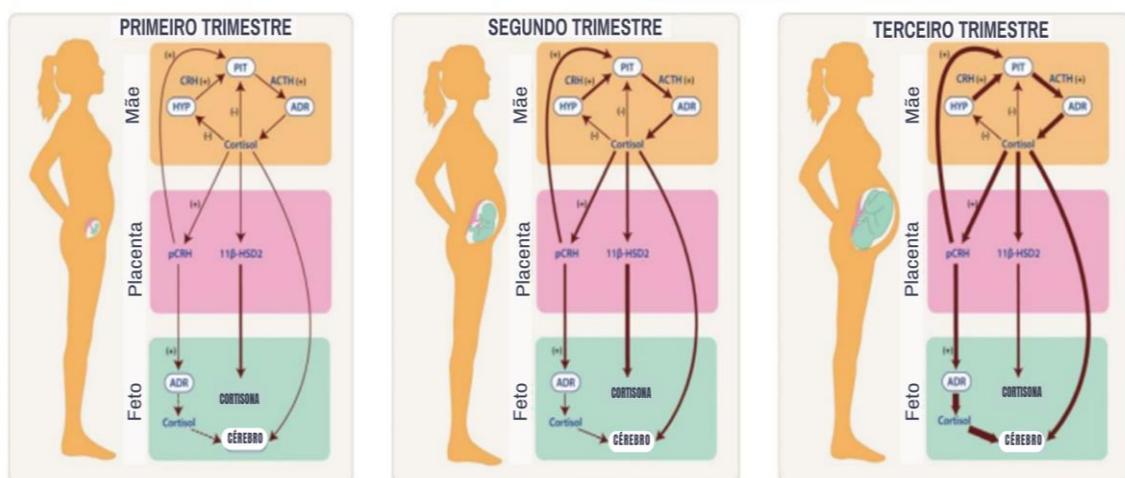


Figura 5: Ação do cortisol na placenta durante os 3 trimestres gestacionais. Fonte: MEYER; NOVAK, 2020.

3.5 SÍNDROME DE CUSHING

A SC é uma patologia rara e de bastante afinidade com o cortisol (DOMENICE; FRAGOSO; CASERTA, 2008), com incidência de 40-70 pessoas a cada milhão. Pode acometer homens, mas atinge principalmente mulheres adultas, com idade entre 30 e 50 anos (ANTONINI; FRAGOSO; LACROIX, 2004). Tem como principal fator desencadeante a exposição crônica a altos níveis de cortisol sérico, e este aumento de cortisol se dá normalmente em função de adenomas hipofisários ou adrenais, hiperplasias nodulares ou do uso descontrolado de medicamento glicocorticoides (BARBOT et al., 2020). A SC pode ser classificada como dependente ou independente do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH-dependente ou ACTH-independente). Os quadros ACTH-dependente tem vínculo íntimo com tumores na hipófise, que aumentam a produção do ACTH e por consequência aumentam a produção de cortisol; já os quadros ACTH-independentes têm associação com tumores na adrenal ou hiperplasias nodulares, que elevam a produção do cortisol pelo córtex adrenal, mesmo sem variação nos estímulos de ACTH (KYRIAKOS et al., 2021).

O hipercortisolismo presente na SC resulta na manifestação de sintomas clínicos bem característicos (Figura 6), como ganho de peso rápido, depósito de gordura na face (face em lua-cheia), na região interescapular (*bufallo hump*), nos escavados supra claviculares e obesidade central; estrias rosáceas, bochechas avermelhadas, face pletórica, restrição da força muscular proximal, fadiga, insulino resistência, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, imunodepressão, mudança rápida de humor, irritabilidade, depressão grave e psicose; nas mulheres o aumento de níveis de andrógenos pode levar a diminuição da libido e infertilidade, e nos homens impotência e diminuição da libido (GOMES et al., 2017).

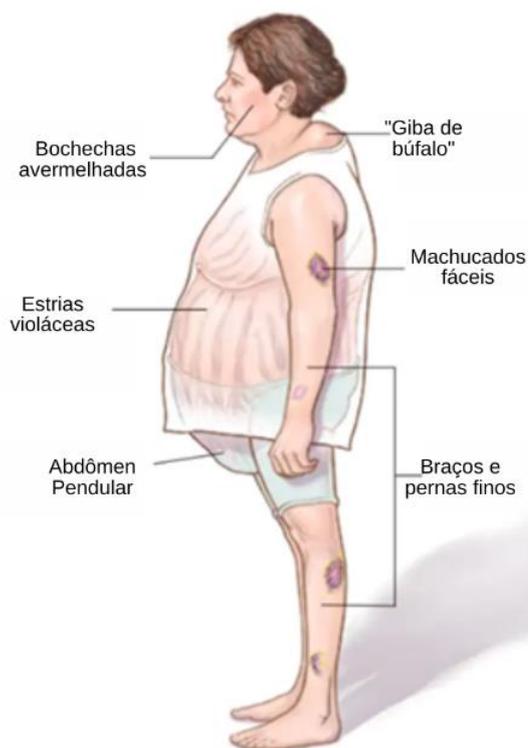


Figura 6: Manifestações físicas de um paciente portador de Síndrome de Cushing.
Fonte: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cushing-syndrome/symptoms-causes/syc-20351310#dialogId61509017>

3.6 DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE CUSHING

A partir do histórico do paciente e da suspeita clínica de SC, o primeiro passo na confirmação do diagnóstico é a realização de uma série de exames laboratoriais, que auxiliarão também na identificação de sua origem (hipófise ou adrenal), afastando quadros resultantes do uso exógeno de GCs. Normalmente os exames solicitados são a dosagem de ACTH e cortisol sérico e a dosagem de cortisol livre em urina de 24 horas e na secreção salivar. Porém, só os resultados laboratoriais, mesmo quando alterados, não são suficientes para fechar o diagnóstico de SC, para isso é necessário que se façam testes de estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (eixo HPA) de supressão e de estímulo de ACTH (CASTRO; MOREIRA, 2002). Os testes de eixo HPA normalmente são feitos com o emprego de dexametasona e do CRH. A dexametasona é um potente glicocorticoide sintético inibidor de ACTH, e seu uso

permite identificar se o paciente é portador de SC dependente ou independente de ACTH. Já o CRH estimula a secreção de ACTH pela pituitária anterior, e o aumento dos níveis de ACTH sérico após aplicação de CHR indicam SC ACTH-dependente (DOMENICE; FRAGOSO; CASERTA, 2008; CASTRO; MOREIRA, 2002).

Caso o paciente seja submetido a todas as etapas de exames clínicos laboratoriais, de testes do eixo HPA (JUNIOR et al., 2008), de exames de imagem, como tomografia computadorizada de abdome e ressonância magnética (DOMENICE; FRAGOSO; CASERTA, 2008), e ainda assim não tenha respostas conclusivas, é indicado que se faça o cateterismo dos seios petrosos inferiores (SPI), que é o local de excreção de ACTH pela hipófise. Neste teste, é inserido no paciente um cateter venoso até os seios petrosos e na sequência, recebe estímulos com CRH. São realizadas coletas de sangue via cateter após 1, 3, 5 e 10 minutos do estímulo de CRH e realiza-se determinação da concentração de ACTH. Esse teste é menos comum de ser solicitado, porém tem alta acurácia no diagnóstico e determinação da causa da SC (JUNIOR et al., 2008).

3.7 GRAVIDEZ E SÍNDROME DE CUSHING

Dados e pesquisas sobre a SC na gestação ainda são muito limitados, levando em consideração a raridade da doença e mais ainda a gestação concomitante (CAIMARI et al., 2016), porém, SC decorrente de adenoma na adrenal é o quadro com maior taxa de ocorrência de gravidez, e isso se deve ao fato do hipercortisolismo ser de forma isolada (KYRIAKOS et al., 2021), que apesar de levar ao hipogonadismo, possível infertilidade e a disfunção sexual, pode não afetar os hormônios reprodutivos femininos (FSH/LH), mantendo a ovulação e o desenvolvimento folicular normal; o mesmo já não ocorre com tumores hipofisários, que além do cortisol, também sensibiliza hormônios reprodutivos, aumenta produção de andrógenos e afeta toda a cadeia reprodutiva (CAIMARI et al., 2016). Temos também a SC gerada por conta da gestação, onde o hipercortisolismo é induzido por receptores desordenados de

LH e hCG, nessa condição a síndrome se resolve após o parto e é conhecida como síndrome de cushing transitório (CAIMARI et al., 2016).

Mulheres grávidas e portadoras de SC tendem a ter um aumento de cortisol da circulação, o que intensifica os efeitos colaterais para mãe e para o bebê (CAIMARI et al., 2016). A gestação associada à SC resulta também em maior risco para a gestante, com maior ocorrência de pré-eclâmpsia, morte materna, insuficiência cardíaca (KYRIAKOS et al., 2021), desenvolvimento de hipertensão arterial, diabetes mellitus gestacional, e para o bebê, causando morbidade fetal, como: parto prematuro, restrição de crescimento intraútero que resulta em baixo peso em qualquer período da gravidez (menor que 2500g), insuficiência adrenal, desconforto respiratório, sepse, hipertrofia do ventrículo esquerdo, virilização neonatal (CAIMARI et al., 2016), aborto espontâneo, morte intrauterina, dentre tantas outras complicações (KYRIAKOS et al., 2021).

O diagnóstico da SC na gravidez é muito delicado, uma vez que, por se tratar de uma síndrome rara, não há acordo em comum de como manejar a paciente nessa situação, além das manifestações clínicas da síndrome serem muito comuns à gestação normal, causando uma confusão na análise (CAIMARI et al., 2016). Assim como no diagnóstico de SC sem associação com gravidez, a análise laboratorial feita a partir da determinação do cortisol urinário, salivar noturno e ritmo circadiano do cortisol plasmático é considerado a abordagem mais eficiente para determinação do diagnóstico (CASTRO; MOREIRA, 2002), além do uso de ressonância magnética para verificar adenomas (DOMENICE; FRAGOSO; CASERTA, 2008), e em caso positivo de diagnóstico para SC a cirurgia é considerado o tratamento mais eficaz tanto para tumores na hipófise, quanto na adrenal (KYRIAKOS et al., 2021).

Grávidas tratadas cirurgicamente contra SC terão hipocortisolismo até o final da gestação, e aquelas que não adotaram tratamentos cirúrgicos ou que adotaram, mas não obtiveram sucesso, é recomendado acompanhamento medicamentoso durante a gestação metirapona, porém pode surgir efeitos adversos como hipertensão, pré-eclâmpsia e teratogenicidade, pois além de atravessar a barreira placentária o fármaco pode desregular a síntese de esteroides adrenais no bebê (KYRIAKOS et al., 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O cortisol tem funções na fisiologia humana que vão muito além do seu papel nos mecanismos de estresse, ele é de suma importância desde o desenvolvimento até o final da vida e é preciso ter atenção para que sua produção e seu funcionamento esteja dentro da normalidade para uma melhor qualidade de vida. É certo que sua descompensação gera uma série de sequelas, principalmente no desenvolvimento embrionário, e que muitas vezes esse prejuízo só é evidenciado na vida adulta, como depressão, ansiedade, esquizofrenia, dificuldade de aprendizado e memória e maior propensão ao uso de drogas.

Apesar de pouco explorado, devido a raridade, a condição gravídica concomitante a SC precisa de uma atenção maior da equipe médica e apoio de profissionais psicólogos para auxiliar a mãe e o bebê no tratamento durante e pós gestação, orientando a gestante sobre todo o cenário de exposição do feto a níveis elevados de cortisol e a importância de minimizar os efeitos colaterais no pós-parto. Este acompanhamento multiprofissional, e em especial o acompanhamento médico pode garantir um menor risco para mãe e o bebê durante a gestação, já que uma gestação associada ao hipercortisolismo é uma gestação considerada de risco. É de suma importância que haja métodos mais arrojados e rápidos para a detecção de SC junto da gravidez, garantindo um melhor prognóstico para a mãe e o bebê e a implementação de estratégias terapêuticas adequadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONINI, S. R.; FRAGOSO, M. C.; LACROIX, A.. Hiperplasia Adrenal Macronodular Independente de ACTH (AIMAH): aspectos clínicos e moleculares. **Arq Bras Endocrinol metab**, v.48, n. 5, p. 620-636, 2004.

BARBOT, M.; ZILIO M.; SCARONI, C.. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 34, p.1-23, 2020.

BLAIR, J.; ADAWAY, J.; KEEVIL, B.; ROSS, R.. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. **Wolters Kluwer Health**, v. 24, Edição 3, p. 161-168, 2017.

BUSADA, J. T.; CIDLOWSKI, J. A.; Mechanisms of Glucocorticoid Action During Development. **Current Topics in Developmental Biology**, v. 125, 2017.

CAIMARI, F.; VALASSI, E.; GARBAYO, P.; STEFFENSEN, C.; SANTOS, A.; CORCOY, R.; WEBB, S. M.. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. **Spinger Science**, 2016.

CASTRO, M.; MOREIRA, A. C.. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. **Arq Bras Endocrinol metab**, v.46, n. 1, p. 97-105, 2002.

DOMENICE, S.; FRAGOSO M. C. B. V.; CASERTA, N. M. G.. Síndrome de Cushing Independente do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH). **Associação Médica**, 2008.

GOMES, A.C.; NETO, L. L.; CARVALHO, M. R.; MARTINS, A. F.; BARREIROS, E.; NOBRE, E.; ARAGÜÉS, J. M.; BARREIROS, L.; VALE, S. D.; CAMPOS, J.; MASCARENHAS, M. R.; BUGALHO, M. J.. Cateterismo dos Seios Petrosos Inferiores na Síndrome de Cushing Dependente de Hormona Adrenocortitrofica:

Experiência de um Centro Terciário Português. **Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, Portugal, v. 12, n. 1, p. 9-13, 2017.

GOMES, L. G.; MENDONÇA B. B.; BACHEGA T. A. S. S.. Desenvolvimento de próstata em meninas com hiperplasia adrenal congênita: efeitos dos andrógenos intraútero ou inadequado controle hormonal pós-natal?. **Arq Bras Endocrinol metab**, v. 53, n. 6, p. 695-697, 2009.

JÚNIOR, P. P.; CALDAS, J. G. M. P.; BARBOSA, L. A.; JÚNIOR, A. T. S.; MACHADO, M. C. M.; SALGADO, L. R.. Cateterização dos Seios Petrosos Inferiores: aspectos técnicos. **Arq Bras Endocrinol metab**, v. 52, n. 4, p. 692-696, 2008.

KYRIAKOS, G.; FERMAKI P.; VOUTYRITSA, E.; PATSOURAS, A.; SANCHEZ, L. V. Q.; DAMASKOS, C.; STELIANIDI, A.; ALCARAZ, A. P.; ENTRENAS, P. P.; DIAMANTIS, E.. Cushing's syndrome in pregnancy: a review of reported cases. **Endokrynol Polska**, v. 72, n. 1, p. 64-72, 2021.

MESQUITA, A. R.; WEGERICH, Y.; PATCHEV, A. V.; OLIVEIRA, M.; LEÃO, P.; SOUSA, N.; ALMEIDA, O. F. F.. Glucocorticoids and neuro- and behavioural development. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 14, n. 3, p. 130-135, 2009.

MEYER, J. S.; NOVAK, M. A.. Assessment of prenatal stress-related cortisol exposure: focus on cortisol accumulation in hair and nails. **Developmental Psychobiology**, p. 1-28, 2020.

MORSI, A.; DEFRANCO, D.; WITCHEL, S.. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Fetus. **Research in Paediatrics**, v. 89, n. 5, p. 380-387, 2018.

NEMODA, Z.; SZYF, M.. Epigenetic Alterations and Prenatal Maternal Depression. **Birth Defects Research**, v. 109, n. 12, p. 888-897, 2017.

ROBERTS, C.; MC WADE, B.. Messengers of stress: Towards a cortisol sociology. **Wiley Online Library**, v. 43, Edição 4, p. 895-909, 2021.

SILVERTHORN, D. U.. Fisiologia Humana: Uma abordagem integrada. **Artmed**, Porto Alegre, 7ª Edição, 2017.

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento vai primeiro à Deus, por ter livrado a minha mãe da Síndrome de Cushing e abençoado a nossa família com a vinda da Sofia, apesar da gestação concomitante com o tumor;

Em segundo lugar agradeço a minha família, por ter me dado suporte pra eu poder finalizar a faculdade com sucesso;

E em terceiro, mas não menos importante, à minha professora e orientadora Karen Müller, que desde o início abraçou o trabalho como se fosse dela, orientou de maneira exemplar com todo carinho e paciência que alguém pode ter, e me incentivou a aprofundar num tema tão significativo para mim e pra minha família, minha eterna gratidão!